

Université de Montréal

**Plasticité intermodale chez le hamster énucléé à la naissance :
Études de la distribution des interneurones CaBPir dans les
cortex visuel et auditif primaires.**

par

Sébastien Desgent

Sciences Neurologiques, Département de Physiologie
Faculté de Médecine

Thèse présentée à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de Ph.D.
en Sciences Neurologiques

janvier, 2009

© Sébastien Desgent, 2009

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Cette thèse intitulée :

Plasticité intermodale chez le hamster énucléé à la naissance :
Études de la distribution des interneurons CaBPir dans les cortex
visuel et auditif primaires.

Présentée par :

Sébastien Desgent

a été évaluée par un jury composé des personnes suivantes :

.....
Dr Allan Smith, président rapporteur

.....
Dr. Maurice Ptito, directeur de recherche

.....
Dr. Denis Boire, codirecteur

.....
Dr Jean-François Bouchard, membre du jury

.....
Dr Douglas O. Frost, examinateur externe

.....
Dr. John F. Kalaska, représentant du doyen de la FES

RÉSUMÉ EN FRANÇAIS ET MOTS CLÉS

La période postnatale et l'expérience sensorielle sont critiques pour le développement du système visuel. Les interneurons inhibiteurs exprimant l'acide γ -aminobutyrique (GABA) jouent un rôle important dans le contrôle de l'activité neuronale, le raffinement et le traitement de l'information sensorielle qui parvient au cortex cérébral. Durant le développement, lorsque le cortex cérébral est très susceptible aux influences extrinsèques, le GABA agit dans la formation des périodes critiques de sensibilité ainsi que dans la plasticité dépendante de l'expérience. Ainsi, ce système inhibiteur servirait à ajuster le fonctionnement des aires sensorielles primaires selon les conditions spécifiques d'activité en provenance du milieu, des afférences corticales (thalamiques et autres) et de l'expérience sensorielle. Certaines études montrent que des différences dans la densité et la distribution de ces neurones inhibiteurs corticaux reflètent les caractéristiques fonctionnelles distinctes entre les différentes aires corticales.

La Parvalbumine (PV), la Calretinine (CR) et la Calbindine (CB) sont des protéines chélatrices du calcium (calcium binding proteins ou CaBPs) localisées dans différentes sous-populations d'interneurones GABAergiques corticaux. Ces protéines tamponnent le calcium intracellulaire de sorte qu'elles peuvent moduler différemment plusieurs fonctions neuronales, notamment l'aspect temporel des potentiels d'action, la transmission synaptique et la potentialisation à long terme. Plusieurs études récentes montrent que les interneurons immunoréactifs (ir) aux

CaBPs sont également très sensibles à l'expérience et à l'activité sensorielle durant le développement et chez l'adulte. Ainsi, ces neurones pourraient avoir un rôle crucial à jouer dans le phénomène de compensation ou de plasticité intermodale entre les cortex sensoriels primaires.

Chez le hamster (*Mesocricetus auratus*), l'énucléation à la naissance fait en sorte que le cortex visuel primaire peut être recruté par les autres modalités sensorielles, telles que le toucher et l'audition. Suite à cette privation oculaire, il y a établissement de projections ectopiques permanentes entre les collicules inférieurs (CI) et le corps genouillé latéral (CGL). Ceci a pour effet d'acheminer l'information auditive vers le cortex visuel primaire (V1) durant le développement postnatal. À l'aide de ce modèle, l'objectif général de ce projet de thèse est d'étudier l'influence et le rôle de l'activité sensorielle sur la distribution et l'organisation des interneurones corticaux immunoréactifs aux CaBPs dans les aires sensorielles visuelle et auditive primaires du hamster adulte. Les changements dans l'expression des CaBPs ont été déterminés d'une manière quantitative en évaluant les profils de distribution laminaire de ces neurones révélés par immunohistochimie.

Dans une première expérience, nous avons étudié la distribution laminaire des CaBPs dans les aires visuelle (V1) et auditive (A1) primaires chez le hamster normal adulte. Les neurones immunoréactifs à la PV et la CB, mais non à la CR, sont distribués différemment dans ces deux cortex primaires dédiés à une modalité sensorielle différente. Dans une deuxième étude, une comparaison a été effectuée entre des animaux contrôles et des

hamsters énucléés à la naissance. Cette étude montre que le cortex visuel primaire de ces animaux adopte une chimioarchitecture en PV similaire à celle du cortex auditif.

Nos recherches montrent donc qu'une suppression de l'activité visuelle à la naissance peut influencer l'expression des CaBPs dans l'aire V1 du hamster adulte. Ceci suggère également que le type d'activité des afférences en provenance d'autres modalités sensorielles peut moduler, en partie, une circuiterie corticale en CaBPs qui lui est propre dans le cortex hôte ou recruté. Ainsi, nos travaux appuient l'hypothèse selon laquelle il serait possible que certaines de ces sous-populations d'interneurones GABAergiques jouent un rôle crucial dans le phénomène de la plasticité intermodale.

Mots clés : Activité sensorielle, Calbindine, Calretinine, Énucléation à la naissance, Hamster, Néocortex, Parvalbumine, Plasticité intermodale, Système auditif, Système visuel.

ENGLISH SUMMARY AND KEYWORDS

The postnatal period and sensory experience are critical for the development of the visual system. The inhibitory interneurons expressing the γ -aminobutyric acid (GABA) play an important role in the control of neural activity, refinement and treatment of sensory information which reaches the cerebral cortex. During development, when the cerebral cortex is very likely to be influenced by extrinsic factors, GABA acts in the formation of critical period of receptivity as well as in experience dependent plasticity. Thus, this inhibitory system adjusts the functioning of the primary sensory areas according to the specific conditions of activity from the environment, cortical afferents (e.g. of thalamic origin), and sensory experience. Several studies show that differences in the distribution and density of these inhibitory interneurons tend to reflect functional discrepancies between the different neocortical areas.

Parvalbumin (PV), Calretinin (CR) and Calbindin (CB) are calcium-binding proteins (CaBPs) found in different sub-populations of GABAergic cortical interneurons. These proteins buffer intracellular calcium levels, which can in turn modulate several neural functions, notably the temporal aspect of action potentials, synaptic transmission and long-term potentiation. Several recent studies are showing that CaBPs immunoreactive (ir) interneurons are also very sensitive to experience and sensory activity during development and adulthood. Therefore, these neurons may have a critical role in intermodal plasticity or compensatory processes between primary sensory cortices.

In the hamster (*Mesocricetus auratus*), after enucleation at birth, the primary visual cortex can be recruited by other sensory modalities such as touch and audition. After this type of visual deprivation, there is establishment of permanent ectopic projections between the inferior colliculus (IC) and the lateral geniculate nucleus (LGN). This phenomenon leads to the rerouting of auditory information to the primary visual cortex (V1) during postnatal development. By using this animal model, the general objective of this thesis is to study the influence and the role of sensory activity on the distribution and organization of cortical interneurons that display immunoreactivity for CaBPs in the primary visual and auditory sensory areas in adult hamsters. Changes in the expression of CaBPs were quantitatively determined by assessing the laminar distribution profiles of cell bodies revealed by immunohistochemistry.

In the first experiment, we studied laminar distribution of CaBPs in the primary visual (V1) and auditory (A1) cortices of normal hamsters. PVir and CBir, but not CRir neurons, are distributed in a dissimilar fashion between the two primary cortices devoted to each sensory modality. In the second study, a comparison was performed between control animals and hamsters which were enucleated at birth. The results of this study show that the primary visual cortex of these animals adopts a PVir chemoarchitecture similar to that of the auditory cortex.

Our research shows that the abolition of visual activity at birth can influence the expression of CaBPs in V1 of the adult hamster. The present results also suggest that the type of activity in afferents from other sensory modalities can at least in part modulate the cortical circuitry of CaBPs in the

host or recruited cortex. Thus, our work supports the hypothesis that subpopulations of GABAergic interneurons may play a critical role in the intermodal cortical plasticity.

Key words: Sensory activity, Calbindin, Calretinin, Eucleation at birth, Hamster, Neocortex, Parvalbumin, Intermodal plasticity, Auditory system, Visual system.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ EN FRANÇAIS ET MOTS CLÉS	iii
ENGLISH SUMMARY AND KEY WORDS	vi
TABLE DES MATIÈRES	ix
LISTE DES TABLEAUX.....	xiii
LISTE DES FIGURES.....	xiv
LISTE DES ABRÉVIATIONS	xvii
DÉDICACES	xviii
REMERCIEMENTS.....	xix

CHAPITRE 1 : INTRODUCTION GÉNÉRALE.....	1
1.1 GÉNÉRALITÉS	2
1.2 LE CORTEX CÉRÉBRAL	3
1.2.1 ANATOMIE GÉNÉRALE DU NÉOCORTEX.....	4
1.2.2 NÉOCORTEX SENSORIELS VISUELS ET AUDITIFS.....	7
1.2.2.1 SURVOL DU SYSTÈME VISUEL.....	8
1.2.2.2 SURVOL DU SYSTÈME AUDITIF	10
1.2.2.3 L'INFLUENCE DES FACTEURS INTRINSÈQUES ET EXTRINSÈQUES SUR LE DÉVELOPPEMENT CORTICAL (PROTOMAP VS PROTOCORTEX).....	12
1.2.2.4 RÔLE DES AFFÉRENCES THALAMOCORTICALES SUR LE DÉVELOPPEMENT DU PHÉNOTYPE CORTICAL	17
1.2.2.5 LA PLASTICITÉ INTRAMODALE, INFLUENCES DE L'ENVIRONNEMENT ET DE L'ACTIVITÉ SENSORIELLE	19
1.3 PLASTICITÉ INTERMODALE ET MODIFICATIONS ANATOMO- FONCTIONNELLES CHEZ L'AVEUGLE.....	21
1.3.1 LE CORTEX VISUEL DE L'AVEUGLE	21
1.3.2 LA PLASTICITÉ INTERMODALE CHEZ L'ANIMAL	22
1.3.3 MÉCANISMES DE LA PLASTICITÉ INTERMODALE	26
1.4 LE HAMSTER COMME MODÈLE DE PLASTICITÉ INTERMODALE	30
1.4.1 SYSTÈME VISUEL DU HAMSTER.....	32
1.4.1.1 VOIES VISUELLES CHEZ LE HAMSTER	32
1.4.1.2 CORTEX VISUEL ET PROPRIÉTÉS PHYSIOLOGIQUES	34
1.4.2 PLASTICITÉ DU SYSTÈME VISUEL CHEZ LE HAMSTER.....	37
1.4.2.1 EFFET DE L'EXPÉRIENCE VISUELLE SUR LE SYSTÈME VISUEL DU HAMSTER NOUVEAU-NÉ	37
1.4.2.2 MODÈLE DU HAMSTER AVEC LÉSIONS COLLICULAIRES	38
1.4.2.3 MODÈLE DU HAMSTER ÉNUCLÉÉ.....	41

1.5 CIRCUITS GABAERGIQUES CORTICAUX	46
1.5.1 GÉNÉRALITÉS SUR LES INTERNEURONES GABAERGIQUES CORTICAUX	46
1.5.2 CLASSIFICATION DES INTERNEURONES INHIBITEURS CORTICAUX	48
1.5.3 L'EXPRESSION DES PROTÉINES CHÉLATRICES DU CALCIUM (CaBPs) DANS LES CIRCUITS GABAERGIQUES CORTICAUX	55
1.5.4 DÉVELOPPEMENT DES INTERNEURONES GABAERGIQUES CORTICAUX	60
1.5.5 RÔLES DU SYSTÈME INHIBITEUR DANS L'ÉTABLISSEMENT DES PROPRIÉTÉS DES AIRES SENSORIELLES PRIMAIRES	66
1.5.6 RÔLE DU SYSTÈME GABAERGIQUE DANS LA PLASTICITÉ DÉPENDANTE DE L'ACTIVITÉ SENSORIELLE ET LA FORMATION DES PÉRIODES CRITIQUES	70
1.5.7 EFFETS DE LA DÉPRIVATION SENSORIELLE SUR L'EXPRESSION DES CaBPs DANS LE CORTEX	79
 1.6 OBJECTIF ET HYPOTHÈSE	 83
1.6.1 PREMIÈRE ÉTUDE	84
1.6.2 DEUXIÈME ÉTUDE	85
 CHAPITRE 2 (ARTICLE 1): DISTRIBUTION OF CALCIUM BINDING PROTEINS IN VISUAL AND AUDITORY CORTICES OF HAMSTERS.	 86
ABSTRACT	88
INTRODUCTION	89
MATERIALS AND METHODS	92
RESULTS	95
DISCUSSION	101
REFERENCES	107
FIGURES AND TABLES CAPTIONS	118
FIGURES AND TABLES	122
 CHAPITRE 3 (ARTICLE 2): ALTERED EXPRESSION OF PARVALBUMIN AND CALBINDIN BY INTERNEURONS IN THE PRIMARY VISUAL CORTEX OF NEONATAL ENUCLEATED HAMSTERS	 132
ABSTRACT	134
INTRODUCTION	135
MATERIALS AND METHODS	138
RESULTS	145
DISCUSSION	150
ACKNOWLEDGEMENTS	158
REFERENCES	159
FIGURES AND TABLES CAPTIONS	177
FIGURES AND TABLES	180

CHAPITRE 4 : DISCUSSION	190
4.1 OBSERVATIONS GÉNÉRALES ET RÉSUMÉ DES RÉSULTATS	191
4.1.1 RAPPEL DES OBJECTIFS.....	191
4.1.2 ÉTUDES DES INTERNEURONES CaBPir DANS LE CORTEX VISUEL ET AUDITIF DU HAMSTER NORMAL.	191
4.1.3 ÉTUDES DE LA DISTRIBUTION DES INTERNEURONES CaBPir DANS LE CORTEX VISUEL ET AUDITIF DU HAMSTER ÉNUCLÉÉ.	192
4.2 IMPLICATION DE L'ACTIVITÉ SENSORIELLE DANS L'ARCHITECTURE DU CORTEX VISUEL DU HAMSTER AVEUGLE.....	194
4.2.1 LE MAINTIEN ANATOMIQUE DU CORTEX VISUEL ET AUDITIF: UN EFFET COMPENSATOIRE DE L'ÉNUCLÉATION?	194
4.2.2 DES DIFFÉRENCES DANS LA DISTRIBUTION LAMINAIRE DES INTERNEURONES CaBPir.....	199
4.2.2.1 DIFFÉRENCIATION ENTRE LES CORTEX VISUELS ET LE CORTEX AUDITIF CHEZ LE HAMSTER.	199
4.2.2.2 CHANGEMENTS DANS L'EXPRESSION DE CERTAINES CaBPs LOCALISÉES DANS DES COUCHES CORTICALES SPÉCIFIQUES DE V1 CHEZ LE HAMSTER ÉNUCLÉÉ À LA NAISSANCE.	201
4.3 PROJETS CONNEXES	216
4.3.1 L'EXPRESSION DES CaBPs CORTICALES CHEZ LE HAMSTER AVEC PROJECTIONS RÉTINIENNES ECTOPIQUES DANS LE NOYAU LP... ..	216
4.3.2 LOCALISATION DE L'ACTIVITÉ AUDITIVE CHEZ LE HAMSTER ÉNUCLÉÉ PAR L'ANALYSE DE L'EXPRESSION DES PROTÉINES C-FOS ET ZIF-268.	222
4.4 AVENUES FUTURES	224
4.4.1 IDÉES DÉCOULANT DE L'ÉTUDE DES CaBPs CHEZ LE HAMSTER NORMAL.....	224
4.4.1.1. CARACTÉRISATION SUPPLÉMENTAIRE DU PHÉNOTYPE NEUROCHIMIQUE DES INTERNEURONES CaBPir : CO-LOCALISATION AVEC CERTAINS NEUROPEPTIDES ET LE GABA.....	224
4.4.2 IDÉES DÉCOULANT DE L'ÉTUDE CHEZ LE HAMSTER ÉNUCLÉÉ .	226
4.4.2.1 DÉVELOPPEMENT DES INTERNEURONES GABAÉRIQUES CORTICAUX CHEZ LE HAMSTER.....	226
4.4.2.2 IDENTIFICATION DE L'ORIGINE DES CONNEXIONS AFFÉRENTES ET EFFÉRENTES DU CORTEX VISUEL CHEZ LE HAMSTER ÉNUCLÉÉ.	228
4.4.2.3 L'EXPRESSION DES CaBPs CORTICALES CHEZ LE HAMSTER SOURD, "RECONNECTÉ" ET ÉLEVÉ À L'OBSCURITÉ.....	229
CONCLUSION GÉNÉRALE	232
RÉFÉRENCES GÉNÉRALES	234

ANNEXE I : ACCORD DES COAUTEURS.....279

ARTICLE 1.....	280
ARTICLE 2.....	281
ARTICLE 3 (ANNEXE IV).....	282
ARTICLE 4 (ANNEXE V).....	283

ANNEXE II : ACCORD DES EDITEURS284

ARTICLE 1.....	285
ARTICLE 2.....	287
ARTICLE 3 (ANNEXE IV).....	288
ARTICLE 4 (ANNEXE V).....	290

ANNEXE III: AUTORISATION DE RÉDIGER PAR ARTICLES291**ANNEXE IV: REGIONAL ANALYSIS OF NEUROFILAMENT PROTEIN IMMUNOREACTIVITY IN THE HAMSTER'S NEOCORTEX.....296**

ABSTRACT	298
1. INTRODUCTION.....	299
2. MATERIALS AND METHODS.....	300
3. RESULTS	303
4. DISCUSSION.....	311
5. REFERENCES	321
FIGURES LEGENDS	330
FIGURES	333

ANNEXE V: SENSORY INPUT-BASED ADAPTATION AND BRAIN ARCHITECTURE.....344

ABSTRACT	346
REFERENCES.....	368
FIGURES LEGENDS	375
FIGURES	378

LISTE DES TABLEAUX**ARTICLE 1**

TABLE 1: MEAN \pm SEM OF NUMBERS OF IMMUNOREACTIVE CELLS PER LINEAR MILLIMETRE OF CORTEX IN EACH LAYER.	129
TABLE 2: THREE WAY ANOVA ANALYSIS TABLES FOR THE DIFFERENT TYPES OF CALCIUM BINDING PROTEIN-IMMUNOREACTIVE NEURONS POPULATIONS.....	130
TABLE 3: MEAN \pm SEM (%) FOR THE THREE MAIN DIFFERENT MORPHOLOGICAL TYPES OF CALCIUM BINDING PROTEIN-IMMUNOREACTIVE NEURONS.	131

ARTICLE 2

TABLE 1 : VOLUMES AND NEURONAL ESTIMATIONS DETAILS.	186
TABLE 2: THREE-WAY ANOVA WITH REPEATED MEASURES FOR CORTICAL AREA VOLUMES. AND TOTAL NEURONAL POPULATIONS.....	187
TABLE 3: MEAN \pm SEM OF NUMBER OF IMMUNOREACTIVE CELLS PER CUBIC MILLIMETRE OF CORTEX IN V1, V2M, V2L AND A1 FOR EACH CORTICAL LAYER IN CONTROL (NH) AND ENUCLEATED HAMSTERS (EH).....	188
TABLE 4: THREE-WAY ANOVA WITH REPEATED MEASURES DETAILS FOR LAMINAR DISTRIBUTION OF CaBPs INTERNEURONS.	189

LISTE DES FIGURES

INTRODUCTION

FIGURE 1.1 : CYTOARCHITECTURE DES DIFFÉRENTS TYPES DE CORTEX.....	4
FIGURE 1.2 : AIRES CYTOARCHITECTONIQUES DE BRODMANN	5
FIGURE 1.3 : PRINCIPALES AFFÉRENCES ET EFFÉRENCES DU NÉOCORTEX.....	5
FIGURE 1.4 : CLASSIFICATION DES FACTEURS GÉNÉRAUX GOUVERNANT L'ONTOGÉNÈSE ET LA PARCELLATION DES AIRES CORTICALES.....	13
FIGURE 1.5 : DEUX MODÈLES DE PARCELLISATION DU CORTEX LORS DU DÉVELOPPEMENT.....	14
FIGURE 1.6 : VOIES NEURONALES HYPOTHÉTIQUES QUI PERMETTRAIENT UNE INTÉGRATION MULTISENSORIELLE DANS LES AIRES SENSORIELLES PRIMAIRES.....	29
FIGURE 1.7 : REPRÉSENTATION SIMPLIFIÉE DES PROJECTIONS AFFÉRENTES DU SYSTÈME VISUEL ADULTE CHEZ LE HAMSTER NORMAL.....	34
FIGURE 1.8 : REPRÉSENTATION DU CHAMP VISUEL ET DE LA CARTE VISUOTOPIQUE DANS V1 DU HAMSTER NORMAL.....	36
FIGURE 1.9 : EXEMPLES DE PROJECTIONS RÉTINIENNES ECTOPIQUES DANS LE CGM (MG) AUDITIF.....	40
FIGURE 1.10 : SCHÉMA DE LA CONNECTIVITÉ ABERRANTE DANS LE SYSTÈME VISUEL ET AUDITIF SUITE À DIFFÉRENTS TYPES DE LÉSION CHEZ LE HAMSTER.....	42
FIGURE 1.11 : EFFETS ANATOMIQUES MACROSCOPIQUES SUITE À UNE ABLATION BILATÉRALE DES COUCHES SUPERFICIELLES DU CS OU DES YEUX.....	44
FIGURE 1.12 : CARACTÉRISTIQUES MORPHOLOGIQUES DES INTERNEURONES IHNIBITEURS.....	51
FIGURE 1.13 : EXPRESSION DES NEUROPEPTIDES ET DES CALCIUMS BINDING PROTEINS (CaBPs) DANS LES INTERNEURONES.....	53
FIGURE 1.14 : CARACTÉRISTIQUES DE NOMENCLATURE BIOCHIMIQUE.....	54
FIGURE 1.15 : DOMAINE DE TYPE EF DES CaBPs DANS LES INTERNEURONES.....	56
FIGURE 1.16 : SITES PROGÉNITEURS DES INTERNEURONES GABAERGIQUES CORTICAUX.....	62
FIGURE 1.17 : ÉCHELLE TEMPORELLE DU DÉVELOPPEMENT DES CIRCUITS GABAERGIQUES CORTICAUX.....	63
FIGURE 1.18 : RÔLE DES CELLULES FS DANS L'INHIBITION DE TYPE FEEDFORWARD ET LA MODULATION DES CHAMPS RÉCEPTEURS SENSORIELS.....	69
FIGURE 1.19 : CONTRÔLE DE L'ARCHITECTURE DES COLONNES DE DOMINANCE OCULAIRE DU CORTEX VISUEL PAR LES CIRCUITS INHIBITEURS CORTICAUX.....	74
FIGURE 1.20 : MATURATION POSTNATALE ET PLASTICITÉ DES RÉSEAUX INHIBITEURS PÉRISOMATIQUES DANS LES CORTEX SENSORIELS.....	78

ARTICLE 1

FIGURE 1: DISTRIBUTION OF PV _{ir} NEURONS.	122
FIGURE 2: MORPHOLOGICAL TYPES OF PV _{ir} NEURONS.	123
FIGURE 3: DISTRIBUTION OF CR _{ir} NEURONS.	124
FIGURE 4: MORPHOLOGICAL TYPES OF CR _{ir} NEURONS.	125
FIGURE 5: DISTRIBUTION OF CB _{ir} NEURONS.	126
FIGURE 6: MORPHOLOGICAL TYPES OF CB _{ir} NEURONS.	127
FIGURE 7: HISTOGRAMS OF THE LAMINAR DISTRIBUTIONS OF IMMUNOREACTIVE FOR PV _{ir} , CR _{ir} AND CB _{ir} NEURONS IN V1 AND A1 CORTICES OF THE HAMSTER.	128

ARTICLE 2

FIGURE 1: MACROSCOPIC EFFECTS OF NEONATAL ENUCLEATION.	180
FIGURE 2: OPTICAL FRACTIONATOR STEREOLOGICAL ANALYSIS RESULTS.....	181
FIGURE 3: IMMUNOSTAINING PATTERNS OF THE THREE CaBP _{ir} NEURONAL SUBPOPULATIONS IN V1 OF CONTROL AND ENUCLEATED HAMSTER.....	182
FIGURE 4: LAMINAR DISTRIBUTIONS OF PV _{ir} NEURONS IN V1, V2M, V2L AND A1.....	183
FIGURE 5: LAMINAR DISTRIBUTIONS OF CB _{ir} NEURONS IN V1, V2M, V2L AND A1.....	184
FIGURE 6: LAMINAR DISTRIBUTIONS OF CR _{ir} NEURONS IN V1, 2M, V2L AND A1.....	185

DISCUSSION

FIGURE 4.1 : RÉSULTATS DE L'ANALYSE STÉRÉOLOGIQUE À L'AIDE DE DISSECTEURS OPTIQUES DANS LES CORTEX VISUEL ET AUDITIF DES HAMSTERS NORMAUX EN COMPARAISON AVEC CEUX AYANT SUBI UNE LÉSION DU CS.	218
FIGURE 4.2 : DISTRIBUTION DES INTERNEURONES PV _{ir} DANS LES CORTEX VISUEL ET AUDITIF DES HAMSTERS NORMAUX EN COMPARAISON AVEC CEUX AYANT SUBI UNE LÉSION DU CS.	219
FIGURE 4.3 : DISTRIBUTION DES INTERNEURONES CB _{ir} DANS LES CORTEX VISUEL ET AUDITIF DES HAMSTERS NORMAUX EN COMPARAISON AVEC CEUX AYANT SUBI UNE LÉSION DU CS.	220
FIGURE 4.4 : DISTRIBUTION DES INTERNEURONES CR _{ir} DANS LES CORTEX VISUEL ET AUDITIF DES HAMSTERS NORMAUX EN COMPARAISON AVEC CEUX AYANT SUBI UNE LÉSION DU CS.	221
FIGURE 4.6 : EXEMPLES DE CO-LOCALISATION DE LA PV AVEC LA GAD 65/67 OU LA CB DANS LE CORTEX VISUEL PRIMAIRE DU HAMSTER.....	225

ANNEXE IV

FIGURE 1: IMMUNOHISTOCHEMICAL LOCALIZATION OF NEUROFILAMENT PROTEIN WITH THE MONOCLONAL ANTIBODY SMI-32.....	333
FIGURE 2: IMMUNOHISTOCHEMICAL LOCALIZATION OF NEUROFILAMENT PROTEIN WITH MONOCLONAL ANTIBODY SMI-32 IN THE HAMSTER CEREBELLUM.....	334
FIGURE 3: LAMINAR DISTRIBUTION OF NEUROFILAMENT PROTEIN-IMMUNOREACTIVE NEURONS IN ANTERIOR CINGULATE CORTICAL AREAS.....	335
FIGURE 4: EXPRESSION OF SMI-32 IN CINGULATE AND FRONTAL MOTOR CORTICES.....	336
FIGURE 5: EXPRESSION OF SMI-32 IN RETROSPLENIAL CORTEX.....	337
FIGURE 6: EXPRESSION OF SMI-32 IMMUNOREACTIVITY IN A SECTION THROUGH FRONTAL CORTICAL FIELDS.....	338
FIGURE 7: EXPRESSION OF SMI-32 IN PRIMARY (M1) AND IN SUPPLEMENTAL (M2) MOTOR CORTEX.....	339
FIGURE 8: EXPRESSION OF SMI-32 IMMUNOREACTIVITY IN THE TEMPORAL CORTEX.....	340
FIGURE 9: EXPRESSION OF SMI-32 IMMUNOREACTIVITY IN PARIETAL CORTICAL AREAS.....	341
FIGURE 10: LOW POWER PHOTOMICROGRAPH OF A SMI-32 IMMUNOSTAINED SECTION THROUGH TEMPORAL AND OCCIPITAL CORTEX.....	342
FIGURE 11: LAMINAR DISTRIBUTION OF NEUROFILAMENT PROTEIN-IMMUNOREACTIVE NEURONS IN PRIMARY VISUAL CORTEX (V1).....	343

ANNEXE V

FIGURE 1: INFLUENCES OF ENRICHED HOUSING.....	378
FIGURE 2: EFFECTS OF EYE DEPRIVATION ON THE FORMATION OF OCULAR DOMINANCE COLUMNS IN KITTENS.....	379
FIGURE 3: EFFECTS OF STRABISMUS IN CATS.....	380
FIGURE 4: PET RESULTS AFTER TRAINING IN BLIND AND NORMAL BLINDFOLDED CONTROLS.....	381
FIGURE 5: VISUAL PROPERTIES OF CELLS IN THE AUDITORY CORTEX OF REWIRED HAMSTERS.....	382
FIGURE 6: VISUALLY GUIDED BEHAVIOR OF REWIRED HAMSTERS.....	383
FIGURE 7: CONTRIBUTION OF THE REMAINING HEMISPHERE FOLLOWING HEMISPHERECTOMY IN HUMANS.....	384
FIGURE 8: HEMISPHERECTOMY STUDIES IN MONKEYS.....	385

LISTE DES ABRÉVIATIONS

A1	Aire auditive primaire
E	Jour embryonnaire
EB	Hamster énucléé à la naissance
CCK	Cholécystokinine
CE	Coefficient d'erreur
CGLd	Corps géniculé latéral dorsal
CGMd	Corps géniculé médian dorsal
CGMv	Corps géniculé médian ventral
CB	Calbindine
CaBP	Calcium binding protein
CI	Collicule inférieur
CR	Calrétinine
CS	Collicule supérieur
FS	Fast spiking interneuron
GABA	Acide gamma-amino butyrique
Ir	Immunoreactive
L	Noyau latéral du thalamus
LP	Noyau latéral postérieur
NH	Hamster normal
NPY	Neuropeptide Y
P	Jour postnatal
PC	Plaque corticale
PV	Parvalbumine
RSNP	Regular spiking non-pyramidal interneuron
SOM	Somatostatine
S1	Aire somatosensorielle primaire
SEM	Standard Error of the Mean
SP	Sous-plaque corticale
VIP	Peptide intestinal vasoactif
V1	Aire visuelle primaire
V2	Aires visuelles secondaires
V2L	Aire visuelle secondaire latérale
V2M	Aire visuelle secondaire médiane

DÉDICACES

Ad augusta per angusta

"The soul never thinks without a picture. "

Aristotle (384-322 BC)

"It is not the strongest of the species that survives, nor the most intelligent that survives. It is the one that is the most adaptable to change. "

Charles Darwin (1809-1882)

" If we could splice the nerves so that the excitation of the ear fed the brain centre concerned with seeing, and vice versa, we would hear the lightning and see the thunder"

William James (1842-1910)

REMERCIEMENTS

En premier lieu, j'aimerais sincèrement remercier mon directeur de recherche principal, le professeur Maurice Ptito principalement pour sa confiance, ses conseils positifs, son support moral et financier. Merci de m'avoir permis de faire une maîtrise et un passage direct au doctorat dans votre laboratoire. Il serait interminable d'énumérer ici en mots les raisons pour lesquelles je me considère privilégié d'avoir été dirigé par le docteur Ptito. Merci, professeur Ptito, d'avoir misé sur ce gaillard, lunatique et craintif que j'étais à l'époque. Merci d'avoir gardé le cap et investi autant dans des objets, projets et chirurgies exhaustives qui paraissaient a priori sans fin!

Je remercie également sans équivoque mon co-directeur, le docteur Denis Boire, qui a été pour moi une véritable source d'inspiration scientifique. Il a partagé avec moi les plaisirs du terrain, de l'expérimentation, du développement de protocoles expérimentaux et des statistiques. Sans le savoir et le mentorat soutenu du Dr Boire, des premiers instants à la fin de ce projet de recherche, cette thèse n'aurait jamais vu le jour. J'ai eu la chance d'échanger et de collaborer avec Denis, de qui j'ai appris énormément, tant au plan professionnel que personnel. Ce fut un réel plaisir de travailler avec lui. Malgré un horaire souvent très chargé, sa porte était toujours ouverte, son support inconditionnel et tangible. Il a été pour moi un directeur exceptionnel. Merci, Denis, pour cette passion scientifique qui émane de toi, les différentes opportunités de recherche avec ton équipe, ta rigueur scientifique, tes critiques constructives, ta compréhension, ton intégrité et ton riche mélange d'idées savantes et enrichissantes.

Je dois aussi souligner l'excellent travail de parrainage du Dr Christian Casanova et du Dr Elvire Vaucher, puis indirectement du Dr Jean-François Bouchard. Merci pour tous vos commentaires constructifs, vos encouragements et conseils judicieux qui ont grandement relevé la qualité de mes expériences et ma critique dans mes choix professionnels et personnels. Merci également pour le généreux partage de vos infrastructures, ainsi que toutes les possibilités de collaboration à différentes parties des projets de recherche au cours de cette thèse ou parallèlement à celle-ci.

I am grateful to Dr Douglas O. Frost for an invaluable contribution between 2001 and 2005 by showing me how to handle hamsters and the technical basis to perform neurosurgeries on these rodents. I now benefit every day from both his meticulous scientific and exceptional tutoring input. I would like to express him my sincere and deeply felt thanks.

Je veux prendre le temps de remercier des collègues érudits, loufoques, sportifs et merveilleux qui, au cours des sept dernières années, furent à la fois mes guides, mes confidents et mes compagnons dans le monde à la fois obscur et grandiose de la recherche. Merci mille fois, Anteneh Argaw, Dr Mark Burke, Annie Charpentier, Daniel-Robert Chebat, Geneviève Cyr, Florence Dotigny, Marie-Christine Gervais, Frédéric Huppé-Gourgues, Isabelle Matteau, Brian G. Ouellette, Marc Papia, Matthieu Vanni, Rachel Turcotte, Martin Villeneuve, Roland Yang, Nawal Zabouri et Dr Shahin Zangenehpour. Ce fut une expérience inoubliable d'avoir eu la chance de travailler avec vous tous. Je n'ose imaginer ce qu'aurait été mon séjour à l'École d'Optométrie de l'Université de Montréal

sans votre collaboration. Puisse ce lien rester pour toujours. Isabelle, Nawal et Florence, sincèrement merci d'avoir été à l'écoute de mes jérémiades sans réels fondements, de votre appui et pour vos commentaires éclairés dans les moments difficiles.

J'aimerais également remercier toute l'équipe des laboratoires de mon co-directeur Denis et du Dr Gilles Bronchti à L'Université du Québec à Trois-Rivières (UQTR). Un gros merci à Virginie Boucher, Nicole Chabot, Valérie Charbonneau, Marie-Ève Laramée et Robin Tremblay. Une vision originale et intègre du droit travail scientifique donne les réelles réponses et mène à l'excellence. Je vous remercie pour ces réponses constructives que vous m'avez offertes dans mon cheminement. Également merci pour l'accueil chaleureux que vous m'avez montré dans le dernier "*round*" de cette thèse. Je vous prie de recevoir mes félicitations pour la qualité de votre équipe, votre symbiose et votre dynamisme. Ce fut un pur plaisir de travailler avec vous.

Je tiens à remercier surtout et profondément ma famille : mon amour Véronique, mon fils Sacha, ma petite Janie, ma mère Nicole, mon père Jacques, ma belle mère Diane, mon oncle Maurice qui me sont tous très chers et qui m'ont toujours supporté dans mon cheminement. Ils ont tous fait preuve d'une attention, d'une générosité, d'une compréhension et d'une patience exceptionnelle face aux multiples revers de la vie de scientifique. Sincèrement merci de m'avoir laissé effectuer ce délire intellectuel, pour votre amour et l'acceptation de ce que je suis. Véronique mon amour, merci encore d'avoir su : partager la tempête de mon quotidien, si bien m'accompagner et m'aider lors des derniers sprints de

cette thèse. Pour tous les sacrifices que tu as pu faire pour moi je te dis mille mercis. Ce soutien et cet amour inconditionnel que nous partageons est unique et je vous le souhaite à tous.

Malgré toutes les embûches qui se sont présentées devant moi, les hamsters agressifs, les chirurgies exhaustives et les microscopes automatisés peu commodes que j'ai pu fréquenter durant ces sept dernières années, j'ai eu un réel plaisir à faire cette thèse avec vous tous. Nous travaillons tous très fort à gravir l'escalier infini de la recherche. Parfois, nous gravissons un palier pour en débouler une dizaine la semaine suivante, mais quand on prend le temps d'en rire et de travailler en équipe, cela fait toute la différence. Simplement merci à tous!

CHAPITRE 1 : INTRODUCTION GÉNÉRALE

1.1 Généralités

Déjà en 1749 le philosophe français Denis Diderot dans "Lettre sur les aveugles à l'usage de ceux qui voient" avança l'idée que la perte de la vision chez les gens aveugles pourrait engendrer une compensation se reflétant par un développement plus important des autres sens comme l'audition ou le toucher. Il rapportait l'habileté avec laquelle certaines personnes aveugles arrivaient à éviter des obstacles et à localiser des sons. William James en 1890 écrivait aussi que la perte d'un sens devrait promouvoir une capacité perceptuelle extraordinaire des autres sens. En effet, il existe aujourd'hui plusieurs rapports indiquant que les individus devenus aveugles tôt dans le développement démontrent souvent des capacités auditives et somatosensorielles supranormales comparativement aux sujets voyants (Lessard et al., 1998; Van Boven et al., 2000; Goldreich & Kanics, 2003; Gougoux et al., 2004; Voss et al., 2004; Doucet et al., 2005; Chebat et al., 2007). D'ailleurs, de plus en plus de recherches démontrent que le cerveau (principalement le cortex occipital), en l'absence de la vision, peut se réorganiser anatomiquement et fonctionnellement pour servir d'hôte à d'autres modalités sensorielles (Pascual-Leone & Hamilton, 2001; Bavelier & Neville, 2002; Merabet et al., 2005; Ptito & Kupers, 2005; Sadato, 2006; Noppeney, 2007; Ptito et al., 2008b).

Ce phénomène de plasticité intermodale a fait l'objet de nombreuses études dans les 25 dernières années. Afin de mieux comprendre les processus anatomo-fonctionnels impliqués dans cette capacité d'adaptation intermodale du cortex visuel primaire plusieurs modèles animaux ont été utilisés. La présente recherche porte sur les effets de la perte totale de la vision à la naissance sur le phénotype neurochimique de certains interneurons inhibiteurs des cortex visuels et auditifs du hamster. Certaines populations de cellules corticales inhibitrices semblent jouer un rôle dans le raffinement ontogénétique des circuits sensoriels corticaux, dans l'élaboration des propriétés physiologiques des neurones sensoriels et dans la plasticité corticale.

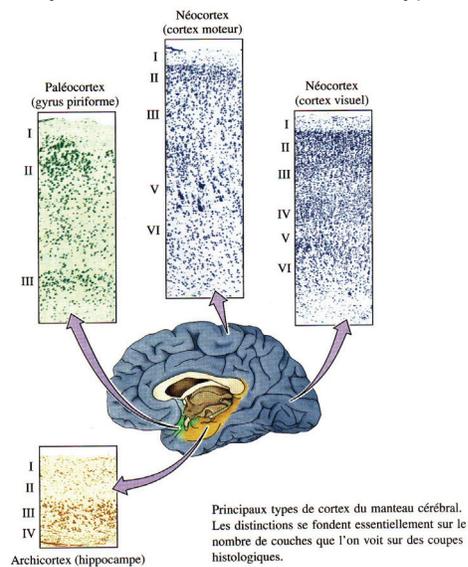
1.2 Le cortex cérébral

Le cortex cérébral est une structure laminée qui contient une grande diversité de neurones et de connexions locales et extrinsèques. En se basant sur ce plan organisationnel, le cortex cérébral peut être subdivisé en deux types : l'allocortex et l'isocortex, initialement décrit par Koribinian Brodmann (1909) et quelques années plus tard par Cécile et Oskar Vogt (1919). L'allocortex est constitué de l'archicortex (hippocampe, incluant le gyrus dentelé) qui est formé de trois couches cellulaires et du paléocortex (cortex olfactif, enthorinal et périamygdaloïde) qui contient trois à cinq couches de cellules. L'isocortex (ou le néocortex), phylogénétiquement plus jeune, est le plus important et forme la majorité du cortex cérébral correspondant à la partie la plus externe des hémisphères cérébraux, le télencéphale (**Voir Figure 1.1**) (Valverde et al., 2002; Aboitiz & Montiel, 2007).

1.2.1 Anatomie générale du néocortex

Le néocortex occupe environ 80 à 85% de la surface du cortex cérébral chez les primates et chez l'homme. Le néocortex est composé de plusieurs aires corticales qui sont définies par une variété de critères dont les distinctions architectoniques, l'organisation topographique, les propriétés des réponses neuronales, ainsi que les patrons de connexions corticales et sous-corticales. Au début du 20^{ème} siècle, Brodmann (1909) établit une carte cytoarchitectonique de 52 aires corticales distinctes chez l'humain qui ont été étoffées plus tard par l'avènement de nouvelles méthodes histologiques, notamment la myéloarchitecture et la chimioarchitecture (e.g: l'expression de protéines, neurotransmetteurs, récepteurs etc.) (Voir **Figure 1.2**) (Kaas, 1987,2006; Purves, 2008).

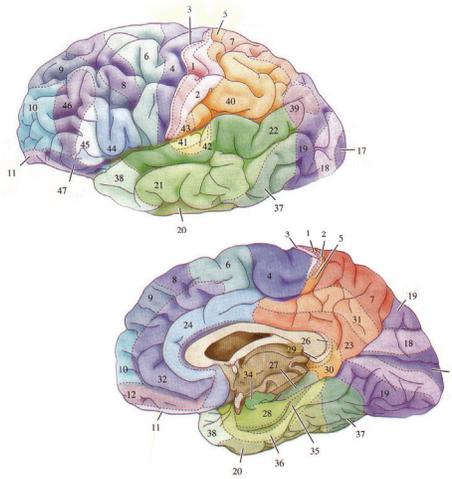
FIGURE 1.1 : Cytoarchitecture des différents types de cortex.



L'épaisseur de chaque couche corticale varie selon la fonction de l'aire corticale.

Tirée de : Purves et al., 2008.

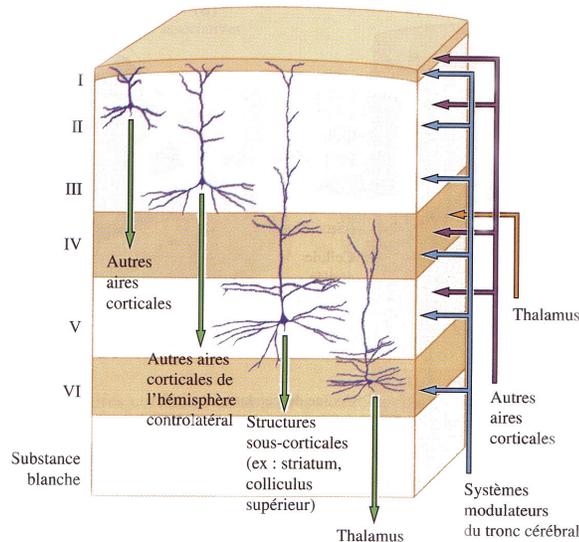
FIGURE 1.2 : Aires cytoarchitectoniques de Brodmann



La totalité du cortex cérébral est divisé cytoarchitectoniquement en 52 aires chez l'humain.

Tirée de : Purves et al., 2008.

FIGURE 1.3 : Principales afférences et efférences du néocortex.



Afférences et efférences des différentes couches corticales du néocortex.

Adaptée de : Purves et al., 2008.

Le néocortex est composé de six couches différentes (**Voir Figure 1.3**). La couche I, *couche moléculaire ou plexiforme*, contient très peu de neurones et est constituée principalement d'axones horizontaux et de dendrites en provenance des cellules des couches plus profondes qui sont orientées parallèlement à la surface piaie. Les couches II/III, *couches granulaire et pyramidale externes*, contiennent des neurones pyramidaux et des interneurones. En général, les cellules situées dans la partie plus superficielle de ces couches ont une petite taille alors que la partie profonde renferme des neurones pyramidaux excitateurs de plus grande taille. Leur dendrite apicale atteint la couche I. Ces couches corticales sont la source principale des projections corticocorticales. Ainsi, les neurones des couches II/III envoient principalement des connexions aux neurones de la couche IV dans les aires associatives, mais aussi dans des régions corticales de l'hémisphère controlatéral par le corps calleux. La couche IV, *couche granulaire*, a une fonction réceptrice et ne renferme aucun neurone de type pyramidal. Cette couche est composée de petits interneurones de type étoilé avec ou sans épines que sont les cellules granulaires. Ces cellules sont généralement très nombreuses dans les cortex visuel, somatosensoriel et auditif primaires (d'où le terme cortex granulaire), puisque cette même couche est la cible des afférences en provenance du thalamus. Le rôle principal de cette couche est de transmettre l'information afférente aux neurones étoilés avoisinants ainsi qu'à ceux présents dans les couches II/III. La couche V, *couche pyramidale interne*, comprend des neurones de type pyramidal de grande taille. La dendrite apicale des cellules peut atteindre les couches I et II. Les axones de ces cellules pyramidales se dirigent vers le thalamus, le

striatum, les collicules supérieurs et inférieurs, les noyaux gris centraux, le tronc cérébral, et la moelle épinière. Cette couche comprend aussi des cellules qui effectuent des projections calleuses. La couche VI, *couche multiforme*, comprend des neurones pyramidaux ou fusiformes. Les dendrites des cellules de grande taille peuvent atteindre la couche I alors que certaines autres atteignent tout juste la couche IV. Les axones des neurones de cette couche projettent vers le thalamus et vers d'autres aires corticales (Kandel et al., 2000; Kolb & Wishaw, 2002; Pritchard & Alloway, 2002; Douglas & Martin, 2004; Bannister, 2005; Bear et al., 2007).

La densité des cellules et les dimensions relatives de chacune de ces couches dépendent de la fonction corticale. Ainsi, la couche V sera bien plus importante dans le néocortex de type moteur, par exemple, où les efférences forgent le contrôle volontaire des mouvements. Au contraire, la couche IV d'un cortex sensoriel primaire sera plus proéminente parce qu'elle reçoit la majorité de l'information en provenance du thalamus (**Voir Figure 1.2**).

1.2.2 Néocortex sensoriels visuels et auditifs

Les cortex sensoriels se divisent en deux catégories : les cortex sensoriels primaires et associatifs. Les neurones dans un cortex sensoriel primaire répondent principalement à une seule modalité sensorielle, alors que dans le cortex associatif, certains peuvent répondre à plusieurs modalités. Les connexions entre les cortex primaires et secondaires sont généralement réciproques.

1.2.2.1 Survol du Système visuel

L'information visuelle est d'abord captée par deux types de cellules réceptrices dans la rétine: les cônes, qui assurent la perception des couleurs, et les bâtonnets qui ont pour fonction principale la vision en lumière crépusculaire. Ces cellules photosensibles projettent, par les cellules bipolaires, sur les cellules ganglionnaires dont les axones se regroupent pour former le nerf optique. On distingue morphologiquement et fonctionnellement trois types de cellules ganglionnaires : les cellules de type X (chez le chat), β ou P (Parvocellulaire (*parvus, petit en latin*)) (chez le macaque), les cellules de type Y (chez le chat), α ou M (Magnocellulaire (*magnus, grand*)) (chez le macaque) et les cellules W (chez le chat), γ ou K (Koniocellulaire) (chez le macaque). Les cellules X, de taille moyenne avec de petits champs récepteurs sont surtout responsables de la vision des couleurs, des formes, du détail et de l'acuité visuelle (cônes). Les cellules Y possèdent les plus gros corps cellulaires ainsi que de grands champs récepteurs et sont impliquées dans la perception des faibles contrastes de luminance, des variations rapides de contraste et du mouvement (bâtonnets). Enfin, les cellules W (plus petites et moins connues) disposent de très grands champs récepteurs et joueraient un rôle dans la mesure de la direction des mouvements d'images sur la rétine, mais également dans la perception des couleurs (Stone et al., 1979; Perry et al., 1984; Shapley & Perry, 1986; Wurtz & Kandel, 2000). Ces trois types de cellules projettent sur plusieurs différentes structures et donnent naissance à deux voies parallèles de

traitement visuel (la voie géniculostriée et la voie rétino-colliculaire) qui ont été mises en évidence chez la plupart des mammifères (Schneider, 1969).

La plupart des axones rétinien issus des tractus optiques projettent au corps genouillé latéral dorsal (CGLd) pour atteindre la couche IV du cortex visuel primaire (V1), ou encore au niveau du collicule supérieur (CS) pour rejoindre les aires extrastriées par le Pulvinar du thalamus (ou noyau latéral postérieur (LP) chez les rongeurs). Parallèlement, il existe un petit contingent d'axones qui atteignent directement le LP. À noter que contrairement aux primates et au chat, la vaste majorité des cellules ganglionnaires de la rétine chez les rongeurs projettent essentiellement vers les collicules supérieurs (Linden & Perry, 1983; Dreher et al., 1985).

Les nombreuses études anatomiques, électrophysiologiques et comportementales ont permis de diviser le système visuel cortical en deux voies principales : la voie dorsale et la voie ventrale (Ungerleider & Pasternak, 2004). Cette subdivision fonctionnelle se retrouve chez le singe (Mishkin & Ungerleider, 1982; Ungerleider & Mishkin, 1982; Felleman & Van Essen, 1991), le chat (Lomber et al., 1994; Scannell et al., 1995; Lomber, 2001) et l'homme (Goodale & Milner, 1992; Ungerleider & Haxby, 1994; Creem & Proffitt, 2001; Goodale & Westwood, 2004). La voie dorsale qui répond préférentiellement à la question "où" (voie du "where") est impliquée dans le traitement visuel spatial. Celle-ci serait dominée par les projections de la voie M, issue du CGLd vers V1, V2, V3, MT responsable du mouvement directionnel

et le cortex pariétal qui est impliqué dans les interactions visuo-motrices. Parallèlement, la voie ventrale qui traite principalement la question du "quoi" (voie du "what"), est pour sa part impliquée dans le traitement de la couleur et de la reconnaissance de formes. Elle serait dominée par la voie P, issue du CGLd, vers V4 (responsable du traitement des formes et de la couleur) puis le cortex inféro-temporal (IT) (impliqué dans la reconnaissance des formes complexes et des visages).

1.2.2.2 Survol du Système Auditif

Les ondes sonores vont être transmises à la cochlée et l'organe de Corti qui repose sur la membrane basilaire. La membrane basilaire est épaisse et étroite à la base et s'élargit progressivement en s'affinant vers le sommet de la cochlée. Le mouvement de cette membrane crée une force de cisaillement qui fléchit les stéréocils des cellules ciliées qui vont permettre la transduction de ces ondes en potentiels d'action. Il existe une représentation tonotopique au niveau cochléaire qui se maintient à travers les différents relais jusqu'au cortex auditif (Rauschecker, 1998; Ashmore & Gale, 2000; Read et al., 2002; Møller, 2003; King & Schnupp, 2007; Purves, 2008) .

La voie auditive primaire ascendante comprend trois relais principaux soit : les noyaux cochléaires (NC), le collicule inférieur (CI) et le corps genouillé médian (CGM). Les axones du nerf auditif innervent le noyau cochléaire dorsal (NCd) et le noyau cochléaire ventral (NCv). Environ 80% des cellules du NCv projettent des axones au noyau du complexe olivaire supérieur (COS) controlatéral, et 20%

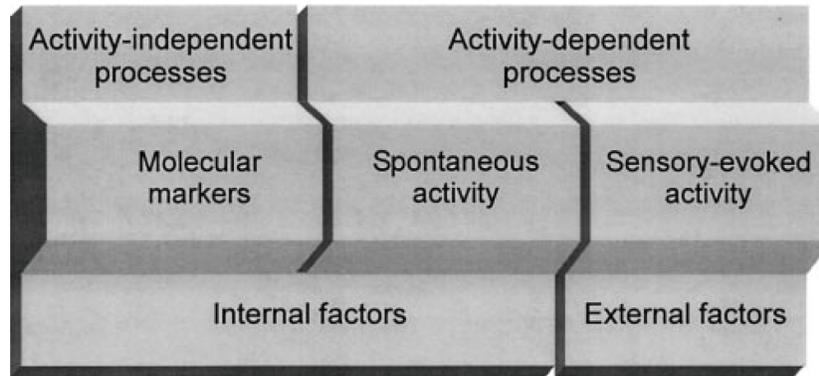
du côté ipsilatéral de ce noyau qui recueille ainsi l'information provenant des deux cochlées. Cette structure traite les différences inter-aurales de temps et d'intensité, qui jouent un rôle fondamental dans la localisation des sources sonores. Les fibres issues du complexe olivaire empruntent ensuite le lemnisque latéral (LL) et innervent le CI au niveau du mésencéphale. De nombreuses efférences en provenance du noyau cochléaire dorsal suivent un trajet similaire, mais la voie dorsale contourne le COS pour atteindre directement le CI. Bien qu'il y ait d'autres voies entre le NC et le CI, ainsi que d'autres relais intermédiaires comme le noyau du LL, toutes les voies auditives ascendantes convergent vers le CI. Ce dernier est la source des afférences du noyau thalamique auditif, c'est-à-dire le corps genouillé médian (CGM). La partie ventrale du CGM, le CGMv, achemine l'information au cortex auditif primaire (A1) tandis que la partie dorsale, le CGMd, projette vers les aires auditives secondaires.

Les neurones du CGMv envoient l'information dans la couche IV du cortex A1 ipsilatéral. On y retrouve une organisation tonotopique en bandes d'isofréquences. La couche III de A1 projette vers les aires auditives secondaires et au A1 controlatéral. Les neurones de la couche V projettent vers le CGM ainsi que le CI et ceux de la couche VI vers le CGM. Ces connexions efférentes sont réciproques et régulent l'information auditive afférente.

1.2.2.3 L'influence des facteurs intrinsèques et extrinsèques sur le développement cortical (Protomap vs Protocortex)

Durant le développement, la spécification corticale et la différenciation neuronale sont dépendantes de facteurs intrinsèques (p. ex. génétiques et caractéristiques moléculaires régulées par les lignées cellulaires ainsi que l'activité spontanée des différentes composantes pré- ou post-synaptiques du réseau) et de facteurs extrinsèques (p. ex. interactions cellule à cellule avoisinante, indices positionnels de guidance, expérience sensorielle provenant de l'environnement). Les facteurs génétiques et l'activité spontanée assurent la segmentation initiale des aires corticales, mais superposés à ces facteurs intrinsèques, l'expérience sensorielle va raffiner et maintenir ces réseaux (**Voir Figure 1.4**). L'importance relative de la contribution génétique intrinsèque (nature) et de la contribution extrinsèque (culture) dans le développement des aires corticales est une problématique centrale en neurosciences (Krubitzer, 1995; Krubitzer & Huffman, 2000; Krubitzer, 2000; Pallas, 2001; Krubitzer & Kahn, 2003; Krubitzer & Kaas, 2005; Sur & Rubenstein, 2005; Ptito & Desgent, 2006; Krubitzer, 2007; Larsen & Krubitzer, 2008) (**Voir Annexe V**).

FIGURE 1.4 : Classification des facteurs généraux gouvernant l'ontogénèse et la parcellation des aires corticales.



Les facteurs intrinsèques comprennent à la fois des processus indépendants de l'activité (marqueurs moléculaires sous guidage génétique) et dépendants de l'activité (activité neuronale spontanée). Au contraire, les facteurs extrinsèques dérivent de l'activité neuronale induite par les afférences sensorielles. Certaines molécules peuvent être également exprimées en réponse à un processus dépendant de l'activité extrinsèque.

Tirée de: (Friauf & Lohmann, 1999)

FIGURE 1.5 : Deux modèles de parcellisation du cortex lors du développement.

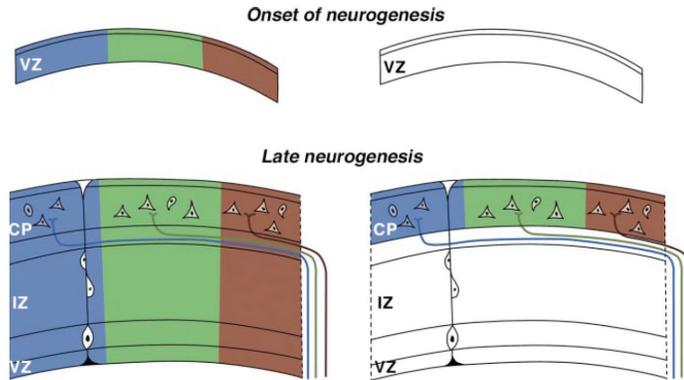


Illustration d'une section coronale de la zone ventriculaire (VZ) tôt dans la corticogénèse (en haut) et à un stage plus tardif lorsque les axones thalamo-corticaux commencent leur entrée dans la plaque corticale (CP) (en bas). À gauche : Un modèle de l'hypothèse de la protomap (Rakic, 1988): pendant que les cellules se divisent dans la zone ventriculaire (VZ), les différences entre les aires sont spécifiées par des déterminants moléculaires. Lorsque les neurones pyramidaux des différentes régions migrent radialement à l'extérieur de la VZ pour atteindre la plaque corticale (CP), ils transfèrent les traits de la protomap sur celle-ci. Des indices de guidage axonal local aident les afférences thalamocorticales à atteindre la région corticale correspondante. À droite : Modèle du protocortex (O'Leary, 1989) dans lequel la zone ventriculaire serait essentiellement homogène à la base puis serait ségréguée en différentes aires corticales par des indices contenus dans les axones en provenance du thalamus. Les afférences thalamiques transmettent ainsi leurs informations positionnelles à la CP.

Tirée de: Grove & Fukuchi-Shimogori, 2003.

Il y a présentement deux hypothèses concurrentes sur le développement des aires corticales. Il a été suggéré que la régionalisation corticale pourrait être soit déterminée exclusivement par des facteurs intrinsèques ou par des facteurs extrinsèques. L'hypothèse de la "protomap" suggère l'existence d'une carte des aires corticales et prédéfinie dans la zone ventriculaire du cerveau avant même la migration neuronale (Rakic, 1988). L'hypothèse du "protocortex" propose que l'information moléculaire et sensorielle transportée par les afférences thalamiques d'une aire corticale seraient des facteurs importants dans sa spécification (O'Leary, 1989; Sur et al., 1990) (**Voir Figure 1.5**).

Chacune de ces visions, plutôt dichotomiques, ont définitivement une valeur heuristique. En fait, il y a des résultats qui démontrent que les facteurs intrinsèques et extrinsèques œuvrent en synergie dans la spécification d'une aire corticale (Kingsbury & Finlay, 2001; Pallas, 2001; O'Leary & Nakagawa, 2002; Krubitzer & Kahn, 2003; Sur & Rubenstein, 2005; Pallas et al., 2006; Larsen & Krubitzer, 2008). La spécification initiale des aires corticales serait régulée par des facteurs intrinsèques. Plusieurs études ont montré des gradients de facteurs morphogéniques sur l'épithélium cortical près des frontières entre les différentes aires et ce, avant même l'arrivée des afférences thalamiques (O'Leary et al., 1999; Grove & Fukuchi-Shimogori, 2003; O'Leary et al., 2007; O'Leary & Sahara, 2008). Parmi ces facteurs, on compte plusieurs facteurs de transcription, de croissance ou gènes régulateurs comme Fgf8, Emx ou Pax6 (Puelles et al., 1999; Bishop et al., 2000; Mallamaci et al., 2000; Leingartner et al., 2003; Hamasaki et

al., 2004; Huffman et al., 2004; Pinon et al., 2008), des molécules de guidance axonale comme les éphrines (p. ex. ephrinA-5, récepteurs EphA) (Donoghue & Rakic, 1999; Mackarehtschian et al., 1999) ainsi que des molécules d'adhésion cellulaire comme les cadhérines (p. ex. Cad 6, 8 et 11) (Nakagawa et al., 1999; Redies et al., 2003; Pallas et al., 2006). Une perturbation dans l'expression de l'un de ces facteurs peut altérer l'étendue, la position relative et la connectivité des aires corticales émergentes. Des expériences effectuées avec des souris génétiquement modifiées de type *knockout*, pour le gène Gbx-2 ou Mash-1, n'exprimant pas de projections thalamiques suggèrent que l'expression de certains gradients des marqueurs précédents peuvent être établis indépendamment de ces afférences sous-corticales (Miyashita-Lin et al., 1999; Nakagawa et al., 1999).

Ces études suggèrent donc un rôle important des facteurs intrinsèques dans la spécification des aires corticales. Clairement, les événements survenant avant la formation de connexions entre le cortex cérébral et les organes sensoriels, notamment les projections afférentes thalamocorticales, sont contrôlés par des facteurs intrinsèques (Lopez-Bendito & Molnar, 2003; Molnar et al., 2003). Néanmoins, même si le rôle des afférences thalamiques serait de transporter des informations moléculaires et modulatrices à ces cibles corticales, indépendamment de l'activité, il semble que l'activité neuronale spontanée soit importante dans l'établissement des projections thalamocorticales (Herrmann & Shatz, 1995; Catalano & Shatz, 1998; Uesaka et al., 2007). Dans le cortex visuel du macaque et du furet, des études suggèrent que la formation des colonnes de

dominance oculaire sont mises en place très tôt, avant même la naissance et l'ouverture des yeux (Crowley & Katz, 1999,2000,2002; Sengpiel & Kind, 2002). L'établissement de ces connexions semble dépendre non seulement des facteurs moléculaires intrinsèques, mais aussi de l'activité neuronale spontanée de la rétine, des CS, du CGLd et du cortex visuel (Wong et al., 1993; Ruthazer & Stryker, 1996; Cook et al., 1999; Weliky & Katz, 1999; Ruthazer et al., 2003; Hanganu et al., 2006; Huberman et al., 2006; Khazipov & Luhmann, 2006; Uesaka et al., 2006; Huberman, 2007). Toutefois, cette spécification peut être par la suite fortement modulée par les patrons d'activité structurée en provenance des différentes afférences sensorielles (Gordon & Stryker, 1996; Katz & Shatz, 1996; Sur et al., 1999; Sur & Leamey, 2001; Lyckman & Sur, 2002; Horng & Sur, 2006; Majewska & Sur, 2006; Smith & Trachtenberg, 2007).

1.2.2.4 Rôle des afférences thalamocorticales sur le développement du phénotype cortical

Les afférences thalamiques et l'information sensorielle qu'elles acheminent sont importantes dans la spécification des aires corticales. Ce phénomène a été mis en évidence pour la première fois dans des expériences de transplantations hétérotopiques de tissus corticaux chez le rat, dans lesquels la nature de l'afférence sensorielle thalamique se développant dans ces implants était altérée. Ainsi, des transplantations hétérotopiques corticales embryonnaires montrent que la connectivité sous-corticale et des caractéristiques cytoarchitectoniques (p. ex. développement de tonneaux dans la

couche IV de l'implant visuel typique de S1) dépendent de facteurs locaux du site d'implantation (O'Leary & Stanfield, 1989; Schlaggar & O'Leary, 1991). De plus, une ablation unilatérale du néocortex occipital à la naissance chez l'opossum *Monodelphis domestica*, avant l'arrivée des projections thalamocorticales, résulte en la formation d'une carte corticale qui comprend les aires corticales S1, A1 et V1 comme chez l'animal normal. Ces aires sensorielles primaires occupaient le même emplacement et étaient innervées par les afférences thalamiques usuelles malgré une réduction importante de la carte corticale (Huffman et al., 1999). Ceci indique que malgré une préservation de la taille et de la position relatives de chaque cortex sensoriel, un cortex peut exprimer un autre phénotype que celui qui lui était normalement destiné génétiquement. Il reste difficile de distinguer clairement l'importance relative des facteurs intrinsèques et extrinsèques, mais il apparaît que l'expression génétique ne peut pas, à elle seule, expliquer la spécification corticale et que les afférences thalamiques semblent jouer un rôle important dans ce processus. Ainsi, le rôle des axones thalamo-corticaux dans la détermination de l'identité d'une aire corticale pourrait dépendre de l'activité spontanée et de l'activité évoquée par des stimuli extérieurs, de certaines molécules de guidage ou d'adhésion cellulaire entre ces axones et leurs cibles, ou encore d'une combinaison de tous ces facteurs.

1.2.2.5 La plasticité intramodale, influences de l'environnement et de l'activité sensorielle

L'organisation anatomo-fonctionnelle des aires corticales peut être modifiée en manipulant l'activité qui atteint le cortex par les afférences thalamiques. Durant le développement postnatal, la connectivité visuelle est très malléable et se consolide progressivement pour devenir moins modifiable avec le temps. Différents types de traitement à la naissance (c.-à-d. conditions d'élevage ou modifications de l'environnement) ont une influence remarquable sur la maturation des systèmes sensoriels corticaux (Blakemore & Cooper, 1971; Diamond et al., 1987; Beaulieu & Cynader, 1990a,b; Pizzorusso et al., 2000; Diamond, 2001; Mohammed et al., 2002; Sengpiel & Kind, 2002; Bartoletti et al., 2004)..

L'altération des patrons d'activité peut modifier l'organisation anatomo-fonctionnelle des structures thalamiques et néocorticales associées à la modalité altérée. Par exemple, Weisel et Hubel établirent pour la première fois que l'expérience visuelle était nécessaire pour le développement normal du cortex visuel primaire (V1) chez le chat et le singe. Ces auteurs ont montré que suturer une paupière durant les premières semaines de vie causait une cécité de l'œil privé et une altération des colonnes de dominance oculaire (Wiesel & Hubel, 1963,1965,1974; Shatz & Stryker, 1978; Stryker, 1978; LeVay et al., 1980; Stryker, 1982; Wiesel, 1982). Des observations semblables ont été faites dans le système somesthésique

(Van der Loos & Woolsey, 1973; Woolsey & Wann, 1976; Merzenich et al., 1983; Merzenich et al., 1984) et auditif (Robertson & Irvine, 1989; Rajan et al., 1993; Schwaber et al., 1993; Zhang et al., 2002). Ces études démontrent donc qu'une altération dans les patrons d'activité en provenance des récepteurs sensoriels ou une altération des patrons physiques des stimuli présents dans l'environnement peuvent influencer d'une façon significative le développement de l'organisation fonctionnelle et la connectivité des aires corticales sensorielles. Ces études classiques suggèrent aussi que les afférences sensorielles peuvent instruire d'une façon importante la différenciation du cortex génétiquement pré-programmé.

La neuroplasticité se définit comme la capacité du système nerveux à s'adapter et modifier son organisation anatomo-fonctionnelle. William James (1890) fût le premier à introduire le terme "plasticité" aux neurosciences en faisant référence à la susceptibilité qu'a le comportement humain à se modifier et s'adapter à diverses situations. Quelques années plus tard, Ramón y Cajal (1904) extrapola pour la première fois la notion de plasticité au substrat neuronal. Cajal suggéra que, pour pallier à l'acquisition d'une nouvelle aptitude ou à un trauma, le cerveau devrait, dans un premier temps, rapidement renforcer les voies anatomiques préexistantes et, dans un deuxième temps, si nécessaire, former de nouvelles connexions. Ainsi l'étendue des changements plastiques possibles serait déterminée par les connexions existantes, qui sont le résultat d'un développement neuronal contrôlé génétiquement. Toutefois, le renforcement et la modification de ces connexions existantes seraient plutôt une

conséquence des influences environnementales et des types d'afférences. Ces changements plastiques peuvent survenir suite à plusieurs événements, incluant le développement et la maturation normaux de l'organisme ou l'apprentissage, mais aussi suite à des lésions périphériques ou centrales du système nerveux central, à une privation sensorielle, à la perte d'un organe sensitif ou une anomalie congénitale comme chez l'aveugle de naissance (Pascual-Leone & Hamilton, 2001; Pascual-Leone et al., 2005; Pascual-Leone, 2006).

1.3 Plasticité intermodale et modifications anatomo-fonctionnelles chez l'aveugle

Il existe plusieurs démonstrations que l'altération de l'activité d'une modalité sensorielle peut affecter le développement des structures corticales et sous-corticales des autres modalités sensorielles. Ce phénomène s'appelle la plasticité intermodale.

1.3.1 Le cortex visuel de l'aveugle

Les aveugles de naissance qui dépendent de l'utilisation des modalités auditives et somatosensorielles pour interagir d'une façon efficace avec leur environnement. sont particulièrement intéressants pour étudier la plasticité intermodale. Leur cortex visuel est activé par des tâches de discrimination tactile, telle la lecture du Braille (Sadato et al., 1996; Sadato et al., 1998; Sadato & Hallett, 1999; Sadato et al., 2004; Sadato, 2005,2006; Ptito et al., 2008a) et une stimulation

électrotactile de la langue (Ptito et al., 2005; Kupers et al., 2006; Chebat et al., 2007) ou auditive (Kujala et al., 1995; Weeks et al., 2000; Kujala et al., 2005). De plus, cette réorganisation corticale semble procurer des habiletés de discrimination et de perception des modalités intactes, normales et souvent supra-normales (Pascual-Leone & Torres, 1993; Lessard et al., 1998; Van Boven et al., 2000; Voss et al., 2004; Voss et al., 2008).

1.3.2 La plasticité intermodale chez l'animal

Les modèles animaux sont indispensables pour les études qui nécessitent l'utilisation de techniques plus invasives afin de mieux déchiffrer les mécanismes physiologiques et les substrats anatomiques fondamentaux derrière la compensation intermodale chez l'aveugle. Plusieurs études ont démontré que la perte totale ou partielle d'une modalité sensorielle comme la vision modifie l'organisation anatomo-fonctionnelle des structures associées à la modalité affectée, mais également des modalités indemnes. Par exemple, l'aire ectosylvienne antérieure (AEA), qui est une région corticale polymodale de haut niveau où différentes modalités comme la vision, le toucher et l'audition coexistent (Jiang et al., 1994b,a), peut être modifiée chez des chatons ayant subi une suture bilatérale des paupières à la naissance. Dans ces conditions, les neurones enregistrés dans la zone visuelle de l'AEA (AEV) répondaient alors à des stimulations en provenance des autres modalités. Ainsi, les zones normalement dédiées au traitement visuel étaient prises en charge par les zones auditives et somesthésiques

avoisinentes (Korte & Rauschecker, 1993; Rauschecker & Korte, 1993). De plus, la performance de ces chats lors d'une tâche de localisation sonore était supérieure à celle des chats voyants (Rauschecker & Kniepert, 1994). Ces changements furent attribués à une expansion des aires auditives et somatosensorielles aux dépens des aires visuelles extrastriées (Rauschecker, 1995,2002).

Plus récemment, la plasticité intermodale a été observée à l'intérieur même des aires sensorielles primaires. Le cortex somatosensoriel primaire (S1) du rat, énucléé à la naissance recrute la partie rostrale de V1 et engendre une réponse tactile dans les neurones de l'aire visuelle. De plus, la performance de ces rats dans une tâche d'exploration est supérieure à celle des individus normaux et les neurones corticaux représentant certaines vibrisses augmentent leur champ récepteur ainsi que leur sensibilité pour la déflexion de celles-ci (Toldi et al., 1994a; Toldi et al., 1994b; Toldi et al., 1996). Des résultats anatomiques et physiologiques similaires ont été rapportés chez la souris et le lapin énucléés (Bronchti et al., 1992; Rauschecker et al., 1992; Newton et al., 2002). L'énucléation ou la microphthalmie congénitale chez le chaton engendrent une activation auditive du cortex visuel, principalement V1 (Yaka et al., 1999; Yaka et al., 2000). Des résultats semblables ont été obtenus chez le hamster, la souris, le rat et l'opossum énucléés (Izraeli et al., 2002; Kahn & Krubitzer, 2002; Chabot et al., 2007; Piche et al., 2007). Inversement, le cortex auditif de la souris et du chat congénitalement sourds peut être activé par des stimulations visuelles et/ou somesthésiques (Rebillard et al., 1977; Hunt et al., 2006).

Les expériences de reconnexion intermodale chez le hamster et le furet démontrent que l'information sensorielle contenue dans les afférences thalamiques sous-corticales est d'une importance capitale dans le développement et la spécification des cortex sensoriels primaires. En effet, chez ces animaux, il est possible à la naissance de pousser chirurgicalement certains axones rétiniens à innover le CGM du thalamus auditif ou le noyau ventro basal (VB) du thalamus somatosensoriel (Schneider, 1973; Frost, 1981,1982,1984,1986; Sur et al., 1988). Cette intervention, pratiquée avant l'arrivée des projections thalamocorticales dans la plaque corticale (P1 chez le hamster et P14 chez le furet), permet d'altérer la nature de l'activité sensorielle qui atteint le cortex auditif ou somatosensoriel primaire sans modifier leurs afférences thalamocorticales. Les nouvelles projections induites soit dans le CGM ou le VB forment des synapses fonctionnelles, possèdent une rétinotopie et projettent vers les cortex A1 ou S1 respectivement (Frost, 1986; Campbell & Frost, 1987,1988; Metin & Frost, 1989; Frost, 1999). Chez le furet, il a été démontré que les synapses des axones rétiniens dans le CGM ont une morphologie similaire aux synapses rétiniennes dans le CS ou le CGLd chez l'animal témoin (Pallas et al., 1994; Pallas & Sur, 1994) et forment également des agrégats de terminaux spécifiques à chaque œil dans ce relais auditif (Roe et al., 1993; Angelucci et al., 1997). Même si l'organisation tonotopique des projections thalamocorticales entre le CGM et A1 est préservée chez ces furets reconnectés (Pallas et al., 1990; Pallas & Sur, 1993), la circuiterie horizontale du cortex auditif (Gao & Pallas, 1999) ainsi que la distribution des projections calleuses contralatérales à cette même région sont largement modifiées et s'apparentent à celles de V1 (Pallas

et al., 1999). Les enregistrements électrophysiologiques soit dans S1 ou A1 indiquent que les neurones de ces régions ont acquis des propriétés visuelles semblables à celles retrouvées chez des animaux normaux (Frost & Metin, 1985; Metin & Frost, 1989; Frost, 1990; Roe et al., 1990; Roe et al., 1992; Ptito et al., 2001). Récemment, grâce à l'imagerie optique, des modules de sélectivité à l'orientation d'un stimulus visuel, homologues à ceux de V1, ont également été vus dans le cortex auditif de ces furets reconnectés (Sur et al., 1999; Sharma et al., 2000; Sur & Leamey, 2001; Lyckman & Sur, 2002; Horng & Sur, 2006). De plus, les animaux reconnectés sont capables d'effectuer des tâches de discriminations visuelles et l'ablation du cortex auditif entraîne une cécité corticale (Frost et al., 2000; von Melchner et al., 2000; Ptito et al., 2001). Ces résultats montrent que de changer la nature de la modalité sensorielle transportée par les afférences thalamocorticales peut modifier la connectivité et la fonction corticale. Ainsi, l'activité sensorielle semble pouvoir façonner la circuiterie et l'architecture corticale (Pallas, 2001,2002).

Des hypothèses semblables ont été émises à partir de travaux anatomiques (VBM, diffusion tensorielle et tractographie), électrophysiologiques (ERP, MEG) et comportementaux (IRMf et PET) chez les humains aveugles de naissance chez qui les régions du néocortex normalement activées par une stimulation visuelle deviennent sensibles aux stimuli auditifs et tactiles. Ces changements d'ordre fonctionnel sont vraisemblablement dus à des modifications de la connectivité corticale (Merabet et al., 2005; Sadato, 2005; Shimony et al., 2006; Liu et al., 2007; Ptito et al., 2008b).

1.3.3 Mécanismes de la plasticité intermodale

Bien que les substrats anatomiques à la base de cette réorganisation fonctionnelle restent encore inexpliqués, les nombreuses études ont permis de proposer trois hypothèses qui pourraient expliquer la plasticité intermodale observée suite à différents types de privation visuelle (congénitale ou acquise) (Bavelier & Neville, 2002; Ptito & Kupers, 2005; Noppeney, 2007; Ptito et al., 2008b).

Une **première hypothèse** propose qu'une modification des connexions locales au niveau du cortex visuel pourrait engendrer le recrutement de celui-ci par les autres cartes sensorielles corticales avoisinantes. Ce mécanisme s'appuie sur notre connaissance concernant la plasticité intramodale observée dans les cartes corticales sensorielles suite à une stimulation ou à une privation sensorielle. Cette plasticité n'est pas limitée au développement et peut également s'observer à une échelle plus restreinte chez l'adulte. Plusieurs mécanismes locaux ont été proposés. 1) Le démasquage de projections pré-existantes où l'étendue de la réorganisation observée pourrait s'expliquer par l'utilisation de connexions horizontales ou de fibres thalamocorticales « dormantes »; 2) La plasticité synaptique, durant laquelle les connexions synaptiques préétablies seront augmentées ou diminuées dans le cortex sensoriel en fonction des patrons d'activité afférente et 3) l'expansion puis le bourgeonnement de nouvelles terminaisons axonales.

Une **deuxième hypothèse** suggère une altération dans les afférences thalamiques qui permettrait à la modalité auditive ou somatosensorielle de contacter directement le cortex visuel chez l'aveugle de naissance. Les projections sensorielles pourraient envahir des cibles ou relais sous-corticaux qui étaient normalement innervés par le système sensoriel privé ou perdu (p. ex. des projections entre le colliculus inférieur (CI) et le CGLd chez le hamster adulte énucléé à la naissance (**Voir Section 1.4.2.3**)). Cette forme de plasticité sous-corticale pourrait uniquement se produire tôt dans le développement et dépendrait essentiellement de deux phénomènes: 1) la stabilisation de connexions transitoires qui deviendraient fonctionnelles chez l'aveugle et/ou 2) l'élaboration d'une arborisation terminale formant de nouvelles connexions. Parallèlement à ceci, il n'est également pas impossible qu'il y ait une amplification des projections en provenance des noyaux thalamiques polymodaux vers les aires sensorielles primaires.

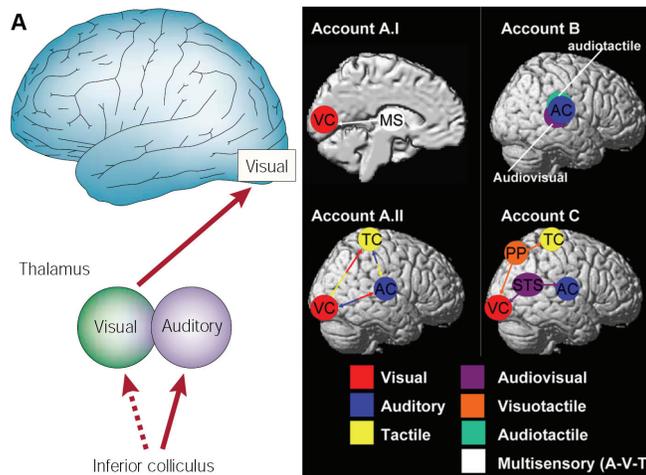
La **troisième hypothèse** implique que le cortex occipital de l'aveugle de naissance serait recruté suite au démasquage, au renforcement ou au développement de connexions cortico-corticales de type "*feedback*" en provenance des aires sensorielles polymodales associatives de haut niveau vers les aires primaires et/ou l'élaboration de connexions corticales directes entre les aires sensorielles primaires appartenant aux différentes modalités sensorielles (**Voir Figure 1.6**).

Y a-t-il une intégration multisensorielle dans les cortex sensoriels primaires chez l'individu normal? Les cortex sensoriels primaires et secondaires ont longtemps été considérés comme étant

exclusivement dédiés à une seule modalité sensorielle. Cependant, dès les années 70, des études chez le chat avaient déjà rapporté que des stimuli auditifs pouvaient activer des neurones situés dans les aires 17, 18 et 19 du cortex visuel (Morrell, 1972; Fishman & Michael, 1973). Récemment, l'existence de neurones multisensoriels a été rapportée à la bordure et dans le cortex visuel primaire du rat (Barth et al., 1995; Wallace et al., 2004). Des enregistrements intra-corticaux réalisés par Schroeder et collaborateurs chez les singes normaux ont montré que des stimulations visuelles peuvent activer des neurones à l'intérieur et au pourtour du cortex auditif associatif postérieur, mais au niveau des couches supra- et infra-granulaires (connexions de type "*feedback*"). Inversement, des entrées auditives et somesthésiques pouvaient également activer des neurones de la couche IV du cortex auditif associatif postérieur (connexions de type "*feedforward*") (Schroeder & Foxe, 2002; Schroeder & Foxe, 2005). En fait, plusieurs études électrophysiologiques récentes montrent l'existence de l'influence d'autres modalités sensorielles principalement sur les aires auditives de bas niveau et même A1 (Brosch et al., 2005; Ghazanfar & Schroeder, 2006; Bizley et al., 2007). Ces résultats suggèrent la possibilité d'une convergence multisensorielle importante dans les aires primaires qui pourrait intervenir à des étapes du traitement de bas niveaux, à travers des connexions corticocorticales de type "*feedback*", "*feedforward*", *latérales*, mais aussi sous-corticales. Une aire sensorielle traitant principalement une seule modalité, pourrait ainsi avoir simultanément accès à de l'information sensorielle unimodale et polymodale (Kayser & Logothetis, 2007; Driver & Noesselt, 2008). Donc, il est possible que chez l'individu aveugle, ces interactions soient

modifiées pour permettre un recrutement plus important du cortex visuel primaire par la modalité auditive et somatosensorielle.

FIGURE 1.6 : Voies neuronales hypothétiques qui permettraient une intégration multisensorielle dans les aires sensorielles primaires.



A. Chez l'aveugle de naissance il pourrait y avoir une modification dans la nature de l'information sensorielle transmise dans les noyaux thalamiques primaires. **A.I.** Les noyaux polymodaux du thalamus (p. ex. LP-Pulvinar) pourraient acheminer de l'information directement au cortex V1. **A.II.** Il y aurait échange direct d'information par la présence de projections corticocorticales éparées entre les aires sensorielles primaires. **B.** Des régions multisensorielles pourraient exister en bordure des aires unisensorielles classiques (p. ex. autiotactile (vert) ou audiovisuel (violet)). **C** Des connexions de type "feedback" pourraient être présentes entre les régions multisensorielles de haut niveau vers les aires primaires. VC = Cortex Visuel, AC = Cortex auditif, TC = Cortex Tactile, PP= cortex pariétal postérieur, STS= cortex du sulcus temporal supérieur.

Tirée de: Bavelier & Neville, 2002 ; Driver & Noesselt, 2008.

1.4 Le hamster comme modèle de plasticité intermodale

Il est généralement accepté que la plasticité intermodale est un phénomène qui dépend du stade développemental et des périodes critiques. Généralement, plus un changement se produit tôt dans le développement, plus l'adaptation ou le remodelage du cerveau va être efficace. Dans cette perspective, les hamsters sont très intéressants, car ceux-ci naissent à un stade très précoce (gestation totale de 15.5 jours) du développement des systèmes nerveux et visuel comparativement à d'autres rongeurs, carnivores, primates et l'homme (Crossland & Uchwat, 1982; Bhide & Frost, 1991; Miller et al., 1993; Jhaveri et al., 1996). En fait, à la naissance (P0), le hamster est à un stade développemental équivalent à la journée embryonnaire seize (E16) chez la souris, E19 chez le rat, E39 chez le furet, E44 chez le chat, E73 chez le singe et E94 chez l'humain (Clancy et al., 2001).

Ainsi durant l'ontogénèse chez le hamster, les premiers neurones du CGLd et des CS apparaissent vers E10.5 et E12 pour terminer leur prolifération respective vers E13. Les neurones corticaux dans V1 possèdent un développement plus précoce qui s'étend jusque dans la phase postnatale. La neurogénèse commence vers E9 dans la sous-plaque corticale (SP), à E11 dans la couche VI et à E13 dans la couche V. La croissance des couches dorsales granulaires et supragranulaires s'étend par la suite entre E14 et P2. À P1, la couche corticale IV se termine et à P2, c'est le tour des couches II/III (Crossland & Uchwat, 1982; Clancy et al., 2001). Les projections axonales des cellules ganglionnaires de la rétine arrivent tout juste au

niveau du CGLd (So et al., 1978; Naegele et al., 1988; Bhide & Frost, 1991; Krug et al., 1998) de même que dans les neurones des couches superficielles des CS (Frost et al., 1979; Chalupa & Thompson, 1980; Frost, 1986) à E13. Toutefois, ces axones rétiniens émettent des projections collatérales et forment des connexions avec ces structures juste avant la naissance. Ainsi, à P0, *ex utero*, les afférences thalamiques visuelles en provenance du CGLd arrivent à la sous-plaque corticale de V1 pour atteindre la couche IV vers P4 (Miller et al., 1993; Clancy et al., 2007). À P1, les projections corticales en provenance de V1 dans CGLd et les CS sont formées (Rhoades et al., 1991; Miller et al., 1993). Les projections calleuses et cortico-corticales chevauchent également cette période s'établissant entre E14 et P5 (Hedin-Pereira et al., 1988; Lent et al., 1990; Lent & Jhaveri, 1992; Chebat et al., 2006). À la période où celui-ci ouvre les yeux pour la première fois (vers P14), le cortex visuel du hamster sera finalement prêt à recevoir ses premières expériences visuelles et l'ensemble des voies visuelles sera considéré comme mature vers P80 (Hoffman et al., 1968; Frost et al., 1979).

L'avantage principal de ce modèle animal est qu'il est possible de pratiquer, après la naissance, une énucléation au stade où les afférences thalamiques visuelles en provenance du CGLd arrivent tout juste à la SP de V1 pour atteindre la couche IV vers P4 (Miller et al., 1993; Clancy et al., 2007). Le hamster apparaît donc comme un modèle idéal pour étudier la plasticité neuronale corticale suite à privation visuelle prématurée.

1.4.1 Système visuel du hamster

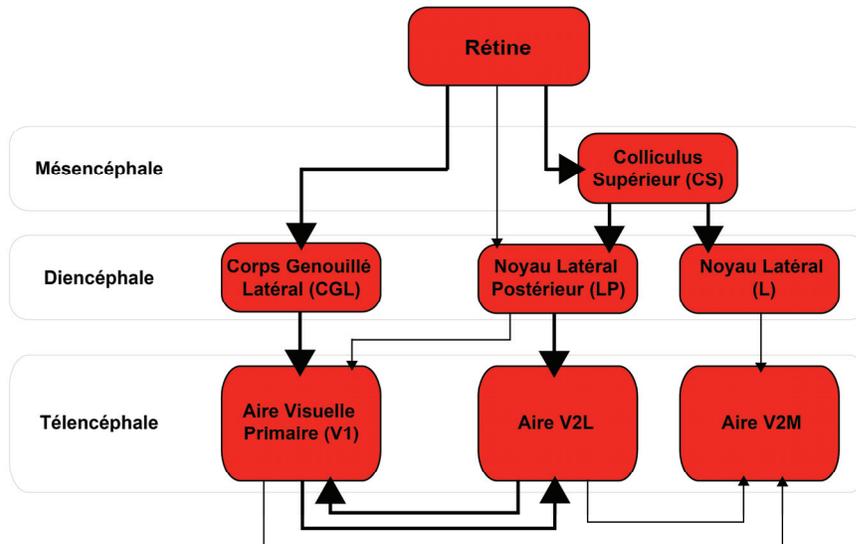
Le hamster (*Mesocricetus auratus*) est un rongeur fouisseur nocturne. La vision chez cet animal est moins importante que l'audition, la somesthésie ou l'olfaction (Van Hoosier & McPherson, 1987). Contrairement aux autres rongeurs comme le rat et aux primates ou carnivores, le hamster possède une rétine avec une aire *centrale* légèrement horizontale de forme ovoïde qui n'occupe pas exactement des points correspondants dans les deux yeux (Tiao & Blakemore, 1976; Greiner & Weidman, 1978).

1.4.1.1 Voies visuelles chez le hamster

Le hamster a capté l'attention de plusieurs chercheurs en neurosciences de la vision suite aux travaux pionniers de Schneider à la fin des années soixante (Schneider & Gross, 1965; Schneider, 1969,1970,1975). Schneider s'est intéressé au comportement visuellement guidé du hamster et a montré l'existence de deux systèmes visuels fonctionnellement distincts et complémentaires : le premier étant spécialement dédié à la localisation spatiale attribuée à la voie rétinienne allant aux collicules supérieurs (CS) (voie rétino-tectale ou voie du "où") et le deuxième impliqué dans la discrimination et la reconnaissance des stimuli visuels reliant la rétine au corps genouillé latéral dorsal (CGLd) du thalamus puis le cortex visuel primaire (V1) (voie rétinogéniculée ou voie du "quoi") (Schneider 1969).

Chez ce rongeur, 98% des cellules ganglionnaires rétiniennes projettent du côté controlatéral (Hsiao et al., 1984; Metin et al., 1995). La plupart de ces cellules vont projeter vers les CGLd pour ainsi rejoindre le cortex visuel primaire (V1 ou aire 17). Les projections rétino-tectales atteignent principalement le cortex visuel secondaire par l'intermédiaire de deux noyaux thalamiques principaux : le noyau latéral du thalamus (L) et le noyau latéral postérieur (LP) (Schneider, 1973; Crain & Hall, 1980a; Ling et al., 1997b; Ling et al., 1998). Le noyau LP projette dans l'aire visuelle secondaire latérale (V2L ou aire 18a) puis légèrement vers V1 alors que le noyau L envoie surtout ses axones vers l'aire visuelle secondaire médiane (V2M ou aire 18b). Cependant, ces deux noyaux thalamiques ont de faibles projections vers V1. Finalement, il existe aussi une faible proportion de projections directes entre la rétine et la subdivision rostro-dorsale du LP. Les projections visuelles cortico-corticales du hamster sont surtout des connexions réciproques entre V1 et V2L. Il y a également des projections du même type, mais plus faibles, de V1 vers V2M et de V2L à V2M (Dursteler et al., 1979; Olavarria & Montero, 1990; Kingsbury et al., 2002) (**Voir Figure 1.7**).

FIGURE 1.7 : Représentation simplifiée des projections afférentes du système visuel adulte chez le hamster normal.



Représentation générale des projections du système visuel chez le hamster adulte. Les lignes en gras illustrent les connexions denses et les lignes fines représentent les projections plus faibles.

Figure originale de S. Desgent

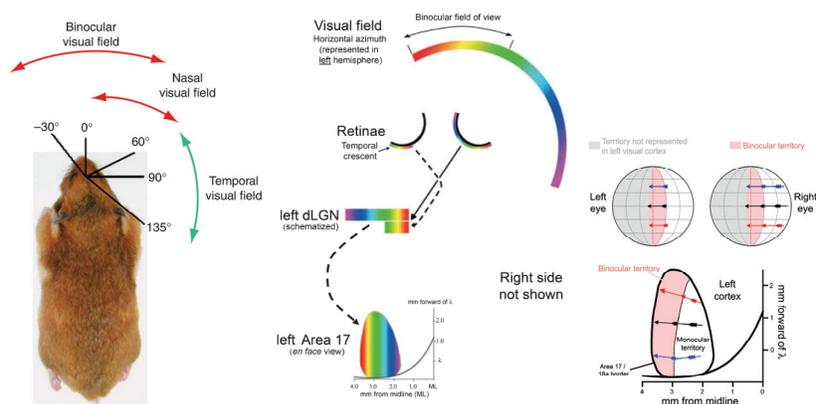
1.4.1.2 Cortex visuel et propriétés physiologiques

Il a été démontré qu'un hémichamp visuel complet est représenté dans le cortex V1 controlatéral. La partie la plus médiane de V1 correspond au champ visuel temporal (ou monoculaire) alors que les champs visuels nasal et central (ou binoculaire) sont représentés dans la région latérale du cortex. Leur champ visuel binoculaire s'étend jusqu'à une excentricité de 60° au-delà de l'axe du méridien vertical (Blakemore & Yun-Cheng, 1975; Tiao & Blakemore, 1976; Finlay et al., 1980; Schneider et al., 2006) (**Voir Figure 1.8**). Les

champs visuels inférieur et supérieur sont respectivement localisés dans la partie antérieure et postérieure de ce même cortex.

Les neurones du cortex visuel primaire du hamster possèdent des propriétés semblables à celles observées chez d'autres espèces de mammifères (ex.: sélectivité à l'orientation, sélectivité à la direction du mouvement, binocularité etc..). Environ 32% des neurones de V1 sont sélectifs à l'orientation du stimulus et peuvent être classifiés en trois types : type 1 (11%), type 2 (17%) et type 3 (4%). Ceux-ci ressemblent classiquement aux cellules simples, complexes et hypercomplexes répertoriées dans le cortex visuel du chat. En ce qui concerne la sélectivité à la direction, les quelques données disponibles à ce sujet montrent que 35% des neurones de l'aire 17 répondent au mouvement simple (Tiao & Blakemore, 1976). Toutefois, le nombre de cellules sélectives à l'orientation ou à la direction est beaucoup moins important que chez le rat (60%), le chat (97%) ou le singe (99%) (Hubel & Wiesel, 1965,1968; Girman et al., 1999; Paxinos, 2004; Ohki et al., 2005). La majorité des cellules sélectives à la direction du mouvement se retrouvent dans les couches superficielles des collicules supérieurs (environ 67%) (Rhoades & Chalupa, 1976; Chalupa & Rhoades, 1978a; Rhoades & Chalupa, 1978; Chalupa, 1981). Dans la région binoculaire de V1, 90% des neurones corticaux sont binoculaires bien qu'il existe une préférence pour les réponses de l'œil controlatéral (Tiao & Blakemore, 1976; Chalupa, 1981).

FIGURE 1.8 : Représentation du champ visuel et de la carte visuotopique dans V1 du hamster normal



L'aire V1 (hémisphère gauche) du hamster normal contient une représentation singulière de l'hémichamp visuel controlatéral (droit) dans lequel le champ central est représenté d'une façon binoculaire de sorte qu'un point dans l'espace projette des deux rétines vers une seule localisation au niveau cortical. La partie médiale de V1 représente le champ visuel périphérique et la portion latérale du cortex représente le champ central avec la région binoculaire (illustrée en rose dans la figure de gauche). Les trois flèches représentent des pénétrations d'électrodes partant de la partie médiane vers la portion latérale de V1 et les champs récepteurs correspondants dans l'œil controlatéral (droit) et ipsilatéral (gauche).

Tirée de : Tiao & Blakemore, 1976 ; Schneider et al., 2006 ; Trevelyan et al., 2007.

1.4.2 Plasticité du système visuel chez le hamster

L'expérience et l'environnement jouent un rôle important dans la plasticité du système visuel des mammifères. Ce système est très sensible aux modifications de l'expérience visuelle lors des périodes critiques tôt dans le développement. Puisque ce système est très immature chez le hamster nouveau-né, plusieurs études se sont intéressées aux effets de multiples types d'altérations visuelles chez cette espèce incluant la privation visuelle, des lésions centrales et périphériques.

1.4.2.1 Effet de l'expérience visuelle sur le système visuel du hamster nouveau-né

L'élevage de ces animaux dans un milieu confiné avec une lumière stroboscopique engendre une diminution significative dans la sélectivité à la direction du mouvement dans les cellules du CS (Chalupa & Rhoades, 1978a,b). Toutefois, il a été démontré, au niveau comportemental, que l'élevage à l'obscurité dès la naissance jusqu'à l'âge adulte n'altère pas la perception du mouvement. Ceci semble plutôt engendrer un déficit important dans la capacité de discrimination d'un patron visuel suggérant un effet plus important de l'activité sensorielle dans la voie rétine-CGLd-V1 (Chalupa et al., 1978; Chalupa, 1981). Dans ces mêmes conditions, des études électrophysiologiques récentes ont montré que cette privation n'engendrait pas de changement significatif au niveau des propriétés

physiologiques intrinsèques des champs récepteurs du CS. Ceux-ci deviennent uniquement plus grands à partir de P60 (Razak et al., 2003; Carrasco et al., 2005; Carrasco & Pallas, 2006). De plus, une privation monoculaire à long terme par la suture d'une paupière, engendre une préférence oculaire des neurones pour l'œil sein dans le cortex ipsilatéral à l'œil privé (Chalupa, 1981; Emerson et al., 1982). L'expérience visuelle aurait donc peut d'effet sur la maturation du CS chez le hamster, mais serait cruciale dans le développement normal du cortex visuel.

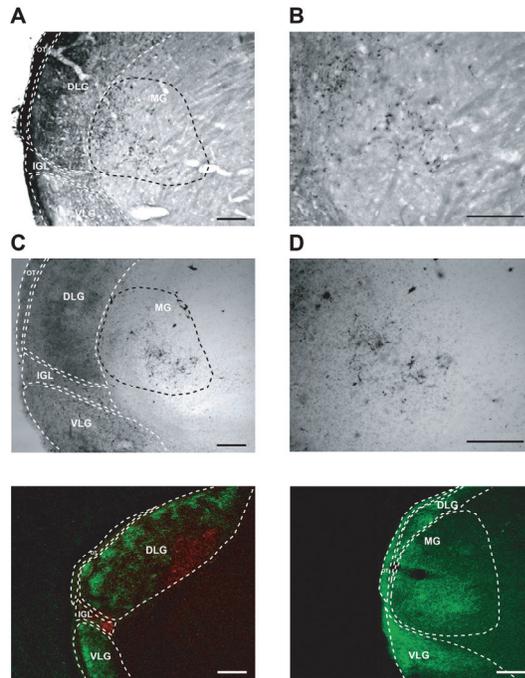
1.4.2.2 Modèle du hamster avec lésions colliculaires

Les travaux de Schneider (1970,1973) ont montré pour la première fois qu'une lésion des couches superficielles du CS à la naissance provoque l'apparition de projections rétiniennes aberrantes dans des sites recevant normalement peu ou pas d'information visuelle directe. Par exemple, si l'on effectue une destruction unilatérale de ces couches visuelles du CS à la naissance, les axones des cellules ganglionnaires de l'œil controlatéral à cette lésion forment une décussation anormale traversant la ligne médiane au niveau du tectum pour se terminer dans les couches intermédiaires du collicule indemne. Une lésion bilatérale de cette structure engendre une augmentation importante des projections rétiniennes principalement dans le noyau latéral postérieur (LP) et le corps genouillé latéral ventral (CGLv) (Schneider, 1970,1973,1974; Kalil & Schneider, 1975; Crain & Hall, 1980b,c,1981; Moya et al., 1990). Plus récemment, il a été démontré

qu'une lésion du stratum opticum des CS à P1 entraîne une amplification des terminaisons rétinienne par environ quatre fois dans le LP controlatéral à l'injection intraoculaire de CTB (Ling et al., 1997a; Ling et al., 1997b; Ling et al., 1998).

Schneider et Frost ont démontré qu'il était également possible d'induire des projections rétinienne aberrantes vers les principaux relais thalamiques appartenant à d'autres modalités sensorielles, soit le noyau ventro-basal (VB) somatosensoriel ou le corps genouillé médian (CGM) auditif (Schneider, 1973,1974; Frost & Schneider, 1979; Frost et al., 1979; Frost, 1981,1982,1984,1986). Ces nouvelles projections rétinienne ectopiques peuvent être induites si, au moment de la naissance, les cibles principales des axones des cellules ganglionnaires (le CS et le CGLd) sont détruites et que le VB ou le CGM est déafférenté, soit par une section de la partie latérale du lémnisque médian, ou du brachium du colliculus inférieur (BCI) respectivement (Frost et al., 1979; Bhide & Frost, 1991). Ces résultats montrent que les projections des cellules ganglionnaires de la rétine vers des cibles particulières n'est pas un phénomène rigide. Ces axones expriment plutôt une grande plasticité en fonction du type de lésion effectuée (Frost, 1986; Bhide & Frost, 1992,1999). Bien que ce genre d'intervention engendre une perte des cellules ganglionnaires de la rétine de l'ordre de 76% pour les projections controlatérales et de 64% du côté ipsilatéral (Metin et al., 1995), des cellules des trois types de cellules ganglionnaires connus chez le hamster normal survivent et établissent des connexions permanentes avec le VB ou le MG (Bhide & Frost, 1999; Frost, 1999) (**Voir Figure 1.9**). (**Voir Section 1.3.2**).

FIGURE 1.9 : Exemples de projections rétiniennes ectopiques dans le CGM (MG) auditif.



Projections rétiniennes aberrantes dans MG d'un hamster ayant subi une lésion des couches superficielles des CS et l'ablation des afférences du BCI à P0 **A.** Réaction immunohistochimique dirigée contre la CTB illustrant les projections rétiniennes dans le CGLd (DLG), CGLv (VLG) et le CGL à un facteur de grossissement de 20x. **B.** Projections type CTB dans MG (CGM) grossissement de 40x **C (haut)**.. Réaction de révélation pour le HRP illustrant les mêmes projections rétiniennes à 20x. **D. (haut)**. HRP dans MG à 40x. **C (bas)**. Exemple de projections rétiniennes controlatérales (vert FITC) et ipsilatérales (rouge TRITC) marquées suite à une double injection intraoculaire de CTB. **D (bas)**. Terminaux CTB-FITC dans MG à 20x. Échelle = 500 μ m.

Données non publiées S. Desgent, 2006.

1.4.2.3 *Modèle du hamster énucléé*

Plusieurs études montrent qu'une énucléation monoculaire néonatale produit une réorganisation importante des cartes rétinotopiques de la voie visuelle (c.-à-d. dans le CS, le CGLd et V1) du côté ipsilatéral à l'œil intact tout en n'ayant aucun effet apparent du côté controlatéral (Finlay et al., 1979; Hsiao, 1984; So et al., 1984; Insausti et al., 1985; Woo et al., 1985; Trevelyan & Thompson, 1992; Thompson et al., 1995; Trevelyan & Thompson, 1995; Trevelyan et al., 2007).

L'énucléation bilatérale à P0 chez le hamster engendre une activation auditive importante du cortex visuel. Des enregistrements électrophysiologiques unitaires montrent qu'environ 63% des neurones du cortex visuel sont activés par des stimuli auditifs. Cette manipulation engendre une faible réduction du volume de CGLd de l'ordre de 10% et pas de changement histologique du cortex visuel chez les animaux énucléés comparativement aux contrôles. Les projections réciproques typiques entre le CGLd et V1 semblent intactes chez ces animaux; toutefois, de nouvelles projections des collicules inférieurs (CI) vers le CGLd ont été observées. Ces terminaisons auditives dans le CGLd pourraient être responsables en partie des patrons d'activités auditives retrouvées dans le cortex visuel de ces animaux (Izraeli et al., 2002).

FIGURE 1.10 : Schéma de la connectivité aberrante dans le système visuel et auditif suite à différents types de lésion chez le hamster.

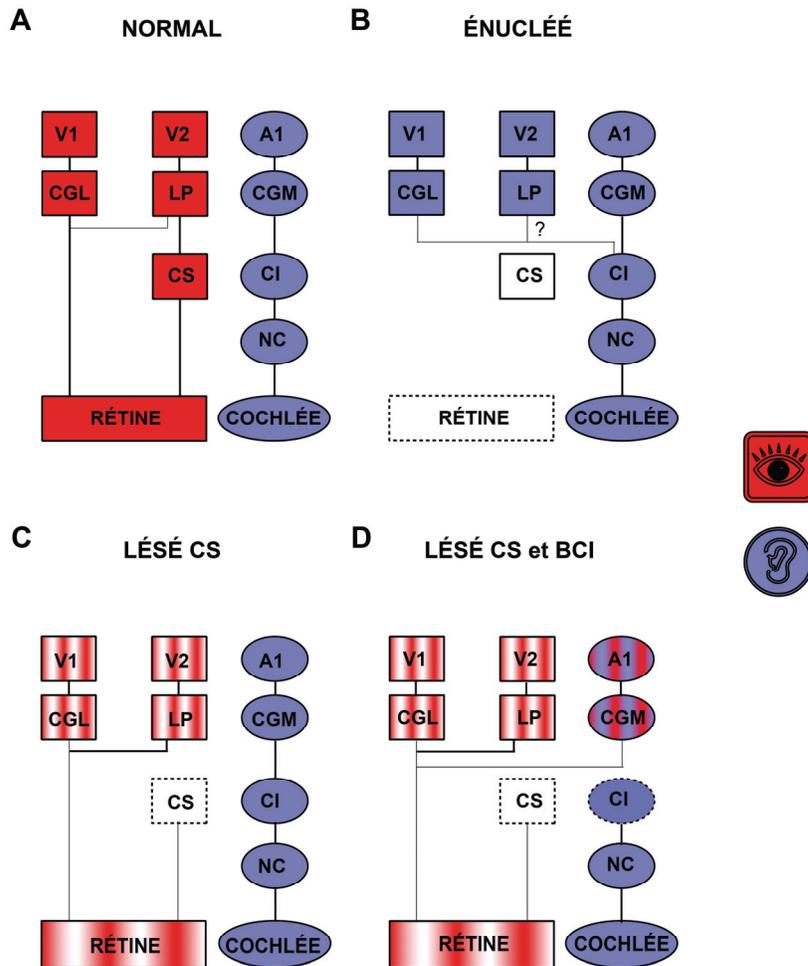
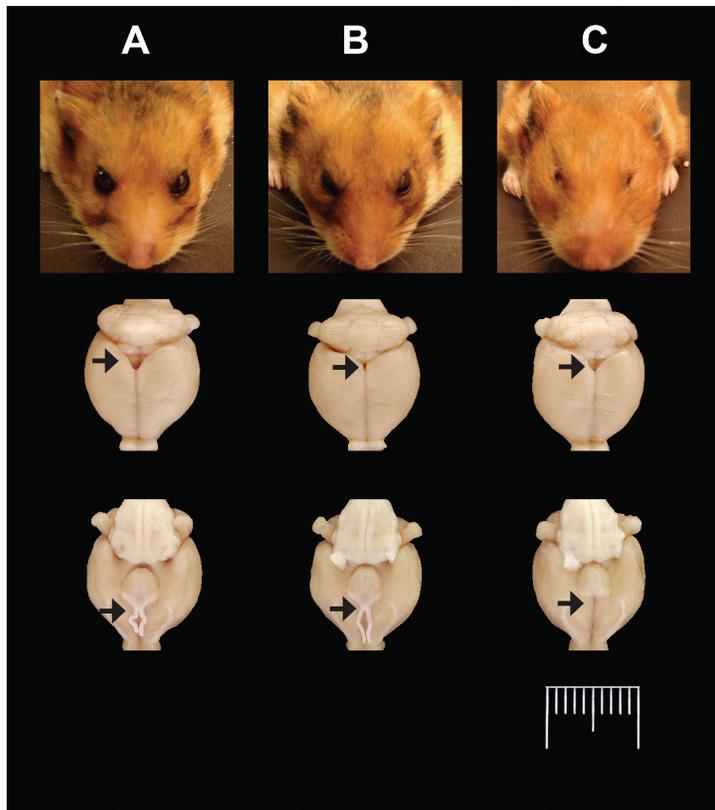


FIGURE 1.10 (SUITE): Schéma de la connectivité aberrante dans le système visuel et auditif suite à différents types de lésion chez le hamster.

A. Hamster normal. B. Hamster ayant subi une énucléation bilatérale à P0, ici des nouvelles projections ectopiques se développant entre le CI et le CGLd du thalamus (possiblement aussi le LP) pour acheminer de l'information auditive dans le cortex visuel. C. Hamster avec une lésion bilatérale des couches superficielles du CS, malgré la dégénération d'une certaine proportion des cellules ganglionnaires, ceci engendre une amplification importante de la voie rétine-LP-V2. D. Lésions combinées des couches superficielles des CS et du BCI provoquent des projections rétinienne ectopiques dans le noyau LP et CGM, acheminant ainsi de l'information visuelle au cortex auditif primaire. Les lignes pointillées représentent les sites de lésion. Les lignes en gras illustrent les projections denses et les lignes fines représentent les projections plus faibles : Modalité visuelle en rouge, modalité visuelle réduite alternance de stries rouges et blanches, modalité auditive en violet, réponse bimodale alternance de stries violettes et rouges.

Figure originale S. Desgent

FIGURE 1.11 : Effets anatomiques macroscopiques suite à une ablation bilatérale des couches superficielles du CS ou des yeux.



A. Hamster normal : Il est possible de bien déceler les collicules supérieurs et inférieurs sains (flèche du haut) ainsi que la présence du nerf optique (flèche du bas) **B.** Hamster avec une lésion néonatale bilatérale des couches superficielles du CS : Les yeux sont toujours présents, mais il y a une atrophie du CS et une hypoplasie légère du nerf optique. **C.** Hamster avec une énucléation bilatérale à P0: Il est toujours possible de bien visualiser les collicules supérieurs et inférieurs chez l'adulte, cependant il y a dégénérescence complète du nerf optique en l'absence des yeux. Échelle = 1cm.

Figure originale S. Desgent

En résumé, chez le hamster, des projections transitoires peuvent dégénérer ou être renforcées selon le type de lésion effectuée. Par exemple, jusqu'au troisième jour après la naissance, il peut y avoir des projections rétiniennes transitoires dans les noyaux thalamiques VB et CGM qui vont se résorber complètement à P4 chez l'animal normal, mais qui au contraire vont être renforcées en permanence suite à une lésion des couches superficielles du CS, des voies somesthésiques et auditives ascendantes à P0 (Frost, 1984,1986). Les mécanismes qui sous-tendent ces nouvelles connexions demeurent inconnus.

Dans la présente thèse, nous avons principalement étudié le modèle d'énucléation bilatérale car contrairement aux études de reconnexion citées précédemment où les projections visuelles peuvent envahir des cibles auditives privées d'une partie de leurs afférences sensorielles, il permet l'activation auditive des cibles thalamiques visuelles ne recevant plus de projections rétiniennes. Suite à l'énucléation bilatérale néonatale, le cortex visuel, peut désormais traiter des informations auditives et somatosensorielles. Nous croyons ainsi que cette approche simule d'une façon plus juste ce qui pourrait se produire dans le cas d'une cécité congénitale ou accidentelle précoce chez l'humain.

1.5 Circuits GABAergiques corticaux

1.5.1 Généralités sur les interneurones GABAergiques corticaux

Les neurones du cortex cérébral reçoivent à la fois des synapses glutamatergiques excitatrices et GABAergiques inhibitrices. L'activité du néocortex est ainsi régulée par un équilibre entre l'excitation et l'inhibition. L'inhibition GABAergique module les réponses des neurones excitateurs et circonscrit localement l'étendue de l'excitation corticale. En son absence, il y aurait une surexcitation qui pourrait engendrer des déficits neurologiques comme l'épilepsie (McBain & Fisahn, 2001). Les circuits neuronaux corticaux sont composés de deux classes de neurones : les neurones pyramidaux et les interneurones. Les neurones pyramidaux sont excitateurs et utilisent surtout le glutamate comme neurotransmetteur. Ces cellules pyramidales constituent environ 70 à 80% de la totalité des neurones corticaux. Le 20 à 30 % restant est constitué d'interneurones. Ramón y Cajal (1890s) fut le premier à porter son attention sur la diversité morphologique de ces interneurones. Subséquemment, Lorente de Nó (1922) décrivit des douzaines de types morphologiques d'interneurones dans le néocortex de la souris (Fairen, 2007). Les axones de ces interneurones contactent généralement d'autres neurones à l'intérieur d'une même colonne corticale (connexions radiales) ou des neurones des colonnes avoisinantes (connexions latérales). Ces interneurones se subdivisent en deux types : les cellules étoilées à épines et les neurones non pyramidaux sans épines dendritiques. Les cellules étoilées épineuses sont localisées

spécialement dans la couche granulaire du cortex (la couche IV) et sont excitatrices (glutamatergiques). Les cellules non-pyramidales avec peu ou pas d'épines dendritiques sont présentes dans toutes les couches corticales et sont inhibitrices utilisant l'acide- γ -aminobutyrique (GABA) comme neurotransmetteur. Ces neurones GABAergiques représentent 15 à 25% de la population neuronale corticale (Hendry et al., 1987; Meinecke & Peters, 1987; Jones, 1993; DeFelipe, 2002).

Le GABA est principalement synthétisé par deux isoformes de l'acide glutamique décarboxylase (GAD 65 et GAD 67). La GAD 67 est localisée dans le cytosol du corps cellulaire alors que la GAD 65, plutôt membranaire, se retrouve dans les terminaisons axonales. En se basant sur la pharmacologie, la sélectivité ionique et les propriétés cinétiques, deux types principaux de décharge neuronale ont été répertoriés dans les neurones GABAergique corticaux : une rapide et une lente modulées par les récepteurs GABA_A ou GABA_B respectivement. Les récepteurs GABA_A sont des récepteurs ionotropiques qui permettent aux ions Cl⁻ de passer rapidement à travers la membrane plasmique. Au contraire, les récepteurs GABA_B sont métabotropiques et couplés à des canaux calciques ou potassiques par des protéines G. Ces dernières entraînent l'activation de messagers secondaires qui vont induire une signalisation inhibitrice post-synaptique lente (Mize et al., 1992; Petroff, 2002; Woo & Lu, 2006).

Dans le néocortex, les interneurones GABAergiques exercent un contrôle inhibiteur important sur les neurones excitateurs modulant ainsi la fonction même des circuits neuronaux corticaux. Plusieurs études suggèrent que ces interneurones inhibiteurs jouent un rôle important dans l'élaboration des circuits néocorticaux (Jones, 1993; Micheva & Beaulieu, 1995a,1997; Chattopadhyaya et al., 2004; Jiao et al., 2006; Sun, 2007). Cependant, la manière dont ces interneurones agissent dans la construction de ces circuits (et comment ceci est régulé par l'activité sensorielle extrinsèque) n'est pas bien connue. De plus, nous ne savons toujours pas si simplement l'activité est suffisante ou si la modalité sensorielle peut être impliquée dans l'élaboration des circuits corticaux. Cette problématique a été étudiée ici dans le contexte de la plasticité intermodale chez le hamster énucléé à la naissance où l'activité auditive a été redirigée vers le cortex visuel.

1.5.2 Classification des interneurones inhibiteurs corticaux

Les interneurones GABAergiques corticaux constituent une population très hétérogène de cellules de phénotypes morphologiques, électrophysiologiques et neurochimiques diversifiés qui pourrait indiquer une grande diversité fonctionnelle (DeFelipe, 1993; Kawaguchi, 1995; Cauli et al., 1997; Kawaguchi & Kubota, 1997; Gupta et al., 2000; Markram et al., 2004). Ainsi, l'identification des interneurones GABAergiques est une étape primordiale vers la compréhension de la manière dont ces différents types de circuits inhibiteurs modulent la fonction corticale.

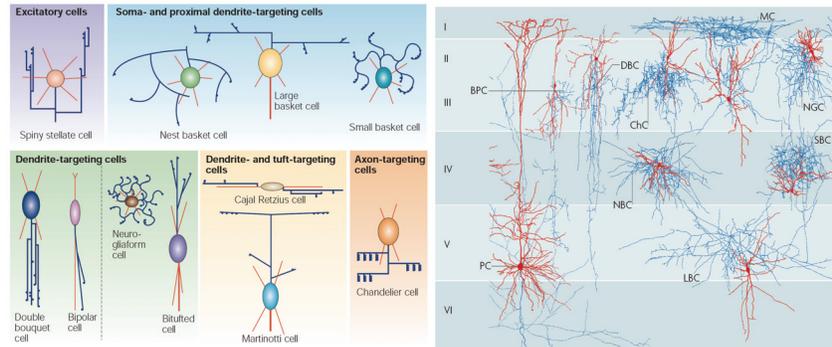
À partir de critères morphologiques, les interneurons GABAergiques peuvent être classifiés en plusieurs groupes dont les plus connus sont les cellules en panier "*basket cells*", de type chandelier et en double bouquet ou bipolaire "*bitufted*". Ces types de cellules se distinguent par leur morphologie axonale. En effet, les axones de ces cellules forment des connexions synaptiques à des endroits stratégiques sur les neurones pyramidaux excitateurs pouvant ainsi moduler leurs réponses de différentes façons (**Voir Figure 1.12**). Les cellules en panier, que l'on retrouve dans les couches corticales II à VI, vont cibler le soma et les dendrites proximaux des cellules pyramidales des couches II/III, V et VI, pouvant ainsi influencer le synchronisme, la périodicité et la sommation des potentiels d'action arrivant au corps cellulaire. Les neurones de types chandelier, que l'on retrouve surtout dans les couches II/III et V, vont plutôt former des synapses au niveau du segment initial de l'axone et pourront réguler la formation même de potentiels d'action. Les neurones bipolaires ou à doubles bouquets dans les couches corticales II à VI, établissent des synapses avec les dendrites distaux, affectant l'intégration dendritique (DeFelipe, 1993,1997; Somogyi et al., 1998; Defelipe et al., 1999; Gupta et al., 2000; DeFelipe, 2002).

Les propriétés du potentiel d'action et du patron de décharge neuronale après stimulation permettent de différencier davantage ces interneurons. Des interneurons corticaux inhibiteurs montrent un patron de décharge rapide "fast spiking" (FS) et continue. D'autres cellules montrent des décharges à seuil bas "low-threshold spiking" (LTS) ou en bouffées précipitées "burst spiking non-pyramidal" (BSNP)

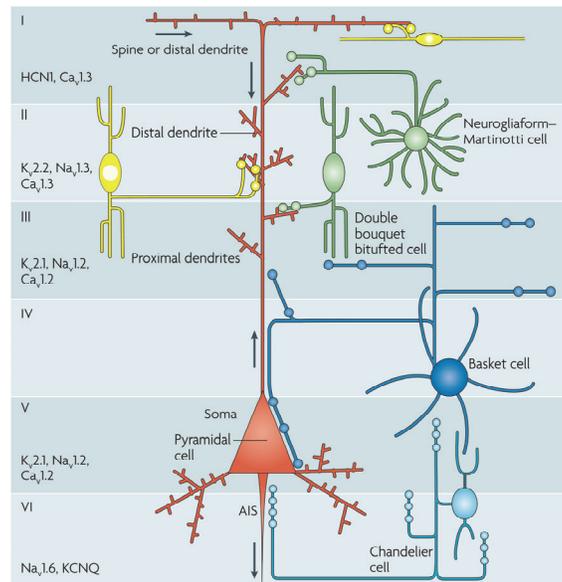
(McCormick et al., 1985; Kawaguchi, 1993; Kawaguchi & Kubota, 1993; Kawaguchi, 1995; Kawaguchi & Kubota, 1996,1997). De plus, l'étude des propriétés des réponses au repos de ces mêmes neurones a permis de les diviser davantage (**Voir Figure 1.13**). L'évolution rapide de la découverte d'une multitude de canaux ioniques à la surface des cellules GABAergiques confère à celles-ci un éventail important de propriétés physiologies distinctes (Markram et al., 2004). Bref, la classification de ces interneurones fait l'objet d'une concertation internationale à l'heure actuelle (*Petilla Workshop*) (Ascoli et al., 2008).

FIGURE 1.12 : Caractéristiques morphologiques des interneurones inhibiteurs.

A



B

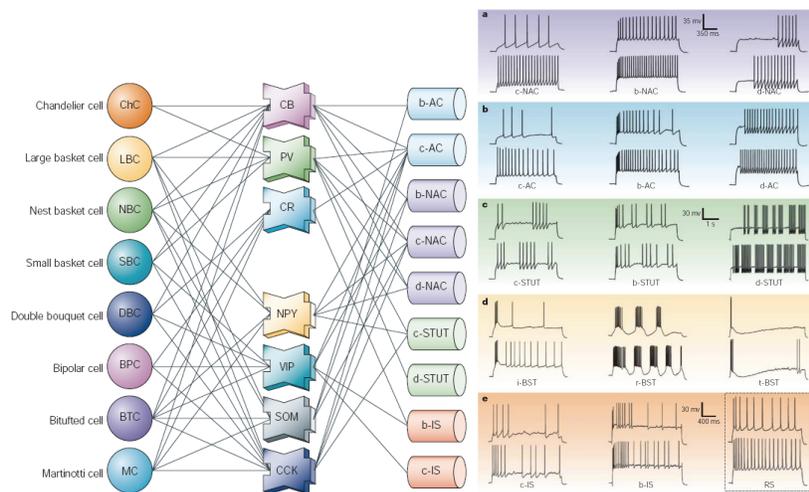


A. Les différentes morphologies des interneurones corticaux dans les diverses couches corticales ainsi que leurs cibles synaptiques. À noter que les dendrites sont illustrées en rouge et les axones en bleu. **B.** Exemples des principales structures anatomiques cibles selon différents types morphologiques d'interneurones. Cellule pyramidale (en rouge), Cellules PVir (en bleu), PVir et/ou CB/SOMir (en turquoise), Cellules CR/VIPir (en jaune) et Cellules CB/SOMir et/ou CRir (en vert).

Adaptée de Defelipe 2002, Makram 2004 et Huang 2007.

Il y existe une multitude de phénotypes moléculaires exprimés par ces interneurones (Naegele & Barnstable, 1989; DeFelipe, 1993; Cauli et al., 1997; Gonchar & Burkhalter, 1997; Cauli et al., 2000; Gupta et al., 2000; Monyer & Markram, 2004; Gonchar et al., 2007). Ces marqueurs incluent divers facteurs de transcription, des neurotransmetteurs (et/ou enzymes de synthèse associées), des neuropeptides, des récepteurs membranaires (iono- ou métabotrope), des canaux ioniques, des transporteurs vésiculaires, des protéines d'adhésion cellulaire et des protéines chélatrices du calcium (ou Calcium Binding Proteins (CaBPs)) (**Voir Figure 1.14**). L'expression des neuropeptides comme la Somatostatine (SOM), le Peptide Intestinal Vasoactif (VIP), le Neuropeptide Y (NPY) ou la Cholécystokinine (Hendry et al., 1984a; Hendry et al., 1984b; Somogyi et al., 1984; Rogers, 1992; Kawaguchi & Kondo, 2002); ainsi que certaines protéines comme les CaBPs principalement la Parvalbumine (PV), la Calbindine (CB) ou la Calrétinine (CR) (Celio, 1986; Demeulemeester et al., 1989; Hendry et al., 1989; Celio, 1990; Van Brederode et al., 1990; Demeulemeester et al., 1991; Rogers & Resibois, 1992; Kubota & Kawaguchi, 1994) a permis de déterminer l'existence d'une multitude de sous-groupes biochimiques d'interneurones inhibiteurs (**Voir Figure 1.13**). Néanmoins, l'expression des CaBPs permet de distinguer trois groupes de cellules (**Voir Chapitre 2**).

FIGURE 1.13: Expression des neuropeptides et des calciums binding proteins (CaBPs) dans les interneurones.



Expression des CaBPs parvalbumine (PV), Calbindin (CB) et Calretinin (CR) ainsi que les neuropeptides (NPY, peptide intestinal vasoactif (VIP), somatostatine (SOM) et cholecystokinin (CCK) en fonction des différentes classes morphologiques et électrophysiologiques d'interneurones. AC, type accommodatif; b, sous-type "burst"; BST, type "bursting"; c, sous-type classique; d, sous-type avec délais; IS, type décharge irrégulière "irregular spiking"; NAC, type non-accommodatif; RS type décharge régulière "regular spiking"; STUT type décharges groupées intermittentes "stuttering".

Tirée de Markram 2004.

FIGURE 1.14 : Caractéristiques de nomenclature biochimique.

- **Facteurs de transcription**
Nkx2.1, Dlx1, Dlx2, Lhx6, NPAS1, NPAS3, Vax1
- **Neurotransmetteurs ou leurs enzymes de synthèse**
GABA, GAD 65/67, NO, nNOS, TH, ACh, ChAT
- **Neuropeptides**
SOM, VIP, NPY, CCK, TK
- **Calcium binding proteins (CaBPs)**
PV, CR, CB
- **Récepteurs**
 - Ionotropiques*: AMPA (GluR1–4); kainate (GluR5–7, KA1, KA2); NMDA (NR1, NR2A-D); GABA_A (α 1–6, β 1–3, γ 1–3, δ , ϵ , π , and τ); GABA_C (ρ 1–3); glycine (α 1– α 4, β); nicotinique (nAChR α 2– α 7, β 2– β 4); sérotonine (5-HT₃).
 - Métabotropiques*: GABA_B (1a, 1b, 2); glutamate (type I: mGluR1, mGluR5; type II: mGluR2, mGluR3; type III: mGluR4, mGluR6-8); muscarinique (M1–M5); sérotonine (couplés à G_{ai}/G_{ao} proteins: 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{1E}, 5-HT_{1F}; couplés aux protéines G_{oq}: 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C}; couplés aux protéines G_s: 5-HT₄, 5-HT₆, et 5-HT₇; 5-HT₅: 5-HT_{5A} et 5-HT_{5B}); noradrénaline (α 1: α 1A, α B, α 1D; α 2: α 2A, α 2B, α 2C; β : β 1, β 2, β 3); histamine (H1–H4); dopamine (D1, D2); cannabinoïdes (CB1, CB2).
- **Protéines structurelles**
 - Marqueurs de surface cellulaire**
VVA (*Vicia villosa* agglutinine), SBA (agglutinine du soya)
 - Expression de canaux ioniques**
Kv3.1, Kv3.2, Ih (HCN1-4), I_T (courant de type T), Ca α 1, Ca β 3.1-3, Kv1.1, Kv4.2 or Kv4.3, Kv2.1, Kv2.2, SK et BK, KCNQ
 - Connexines**
 - Pannexines**
- **Transporteurs**
 - Membrane / plasma*: GAT-1, GAT-3
 - Vésiculaires*: VGAT, VGLUT-3

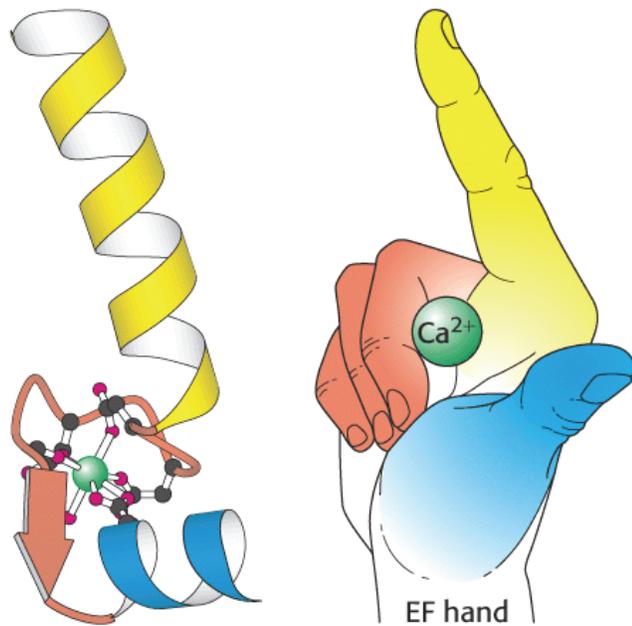
Adaptée de Ascoli et al., 2008.

1.5.3 L'expression des Protéines Chélatrices du Calcium (CaBPs) dans les circuits GABAergiques corticaux

Les trois CaBPs dont la Parvalbumine (PV), la Calrétinine (CR) et la Calbindine (CB) sont exprimées dans trois populations d'interneurones GABAergiques corticaux (DeFelipe, 1993; Markram et al., 2004; Ascoli et al., 2008). Ces trois classes d'interneurones sont considérées à toutes fins pratiques indépendantes. Cependant, l'expression de certaines de ces protéines peut se chevaucher légèrement: la PV et la CB se trouvent ensemble dans 4 à 5% des neurones (Gonchar & Burkhalter, 1997; Gonchar et al., 2007) et la CB avec la CR dans environ 9 à 15% des cellules (Rogers & Resibois, 1992; DeFelipe, 1997; Park et al., 2002). Ces trois CaBPs sont des protéines cytosoliques de la famille à main-EF, c'est-à-dire qu'elles possèdent au moins deux à huit domaines de type EF sensibles à l'ion calcium (domaine de type hélice α - boucle - hélice α d'environ 29 acides aminés, **Voir Figure 1.15**). Bien que l'on ne connaisse toujours pas le rôle physiologique de ces protéines, elles sont associées à l'homéostasie du Ca^{2+} intracellulaire (Baimbridge et al., 1992; Chard et al., 1993; Kawasaki et al., 1998; Berg et al., 2002; Schwaller, 2007). Dans les neurones, le calcium joue un rôle dans l'excitabilité de la membrane plasmique, la transcription de gènes, la transmission de neurotransmetteurs, la plasticité synaptique (potentialisation à long terme (LTP) et dépression à long terme (LTD)), l'activité oscillatoire, la motilité et les modifications morphologiques incluant la croissance et la formation d'épines dendritiques (Kawaguchi, 1993; Schurmans et al.,

1997; Jouvenceau et al., 1999; Caillard et al., 2000; Jouvenceau et al., 2002). Ces protéines cytosolaires, capables de se lier avec le Ca^{2+} , sont d'importants modulateurs de la signalisation calcique et pourraient avoir un impact dans tous ces phénomènes et dans le contrôle de l'activité neuronale.

FIGURE 1.15 : Domaine de type EF des CaBPs dans les interneurones.



Les CaBPs sont des protéines cytosoliques de liaison du calcium possédant des domaines de type main-EF "EF-hand" (famille de la calmoduline). Elles jouent un rôle de tampon pour empêcher que la concentration de calcium cytosolique ne devienne toxique.

Tirée de Berg et al. 2002

Les trois populations d'interneurones GABAergiques exprimant ces protéines correspondent à trois types physiologiques définis par leur patron de réponse neuronale: Les interneurones PVir émettent surtout une décharge rapide "fast spiking" (FS), les neurones CBir sont de type RSNP, BST et LST et les neurones CRir sont essentiellement de type AC à décharge irrégulière (IS) (Kawaguchi & Kubota, 1993; Gupta et al., 2000). Même si chacune de ces trois populations d'interneurones renferme plusieurs sous-types, elles représentent ensemble environ 90 à 95% de toutes les cellules inhibitrices corticales à travers les différentes espèces de mammifères (Condé et al., 1994; Kubota & Kawaguchi, 1994; Cauli et al., 1997; Gonchar & Burkhalter, 1997; Defelipe et al., 1999; Hof et al., 1999; Hof et al., 2000; DeFelipe, 2002; Markram et al., 2004).

Plus spécifiquement, le néocortex contiendrait trois populations d'interneurones inhibiteurs distincts exprimant les combinaisons des molécules suivantes: 1) PV, 2) CB/SOM et 3) CR/VIP (Somogyi et al., 1998; Markram et al., 2004; Di Cristo, 2007). Dans le cortex visuel primaire du rat, on retrouve ces trois familles avec les proportions suivantes. D'abord, il y a les neurones PVir qui expriment à 100% le GABA et sont présents dans toutes les couches corticales, excluant la couche I, avec une plus grande densité cellulaire dans la couche V. Les cellules corticales immunoréactives pour le GABA et la PV possèdent des somas multipolaires, caractéristiques des cellules en panier, et représentent environ 51% des interneurones inhibiteurs. Le deuxième groupe est constitué de neurones GABA qui expriment la SOM et qui co-expriment la CB à 86%. Cette population CB/SOM qui

exprime à environ 90% le GABA, est localisée dans les couches II/III et infragranulaires. Ces cellules possèdent généralement des morphologies de type bi-touffes, chandelier ou multipolaire. Ces interneurons GABAergic CBir constituent 19% de la population totale. La troisième famille exprime la CR, 94% de ces neurones sont GABAergiques et sont localisés principalement dans les couches supra granulaires. Ces cellules représentent 17% de la totalité des neurones inhibiteurs dans le cortex visuel primaire du rat. Les neurones exprimant la CR sont essentiellement bipolaires (Gonchar & Burkhalter, 1997; Paxinos, 2004). Ces patrons de distribution semblent être similaires dans le cortex V1 chez d'autres rongeurs comme la souris (Park et al., 1999; Park et al., 2002) et le hamster (Desgent et al., 2005) (**Voir Chapitre 2**). Ces trois types d'interneurones forment des connexions à des sites post-synaptiques distincts sur les neurones excitateurs glutamatergiques. Par exemple, tous les types d'interneurones CaBPir peuvent former des connexions sur le corps cellulaire, mais les interneurons PVir vont, en plus, principalement faire synapse avec les dendrites proximales, et les cellules exprimant CB/SOM vont surtout cibler le segment initial de l'axone ou les dendrites alors que les neurones CR/VIPir visent plus spécifiquement les dendrites distales. Il est important de souligner ici que la PV est surtout exprimée dans les cellules de type panier, la CB dans les cellules chandeliers et la CR dans les bipolaires (**Voir Figure 1.12**).

La distribution de ces trois sous-populations d'interneurones GABAergiques peut varier en fonction de l'espèce de mammifères ainsi que des aires et couches corticales étudiées (Glezer et al., 1993;

Defelipe et al., 1999; Hof et al., 1999; Hof et al., 2000; DeFelipe, 2002). En fait, l'expression et la distribution laminaire de ces interneurons CaBPir sont souvent utilisées dans l'identification des aires corticales. Plusieurs études suggèrent que leur patron d'expression reflèterait des différences dans la circuiterie GABAergique spécifique au traitement de l'information associée aux différentes régions corticales (Van Brederode et al., 1990; Van Brederode et al., 1991; Jones et al., 1995; Gabbott & Bacon, 1996b,a; Glezer et al., 1998; Schwark & Li, 2000; Elston & Gonzalez-Albo, 2003; Desgent et al., 2005).

Plus particulièrement, en ce qui concerne les aires sensorielles, on retrouve deux hypothèses concurrentes. Étant donné que la circuiterie GABAergique semble jouer un rôle similaire dans les différents types de cortex sensoriels, notamment dans la modulation des champs récepteurs, il a été proposé que la distribution de ces neurones inhibiteurs serait stéréotypée entre les différentes aires corticales sensorielles. Contrairement à cette première hypothèse, d'autres études proposent que des différences dans l'organisation de ces circuits inhibiteurs pourraient refléter la capacité des cortex sensoriels primaires à traiter l'information en provenance de leur modalité respective (Pallas, 2001,2002). La première hypothèse est soutenue par une étude qui démontre que les distributions d'interneurones GABAir, PVir, CBir et CRir sont toutes similaires entre les différentes aires entourant le sillon ectosylvien antérieur (AES) du chat (Clemo et al., 2003) indépendamment de la modalité sensorielle. S'il en est ainsi, les informations visuelle et auditive peuvent être traitées par une circuiterie GABAergique corticale similaire et des

altérations intermodales ne devraient pas perturber l'expression ou la distribution de ces cellules dans les différentes aires sensorielles. Cependant, des différences dans l'expression de la PV et de la CB ont été retrouvées entre les aires sensorielles visuelle (V1) et auditive (A1) primaires du hamster confirmant d'autres travaux similaires chez le furet, le dauphin et le macaque (Glezer et al., 1998; Gao et al., 2000; Pallas, 2001). Ceci suggère au contraire que le traitement de l'information dans les cortex sensoriels primaires nécessite une circuitrie GABAergique particulière à chaque modalité (**Voir Chapitre 2**). Comme nous allons le voir plus loin (**Voir Chapitre 3**), des résultats soutiennent la deuxième hypothèse et laissent plutôt croire que l'activité sensorielle et possiblement le type de modalité peuvent influencer la maturation de la circuitrie GABAergique corticale.

1.5.4 Développement des interneurones GABAergiques corticaux

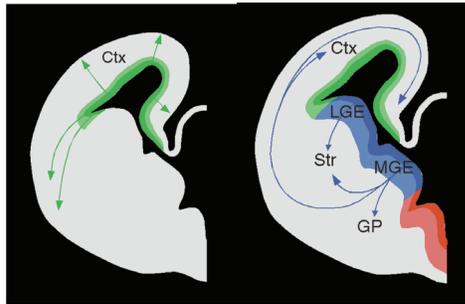
Les interneurones inhibiteurs corticaux proviennent de l'éminence ganglionnaire basale du télencéphale ventral: latérale (LGE), médiale (MGE) et caudale (CGE). Les neuroblastes GABAergiques vont ensuite migrer tangentiellement pour atteindre le cortex en développement (Wonders & Anderson, 2005; Wonders & Anderson, 2006). Des études récentes ont démontré que les interneurones PVir et CB/SOMir proviendraient principalement de la MGE alors que les interneurones CR/VIPir seraient issus de la CGE (Xu et al., 2004; Metin et al., 2006; Di Cristo, 2007). Dans la LGE, il y

aurait production de neuroblastes des trois types, ainsi que d'autres types d'interneurones dont l'identité n'est pas encore déterminée (**Voir Figure 1.16**).

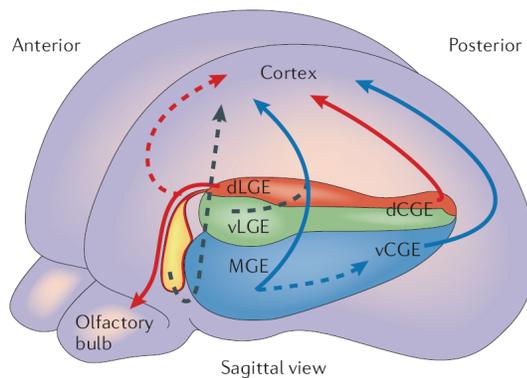
Une fois arrivés dans le néocortex immature, les interneurones GABAergiques forment des synapses fonctionnelles plus tôt que les neurones glutamatergiques. Ces interneurones pionniers forment dès lors un réseau qui génère, contrairement à son action dans le néocortex adulte, des potentiels post-synaptiques excitateurs qui mènent à un influx de Ca^{2+} intracellulaire. Ce phénomène initial semble être très important dans le développement, la formation des premières synapses et la maturation initiale des circuits neuronaux corticaux durant l'ontogénie périnatale. De plus, le GABA aurait un rôle trophique important à jouer durant cette même phase influençant la prolifération et la migration des premiers neurones corticaux. Durant le développement postnatal, il y a une inversion de la polarité du potentiel des réponses modulées par le récepteur $GABA_A$ et qui serait dépendante d'une augmentation de la concentration intracellulaire de l'ion chlore (Cl^-) engendré par l'apparition de co-transporteur membranaire potassium K^+/Cl^- durant le développement (Owens et al., 1999; Rivera et al., 1999; Owens & Kriegstein, 2002; Represa & Ben-Ari, 2005; Wonders & Anderson, 2005) (**Voir Figure 1.17**). Bien que le développement des interneurones GABAergiques semble impliquer un large éventail de signaux intrinsèques, la maturation et le phénotype final de ceux-ci semblent essentiellement dépendre de l'activité neuronale et de l'expérience sensorielle postnatale (Wonders & Anderson, 2006; Di Cristo, 2007; Huang et al., 2007; Sun, 2007).

FIGURE 1.16 : Sites progéniteurs des interneurones GABAergiques corticaux.

A



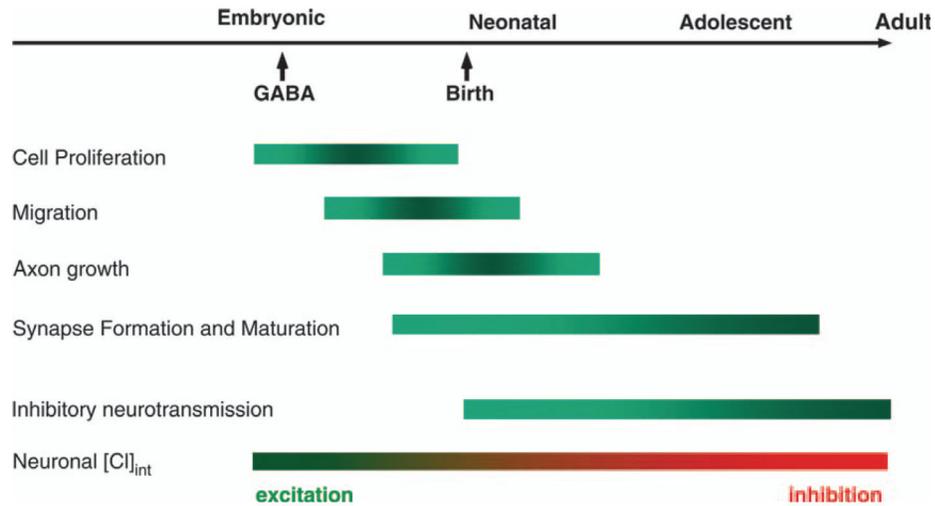
B



A. Voie de migration neuronale dans l'ontogénie : à gauche celle des neurones excitateurs partant de la zone ventriculaire et à droite celle des interneurones GABAergiques. **B.** La couleur bleue représente la voie de migration effectuée par les interneurones PV et CB/SOM, le rouge illustre celle de la population CR/VIP, le vert ainsi que les pointillés noirs = inconnus. Str = Striatum, GP = Globus pallidus.

Tirée de : Wonders et al. 2006

FIGURE 1.17 : Échelle temporelle du développement des circuits GABAergiques corticaux.



Le développement des circuits GABAergiques est un long processus qui commence à mi-gestation et se complète uniquement vers la fin de l'adolescence. Dans le cortex immature, les synapses GABAergiques sont formées avant les terminaisons glutaminergiques dans une grande variété d'espèces de mammifères. Ces cellules représentent ainsi la première forme de communication entre les neurones corticaux durant l'ontogénie périnatale. Au départ, l'action du GABA est excitatrice et devient par la suite inhibitrice dans la phase postnatale en relation avec l'activité afférente extrinsèque et l'expression tardive du transporteur chlore menant à une polarité intracellulaire négative.

Tirée de : Di Cristo 2007

Chez la souris, les premiers neurones qui expriment le GABA apparaissent entre E14 et E19 dans la zone ventriculaire et la plaque corticale du télencéphale puis disparaissent presque entièrement entre P0 et P8. La densité et la distribution laminaire définitives de ces neurones GABAergiques corticaux sont atteintes seulement à la fin de la troisième semaine de vie postnatale, correspondant à la fin de la période critique de la plasticité corticale (Del Rio et al., 1992; Vincent et al., 1995). Dans le champ de tonneaux du cortex somatosensoriel du rat, au cours des deux premières semaines de vie, le nombre de neurones GABA_{ir} diminue entre P5 et P10, puis reste stable et commence à augmenter après P20, pour atteindre son maximum à la fin du deuxième mois. De la même manière, le nombre total de synapses GABAergiques augmente brusquement, pour atteindre les valeurs adultes vers la fin du premier mois (Micheva & Beaulieu, 1995a,c,1996). Une autre étude montre que l'expression des enzymes de synthèse du GABA, la GAD65 et 67 suit le même patron de variation temporel (Kiser et al., 1998). Ainsi, la distribution laminaire et la connectivité adulte des interneurones GABAergiques surviennent dans un intervalle de temps qui semble correspondre à la fermeture de la période critique de la plasticité corticale chez le rat (Micheva & Beaulieu, 1997).

Chez le rat et la souris, des études ont démontré que dans V1, A1 et S1, la distribution laminaire des neurones PV_{ir}, CB_{ir} et CR_{ir} atteint le patron adulte vers la fin de la troisième semaine postnatale. La PV n'apparaît que vers P15 chez la gerbille, P11 chez le rat, P13 chez la souris, commençant leur expression dans la couche IV et V,

puis dans les couches VI et II/III (Seto-Ohshima et al., 1990; Soriano et al., 1992; Alcantara et al., 1993; Alcantara & Ferrer, 1994; Del Rio et al., 1994; Alcantara et al., 1996a). Chez le rat, les neurones CBir sont présents dès la naissance, mais ils augmentent vers P10 suivant un gradient de l'intérieur vers l'extérieur du néocortex. Cette population neuronale diminue légèrement vers P15 puis augmente pour atteindre un sommet de maturation vers la troisième semaine postnatale. Toujours chez cet animal, les neurones CRir plus précoces sont déjà présents dans la sous-plaque corticale vers E14, leur nombre augmente dans la première semaine postnatale pour atteindre graduellement les couches IV à II/III entre P3 et P12. Finalement, entre les deuxième et troisième semaines de vie, la CR atteint une distribution mature (Fonseca et al., 1995). Un patron de développement posnatal similaire a été récemment observé dans V1 chez la souris où les neurones CR sont déjà présents dans les couches II/III à P0 (Gonchar et al., 2007). Chez le furet, les neurones GABAir, PVir et CBir sont déjà présents à P1 dans toutes les couches des cortex visuels et auditifs primaires, avant même l'arrivée des projections thalamocorticales dans la couche IV et l'ouverture des yeux entre P20 et P30 (Gao et al., 1999; Gao et al., 2000; Sur & Leamey, 2001). Cependant, comme chez les rongeurs, ces populations neuronales diminuent légèrement entre P7 et P20 puis augmentent, pour atteindre un sommet vers P60 (fin de la période critique des colonnes de dominance oculaire chez le furet) et forment un plateau d'expression jusqu'au stade adulte (P120). Il semble donc que l'activité sensorielle ne soit pas essentielle à l'apparition initiale du GABA et des CaBPs dans le néocortex. Cependant, l'augmentation du nombre de

ces interneurones et de leurs synapses, ainsi que la relation entre les modifications de l'expression de ces protéines et la fin de la période critique, suggèrent que l'activité sensorielle transmise par les afférences thalamocorticales jouerait un rôle important dans la maturation définitive de ces circuits inhibiteurs durant cette période de sensibilité. En effet, d'autres études chez l'homme, le singe et le chat montrent que l'apparition de la PV et de la CB dans le cortex visuel et somatosensoriel arrivent plutôt tard au cours du développement postnatal. Ces travaux proposèrent que l'expression de ces CaBPs serait possiblement induite par l'arrivée des afférences thalamocorticales et corrélée avec l'expérience sensorielle (p. ex. l'ouverture des yeux) (Stichel et al., 1987; Hendrickson et al., 1991; Alcantara & Ferrer, 1994; Hogan & Berman, 1994; Alcantara & Ferrer, 1995; Carder et al., 1996; Letinic & Kostovic, 1998). Ceci indique vraisemblablement une importance toute particulière de l'activité environnante ou extrinsèque sur la régulation de ces circuits inhibiteurs ainsi que dans la construction des réseaux corticaux sensoriels.

1.5.5 Rôles du système inhibiteur dans l'établissement des propriétés des aires sensorielles primaires

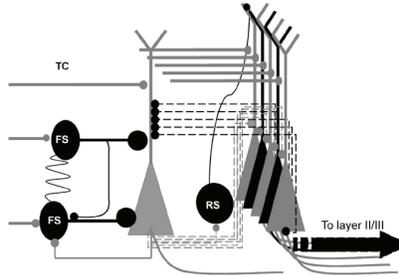
La formation des propriétés des champs récepteurs neuronaux a surtout été étudiée dans le cortex visuel et somatosensoriel. Dans les cortex sensoriels, la dimension des champs récepteurs est principalement déterminée par les interneurones GABAergiques (Jones, 1993). Des études chez le chat ont démontré des

changements significatifs des réponses neuronales suite à l'application extracellulaire d'antagonistes ou d'agonistes du GABA, qui ressemblent aux altérations induites par la privation sensorielle. En effet, l'infusion chronique d'antagonistes de la GABA dans le cortex visuel durant la période critique produit une réduction de la sélectivité à l'orientation, une augmentation importante de la taille des champs récepteurs et une perte de la sélectivité à la direction (Sillito, 1975,1992). Des effets similaires ont été montrés dans le cortex somatosensoriel primaire du chat, où l'administration de bicuculline (antagoniste) engendre une augmentation de la taille des champs récepteurs cutanés (Dykes et al., 1984; Dykes, 1997). En fait, plusieurs études montrent que les interneurones GABAergiques sont impliqués dans l'établissement des propriétés spatio-temporelles des champs récepteurs et des représentations topographiques des néocortex sensoriels primaires: visuel (Berman et al., 1992; Jones, 1993; Allison & Bonds, 1994; Sato et al., 1996; Crook et al., 1998; Das & Gilbert, 1999; Jones, 2000), somatosensoriel (Micheva & Beaulieu, 1997; Tremere et al., 2001b,a; Chowdhury & Rasmusson, 2002,2003; Shoykhet et al., 2005) et auditif (Wang et al., 2000; Chang et al., 2005).

Dans les aires sensorielles, l'inhibition joue un rôle important en limitant la propagation spatiale principalement tangentielle et temporelle de l'activité électrique issue des afférences sensorielles au néocortex. Les afférences sensorielles excitatrices en provenance du thalamus forment initialement des synapses sur les neurones étoilés excitateurs (cellules granulaires), mais également avec des interneurones inhibiteurs dans la couche IV du cortex sensoriel

primaire. Récemment, des études électrophysiologiques ont montré que les interneurons GABAergiques de type panier à décharge rapide (FS) (exprimant notamment la PV) seraient l'une des cibles principales des afférences thalamiques sensorielles dans V1 et dans le champ de tonneaux de S1 du rat et de la souris (Staiger et al., 1996; Porter et al., 2001; Beierlein et al., 2003; Sun et al., 2006; Sugiyama et al., 2008). Des études, effectuées dans le champ de tonneaux de S1 du lapin, ont démontré que ces interneurons inhibiteurs étaient fortement et rapidement activés suite à une stimulation sensorielle (Swadlow, 1995,2002,2003). De plus, même si les neurones étoilés sont beaucoup plus nombreux que les cellules de type panier dans la couche IV, le pouvoir inhibiteur périsonomatique des neurones à décharge rapide (FS) est environ dix fois plus important que l'excitation synaptique intra-corticale (Sun et al., 2006). Ces cellules sont également directement couplées entre elles par des jonctions gap (synapses électriques localisés dans leurs dendrites) (Beierlein et al., 2000; Galarreta & Hestrin, 2001; Fukuda & Kosaka, 2003; Fukuda et al., 2006). Ainsi, il a été proposé que cette inhibition de type "*feedforward*", c.-à-d. qui est amorcée directement par l'activité sensorielle afférente, pourrait jouer un rôle dans la modulation des propriétés des champs récepteurs en limitant rapidement la propagation intra-corticale latérale des excitations récurrentes et la fréquence de décharge des cellules étoilées excitatrices dans la couche IV. De par leur connectivité latérale, ces cellules inhibitrices pourraient également empêcher les neurones excitateurs avoisinants d'atteindre leur seuil d'activation lorsque l'activité de l'une des projections thalamocorticales est faible, non corrélée ou non-optimale.

FIGURE 1.18 : Rôle des cellules FS dans l'inhibition de type feedforward et la modulation des champs récepteurs sensoriels.



Illustre la connectivité au niveau de la couche IV. Les afférences thalamocorticales (TC) forment dans un premier temps des synapses sur des cellules granulaires étoilées et inhibitrices à décharge rapide (FS). Les cellules étoilées de la couche IV projettent à leur tour verticalement vers les cellules pyramidales de la couche II/III pour transmettre l'information à d'autres aires corticales par des projections cortico-corticales. En plus, ces cellules granulaires vont également former des connexions latérales élaborées avec d'autres neurones étoilés dans les colonnes corticales adjacentes. Ces derniers vont de nouveau permettre le transfert de l'information sensorielle vers les couches II/III dans les colonnes avoisinantes. On observe ainsi un étalement important de l'activité sensorielle. Cependant, par l'effet inhibiteur des interneurons FS, les neurones étoilés de la couche IV locaux et dans les colonnes avoisinantes peuvent être rapidement inhibés. Ces interneurons inhibiteurs corticaux peuvent ainsi moduler et ségréguer l'information sensorielle afférente avant qu'elle n'atteigne les couches II/III. Cellules noires = interneurons et synapses inhibitrices; Cellules grises = cellules étoilées et synapses glutamatergiques. Tirée de Sun, 2007.

Ceci permet d'effectuer un raffinement de ces projections en augmentant le contraste entre les différentes colonnes corticales et en modulant l'étendue spatiale des champs récepteurs (Swadlow, 2002; Swadlow & Gusev, 2002; Swadlow et al., 2002; Swadlow, 2003; Hensch & Stryker, 2004; Alonso & Swadlow, 2005; Hensch, 2005; Hensch & Fagiolini, 2005) (**Voir Figure 1.18**).

1.5.6 Rôle du système GABAergique dans la plasticité dépendante de l'activité sensorielle et la formation des périodes critiques

Le nombre de neurones et de synapses GABAergiques dans le cortex visuel et somatosensoriel est fortement corrélé avec le niveau de l'activité neuronale afférente (Micheva & Beaulieu, 1995a,b,1997; Hensch et al., 1998; Knott et al., 2002). Par exemple, une énucléation monoculaire ou l'élevage à l'obscurité chez le rat engendre une diminution significative du nombre de neurones et de terminaisons axonales contenant le GABA ou la GAD (Ribak & Robertson, 1986; Benevento et al., 1995). Des effets similaires ont été observés dans le cortex somatosensoriel du rat où une privation sensorielle néonatale, par la résection unilatérale de certaines vibrisses, engendre une réduction de plus de 50% du nombre de neurones et de synapses GABAergiques dans la couche IV des tonneaux associés dans le cortex somatosensoriel primaire controlatéral (Micheva & Beaulieu, 1995a,b,c,1996,1997).

De plus, il semble que le GABA soit également impliqué dans la plasticité chez l'adulte. Par exemple, chez la souris adulte, la stimulation excessive d'une seule vibrisse pendant 24h augmente le nombre de synapses GABAergiques sur les épines dendritiques des neurones épineux de la couche IV dans le tonneau cortical correspondant (Knott et al., 2002). Chez des macaques adultes, l'élimination de l'activité de la rétine, à l'aide d'injections intraoculaires de TTX, réduit l'immunoréactivité pour le GABA, la GAD et le récepteur GABA_A dans les zones qui représentent l'œil déprivé dans V1 (Hendry & Jones, 1986,1988; Hendry et al., 1990; Jones, 1993; Hendry et al., 1994; Hendry & Miller, 1996).

Des études plus récentes suggèrent qu'un fonctionnement adéquat des interneurones GABAergiques dans V1 est critique à l'établissement de l'architecture des circuits permettant à la plasticité des colonnes de dominance oculaire de se produire. Chez des souris *knock out* pour la GAD 65, il n'y a pas de fermeture de la période critique, empêchant ainsi les effets de la déprivation visuelle monoculaire. Cependant, cette fermeture peut être récupérée à l'aide d'infusion de diazepam (DZ) (ou Valium) un agoniste du GABA (Hensch et al., 1998). L'infusion de DZ tôt dans le développement, amorce une période critique précoce chez ces souris mutantes, les rendant insensibles à la déprivation monoculaire comme c'est le cas chez les souris adultes normales (Fagiolini & Hensch, 2000).

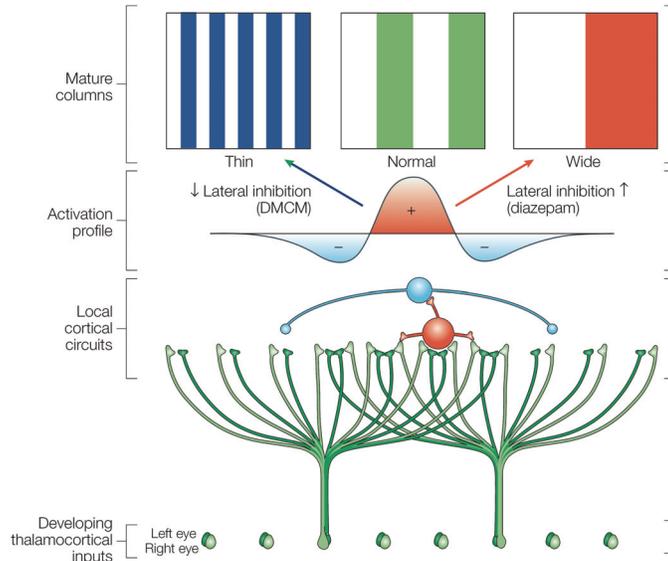
Chez des chatons avec une paupière suturée, l'augmentation de l'inhibition dans l'aire 17 par l'infusion de muscimol (agoniste), engendre une inversion du phénomène de plasticité et une réorganisation des terminaisons thalamocorticales favorisant l'œil déprivé au lieu de l'œil intact (Reiter & Stryker, 1988; Hata et al., 1999). Dans des conditions similaires, mais chez des chatons normaux (sans déprivation visuelle), l'infusion de DZ dans V1 augmente l'espacement entre les colonnes de dominance oculaire de la couche IV. Au contraire, l'utilisation de la β -carboline (DMCM), un agoniste inverse des récepteurs Benzodiazépines (BDZ) qui réduit l'affinité du récepteur GABA_A, diminue la distance entre les colonnes (Hensch & Stryker, 2004) (**Voir Figure 1.19**). Ces études montrent que les circuits GABAergiques corticaux peuvent moduler les fibres thalamocorticales ascendantes et suggèrent que l'architecture finale de ces colonnes dépend également de l'activité neuronale afférente.

De plus, chez le chat, le rat et la souris, l'élevage à l'obscurité dès la naissance retarde significativement la maturation de l'inhibition intracorticale et, conséquemment, la plasticité de la dominance oculaire (Morales et al., 2002; Iwai et al., 2003; Jiang et al., 2005; Katagiri et al., 2007). Inversement, l'accélération de la maturation des circuits GABAergiques par l'infusion de DZ dans V1, induit la réapparition et la fermeture prématurée de la période critique chez ces souris. Ainsi, il a été démontré que l'inhibition peut déclencher cette plasticité principalement par l'activation des récepteurs de type GABA_A contenant la sous-unité α 1 (Fagiolini et al., 2004).

Ces résultats suggèrent que la maturation de certains types d'interneurones serait plus sensible ou importante que d'autres dans l'initiation de la période critique et la modulation de la plasticité corticale dépendante de l'activité. En effet, les récepteurs de type GABA_A contenant la sous-unité $\alpha 1$ sont exprimés dans les synapses formées au niveau du soma des cellules pyramidales par les interneurones de type panier exprimant la Parvalbumine (PV) chez le rat (Klausberger et al., 2002; Ali & Thomson, 2008). Ces cellules en panier représentent environ 50% du total des interneurones GABAergiques dans le cortex visuel et semblent être des éléments importants dans la construction des circuits corticaux.

La circuiterie corticale inhibitrice joue un rôle important dans la plasticité corticale visuelle, mais les mécanismes moléculaires qui traduisent l'expérience sensorielle en facteurs qui influencent la maturation des interneurones GABAergiques ne sont pas encore élucidés. Toutefois, plusieurs facteurs incluant: la neurotrophine BDNF pour "Brain-Derived Neurotrophic Factor", la GAD 67, certaines composantes moléculaires de la matrice extracellulaire, l'apparition de certains canaux ioniques et l'expression de facteurs de transcription comme Otx2 corroborent l'importance des réseaux des cellules en panier PVir dans la maturation et la plasticité du cortex visuel. Par exemple, la surexpression génétique du BDNF chez la souris accélère de façon prématurée la maturation des interneurones PVir et l'apparition de la période critique dans le cortex visuel (Hanover et al., 1999; Huang et al., 1999; Gianfranceschi et al., 2003).

FIGURE 1.19 : Contrôle de l'architecture des colonnes de dominance oculaire du cortex visuel par les circuits inhibiteurs corticaux.



L'activité neuronale des afférences thalamiques servant l'œil droit ou gauche est répandue dans le cortex visuel avoisinant par des connections excitatrices locales (cellule rouge), mais serait inhibée sur une plus grande distance par les interneurons inhibiteurs de type panier (cellule bleue). Lorsque ce réseau est modifié durant le développement en augmentant (flèche rouge, à l'aide de DZ) ou diminuant (flèche bleue, à l'aide de DMCM) préférentiellement ces projections inhibitrices horizontales, on peut engendrer un espacement entre les colonnes de dominance oculaire qui sera respectivement plus large ou plus serré. Ces résultats suggèrent que les interneurons GABAergiques peuvent moduler la disposition, l'espacement et l'anatomie des afférences thalamiques en fonction de l'activité de ces dernières dans la couche IV du cortex visuel primaire chez le chaton.

Tirée de : Hensch, 2005

À l'inverse, l'utilisation d'animaux n'exprimant pas le BDNF engendre un retard du développement de ces cellules dans la couche IV du cortex somatosensoriel (Itami et al., 2007). Comme le BDNF est produit dans les neurones excitateurs et que sa production semble être corrélée à l'activité neuronale sensorielle, il a été suggéré que la synthèse de cette neurotrophine pourrait agir directement en tant que facteur post-synaptique modulateur sur les interneurons PVir qui expriment le récepteur tyrosine kinase B (Trk B) du BDNF (Cellerino et al., 1996; Gorba et al., 1999; Gorba & Wahle, 1999; Frost, 2001; Kohara et al., 2001; Patz et al., 2004; Nagappan & Lu, 2005). Une autre étude met en évidence que l'innervation périsonomatique des cellules PVir sur les neurones pyramidaux du cortex visuel de la souris peut également être régulée à la hausse suite à l'augmentation directe de l'enzyme de synthèse GAD 67 du GABA corrélée à la quantité d'activité visuelle afférente (Chattopadhyaya et al., 2007; Huang et al., 2007).

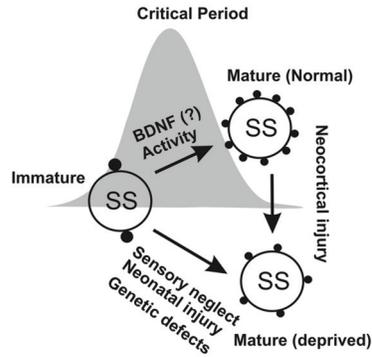
Dans le cortex visuel du rat et le cortex somatosensoriel de la souris, la matrice extracellulaire périneuronale, constituée de protéoglycans extracellulaires, se condense principalement autour des cellules PVir avec l'arrivée de l'activité sensorielle et la fin de la période critique (Celio et al., 1998; McRae et al., 2007). La destruction de certains protéoglycans, comme les Protéoglycans aux Sulfates de Chondroïtines (CSPGs), par l'infusion de la chondroïtinase, permet de réactiver la plasticité de la dominance oculaire chez le rat adulte (Pizzorusso et al., 2002; Pizzorusso et al., 2006). Il a également été démontré que l'acide polysialique (PSA), un homopolymère linéaire

s'attachant à la molécule d'adhésion cellulaire neuronale (NCAM) dans la matrice extracellulaire, semble avoir un rôle dans la maturation des circuits GABAergiques. Les concentrations de PSA diminuent suite à l'ouverture des yeux chez la souris, parallèlement à la maturation des synapses GABAergiques qui elle augmente. L'élevage à l'obscurité empêche ou retarde le déclin de l'expression de la PSA dans V1. De plus, la dégradation enzymatique de la PSA dans ce cortex *in vivo*, à P 14 chez la souris, engendre la maturation précoce de l'innervation périsomatique des interneurons en panier PVir sur les cellules excitatrices, l'augmentation de la transmission synaptique inhibitrice et l'apparition avancée de la période critique de la plasticité des colonnes de dominance oculaire (Di Cristo et al., 2007).

Récemment, il a été découvert que la maturation postnatale des cellules en panier de type FS dans V1 chez le rat serait possiblement attribuable au développement parallèle de canaux potassiques voltage-dépendants de type Kv 3.2 spécifiquement sur les interneurons PVir. Suite à un élevage à l'obscurité, l'expression des protéines et de l'ARNm Kv3.2 est augmentée, et un rétablissement de la vision normale rétablit les niveaux basaux de ces produits. Bien que le rôle de cet effet demeure inconnu, ceci suggère qu'une expression altérée des canaux Kv3 pourrait affecter les propriétés des interneurons FS PVir suite à une déprivation sensorielle (Grabert & Wahle, 2008).

En résumé, une multitude d'études montrent que l'activité sensorielle afférente semble être impliquée dans la maturation de la circuiterie GABAergique corticale. Plusieurs suggèrent que la régulation GABAergique est d'une importance capitale dans le développement postnatal et la plasticité corticale dépendante de l'activité. La maturation fonctionnelle de la circuiterie GABAergique dans le cortex visuel en développement est régulée par l'activité neuronale des afférences sensorielles qui vont subséquemment influencer la période critique ainsi que la plasticité corticale. En devenant matures pendant la période critique, les interneurons GABAergiques pourraient influencer la manière selon laquelle l'expérience sculpte les circuits neuronaux dans le cortex visuel tôt dans la phase postnatale. La modulation des circuits neuronaux par le système inhibiteur GABAergique pourrait être un mécanisme commun par lequel l'activité sensorielle pourrait organiser et réorganiser au besoin les circuits du néocortex. Cependant, le rôle de ces cellules dans cet aspect du développement des circuits corticaux demeure inconnu. Plusieurs études suggèrent une implication importante de la population d'interneurons en panier exprimant la PV dans la fermeture de la période critique et le processus de réorganisation plastique (**Voir Figure 1.20**).

FIGURE 1.20 : Maturation postnatale et plasticité des réseaux inhibiteurs périsomatiques dans les cortex sensoriels.



L'expression des interneurons GABAergiques et leurs synapses périsomatiques sur les cellules excitatrices étoilées (SS) deviennent matures durant la période critique chevauchant les premières semaines de vie postnatale. La littérature actuelle suggère que ce processus soit principalement régulé par des mécanismes dépendant de l'activité neuronale et peut ainsi être retardé ou diminué suite à une privation sensorielle ou un traumatisme néonatal. Subséquemment, la maturation de ce système inhibiteur cortical joue un rôle dans la formation des périodes critiques sensorielles dépendantes de l'activité. Les interneurons GABA matures pourraient aussi être recyclés en réseaux immatures plastiques suite à une altération au niveau cortical (p. ex. dégradation enzymatique de la matrice extracellulaire).

Tirée de Sun, 2007.

1.5.7 Effets de la déprivation sensorielle sur l'expression des CaBPs dans le cortex

Plusieurs études récentes montrent que l'expression des CaBPs peut être altérée dans des aires sensorielles, les bulbes olfactifs et l'hippocampe suite à des modifications de l'activité sensorielle afférente normale (Blasco-Ibanez et al., 1994; Benevento et al., 1995; Philpot et al., 1997; Barbado et al., 2002; Chaudhury et al., 2006; Jiao et al., 2006; Chaudhury et al., 2008; de Villers-Sidani et al., 2008) Barbado et al., 2002). Plus précisément, le cortex visuel des rongeurs, des carnivores et des primates a été le plus étudié à cet égard. L'élevage à l'obscurité, des lésions rétinienne, des injections de TTX, la déprivation visuelle par la suture des paupières ou l'énucléation modifient l'expression des différentes CaBPs dont la PV, la CB et la CR (Cellerino et al., 1992; Blumcke et al., 1994; Carder et al., 1996; Chattopadhyaya et al., 2004; Pinheiro Botelho et al., 2006; Sanchez-Vives et al., 2006; Tropea et al., 2006).

Chez le rat, il fut démontré pour la première fois qu'une énucléation monoculaire avant la période critique pouvait engendrer une diminution importante de l'expression de la PV dans la partie binoculaire du cortex visuel primaire (Oc1B) controlatéral, alors que l'élevage à l'obscurité ou l'énucléation binoculaire n'avaient pas d'effet significatif sur l'expression de cette protéine (Cellerino et al., 1992; Berardi et al., 1993). Ces auteurs proposèrent que les neurones exprimant la PV pourraient jouer un rôle important dans la plasticité

des colonnes de dominance oculaire. Toutefois, chez le même modèle animal, il fut observé que, suite à une énucléation monoculaire à P14, début de la période critique chez le rat, il n'y avait pas de réduction significative dans le nombre de neurones PVir et CBir chez l'adulte dans V1 controlatéral à la lésion. Néanmoins, une réduction de l'immunoréactivité pour la PV fut décelée dans les couches II/III à V de ce même cortex (Hada et al., 1999).

Dans le cortex visuel primaire des macaques adultes, une inactivation monoculaire par injection intraoculaire de TTX engendre une diminution différente pour la PV et la CB, mais pas pour la CR dans les colonnes de dominance oculaire correspondantes à l'œil privé. Plus spécifiquement, dans ces colonnes il y a une réduction du nombre de cellules PVir et CBir dans les couches IV à V et II/III respectivement ainsi que de l'expression de ces protéines dans le neuropil (Carder et al., 1996). Des changements similaires ont été observés suite à une énucléation ou une lésion rétinienne monoculaire chez le primate adulte, mais avec un effet principal dans la densité des fibres péricorticales des couches II/III à V (Blumcke et al., 1994; Pinheiro Botelho et al., 2006). Ces études suggèrent que l'expression de la PV, la CB et la CR dans ces populations de cellules inhibitrices est modulée différemment par l'activité sensorielle en fonction de leur localisation corticale et des propriétés neuronales intrinsèques (Carder et al., 1996).

Suite à ces découvertes, plusieurs études ont montré l'influence de l'activité sensorielle sur l'expression de ces protéines dans les interneurons de différents cortex sensoriels. Par exemple, une injection intraoculaire de TTX durant la troisième semaine de vie engendre une réduction importante du nombre de contacts périsonmatiques sur les neurones pyramidaux formés par les cellules en panier PVir. De plus, la prolifération et la formation des boutons synaptiques de ces interneurons inhibiteurs nécessitent l'activité neuronale (Chattopadhyaya et al., 2004). Chez des souris élevées à l'obscurité, il y a une diminution significative de l'expression de l'ARNm, de la PV dans V1, mais pas de la CB ou de la CR alors qu'une déprivation monoculaire, à P11 avant l'ouverture des yeux, ne produit aucun changement significatif dans l'expression de ces différents gènes à l'exception d'une légère diminution dans l'immunoréactivité des neurones PVir (Tropea et al., 2006). Des résultats similaires ont été obtenus dans le champ de tonneaux de ce rongeur. En effet, l'ablation d'une vibrisse à P7, mais pas après P15, résulte en une réduction robuste de l'expression de la PV, tant de la densité cellulaire que des terminaux périsonmatiques. Toutefois, le nombre total de cellules exprimant la GAD67 n'est pas affecté, mais il y a décroissance des synapses périsonmatiques correspondantes (Jiao et al., 2006). D'autres études chez le chat démontent que, suite à un élevage à l'obscurité à partir de la naissance et non à partir de la fin de la période critique, il y a une diminution significative du nombre total de cellules PVir et CRir et non des cellules CBir dans les aires 17 et 18 (Sanchez-Vives et al., 2006). Une déafférentation du cortex auditif primaire chez le furet à P14 (deux semaines avant la capacité d'audition), par

l'ablation bilatérale de la cochlée, cause une diminution de la densité des neurones GABA_{ir}, PV_{ir} et CB_{ir} (Pallas, 2002). L'exposition de rats à une bande sonore limitée en fréquences à partir de P7, avant l'établissement de l'audition, engendre une représentation tonotopique altérée dans A1, favorisant les fréquences à l'extérieur de cette bande sonore. Ainsi, la partie centrale de A1 correspondant à cette bande de fréquence incohérente préserve sa capacité plastique immature et exprime beaucoup moins de neurones PV_{ir} dans les couches II à VI (de Villers-Sidani et al., 2008).

Une lésion à P7 des afférences thalamiques en provenance du noyau ventropostérieur, par l'injection d'acide iboténique, retarde le développement de ces cellules PV_{ir} et CB_{ir} dans le champ de tonneaux du rat avec une diminution de la PV dans la couche IV (Alcantara et al., 1996b). De plus, chez des furets reconnectés avec des projections visuelles ectopiques dans le CGM du thalamus, un groupe de chercheurs a démontré que la morphologie et l'expression des cellules PV_{ir} et CB_{ir} pouvaient être altérées dans A1 (Pallas, 2001,2002). Plus particulièrement, certaines cellules CB_{ir}, au lieu d'exprimer une arborisation de type double bouquet s'étalant à l'intérieur d'une même colonne corticale, pouvaient avoir des dendrites s'étendant plutôt dans l'axe horizontal entre les différentes colonnes. Ainsi, il fut proposé que ces changements pourraient être influencés par l'information visuelle contenue dans les afférences thalamiques auditives et à la base de la création des propriétés de réponses visuelles dans A1. Toutefois, ces changements qualitatifs n'ont jamais fait l'objet d'études plus approfondies ou de validation quantitative.

Toutes ces études démontrent que les propriétés locales des réseaux inhibiteurs intracorticaux exprimant les CaBPs, notamment la PV, peuvent être modifiées par l'expérience sensorielle et la privation sensorielle. Plus spécifiquement, on remarque que l'activité sensorielle véhiculée par les afférences thalamiques, aurait un rôle important à jouer dans ce processus. Étant donné que les patrons d'activité des modalités sensorielles voyageant dans les afférences thalamiques sont différents les uns des autres, ceux-ci pourraient induire des différences spécifiques dans l'expression des neurones CaBPir des différentes aires sensorielles primaires. Afin d'évaluer si des changements dans la circuiterie GABAergique pourraient être induits par l'activation auditive dans le cortex visuel des hamsters énucléés à la naissance, nous avons examiné la distribution des sous-populations d'interneurones exprimant les trois CaBPs : PV, CB et CR dans les cortex visuels et auditifs du hamster normal et énucléé. Ceci dans le but de voir si une afférence sensorielle non-visuelle d'origine thalamique peut moduler la circuiterie inhibitrice corticale.

1.6 Objectif et hypothèse

Le présent projet de recherche s'inscrit dans le cadre d'une investigation sur la plasticité du système nerveux central et la capacité d'adaptation intermodale des aires sensorielles primaires suite à une inactivation des afférences sensorielles visuelles à la naissance. Les interneurones inhibiteurs (ou GABAergiques) jouent un rôle essentiel dans la ségrégation de l'information sensorielle qui gagne le cortex. De plus, certaines sous-populations de ces mêmes cellules, qui expriment les CaBPs PV ou CB, semblent être plutôt sensibles à l'activité

sensorielle. Nous voulons déterminer le rôle de l'information sensorielle sur la maturation et la distribution de ces neurones CaBPir en étudiant leur expression dans les néocortex visuel et auditif du hamster normal et énucléé à la naissance. Ainsi, nous pensons que ces circuits neuronaux sont possiblement importants dans le phénotypage neurochimique des aires sensorielles corticales, le traitement de l'information sensorielle afférente et le phénomène de la plasticité intermodale. Les études de la présente thèse abordent cette question de différentes façons.

1.6.1 Première étude

Dans un premier temps, nous avons voulu savoir si une modalité sensorielle pouvait influencer l'expression des neurones exprimant la PV, la CB et la CR dans leur cortex respectif chez le hamster. Nous avons donc comparé l'architecture cellulaire de V1 et A1 chez le hamster normal afin de voir si l'expression de ces CaBPs différait entre ces deux modalités sensorielles primaires. Parallèlement à ces travaux, nous avons étoffé nos résultats sur la délimitation des aires corticales chez le hamster adulte en étudiant la myéloarchitecture combinée à la distribution de l'expression du SMI 32. Le SMI 32 est un marqueur de l'épitope non-phosphorylé des sous-unités de moyenne et haute masse moléculaire des protéines neurofilamentaires principalement retrouvées dans les neurones pyramidaux (**Voir Annexe IV**).

1.6.2 Deuxième étude

Dans un deuxième temps, nous avons voulu savoir, en l'absence totale de l'activité visuelle, si le recrutement du cortex occipital par une autre modalité pouvait modifier l'expression des trois CaBPs. Est-ce qu'un cortex sensoriel possède une spécificité permanente ou au contraire, peut-il analyser une autre modalité sensorielle s'il reçoit les informations adéquates? Dans cette étude, nous avons donc comparé la distribution laminaire de ces neurones entre V1, V2M, V2L et A1 chez le hamster adulte normal et énucléé à la naissance. Selon notre hypothèse de départ, l'activité auditive présente dans le cortex visuel chez les hamsters énucléés à la naissance pourrait possiblement moduler ou entraîner un phénotype cortical auditif dans ce cortex initialement visuel.

**CHAPITRE 2 (ARTICLE 1): DISTRIBUTION OF CALCIUM
BINDING PROTEINS IN VISUAL AND AUDITORY CORTICES
OF HAMSTERS.**

Distribution of calcium binding proteins in visual and auditory cortices of hamsters.

Sébastien Desgent^{1,2}, Denis Boire¹, Maurice Ptito^{1*}

¹ École d'Optométrie and ² Département de Physiologie,
Université de Montréal, Québec, Canada.

Number of text pages: 18

Number of Figures: 7

Number of Tables: 3

Abbreviated title:

Calcium binding proteins in the hamster cortex.

This work was supported by the Canadian Institutes for Health
Research (CIHR), Dr Ptito Grant #MOP-49584

Correspondence to:

Prof Maurice Ptito, MD, Ph.D., FRSC
École d'optométrie, Université de Montréal,
CP6128 Succ. Centre Ville
Montréal, Québec, Canada, H3C 3J7
Tel: (514)343-6052
Fax: (514)343-2382
Email: maurice.ptito@umontreal.ca

Published in Experimental Brain Research, 2005 May;
163(2):159-72

Copyright © 2005 Springer-Verlag. All right reserved. No part of
this publication may be reproduced, in any form or by any means,
electronic, photocopy, or otherwise, without permission in writing
from Springer-Verlag.

Reprinted with the permission of Springer-Verlag (voir ANNEXE
II)

Abstract

The morphology and distribution of neurons immunoreactive (ir) to Parvalbumin (PV), Calretinin (CR) and Calbindin (CB) were studied in the primary visual (V1) and auditory (A1) cortices of hamsters. Cortical cell populations were labelled immunohistochemically using a glucose oxidase-diaminobenzidine (DAB)-nickel combined revelation method. Quantitative analysis revealed significant differences between V1 and A1 in the density and distribution of their neuronal population. CBir cells exhibited several typologies in both cortical regions. Most cells were multipolar even though many of them had bitufted or bipolar morphologies. These cells were distributed in layers II/III and in layer V of both A1 and V1, but were more numerous in layer V of V1. CRir cells were of the fusiform type with long bipolar dendritic arbours. These were similarly distributed in both cortices with a peak in superficial layers II/III. PVir cells were also found in both cortices and had round or oval-shaped somata with multipolar processes. They were mostly located in layer V for V1 and in layers III-IV for A1. Visual and auditory primary cortices can thus be differentiated on the basis of their immunoreactivity to specific calcium binding proteins.

Keywords: Parvalbumin Calbindin Calretinin Chemoarchitecture
Sensory neocortex

Introduction

Calcium binding proteins (CBPs) are often useful for the identification of specific cortical areas (Glezer et al. 1993; Hof et al. 1995, 1999; Jones et al. 1995; Gabbott and Bacon 1996, Gabbott et al. 1997; Schwark and Li 2000; Dombrowski et al. 2001). It has also been demonstrated that 90-95% of cortical GABAergic neurons also express CBPs (Celio 1986; Hendry et al. 1989; DeFelipe 1993, 1997, 2002; Glezer et al. 1992, 1993, 1998). Parvalbumin (PVir), Calretinin (CRir) and Calbindin (CBir) are mainly expressed in different subpopulations of smooth non-pyramidal GABAergic cortical interneurons and in a few pyramidal neurons in numerous mammalian species (Glezer et al. 1998; Hof et al. 1999; DeFelipe 1997, 2002). Differences in the density and distribution of GABAergic cortical neurons in different cortical areas are believed to reflect differences in circuit structure and in cortical functions (Elston 2003 for review). GABA is involved in shaping the response properties of sensory cortical neurons in adult animals (Sillito 1975; Berman et al. 1992; Crook and Eysel, 1992; Sato et al. 1995). In addition, it has been suggested that GABAergic neurons could be involved in experience-dependent plasticity (Gao et al. 1999). Because GABAergic circuitry performs similar functions in different sensory cortices namely the sharpening of receptive field tuning, it has been hypothesized that GABAergic neurons exhibit similar arrangements across different sensory representations (Clemo et al. 2003). Alternatively, perceptual differences between different sensory modalities have been linked to differences in GABAergic circuitry (Pallas 2001). Breaking down the GABAergic cell population into

distinct subpopulations of CBPir neurons would provide additional tools for the identification of different sensory cortices chemical signature.

There is evidence that the distribution of CBPir neurons does not differ between higher order visual and auditory areas surrounding the anterior ectosylvian sulcus in cats (Clemo et al. 2003). This has been considered as evidence for a common GABAergic circuitry across different sensory cortices. Clemo et al. (2003) proposed that GABA contributions to sensory processing occupies stereotypical positions and performs similar transformations of sensory information regardless of modality. In additional support for this contention, they argue that in cross-modal rewired animals in which visual information is rerouted to the auditory cortex visual responses show normal direction, orientation and velocity selectivity. These normal responses were reported in cross-modal ferrets (Roe et al. 1992) and hamsters (Métin and Frost 1989; Ptito et al. 2001). However this argument seems less tenable in light of recent immunohistochemical studies. Indeed, in normal ferrets there are no differences in the number and distribution of cells immunoreactive for various CBPs between visual and auditory cortex (Gao et al. 2000) whereas in cross-modal rewired ferrets, changes are observed in the number and distribution of GABAergic neurons containing PV and CB, and many CB neurons have atypical morphology (Gao et al. 2000; Pallas 2001). If processing of auditory or visual information can be accomplished by a stereotypical GABAergic circuitry, cross-modal alteration of cortical fields would not perturb the distribution or morphology of these cells.

This study provides information on the quantification of the laminar distribution of CBP immunoreactive cells in visual and auditory primary sensory cortices in the hamster. As ferrets, hamsters have been used as a model for cross-modal rewiring of visual inputs to the somatosensory or auditory thalamus (Frost and Métin 1985; Métin and Frost 1989; Métin et al. 1995). In both species, rewired cortical cells exhibit visual receptive field properties (Métin and Frost 1989; Ptito et al. 2001) and can mediate visually guided behaviours (Frost et al. 2000; von Melchner et al. 2000). Distribution of CBPs in primary sensory cortices has been studied mainly in visual and somatosensory cortical areas and only a few have studied the distribution of CBPs in auditory cortex (Hendry and Jones 1991; McMullen et al. 1994; Cruikshank et al. 2001; Clemo et al. 2003). Even fewer have made a direct comparison of CBPir neurons between primary cortical areas and more specifically between visual and auditory areas within the same species (Glezer et al. 1998; Gao et al. 2000).

We therefore investigated the CBP chemoarchitectonic profiles in primary visual and auditory cortices of the hamster brain. The morphologies and distribution of each subpopulation of CBPir neurons are described for both cortices using monoclonal antibodies against Parvalbumin, Calretinin and Calbindin. Our results show that differences in calcium binding proteins expression do exist between primary sensory cortices of different sensory modalities.

Materials and Methods

Animals and tissue preparation

Twelve adult female golden hamsters (*Mesocricetus auratus*) purchased from Charles River laboratories were used in this study. All procedures for the use and care of animals in this experiment followed the rules of the Canadian Council for the Protection of Animals (CCPA), and the protocols were approved by the Comité de Déontologie de l'Expérimentation sur les Animaux (CDEA) of the Université de Montréal. Quantitative analysis was performed on five animals. Hamsters were sacrificed with an overdose of sodium pentobarbital (90mg/Kg i.p.) and perfused through the heart with 0.1M phosphate buffered saline (PBS, pH 7.4) followed by a phosphate buffered solution (PB) of 4% paraformaldehyde and 0.1% glutaraldehyde. Brains were postfixed overnight (12-24h) at 4°C in the same fixative and rinsed for 2 hours in 0.1M PBS, pH 7.4. The brains were cut in 50- μ m sections in the coronal plane with a VT1000S vibratome (Leica Instruments) and collected in PBS. They were subsequently processed for immunohistochemistry. One set of sections was taken for each CBP to reveal their radial and tangential distributions and another one was stained for Nissl substance. These bordering cresyl violet stained sections were used to identify and measure the cortical laminae in each type of cortex. Visual and auditory cortices were identified on the basis of their cytoarchitecture in comparison to hamsters, rats, and mice (Knigge and Joseph 1968; Zilles 1985; Paxinos et al. 1999; Morin and Wood 2001; Kirkcaldie et al. 2002).

Immunohistochemical protocol

Sections were first rinsed three times (3x10 minutes) in 0.1M PBS. To quench endogenous peroxidase, sections were treated for 30 minutes in an aqueous solution of 50% ethanol and 0.5% hydrogen peroxide. Non-specific binding was suppressed by a pre-incubation in 3% normal goat serum (NGS) and 0.3% Triton X-100 in 0.1M PBS at room temperature for two hours and transferred into primary antibody – containing Calbindin D-28k: monoclonal mouse anti-CB (Sigma, 1:50000); Calretinin: monoclonal mouse anti-CR (Chemicon, 1:4000); and Parvalbumin: monoclonal mouse anti-PV (Sigma, 1:100000) – in 0.1M PBS with 0.3% Triton X-100 for 12-24 hours at room temperature. After thorough rinsing in 0.1M PBS, biotinylated goat anti-mouse IgG (1:200) was used as the secondary antibody in 0.1M PBS with 0.3% Triton X-100 (incubation overnight at 40C). Secondary antibody binding was visualized with avidin-biotin-peroxidase complex (ABC; Vectastain ABC Elite Kit, Vector, Burlingame, CA) and revealed with a glucose oxidase-diaminobenzidine (DAB)-nickel combined method (Shu et al. 1988). Sections were mounted on gelatine-subbed slides, air dried, dehydrated in a series of graded ethanol, cleared in xylenes and coverslipped with Depex. To ensure the specificity of the labelling for each case, the primary antibodies were omitted from the labelling procedure. Sections treated this way showed no noticeable immunoreactions.

Data analysis

For each animal, the location of cells was plotted on five coronal sections at 200 μ m intervals. These sections were used for qualitative and quantitative analysis. All photomicrographs were captured with a Leica DMR photomicroscope equipped with a Retiga 1300 video camera system (Q Imaging TM) and the QCapture software. The quantitative regional and laminar analyses of the neurochemical markers were performed using a Leica DMR photomicroscope equipped with an A.S.I. MS-2000-XYZ motorized stage, a DEI-750 CE video camera system (Optronics) and the Novaprime software from Bioquant image analysis system to plot the cells. All CBP-immunoreactive neurons were counted in a rectangle window of approximately 500 μ m in width by cortical depth perpendicular to the cortical surface of both sensory areas. To correct for small differences in the sampling window width, cell counts were expressed in number of cells per linear millimetre of cortex (n/mm). Analysis of the visual and auditory cortices occurred on the same tissue section to minimize variability. The laminar distribution was studied by calculating the distance of each labelled neuron to the pial surface and matching these distances to the position of laminar boundaries. No stereological methods were attempted because an insufficient number of counting frames of an adequate size fell within the boundaries of the thinnest cortical laminae and hence, differences in laminar distributions might have been overlooked. A quantitative analysis was performed to determine the proportions of the various morphological types of neurons (multipolar, vertical bipolar and horizontal bipolar) that could be identified with a reasonable degree of confidence in each layer for

each cortical area (Elston and Gonzalez-Albo 2003). By quantifying only these cell types, the regional and laminar differences between the primary auditory and visual cortices could be assessed. Quantitative data were processed with the SPSS software.

Results

Qualitative analysis

Parvalbumin

(Figure 1 about here)

In V1, sparse PVir processes were found in the middle part of layer V and in layer VI forming a bilaminar distribution (Fig. 1A). By contrast in A1, fibres positive for Parvalbumin were found along the border of layers III/IV, in the middle part of layer V and layer VI forming a trilaminar pattern (Fig. 1B). In V1, we observed three types of PVir neurons that had intensely stained cell bodies and proximal dendrites. The first type of cells were non-pyramidal, multipolar, with spheroid, oval or round somata bearing three to five primary processes radiating in all directions (Fig. 2A-F). In layers II/III, several of these exhibited a classical basket- and chandelier-like morphology shown in figures 2C and 2D respectively. The second type of neurons comprised bipolar cells with a fusiform or oval-like cell body with dendrites oriented perpendicular to the pial surface (Fig. 2H). Finally, cells in the third category exhibited horizontal bipolar morphologies (Fig. 2G).

(Figure 2 about here)

As in V1, three categories of neurons were observed in A1. In the first, most cells were non-pyramidal. They had heterogeneous stellate, ovoid or more pear-like somata than in V1 (Fig. 2I-M). Some of these neurons possessed large cell bodies with dendritic arborizations typical of large basket cells (Fig. 2L). The second type comprised infrequent bitufted PVir neurons with processes oriented parallel to the pial surface (Fig. 2N). Finally, some vertical unipolar-like pyriform neurons with a massive apical dendrite oriented perpendicular to the cortical surface were typical of A1 only (Figures 2O and 2P). These differences in the types of cells and the distribution of immunoreactive fibers in both cortices emphasize the qualitative differences in PV expression between V1 and A1.

Calretinin

(Figure 3 about here)

For both cortices, low levels of CRir were seen compared to the other CBPs (Fig. 3A and B). There were no distinctive laminar patterns of stained fibres for this calcium binding protein neither in V1 nor in A1. On occasion, cell perikarya were heavily stained and proximal dendrites were clearly labelled. In V1 three kinds of CRir neurons were found. In the first, cells had non-pyramidal vertically oriented fusiform or oval-shaped perikarya. These somata were mostly located in layers II/III and had long thin bipolar or bitufted dendritic arborizations sometimes extending from layers I through V (Fig. 4A-B). A second category of cells had an oval or round soma with a multipolar appearance and were mostly encountered in supragranular cortical

layers (Fig. 4C-D). Finally, a few Calretinin labelled fusiform neurons with horizontally oriented dendritic processes (Fig. 4E) were located in layer I.

(Figure 4 about here)

In A1, CRir cell types were similar to those found in V1. First, cells with bipolar and bitufted dendritic arbours oriented perpendicular to the pial surface (Fig. 4F and G) were the most frequent. The cell bodies were oval or fusiform-like. The somata were strongly or lightly labelled. Second, a few multipolar-like cells were encountered predominantly in layers I-III (Fig. 4H-I). Finally, bipolar-like neurons with horizontal processes were found in the infragranular layers (mostly layer VI) but not in supragranular layers (Fig. 4J). Consequently, there were no noticeable qualitative differences either in morphology nor in general immunoreactivity patterns of CRir elements between V1 and A1.

Calbindin

(Figure 5 about here)

In both cortices, there were two types of CBir neurons: intensely and lightly stained cells. Intensely labelled neurons possessed non-pyramidal cell bodies. These cells were distributed in a bilaminar fashion in layers II/III and layer V for both cortices (Fig. 5A, B). Layer V labelling was more intense in V1 than in A1. In V1, four categories of densely labelled cells were found. In the first, there was a variety of non-pyramidal cells that exhibited mainly stellate, round, or oval cell bodies with various multipolar dendritic fields (Fig. 6C, D). Some of these strongly labelled CBir neurons had neuroglia form-like and

basket-like typologies. In the second and third category respectively, neurons had vertically and sometimes horizontally bitufted-like or bipolar morphologies (Fig. 6A, B, F, H). Finally, a few intensely labelled cells were unipolar-like with a thick dendrite directed toward the pial surface (Fig. 6G). Lightly stained neurons were abundant and although the morphology of most of them could not be identified both pyramidal (Fig. 6E) and non-pyramidal cell bodies of bipolar appearance were observed and always confined to layers II-IV for both cortical areas.

(Figure 6 about here)

In A1, the intensely labelled neurons were heterogeneous with respect to their soma size and morphology. They were classified into four categories. In the first, most cells were multipolar with oval or round cell body shapes (Fig. 6I-K). The second and third types were respectively vertical and horizontal bipolar cells (Fig. 6M). Some bipolar neurons with horizontal dendrites were seen in the bottom of layer VI (Fig. 6N). Bitufted cells with extensive vertical dendritic fields were mainly confined in the middle part of layer V (Fig. 6O, P). The faintly stained neurons in A1 were for the most part vertical bipolar non-pyramidal cells and some could clearly be identified as pyramidal neurons; these were more frequently seen in A1 than in V1 (Fig. 6L). There were more pyramidal cells in layers II/III and less neuropil staining in layer V of A1 than V1, indicating that these cortices can be differentiated on the basis of CB immunoreactivity.

Quantitative analysis

A total number of 18859 CBPir cells were sampled; of these 8983 were PVir (V1=4855; A1=4128), 5001 CRir (V1=2772; A1=2229)

and 4875 CBir (V1=2572; A1=2303). Laminar distribution of CBPir (Table 1) neurons is illustrated in Figure 7. The three way analysis of variance (Table 2) showed differences between the primary visual and auditory cortices. There are significant Area differences for all three CBP, significant main effects were also detected when animal and layers were considered as sources of variation. Since the analysis showed significant double interactions between Areas and Layer, any analysis of main effect of either of these factors was not warranted. The analysis did not reveal any significant triple interactions between the studied factors which permitted the decomposition of the double interactions of interest, in this case the combined effect of area and layers (see Table 2). This further decomposition of the sources of variation showed significant differences between A1 and V1 in the number of cells in layers IV and V for Pvir cells and layer V for CBir cells.

(Figure 7 about here)

In V1, PVir neurons were distributed throughout layers II-VI. The highest concentration of PVir cell bodies was in the upper half of layer V (Table 1, Fig. 1A). In A1, PVir neurons were also distributed heterogeneously throughout layers II-VI but concentrated in layers II-V. These neurons were mostly located in the deep part of layers II/III, the middle part of layer IV and superficial part of layer V (Table 1, Fig. 1B). The three way ANOVA statistical analysis, performed on laminar distributions, revealed that there was a very highly significant difference between the number of PVir cells of layer V in V1 compared to A1 ($p < 0.001$) and a significant difference in layer IV of A1 compared to V1 ($p = 0.019$) (Table 2, Fig. 7A). This is in agreement with our qualitative

observations, namely that Parvalbumin non-pyramidal neurons in these two primary sensory areas can be distinguished by their laminar distribution.

In V1, CRir cells were found in all layers with two modes of highest concentration in upper layers II/III and in layer V (Table 1, Fig. 3A). In A1, CRir cells were mainly located in the upper part of supragranular layers II/III and to a lesser extent in layer I. The remaining cells were dispersed in layers IV-VI with a noticeable concentration in the middle to deep part of layer V (Table 1, Fig. 3B). There were no significant differences between the numbers of cells in all layers for both cortices ($p > 0.1$, Table 2, Fig. 7B). These results show that V1 and A1 cannot be differentiated on the basis of Calretinin laminar distribution.

In V1, CBir neurons were distributed throughout all layers but in fewer numbers in layer I. Figure 5A shows that cells were mainly located in the middle parts of layers II/III and layer V (Table 1). In A1, high numbers of CBir neurons were located in the deep part of layers II/III and layer V (Table 1, Fig. 5B). Intensely labelled CBir cells had similar patterns of laminar distribution in both cortices but they were significantly more numerous in layer V of V1 compared to A1 ($p = 0.015$) (Table 2, Fig. 7C). These data complement our qualitative observations and emphasize the clear distinction between both primary cortices in regards to CB immunoreactivity.

Three types of CBPir neurons were quantified; multipolar cells, vertical bipolar cells and horizontal bipolar cells. There were no significant differences of the percentage of these cell types in both cortices (Student t test; Table 3).

Discussion

Our results indicate that cortical areas V1 and A1 contain similar morphological populations of calcium binding protein expressing neurons. The laminar distribution of Parvalbumin and Calbindin differs between these cortical areas. Conversely, the laminar distribution of Calretinin was similar in A1 and V1.

The processes, neuropil and neurons labelled in V1 and A1 of hamsters were very similar to those identified in the primary visual and auditory cortices of rodents and lagomorphs (Glezer et al. 1993; McMullen et al. 1994; Gonchar and Burkhalter 1997, 1999, 2003; Park et al. 1999, 2000, 2002; Cruikshank et al. 2001). The different morphological types of CBPIr neurons were also comparable to ferrets (Gao et al. 1999, 2000), cats (Demeulemeester et al. 1991; Wallace et al. 1991; Jeon and Park 1997; Schwark and Li 2000; Huxlin and Pasternak 2001; Clemo et al. 2003), dogs (Hof et al. 1996), monkeys (van Brederode et al. 1990; Yan et al. 1995; Glezer et al. 1998; DeFelipe et al. 1999; Dhar et al. 2001) and humans (Leuba and Saini 1996, 1997, Leuba et al. 1998; Gonzalez-Albo et al. 2001; Wallace et al. 2002; Chiry et al. 2003).

To the naked eye, there is a noticeable difference in the distribution of PVir fibers between A1 and V1. In V1, processes expressed a bilaminar distribution in layers V and VI similar to rats, hamsters and mice (Gonchar and Burkhalter 1997; Park et al. 1999) and in A1, these processes showed a trilaminar pattern involving layers III/IV, V, and VI as previously shown in mice (Cruikshank et al. 2001). The PVir neurons were mostly multipolar neurons in both cortices.

Some of these neurons showed clear classical basket-like and chandelier-like morphologies similar to those described in rats (Peters et al. 1982), monkeys (Yan et al. 1995; DeFelipe 1993, 1997, 2002; Morino-Wannier et al. 1992; Jones et al. 1995; Glezer et al. 1993, 1998) and humans (Glezer et al. 1992; Leuba and Saini 1996; Wallace et al. 2002; Chiry et al. 2003). In A1 of hamsters, numerous PVir neurons had pyriform cell bodies located in infragranular layers with a thick primary dendrite oriented toward the pial surface. These cells were also seen in the mouse A1 (Cruikshank et al. 2001).

The distribution of CRir and CBir fibers was similar. The majority of CRir cells were non-pyramidal polymorphic bipolar or multipolar cells. Some horizontal bipolar CRir labelled neurons resembled the classical Cajal-Retzius pioneer cells located in layer I that mostly express Calretinin and sometimes Calbindin (DeFelipe 1997). Similar cells were found in the human temporal cortex, the monkey prefrontal cortex (Condé et al. 1994) and more recently in the developing rodent visual cortex (Deng and Elberger 2001; Jimenez et al. 2003). Some horizontal bipolar CBir cells were found in layer I of the hamster sensory cortices, which suggest that some of these cells might also co-express CB. Intensely stained CBir cells in the hamster A1 and V1 were similar. The intensely stained CBir neurons in the visual cortex of the hamster were mostly stellate neurons with an ovoid soma. These neurons likely contain GABA in rodents (Gonchar and Burkhalter 1997; DeFelipe 2002). In the mouse visual cortex, many CBir neurons usually had fusiform or pyriform cell bodies with a thick primary dendrite oriented toward the pial surface (Park et al. 2002). In hamsters many more pyriform cells were encountered in A1 than in V1 as reported in

mice (Cruikshank et al. 2001). Faintly labelled CBir neurons were generally found in layers II/III and were more numerous in A1 than in V1. These lightly labelled cells are believed to be mostly pyramidal in rodents and were not studied here (van Brederode et al. 1991; Andressen et al. 1993; Gonchar and Burkhalter 1997).

In A1 as in V1, PVir neurons were located throughout all layers except layer I. In hamster V1, the highest density of PVir neurons was found in layer V as in rats (Gonchar and Burkhalter 1997), rabbits, mice and hamsters (Park et al. 1999, 2000, 2002). In cats (Stichel et al. 1987; Demeulemeester et al. 1991; Hendry and Jones 1991), dogs (Hof et al. 1996), monkeys (Glezer et al. 1993, 1998) and humans (Leuba and Saini 1996; Letinic and Kostovic 1998) PVir cells were mostly found in the deep part of layers II/III and in layer IV. In the hamster A1, PVir neurons were scattered throughout layers II-VI but mostly found in the deep part of layers II/III and in layer IV as in mice (Cruikshank et al. 2001), rabbits (McMullen et al. 1994), cats (Wallace et al. 1991; Hendry and Jones 1991; Clemo et al. 2003), monkeys (Morino-Wannier et al. 1992; Glezer et al. 1998) and humans (Chiry et al. 2003). The laminar distribution of CRir cells is similar in A1 and V1. In V1, CRir neurons were mainly located in layers II/III as in rabbits (Park et al. 1999), rats (Luth et al. 1993; Gonchar and Burkhalter 1997, 2002), mice (Park et al. 2002), cats (Jeon and Park 1997), dogs (Hof et al. 1996), monkeys (Yan et al. 1995; Meskenaite 1997) and humans (Glezer et al. 1992). In A1, labelled cells were also mainly located in layers I-III as reported for the primary auditory cortex of humans (Chiry et al. 2003), macaque monkeys, bottlenose dolphins (Glezer et al.

1998) and cats (Clemon et al. 2003). In V1, intensely stained CBir neurons were located throughout all layers but they were mostly found in layers II/III and in greater numbers in layer V. A similar distribution was found in the rat and mouse visual cortex (Gonchar and Burkhalter 1997; Park et al. 2002). This distribution was different in cats (Stichel et al. 1987; Arckens et al. 1994), monkeys (Hendrickson et al. 1991; Goodchild and Martin 1998) and humans (Leuba and Saini 1996) where CBir cells were mainly found in layers II/III but in lesser numbers in the infragranular layers. In A1, CBir neurons were found for the most part in layers II/III and in layer V. These data are in agreement with studies in rats (Friauf 1994) and mice (Cruikshank et al. 2001). In A1 of humans (Chiry et al. 2003), Calbindin yielded dark labelling in layers I-III and V. By contrast, in cats CBir neurons were in general densely packed in layers II/III, with few, if any, in the other layers (Clemon et al. 2003). Although the overall laminar distribution of CBir neurons was similar, V1 and A1 can still be differentiated on the basis of cell number in layer V. Quantification of morphological types of CBir neurons shows that V1 and A1 comprise similar cell populations. Although there is a general agreement as to the morphological identification of some CBir neurons (Hendry et al. 1989; DeFelipe et al. 1989b), only a small proportion of these cells can be morphologically classified with certainty. The different types of neurons are mainly distinguished by their axonal arborisation which is generally unstained by immunocytochemistry (see DeFelipe 1997). By using broad morphological categories of cells it was possible to explore, albeit in a rudimentary fashion, the approximate composition of the cell populations in each cortex. This indicates that differences between A1

and V1 and are mostly quantitative and that cell populations comprise similar proportions of cell types.

Both intrinsic and extrinsic factors contribute to the developmental specification of cortical areas (see Pallas 2001 for review). Among extrinsic factors, afferent sensory activity is considered as an available source of cortical patterning information. This activity influences the expression of calcium binding proteins in sensory cortex (Cellerino et al. 1992, Carder et al. 1996, Pallas 2001). Neuronal activity of thalamic afferents is required before the developmental onset of PV expression in neurons of the visual cortex of the rat (Patz et al. 2004). Therefore, thalamic inputs relayed to specific primary sensory cortices may induce differences in the expression of calcium binding proteins. In hamsters and ferrets, a neonatal lesion of the superficial grey layers of the superior colliculus, along with a deafferentation of the auditory or somatosensory thalamus, induces the stabilization of functional retinal projections to the deafferented thalamic nucleus (Schneider 1973; Frost and Métin 1985; Sur et al. 1988; Angelucci et al. 1997; von Melchner et al. 2000; Frost 1999, Frost et al. 2000; Ptito et al. 2001). In cross-modal ferrets, changes were observed in the number and distribution of GABAergic neurons containing Parvalbumin and Calbindin. In addition many CB neurons were reported to have an atypical morphology (see Pallas 2001). It has been suggested that these morphological changes in the Calbindin immunoreactive cells could be induced by thalamic afferent activity and allow for processing of visual information by the auditory cortex. This is somewhat surprising since there are no differences in the number and distribution of CBPs between auditory and visual cortex of the intact adult ferret (Gao et al.

2000). The similarity in chemoarchitecture between these primary sensory cortices has been interpreted as supporting the notion that the GABAergic contributions to sensory processing occupy stereotypical positions and perform similar transformations, regardless of the modality or cortical level in which they reside (Clemo et al. 2003). If this is true, one would not expect any modifications of the GABAergic microcircuitry of the auditory cortex receiving visual information. Our results in the hamster argue against the generalization that sensory modality has no effect on determining cortical cytoarchitectonic features. It is possible however, that multimodal input might call for processing capabilities not required for unimodal processing. In the normal hamster, different chemoarchitectonic features of V1 and A1 may arise through shaping by afferent activity. If this is the case, it could be expected that in rewired hamsters, the auditory or somatosensory cortex could be modified to take on features characteristic of the visual cortex.

References

- Andressen C, Blumcke I, Celio MR (1993) Calcium-binding proteins: selective markers of nerve cells. *Cell Tissue Res* 271:181-208
- Angelucci A, Clascá F, Bricolo E, Cramer KS, Sur M (1997) Experimentally induced retinal projections to the ferret auditory thalamus: development of clustered eye-specific patterns in a novel target. *J Neurosci* 17 :2040–2055
- Arckens L, Rosier A, Heizmann CW, Orban GA, Vandesande F (1994) Partial colocalization of the GABAA receptor with parvalbumin and calbindin D-28K in neurons of the visual cortex and the dorsal lateral geniculate nucleus of the cat. *J Chem Neuroanat* 8: 1-10
- Berman NJ, Douglas RJ, Martin KAC (1992) GABA-mediated inhibition in the neural networks of visual cortex. *Prog Brain Res* 90:443-476
- Carder RK, Leclerc SS, Hendry SH (1996) Regulation of calcium-binding protein immunoreactivity in GABA neurons of macaque primary visual cortex. *Cereb Cortex* 6: 271-287
- Celio MR (1986) Parvalbumin in most gamma-aminobutyric acid-containing neurons of the rat cerebral cortex. *Science* 231: 995-997
- Cellerino A, Siciliano R, Domenici L, Maffei L (1992) Parvalbumin immunoreactivity: a reliable marker for the effects of monocular deprivation in the rat visual cortex. *Neuroscience* 51: 749-753

- Chiry O, Tardif E, Magistretti PJ, Clarke S (2003) Patterns of calcium-binding proteins support parallel and hierarchical organization of human auditory areas. *Eur J Neurosci* 17: 397-410
- Clemo HR, Keniston L, Meredith MA (2003) A comparison of the distribution of GABA-ergic neurons in cortices representing different sensory modalities. *J Chem Neuroanat* 26: 51-63
- Condé F, Lund JS, Jacobowitz DM, Baimbridge KG, Lewis DA (1994) Local circuit neurons immunoreactive for calretinin, calbindin D-28k or parvalbumin in monkey prefrontal cortex: distribution and morphology. *J Comp Neurol* 341: 95-116
- Crook JM, Eysel UT (1992) GABA-induced inactivation of functionally characterized sites in cat visual cortex (area 18): effects on orientation tuning. *J Neurosci* 12:1816-1825
- Cruikshank SJ, Killackey HP, Metherate R (2001) Parvalbumin and calbindin are differentially distributed within primary and secondary subregions of the mouse auditory forebrain. *Neuroscience* 105: 553-569
- DeFelipe J (1993) Neocortical neuronal diversity: chemical heterogeneity revealed by colocalization studies of classic neurotransmitters, neuropeptides, calcium-binding proteins, and cell surface molecules. *Cereb Cortex* 3: 273-289
- DeFelipe J (1997) Types of neurons, synaptic connections and chemical characteristics of cells immunoreactive for calbindin-D28K, parvalbumin and calretinin in the neocortex. *J Chem Neuroanat* 14: 1-19
- DeFelipe J (2002) Cortical interneurons: from Cajal to 2001. *Prog Brain Res* 136: 215-238

- DeFelipe J, Gonzalez-Albo MC, Del Rio MR, Elston GN (1999) Distribution and patterns of connectivity of interneurons containing calbindin, calretinin, and parvalbumin in visual areas of the occipital and temporal lobes of the macaque monkey. *J Comp Neurol* 412: 515-526
- Demeulemeester H, Arckens L, Vandesande F, Orban GA, Heizmann CW, Pochet R (1991) Calcium binding proteins and neuropeptides as molecular markers of GABAergic interneurons in the cat visual cortex. *Exp Brain Res* 84: 538-544
- Deng J, Elberger AJ (2001) The role of pioneer neurons in the development of mouse visual cortex and corpus callosum. *Anat Embryol (Berl)* 204: 437-453
- Dhar P, Mehra RD, Sidharthan V, Sharma K (2001) Parvalbumin and calbindin D-28K immunoreactive neurons in area MT of rhesus monkey. *Exp Brain Res* 137: 141-149
- Dombrowski SM, Hilgetag CC, Barbas H (2001) Quantitative architecture distinguishes prefrontal cortical systems in the rhesus monkey. *Cereb Cortex* 11: 975-988
- Elston GN (2003) Cortical heterogeneity: implications for visual processing and polysensory integration. *J Neurocytol* 31:317-335
- Elston GN, Gonzalez-Albo MC (2003) Parvalbumin-, calbindin-, and calretinin-immunoreactive neurons in the prefrontal cortex of the owl monkey (*Aotus trivirgatus*): a standardized quantitative comparison with sensory and motor areas. *Brain Behav Evol* 62:19-30

- Friauf E (1994) Distribution of calcium-binding protein calbindin-D28k in the auditory system of adult and developing rats. *J Comp Neurol* 349: 193-211
- Frost DO (1999) Functional organization of surgically created visual circuits. *Restor. Neurol. Neurosci* 15: 107–113
- Frost DO, Boire D, Gingras G, Ptito M (2000) Surgically created neural pathways mediate visual pattern discrimination. *Proc Natl Acad Sci U S A* 97: 11068-11073
- Frost DO, Métin C (1985) Induction of functional retinal projections to the somatosensory system. *Nature* 317: 162-164
- Gabbott PL, Bacon SJ (1996) Local circuit neurons in the medial prefrontal cortex (areas 24a,b,c, 25 and 32) in the monkey: I. Cell morphology and morphometrics. *J Comp Neurol* 364: 567-608
- Gabbott PL, Dickie BG, Vaid RR, Headlam AJ, Bacon SJ (1997) Local-circuit neurons in the medial prefrontal cortex (areas 25, 32 and 24b) in the rat: morphology and quantitative distribution. *J Comp Neurol* 377: 465-499
- Gao WJ, Newman DE, Wormington AB, Pallas SL (1999) Development of inhibitory circuitry in visual and auditory cortex of postnatal ferrets: immunocytochemical localization of GABAergic neurons. *J Comp Neurol* 409: 261-273
- Gao WJ, Wormington AB, Newman DE, Pallas SL (2000) Development of inhibitory circuitry in visual and auditory cortex of postnatal ferrets: immunocytochemical localization of calbindin- and parvalbumin-containing neurons. *J Comp Neurol* 422: 140-157

- Glezer II, Hof PR, Leranth C, Morgane PJ (1993) Calcium-binding protein-containing neuronal populations in mammalian visual cortex: a comparative study in whales, insectivores, bats, rodents, and primates. *Cereb Cortex* 3: 249-272
- Glezer II, Hof PR, Morgane PJ (1992) Calretinin-immunoreactive neurons in the primary visual cortex of dolphin and human brains. *Brain Res* 595: 181-188
- Glezer II, Hof PR, Morgane PJ (1998) Comparative analysis of calcium-binding protein-immunoreactive neuronal populations in the auditory and visual systems of the bottlenose dolphin (*Tursiops truncatus*) and the macaque monkey (*Macaca fascicularis*). *J Chem Neuroanat* 15: 203-237
- Gonchar Y, Burkhalter A (1997) Three distinct families of GABAergic neurons in rat visual cortex. *Cereb Cortex* 7: 347-358
- Gonchar Y, Burkhalter A (1999) Connectivity of GABAergic calretinin-immunoreactive neurons in rat primary visual cortex. *Cereb Cortex* 9: 683-696
- Gonchar Y, Burkhalter A (2003) Distinct GABAergic targets of feedforward and feedback connections between lower and higher areas of rat visual cortex. *J Neurosci* 23: 10904-10912
- Gonzalez-Albo MC, Elston GN, DeFelipe J (2001) The human temporal cortex: characterization of neurons expressing nitric oxide synthase, neuropeptides and calcium-binding proteins, and their glutamate receptor subunit profiles. *Cereb Cortex* 11: 1170-1181

- Goodchild AK, Martin PR (1998) The distribution of calcium-binding proteins in the lateral geniculate nucleus and visual cortex of a New World monkey, the marmoset, *Callithrix jacchus*. *Vis Neurosci* 15: 625-642
- Hendrickson AE, van Brederode JF, Mulligan KA, Celio MR (1991) Development of the calcium-binding protein parvalbumin and calbindin in monkey striate cortex. *J Comp Neurol* 307: 626-646
- Hendry SH, Jones EG (1991) GABA neuronal subpopulations in cat primary auditory cortex: co-localization with calcium binding proteins. *Brain Res* 543: 45-55
- Hendry SH, Jones EG, Emson PC, Lawson DE, Heizmann CW, Streit P (1989) Two classes of cortical GABA neurons defined by differential calcium binding protein immunoreactivities. *Exp Brain Res* 76: 467-472
- Hof PR, Bogaert YE, Rosenthal RE, Fiskum G (1996) Distribution of neuronal populations containing neurofilament protein and calcium-binding proteins in the canine neocortex: regional analysis and cell typology. *J Chem Neuroanat* 11: 81-98
- Hof PR, Glezer II, Conde F, Flagg RA, Rubin MB, Nimchinsky EA, Vogt Weisenhorn DM (1999) Cellular distribution of the calcium-binding proteins parvalbumin, calbindin, and calretinin in the neocortex of mammals: phylogenetic and developmental patterns. *J Chem Neuroanat* 16: 77-116
- Hof PR, Mufson EJ, Morrison JH (1995) Human orbitofrontal cortex: cytoarchitecture and quantitative immunohistochemical parcellation. *J Comp Neurol* 359:48-68

- Huxlin KR, Pasternak T (2001) Long-term neurochemical changes after visual cortical lesions in the adult cat. *J Comp Neurol* 429: 221-241
- Jeon CJ, Park HJ (1997) Immunocytochemical localization of calcium-binding protein calretinin containing neurons in cat visual cortex. *Mol Cells* 7: 721-725
- Jimenez D, Rivera R, Lopez-Mascaraque L, De Carlos JA (2003) Origin of the cortical layer I in rodents. *Dev Neurosci* 25: 105-115
- Jones EG, Dell'Anna ME, Molinari M, Rausell E, Hashikawa T (1995) Subdivisions of macaque monkey auditory cortex revealed by calcium-binding protein immunoreactivity. *J Comp Neurol* 362: 153-170
- Kirkcaldie MT, Dickson TC, King CE, Grasby D, Riederer BM, Vickers JC (2002) Neurofilament triplet proteins are restricted to a subset of neurons in the rat neocortex. *J Chem Neuroanat* 24: 163-171
- Knigge KM, Joseph SA (1968) A stereotaxic atlas of the brain of the golden hamster. In: Hoffman RA, Robinson PF, Magalhaes H (eds) *The Golden Hamster; its Biology and Use in Medical Research*. The Iowa State University Press Building, Ames Iowa USA, pp. 105-228
- Letinic K, Kostovic I (1998) Postnatal development of calcium-binding proteins calbindin and parvalbumin in human visual cortex. *Cereb Cortex* 8: 660-669

- Leuba G, Kraftsik R, Saini K (1998) Quantitative distribution of parvalbumin, calretinin, and calbindin D-28k immunoreactive neurons in the visual cortex of normal and Alzheimer cases. *Exp Neurol* 152: 278-291
- Leuba G, Saini K (1996) Calcium-binding proteins immunoreactivity in the human subcortical and cortical visual structures. *Vis Neurosci* 13: 997-1009
- Leuba G, Saini K (1997) Colocalization of parvalbumin, calretinin and calbindin D-28k in human cortical and subcortical visual structures. *J Chem Neuroanat* 13: 41-52
- Luth HJ, Blumcke I, Winkelmann E, Celio MR (1993) The calcium-binding protein calretinin is localized in a subset of interneurons in the rat cerebral cortex: a light and electron immunohistochemical study. *J Hirnforsch* 34: 93-103
- McMullen NT, Smelser CB, de Venecia RK (1994) A quantitative analysis of parvalbumin neurons in rabbit auditory neocortex. *J Comp Neurol* 349: 493-511
- Meskenaite V (1997) Calretinin-immunoreactive local circuit neurons in area 17 of the cynomolgus monkey, *Macaca fascicularis*. *J Comp Neurol* 379: 113-132
- Métin C, Frost DO (1989) Visual responses of neurons in somatosensory cortex of hamsters with experimentally induced retinal projections to somatosensory thalamus. *Proc Natl Acad Sci U S A*.86:357-361
- Métin C, Irons WA, Frost DO (1995) Retinal ganglion cells in normal hamsters and hamsters with novel retinal projections. I. Number, distribution, and size. *J Comp Neurol* 353:179-199

- Morin LP, Wood RI, (2001) A stereotaxic atlas of the golden hamster brain. Academic Press, San Diego San Francisco New York Boston London Sydney Tokyo
- Morino-Wannier P, Fujita SC, Jones EG (1992) GABAergic neuronal populations in monkey primary auditory cortex defined by co-localized calcium binding proteins and surface antigens. *Exp Brain Res* 88: 422-432
- Pallas SL (2001) Intrinsic and extrinsic factors that shape neocortical specification. *Trends Neurosci* 24: 417-423
- Park HJ, Hong SK, Kong JH, Jeon CJ (1999) Localization of calcium-binding protein parvalbumin-immunoreactive neurons in mouse and hamster visual cortex. *Mol Cells* 9: 542-547
- Park HJ, Kong JH, Kang YS, Park WM, Jeong SA, Park SM, Lim JK, Jeon CJ (2002) The distribution and morphology of calbindin D28K- and calretinin-immunoreactive neurons in the visual cortex of mouse. *Mol Cells* 14: 143-149
- Park HJ, Lee SN, Lim HR, Kong JH, Jeon CJ (2000) Calcium-binding proteins calbindin D28K, calretinin, and parvalbumin immunoreactivity in the rabbit visual cortex. *Mol Cells* 10: 206-212
- Patz S, Grabert J, Gorba T, Wirth MJ, Wahle P (2004) Parvalbumin Expression in Visual Cortical Interneurons Depends on Neuronal Activity and TrkB Ligands during an Early Period of Postnatal Development. *Cereb Cortex* 14: 342-351
- Paxinos G, Watson CE, Ashwell K, Kus L, Watson C (1999) Chemoarchitectonic atlas of the rat forebrain. Academic Press, San Diego London Boston New York Sydney Tokyo Toronto

- Peters A, Proskauer CC, Ribak CE (1982) Chandelier cells in rat visual cortex. *J Comp Neurol* 206: 397-416
- Ptito M, Giguere JF, Boire D, Frost DO, Casanova C (2001) When the auditory cortex turns visual. *Prog Brain Res* 134: 447-458
- Roe AW, Pallas SL, Kwon YH, Sur M (1992) Visual projections routed to the auditory pathway in ferrets: receptive fields of visual neurons in primary auditory cortex. *J Neurosci*.12:3651-3664
- Sato H, Katsuyama N, Tamura H, Hata Y, Tsumoto T (1995) Mechanisms underlying direction selectivity of neurons in the primary visual cortex of the macaque. *J Neurophysiol* 74:1382-1394
- Schneider GE (1973) Early lesions of superior colliculus: factors affecting the formation of abnormal retinal projections. *Brain Behav Evol* 8: 73-109
- Schwark HD, Li J (2000) Distribution of neurons immunoreactive for calcium-binding proteins varies across areas of cat primary somatosensory cortex. *Brain Res Bull* 51: 379-385
- Shu SY, Ju G, Fan LZ (1988) The glucose oxidase-DAB-nickel method in peroxidase histochemistry of the nervous system. *Neurosci Lett* 85: 169-171
- Sillito AM (1975) The contribution of inhibitory mechanisms to the receptive field properties of neurons in the striate cortex of the cat. *J Physiol* 250: 305-329
- Stichel CC, Singer W, Heizmann CW, Norman AW (1987) Immunohistochemical localization of calcium-binding proteins, parvalbumin and calbindin-D 28k, in the adult and developing

visual cortex of cats: a light and electron microscopic study. *J Comp Neurol* 262: 563-577

Sur M, Garraghty PE, Roe AW (1988) Experimentally induced visual projections into auditory thalamus and cortex. *Science* 242: 1437-1441

van Brederode JF, Mulligan KA, Hendrickson AE (1990) Calcium-binding proteins as markers for subpopulations of GABAergic neurons in monkey striate cortex. *J Comp Neurol* 298: 1-22

van Brederode JF, Helliesen MK, Hendrickson AE (1991) Distribution of the calcium-binding proteins parvalbumin and calbindin-D28k in the sensorimotor cortex of the rat. *Neuroscience* 44:157-171

von Melchner L, Pallas SL, Sur M. (2000) Visual behaviour mediated by retinal projections directed to the auditory pathway. *Nature* 404:871-876

Wallace MN, Johnston PW, Palmer AR (2002) Histochemical identification of cortical areas in the auditory region of the human brain. *Exp Brain Res* 143: 499-508

Wallace MN, Kitzes LM, Jones EG (1991) Chemoarchitectonic organization of the cat primary auditory cortex. *Exp Brain Res* 86: 518-526

Yan YH, van Brederode JF, Hendrickson AE (1995) Transient co-localization of calretinin, parvalbumin, and calbindin-D28K in developing visual cortex of monkey. *J Neurocytol* 24: 825-837

Zilles K (1985) *The cortex of the rat: a stereotaxic atlas*. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York Tokyo.

Figures and tables captions

Figure 1. Distribution of PVir neurons and their processes in **A** the primary visual (V1) and **B** auditory (A1) cortices of the hamster. Left panels show cresyl violet staining with laminar boundaries, middle panels show photomicrographs of the distribution of Parvalbumin immunoreactivity and the right panels show the distribution of PVir neurons plotted from three superimposed sampled sections (one dot represents one neuron). Pial surface of the cortices are at the top. Scale bars=100 μ m.

Figure 2. Morphological types of PVir neurons in the hamster visual and auditory cortex. **A-D** Stellate round and oval multipolar neurons found in layers II/III of V1: **A** a round multipolar cell, **B** a pyriform neuron, **C** a basket cell and **D** a chandelier-like cell. **E-F** Round and oval cells found in layers IV-VI of V1. **G** A bipolar horizontal cell located in deep layer VI and **H** a vertical bitufted cell. **I-L** Showing pyriform, stellate, round and oval multipolar neurons found in layers II/III of A1: **I** a large pear-like neuron, **J** an apparent chandelier cell, **K** three medium round multipolar cells and **L** a large basket cell. **M-P** Cell morphologies found in infragranular layers of A1: **M** a typical round multipolar interneuron, **N** a horizontal bitufted cell, **O** a vertical pyriform cell with a bulky dendrite engaged towards the pial surface and **P** vertically juxtaposed pear-like neurons. Scale bars=10 μ m.

Figure 3. Distribution of CRir neurons in **A** the primary visual (V1) and **B** auditory (A1) cortices of the hamster. Left panels show cresyl violet staining with laminar boundaries, middle panels show photomicrograph of the distribution of Calretinin immunoreactivity and the right panels show the distribution of CRir neurons plotted from three superimposed sampled sections (one dot represents one neuron). Pial surface of the cortices are at the top. Scale bars=100 μ m.

Figure 4. High power photomicrographs of morphological types of CRir neurons in the hamster visual and auditory cortex. Illustrations of neurons in layers I-III: A-E V1: **A** a small bipolar cell with long vertical dendrites, **B** a vertical bitufted cell (left) and bipolar cell (right), **C** small oval and **D** round multipolar neurons. **E** a dimly stain vertically bipolar cell with long dendritic processes (right) and a horizontal bipolar cell (left). **F-I** A1: **F** a vertical bipolar neuron, **G** a bitufted neuron perpendicular to the dorsal surface, **H** a round multipolar nonpyramidal neuron and an oval one in **I**. **J** A cell found in infragranular layers of A1 that expresses a horizontal bipolar cell morphology. Scale bars=10 μ m.

Figure 5. Distribution of CBir neurons and their processes in **A** the primary visual (V1) and **B** auditory (A1) cortices of the hamster. Left panels show cresyl violet staining with laminar boundaries, middle panels show photomicrograph of the distribution of Calbindin immunoreactivity and the right panels show the distribution of CBir neurons plotted from three superimposed sampled sections (one dot represents one neuron). Pial surface of the cortices are at the top. Scale bars=100 μ m.

Figure 6. Morphologies of CBir intensely stained neurons in the primary visual and auditory cortex. **A-D** stellate round and oval multipolar neurons in layers II-IV of V1: **A** representative of a round bitufted cell, **B** a long fusiform bipolar neuron, **C** a neurogliaform cell (left) and a basket cell (right) and **D** a large multipolar cell. **E** A dimly stained pyramidal neuron (pointed with dark arrowhead). **F-H** Cells found in layers IV-VI of V1. **F** a large horizontal bitufted cell located in layer VI, **G** a pyriform neuron with a thick apical dendrite and **H** a vertical bitufted cell with long dendritic arborizations. **I-K** Stellate, pyriform and round multipolar neurons found in layers II-IV of A1: **I** a large stellate multipolar neuron, **J** a pear-like neuron and **K** a round multipolar cell. **L** A dimly stained pyramidal cell (pointed with dark arrowhead). **M** A horizontal bitufted cell in layers II/III. **N-P** Diverse cell typologies found in infragranular layers of A1: **N** a typical horizontal bipolar interneuron in layer VI, **O** a pyriform multipolar cell with a large apical dendrite engaged in the direction of the pial surface and **P** a big vertical bitufted interneuron. Scale bars=10 μ m.

Figure 7. Histograms of the laminar distributions of neurons immunoreactive for Parvalbumin (PVir), Calretinin (CRir) and Calbindin (CBir) in the primary visual (V1) and auditory (A1) cortices of the hamster. **A** the number of PVir cells is significantly different in layer V of V1 versus A1 ($p < .001$) and in layer IV of A1 versus V1 ($p = 0.019$). **B** CRir cell distribution not significantly different for both cortices. **C** Intensely stained CBir neurons had similar distributions in both cortices but with a significantly higher number of cells in layer V of V1 ($p = 0.015$)

compared to A1. Histogram bars represent the mean number of cells per linear millimetre of cortex, and error bars represent SEM. Significant differences are represented by stars * = $p < 0.05$, ** = $p < 0.01$ and *** = $p < 0.001$.

Table 1. Mean \pm SEM of numbers of immunoreactive cells per linear millimetre of cortex in each layer. (PVir Parvalbumin-immunoreactive, CRir calretinin-immunoreactive, CBir calbindin-immunoreactive, V1 visual cortex, A1 auditory cortex).

Table 2. Three way anova analysis tables for the different types of calcium binding protein-immunoreactive neurons populations. Significant differences are represented by stars * = $p < 0.05$, ** = $p < 0.01$ and *** = $p < 0.001$.

Table 3. Mean \pm SEM (%) for the three main different morphological types of calcium binding protein-immunoreactive neurons.

Figures and tables

FIGURE 1: Distribution of PVir neurons.

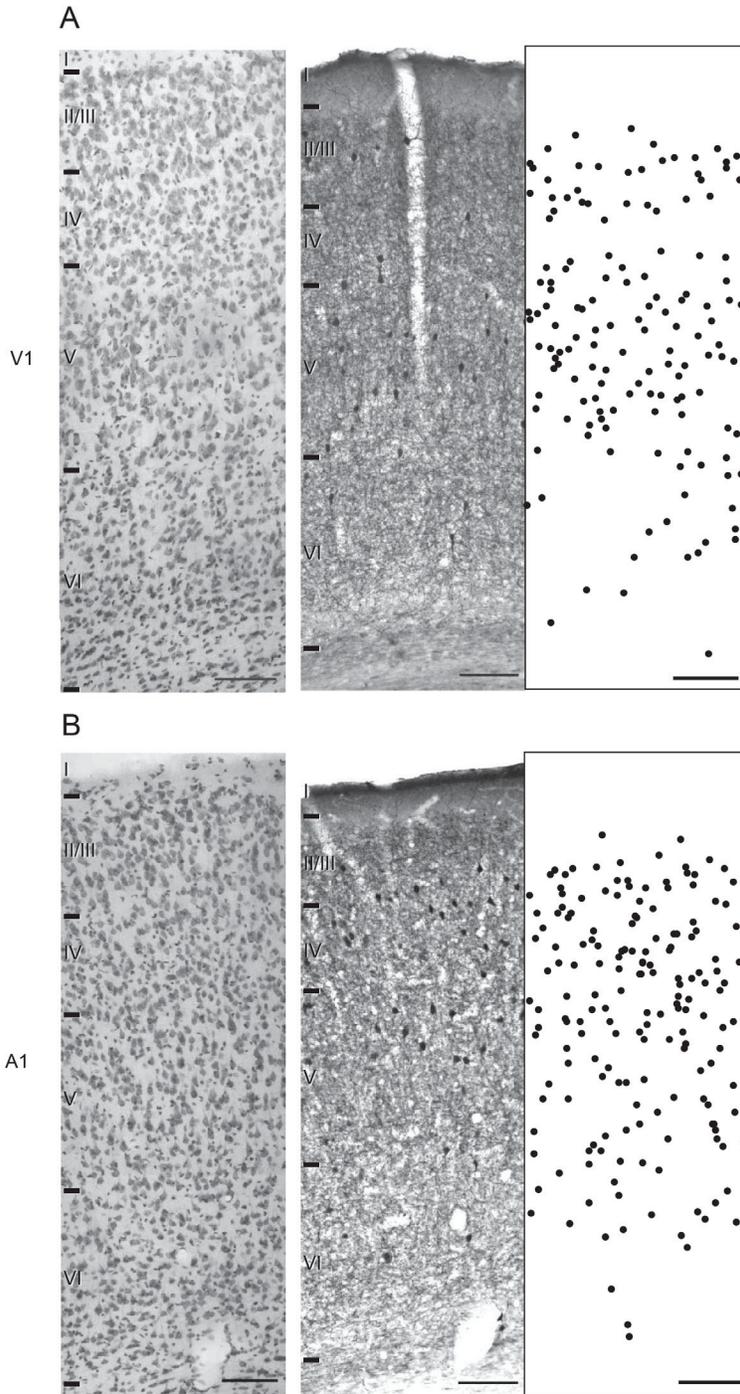


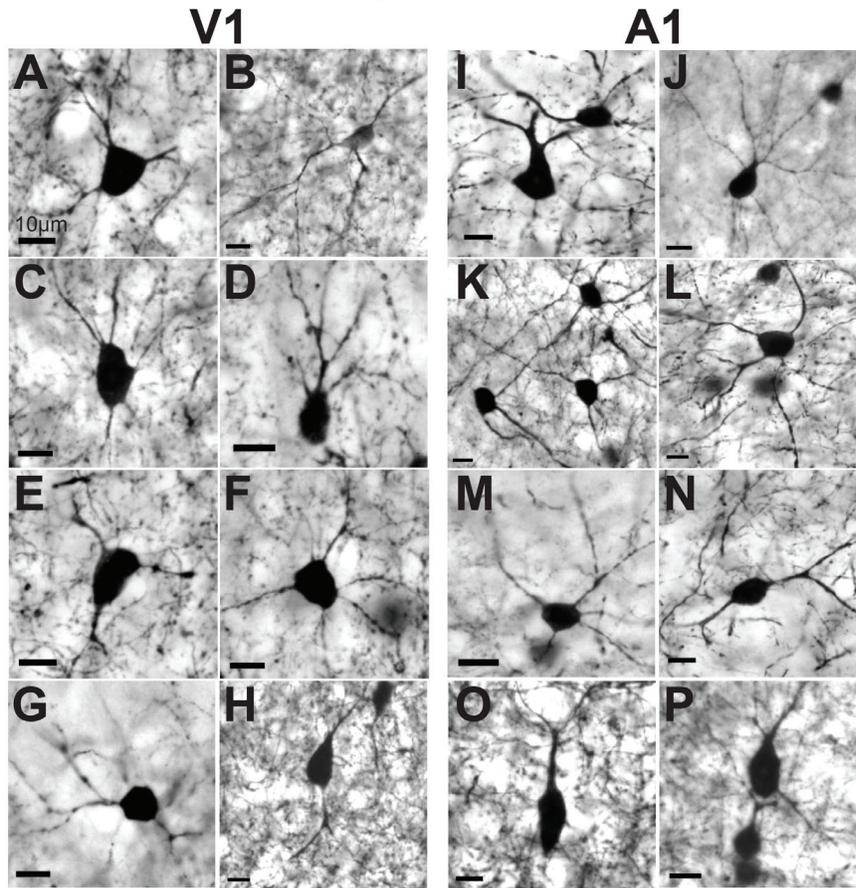
FIGURE 2: Morphological types of PVir neurons.

FIGURE 3: Distribution of CRir neurons.

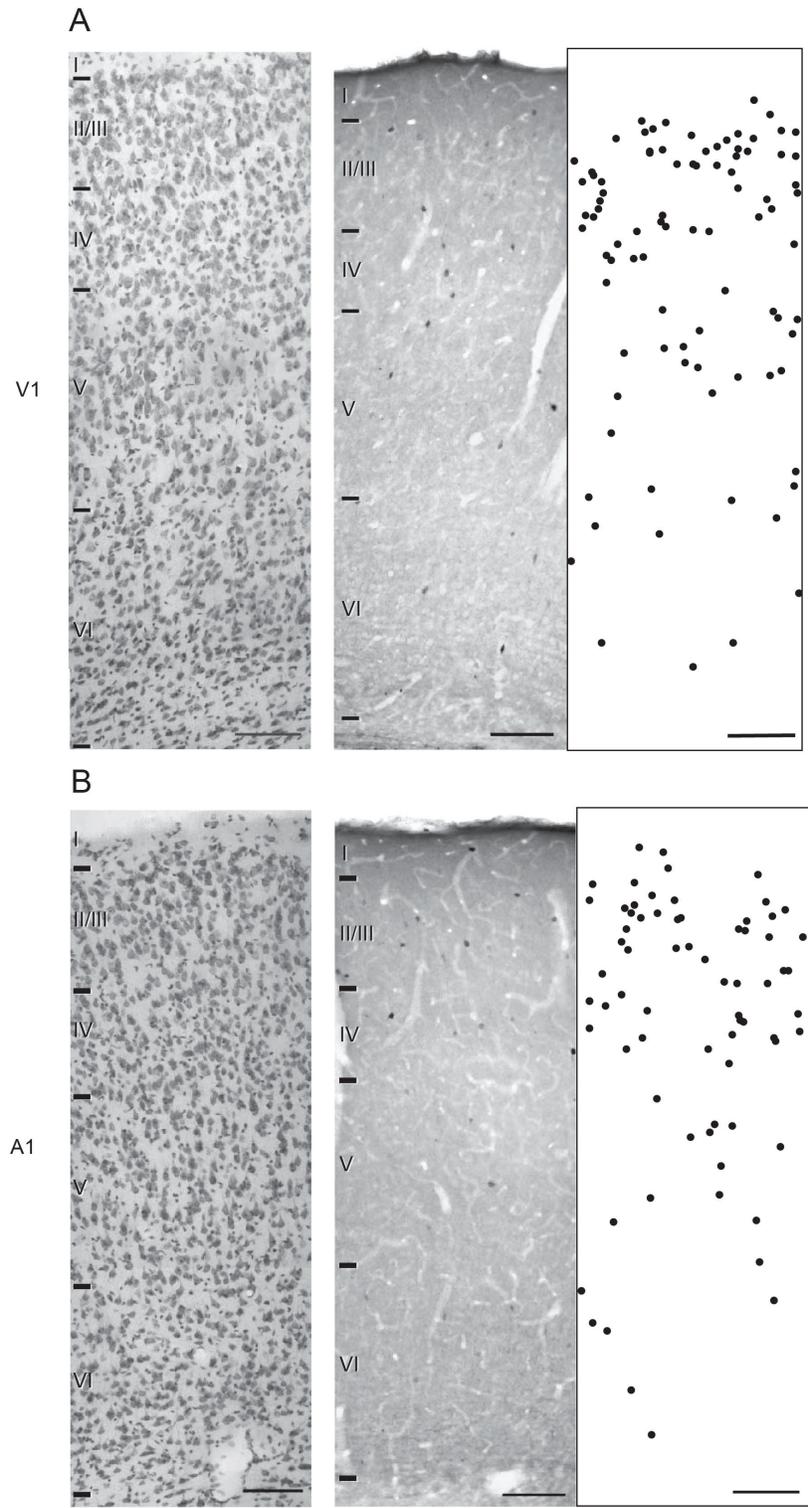


FIGURE 4: Morphological types of CRir neurons.

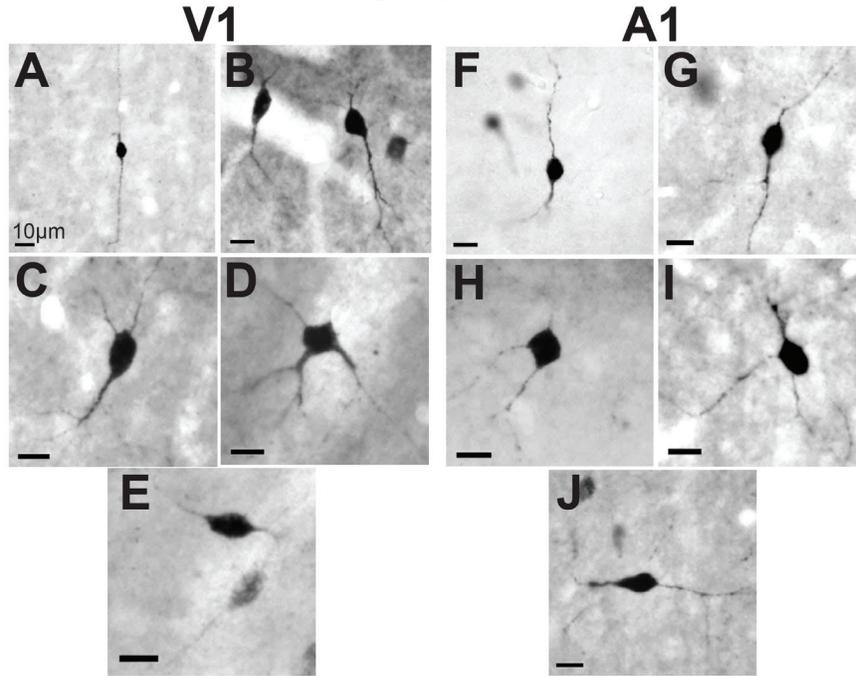


FIGURE 5: Distribution of CBir neurons.

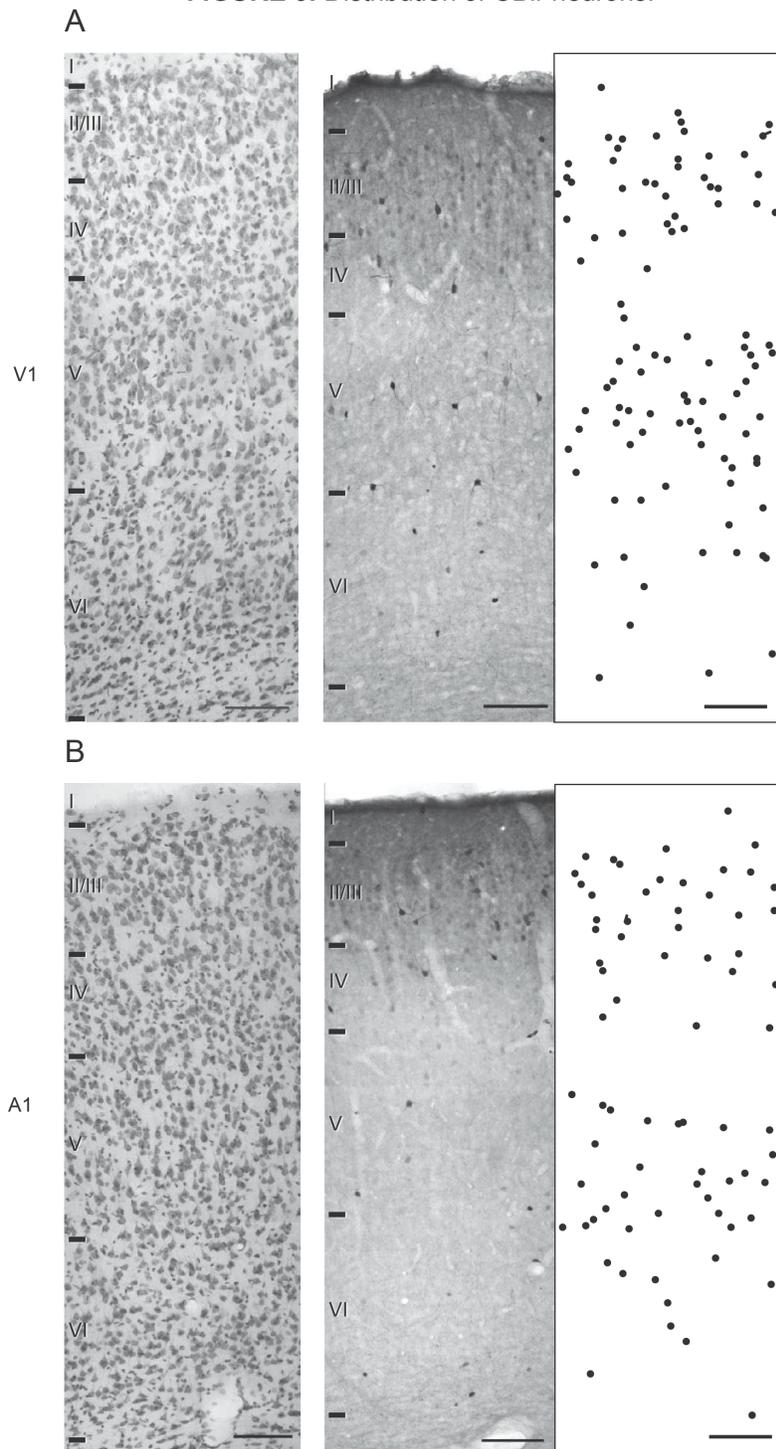


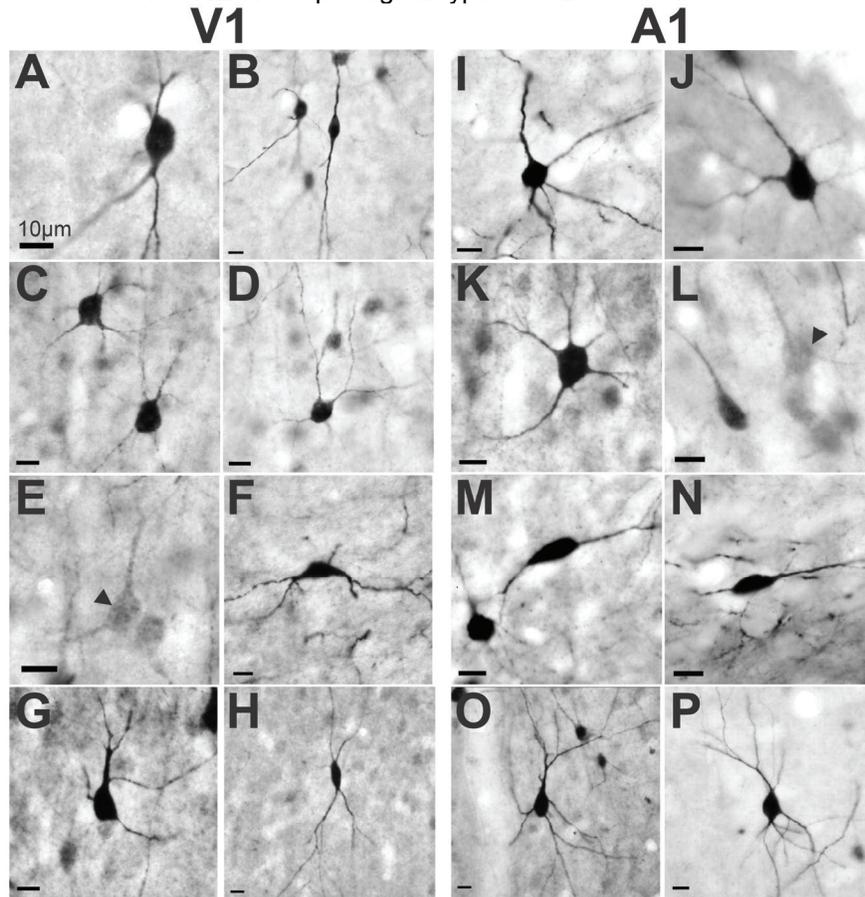
FIGURE 6: Morphological types of CBir neurons.

FIGURE 7: Histograms of the laminar distributions of immunoreactive for PVir, CRir and CBir neurons in V1 and A1 cortices of the hamster.

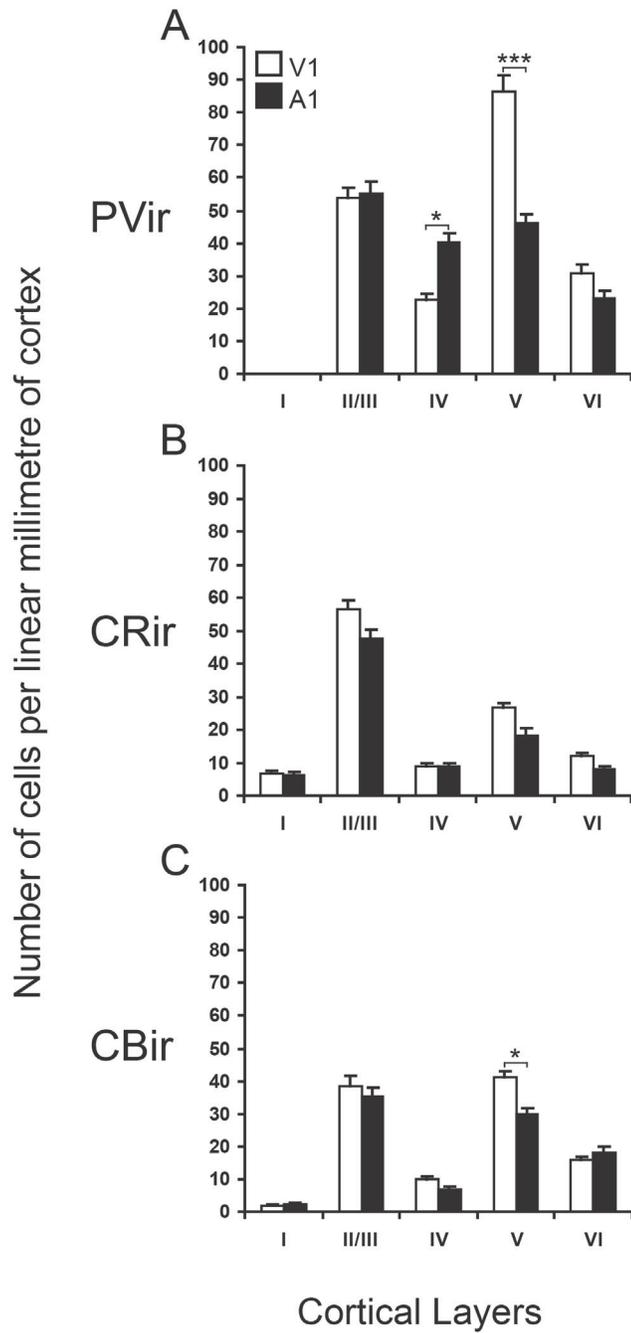


TABLE 1: Mean \pm SEM of numbers of immunoreactive cells per linear millimetre of cortex in each layer.

Layer	PVir		CRir		CBir	
	V1	A1	V1	A1	V1	A1
I	0.00 \pm 0.00	0.00 \pm 0.00	6.79 \pm 0.71	6.20 \pm 0.84	1.70 \pm 0.34	2.27 \pm 0.61
II/III	53.91 \pm 2.99	55.24 \pm 3.40	56.29 \pm 3.02	47.39 \pm 2.99	38.63 \pm 2.97	35.17 \pm 2.68
IV	22.42 \pm 1.84	40.40 \pm 2.70	8.73 \pm 1.11	9.02 \pm 0.91	10.01 \pm 0.92	6.79 \pm 0.89
V	86.59 \pm 4.69	45.95 \pm 3.06	26.56 \pm 1.65	18.39 \pm 1.94	41.13 \pm 2.02	29.88 \pm 1.77
VI	30.81 \pm 2.69	23.01 \pm 2.28	11.96 \pm 0.99	7.94 \pm 0.76	15.67 \pm 1.17	18.00 \pm 1.76
total	194.20 \pm 7.43	164.73 \pm 11.53	110.88 \pm 7.71	89.17 \pm 7.57	107.15 \pm 7.42	92.12 \pm 7.72

TABLE 2: Three way anova analysis tables for the different types of calcium binding protein-immunoreactive neurons populations.

PVir neurons					
Sources of variation	SS	DF	MS	F	p
<i>Area</i>	2077.60	1	2077.60	18.68	< 0.001
<i>Animal</i>	11040.49	4	2760.12	25.05	< 0.001
<i>Layer</i>	132213.52	4	33053.38	299.99	< 0.001
<i>Area by Animal</i>	4691.34	4	1172.83	10.64	< 0.001
<i>Area by Layer</i>	23397.17	4	5849.29	53.09	< 0.001
<i>Animal by Layer</i>	4707.13	16	294.20	2.67	< 0.001
<i>Area by Animal by Layer</i>	2583.70	16	161.48	1.47	0.115
<i>Error (S/Area by Animal by Layer)</i>	22036.15	200	110.18		
Variations of interest (Area by Layer)					
<i>Area within Layer I</i>	1.26	1	1.26	0.00	0.967
<i>Area within Layer II/III</i>	22.04	1	22.04	0.03	0.862
<i>Area within Layer IV</i>	4040.51	1	4040.51	5.56	0.019*
<i>Area within Layer V</i>	20648.83	1	20648.83	38.42	< 0.001***
<i>Area within Layer VI</i>	762.13	1	762.13	1.05	0.307
<i>Error (Within+Residual)</i>	177272.34	244	726.53		
Total	202747.11	249	814.25		
CRir neurons					
Sources of variation	SS	DF	MS	F	p
<i>Area</i>	1145.28	1	1145.28	21.91	< 0.001
<i>Animal</i>	2505.30	4	626.33	11.98	< 0.001
<i>Layer</i>	71345.03	4	17836.26	341.19	< 0.001
<i>Area by Animal</i>	118.28	4	29.57	0.57	0.688
<i>Area by Layer</i>	888.07	4	222.02	4.25	0.003
<i>Animal by Layer</i>	3785.98	16	236.62	4.53	< 0.001
<i>Area by Animal by Layer</i>	778.30	16	48.64	0.93	0.535
<i>Error (S/Area by Animal by Layer)</i>	10455.25	200	52.28		
Variations of interest (Area by Layer)					
<i>Area within Layer I</i>	4.40	1	4.40	0.01	0.913
<i>Area within Layer II/III</i>	991.22	1	991.22	2.72	0.101
<i>Area within Layer IV</i>	1.03	1	1.03	0.00	0.958
<i>Area within Layer V</i>	834.57	1	834.57	2.29	0.132
<i>Area within Layer VI</i>	202.13	1	202.13	0.55	0.457
<i>Error (Within+Residual)</i>	88988.14	244	364.71		
Total	91021.48	249	365.55		
CBir neurons					
Sources of variation	SS	DF	MS	F	p
<i>Area</i>	559.34	1	559.34	9.28	0.003
<i>Animal</i>	2151.69	4	537.92	8.92	< 0.001
<i>Layer</i>	49361.62	4	12340.41	204.67	< 0.001
<i>Area by Animal</i>	245.11	4	61.28	1.02	0.400
<i>Area by Layer</i>	1427.77	4	356.94	5.92	< 0.001
<i>Animal by Layer</i>	2242.63	16	140.16	2.32	0.004
<i>Area by Animal by Layer</i>	1090.37	16	68.15	1.13	0.329
<i>Error (S/Area by Animal by Layer)</i>	12058.68	200	60.29		
Variations of interest (Area by Layer)					
<i>Area within Layer I</i>	4.20	1	4.20	0.02	0.902
<i>Area within Layer II/III</i>	108.60	1	108.60	0.39	0.530
<i>Area within Layer IV</i>	152.47	1	152.47	0.55	0.457
<i>Area within Layer V</i>	1650.28	1	1650.28	6.00	0.015*
<i>Area within Layer VI</i>	71.55	1	71.55	0.26	0.611
<i>Error (Within+Residual)</i>	67150.10	244	275.21		
Total	69137.20	249	277.66		

* = significant, ** = very significant and *** = very highly significant

TABLE 3: Mean \pm SEM (%) for the three main different morphological types of calcium binding protein-immunoreactive neurons.

Types of neurons	V1	A1	p
PVir			
<i>Multipolar</i>	68.51 \pm 2.62%	63.86 \pm 5.05%	0.372
<i>Bipolar or bitufted (vertical)</i>	1.78 \pm 0.32%	1.12 \pm 0.32%	0.098
<i>Bipolar or bitufted (horizontal)</i>	0 \pm 0%	0.35 \pm 0.29%	0.297
CRir			
<i>Multipolar</i>	11.79 \pm 1.52%	12.09 \pm 1.71%	0.833
<i>Bipolar or bitufted (vertical)</i>	66.96 \pm 2.58%	58.39 \pm 9.41%	0.325
<i>Bipolar or bitufted (horizontal)</i>	1.21 \pm 0.42%	2.04 \pm 0.24%	0.061
CBir			
<i>Multipolar</i>	62.06 \pm 4.08%	66.83 \pm 7.66%	0.333
<i>Bipolar or bitufted (vertical)</i>	15.12 \pm 2.25%	11.42 \pm 3.75%	0.186
<i>Bipolar or bitufted (horizontal)</i>	2.88 \pm 0.95%	3.35 \pm 0.62%	0.601

**CHAPITRE 3 (ARTICLE 2): ALTERED EXPRESSION OF
PARVALBUMIN AND CALBINDIN BY INTERNEURONS IN
THE PRIMARY VISUAL CORTEX OF NEONATAL
ENUCLEATED HAMSTERS**

Altered expression of parvalbumin and calbindin by interneurons in the primary visual cortex of neonatal enucleated hamsters

Sébastien Desgent^{2,3}, Denis Boire^{2,4}, Maurice Ptito^{1,2,3}

¹Chaire de recherche Harland Sanders en Sciences de la Vision, ²École d'Optométrie and ³Département de Physiologie, Université de Montréal, Québec, Canada, H3C 3J7. ⁴Groupe de Recherche en Neurosciences, Département de Chimie Biologie, Université du Québec à Trois-Rivières, Trois-Rivières, Québec, Canada, G9A 5H7.

Number of text pages: 23

Number of Figures: 6

Number of Tables: 4

Abbreviated title:

Cortical CaBPs expression following early visual deprivation

This work was supported by the Canadian Institutes for Health Research (CIHR), MOP-49584 to MP.

Correspondence to:

Prof Maurice Ptito, MD, Ph.D., FRSC
École d'optométrie, Université de Montréal,
CP6128 Succ. Centre Ville
Montréal, Québec, Canada, H3C 3J7
Tel: (514)343-6052
Fax: (514)343-2382
Email: maurice.ptito@umontreal.ca

Submitted online to Cerebral Cortex, Oxford University Press,
September 4th 2008. (Pending Revisions)

Abstract

In the present study, we tested the hypothesis that the expression of calcium binding proteins (CaBPs): parvalbumin (PV), calretinin (CR) and calbindin (CB) is dependent upon sensory experience as emphasized in visual deprivation studies. The distribution of CaBPs neurons was studied in primary and associative visual cortices (V1, V2M, V2L) as well as the primary auditory cortex (A1) of adult hamsters enucleated at birth. Changes in cortical CaBPs expression were evaluated with computer-based stereological quantitative techniques. Enucleation did not affect neither the total number of neurons nor the volumes of these cortical areas, but induced significant changes in the laminar distributions of PV and CB immunoreactive (ir) cells in V1. There was a significant increase in layer IV and reduction in layer V of PVir cell bodies. This altered distribution of PVir neurons in V1 resembled that of the primary auditory cortex of intact animals. CBir neurons were more numerous in layer V of V1 in controls than enucleated hamsters. CRir interneurons were not affected by visual deprivation. These results suggest that some features of the laminar distribution of specific CaBPs are dependent upon or modulated by sensory activity.

Keywords: Calbindin, Calretinin, enucleation, Parvalbumin, sensory neocortex

Introduction

Parvalbumin (PV), Calretinin (CR) and Calbindin D-28K (CB) are calcium binding proteins (CaBPs) widely expressed in the nervous system (Celio 1990; Ohshima et al. 1991; Baimbridge et al. 1992; Leuba and Saini 1997; Hof et al. 1999; Hof et al. 2000). In the neocortex, these proteins are mainly seen in three different subpopulations of GABAergic interneurons (Gonchar and Burkhalter 1997; DeFelipe 2002; Markram et al. 2004; Sun 2007; Ascoli et al. 2008) and buffer calcium in specific ways that modulate cellular functions such as the time course of action potentials and synaptic transmission (Hendrickson et al. 1991; Baimbridge et al. 1992; Chard et al. 1993; Scwaller 2007). In addition, it has been suggested that CaBPs play a pivotal function in short and long term potentiation in the cerebral cortex, hippocampus and cerebellum (Kawaguchi and Kubota 1993; Gao et al. 1999; Jouvenceau et al. 1999; Caillard et al. 2000; Gao et al. 2000).

Numerous studies have demonstrated that the expression of CaBPs, in different types of sensory cortices, auditory brainstem, olfactory bulb and hippocampus, can be altered following modifications of normal afferent activity (Blasco-Ibanez et al. 1994; Benevento et al. 1995; Philpot et al. 1997; Panicker et al. 2002; Chaudhury et al. 2006; Jiao et al. 2006; Chaudhury et al. 2008). In the visual system of rodents and primates for example, dark-rearing, ocular lesions, TTX injections or enucleation disrupt the expression pattern of many proteins including the CaBPs PV, CR and CB (Cellerino et al. 1992; Berardi et al. 1993; Blumcke et al. 1994; Gutierrez and Cusick 1994; Carder et al. 1996;

Kang et al. 2002; Chattopadhyaya et al. 2004; Pinheiro Botelho et al. 2006; Tropea et al. 2006). In the primary visual cortex of primates the expression of specific CaBPs is differentially regulated across cortical layers and cytoarchitectonic compartments (such as cytochrome oxidase blobs and ocular dominance columns) following visual deprivation (Carder et al. 1996).

Neuronal activity of thalamic afferents seems also to be required for the developmental onset and maturation of PV expression in neurons of the visual cortex (Hendrickson et al. 1991; Patz et al. 2004; Sugiyama et al. 2008). Therefore, thalamic inputs relayed to sensory cortices may induce area specific differences in the expression of cortical calcium binding proteins. An early bilateral cochlear ablation causes a reduction of the proportion of PVir and CBir neurones in the auditory cortex of ferrets (Pallas 2002). Recently, a 25% decrease in the number of PVir cells in A1 has also been found in rats raised in a band-limited noise environment (de Villers-Sidani et al. 2008). In deaf and cross-modal rewired ferrets, qualitative changes were observed in the morphology and proportion of interneurons containing PV and CB (Pallas 2001, 2002). These changes could be induced by thalamic afferent activity and allow for processing of visual information by the auditory cortex (Pallas 2001). However, whether the expression of CaBPs in sensory cortices is dependent upon activity of a specific sensory modality is not known (Gao et al. 2000; Pallas 2001, 2002; Horng and Sur 2006; Tropea et al. 2006).

There is evidence however that the distribution of CaBPir neurons does not differ between higher order visual and auditory areas surrounding the anterior ectosylvian sulcus in cats (Clemo et al. 2003).

Consequently, CaBPs interneurons microcircuits could occupy stereotypical positions across sensory cortices and perform similar transformations of sensory information regardless of modality. Thus, if processing of auditory or visual information can be accomplished by stereotypical CaBP circuitry, cross-modal alteration of cortical fields occurring in visual deprivation would not alter the distribution of these cells. This does not seem to be the case since bilateral enucleation at birth in hamsters results in direct ectopic projections of the inferior colliculus (IC) to the dorsal lateral geniculate nucleus (dLGN) and that this connection has been shown to provide auditory activity to the visual cortex (Izraeli et al. 2002). These inter-modal cortical activations were also reported in primary visual cortex (V1) of congenitally blind humans (Sadato et al. 1996; Bavelier and Neville 2002; Merabet et al. 2005; Pascual-Leone et al. 2005; Ptito and Kupers 2005; Sadato 2006; Noppeney 2007; Ptito et al. 2008) as well as other blind or experimentally enucleated animals and in animal models of cross-modal rewiring (Sur et al. 1988; Toldi et al. 1996; Frost 1999; Sur et al. 1999; Yaka et al. 1999; Frost et al. 2000; von Melchner et al. 2000; Ptito et al. 2001; Izraeli et al. 2002; Karlen et al. 2006; Sanchez-Vives et al. 2006; Piche et al. 2007). These alterations in the sensory nature of cortical activation following early onset of blindness result in the recruitment of the visual cortex for the processing of other sensory modalities. Therefore, it is hypothesized, that the expression of CaBPs in the visual cortex could be modified and adopt the chemical features of the auditory cortex in cross-modal rewired animals.

The present study intends to quantitatively investigate the effects of permanent visual deprivation on PV, CR and CB expression

in the visual and auditory cortices of normal and neonatally enucleated adult hamsters. Here we demonstrate that the laminar distribution of CaBPir neurons in the deprived primary visual cortex is similar to that in the intact auditory cortex, suggesting that some CaBPs can be affected by intermodal sensory rewiring. This supports the idea that the effects of early experience on CaBPs containing neurons might also contribute to or reflect functional changes of neuronal circuits involved in plastic processes following early sensory deprivation.

Materials and Methods

Animals and tissue preparation

A total of 8 Syrian hamsters (*Mesocricetus auratus*) were used for analysis (4 normal-NH and 4 enucleated-EH). They were obtained from Charles River Laboratories and were maintained on a 12-h light/dark cycle. All procedures for the use and care of animals followed the rules of the Canadian Council for the Protection of Animals (CCPA), and the protocols were approved by the Comité de Déontologie de l'Expérimentation sur les Animaux (CDEA) of the Université de Montréal.

Bilateral enucleations were performed on newborn animals on postnatal day 0 (12h after birth). Pups were anaesthetized by hypothermia (in an ice-water bath) and small incisions were made in the skin/eyelids overlaying the eyes. The eyes were then carefully removed, gelfoam was placed into the orbits and the eyelid flaps were glued with Vetbond (3M) tissue glue. The entire surgical procedure was

performed under a dissecting microscope. The enucleated animals were then warmed and returned to their mothers until weaned. Complete enucleation was later confirmed by the total degeneration of the optic nerve and optic chiasm (Figure 1).

(Figure 1 about here)

Animals were sacrificed at 4-5 months of age with an overdose of sodium pentobarbital (100 mg/kg i.p.) and perfused through the heart with 0.1 M phosphate-buffered saline (PBS; pH 7.4) followed by a phosphate-buffered solution (PB) of 4% paraformaldehyde. Brains were blocked stereotaxically, removed, postfixed overnight (12h) at 4°C in a 2% paraformaldehyde phosphate-buffered solution (PB) of with 15% sucrose, cryoprotected in 30% sucrose in 0.1 M phosphate buffer (pH 7.4) and frozen until processed.

The stereotaxic blocks were cut in five alternating series of 40µm thick sections in the coronal plane with a Leica CM3050 S cryostat (Leica Instruments); some sections were collected in PBS for immediate processing and others were stored in 0.1M phosphate buffer with 50% ethylene glycol, 4% polyvinylpyrrolidone and 15% sucrose at -20oC for subsequent processing. One series of sections was immunohistochemically labelled for each CaBP and counterstained with a 0.1% bisbenzimidazole aqueous solution. The other series were stained with cresyl violet for Nissl substance and processed for myelin basic protein immunohistochemistry. The CaBPs / bisbenzimidazole stained sections with adjacent cresyl violet and myelin-stained sections were used to identify cytoarchitectonic boundaries between cortical

areas. Primary visual (V1), lateral secondary visual (V2L), medial secondary visual (V2M) and primary auditory (A1) cortices were identified by cyto- and myelo- architecture features (Smith and Bodemer 1963; Knigge 1968; Caviness 1975; Zilles 1985; Morin and Wood 2001; Kirkcaldie et al. 2002; Boire et al. 2005)

Immunohistochemical protocols

Calcium binding proteins (CaBPs) and myelin protein

The 40µm thick, frozen free-floating sections were first rinsed (4×10 min) in 0.1 M PBS. To quench endogenous peroxidase, sections were treated for 30 min in an aqueous solution of 50% ethanol and 0.5% hydrogen peroxide. Non-specific binding was suppressed by a preincubation in 5% normal Donkey serum (NDS), 1% bovine albumin serum (BSA) and 0.3% Triton X-100 in 0.1 M PBS at room temperature for 2 h. Sections were then, transferred into primary the antibody solution (calbindin D-28 k- monoclonal mouse anti-CB, 1:4000; Sigma; calretinin- monoclonal mouse anti-CR, 1:4,000; Chemicon or parvalbumin- monoclonal mouse anti-PV, 1:10,000; Chemicon or polyclonal rabbit anti-myelin, 1:1000; Abcam) containing 0.1 M PBS with 1% NDS and 0.3% Triton X-100 for 12–24 h at room temperature. After thorough rinsing in 0.1 M PBS, sections were incubated in biotinylated donkey anti-mouse or anti-rabbit IgG (1:200, Jackson immunochemicals) in 0.1 M PBS with 0.3% Triton X-100 (incubation overnight at 4°C). Sections were then rinsed (3×10 min) in 0.1 M PBS or in Tris buffer saline (TBS) with 0.3% Triton X-100. Secondary antibody binding was visualized with avidin-biotin-peroxidase complex

(ABC; Vectastain ABC Elite kit; Vector, Burlingame, CA) and revealed with a glucose oxidase-diaminobenzidine (DAB)-nickel combined method for CaBPs (Shu et al. 1988) or with standard DAB and hydrogen peroxide reaction for myelin protein. Before mounting, the CaBP immunostained sections were incubated in 0.1% bisbenzimidazole (hoechst stain 33258, Sigma) in 0.1M PBS for 20 minutes. Sections were then mounted on gelatine-subbed slides, air dried, dehydrated in a series of graded ethanol, cleared in xylenes and coverslipped with Depex. To ensure the specificity of the labelling for each case, the primary antibodies were omitted from the labelling procedure. Sections treated this way showed no noticeable immunoreactions.

Data analysis

All photomicrographs were captured with a Leica DMR photomicroscope equipped with a Retiga 1300 video camera system (Q Imaging) and the QCapture software. Quantitative stereology was performed on cresyl violet sections using an Olympus microscope and the Stereo Investigator 7 software (MicroBrightField). The quantitative regional and laminar analysis of CaBPs neurons were performed using a Leica DMR photomicroscope and the Novaprime software (Bioquant Lifesciences).

Stereological estimation of total neuron numbers and area volumes

The cresyl violet serial sections from each animal were subjected to unbiased stereological evaluation. In each case one randomly chosen hemisphere was used for quantification. The first section to be sampled is the most rostral section on which each cortical area of interest (V2M, V1, V2L or A1) appeared in the series of sections. Subsequent systematically sampled sections were evenly spaced by fixed intervals of 200 μm (1 every 5 sections) to obtain 8 to 16 sections per animal per cortex depending on the length of each sensory cortical area. To estimate the total number of neurons and area volume in each cortical sub-region, we used the optical-fractionator systematic sampling design (Sterio 1984; West et al. 1991; Gundersen et al. 1999).

Each cortical area was delineated under a 10x objective. Sampling with the optical dissector and the actual neuronal counts were performed with a 100x oil-immersion (1.4 n.a.) objective. We applied an upper guard zone to the optical dissector so that counting started 5 μm into the section. For the stereological parameters in this study (see Table 1), the entire regions containing neurons were systematically sampled with no less than 100 optical dissectors (ΣF) measuring 1600 μm^2 in area and 10 μm in thickness (40 μm x 40 μm x 10 μm). Total reference volume (V) was obtained by multiplying the total surface of the outlined area of the neocortex by the tissue thickness (40 μm) by the spacing between sections (1/5). The

reference volume is not used to estimate neuronal numbers so that these measurements are independent of shrinkage.

The total estimations of neuronal numbers (N) were calculated by the following equation (Gundersen 1986):

$$N = \Sigma Q^- \times ssf^{-1} \times asf^{-1} \times tsf^{-1}$$

Where ΣQ^- is the total number of cells counted within the dissector, ssf is the section sampling fraction, asf is the area sampling fraction (area of section sampled/ total area) and tsf is the thickness-sampling fraction (dissector height/section thickness). The precision of the sampling is assessed by the Gundersen coefficient of error (CE). This CE represents the precision in the estimation of the population size (Gundersen et al. 1999). It takes into account the distribution of neurons in the neocortex tissue, the within and between-section variances and the total number of neurons counted. CEs were calculated for mean total number of cells counted within the dissector (Q^-), average total number of dissectors (F), total number of cells (N) and volumes (V) to assess the reliability of measurements. CE for the different measurements was calculated by taking the square root of the mean CE^2 . A CE of 10% (0.1) or less generally indicates adequate stereological sampling parameters (West et al. 1991; Gundersen et al. 1999; Mouton 2002). Since the CE represents intrinsic methodological uncertainty, its contribution to observed variation (CV) should be less than its contribution to biological variation (BCV). The coefficient of

variation ($CV = SD/mean$) was calculated for the volumes and total neuronal numbers. The ratio BCV^2/CV^2 , where $BCV^2 = CV^2 - \text{mean } CE^2$ and $CV^2 = BCV^2 + CE^2$, was used to determine the validity of sampling parameters. A ratio BCV^2/CV^2 of more than 50% (0.5) indicates acceptable stereological variability (West and Gundersen 1990; West et al. 1991).

Estimation of total CaBPs immunoreactive interneurons and laminar distributions

The sparse distribution of CaBPs in the different cortical laminar areas would result in an unacceptably high CE. An insufficient number of counting frames of an adequate size would fall within the boundaries of the thinnest cortical laminae and differences in laminar distributions might not be detected. Therefore profile counts were used to estimate these neuronal populations. Section selection for sampling cortical areas of interest was randomly started at the rostral-most section on which they appear. Subsequent sections were selected at fixed intervals of $400\mu\text{m}$ (1 every 10) to obtain 4 to 8 sections per animal depending of the extent of each cortical area. To estimate the total number of CaBPir neurons in each cortical layer per area, we plotted every labelled cell per section and multiplied these numbers by the section sampling fraction (ssf). Therefore, the total number of CaBPir neurons in a given cortical layer and area was calculated as $N = (\sum \text{CaBPir neurons}) \times \text{ssf}^{-1} \times 1 \times 1$ since the area of section sampled = total sensory area and that the dissector height = section thickness. To take into account differences in the sampling area volumes, cell counts

were expressed in terms of number of cells per cubic millimetre (mm^3) of cortex.

Statistical analysis

All quantitative data and the significance of differences in the mean values sampled within the sensory cortices of the two groups were tested by a repeated analysis of variance (ANOVA) with three factors of classification. More specifically, we used two repeated factors: AREA with four levels (V1, V2M, V2L and A1) and LAYER with five levels (layer I, layer II/III, layer IV, layer V and layer VI), and one non-repeated factor: GROUP with two levels (controls and enucleated). This analysis was followed by LSD post-hoc tests when applicable. In case of significant interaction including term LAYER a separate analysis was performed for each cortical layer. In case of interaction between AREA and GROUP for a particular cortical layer, a local analysis was done. All statistical analyses were carried out with SPSS 16.0 for Windows XP (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) with a significance level of $p < 0.05$.

Results

The purpose of the present study was to examine the effects of neonatal binocular enucleation on the distribution of CaBPs in visual and auditory cortices of hamsters. We first studied the effect of this lesion on the volumes and total neuronal populations within each cortical area (V1, V2M, V2L and A1). We subsequently investigated the

effects of the absence of visual input and auditory compensation on the neocortical laminar distributions of interneurons labelled for the three CaBPs: PV, CB and CR.

Volumes and total neuronal populations estimates

The estimation of volumes and mean total number of neurons produced a mean ratio BCV^2/CV^2 of 0.92 and 0.93 respectively for all sensory areas indicating that more than 90% of the observed variation is due to biological differences. The average CE's for the number of dissectors, volumes, neurons and sections was well below 0.10 indicating an acceptable variation and accuracy for this sampling method (see Table 1). For all regions, a repeated analysis of variance did not show significant volumetric differences between the two groups (Table 1) ($p = 0.806$; Table 2 and Figure 2 A).

(Table 1 about here)

Likewise, there were no significant differences in total neuronal population (Table 1) between groups ($p = 0.789$; Table 2 and Figure 2B). There was a small reduction in the mean total number of neurons in V1 in the EH compared to NH, but this difference did not reach statistical significance ($p = 0.235$).

(Figure 2 and Table 2 about here)

Laminar distribution of CaBPs in visual and auditory cortices

The laminar distribution of PVir, CBir and CRir neurons in cortical areas are illustrated in figures 4, 6 and 8. The mean number of labelled cells in cortical layers for the three CaBPs are summarized in Table 3. The three-way repeated analysis of variance (see Table 4) shows that the total population of the three CaBPs is not different between cortical areas (V1, V2M, V2L, and A1) and between groups. There was, however, a significant triple interaction between cortical area, layer and group ($p = 0.001$ and $p = 0.013$ respectively) for PVir and CBir cells. The number of labelled cells was significantly different between visual and auditory cortical areas in layers IV and V for PVir and layer V for CBir between the two groups of hamsters. Laminar distribution of CRir was not different between cortical areas and groups (Table 4).

(Table 3 and Table 4 about here)

(Figure 3 about here)

Parvalbumin

The total number of PVir neurons was not significantly different in supra granular layers I and II/III and infragranular layer VI (Table 3 and 4) across cortical areas and groups. For layers IV and V the interaction between cortical areas and groups was significant ($p=0.006$ and $p= 0.039$; Figure 4 A, Table 3 and 4).

In intact animals the visual areas (V1, V2M, and V2L) have similar number of PVir cells in layer IV (V1 vs V2M, $p = 0.235$; V1 vs V2L, $p = 0.071$; V2L vs V2M, $p = 0.716$), but are different than that of the auditory cortex (V1 < A1, $p < 0.001$; V2M < A1, $p = 0.009$; and V2L < A1, $p = 0.007$). There are significant differences in the number of PVir neurons in layer V between V1 and V2L (V1 > V2L, $p = 0.001$) as well as between V1 and A1 (V1 > A1, $p = 0.015$).

However, unlike in the control hamsters, there are no differences in the number of PVir cells in layer IV between A1 and V1 in the enucleated hamsters (A1 vs V1, $p = 0.136$), but V2L was different than A1 ($p = 0.043$) (Figure 3 and 4). Likewise, the number of PVir neurons in layer V of cortical area V1 is not different from that found in V2L and A1 (V1 vs V2L, $p = 0.082$; V1 vs V2L, $p = 0.236$; V1 vs A1, $p = 0.110$). A between group analysis suggests that the number of PVir neurons in layer IV of V1 was significantly higher ($p = 0.032$) in the enucleated group than in the control group. This contrasts with the lower number of PVir neurons in layer V ($p = 0.005$) in the enucleated group (Figure 4 C). Moreover, the mean number of PVir neurons in layers IV and V of V1 of enucleated hamsters were not significantly different than that in A1 of controls ($p = 0.055$ and 0.080 respectively). These changes in layers IV and V renders the laminar distribution of PVir cells in the primary visual cortex similar to that in the auditory cortex (Figure 4 B, Table 3).

(Figure 4 about here)

Calbindin

The current study also shows that the number of CBir neurons within layer V in V1 of control animals is different than that in A1 ($p = 0.006$) and V2L ($p = 0.023$) but not V2M ($p = 0.155$) (Table 3 and 4). The other visual areas V2M and V2L also display a similar CBir distribution as A1 ($p = 0.134$ and 0.867 respectively).

(Figure 5 about here)

Following a neonatal enucleation the distribution of layer V CBir neurons in V1 is no longer different than V2L (V1 vs V2L, $p = 0.559$) and A1 (V1 vs A1, $p = 0.186$). As a result of this change in V1, the total number of CBir neurons in layer V is significantly lower than that found in V2M ($p = 0.034$). A between group analysis of layer V suggests that enucleation significantly reduces the number of CBir neurons in V1 compared to NH ($p = 0.002$) (Figure 3 and 5A, Table 3). Furthermore, a comparison between V1 of the enucleated group to A1 and V2L of the control group fails to show any significant differences in CBir neurons in layer V ($p = 0.138$ and 0.174 , respectively) (Figure 5 B, Table 3).

Calretinin

The three-way repeated analysis of variance (Table 4) shows no interaction between cortical area, layer, and group for total CRir laminar neurons (Figure 6 A and B, Table 3). Total areal CRir subpopulations were also unaffected by neonatal enucleation (Table 3 and 4).

(Figure 6 about here)

Discussion

Unbiased stereology and hamster's neocortex overall changes after neonatal enucleation

Removal of both eyes at p0 does not significantly affect neither the volume nor the total neuronal populations in the studied visual and auditory cortices. There were no significant differences between the volumes nor the total number of neurons in V1 ($p = 0.574$ and 0.235), V2L ($p = 0.974$ and 0.604), V2M ($p = 0.715$ and 0.950) and A1 ($p = 0.568$ and 0.797). We observed however non statistically significant decreases of 7%, 0.5% and 1%, in the cortical volume and 19%, 15% and 6% in the total neuronal population for V1, V2L and V2M respectively. A non significant 5% increase in cortical volume and a 0.8 % reduction in neuronal population of A1 were also found. Thus, the greater neuronal loss observed in EH was located in V1. These percentages are commensurate with the small volume reductions of the visual cortex reported following congenital or early blindness in mammals (Karlen et al. 2006; Krubitzer 2007). Neonatal monocular enucleations in hamsters result in a 22% reduction of the volume of V1 controlateral to the enucleated eye (Trevelyan and Thompson 1995; Trevelyan et al. 2007). The microphthalmic subterranean blind mole rat (*Spalax ehrenbergi*), still possesses a clearly architectonically defined but reduced in size V1 (Cooper et al. 1993). Similar results have been observed in congenitally anophthalmic mice (Kaiserman-Abramof 1979; Kaiserman-Abramof et al. 1980) and in bilaterally enucleated opossums (*monodelphis domestica*) at birth (Kahn and Krubitzer 2002;

Karlen et al. 2006). In neonatal bilateral enucleated mice, V1 is 13% smaller and shows no significant loss of neurones compared to controls at adulthood (Heumann and Rabinowicz 1982). In primates, prenatal binocular enucleations, reduces the size and number of neurons of area 17 by 10 to 15% (Dehay et al. 1989; Rakic et al. 1991; Dehay et al. 1996a). In congenitally and early blind humans the volume of V1 is decreased by 20-25% (Pan et al. 2007; Ptito et al. 2008).

However, our results differ from those reported in the prenatal enucleated monkey in which volume reduction of striate cortex is accompanied with a border shift from extrastriate cortex within striate cortex (Dehay et al. 1996b). We failed to confirm the presence of a novel cytoarchitectonic area termed area X bordering area 17 found in prenatal enucleated monkeys and opossums (Rakic et al. 1991; Kahn and Krubitzer 2002). In our sample, clear cytoarchitectonic borders could still be defined between the primary and secondary visual cortices of enucleated EH. This suggests that alterations in bilaterally enucleated hamster cortex might occur mostly at a cellular level and/or in changes of connectivity patterns between and within brain regions. As a whole these results also suggest that anatomical neuronal reorganisation occurring after early enucleation may be species dependent, attributed to the stage of development when visual deprivation occurs, the type of deprivation itself and/or the diversity of methodological approaches used for quantification, complicating direct comparisons between studies.

Cortical laminar distribution of CaBPs neurons

Auditory-like PVir distribution pattern in V1 of EH

Following neonatal bilateral enucleation we found that the laminar distribution of PVir neurons in V1 of EH was not significantly different from the auditory cortex suggesting that V1 has taken on the chemoarchitectural characteristics of the auditory cortex. These results support the hypothesis that specific sensory modalities contribute differently in the shaping of the PVir neuronal networks. Patterns of PVir processes and cell bodies indicate a specific aggregation with thalamic afferents in layers IV (DeFelipe and Jones 1991; Carder et al. 1996; Staiger et al. 1996; Hof et al. 1999; Patz et al. 2004; Erisir and Dreusicke 2005; Cruikshank et al. 2007). Recent evidence has shown that the sensory topography regulated by inhibition is likely to be mediated mainly by GABAergic PVir fast spiking basket cells in layer IV of primary sensory cortices (Hensch 2005; Jiao et al. 2006; Tropea et al. 2006; Itami et al. 2007; Sugiyama et al. 2008). In addition, it has been suggested that visual activity is required to prevent a robust downregulation of PV expression in cortical layer IV (Chattopadhyaya et al. 2004; Patz et al. 2004). Several studies already reported a decrease in GABA-immunoreactive interneurons in the visual cortex of visually deprived or dark-reared animals (Hendry and Jones 1986, 1988; Benevento et al. 1995; Mower and Guo 2001; Morales et al. 2002). Sensory deprivation is likely to reduce the expression of PV in primary sensory cortices (Pallas 2001, 2002; Jiao et al. 2006; Sanchez-Vives et al. 2006; Tropea et al. 2006; de Villers-Sidani et al. 2008).

One can therefore expect a general decrease in PV expression in V1 in the EH with plausible stronger effects in the thalamo-recipient cortical layer IV. On the contrary, an increase of PVir neurons in layer IV and a decrease in layer V were observed. We hypothesise that these specific changes of the laminar distribution of PVir neurons in V1 could be involved in the shaping of auditory responses properties in V1 previously observed in EH (Izraeli et al. 2002). The present changes in the EH could be speculatively explained not only by the absence of postnatal visual input to V1 but also by the presence of auditory information reaching V1 from the inferior colliculus (IC) through the CGLd of the thalamus (Izraeli et al. 2002) and by putative cortico-cortical projections originating from auditory cortex (Kingsbury et al. 2002).

In bilaterally enucleated hamsters (Izraeli et al. 2002), congenital blind mice (Chabot et al. 2007; Chabot et al. 2008) and in naturally very low vision sighted mammals such as the blind mole rat (Bronchti et al. 1989; Heil et al. 1991; Doron and Wollberg 1994), the IC becomes a source of new ectopic inputs to the LGNd. These new auditory thalamic afferents into the visual system of the enucleated hamsters could explain auditory cortex-like distribution pattern of PVir neurons in primary visual cortex. One of the best demonstrations that sensory input is of importance in the elaboration of the final patterning of primary sensory cortex properties is illustrated by cross-modal rewiring experiments in hamsters and ferrets (Schneider 1973; Frost 1982, 1986; Sur et al. 1988; Frost 1999). These animals appear to perceive visual stimuli through the cross-modal pathway, suggesting

that the auditory cortex can become "visual" in several aspects (Frost et al. 2000; von Melchner et al. 2000; Ptito et al. 2001). Patterned visual input, in these animals, can be re-routed to auditory cortex through auditory thalamic afferents, resulting in the development of visual topography, connectivity and response properties in the auditory cortex (Pallas and Sur 1993; Gao and Pallas 1999; Pallas et al. 1999; Sur et al. 1999; Pallas 2001; Ptito et al. 2001; Horng and Sur 2006) . Altogether, these studies show that patterned activity from thalamo-cortical input plays an important role in the development of modular organisation and architecture in sensory cortex. It is therefore possible that the expression of PV in area V1 of enucleated hamsters might be due to the formation of ectopic auditory thalamic input .

Auditory information could also reach V1 through other pathways in EH. A growing body of evidence shows that auditory information can reach visual cortices by cortico-cortical connections. Direct connections between A1 and visual cortex have been reported in normal rodents (Vaudano et al. 1991; Budinger et al. 2000; Budinger et al. 2006), cats (Dehay et al. 1988; Innocenti 1995; Hall and Lomber 2008), ferrets (Bizley et al. 2007) and in mature primates (Falchier et al. 2002; Rockland and Ojima 2003; Schroeder et al. 2003). Furthermore, a significantly greater number of cortico-cortical projections from non-visual and secondary visual areas can be found in V1 in hamsters with an early ablation of visual thalamic inputs (mainly from LGNd) compared to control animals (Kingsbury et al. 2002). Similarly, projections between A1 and V1 tend to be amplified in neonatal enucleated opossums (Karlen et al. 2006). These studies provide

evidence that connections between cortices dedicated to different sensory modalities can influence the morphofunctional shaping of a primary sensory cortical area.

The significant reduction of layer V CBir cells in primary visual cortex after enucleation

Like PV, the distribution of CBir neurons in normal hamsters is different in V1 and A1 (Desgent et al. 2005). After enucleation, the number of CBir cells in the infragranular layer V in V1 was significantly lowered. These data are in agreement with studies on olfactory bulb and primary visual cortex neurons in which a decrease in activity or sensory deprivation induces a reduction in CBir neurons (Blumcke et al. 1994; Carder et al. 1996; Philpot et al. 1997; Pinheiro Botelho et al. 2006). Following respective ibotenic acid lesions of cortical area PMLS or area 17 and 18 in cats, the number of CBir neurons is reduced in supragranular layers of neighbouring intact visual cortical areas (Huxlin and Pasternak 2001). This suggests that such lesions could induce a decreased excitatory stimulation of specific CBir neurons in anatomically linked cortices. In the present study the reduced number of CBir cells might also reflect a decreased synaptic drive on CB neurons in layer V of V1 under conditions of neonatal visual deprivation.

More specifically, there is evidence for a direct relationship between the level of glutamatergic activity and modifications of CB expression. The glutamate-mediated activation of calcium channels increases intracellular calcium levels that in turn induce an upregulation

of the calcium buffering systems. The relay neurons of the LGNd projecting to the primary visual cortex of rats use glutamate as a neurotransmitter (Kielland and Heggelund 2001). Recently, ionotropic glutamate receptor GluR1 has been colocalized with the three CaBPs, mainly CB and PV, in primary visual cortex of hamsters and mice (Kim et al. 2006; Ye et al. 2006). The depressed activity of these neurons following visual deprivation could give rise to a reduced glutamate release onto their cortico-cortical target cells in V1 and this would induce downregulation of CB expression. This idea is consistent with the reduced density of CBir neuron population in layer V of V1 reported here. Hence, it could be speculated that the decrease in CBir cells could be a consequence of attenuated glutamatergic activity following the loss of sensory afferent stimuli and that the maintenance of stable levels of CB in layer V would require normal visual inputs. Our results therefore suggest that CB expression in layer V of deprived primary visual cortex is linked with levels of sensory activity associated with this particular infragranular cortical layer.

Absence of changes in the CRir neuronal sub-population

The laminar distribution of CRir neurons is similar in V1 and A1 in the NH (Desgent et al., 2005). The distribution of these neurons is also similar across all sensory cortices studied and in both groups of hamsters. This is in agreement with what has been observed in visually deprived adult macaques using monocular intraocular injections of TTX. In these monkeys, a significant reduction of PVir and CBir somas and neuropil was shown within cortical layers II/III through V in

deprived-eye columns whereas the number of CRir neurons was unaltered (Carder et al. 1996). These authors propose two principles governing the activity dependant modulation of the expression of CaBPs: They put forward that 1) the spatial position of the CaBPs neurons in visual cortex and 2) properties intrinsic to each CaBP subpopulation may be of importance in their cellular response properties towards sensory activity. For example, a recent study using early visually deprived cats has shown a significant decrease in PV and CR but not CB expression in cell bodies in area 17 and 18 (Sanchez-Vives et al. 2006). In contrast, the present data show an alteration of PVir and CBir neurons but stable CRir neuronal populations following sensory deprivation. This further emphasizes that properties intrinsic to the neuron itself and to the animal species may be of importance in the expression of CaBPs following visual deprivation. Also these findings may not necessarily indicate a lack of sensitivity of the calretinin neuronal population to visual deprivation but rather a possible difference in the integration process at the cellular level.

Conclusion

In conclusion, the present results suggest that the expression of different CaBPs can be differentially regulated by sensory activity. We show for the first time in a model of intermodal plasticity, that specific laminar changes in CaBPs expression could be driven by sensory activities from spared modalities. Our observations shed new light on the hypothesis that if deprived primary visual cortex receives auditory input during development, it may acquire features of the auditory

cortex. This interpretation supports the contention that specific sensory inputs can direct some aspects of the construction of their own processing circuitry.

Acknowledgements

This work was supported by the Canadian Institutes for Health Research (CIHR), Dr Ptito grant #MOP-49584. Dr Ptito holds also the Harland Sanders Chair for Visual Science. Sébastien Desgent is supported by a doctoral research excellence award from The Institute of Neuroscience, Mental Health and Addiction (INMHA) of the Canadian Institutes of Health Research (CIHR). The authors are grateful to Anteneh Argaw, Mark Burke, Nicole Chabot and Roland Yang for their excellent technical advice and assistance. References

References

- Ascoli, GA, Alonso-Nanclares, L, Anderson, SA, Barrionuevo, G, Benavides-Piccione, R, Burkhalter, A, Buzsaki, G, Cauli, B, Defelipe, J, Fairen, A, Feldmeyer, D, Fishell, G, Fregnac, Y, Freund, TF, Gardner, D, Gardner, EP, Goldberg, JH, Helmstaedter, M, Hestrin, S, Karube, F, Kisvarday, ZF, Lambolez, B, Lewis, DA, Marin, O, Markram, H, Munoz, A, Packer, A, Petersen, CC, Rockland, KS, Rossier, J, Rudy, B, Somogyi, P, Staiger, JF, Tamas, G, Thomson, AM, Toledo-Rodriguez, M, Wang, Y, West, DC and Yuste, R. 2008. Petilla terminology: nomenclature of features of GABAergic interneurons of the cerebral cortex. *Nat Rev Neurosci* 9: 557-568.
- Baimbridge, KG, Celio, MR and Rogers, JH. 1992. Calcium-binding proteins in the nervous system. *Trends Neurosci* 15: 303-308.
- Bavelier, D and Neville, HJ. 2002. Cross-modal plasticity: where and how? *Nat Rev Neurosci* 3: 443-452.
- Benevento, LA, Bakkum, BW and Cohen, RS. 1995. gamma-Aminobutyric acid and somatostatin immunoreactivity in the visual cortex of normal and dark-reared rats. *Brain Res* 689: 172-182.
- Berardi, N, Domenici, L, Parisi, V, Pizzorusso, T, Cellerino, A and Maffei, L. 1993. Monocular deprivation effects in the rat visual cortex and lateral geniculate nucleus are prevented by nerve growth factor (NGF). I. Visual cortex. *Proc Biol Sci* 251: 17-23.

- Bizley, JK, Nodal, FR, Bajo, VM, Nelken, I and King, AJ. 2007. Physiological and anatomical evidence for multisensory interactions in auditory cortex. *Cereb Cortex* 17: 2172-2189.
- Blasco-Ibanez, JM, Martinez-Guijarro, FJ and Lopez-Garcia, C. 1994. Changes in GABA and parvalbumin immunoreactivities in the cerebral cortex of lizards after narine occlusion. *Brain Res* 652: 334-340.
- Blumcke, I, Weruaga, E, Kasas, S, Hendrickson, AE and Celio, MR. 1994. Discrete reduction patterns of parvalbumin and calbindin D-28k immunoreactivity in the dorsal lateral geniculate nucleus and the striate cortex of adult macaque monkeys after monocular enucleation. *Vis Neurosci* 11: 1-11.
- Boire, D, Desgent, S, Matteau, I and Ptito, M. 2005. Regional analysis of neurofilament protein immunoreactivity in the hamster's cortex. *J Chem Neuroanat* 29: 193-208.
- Bronchti, G, Heil, P, Scheich, H and Wollberg, Z. 1989. Auditory pathway and auditory activation of primary visual targets in the blind mole rat (*Spalax ehrenbergi*): I. 2-deoxyglucose study of subcortical centers. *J Comp Neurol* 284: 253-274.
- Budinger, E, Heil, P, Hess, A and Scheich, H. 2006. Multisensory processing via early cortical stages: Connections of the primary auditory cortical field with other sensory systems. *Neuroscience* 143: 1065-1083.
- Budinger, E, Heil, P and Scheich, H. 2000. Functional organization of auditory cortex in the Mongolian gerbil (*Meriones unguiculatus*). III. Anatomical subdivisions and corticocortical connections. *Eur J Neurosci* 12: 2425-2451.

- Caillard, O, Moreno, H, Schwaller, B, Llano, I, Celio, MR and Marty, A. 2000. Role of the calcium-binding protein parvalbumin in short-term synaptic plasticity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 97: 13372-13377.
- Carder, RK, Leclerc, SS and Hendry, SH. 1996. Regulation of calcium-binding protein immunoreactivity in GABA neurons of macaque primary visual cortex. *Cereb Cortex* 6: 271-287.
- Caviness, VS, Jr. 1975. Architectonic map of neocortex of the normal mouse. *J Comp Neurol* 164: 247-263.
- Celio, MR. 1990. Calbindin D-28k and parvalbumin in the rat nervous system. *Neuroscience* 35: 375-475.
- Cellerino, A, Siciliano, R, Domenici, L and Maffei, L. 1992. Parvalbumin immunoreactivity: a reliable marker for the effects of monocular deprivation in the rat visual cortex. *Neuroscience* 51: 749-753.
- Chabot, N, Charbonneau, V, Laramée, ME, Tremblay, R, Boire, D and Bronchti, G. 2008. Subcortical auditory input to the primary visual cortex in anophthalmic mice. *Neurosci Lett* 433: 129-134.
- Chabot, N, Robert, S, Tremblay, R, Miceli, D, Boire, D and Bronchti, G. 2007. Audition differently activates the visual system in neonatally enucleated mice compared with anophthalmic mutants. *Eur J Neurosci* 26: 2334-2348.
- Chard, PS, Bleakman, D, Christakos, S, Fullmer, CS and Miller, RJ. 1993. Calcium buffering properties of calbindin D28k and parvalbumin in rat sensory neurones. *J Physiol* 472: 341-357.
- Chattopadhyaya, B, Di Cristo, G, Higashiyama, H, Knott, GW, Kuhlman, SJ, Welker, E and Huang, ZJ. 2004. Experience and activity-dependent maturation of perisomatic GABAergic

innervation in primary visual cortex during a postnatal critical period. *J Neurosci* 24: 9598-9611.

Chaudhury, S, Nag, TC and Wadhwa, S. 2006. Prenatal acoustic stimulation influences neuronal size and the expression of calcium-binding proteins (calbindin D-28K and parvalbumin) in chick hippocampus. *J Chem Neuroanat* 32: 117-126.

Chaudhury, S, Nag, TC and Wadhwa, S. 2008. Calbindin D-28K and parvalbumin expression in embryonic chick hippocampus is enhanced by prenatal auditory stimulation. *Brain Res* 1191: 96-106.

Clemo, HR, Keniston, L and Meredith, MA. 2003. A comparison of the distribution of GABA-ergic neurons in cortices representing different sensory modalities. *J Chem Neuroanat* 26: 51-63.

Cooper, HM, Herbin, M and Nevo, E. 1993. Visual system of a naturally microphthalmic mammal: the blind mole rat, *Spalax ehrenbergi*. *J Comp Neurol* 328: 313-350.

Cruikshank, SJ, Lewis, TJ and Connors, BW. 2007. Synaptic basis for intense thalamocortical activation of feedforward inhibitory cells in neocortex. *Nat Neurosci* 10: 462-468.

de Villers-Sidani, E, Simpson, KL, Lu, YF, Lin, RC and Merzenich, MM. 2008. Manipulating critical period closure across different sectors of the primary auditory cortex. *Nat Neurosci* 11: 957-965.

DeFelipe, J. 2002. Cortical interneurons: from Cajal to 2001. *Prog Brain Res* 136: 215-238.

- DeFelipe, J and Jones, EG. 1991. Parvalbumin immunoreactivity reveals layer IV of monkey cerebral cortex as a mosaic of microzones of thalamic afferent terminations. *Brain Res* 562: 39-47.
- Dehay, C, Giroud, P, Berland, M, Killackey, H and Kennedy, H. 1996a. Contribution of thalamic input to the specification of cytoarchitectonic cortical fields in the primate: effects of bilateral enucleation in the fetal monkey on the boundaries, dimensions, and gyrification of striate and extrastriate cortex. *J Comp Neurol* 367: 70-89.
- Dehay, C, Giroud, P, Berland, M, Killackey, HP and Kennedy, H. 1996b. Phenotypic characterisation of respecified visual cortex subsequent to prenatal enucleation in the monkey: development of acetylcholinesterase and cytochrome oxidase patterns. *J Comp Neurol* 376: 386-402.
- Dehay, C, Horsburgh, G, Berland, M, Killackey, H and Kennedy, H. 1989. Maturation and connectivity of the visual cortex in monkey is altered by prenatal removal of retinal input. *Nature* 337: 265-267.
- Dehay, C, Kennedy, H and Bullier, J. 1988. Characterization of transient cortical projections from auditory, somatosensory, and motor cortices to visual areas 17, 18, and 19 in the kitten. *J Comp Neurol* 272: 68-89.
- Desgent, S, Boire, D and Ptito, M. 2005. Distribution of calcium binding proteins in visual and auditory cortices of hamsters. *Exp Brain Res* 163: 159-172.

- Doron, N and Wollberg, Z. 1994. Cross-modal neuroplasticity in the blind mole rat *Spalax ehrenbergi*: a WGA-HRP tracing study. *Neuroreport* 5: 2697-2701.
- Erisir, A and Dreusicke, M. 2005. Quantitative morphology and postsynaptic targets of thalamocortical axons in critical period and adult ferret visual cortex. *J Comp Neurol* 485: 11-31.
- Falchier, A, Clavagnier, S, Barone, P and Kennedy, H. 2002. Anatomical evidence of multimodal integration in primate striate cortex. *J Neurosci* 22: 5749-5759.
- Frost, DO. 1982. Anomalous visual connections to somatosensory and auditory systems following brain lesions in early life. *Brain Res* 255: 627-635.
- Frost, DO. 1986. Development of anomalous retinal projections to nonvisual thalamic nuclei in Syrian hamsters: a quantitative study. *J Comp Neurol* 252: 95-105.
- Frost, DO. 1999. Functional organization of surgically created visual circuits. *Restor Neurol Neurosci* 15: 107-113.
- Frost, DO, Boire, D, Gingras, G and Ptito, M. 2000. Surgically created neural pathways mediate visual pattern discrimination. *Proc Natl Acad Sci U S A* 97: 11068-11073.
- Gao, WJ, Newman, DE, Wormington, AB and Pallas, SL. 1999. Development of inhibitory circuitry in visual and auditory cortex of postnatal ferrets: immunocytochemical localization of GABAergic neurons. *J Comp Neurol* 409: 261-273.
- Gao, WJ and Pallas, SL. 1999. Cross-modal reorganization of horizontal connectivity in auditory cortex without altering thalamocortical projections. *J Neurosci* 19: 7940-7950.

- Gao, WJ, Wormington, AB, Newman, DE and Pallas, SL. 2000. Development of inhibitory circuitry in visual and auditory cortex of postnatal ferrets: immunocytochemical localization of calbindin- and parvalbumin-containing neurons. *J Comp Neurol* 422: 140-157.
- Gonchar, Y and Burkhalter, A. 1997. Three distinct families of GABAergic neurons in rat visual cortex. *Cereb Cortex* 7: 347-358.
- Gundersen, HJ. 1986. Stereology of arbitrary particles. A review of unbiased number and size estimators and the presentation of some new ones, in memory of William R. Thompson. *J Microsc* 143: 3-45.
- Gundersen, HJ, Jensen, EB, Kieu, K and Nielsen, J. 1999. The efficiency of systematic sampling in stereology--reconsidered. *J Microsc* 193: 199-211.
- Gutierrez, C and Cusick, CG. 1994. Effects of chronic monocular enucleation on calcium binding proteins calbindin-D28k and parvalbumin in the lateral geniculate nucleus of adult rhesus monkeys. *Brain Res* 651: 300-310.
- Hall, AJ and Lomber, SG. 2008. Auditory cortex projections target the peripheral field representation of primary visual cortex. *Exp Brain Res*. Epub 19 Jul.
- Heil, P, Bronchti, G, Wollberg, Z and Scheich, H. 1991. Invasion of visual cortex by the auditory system in the naturally blind mole rat. *Neuroreport* 2: 735-738.

- Hendrickson, AE, Van Brederode, JF, Mulligan, KA and Celio, MR. 1991. Development of the calcium-binding protein parvalbumin and calbindin in monkey striate cortex. *J Comp Neurol* 307: 626-646.
- Hendry, SH and Jones, EG. 1986. Reduction in number of immunostained GABAergic neurones in deprived-eye dominance columns of monkey area 17. *Nature* 320: 750-753.
- Hendry, SH and Jones, EG. 1988. Activity-dependent regulation of GABA expression in the visual cortex of adult monkeys. *Neuron* 1: 701-712.
- Hensch, TK. 2005. Critical period mechanisms in developing visual cortex. *Curr Top Dev Biol* 69: 215-237.
- Heumann, D and Rabinowicz, T. 1982. Postnatal development of the visual cortex of the mouse after enucleation at birth. *Exp Brain Res* 46: 99-106.
- Hof, PR, Glezer, II, Conde, F, Flagg, RA, Rubin, MB, Nimchinsky, EA and Vogt Weisenhorn, DM. 1999. Cellular distribution of the calcium-binding proteins parvalbumin, calbindin, and calretinin in the neocortex of mammals: phylogenetic and developmental patterns. *J Chem Neuroanat* 16: 77-116.
- Hof, PR, Glezer, II, Nimchinsky, EA and Erwin, JM. 2000. Neurochemical and cellular specializations in the mammalian neocortex reflect phylogenetic relationships: evidence from primates, cetaceans, and artiodactyls. *Brain Behav Evol* 55: 300-310.

- Hornig, SH and Sur, M. 2006. Visual activity and cortical rewiring: activity-dependent plasticity of cortical networks. *Prog Brain Res* 157: 3-11.
- Huxlin, KR and Pasternak, T. 2001. Long-term neurochemical changes after visual cortical lesions in the adult cat. *J Comp Neurol* 429: 221-241.
- Innocenti, GM. 1995. Exuberant development of connections, and its possible permissive role in cortical evolution. *Trends Neurosci* 18: 397-402.
- Itami, C, Kimura, F and Nakamura, S. 2007. Brain-derived neurotrophic factor regulates the maturation of layer 4 fast-spiking cells after the second postnatal week in the developing barrel cortex. *J Neurosci* 27: 2241-2252.
- Izraeli, R, Koay, G, Lamish, M, Heicklen-Klein, AJ, Heffner, HE, Heffner, RS and Wollberg, Z. 2002. Cross-modal neuroplasticity in neonatally enucleated hamsters: structure, electrophysiology and behaviour. *Eur J Neurosci* 15: 693-712.
- Jiao, Y, Zhang, C, Yanagawa, Y and Sun, QQ. 2006. Major effects of sensory experiences on the neocortical inhibitory circuits. *J Neurosci* 26: 8691-8701.
- Jouveneau, A, Potier, B, Battini, R, Ferrari, S, Dutar, P and Billard, JM. 1999. Glutamatergic synaptic responses and long-term potentiation are impaired in the CA1 hippocampal area of calbindin D(28k)-deficient mice. *Synapse* 33: 172-180.

- Kahn, DM and Krubitzer, L. 2002. Massive cross-modal cortical plasticity and the emergence of a new cortical area in developmentally blind mammals. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99: 11429-11434.
- Kaiserman-Abramof, IR. 1979. Quantitative comparison of spines in layer V neurons of the striate cortex in anophthalmic mutant and normal mice. *Brain Res* 179: 385-389.
- Kaiserman-Abramof, IR, Graybiel, AM and Nauta, WJ. 1980. The thalamic projection to cortical area 17 in a congenitally anophthalmic mouse strain. *Neuroscience* 5: 41-52.
- Kang, YS, Park, WM, Lim, JK, Kim, SY and Jeon, CJ. 2002. Changes of calretinin, calbindin D28K and parvalbumin-immunoreactive neurons in the superficial layers of the hamster superior colliculus following monocular enucleation. *Neurosci Lett* 330: 104-108.
- Karlen, SJ, Kahn, DM and Krubitzer, L. 2006. Early blindness results in abnormal corticocortical and thalamocortical connections. *Neuroscience* 142: 843-858.
- Kawaguchi, Y and Kubota, Y. 1993. Correlation of physiological subgroupings of nonpyramidal cells with parvalbumin- and calbindinD28k-immunoreactive neurons in layer V of rat frontal cortex. *J Neurophysiol* 70: 387-396.
- Kielland, A and Heggelund, P. 2001. AMPA receptor properties at the synapse between retinal afferents and thalamocortical cells in the dorsal lateral geniculate nucleus of the rat. *Neurosci Lett* 316: 59-62.

- Kim, TJ, Ye, EA and Jeon, CJ. 2006. Distribution of AMPA glutamate receptor GluR1 subunit-immunoreactive neurons and their colocalization with calcium-binding proteins and GABA in the mouse visual cortex. *Mol Cells* 21: 34-41.
- Kingsbury, MA, Lettman, NA and Finlay, BL. 2002. Reduction of early thalamic input alters adult corticocortical connectivity. *Brain Res Dev Brain Res* 138: 35-43.
- Kirkcaldie, MT, Dickson, TC, King, CE, Grasby, D, Riederer, BM and Vickers, JC. 2002. Neurofilament triplet proteins are restricted to a subset of neurons in the rat neocortex. *J Chem Neuroanat* 24: 163-171.
- Knigge, K, Joseph, SA. 1968. A stereotaxic atlas of the brain of the golden hamster. In: R Hoffman, Robinson, PF., Magalhaes, H. , ed. *The Golden Hamster; its Biology and Use in Medical Research*. Ames Iowa USA: The Iowa State University Press Building. p 105-228.
- Krubitzer, L. 2007. The magnificent compromise: cortical field evolution in mammals. *Neuron* 56: 201-208.
- Leuba, G and Saini, K. 1997. Colocalization of parvalbumin, calretinin and calbindin D-28k in human cortical and subcortical visual structures. *J Chem Neuroanat* 13: 41-52.
- Markram, H, Toledo-Rodriguez, M, Wang, Y, Gupta, A, Silberberg, G and Wu, C. 2004. Interneurons of the neocortical inhibitory system. *Nat Rev Neurosci* 5: 793-807.

- Merabet, LB, Rizzo, JF, Amedi, A, Somers, DC and Pascual-Leone, A. 2005. What blindness can tell us about seeing again: merging neuroplasticity and neuroprostheses. *Nat Rev Neurosci* 6: 71-77.
- Morales, B, Choi, SY and Kirkwood, A. 2002. Dark rearing alters the development of GABAergic transmission in visual cortex. *J Neurosci* 22: 8084-8090.
- Morin, LP and Wood, RI. 2001. *Stereotaxic Atlas of the Golden Hamster Brain* San Diego, San Francisco, New York, Boston, London, Sydney, Tokyo,: Academic Press.146 p.
- Mouton, PR. 2002. *Principles and practices of unbiased stereology : an introduction for bioscientists*. Baltimore, Md. ; London: Johns Hopkins University Press.x, 214 p.
- Mower, GD and Guo, Y. 2001. Comparison of the expression of two forms of glutamic acid decarboxylase (GAD67 and GAD65) in the visual cortex of normal and dark-reared cats. *Brain Res Dev Brain Res* 126: 65-74.
- Noppeney, U. 2007. The effects of visual deprivation on functional and structural organization of the human brain. *Neurosci Biobehav Rev* 31: 1169-1180.
- Ohshima, T, Endo, T and Onaya, T. 1991. Distribution of parvalbumin immunoreactivity in the human brain. *J Neurol* 238: 320-322.
- Pallas, SL. 2001. Intrinsic and extrinsic factors that shape neocortical specification. *Trends Neurosci* 24: 417-423.

- Pallas, SL. 2002. Cross-Modal plasticity as a tool for understanding the ontogeny and phylogeny of cerebral cortex In: A Schuz, R Miller, eds. *Cortical Areas: Unity and Diversity*. London and New York: Taylor and Francis Inc. p 245-271.
- Pallas, SL, Littman, T and Moore, DR. 1999. Cross-modal reorganization of callosal connectivity without altering thalamocortical projections. *Proc Natl Acad Sci U S A* 96: 8751-8756.
- Pallas, SL and Sur, M. 1993. Visual projections induced into the auditory pathway of ferrets: II. Corticocortical connections of primary auditory cortex. *J Comp Neurol* 337: 317-333.
- Pan, WJ, Wu, G, Li, CX, Lin, F, Sun, J and Lei, H. 2007. Progressive atrophy in the optic pathway and visual cortex of early blind Chinese adults: A voxel-based morphometry magnetic resonance imaging study. *Neuroimage* 37: 212-220.
- Panicker, H, Wadhwa, S and Roy, TS. 2002. Effect of prenatal sound stimulation on medio-rostral neostriatum/hyperstriatum ventrale region of chick forebrain: a morphometric and immunohistochemical study. *J Chem Neuroanat* 24: 127-135.
- Pascual-Leone, A, Amedi, A, Fregni, F and Merabet, LB. 2005. The plastic human brain cortex. *Annu Rev Neurosci* 28: 377-401.
- Patz, S, Grabert, J, Gorba, T, Wirth, MJ and Wahle, P. 2004. Parvalbumin expression in visual cortical interneurons depends on neuronal activity and TrkB ligands during an Early period of postnatal development. *Cereb Cortex* 14: 342-351.

- Philpot, BD, Lim, JH and Brunjes, PC. 1997. Activity-dependent regulation of calcium-binding proteins in the developing rat olfactory bulb. *J Comp Neurol* 387: 12-26.
- Piche, M, Chabot, N, Bronchti, G, Miceli, D, Lepore, F and Guillemot, JP. 2007. Auditory responses in the visual cortex of neonatally enucleated rats. *Neuroscience* 145: 1144-1156.
- Pinheiro Botelho, E, Guimaraes Martins Soares, J, da Silva Pereira, S, Fiorani, M and Gattass, R. 2006. Distribution of calbindin-28kD and parvalbumin in V1 in normal adult *Cebus apella* monkeys and in monkeys with retinal lesions. *Brain Res* 1117: 1-11.
- Ptito, M, Giguere, JF, Boire, D, Frost, DO and Casanova, C. 2001. When the auditory cortex turns visual. *Prog Brain Res* 134: 447-458.
- Ptito, M and Kupers, R. 2005. Cross-modal plasticity in early blindness. *J Integr Neurosci* 4: 479-488.
- Ptito, M, Schneider, FC, Paulson, OB and Kupers, R. 2008. Alterations of the visual pathways in congenital blindness. *Exp Brain Res*.
- Rakic, P, Suner, I and Williams, RW. 1991. A novel cytoarchitectonic area induced experimentally within the primate visual cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A* 88: 2083-2087.
- Rockland, KS and Ojima, H. 2003. Multisensory convergence in calcarine visual areas in macaque monkey. *Int J Psychophysiol* 50: 19-26.
- Sadato, N. 2006. Cross-modal plasticity in the blind revealed by functional neuroimaging. *Suppl Clin Neurophysiol* 59: 75-79.

- Sadato, N, Pascual-Leone, A, Grafman, J, Ibanez, V, Deiber, MP, Dold, G and Hallett, M. 1996. Activation of the primary visual cortex by Braille reading in blind subjects. *Nature* 380: 526-528.
- Sanchez-Vives, MV, Nowak, LG, Descalzo, VF, Garcia-Velasco, JV, Gallego, R and Berbel, P. 2006. Crossmodal audio-visual interactions in the primary visual cortex of the visually deprived cat: a physiological and anatomical study. *Prog Brain Res* 155: 287-311.
- Schneider, GE. 1973. Early lesions of superior colliculus: factors affecting the formation of abnormal retinal projections. *Brain Behav Evol* 8: 73-109.
- Schroeder, CE, Smiley, J, Fu, KG, McGinnis, T, O'Connell, MN and Hackett, TA. 2003. Anatomical mechanisms and functional implications of multisensory convergence in early cortical processing. *Int J Psychophysiol* 50: 5-17.
- Swaller, B. 2007. Emerging Functions of the "Ca²⁺ Buffers" Parvalbumin, Calbindin D-28k and Calretinin in the Brain In: A Lajtha, N Banik, eds. *Handbook of Neurochemistry and Molecular Neurobiology: Neural Protein Metabolism and Function* Springer US. p 197-221.
- Shu, SY, Ju, G and Fan, LZ. 1988. The glucose oxidase-DAB-nickel method in peroxidase histochemistry of the nervous system. *Neurosci Lett* 85: 169-171.
- Smith, OA, Jr. and Bodemer, CN. 1963. A stereotaxic atlas of the brain of the golden hamster (*Mesocricetus auratus*). *J Comp Neurol* 120: 53-63.

- Staiger, JF, Zilles, K and Freund, TF. 1996. Distribution of GABAergic elements postsynaptic to ventroposteromedial thalamic projections in layer IV of rat barrel cortex. *Eur J Neurosci* 8: 2273-2285.
- Sterio, DC. 1984. The unbiased estimation of number and sizes of arbitrary particles using the disector. *J Microsc* 134: 127-136.
- Sugiyama, S, Di Nardo, AA, Aizawa, S, Matsuo, I, Volovitch, M, Prochiantz, A and Hensch, TK. 2008. Experience-dependent transfer of Otx2 homeoprotein into the visual cortex activates postnatal plasticity. *Cell* 134: 508-520.
- Sun, QQ. 2007. The missing piece in the 'use it or lose it' puzzle: is inhibition regulated by activity or does it act on its own accord? *Rev Neurosci* 18: 295-310.
- Sur, M, Angelucci, A and Sharma, J. 1999. Rewiring cortex: the role of patterned activity in development and plasticity of neocortical circuits. *J Neurobiol* 41: 33-43.
- Sur, M, Garraghty, PE and Roe, AW. 1988. Experimentally induced visual projections into auditory thalamus and cortex. *Science* 242: 1437-1441.
- Toldi, J, Feher, O and Wolff, JR. 1996. Neuronal plasticity induced by neonatal monocular (and binocular) enucleation. *Prog Neurobiol* 48: 191-218.
- Trevelyan, AJ and Thompson, ID. 1995. Neonatal monocular enucleation and the geniculo-cortical system in the golden hamster: shrinkage in dorsal lateral geniculate nucleus and area 17 and the effects on relay cell size and number. *Vis Neurosci* 12: 971-983.

- Trevelyan, AJ, Upton, AL, Cordery, PM and Thompson, ID. 2007. An experimentally induced duplication of retinotopic mapping within the hamster primary visual cortex. *Eur J Neurosci* 26: 3277-3290.
- Tropea, D, Kreiman, G, Lyckman, A, Mukherjee, S, Yu, H, Hornig, S and Sur, M. 2006. Gene expression changes and molecular pathways mediating activity-dependent plasticity in visual cortex. *Nat Neurosci* 9: 660-668.
- Vaudano, E, Legg, CR and Glickstein, M. 1991. Afferent and Efferent Connections of Temporal Association Cortex in the Rat: A Horseradish Peroxidase Study. *Eur J Neurosci* 3: 317-330.
- von Melchner, L, Pallas, SL and Sur, M. 2000. Visual behaviour mediated by retinal projections directed to the auditory pathway. *Nature* 404: 871-876.
- West, MJ and Gundersen, HJ. 1990. Unbiased stereological estimation of the number of neurons in the human hippocampus. *J Comp Neurol* 296: 1-22.
- West, MJ, Slomianka, L and Gundersen, HJ. 1991. Unbiased stereological estimation of the total number of neurons in the subdivisions of the rat hippocampus using the optical fractionator. *Anat Rec* 231: 482-497.
- Yaka, R, Yinon, U and Wollberg, Z. 1999. Auditory activation of cortical visual areas in cats after early visual deprivation. *Eur J Neurosci* 11: 1301-1312.

Ye, EA, Kim, TJ, Choi, JS, Jin, MJ, Jeon, YK, Kim, MS and Jeon, CJ.

2006. Ionotropic Glutamate Receptor GluR1 in the Visual Cortex of Hamster: Distribution and Co-Localization with Calcium-Binding Proteins and GABA. *Acta Histochem Cytochem* 39: 47-54.

Zilles, KJ. 1985. *The cortex of the rat : a stereotaxic atlas*. Berlin ; New

York: Springer-Verlag.v, 121 p.

Figures and tables captions

Figure 1. Photomicrographs showing the macroscopic effects of neonatal enucleation. **A** Control animal with normal brain and **B** Enucleated case with an evident superior colliculus (top arrows) but complete absence of optic nerves and optic chiasm (bottom arrows). At this level no other differences between the brains of NH and EH were noticeable. Scale bar = 1 cm.

Figure 2. Optical fractionator stereological analysis results. Total cortical gray volumes in **A** and total neuronal estimate **B** in all sensory cortices. Histogram bars represent group means and error bars SEM. Significant interactions between groups if present are represented by stars * = $p < 0.05$. ** = $p < 0.01$ and *** = $p < 0.001$.

Figure 3. Immunostaining patterns of the three CaBPir neuronal subpopulations in V1 of control and enucleated hamster. In **A** and **B** V1 cortices of control and enucleated hamsters respectively. Left panels show cresyl violet staining with laminar boundaries, middle panels show photomicrograph of the distribution of PV, CB and CR immunoreactivity with neighbouring right panels showing the distribution of each CaBPir neurons (black dots) plotted from two superimposed sampled sections. Black arrows show layer IV and V changes for PVir and CBir neurons between experimental groups. Pial surface of the cortices are at the top. Scale bars=100 μ m.

Figure 4. Laminar distributions of PVir neurons in V1, V2M, V2L and A1. **A** Distribution pattern for each cortical region in NH and EH individuals. **B** Pattern of distributions in the primary visual and auditory cortices between groups: mean numbers (left) and proportions of CBir neurons per cortical layer in % (right). Graphs dots represent the mean number of neurons per mm³ of cortex, and error bars represent SEM. Significant differences are represented by stars * = $p < 0.05$, ** = $p < 0.01$ and *** = $p < 0.001$.

Figure 5. Laminar distributions of CBir neurons in V1, V2M, V2L and A1. **A** Distribution pattern for each cortical region in NH and EH individuals. **B** Pattern of distributions in the primary visual and auditory cortices between groups: mean numbers (left) and proportions of CBir neurons per cortical layer in % (right). Graphs dots represent the mean number of neurons per mm³ of cortex, and error bars represent SEM. Significant differences are represented by stars * = $p < 0.05$, ** = $p < 0.01$ and *** = $p < 0.001$.

Figure 6. Laminar distributions of CRir neurons in V1, V2M, V2L and A1. **A** Distribution pattern for each cortical region in NH and EH individuals. **B** Pattern of distributions in the primary visual and auditory cortices between groups: mean numbers (left) and proportions of CRir neurons per cortical layer in % (right). Graphs dots represent the mean number of neurons per mm³ of cortex, and error bars represent SEM. Significant differences are represented by stars * = $p < 0.05$, ** = $p < 0.01$ and *** = $p < 0.001$.

Table 1. Volumes and neuronal estimations details from sensory areas V1, V2L, V2M and A1 of control and neonatal enucleated hamsters. Q: total number of neuron sampled per dissector; F: number of dissectors sampled; V: cortical gray volume; N: total number of neurons; CE (Q): coefficient of error for Q; CE (F): coefficient of error of F; CE (V): coefficient of error for V and CE (N): coefficient of error for N). Values are given as means (CV = SD/mean) *Mean CE is calculated $\sqrt{\text{meanCE}^2}$.

Table 2: Three-way ANOVA with repeated measures for cortical area volumes, and total neuronal populations. DF = Degree of freedom, Num = numerator.

Table 3: Mean \pm SEM of number of immunoreactive cells per cubic millimetre of cortex in V1, V2M, V2L and A1 for each cortical layer in control (NH) and enucleated hamsters (EH). Significant interactions between groups if present are represented by stars * = $p < 0.05$, ** = $p < 0.01$ and *** = $p < 0.001$.

Table 4: Three-way ANOVA with repeated measures details for laminar distribution of CaBPs interneurons. DF = Degree of freedom, Num = numerator.

Figures and tables

FIGURE 1: Macroscopic effects of neonatal enucleation.

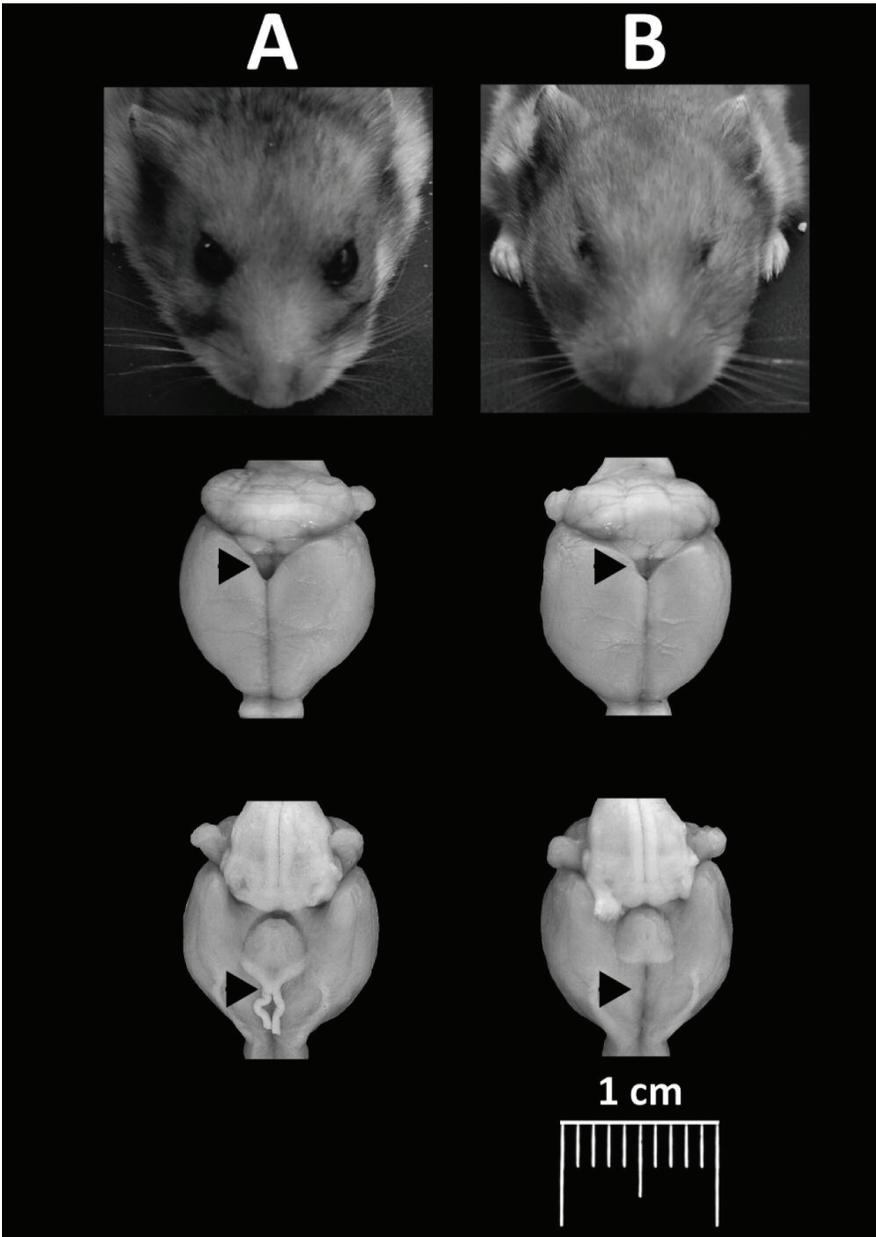


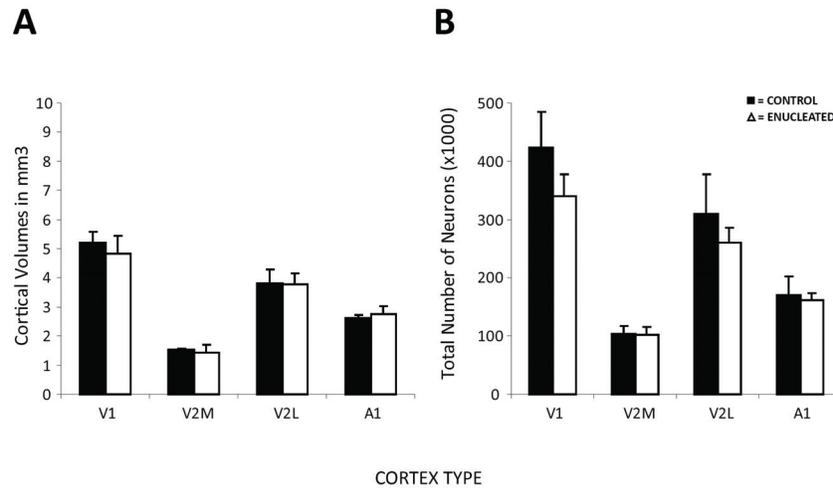
FIGURE 2: Optical fractionator stereological analysis results.

FIGURE 3: Immunostaining patterns of the three CaBPir neuronal subpopulations in V1 of control and enucleated hamster.

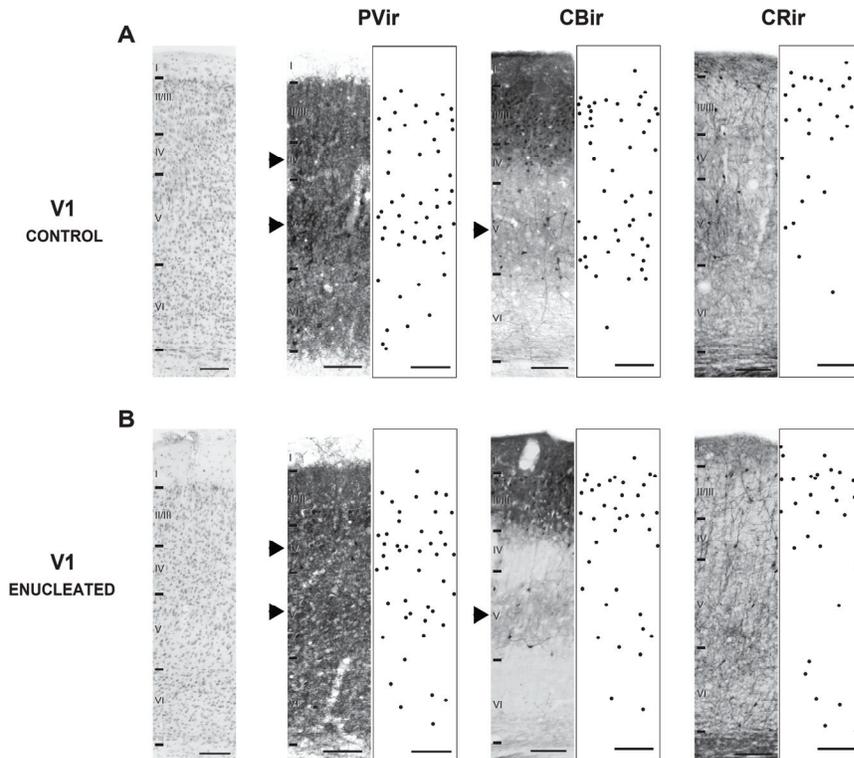


FIGURE 4: Laminar distributions of PVir neurons in V1, V2M, V2L and A1.

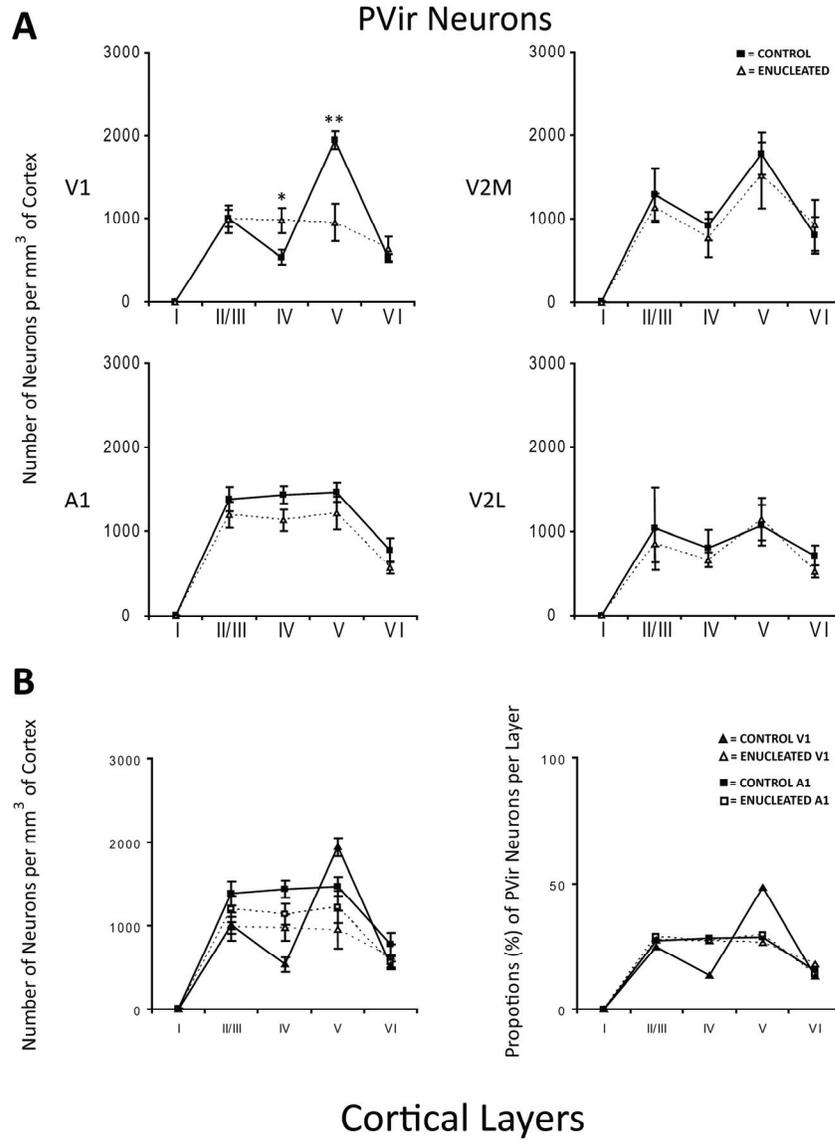


FIGURE 5: Laminar distributions of CBir neurons in V1, V2M, V2L and A1.

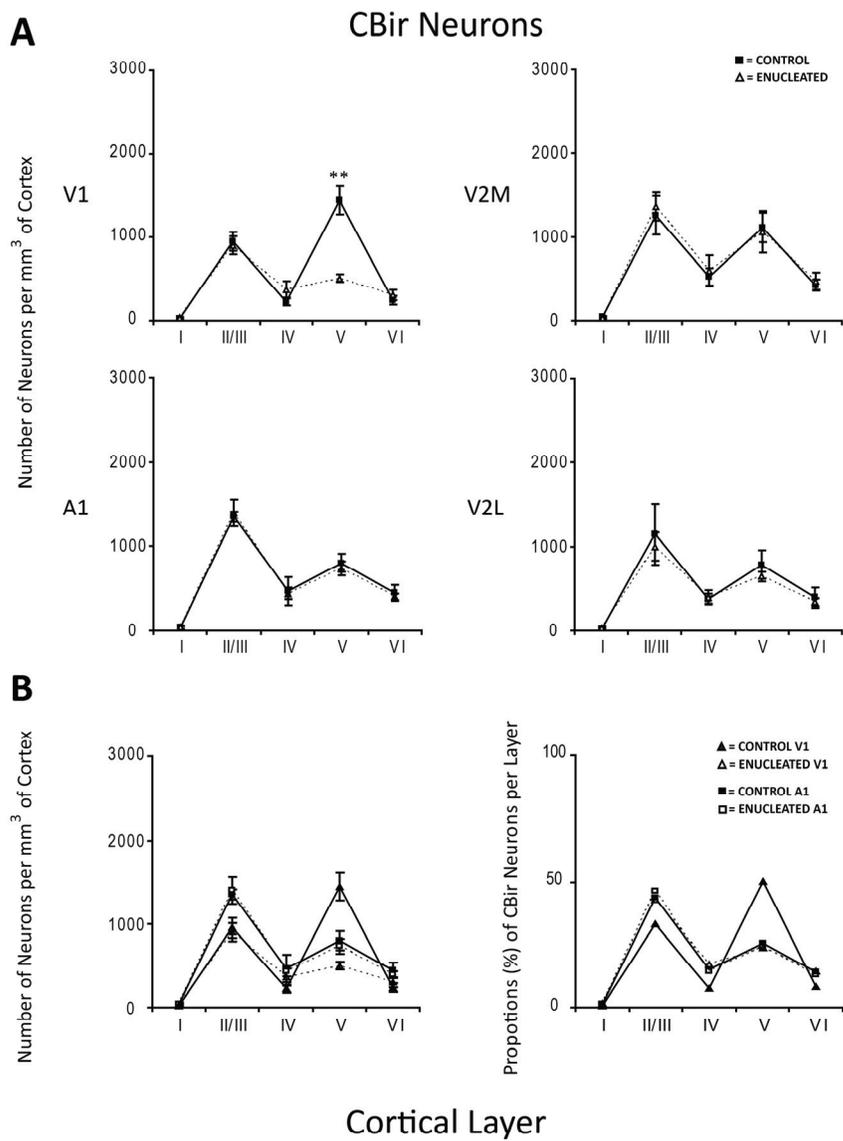


FIGURE 6: Laminar distributions of CRir neurons in V1, V2M, V2L and A1.

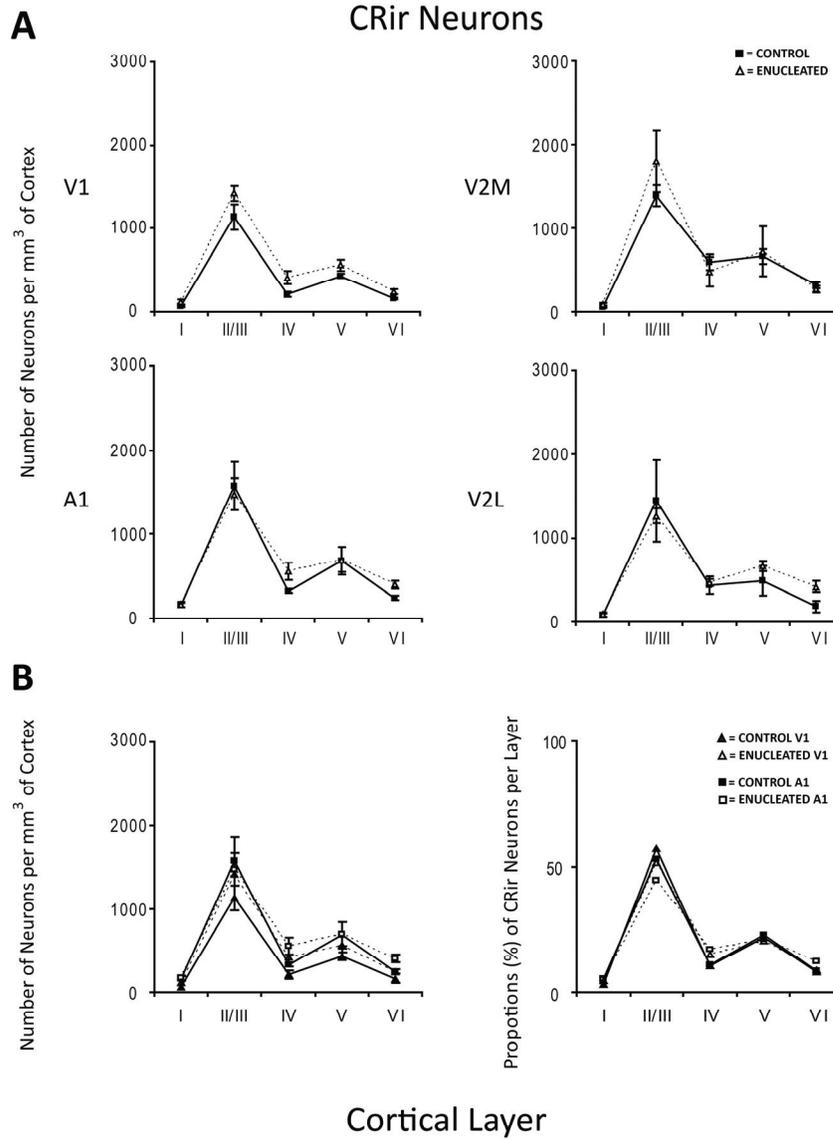


TABLE 1 : Volumes and neuronal estimations details.

	Sampling Fraction	Numbers of Sections	Dissector Volume (μm^3)	Fraction Sampled	Q-	CE (Q)	F	CE (F)	V (mm^3)	N (x 1000)	CE (V)	CE (N)
Controls												
V1	1/5	13.50	16000	1511.56	1.98	0.04	127.75	0.04	5.20 ± 0.39	422.74 ± 61.72	0.04	0.06
V2M	1/5	9.75	16000	425.21	1.62	0.05	134.75	0.05	1.53 ± 0.46	103.69 ± 12.83	0.03	0.07
V2L	1/5	14.50	16000	1266.05	1.80	0.04	120.50	0.04	3.81 ± 0.49	308.73 ± 97.57	0.03	0.05
A1	1/5	12.75	16000	580.42	1.52	0.05	168.25	0.04	2.61 ± 0.99	169.51 ± 33.67	0.03	0.07
Enucleated												
V1	1/5	13.25	16000	1083.17	1.81	0.04	223.25	0.04	4.83 ± 0.60	340.60 ± 36.94	0.04	0.05
V2M	1/5	8.50	16000	365.65	1.78	0.05	154.00	0.05	1.44 ± 0.27	102.65 ± 13.42	0.06	0.06
V2L	1/5	14.50	16000	998.02	1.71	0.04	192.25	0.03	3.79 ± 0.36	261.04 ± 24.81	0.03	0.05
A1	1/5	12.25	16000	502.36	1.50	0.03	202.00	0.04	2.76 ± 0.26	161.20 ± 11.65	0.03	0.05

TABLE 2: Three-way ANOVA with repeated measures for cortical area volumes. and total neuronal populations.

TOTAL VOLUME AND NEURONAL POPULATION				
Sources of variation	DF num	DF error	F	p
Mean volumes estimations				
AREA by GROUP	3	18	0.326	p = 0.806
AREA	3	18	64.497	p < 0.001***
GROUP	1	6	0.078	p = 0.789
Total neuronal population estimations				
AREA by GROUP	3	18	0.883	p = 0.468
AREA	3	18	38.432	p < 0.001***
GROUP	1	6	0.615	p = 0.463

TABLE 3: Mean \pm SEM of number of immunoreactive cells per cubic millimetre of cortex in V1, V2M, V2L and A1 for each cortical layer in control (NH) and enucleated hamsters (EH).

	PVir NEURONS		CBir NEURONS		CRir NEURONS	
	CONTROLS	ENUCLEATED	CONTROLS	ENUCLEATED	CONTROLS	ENUCLEATED
LAYER I						
V1	2.74 \pm 1.23	1.73 \pm 1.44	24.30 \pm 12.76	34.04 \pm 9.11	60.23 \pm 11.91	119.18 \pm 35.31
V2M	6.38 \pm 4.26	1.37 \pm 1.58	41.19 \pm 14.83	30.81 \pm 8.86	56.50 \pm 14.36	82.70 \pm 25.15
V2L	1.48 \pm 1.04	2.05 \pm 1.65	18.97 \pm 8.31	35.78 \pm 20.89	79.48 \pm 24.79	89.48 \pm 26.17
A1	7.72 \pm 1.76	1.59 \pm 1.06	39.72 \pm 17.83	40.25 \pm 22.98	159.35 \pm 32.50	164.83 \pm 32.03
LAYER II/III						
V1	1005.91 \pm 118.27	991.55 \pm 195.25	954.20 \pm 133.60	903.02 \pm 126.02	1235.15 \pm 173.46	1417.07 \pm 98.49
V2M	1289.47 \pm 364.06	1131.08 \pm 200.48	1261.82 \pm 266.50	1368.27 \pm 191.61	1386.63 \pm 147.19	1800.08 \pm 426.72
V2L	1033.43 \pm 502.81	850.04 \pm 200.47	1148.79 \pm 421.86	1001.44 \pm 202.72	1443.90 \pm 564.96	1260.85 \pm 99.69
A1	1384.78 \pm 167.61	1197.62 \pm 181.26	1352.31 \pm 70.77	1401.16 \pm 188.06	1573.01 \pm 332.14	1472.32 \pm 223.82
LAYER IV						
V1	537.90 \pm 87.32	979.82 \pm 176.64 *	224.12 \pm 50.16	363.65 \pm 120.85	206.82 \pm 33.22	412.33 \pm 88.52
V2M	911.80 \pm 195.93	771.52 \pm 269.33	519.60 \pm 121.51	596.39 \pm 217.31	593.64 \pm 107.16	478.14 \pm 205.37
V2L	797.35 \pm 256.34	657.89 \pm 101.06	377.98 \pm 68.81	397.24 \pm 95.72	439.11 \pm 121.24	466.42 \pm 44.58
A1	1438.62 \pm 124.48	1133.33 \pm 145.32	469.14 \pm 191.18	439.34 \pm 73.37	323.09 \pm 30.08	554.34 \pm 119.88
LAYER V						
V1	1945.85 \pm 66.24	953.70 \pm 260.23 **	1445.13 \pm 193.72	503.78 \pm 54.80 **	432.23 \pm 29.86	561.53 \pm 80.57
V2M	1780.16 \pm 284.39	1519.34 \pm 558.45	1111.87 \pm 203.13	1064.20 \pm 291.09	665.64 \pm 103.37	723.58 \pm 346.54
V2L	1070.37 \pm 281.10	1146.15 \pm 294.04	779.88 \pm 199.20	640.13 \pm 64.68	489.54 \pm 207.76	665.00 \pm 67.05
A1	1466.82 \pm 129.29	1270.97 \pm 273.61	800.68 \pm 130.15	735.52 \pm 98.94	682.48 \pm 185.90	698.05 \pm 168.35
LAYER VI						
V1	530.10 \pm 52.84	639.17 \pm 168.19	238.50 \pm 58.88	302.94 \pm 70.95	157.60 \pm 18.89	236.69 \pm 37.71
V2M	803.81 \pm 248.66	924.70 \pm 357.51	419.24 \pm 77.30	465.73 \pm 121.14	319.51 \pm 45.16	272.75 \pm 44.59
V2L	708.77 \pm 135.56	518.91 \pm 82.68	393.84 \pm 138.07	340.46 \pm 56.32	181.69 \pm 79.09	416.37 \pm 77.32
A1	780.88 \pm 157.86	566.95 \pm 77.98	445.72 \pm 109.53	399.98 \pm 41.80	242.85 \pm 32.28	399.56 \pm 56.62
TOTAL						
V1	4022.50 \pm 217.77	3565.97 \pm 673.12	2886.25 \pm 226.25	2107.43 \pm 216.94	2092.04 \pm 331.83	2746.80 \pm 223.96
V2M	4791.62 \pm 812.01	4348.01 \pm 1267.93	3353.73 \pm 187.06	3525.39 \pm 782.54	3021.92 \pm 88.18	3357.24 \pm 963.09
V2L	3611.40 \pm 1101.81	3175.05 \pm 511.03	2719.43 \pm 661.87	2415.07 \pm 319.07	2633.71 \pm 962.04	2898.11 \pm 175.84
A1	4978.82 \pm 812.01	4120.46 \pm 1267.93	3107.57 \pm 282.48	3016.26 \pm 93.29	2980.78 \pm 559.74	3289.09 \pm 405.66

TABLE 4: Three-way ANOVA with repeated measures details for laminar distribution of CaBPs interneurons.

PVir NEURONS				
Sources of variation	DF num	DF error	F	p
AREA by LAYER by GROUP	12	72	3.222	p = 0.001**
Variations of interest				
Fixation of LAYER I				
AREA by GROUP	3	18	1.706	p = 0.324
AREA	3	18	1.242	p = 0.202
GROUP	1	6	5.310	p = 0.061
Fixation of LAYER II/III				
AREA by GROUP	3	18	0.062	p = 0.979
AREA	3	18	1.030	p = 0.403
GROUP	1	6	0.673	p = 0.443
Fixation of LAYER IV				
AREA by GROUP	3	18	3.741	p = 0.030*
AREA	3	18	9.435	p = 0.001**
GROUP	1	6	0.164	p = 0.699
Fixation of LAYER V				
AREA by GROUP	3	18	3.421	p = 0.040*
AREA	3	18	3.433	p = 0.039*
GROUP	1	6	4.470	p = 0.271
Fixation of LAYER VI				
AREA by GROUP	3	18	0.892	p = 0.464
AREA	3	18	1.678	p = 0.207
GROUP	1	6	0.080	p = 0.787
Total PVir populations				
AREA by GROUP	3	18	0.129	p = 0.942
AREA	3	18	2.553	p = 0.088
GROUP	1	6	0.990	p = 0.358
CBir NEURONS				
Sources of variation	DF num	DF error	F	p
AREA by LAYER by GROUP	12	72	1.975	p = 0.013*
Variations of interest				
Fixation of LAYER I				
AREA by GROUP	3	18	0.739	p = 0.543
AREA	3	18	0.739	p = 0.542
GROUP	1	6	0.081	p = 0.785
Fixation of LAYER II/III				
AREA by GROUP	3	18	0.199	p = 0.896
AREA	3	18	2.771	p = 0.071
GROUP	1	6	0.004	p = 0.951
Fixation of LAYER IV				
AREA by GROUP	3	18	0.304	p = 0.822
AREA	3	18	2.817	p = 0.068
GROUP	1	6	0.218	p = 0.657
Fixation of LAYER V				
AREA by GROUP	3	18	5.078	p = 0.010**
AREA	3	18	3.417	p = 0.040*
GROUP	1	6	5.212	p = 0.063
Fixation of LAYER VI				
AREA by GROUP	3	18	0.502	p = 0.685
AREA	3	18	3.183	p = 0.050
GROUP	1	6	0.001	p = 0.972
Total CBir populations				
AREA by GROUP	3	18	0.644	p = 0.597
AREA	3	18	3.130	p = 0.054
GROUP	1	6	0.910	p = 0.377
CRir NEURONS				
Sources of variation	DF num	DF error	F	p
AREA by LAYER by GROUP	12	72	1.413	p = 0.180
AREA by LAYER	12	72	0.722	p = 0.726
AREA by GROUP	3	18	0.143	p = 0.933
AREA	3	18	1.596	p = 0.225
GROUP	1	6	0.900	p = 0.380
Total CRir populations				
AREA by GROUP	3	18	0.143	p = 0.933
AREA	3	18	1.596	p = 0.225
GROUP	1	6	0.900	p = 0.380

CHAPITRE 4 : DISCUSSION

4.1 Observations générales et résumé des résultats

4.1.1 Rappel des objectifs

Le but de la présente thèse était d'étudier l'effet de l'activité sensorielle sur l'expression des CaBPs dans les neurones du cortex visuel et auditif du hamster. L'énucléation néonatale nous permet d'étudier l'effet de l'absence de vision et possiblement du type de modalité sensorielle sur l'expression des CaBPs dans les interneurons du cortex visuel. Avant d'examiner les implications théoriques des résultats, résumons d'abord les résultats et la conclusion de chaque étude.

4.1.2 Études des interneurons CaBPir dans le cortex visuel et auditif du hamster normal.

Le premier article porte sur la distribution des interneurons CaBPir dans les cortex visuel et auditif primaires du hamster adulte normal (Desgent et al., 2005). Cette étude avait pour objectif de vérifier si deux cortex sensitifs primaires traitant des informations de modalités sensorielles différentes possèdent une circuiterie GABAergique similaire. Trois observations importantes ressortent de cette étude. Premièrement, les populations des neurones CaBPir dans V1 et A1 sont similaires. Deuxièmement, la distribution laminaire des interneurons exprimant la PV ou la CB est différente dans V1 et A1, mais la distribution des neurones CRir dans ces cortex est similaire. Troisièmement, les différences observées dans la PV et la CB principalement au niveau des couches corticales IV et V, suggèrent

que le type d'activité sensorielle transportée dans les afférences thalamocorticales joue un rôle dans l'élaboration de ces circuits corticaux.

En résumé, nos résultats ne soutiennent pas l'hypothèse qui propose que les interneurones CaBPir et GABAergiques occupent des positions stéréotypées et exécutent un traitement similaire de l'information sensorielle indépendamment du type de modalité sensorielle ou du niveau hiérarchique des cortex dans lesquels ils se trouvent (Clemo et al., 2003). Chez le hamster normal, les différences chimioarchitectoniques observées entre V1 et A1 pourraient être modulées par l'activité sensorielle afférente. Si tel est le cas, nous pourrions nous attendre à ce que chez le hamster énucléé à la naissance, le cortex visuel soit modifié pour exprimer des attributs du cortex auditif.

4.1.3 Études de la distribution des interneurones CaBPir dans le cortex visuel et auditif du hamster énucléé.

Dans un deuxième article, l'analyse stéréologique de tous les neurones ainsi que l'étude quantitative de la distribution des interneurones corticaux CaBPir (dans V1, V2M, V2L et A1), chez le hamster normal et énucléé à la naissance, nous a permis d'arriver à trois conclusions. Premièrement, le volume et le nombre total de neurones du cortex visuel semblent peu ou pas altérés par

l'énucléation à la naissance. Ceci suggère qu'il existe chez le hamster un phénomène de compensation intermodale important. Deuxièmement, chez l'animal énucléé, nous avons observé dans V1: 1) une augmentation du nombre de neurones PVir dans la couche IV, 2) une diminution de cette même population dans la couche V, 3) une réduction dans la quantité de cellules CBir dans la couche V et 4) aucun changement dans la distribution des interneurons CRir. Ceci a eu pour effet que la distribution des neurones PVir dans le cortex visuel primaire de l'animal énucléé (V1) devient similaire à celle du cortex auditif primaire (A1) de l'animal normal.

Ces résultats confirment plusieurs études antérieures en démontrant que l'activité sensorielle joue un rôle dans la modulation de l'expression de certaines CaBPs, notamment la parvalbumin, au niveau cortical (**Voir Section 1.5.7**). Troisièmement, les changements dans la couche IV de V1 pourraient s'expliquer par l'absence d'activité visuelle, mais également, par l'activité auditive transmise à V1 qui lui est acheminée par les projections auditives ectopiques entre le colliculus inférieur (CI) et le corps genouillé latéral dorsal (CGLd), qui empruntent les afférences thalamocorticales normales chez ces animaux (Izraeli et al., 2002).

4.2 Implication de l'activité sensorielle dans l'architecture du cortex visuel du hamster aveugle

4.2.1 Le maintien anatomique du cortex visuel et auditif: un effet compensatoire de l'énucléation?

Généralement la perte totale de la vision tôt dans le développement engendre une diminution plus ou moins grande du volume de V1 chez plusieurs espèces de mammifères (Karlen & Krubitzer, 2008). De plus, le cortex occipital est tout de même présent en l'absence complète des afférences rétiniennes montrant que la spécification initiale et son développement dépendent en partie mais pas entièrement de l'activité et de la présence de la périphérie sensorielle. Par exemple, le rat taupe (*Sapjax ehrenbergi*) possède des yeux microphtalmiques sous-cutanés dont les projections rétino-fuges dégénèrent complètement durant les deux premières semaines de vie (Bronchti et al., 1991). Chez cet animal, le cortex visuel primaire est toujours bien défini cytoarchitectoniquement parlant, mais sa taille semble être réduite (Bronchti et al., 1989; Cooper et al., 1993; Bronchti et al., 2002). Des résultats qualitatifs similaires ont été observés chez la souris mutante anophtalmique (ZRDCT-An) (Chase, 1945; Kaiserman-Abramof, 1979; Kaiserman-Abramof et al., 1980). Chez une souche de rats microphtalmes, sans nerfs optiques, V1 est réduit d'environ 20%. (Sugita & Otani, 1984). Chez la souris avec une énucléation bilatérale à la naissance, le volume total combiné du cortex étudié, soit des aires 17, 18a et 41, était 8% plus petit que chez l'animal contrôle, cependant aucune perte neuronale ne fut observée

(Heumann & Rabinowicz, 1982). Chez le singe énucléé dans la période prénatale, il y a une réduction de V1 de 2 à 15%, qui est accompagnée par une augmentation de la dimension du cortex visuel extrastrié (Rakic et al., 1991; Dehay et al., 1996a; Dehay et al., 1996b). Chez l'humain aveugle de naissance, le volume de l'aire 17 ainsi que des aires 18 est réduit de 25 et 20 % respectivement (Pan et al., 2007; Ptito et al., 2008b).

Malgré l'absence des yeux, le cortex visuel possède une cytoarchitecture typique dans toutes les espèces animales citées précédemment. Ceci confère un rôle important aux facteurs génétiques intrinsèques dans la construction de ce néocortex. Chez le hamster avec énucléation binoculaire à la naissance, les observations histologiques qualitatives faites par Izraeli et al en 2002 suggèrent que les cortex visuels et auditifs demeurent inchangés par rapport aux animaux témoins. Dans notre deuxième étude, nous n'avons pas observé de changements dans la cytoarchitecture et la myéloarchitecture des cortex étudiés corroborant ainsi les résultats d'Izraeli et al. (2002). Chez certaines espèces cependant, il a été démontré que l'énucléation entraînait la différenciation d'une nouvelle aire corticale. Chez des primates énucléés, chez l'opossum, une "nouvelle" zone architectonique, appelée aire X ou cortex hybride, située à la bordure rostro-latérale de V1 a été décrite (Dehay et al., 1991; Rakic et al., 1991; Kahn & Krubitzer, 2002). Cette aire X semble posséder à la fois des traits cytoarchitectoniques distinctifs du cortex visuel primaire et secondaire. Il a été suggéré que cette région correspondrait à une réorganisation d'une portion de l'aire 18. Chez

l'opossum, cette aire hybride possède une dimension et une position similaires au cortex visuel secondaire de l'animal normal (Kahn & Krubitzer, 2002; Karlen & Krubitzer, 2008).

L'analyse stéréologique montre une diminution non significative du volume cortical moyen et du nombre total de neurones dans V1 (-7% et -19%), V2L (-0,5% et -15%) et V2M (-1% et -6%) respectivement. Dans A1 nous avons répertorié une augmentation du volume de +5% et une diminution du nombre de neurones de l'ordre de -0.8%. Ainsi, la plus grande tendance observée fut la perte de neurones dans le cortex visuel primaire de l'animal énucléé. Ces changements, bien que non significatifs, sont en accord avec les études précédentes montrant une atrophie de V1 chez plusieurs mammifères aveugles de naissance. Contrairement au primate et à l'opossum, nous n'avons pas observé une augmentation ou modification des aires visuelles secondaires associatives au détriment de V1

Commentaire [SD1] : Nouveaux résultats ???

Il semble y avoir une corrélation entre l'âge auquel survient l'énucléation et le degré de réduction de V1. Une étude récente chez l'opossum a révélé qu'une énucléation binoculaire à la naissance pouvait diminuer drastiquement la dimension relative de V1 d'environ 51% et celle de l'aire extrastriée CT d'environ 10%. Tout ceci sans pour autant affecter la dimension totale du néocortex qui reste semblable comparativement aux sujets témoins (Karlen & Krubitzer, 2008). Il est possible que la naissance plus précoce de l'opossum (E13) (chez le hamster (E15.5)) permette une altération plus radicale

au niveau du cortex visuel de ce marsupial. Par exemple, chez le primate, une énucléation bilatérale prénatale à E81 induit une réduction dans le volume et le nombre de neurones de l'aire 17 de l'ordre maximal de 10 à 15%. Cette même intervention à E90 produit un effet beaucoup moindre, d'environ 2% (Dehay et al., 1989,1991; Rakic et al., 1991). Chez le hamster, l'énucléation fut effectuée à P0 alors que les afférences thalamiques visuelles en provenance du CGLd arrivent déjà dans la sous-plaque corticale de V1 (Miller et al., 1993) (**Voir Section 1.4**). Au contraire, chez l'opossum, ces axones thalamocorticaux commencent à sortir du CGLd et à arriver à V1 seulement à P5 (Molnar et al., 1998). Ainsi, il est possible que, chez le hamster, l'activité spontanée des afférences visuelles présentes dans la sous-plaque corticale durant le développement prénatal permette une meilleure conservation du cortex visuel. D'ailleurs, comme il a été démontré par Izraeli et al. (2002) les voies thalamocorticales visuelles (en provenance du CGLd et du LP) sont bien conservées chez le hamster énucléé à la naissance. Ainsi, il est possible qu'à la suite de l'énucléation, la voie rétinienne passant par le CGLd et le LP vers le cortex visuel chez le hamster soit beaucoup moins affectée que celle de l'opossum.

De plus, chez le hamster normal, l'injection de HRP dans V1 a révélé l'existence de projections corticocorticales rétrogrades en provenance du cortex auditif et somatosensoriel (Kingsbury & Finlay, 2001; Kingsbury et al., 2002). À ma connaissance, il n'existe actuellement aucun argument démontrant ce type de connectivité chez l'opossum normal (Karlen et al., 2006). Puisque ces connexions

existent déjà chez le hamster témoins, il est possible que la perte de la vision chez cet animal provoque un effet moindre au niveau de la représentation anatomique de son cortex visuel de par des mécanismes compensatoires dans ces connexions corticocorticales. Ces projections pourraient être inhibées en présence de l'activité rétinienne, mais peut-être se substituer rapidement à celle-ci suite à une énucléation à la naissance.

Pour conclure, la préservation des cortex visuels et de l'aire auditive primaire chez les hamsters énucléés à la naissance pourrait s'expliquer par les trois facteurs suivants : 1) il existe des contraintes génétiques imposées lors de développement cortical, 2) l'activité spontanée de la rétine présente dans les périodes prénatale et périnatale est suffisante à la préservation de la structure cytoarchitectonique du cortex visuel et 3) l'activité sensorielle en provenance d'autres modalités se substitue à la perte de l'activité visuelle tôt dans la phase postnatale permettant la conservation des tissus corticaux visuels associés.

4.2.2 Des différences dans la distribution laminaire des interneurons CaBPir.

4.2.2.1 Différenciation entre les cortex visuels et le cortex auditif chez le hamster.

Il a été suggéré que la chimioarchitecture des cortex sensoriels était similaire indépendamment de la modalité sensorielle, mais que des différences pouvaient être observées entre les différents niveaux hiérarchiques de traitement à travers une même modalité (Clemo et al., 2003). Dans les deux études de la présente thèse, il a été possible de démontrer des différences quantitatives significatives dans la distribution laminaire des interneurons PVir et CBir entre V1 et A1 chez le hamster normal. Notamment, nous avons observé que les neurones PVir étaient plus nombreux dans la couche IV et moins abondants dans la couche V du cortex auditif en comparaison à V1. Pour les neurones CBir, nous avons encore examiné une population moins nombreuse dans la couche V de A1 comparativement à V1. De plus, dans notre deuxième étude, nous avons reconfirmé ces résultats avec le groupe témoin. Ces données ne soutiennent pas la généralisation stipulant que la modalité sensorielle n'a aucun effet sur la détermination des caractéristiques cytoarchitectoniques corticales. Indirectement, ceci suggère que les différents types d'activités sensorielles transportées par les projections thalamocorticales vers les cortex primaires peuvent moduler certains aspects de leur chimioarchitecture respective.

Des différences dans la distribution des interneurons CaBPir entre les cortex primaires et hiérarchiquement plus élevés d'une même modalité sensorielle ont été démontrées chez plusieurs espèces de mammifères incluant la souris (Cruikshank et al., 2001), le chat (Clemo et al., 2003), le primate (Condé et al., 1996; Elston, 2002; Elston & Gonzalez-Albo, 2003) et l'homme (Chiry et al., 2003). Alors que d'autres travaux, notamment dans le cortex visuel extrastré du primate, montrent plusieurs similitudes dans la distribution de ces cellules entre les différents niveaux de traitement hiérarchique corticaux (Goodchild & Martin, 1998; Defelipe et al., 1999; Bourne et al., 2007). La divergence entre ces résultats pourrait provenir de l'espèce animale, du niveau cortical et des modalités sensorielles étudiées (Glezer et al., 1993; Hof et al., 1999; Sherwood et al., 2007). Donc, il n'est pas possible de généraliser les différences observées dans la distribution entre les différents niveaux hiérarchiques à travers les diverses espèces. Chez le hamster, l'étude de la distribution des CaBPs dans les cortex visuels secondaires (V2L et V2M) du groupe contrôle de la deuxième étude a révélé que ceux-ci étaient difficilement différenciables. Ceci fut également le cas entre V1 et V2M, mais pas pour V1 et V2L. Toutefois, ces trois types de cortex visuels étaient tous significativement différents du cortex auditif chez le hamster normal. Nos résultats chez le hamster énucléé montrent que V1 chez ces animaux n'est plus distinct d'A1, mais également de V2M et V2L. Ces aires visuelles secondaires restent aussi inchangées entre le groupe contrôle et énucléé. Ceci suggère qu'il y existe des caractéristiques communes entre les cortex traitant du même type de modalité sensorielle et que les cortex associatifs d'un niveau hiérarchique plus

élevé possèdent une circuiterie inhibitrice semblable. Donc, la modalité sensorielle pourrait avoir une influence sur la maturation des cellules inhibitrices corticales dans les aires sensorielles de bas niveau hiérarchique alors qu'elle ne semble pas en avoir sur les aires sensorielles de plus haut niveau. Il est possible que le traitement sensoriel secondaire ait recours à une circuiterie différente de celle étant requise pour traiter l'information sensorielle unimodale afférente dans les aires primaires. Les différences observées représentent peut-être des spécialisations régionales reliées à différents types de traitements de l'information visuelle chez le hamster, alors que les similarités entre ces aires corticales visuelles pourraient être attribuées à des pré-requis fonctionnels dans la circuiterie interneuronale propre à ce type de modalité sensorielle en général.

4.2.2.2 Changements dans l'expression de certaines CaBPs localisées dans des couches corticales spécifiques de V1 chez le hamster énucléé à la naissance.

Plusieurs études montrent que différents types de privation visuelle peuvent affecter l'expression des CaPBs dans le cortex visuel. Suite à l'énucléation bilatérale néonatale, nous avons observé, chez le hamster adulte, que la distribution laminaire des neurones PVir dans V1 n'est pas significativement différente d'A1 suggérant que V1 possède désormais des attributs chimioarchitectoniques du cortex auditif. Ce résultat supporte l'hypothèse que l'activité en provenance de

modalités sensorielles spécifiques peut contribuer à moduler l'expression de la PV et la CB dans les circuits GABAergiques corticaux.

Plusieurs études suggèrent que suite à une réduction de l'activité sensorielle afférente, il y a une diminution de l'expression de la PV et de la CB dans les cortex sensoriels primaires déprivés (Blumcke et al., 1994; Carder et al., 1996; Chattopadhyaya et al., 2004; Patz et al., 2004; Jiao et al., 2006; Pinheiro Botelho et al., 2006; Sanchez-Vives et al., 2006; de Villers-Sidani et al., 2008). Il en est de même dans les bulbes olfactifs suite à une occlusion prolongée des narines chez le reptile et le rat (Blasco-Ibanez et al., 1994; Philpot et al., 1997; Barbado et al., 2002). Inversement, une stimulation auditive prénatale augmente l'expression de la PV et de la CB dans le neostriatum auditif et la formation hippocampique d'embryons de poulet (Panicker et al., 2002; Chaudhury et al., 2006,2008). L'expression cytosolaire de la PV est souvent corrélée avec une activité métabolique et électrique élevée (Kawaguchi et al., 1987; Baimbridge et al., 1992; Patz et al., 2004). Il semble donc que l'expression des CaBPs soit sensible à l'activité sensorielle et même à travers différents types de cortex.

Selon les études précédentes, nous pourrions nous attendre à une diminution globale importante de la PV, de la CB et possiblement de la CR dans le cortex visuel (V1, V2L et V2M) des hamsters énucléés. De plus, il y aurait hypothétiquement un impact plus marqué dans la couche IV de V1 qui reçoit les afférences thalamiques visuelles. Au contraire, dans notre deuxième étude, nous avons

d'abord remarqué que la population totale des neurones PVir, CBir et CRir restait stable dans tous les cortex étudiés. De plus, les seuls changements observés furent une augmentation significative du nombre des interneurones PVir dans la couche IV ainsi qu'une diminution des neurones PVir et CBir dans la couche V de V1.

Ces résultats suggèrent une augmentation importante de l'activité des cellules PVir dans la couche IV (c.-à-d. possiblement une augmentation de l'effet inhibiteur de ces neurones) et une réduction de l'activité des neurones PVir et CBir dans la couche V (c.-à-d. peut-être une diminution de leur capacité inhibitrice) dans le cortex visuel primaire du hamster énucléé à la naissance. Il est possible que le traitement des afférences multimodales dans V1 utilise des mécanismes différents de ceux étant requis pour le traitement d'une modalité unique. Ainsi, nous avons émis l'hypothèse que ces changements dans la distribution laminaire des neurones PVir et CBir pourraient être engendrés par le traitement de l'information sensorielle auditive par le cortex V1 de ces animaux (Izraeli et al., 2002). Ces altérations pourraient s'expliquer par des modifications dans la connectivité thalamocorticale (Izraeli et al., 2002) ou encore par des projections corticocorticales en provenance du cortex auditif ou d'autres aires sensorielles (Kingsbury et al., 2002).

Chez le rat-taupe (*Spalax ehrenberghi*), le CGLd reçoit des projections directes des collicules inférieurs (CI) relayant l'information auditive vers V1 (Doron & Wollberg, 1994). Dès lors, une stimulation auditive peut activer des cellules dans le CGLd et V1 chez cet animal

(Bronchti et al., 1989; Heil et al., 1991; Bronchti et al., 2002). Des résultats similaires ont été démontrés chez la souris mutante anophthalmique (ZRDCT-An). Même si les projections géniculocorticales vers V1 sont maintenues chez cette souris, il y a une augmentation des projections thalamocorticales en provenance du LP et possiblement du noyau ventro-postérieur du thalamus somesthésique (VP) (Godement et al., 1979; Kaiserman-Abramof et al., 1980). Chez ces animaux, il y a aussi le développement d'une innervation ectopique du CGLd et du LP par les noyaux de la colonne dorsale du système somatosensoriel et du CI auditif (Asanuma & Stanfield, 1990; Piche et al., 2004; Chabot et al., 2008). Chez ces souris mutantes, il y a une activation auditive robuste dans le CGLd et V1 avec une activité légèrement plus faible dans le cortex visuel secondaire (V2M et V2L). Dans la même étude, mais chez des souris énucléées à la naissance, on ne retrouve pas de projection entre le CI et CGLd. De plus, l'activité auditive est surtout concentrée dans V2, légèrement dans V1 et absente dans le CGLd. Chez la souris ZRDCT-An les afférences visuelles géniculocorticales se développent normalement, mais ne transmettent pas d'information visuelle durant la période périnatale, contrairement à la souris énucléée à la naissance. De cette façon, chez la ZRDCT-An de nouvelles afférences auditives en provenance de IC atteignent directement le thalamus visuel (CGLd et LP) puis le cortex visuel (V1 et V2) (Chabot et al., 2007). À l'inverse, des projections aberrantes semblent également être présentes chez des furets ayant subi une cochléotomie à la naissance et des souris congénitalement sourdes où les axones rétiniens, en plus de projeter dans les cibles visuelles normales, vont émettre des collatérales dans

le corps genouillé médian (CGM) du thalamus auditif (Pallas, 2002; Hunt et al., 2005; Hunt et al., 2006). Une énucléation de la sorte chez le rat engendre une diminution de la densité des projections thalamocorticales en provenance du CGLd, mais une augmentation importante des projections en provenance du LP vers V1. De plus, il y a une augmentation des projections corticothalamiques entre S1 et le LP chez ces animaux (Negyessy et al., 2000). Une telle intervention pratiquée sur d'autres animaux possédant une plus courte période de gestation, comme le hamster (E15.5) et l'opossum (E13), engendre aussi des changements importants dans la connectivité sous-corticale et corticale. Des données récentes chez l'opossum énucléé, montrent une altération encore plus prononcée des projections ascendantes thalamocorticales et corticocorticales. Ainsi, V1 peut désormais recevoir des projections ectopiques en provenance du CGM et du VP ainsi que du cortex A1 et S1 (Karlen et al., 2006). Toutefois, des projections entre le CI et le CGLd n'ont toujours pas été observées chez cet animal. Chez les hamsters et les furets "reconnectés", l'information visuelle ectopique transmise par les afférences thalamiques auditives fait en sorte que le cortex auditif de ces animaux adopte plusieurs caractéristiques visuelles (Roe et al., 1990; Roe et al., 1992; Pallas & Sur, 1993; Pallas et al., 1999; Frost et al., 2000; Pallas, 2001; Ptito et al., 2001; Horng & Sur, 2006). Ces études suggèrent que les afférences thalamocorticales jouent un rôle important dans le développement de l'organisation anatomo-fonctionnelle du cortex sensoriel. Tel que mentionné dans l'introduction, il y a un établissement de projections auditives aberrantes des CI vers le CGLd et V1 chez le hamster énucléé (**Voir Section 1.4**) (Izraeli et al., 2002). Ainsi, il est

possible que les changements observés dans l'expression de la PV dans la couche IV de V1 de ces animaux soient dus à cette nouvelle activité auditive ectopique afférente en provenance du CGLd.

Plusieurs études montrent que certains type d'interneurones inhibiteurs sont parmi les cibles importantes des afférences thalamocorticales dans les cortex sensoriels primaires (Staiger et al., 1996; Porter et al., 2001; Staiger et al., 2002; Beierlein et al., 2003; Cruikshank et al., 2007). Récemment, il a été démontré chez la souris que l'expression de certains facteurs de transcription comme l'Otx2 semble pouvoir mettre en relation l'activité sensorielle afférente avec certains types d'interneurones CaBPir. La protéine Otx2 est présente dans V1 chez le rat seulement durant la période critique et chez l'adulte (Sugiyama et al., 2008). Puisque l'ARNm de Otx2 est absent dans V1 pendant ces mêmes périodes, cette homéoprotéine devrait provenir d'une source sous-corticale. Chez la souris, l'expression corticale de la protéine Otx2 dans V1 peut être réduite suivant une énucléation ou en réprimant le gène à la base de la formation de cellules bipolaires de la rétine. La privation à la noirceur de ces souris avant même l'ouverture des yeux affecte aussi significativement l'expression d'Otx2 dans V1 empêchant la maturation des interneurones PVir et la formation de la période critique de la plasticité associée à la dominance oculaire. Inversement, l'infusion artificielle d'Otx2 dans le cortex visuel tôt dans la période postnatale favorise la maturation prématurée de ces interneurones inhibiteurs et l'apparition avancée de la période critique. Ceci démontre que l'expression de ce facteur de transcription durant cette période est dépendante de

l'activité sensorielle. De plus, l'injection intraoculaire de la protéine Otx2 biotinilée montre que celle-ci peut voyager de la rétine au CGLd jusqu'à se rendre dans la couche IV de V1. Cette étude démontre pour la première fois *in vivo* le passage antérograde d'une protéine le long de la voie visuelle périphérique jusqu'au cortex qui serait directement régulée par l'expérience sensorielle extrinsèque. Le fait le plus important à noter ici est que plus de 70% des neurones corticaux visuels qui expriment Otx2 chez l'adulte sont des interneurons GABAergiques PVir et que 16% sont CRir (Huang & Di Cristo, 2008; Sugiyama et al., 2008). Il est important de mentionner ici que, dans V1 chez la souris, la CR peut être co-localisée avec la CB dans des proportions allant de 9 à 25 % (Park et al., 2002; Gonchar et al., 2007). Ainsi, un certain type de modalité sensorielle *in vivo* pourrait moduler l'expression de facteurs de transcription qui serviraient de messagers moléculaires spécifiques propres à leur périphérie sensorielle (c.-à-d. des homéoprotéines homologues à Otx2). Ces molécules voyageraient jusqu'à leurs cortex respectifs par l'intermédiaire des projections thalamocorticales directement sur certains de ces interneurons inhibiteurs. Ainsi, il n'est pas impossible que chez le hamster énucléé à la naissance, les informations auditives véhiculées vers le cortex visuel primaire depuis le CI et le CGLd utilisent des messagers moléculaires étant spécifiques aux cellules réceptrices de la cochlée. Ces facteurs aux propriétés morphogènes pourraient de cette façon affecter ou moduler spécifiquement certains types d'interneurones afin d'articuler des attributs et/ou des propriétés auditives dans le cortex visuel hôte. Ceci constituerait un argument qui soutiendrait l'hypothèse que la nouvelle activité auditive transportée par les afférences thalamiques

visuelles serait responsable des changements observés dans ces interneurons de la couche IV et V de V1 chez ces animaux. Or, nous ne savons toujours pas à ce jour comment de telles protéines peuvent être régulées ou transportées chez le hamster.

D'autres études récentes, en patch-clamp *in vitro*, ont montré que la circuiterie de la couche IV (incluant certains types d'interneurons inhibiteurs) de la région monoculaire du cortex visuel primaire du rat est très sensible à la privation sensorielle. Tôt dans le développement (avant la période critique entre P15 et P17), deux jours de privation visuelle (par suture d'une paupière) augmentent d'une façon importante l'excitabilité des neurones étoilés dans cette couche corticale (Maffei et al., 2004). Il a été suggéré que cette augmentation compensatoire initiale de l'excitabilité dans la couche IV pourrait conférer à celle-ci l'habileté d'amplifier sa sensibilité aux signaux sensoriels qu'elle reçoit durant cette période. Dans cette étude, l'accroissement de l'excitabilité fut principalement attribué à une diminution de la capacité inhibitrice de deux types physiologiques distincts d'interneurons : les FS et les RSNP. Dans une autre série d'expériences similaires, effectuées cette fois-ci pendant la période critique (entre P18 et P24), ces auteurs ont démontré que les connexions excitatrices sur les cellules étoilées de la couche IV demeuraient inchangées alors que celles sur les interneurons en panier de type FS étaient amplifiées. Ainsi, le potentiel inhibiteur de ces neurones sur les cellules étoilées fut fortement augmenté (Maffei et al., 2006; Maffei & Turrigiano, 2008a). Ce type d'intervention diminue également la formation de synapses excitatrices à partir des cellules

étoilées de la couche IV vers les neurones des couches II/III et augmente l'excitabilité intrinsèque des neurones pyramidaux des couches II/III. Toujours chez le rat, une privation de l'activité visuelle par l'injection de TTX dans un œil engendre le même effet final que la privation visuelle par suture d'une paupière, mais par l'augmentation directe des projections excitatrices en provenance de la couche IV sur les couches II/III (Maffei & Turrigiano, 2008b). Ceci suggère que l'inhibition engendrée par les interneurons PVir de type FS dans la couche IV de V1 pourrait d'une façon dynamique s'étendre ou se rétracter en fonction des propriétés spécifiques comprises dans les patrons d'activité sensorielle en provenance des afférences thalamiques. Ainsi, la régulation de l'inhibition dans la couche IV de V1 semble être un mécanisme cellulaire important dans la réorganisation corticale suite à la dégradation de la fonction visuelle. Il est important de noter ici qu'une vaste majorité d'interneurones néocorticaux inhibiteurs de type FS expriment la PV et que ceux de type RSNP expriment surtout la CB et/ou la SOM (Cauli et al., 2000). Dans la couche IV du cortex somatosensoriel primaire du rat, les interneurons inhibiteurs PVir et CBir, mais pas CRir, sont parmi ceux qui reçoivent le plus d'afférences thalamiques (Staiger et al., 1996; Staiger et al., 2002). De plus, dans la couche IV du champ de tonneaux chez la souris, une stimulation des axones thalamo-corticaux peut exciter directement certains interneurons PVir de type FS et CBir (et/ou SOMir) de type RSNP, mais également d'autres classes d'interneurones inhibiteurs n'exprimant pas ces deux protéines (Porter et al., 2001). Ainsi, ces cellules seraient susceptibles d'être directement affectées ou modulées par une altération de l'activité sensorielle dans

les afférences thalamiques vers les aires primaires. Dans le même ordre d'idée, chez le hamster énucléé à la naissance, la perte de l'activité visuelle dans les afférences thalamiques pourrait initialement engendrer une baisse de l'inhibition dans la couche IV qui serait par la suite augmentée en l'absence permanente et totale des afférences visuelles chez ces animaux. Si l'augmentation de la PV dans les interneurons de la couche IV de V1 pouvait être reliée d'une façon causale à une augmentation de l'inhibition dans cette même couche, ceci saurait mieux expliquer le résultat observé dans notre étude. Donc, cette forte inhibition dans la couche IV pourrait peut-être également s'expliquer uniquement par la forte diminution dans l'activité des afférences thalamiques visuelles.

Il est aussi envisageable que de l'information auditive atteigne V1 par l'intermédiaire de projections corticocorticales chez le hamster énucléé à la naissance. Par exemple, chez cet animal, l'ablation unilatérale électrolytique des noyaux thalamiques visuels principaux comme le L, le LP et principalement le CGLd à P0 engendre une augmentation significative des projections corticocorticales en provenance du cortex visuel secondaire (V2M et V2L), pariétal et temporal vers V1 du côté ipsilatéral à la lésion (Kingsbury et al., 2002). Chez l'opossum énucléé à P4, il y a apparition de nouvelles projections de A1 vers V1 (Karlen et al., 2006). Par ailleurs, plusieurs études anatomiques ont également montré l'existence de connexions entre le cortex auditif et le cortex visuel chez plusieurs types de mammifères normaux particulièrement chez le chat et le singe (Innocenti et al., 1988; Falchier et al., 2002; Rockland & Ojima, 2003; Clavagnier et al.,

2004; Hall & Lomber, 2008). Des projections corticocorticales directes de longue portée ont également été rapportées entre V1 et les autres cortex sensoriels primaires chez la gerbille (Budinger et al., 2000; Budinger et al., 2006), le hamster (Izraeli et al., 2002; Kingsbury et al., 2002) et le furet (Bizley et al., 2007). Chez l'aveugle, ce type de projection serait amplifié pour permettre un recrutement de V1 lors de tâches auditives par exemple (Bavelier & Neville, 2002; Noppeney, 2007). Bien que le rôle exact de ces connections demeure obscur, chez le hamster énucléé à la naissance, il est possible que ce genre de projections s'amplifie ou se stabilise pour permettre une convergence des autres modalités sensorielles, notamment l'audition, sur le cortex visuel primaire. Les présentes données recueillies chez le hamster ne nous permettent pas d'identifier les influences ou interactions des différents types de connections corticocorticales (c.-à-d. "*feedforward*", "*feedback*" et latérales) avec les interneurones étudiés. Nous pouvons quand même spéculer sur deux interprétations en ce sens.

Premièrement, l'augmentation du nombre de neurones PVir dans la couche IV chez nos hamsters aveugles suggérerait possiblement une augmentation de l'inhibition à cet endroit, cela pourrait donner l'occasion aux neurones pyramidaux des couches II/III de V1 de devenir plus facilement excitables comme chez le rat. Ceci se produirait à cause d'une diminution dans la capacité excitatrice des cellules étoilées de la couche IV projetant sur les cellules pyramidales des couches II/III (Maffei et al., 2006; Maffei & Turrigiano, 2008a; Maffei & Turrigiano, 2008b). Par conséquent, celles-ci seraient plus sensibles aux échanges avec d'autres afférences sensorielles par le

biais de la formation de nouvelles connexions corticocorticales dans ces couches corticales de V1 suite à l'énucléation.

Deuxièmement, la diminution du nombre d'interneurones PVir et CBir dans la couche V pourrait possiblement être attribuée à une réduction de l'inhibition dans cette couche corticale. Ces résultats sont intéressants dans le contexte du schéma de communication corticothalamocorticale proposé par Guillery and Sherman (Guillery et al., 1985; Guillery & Sherman, 2002; Callaway, 2004). Selon ces auteurs, deux voies sont possibles pour transmettre l'information d'une aire corticale à une autre. La première utilise les connexions corticocorticales directes. La deuxième voie passe par des noyaux de deuxième ordre dans le thalamus (p. ex. le noyau latéral postérieur (LP)), créant ainsi une voie corticothalamocorticale. Les noyaux thalamiques de premier ordre (p. ex. CGLd ou CGM) acheminent l'information qui arrive au cortex primaire pour une première analyse. Le cortex primaire, par l'intermédiaire des neurones pyramidaux de la couche V, renvoie l'information aux relais de deuxième ordre du thalamus qui va réacheminer ensuite au cortex associatif (p. ex. V2) l'information déjà traitée par le cortex primaire. Ainsi, la réduction de l'inhibition sur les neurones pyramidaux de la couche V de V1 chez ces hamsters pourrait permettre de véhiculer plus facilement l'information multimodale arrivant dans V1 vers le LP et les aires associatives. À noter que la couche V envoie aussi des projections au SC qui saurait lui aussi, par la suite, réacheminer, par le LP du thalamus, l'information sensorielle ectopique traitée par le cortex primaire vers les aires visuelles secondaires ou associatives. Plusieurs études suggèrent que

différents types d'interneurones inhibiteurs possèdent des interactions spécifiques avec certains types de connexions corticocorticales. Par exemple, dans le cortex visuel du rat, les connexions corticocorticales se terminant principalement dans la couche IV (p. ex. entre V1 et LM (aire latéro-médiale de V2L)) sont nommées "*feedforward*" alors que celles projetant dans les couches I, II/III, V, VI en évitant la couche IV forment la voie de type "*feedback*" (p. ex. entre LM et V1) (Coogan & Burkhalter, 1990). Ces deux types de connexions dans les couches II/III entre V1 et V2L chez le rat forment principalement des synapses avec les neurones pyramidaux glutamatergiques, mais également, dans 10 à 20% des cas, sur les dendrites des interneurones GABAergiques dont la cible principale est la sous-population qui exprime surtout la PV (13%), mais aussi parfois la CR (1%) ou la SOM (2%) (Johnson & Burkhalter, 1996; Gonchar & Burkhalter, 1999,2003). Sur les interneurones PVir dans les couches II/III du cortex visuel chez le rat et la souris, les projections de type "*feedforward*", entre V1 et V2L, semblent se connecter préférentiellement sur les dendrites proximaux alors que les connexions de type "*feedback*", entre V2L et V1, contactent plutôt les dendrites distaux de ces interneurones (Yamashita et al., 2003). Même si le rôle spécifique de ces interactions est inconnu, ces résultats suggèrent que ces deux types de projections corticocorticales exercent une modulation différente sur l'action inhibitrice de différentes catégories d'interneurones dans le cortex visuel. Bref, l'augmentation du nombre d'interneurones PVir dans les couches IV ainsi que la diminution des neurones PVir et CBir dans la couche V pourraient dépendre d'une modification dans ces types de connexions corticocorticales. Toutefois, la manière et le degré avec

lesquels les CaBPs exprimées dans ces différents interneurons peuvent être modulées par ce genre de connectivité excitatrice demeurent inconnus.

Dans nos deux études, aucune différence de la distribution laminaire des interneurons CRir à travers les différents cortex n'a été observée chez le hamster normal, et ce, indépendamment du type de modalité sensorielle ou du niveau hiérarchique. De plus, chez le hamster énucléé à la naissance, l'expression de la CR n'a pas changé dans aucun des cortex visuels ou auditif étudiés. Ceci suggère que ces interneurons forment une population de cellules distribuées d'une façon stéréotypée à travers les différents types de cortex sensoriels indépendamment de la modalité, un peu comme l'avait suggéré Clemo et al. (2003) chez le chat. Cette rigidité pourrait être attribuée au développement de ces interneurons. L'expression de la CR est présente dans les neurones de la sous-plaque corticale bien avant l'arrivée des neurones PVir et CBir, qui mûrissent surtout pendant la période postnatale (Fonseca et al., 1995; Hof et al., 1999; Gonchar et al., 2007).

En résumé, nos résultats sur la distribution des CaBPs dans V1 du hamster énucléé corroborent ce qui a été démontré chez le macaque adulte ayant subi une déprivation monoculaire à l'aide de l'injection de TTX dans un œil. Chez ces singes, une diminution importante des neurones et du neuropil exprimant la PV et la CB, mais pas la CR, fut observée dans les couches II et V des colonnes de dominance oculaire appartenant à l'œil déprivé (Carder et al., 1996).

Ces auteurs proposèrent deux hypothèses afin d'expliquer ces différences dans l'expression des divers CaBPs en fonction de l'activité sensorielle. D'abord, la localisation spatiale des neurones CaBPir (c.-à-d. couches ou modules corticaux) puis deuxièmement, les propriétés cellulaires intrinsèques aux populations exprimant chacune des CaBPs pourraient avoir un rôle important à jouer dans leurs réponses face à l'activité sensorielle. Ainsi, les résultats obtenus dans la présente thèse ne veulent pas dire que les interneurons CRir sont entièrement insensibles à l'activité sensorielle. Par exemple, dans une étude récente, chez des chats élevés à la noirceur dès la naissance, la densité totale des neurones PVir est diminuée de 36% dans l'aire 17 et de 22% dans l'aire 18. La CR est également fortement affectée par une réduction de 57% et 28% respectivement alors que la population exprimant la CB demeure stable (Sanchez-Vives et al., 2006). Ceci suggère que l'expression des diverses CaBPs peut être régulée différemment en fonction de l'activité sensorielle disponible et la position qu'elles occupent dans le cortex. Les changements observés par Maffei et al. (2004, 2006 et 2008) dans les couches II/III et IV du cortex visuel de rat, en fonction de l'expérience visuelle, suggèrent également que la microcircuiterie de chaque couche corticale aurait à sa disposition plusieurs mécanismes de plasticité impliquant différents types de réseaux inhibiteurs. Ainsi, ceux-ci sauraient réagir différemment en fonction de leur position laminaire, de l'âge ou du type de privation effectuée et de la nature de patron d'activité visuelle afférent.

4.3 Projets connexes

Dans la présente thèse, nous avons montré que chez le hamster adulte, certains types de CaBPs exprimées dans des interneurons localisés dans des couches corticales bien précises de V1 pouvaient être affectés par la perte de la vue à la naissance. Il est clair que l'activité sensorielle semble avoir une incidence sur l'expression et la distribution anatomique de certaines CaBPs dans les interneurons corticaux des aires sensorielles primaires. Cependant, nous ne pouvons toujours pas clairement déterminer si cette influence est exercée par l'activité des projections afférentes thalamocorticales et/ou des diverses connexions corticocorticales. De plus, nous ne connaissons toujours pas s'il s'agit d'un phénomène relié à l'absence de vision et/ou à l'arrivée de l'information auditive ectopique dans le ce cortex visuel.

4.3.1 L'expression des CaBPs corticales chez le hamster avec projections rétiniennes ectopiques dans le noyau LP.

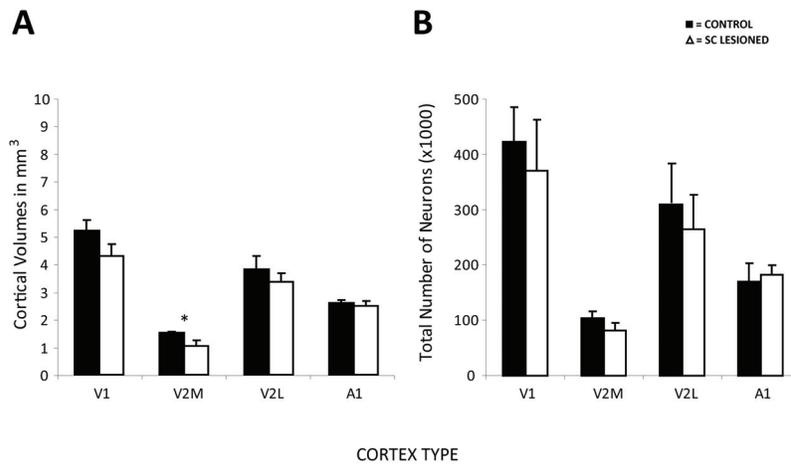
Tel que mentionné précédemment, des lésions faites au niveau du thalamus visuel chez le hamster peuvent induire une connectivité corticocorticale aberrante. Cette diminution de l'information visuelle a également pour effet de rendre la cytoarchitecture de V1 similaire à celle de V2 (Windrem & Finlay, 1991; Kingsbury & Finlay, 2001;

Kingsbury et al., 2002). Chez le rat, où les cortex sensoriels primaires (V1 et S1) sont déconnectés de leur afférences thalamiques à la naissance, l'expression du récepteur GABA de type A affiche aussi une distribution qui est similaire aux cortex sensoriels secondaires (Paysan et al., 1997). La réduction de l'information sensorielle contenue dans ces afférences visuelles suite à l'ablation thalamique pourrait être responsable de ces changements.

Afin de comprendre le rôle de l'activité des afférences thalamocorticales sur le phénotype neurochimique des interneurons inhibiteurs des cortex sensoriels primaires, nous avons étudié les effets de la perte partielle de l'activité visuelle sur l'expression et la distribution des neurones corticaux CaBPir. Nous avons donc étudié l'expression de la PV, CB et CR dans les mêmes cortex que l'étude du chapitre 3 de la présente thèse, en utilisant comme modèle expérimental le hamster avec une lésion à la naissance des couches superficielles des CS (Schneider, 1973; Crain & Hall, 1981; Ling et al., 1997a; Ling et al., 1997b). La réduction importante des afférences visuelles de V1 et l'induction de projections rétiniennes ectopiques vers le noyau thalamique LP (visant principalement le cortex visuel secondaire (V2L)) qui surviennent suite à ce type d'intervention pourraient entraîner des changements d'expression des CaBPs dans le cortex occipital (**Voir Section 1.4.2.2**). Plus précisément, l'activité visuelle de ces afférences thalamocorticales ectopiques en provenance du LP pourrait avoir un impact sur l'expression des CaBPs des interneurons corticaux dans V2. De plus, il serait envisageable que V1 soit aussi modifié puisque l'information visuelle se rendant à ce cortex

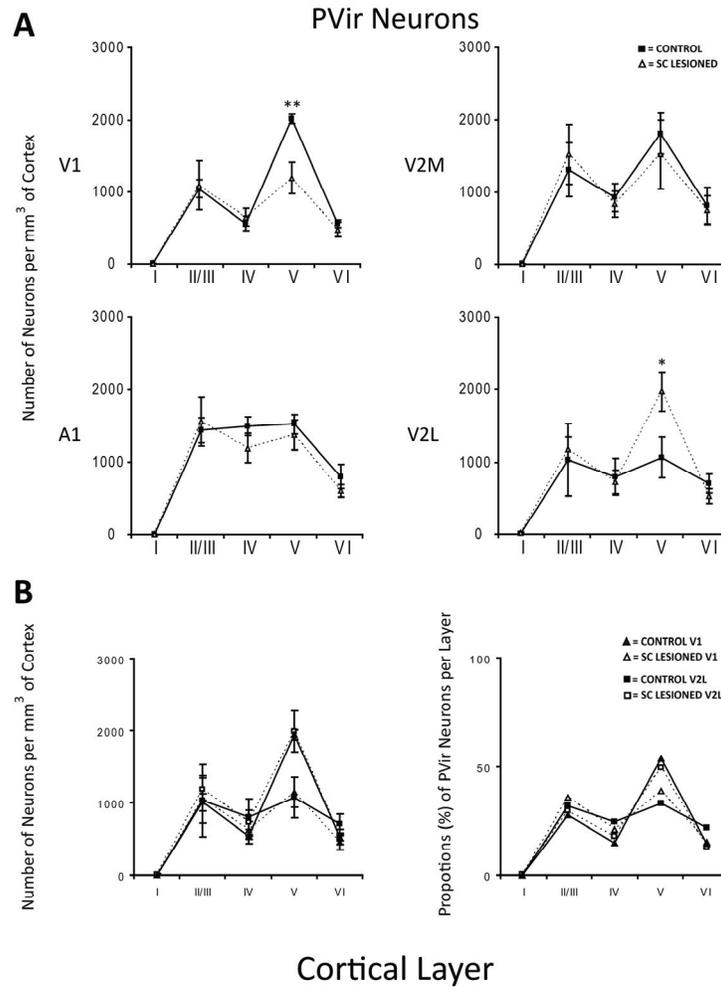
est fortement réduite. Parallèlement, on pourrait également s'attendre à ce que V2 adopte une chimoarchitecture différente et possiblement même similaire à celle de V1 de l'animal contrôle, car il y a une augmentation importante de projections rétiniennes ectopiques dans le noyau LP, relayant vraisemblablement plus d'activité visuelle vers V2L suite à ce type de manipulation.

FIGURE 4.1 : Résultats de l'analyse stéréologique à l'aide de dissecteurs optiques dans les cortex visuel et auditif des hamsters normaux en comparaison avec ceux ayant subi une lésion du CS.



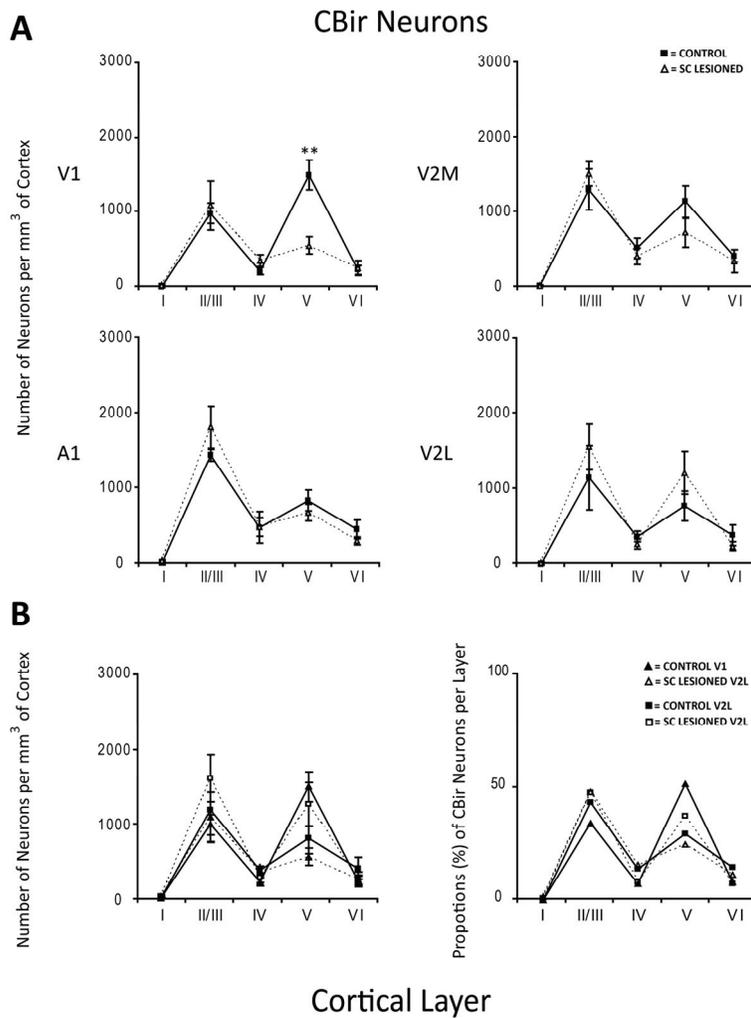
A. La région V2M du groupe lésé a un volume significativement plus petit que chez l'animal témoin ($p=0,026$). **B.** Le nombre total de neurones pour chacune des régions à l'étude (V1, V2M, V2L et A1) est similaire entre les différents groupes expérimentaux.

FIGURE 4.2 : Distribution des interneurons PVir dans les cortex visuel et auditif des hamsters normaux en comparaison avec ceux ayant subi une lésion du CS.



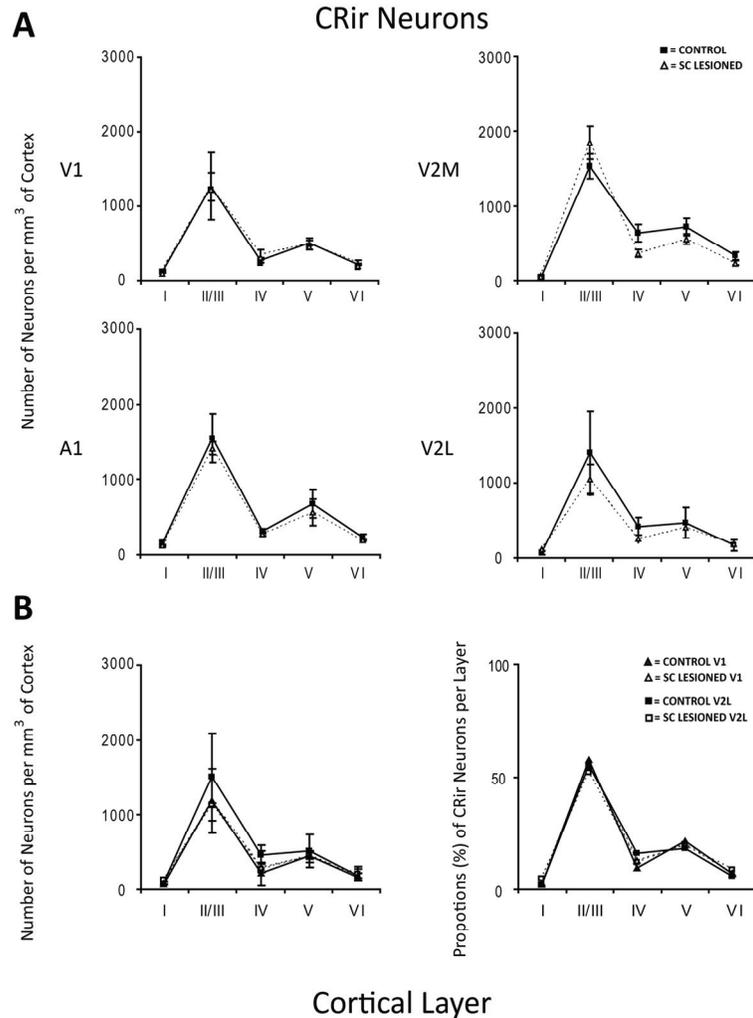
A. Dans les animaux lésés il y a une forte réduction du nombre de neurones PVir dans la couche V de V1 ($p=0,006$) et une augmentation dans la couche V de V2L ($p=0,036$). **B.** Le profil de distribution laminaire de V1 chez le hamster lésé semble désormais être similaire à V2L et celui de V2L s'apparente à la distribution de V1 du groupe témoin.

FIGURE 4.3 : Distribution des interneurones CBir dans les cortex visuel et auditif des hamsters normaux en comparaison avec ceux ayant subi une lésion du CS.



A. Dans les animaux lésés il y a une réduction significative du nombre de neurones CBir dans la couche V de V1 ($p=0,003$). **B.** Le profil de distribution laminaire de V1 chez le hamster lésé est désormais similaire à V2M, V2L et A1.

FIGURE 4.4 : Distribution des interneurones CRir dans les cortex visuel et auditif des hamsters normaux en comparaison avec ceux ayant subi une lésion du CS.



A. et B. La distribution laminaire des interneurones CRir est une fois de plus similaire à travers toutes les régions à l'étude (V1, V2M, V2L et A1) et entre les différents groupes expérimentaux.

Nos résultats montrent que, la diminution de l'activité visuelle a surtout une influence sur la PV et la CB dans la couche V de V1. De plus, nous avons observé une augmentation du nombre d'interneurones PVir dans la couche V de V2L suite à une augmentation de l'information visuelle ectopique dans le noyau LP. Chez les hamsters énucléés, nous observons également une diminution de l'expression de ces deux protéines dans la couche V de V1. Il y a une augmentation des neurones PVir dans la couche IV de V1 qui reçoit de l'information auditive en provenance du CGLd. Ces résultats suggèrent que la nature de l'information sensorielle transportée par les projections thalamiques exerce une influence différente sur l'expression des CaBPs.

4.3.2 Localisation de l'activité auditive chez le hamster énucléé par l'analyse de l'expression des protéines c-fos et zif-268.

Afin de déterminer l'étendue corticale de l'activité auditive chez le hamster énucléé, nous travaillons aussi à analyser la distribution de facteurs de transcriptions (*immediate early genes*) comme le c-fos et le zif268. Ces deux protéines sont reconnues comme étant des marqueurs sensibles de l'activation neuronale et ont été largement utilisées pour cartographier l'activation de différentes structures dans les systèmes sensoriels (Kaczmarek & Chaudhuri, 1997; Zangenehpour & Chaudhuri, 2001,2002; Zhang et al., 2003; Piche et al., 2004; Chabot et al., 2007; Piche et al., 2007). Une fois ces pro-

oncogènes activés (c-fos ou zif268), ils sont transcrits en ARNm dans le cytosol puis traduits en protéines. Ces produits protéiques vont alors migrer vers le noyau cellulaire où ils pourront être détectés par immunohistochimie. Ces techniques offrent une résolution cellulaire permettant de distinguer l'activité des différentes cellules impliquées dans le traitement d'un certain stimulus. Nous allons comparer les activations auditives, révélées par la protéine zif268, à l'échelle des couches corticales chez les animaux normaux et énucléés à la naissance (c.-à-d. V1, V2L, V2M et A1). Il faudra également cartographier l'étendue du recrutement, par la modalité auditive, des principaux relais thalamiques visuels sous-corticaux, tel que le CGLd ou le LP, chez ces hamsters. Cette étude est en cours en collaboration avec le Dr Shahin Zangenehpour, le Dr Mark Burke, le Dr Elvire Vaucher à l'École d'Optométrie de l'Université de Montréal et le Dr Denis Boire de l'UQTR. Finalement, cette approche technique combinée à de multiples marquages immunohistochimiques servirait aussi à mesurer la localisation (p. ex. couche granulaire, supra- ou infra- granulaire), le type (p. ex. excitateurs (SMI 32) ou inhibiteurs (GABA)), la morphologie et les attributs neurochimiques (p. ex. CaBPs et/ou neuropeptides) des neurones corticaux recevant l'information auditive dans le cortex visuel des animaux aveugles (Staiger et al., 2002; Van der Gucht et al., 2002; Van der Gucht et al., 2005). Ce genre d'étude donnerait l'occasion de connaître la distribution laminaire et la proportion des neurones PVir, CBir et CRir traitant de cette activité auditive dans les différents types de cortex étudiés. En conséquence, nous pourrions savoir si l'activité auditive est fortement localisée dans les couches IV et V de V1 ainsi que dans les interneurones PVir et/ ou

CBir chez le hamster énucléé. Si une majorité des cellules PVir exprimait également la protéine zif268 dans la couche IV, ceci pourrait clarifier notre hypothèse de départ en insufflant davantage que les interneurons exprimant cette protéine peuvent être directement influencés par la modalité sensorielle ectopique contenue dans les afférences thalamiques visuelles.

4.4 Avenues futures

Plusieurs expériences pourraient faire suite à la présente thèse. Nous avons démontré que la distribution des interneurons corticaux PVir et CBir dans V1 peut être modulée par une énucléation bilatérale pratiquée à la naissance. Cependant, nos données soulèvent par le fait même plusieurs nouvelles questions et problèmes.

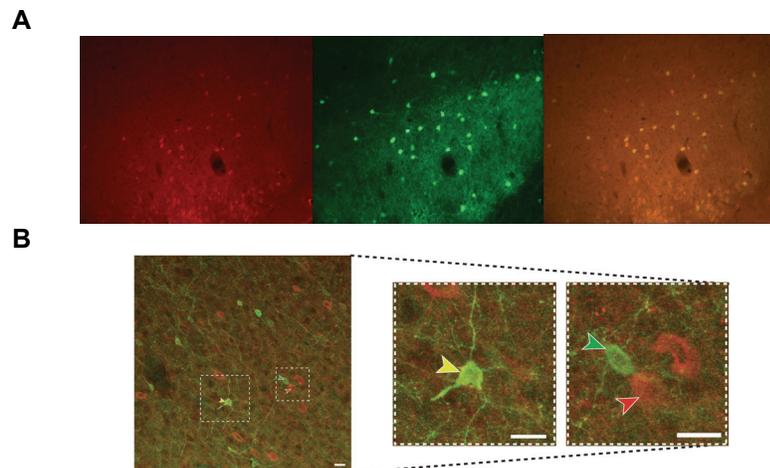
4.4.1 Idées découlant de l'étude des CaBPs chez le hamster normal

4.4.1.1. Caractérisation supplémentaire du phénotype neurochimique des interneurons CaBPir : co-localisation avec certains neuropeptides et le GABA.

Comme nous l'avons abordé dans l'introduction, les interneurons inhibiteurs représentent une population très hétérogène. Une étude de triple marquage récente, effectuée dans le cortex visuel primaire de la souris, a révélé l'existence de treize types distincts d'interneurons GABAergiques exprimant les multiples combinaisons

des facteurs biochimiques suivants : PV, CB, CR, NPY, SOM, VIP, CCK et ChAT, contrairement au rat où il y existe trois groupes principaux d'interneurones (Gonchar & Burkhalter, 1997; Gonchar et al., 2007)). Ces résultats suggèrent l'existence d'une grande diversité d'interneurones. Ainsi, chez le hamster, il serait essentiel de caractériser ces populations de neurones CaBPir en évaluant dans quelles proportions celles-ci co-expriment d'autres CaBPs, le GABA (ou ses enzymes de synthèse GAD65/67) ainsi que certains neuropeptides. Ceci permettrait d'avoir une meilleure vue d'ensemble sur l'éventail des différentes catégories d'interneurones présentes dans le néocortex du hamster.

FIGURE 4.6 : Exemples de co-localisation de la PV avec la GAD 65/67 ou la CB dans le cortex visuel primaire du hamster.



A. Interneurones GAD 65/67ir (rouge) et PVir (vert) ainsi que la superposition des deux champs illustrant un fort double marquage de ces deux composantes (jaune). **B.** Acquisition de la co-localisation (jaune) entre la PV (vert) et la CB (rouge) par microscopie confocale (Leica TCS SP2) dans certains interneurones de la couche V de V1 chez le hamster.

4.4.2 Idées découlant de l'étude chez le hamster énucléé

4.4.2.1 Développement des interneurones GABAergiques corticaux chez le hamster.

Chez le hamster énucléé à la naissance nous avons observé un changement dans la chimiomoarchitecture des interneurones PVir et CBir, mais pas CRir du cortex visuel primaire adulte. Cependant, nous ne savons toujours pas à quel moment et comment ces changements peuvent se produire lors de développement. Ainsi, il serait primordial d'étudier l'expression de ces protéines dans les interneurones de V1 et A1 à différents stades de maturation postnatale chez le hamster normal comme dans l'article de Gao et al. (2000) chez le furet. Toutefois, contrairement à cette précédente étude, il ne faudrait pas uniquement quantifier la densité totale des neurones exprimant ces protéines, mais plutôt effectuer une analyse détaillée de la distribution laminaire de ces interneurones comme nos études chez le hamster adulte et les travaux de Del Rio et al. (1994) chez la souris en développement. Par exemple, il a été montré dans V1 de la souris que les interneurones PVir apparaissent seulement vers p13 (correspondant à l'ouverture des yeux) et d'une façon initiale dans les couches IV et V (Gonchar et al., 2007). Chez le hamster, la neurogénèse des couches IV et II/III se termine entre P1 et P2 (Crossland & Uchwat, 1982; Clancy et al., 2001). En plus, les projections thalamocorticales vers V1 vont atteindre la couche IV vers P4 et l'ouverture des yeux s'effectue pour la première fois vers P14 (Frost et al., 1979; Miller et al., 1993; Clancy et

al., 2007). Ainsi, en étudiant la période postnatale chez l'animal normal, nous aurions la possibilité d'évaluer si la maturation de l'expression des différentes CaBPs est modifiée par l'arrivée des projections thalamocorticales dans la couche IV et/ou par l'ouverture des yeux (arrivée de l'activité visuelle extrinsèque).

Par la suite, pour bien comprendre les effets de l'énucléation sur le développement de ces protéines dans les interneurons corticaux ainsi que le moment précis où s'effectuent les changements dans les couches IV et/ou V observés chez l'adulte, nous devrions également reproduire le même type d'analyse durant la période postnatale chez l'animal énucléé à P0. En parallèle, il serait nécessaire d'étudier le développement des projections ectopiques entre le CI et le CGLd, par l'injection de divers traceurs anatomiques dans le CI, afin de cerner à quel moment l'information auditive serait la plus susceptible d'influencer la maturation des CaBPs dans V1. Ces travaux nous donneraient le moyen d'évaluer si les changements observés dans la distribution des CaBPs chez l'adulte sont corrélés avec l'arrivée des projections thalamocorticales et/ou des projections auditives aberrantes dans le cortex visuel (c.-à-d. l'arrivée de l'activité auditive extrinsèque). Finalement, dans les deux cas, il y a un intérêt certain à étudier la co-localisation de ces protéines avec le GABA durant cette même période pour les mêmes raisons qu'évoquées au point 4.4.1.1.

4.4.2.2 Identification de l'origine des connexions afférentes et efférentes du cortex visuel chez le hamster énucléé.

Comme il a été discuté antérieurement, plusieurs études ont démontré l'existence de connexions entre les aires sensorielles primaires V1, A1 et S1 chez plusieurs animaux normaux. Des études récentes chez l'opossum ont montré que cette connectivité pouvait se développer par une énucléation à la naissance (Karlen et al., 2006). Chez le hamster, quelques données existent, mais les travaux effectués en ce sens utilisaient l'injection de peroxidase de raifort (HRP) dans V1. En conséquence, la résolution spatiale et la précision de ces projections demeurent ambiguës car ce type de marquage ne permet pas de visualiser le détail des terminaisons axonales (Izraeli et al., 2002; Kingsbury et al., 2002). Pour bien comprendre d'où proviennent les afférences et efférences intermodales vers le cortex visuel primaire du hamster voyant et énucléé, il serait important d'étudier le type de connexions impliqué entre les différentes aires sensorielles (c.-à-d. "*feedforward*", "*feedback*", latérales ou calleuses) et les relations cortico- thalamocorticales. Ainsi, nous pourrions effectuer l'injection d'un mélange contenant la sous-unité β de la toxine du choléra (CTB) ainsi que de l'amine dextrane biotynilée (BDA) ou de plusieurs dextrans fluorescents différentes dans V1 et/ou les autres cortex étudiés (Coolen et al., 1999; Budinger et al., 2006; Wang & Burkhalter, 2007). L'étude de ce genre de connectivité à l'échelle laminaire, cellulaire et synaptique, chez le hamster, permettrait de mieux comprendre les différentes sources d'excitation intermodale

associées spécifiquement à différents types d'interneurones CaBPir., (Coolen et al., 1999; Budinger et al., 2006; Wang & Burkhalter, 2007).

Dans des conditions similaires aux études de Piché et al. (2004) ou Chabot et al. (2007, 2008) chez la souris ZRDCT-An, l'injection d'un traceur comme la BDA dans le colliculus inférieur (CI) du hamster énucléé saurait aussi permettre une meilleure détermination des particularités morphologiques des connexions entre cette structure auditive et le CGLd. Aussi, il serait opportun d'évaluer le développement de ces projections auditives ectopiques afin de savoir à quel moment celles-ci se forment durant la période postnatale et quand l'activité auditive serait plus susceptible d'atteindre V1.

4.4.2.3 L'expression des CaBPs corticales chez le hamster sourd, "reconnecté" et élevé à l'obscurité.

Notre étude chez les hamsters énucléés a démontré que la distribution laminaire des neurones PVir dans V1 est similaire à celle du cortex auditif. S'agit-il d'un effet de la perte de l'activité visuelle ou de l'augmentation de l'activité auditive? Dans le modèle que nous avons étudié, il est difficile de comprendre si les effets observés dans V1 pour la population PV et CB sont attribuables uniquement à l'absence d'activité visuelle ou l'arrivée d'activité auditive dans ce cortex visuel. Il est possible que le type d'information sensorielle transmis par les afférences thalamiques joue un rôle important dans les modifications observées dans V1 chez l'animal énucléé à la naissance. Cependant, la question à savoir si la modalité de l'information

sensorielle est impliquée dans l'expression et la distribution des CaBPs au niveau cortical demeure sans réponse.

Afin de pouvoir répondre à cette question, l'étude de la distribution de ces interneurons dans un groupe d'animaux où nous aurions pratiqué une ablation des cochlées au même moment que l'énucléation à la naissance serait indiquée. En effet, le cortex de ces animaux sourds et aveugles formerait un modèle expérimental intéressant puisqu'il nous renseignerait sur l'expression des CaBPs des cortex auditif et visuel sans les influences sensorielles unimodales et intermodales. Parallèlement, il serait sensé d'étudier un groupe de hamsters voyants, mais sourds de naissance. Chez le furet rendu sourd à la naissance, il y a développement de quelques projections rétiniennes ectopiques dans le CGM (Pallas, 2002). Si tel est le cas chez le hamster, nous pourrions peut-être observer un changement dans l'expression et la distribution de certaines CaBPs dans A1 en faveur de l'information visuelle aberrante redirigée vers ce cortex. Si notre hypothèse de recherche est bonne, le cortex auditif de ces animaux adoptera des attributs neurochimiques similaires au cortex visuel.

Il serait également important d'effectuer le même genre d'étude chez le hamster adulte "reconnecté". Comme nous l'avons mentionné dans l'introduction, le cortex auditif de ces animaux reçoit aussi de l'information visuelle en provenance de projections rétiniennes ectopiques dans le CGM. Afin de mieux isoler l'effet des projections thalamocorticales visuelles sur le cortex auditif chez ces animaux, il faudrait effectuer une étude comparative entre des animaux témoins,

"reconnectés" et "reconnectés sans cortex visuel". Ainsi, il pourrait être favorable d'effectuer, conjointement à la lésion des couches superficielles du CS et du BCI à la naissance, une ablation de tout le cortex visuel d'une façon similaire à l'étude portant sur le comportement optiquement guidé par la voie rétine-CGM-A1 chez ces animaux (Frost et al., 2000; Ptito et al., 2001). Tel que mentionné, des changements qualitatifs ont été observés dans les populations d'interneurones exprimant la PV et la CB chez le furet "reconnecté" (Pallas, 2001,2002). Nous pourrions ainsi évaluer l'impact de l'information visuelle résiduelle sur la distribution laminaire des interneurones CaBPir dans le cortex auditif.

Bien qu'actuellement il n'existe pas de démonstration de projections ectopiques entre le CI et le CGLd chez des hamsters élevés à l'obscurité, ce groupe expérimental pourrait aussi s'avérer utile puisque cette condition d'élevage est réversible. Ces animaux seraient comparés à plusieurs autres groupes expérimentaux : un ayant normalement accès à la vision et à l'ouïe, un autre élevé dans une chambre anéchoïque et un dernier se développant dans un environnement privé des deux modalités sensorielles. Ceci nous donnerait peut-être l'occasion d'étudier le rôle du type de modalité sensorielle sur la maturation des circuits neuronaux CaBPir dans le cortex visuel et auditif de ces animaux.

Un autre modèle intéressant serait d'évaluer l'expression et la distribution de ces CaBPs chez la souris ZRDCT anophtalme. Une mutation du gène Rx/Rax sur le chromosome 18, également

responsable d'anophtalmie congénitale humaine, empêche la mise en place du globe oculaire, de la rétine et des voies optiques chez cette souris (Chase, 1944; Tucker et al., 2001). Ce rongeur possède une connectivité sous-corticale auditive aberrante apparentée à celle du hamster énucléé (p. ex. projections auditives du CI vers le CGLd). Ainsi, ce modèle permet d'exclure complètement l'influence de l'activité visuelle spontanée et extrinsèque dans le développement du cortex visuel. Dans le cadre d'une collaboration avec le laboratoire de mon co-directeur, le Dr Denis Boire, et celui du Dr Gilles Bronchti à l'Université du Québec à Trois-Rivières (UQTR), nous travaillons actuellement sur cet aspect.

CONCLUSION GÉNÉRALE

Les résultats anatomiques de la présente thèse s'ajoutent à un nombre croissant d'études qui mettent en évidence la sensibilité de certaines sous-populations d'interneurones inhibiteurs corticaux exprimant les CaBPs à une privation d'expérience sensorielle. Nous démontrons ici que l'activité sensorielle semble jouer un rôle important dans la distribution laminaire de ces interneurones corticaux. Premièrement, il est possible de distinguer deux cortex sensoriels primaires recevant une information sensorielle différente par la distribution laminaire des interneurones exprimant certaines CaBPs (PV et CB). Deuxièmement, le cortex visuel primaire des hamsters énucléés à la naissance adopte une distribution en neurones PVir qui ressemble à celle du cortex auditif normal. De plus, à la lumière de nos

résultats, il semble que l'effet de l'activité sensorielle soit plus spécifique à certaines couches corticales incluant la couche IV et V.

Toutefois, dans le présent ouvrage, nous ne sommes pas arrivés à isoler avec exactitude le rôle de la nature de l'activité sensorielle sur l'expression des CaBPs dans V1 chez le hamster énucléé. De plus, la perte totale de l'information visuelle ne semble pas affecter la distribution de ces interneurons dans le cortex visuel secondaire chez ces animaux. Ainsi, il est possible que le traitement de l'information sensorielle intermodale dans les aires sensibles associatives soit un processus utilisant une circuiterie hybride encore méconnue en termes des CaBPs. Des expériences complémentaires futures avec des techniques de pointe devraient être effectuées en ce sens. Nos travaux soulignent également l'importance des neurones exprimant la PV, dans le phénomène de la plasticité intermodale corticale survenant dans V1 chez l'aveugle de naissance.

RÉFÉRENCES GÉNÉRALES

- ABOITIZ, F and MONTIEL, J. (2007). Origin and evolution of the vertebrate telencephalon, with special reference to mammalian neocortex. Berlin Heidelberg New York: Springer-Verlag. 113.
- ALCANTARA, S, DE LECEA, L, DEL RIO, JA, FERRER, I and SORIANO, E. (1996a). Transient colocalization of parvalbumin and calbindin D28k in the postnatal cerebral cortex: evidence for a phenotypic shift in developing nonpyramidal neurons. *Eur J Neurosci* 8 (7): 1329-1339.
- ALCANTARA, S and FERRER, I. (1994). Postnatal development of parvalbumin immunoreactivity in the cerebral cortex of the cat. *J Comp Neurol* 348 (1): 133-149.
- ALCANTARA, S and FERRER, I. (1995). Postnatal development of calbindin-D28k immunoreactivity in the cerebral cortex of the cat. *Anat Embryol (Berl)* 192 (4): 369-384.
- ALCANTARA, S, FERRER, I and SORIANO, E. (1993). Postnatal development of parvalbumin and calbindin D28K immunoreactivities in the cerebral cortex of the rat. *Anat Embryol (Berl)* 188 (1): 63-73.
- ALCANTARA, S, SORIANO, E and FERRER, I. (1996b). Thalamic and basal forebrain afferents modulate the development of parvalbumin and calbindin D28k immunoreactivity in the barrel cortex of the rat. *Eur J Neurosci* 8 (7): 1522-1534.
- ALI, AB and THOMSON, AM. (2008). Synaptic alpha 5 subunit-containing GABAA receptors mediate IPSPs elicited by dendrite-preferring cells in rat neocortex. *Cereb Cortex* 18 (6): 1260-1271.
- ALLISON, JD and BONDS, AB. (1994). Inactivation of the infragranular striate cortex broadens orientation tuning of supragranular visual neurons in the cat. *Exp Brain Res* 101 (3): 415-426.
- ALONSO, JM and SWADLOW, HA. (2005). Thalamocortical specificity and the synthesis of sensory cortical receptive fields. *J Neurophysiol* 94 (1): 26-32.
- ANGELUCCI, A, CLASCA, F, BRICOLO, E, CRAMER, KS and SUR, M. (1997). Experimentally induced retinal projections to the ferret auditory thalamus: development of clustered eye-specific patterns in a novel target. *J Neurosci* 17 (6): 2040-2055.
- ASANUMA, C and STANFIELD, BB. (1990). Induction of somatic sensory inputs to the lateral geniculate nucleus in congenitally blind mice and in phenotypically normal mice. *Neuroscience* 39 (3): 533-545.

- ASCOLI, GA, ALONSO-NANCLARES, L, ANDERSON, SA, BARRIONUEVO, G, BENAVIDES-PICCIONE, R, BURKHALTER, A, BUZSAKI, G, CAULI, B, DEFELIPE, J, FAIREN, A, FELDMEYER, D, FISHELL, G, FREGNAC, Y, FREUND, TF, GARDNER, D, GARDNER, EP, GOLDBERG, JH, HELMSTAEDTER, M, HESTRIN, S, KARUBE, F, KISVARDAY, ZF, LAMBOLEZ, B, LEWIS, DA, MARIN, O, MARKRAM, H, MUNOZ, A, PACKER, A, PETERSEN, CC, ROCKLAND, KS, ROSSIER, J, RUDY, B, SOMOGYI, P, STAIGER, JF, TAMAS, G, THOMSON, AM, TOLEDO-RODRIGUEZ, M, WANG, Y, WEST, DC and YUSTE, R. (2008). Petilla terminology: nomenclature of features of GABAergic interneurons of the cerebral cortex. *Nat Rev Neurosci* 9 (7): 557-568.
- ASHMORE, J and GALE, J. (2000). The cochlea. *Curr Biol* 10 (9): R325-327.
- BAIMBRIDGE, KG, CELIO, MR and ROGERS, JH. (1992). Calcium-binding proteins in the nervous system. *Trends Neurosci* 15 (8): 303-308.
- BANNISTER, AP. (2005). Inter- and intra-laminar connections of pyramidal cells in the neocortex. *Neurosci Res* 53 (2): 95-103.
- BARBADO, MV, BRINON, JG, WERUAGA, E, PORTEROS, A, AREVALO, R, AIJON, J and ALONSO, JR. (2002). Changes in immunoreactivity to calcium-binding proteins in the anterior olfactory nucleus of the rat after neonatal olfactory deprivation. *Exp Neurol* 177 (1): 133-150.
- BARTH, DS, GOLDBERG, N, BRETT, B and DI, S. (1995). The spatiotemporal organization of auditory, visual, and auditory-visual evoked potentials in rat cortex. *Brain Res* 678 (1-2): 177-190.
- BARTOLETTI, A, MEDINI, P, BERARDI, N and MAFFEI, L. (2004). Environmental enrichment prevents effects of dark-rearing in the rat visual cortex. *Nat Neurosci* 7 (3): 215-216.
- BAVELIER, D and NEVILLE, HJ. (2002). Cross-modal plasticity: where and how? *Nat Rev Neurosci* 3 (6): 443-452.
- BEAR, MF, CONNORS, BW and PARADISO, MA. (2007). *Neurosciences : à la découverte du cerveau*. Paris: Éditions Pradel.xiv, 881 p.
- BEAULIEU, C and CYNADER, M. (1990a). Effect of the richness of the environment on neurons in cat visual cortex. I. Receptive field properties. *Brain Res Dev Brain Res* 53 (1): 71-81.

- BEAULIEU, C and CYNADER, M. (1990b). Effect of the richness of the environment on neurons in cat visual cortex. II. Spatial and temporal frequency characteristics. *Brain Res Dev Brain Res* 53 (1): 82-88.
- BEIERLEIN, M, GIBSON, JR and CONNORS, BW. (2000). A network of electrically coupled interneurons drives synchronized inhibition in neocortex. *Nat Neurosci* 3 (9): 904-910.
- BEIERLEIN, M, GIBSON, JR and CONNORS, BW. (2003). Two dynamically distinct inhibitory networks in layer 4 of the neocortex. *J Neurophysiol* 90 (5): 2987-3000.
- BENEVENTO, LA, BAKKUM, BW and COHEN, RS. (1995). gamma-Aminobutyric acid and somatostatin immunoreactivity in the visual cortex of normal and dark-reared rats. *Brain Res* 689 (2): 172-182.
- BERARDI, N, DOMENICI, L, PARISI, V, PIZZORUSSO, T, CELLERINO, A and MAFFEI, L. (1993). Monocular deprivation effects in the rat visual cortex and lateral geniculate nucleus are prevented by nerve growth factor (NGF). I. Visual cortex. *Proc Biol Sci* 251 (1330): 17-23.
- BERG, JM, TYMOCZKO, JL and STRYER, L. (2002). *Biochemistry*. New York: W. H. Freeman and Co. xxxviii, 894, 872 p.
- BERMAN, NJ, DOUGLAS, RJ and MARTIN, KA. (1992). GABA-mediated inhibition in the neural networks of visual cortex. *Prog Brain Res* 90 443-476.
- BHIDE, PG and FROST, DO. (1991). Stages of growth of hamster retinofugal axons: implications for developing axonal pathways with multiple targets. *J Neurosci* 11 (2): 485-504.
- BHIDE, PG and FROST, DO. (1992). Axon substitution in the reorganization of developing neural connections. *Proc Natl Acad Sci U S A* 89 (24): 11847-11851.
- BHIDE, PG and FROST, DO. (1999). Intrinsic determinants of retinal axon collateralization and arborization patterns. *J Comp Neurol* 411 (1): 119-129.
- BISHOP, KM, GOUDREAU, G and O'LEARY, DD. (2000). Regulation of area identity in the mammalian neocortex by *Emx2* and *Pax6*. *Science* 288 (5464): 344-349.
- BIZLEY, JK, NODAL, FR, BAJO, VM, NELKEN, I and KING, AJ. (2007). Physiological and anatomical evidence for multisensory interactions in auditory cortex. *Cereb Cortex* 17 (9): 2172-2189.
- BLAKEMORE, C and COOPER, GF. (1971). Modification of the visual cortex by experience. *Brain Res* 31 (2): 366.

- BLAKEMORE, C and YUN-CHENG, T. (1975). Proceedings: Retinotopic organization in visual cortex and superior colliculus of the golden hamster. *J Physiol* 252 (2): 41P-42P.
- BLASCO-IBANEZ, JM, MARTINEZ-GUIJARRO, FJ and LOPEZ-GARCIA, C. (1994). Changes in GABA and parvalbumin immunoreactivities in the cerebral cortex of lizards after narine occlusion. *Brain Res* 652 (2): 334-340.
- BLUMCKE, I, WERUAGA, E, KASAS, S, HENDRICKSON, AE and CELIO, MR. (1994). Discrete reduction patterns of parvalbumin and calbindin D-28k immunoreactivity in the dorsal lateral geniculate nucleus and the striate cortex of adult macaque monkeys after monocular enucleation. *Vis Neurosci* 11 (1): 1-11.
- BOURNE, JA, WARNER, CE, UPTON, DJ and ROSA, MG. (2007). Chemoarchitecture of the middle temporal visual area in the marmoset monkey (*Callithrix jacchus*): laminar distribution of calcium-binding proteins (calbindin, parvalbumin) and nonphosphorylated neurofilament. *J Comp Neurol* 500 (5): 832-849.
- BRONCHTI, G, HEIL, P, SADKA, R, HESS, A, SCHEICH, H and WOLLBERG, Z. (2002). Auditory activation of "visual" cortical areas in the blind mole rat (*Spalax ehrenbergi*). *Eur J Neurosci* 16 (2): 311-329.
- BRONCHTI, G, HEIL, P, SCHEICH, H and WOLLBERG, Z. (1989). Auditory pathway and auditory activation of primary visual targets in the blind mole rat (*Spalax ehrenbergi*): I. 2-deoxyglucose study of subcortical centers. *J Comp Neurol* 284 (2): 253-274.
- BRONCHTI, G, RADO, R, TERKEL, J and WOLLBERG, Z. (1991). Retinal projections in the blind mole rat: a WGA-HRP tracing study of a natural degeneration. *Brain Res Dev Brain Res* 58 (2): 159-170.
- BRONCHTI, G, SCHONENBERGER, N, WELKER, E and VAN DER LOOS, H. (1992). Barrelfield expansion after neonatal eye removal in mice. *Neuroreport* 3 (6): 489-492.
- BROSCH, M, SELEZNEVA, E and SCHEICH, H. (2005). Nonauditory events of a behavioral procedure activate auditory cortex of highly trained monkeys. *J Neurosci* 25 (29): 6797-6806.
- BUDINGER, E, HEIL, P, HESS, A and SCHEICH, H. (2006). Multisensory processing via early cortical stages: Connections of the primary auditory cortical field with other sensory systems. *Neuroscience* 143 (4): 1065-1083.

- BUDINGER, E, HEIL, P and SCHEICH, H. (2000). Functional organization of auditory cortex in the Mongolian gerbil (*Meriones unguiculatus*). III. Anatomical subdivisions and corticocortical connections. *Eur J Neurosci* 12 (7): 2425-2451.
- CAILLARD, O, MORENO, H, SCHWALLER, B, LLANO, I, CELIO, MR and MARTY, A. (2000). Role of the calcium-binding protein parvalbumin in short-term synaptic plasticity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 97 (24): 13372-13377.
- CALLAWAY, EM. (2004). Feedforward, feedback and inhibitory connections in primate visual cortex. *Neural Netw* 17 (5-6): 625-632.
- CAMPBELL, G and FROST, DO. (1987). Target-controlled differentiation of axon terminals and synaptic organization. *Proc Natl Acad Sci U S A* 84 (19): 6929-6933.
- CAMPBELL, G and FROST, DO. (1988). Synaptic organization of anomalous retinal projections to the somatosensory and auditory thalamus: target-controlled morphogenesis of axon terminals and synaptic glomeruli. *J Comp Neurol* 272 (3): 383-408.
- CARDER, RK, LECLERC, SS and HENDRY, SH. (1996). Regulation of calcium-binding protein immunoreactivity in GABA neurons of macaque primary visual cortex. *Cereb Cortex* 6 (2): 271-287.
- CARRASCO, MM and PALLAS, SL. (2006). Early visual experience prevents but cannot reverse deprivation-induced loss of refinement in adult superior colliculus. *Vis Neurosci* 23 (6): 845-852.
- CARRASCO, MM, RAZAK, KA and PALLAS, SL. (2005). Visual experience is necessary for maintenance but not development of receptive fields in superior colliculus. *J Neurophysiol* 94 (3): 1962-1970.
- CATALANO, SM and SHATZ, CJ. (1998). Activity-dependent cortical target selection by thalamic axons. *Science* 281 (5376): 559-562.
- CAULI, B, AUDINAT, E, LAMBOLEZ, B, ANGULO, MC, ROPERT, N, TSUZUKI, K, HESTRIN, S and ROSSIER, J. (1997). Molecular and physiological diversity of cortical nonpyramidal cells. *J Neurosci* 17 (10): 3894-3906.
- CAULI, B, PORTER, JT, TSUZUKI, K, LAMBOLEZ, B, ROSSIER, J, QUENET, B and AUDINAT, E. (2000). Classification of fusiform neocortical interneurons based on unsupervised clustering. *Proc Natl Acad Sci U S A* 97 (11): 6144-6149.
- CELIO, MR. (1986). Parvalbumin in most gamma-aminobutyric acid-containing neurons of the rat cerebral cortex. *Science* 231 (4741): 995-997.

- CELIO, MR. (1990). Calbindin D-28k and parvalbumin in the rat nervous system. *Neuroscience* 35 (2): 375-475.
- CELIO, MR, SPREAFICO, R, DE BIASI, S and VITELLARO-ZUCCARELLO, L. (1998). Perineuronal nets: past and present. *Trends Neurosci* 21 (12): 510-515.
- CELLERINO, A, MAFFEI, L and DOMENICI, L. (1996). The distribution of brain-derived neurotrophic factor and its receptor trkB in parvalbumin-containing neurons of the rat visual cortex. *Eur J Neurosci* 8 (6): 1190-1197.
- CELLERINO, A, SICILIANO, R, DOMENICI, L and MAFFEI, L. (1992). Parvalbumin immunoreactivity: a reliable marker for the effects of monocular deprivation in the rat visual cortex. *Neuroscience* 51 (4): 749-753.
- CHABOT, N, CHARBONNEAU, V, LARAMÉE, ME, TREMBLAY, R, BOIRE, D and BRONCHTI, G. (2008). Subcortical auditory input to the primary visual cortex in anophthalmic mice. *Neurosci Lett* 433 (2): 129-134.
- CHABOT, N, ROBERT, S, TREMBLAY, R, MICELI, D, BOIRE, D and BRONCHTI, G. (2007). Audition differently activates the visual system in neonatally enucleated mice compared with anophthalmic mutants. *Eur J Neurosci* 26 (8): 2334-2348.
- CHALUPA, LM. (1981). Some observations on the functional organization of the golden hamster's visual system. *Behav Brain Res* 3 (2): 189-200.
- CHALUPA, LM, MORROW, AL and RHOADES, RW. (1978). Behavioral consequences of visual deprivation and restriction in the golden hamster. *Exp Neurol* 61 (2): 442-454.
- CHALUPA, LM and RHOADES, RW. (1978a). Directional selectivity in hamster superior colliculus is modified by strobe-rearing but not by dark-rearing. *Science* 199 (4332): 998-1001.
- CHALUPA, LM and RHOADES, RW. (1978b). Modification of visual response properties in the superior colliculus of the golden hamster following stroboscopic rearing. *J Physiol* 274 571-592.
- CHALUPA, LM and THOMPSON, I. (1980). Retinal ganglion cell projections to the superior colliculus of the hamster demonstrated by the horseradish peroxidase technique. *Neurosci Lett* 19 (1): 13-19.
- CHANG, EF, BAO, S, IMAIZUMI, K, SCHREINER, CE and MERZENICH, MM. (2005). Development of spectral and temporal response selectivity in the auditory cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102 (45): 16460-16465.

- CHARD, PS, BLEAKMAN, D, CHRISTAKOS, S, FULLMER, CS and MILLER, RJ. (1993). Calcium buffering properties of calbindin D28k and parvalbumin in rat sensory neurones. *J Physiol* 472 341-357.
- CHASE, HB. (1944). Studies on an Anophthalmic Strain of Mice. IV. a Second Major Gene for Anophthalmia. *Genetics* 29 (3): 264-269.
- CHASE, HB. (1945). Studies on an Anophthalmic Strain of Mice. V. Associated cranial nerves and brain centers. 83: 12 1- 139. *J. Comp. Neural.* 83 121-139.
- CHATTOPADHYAYA, B, DI CRISTO, G, HIGASHIYAMA, H, KNOTT, GW, KUHLMAN, SJ, WELKER, E and HUANG, ZJ. (2004). Experience and activity-dependent maturation of perisomatic GABAergic innervation in primary visual cortex during a postnatal critical period. *J Neurosci* 24 (43): 9598-9611.
- CHATTOPADHYAYA, B, DI CRISTO, G, WU, CZ, KNOTT, G, KUHLMAN, S, FU, Y, PALMITER, RD and HUANG, ZJ. (2007). GAD67-mediated GABA synthesis and signaling regulate inhibitory synaptic innervation in the visual cortex. *Neuron* 54 (6): 889-903.
- CHAUDHURY, S, NAG, TC and WADHWA, S. (2006). Prenatal acoustic stimulation influences neuronal size and the expression of calcium-binding proteins (calbindin D-28K and parvalbumin) in chick hippocampus. *J Chem Neuroanat* 32 (2-4): 117-126.
- CHAUDHURY, S, NAG, TC and WADHWA, S. (2008). Calbindin D-28K and parvalbumin expression in embryonic chick hippocampus is enhanced by prenatal auditory stimulation. *Brain Res* 1191 96-106.
- CHEBAT, DR, BOIRE, D and PTITO, M. (2006). Development of the commissure of the superior colliculus in the hamster. *J Comp Neurol* 494 (6): 887-902.
- CHEBAT, DR, RAINVILLE, C, KUPERS, R and PTITO, M. (2007). Tactile-'visual' acuity of the tongue in early blind individuals. *Neuroreport* 18 (18): 1901-1904.
- CHIRY, O, TARDIF, E, MAGISTRETTI, PJ and CLARKE, S. (2003). Patterns of calcium-binding proteins support parallel and hierarchical organization of human auditory areas. *Eur J Neurosci* 17 (2): 397-410.
- CHOWDHURY, SA and RASMUSSEN, DD. (2002). Comparison of receptive field expansion produced by GABA(B) and GABA(A) receptor antagonists in raccoon primary somatosensory cortex. *Exp Brain Res* 144 (1): 114-121.

- CHOWDHURY, SA and RASMUSSEN, DD. (2003). Corticocortical inhibition of peripheral inputs within primary somatosensory cortex: the role of GABA(A) and GABA(B) receptors. *J Neurophysiol* 90 (2): 851-856.
- CLANCY, B, DARLINGTON, RB and FINLAY, BL. (2001). Translating developmental time across mammalian species. *Neuroscience* 105 (1): 7-17.
- CLANCY, B, FINLAY, BL, DARLINGTON, RB and ANAND, KJ. (2007). Extrapolating brain development from experimental species to humans. *Neurotoxicology* 28 (5): 931-937.
- CLAVAGNIER, S, FALCHIER, A and KENNEDY, H. (2004). Long-distance feedback projections to area V1: implications for multisensory integration, spatial awareness, and visual consciousness. *Cogn Affect Behav Neurosci* 4 (2): 117-126.
- CLEMO, HR, KENISTON, L and MEREDITH, MA. (2003). A comparison of the distribution of GABA-ergic neurons in cortices representing different sensory modalities. *J Chem Neuroanat* 26 (1): 51-63.
- CONDÉ, F, LUND, JS, JACOBOWITZ, DM, BAIMBRIDGE, KG and LEWIS, DA. (1994). Local circuit neurons immunoreactive for calretinin, calbindin D-28k or parvalbumin in monkey prefrontal cortex: distribution and morphology. *J Comp Neurol* 341 (1): 95-116.
- CONDÉ, F, LUND, JS and LEWIS, DA. (1996). The hierarchical development of monkey visual cortical regions as revealed by the maturation of parvalbumin-immunoreactive neurons. *Brain Res Dev Brain Res* 96 (1-2): 261-276.
- COOGAN, TA and BURKHALTER, A. (1990). Conserved patterns of cortico-cortical connections define areal hierarchy in rat visual cortex. *Exp Brain Res* 80 (1): 49-53.
- COOK, PM, PRUSKY, G and RAMOA, AS. (1999). The role of spontaneous retinal activity before eye opening in the maturation of form and function in the retinogeniculate pathway of the ferret. *Vis Neurosci* 16 (3): 491-501.
- COOLEN, LM, JANSEN, HT, GOODMAN, RL, WOOD, RI and LEHMAN, MN. (1999). A new method for simultaneous demonstration of anterograde and retrograde connections in the brain: co-injections of biotinylated dextran amine and the beta subunit of cholera toxin. *J Neurosci Methods* 91 (1-2): 1-8.
- COOPER, HM, HERBIN, M and NEVO, E. (1993). Visual system of a naturally microphthalmic mammal: the blind mole rat, *Spalax ehrenbergi*. *J Comp Neurol* 328 (3): 313-350.

- CRAIN, BJ and HALL, WC. (1980a). The normal organization of the lateral posterior nucleus of the golden hamster. *J Comp Neurol* 193 (2): 351-370.
- CRAIN, BJ and HALL, WC. (1980b). The organization of afferents to the lateral posterior nucleus in the golden hamster after different combinations of neonatal lesions. *J Comp Neurol* 193 (2): 403-412.
- CRAIN, BJ and HALL, WC. (1980c). The organization of the lateral posterior nucleus of the golden hamster after neonatal superior colliculus lesions. *J Comp Neurol* 193 (2): 383-401.
- CRAIN, BJ and HALL, WC. (1981). The normal organization of the lateral posterior nucleus in the golden hamster and its reorganization after neonatal superior colliculus lesions. *Behav Brain Res* 3 (2): 223-228.
- CREEM, SH and PROFFITT, DR. (2001). Defining the cortical visual systems: "what", "where", and "how". *Acta Psychol (Amst)* 107 (1-3): 43-68.
- CROOK, JM, KISVARDAY, ZF and EYSEL, UT. (1998). Evidence for a contribution of lateral inhibition to orientation tuning and direction selectivity in cat visual cortex: reversible inactivation of functionally characterized sites combined with neuroanatomical tracing techniques. *Eur J Neurosci* 10 (6): 2056-2075.
- CROSSLAND, WJ and UCHWAT, CJ. (1982). Neurogenesis in the central visual pathways of the golden hamster. *Brain Res* 281 (1): 99-103.
- CROWLEY, JC and KATZ, LC. (1999). Development of ocular dominance columns in the absence of retinal input. *Nat Neurosci* 2 (12): 1125-1130.
- CROWLEY, JC and KATZ, LC. (2000). Early development of ocular dominance columns. *Science* 290 (5495): 1321-1324.
- CROWLEY, JC and KATZ, LC. (2002). Ocular dominance development revisited. *Curr Opin Neurobiol* 12 (1): 104-109.
- CRUIKSHANK, SJ, KILLACKEY, HP and METHERATE, R. (2001). Parvalbumin and calbindin are differentially distributed within primary and secondary subregions of the mouse auditory forebrain. *Neuroscience* 105 (3): 553-569.
- CRUIKSHANK, SJ, LEWIS, TJ and CONNORS, BW. (2007). Synaptic basis for intense thalamocortical activation of feedforward inhibitory cells in neocortex. *Nat Neurosci* 10 (4): 462-468.
- DAS, A and GILBERT, CD. (1999). Topography of contextual modulations mediated by short-range interactions in primary visual cortex. *Nature* 399 (6737): 655-661.

- DE VILLERS-SIDANI, E, SIMPSON, KL, LU, YF, LIN, RC and MERZENICH, MM. (2008). Manipulating critical period closure across different sectors of the primary auditory cortex. *Nat Neurosci* 11 (8): 957-965.
- DEFELIPE, J. (1993). Neocortical neuronal diversity: chemical heterogeneity revealed by colocalization studies of classic neurotransmitters, neuropeptides, calcium-binding proteins, and cell surface molecules. *Cereb Cortex* 3 (4): 273-289.
- DEFELIPE, J. (1997). Types of neurons, synaptic connections and chemical characteristics of cells immunoreactive for calbindin-D28K, parvalbumin and calretinin in the neocortex. *J Chem Neuroanat* 14 (1): 1-19.
- DEFELIPE, J. (2002). Cortical interneurons: from Cajal to 2001. *Prog Brain Res* 136 215-238.
- DEFELIPE, J, GONZALEZ-ALBO, MC, DEL RIO, MR and ELSTON, GN. (1999). Distribution and patterns of connectivity of interneurons containing calbindin, calretinin, and parvalbumin in visual areas of the occipital and temporal lobes of the macaque monkey. *J Comp Neurol* 412 (3): 515-526.
- DEHAY, C, GIROUD, P, BERLAND, M, KILLACKEY, H and KENNEDY, H. (1996a). Contribution of thalamic input to the specification of cytoarchitectonic cortical fields in the primate: effects of bilateral enucleation in the fetal monkey on the boundaries, dimensions, and gyrification of striate and extrastriate cortex. *J Comp Neurol* 367 (1): 70-89.
- DEHAY, C, GIROUD, P, BERLAND, M, KILLACKEY, HP and KENNEDY, H. (1996b). Phenotypic characterisation of respecified visual cortex subsequent to prenatal enucleation in the monkey: development of acetylcholinesterase and cytochrome oxidase patterns. *J Comp Neurol* 376 (3): 386-402.
- DEHAY, C, HORSBURGH, G, BERLAND, M, KILLACKEY, H and KENNEDY, H. (1989). Maturation and connectivity of the visual cortex in monkey is altered by prenatal removal of retinal input. *Nature* 337 (6204): 265-267.
- DEHAY, C, HORSBURGH, G, BERLAND, M, KILLACKEY, H and KENNEDY, H. (1991). The effects of bilateral enucleation in the primate fetus on the parcellation of visual cortex. *Brain Res Dev Brain Res* 62 (1): 137-141.
- DEL RIO, JA, DE LECEA, L, FERRER, I and SORIANO, E. (1994). The development of parvalbumin-immunoreactivity in the neocortex of the mouse. *Brain Res Dev Brain Res* 81 (2): 247-259.

- DEL RIO, JA, SORIANO, E and FERRER, I. (1992). Development of GABA-immunoreactivity in the neocortex of the mouse. *J Comp Neurol* 326 (4): 501-526.
- DEMEULEMEESTER, H, ARCKENS, L, VANDESANDE, F, ORBAN, GA, HEIZMANN, CW and POCHE, R. (1991). Calcium binding proteins and neuropeptides as molecular markers of GABAergic interneurons in the cat visual cortex. *Exp Brain Res* 84 (3): 538-544.
- DEMEULEMEESTER, H, VANDESANDE, F, ORBAN, GA, HEIZMANN, CW and POCHE, R. (1989). Calbindin D-28K and parvalbumin immunoreactivity is confined to two separate neuronal subpopulations in the cat visual cortex, whereas partial coexistence is shown in the dorsal lateral geniculate nucleus. *Neurosci Lett* 99 (1-2): 6-11.
- DESGENT, S, BOIRE, D and PTITO, M. (2005). Distribution of calcium binding proteins in visual and auditory cortices of hamsters. *Exp Brain Res* 163 (2): 159-172.
- DI CRISTO, G. (2007). Development of cortical GABAergic circuits and its implications for neurodevelopmental disorders. *Clin Genet* 72 (1): 1-8.
- DI CRISTO, G, CHATTOPADHYAYA, B, KUHLMAN, SJ, FU, Y, BELANGER, MC, WU, CZ, RUTISHAUSER, U, MAFFEI, L and HUANG, ZJ. (2007). Activity-dependent PSA expression regulates inhibitory maturation and onset of critical period plasticity. *Nat Neurosci* 10 (12): 1569-1577.
- DIAMOND, MC. (2001). Response of the brain to enrichment. *An Acad Bras Cienc* 73 (2): 211-220.
- DIAMOND, MC, GREER, ER, YORK, A, LEWIS, D, BARTON, T and LIN, J. (1987). Rat cortical morphology following crowded-enriched living conditions. *Exp Neurol* 96 (2): 241-247.
- DONOGHUE, MJ and RAKIC, P. (1999). Molecular evidence for the early specification of presumptive functional domains in the embryonic primate cerebral cortex. *J Neurosci* 19 (14): 5967-5979.
- DORON, N and WOLLBERG, Z. (1994). Cross-modal neuroplasticity in the blind mole rat *Spalax ehrenbergi*: a WGA-HRP tracing study. *Neuroreport* 5 (18): 2697-2701.
- DOUCET, ME, GUILLEMOT, JP, LASSONDE, M, GAGNE, JP, LECLERC, C and LEPORE, F. (2005). Blind subjects process auditory spectral cues more efficiently than sighted individuals. *Exp Brain Res* 160 (2): 194-202.

- DOUGLAS, RJ and MARTIN, KA. (2004). Neuronal circuits of the neocortex. *Annu Rev Neurosci* 27 419-451.
- DREHER, B, SEFTON, AJ, NI, SY and NISBETT, G. (1985). The morphology, number, distribution and central projections of Class I retinal ganglion cells in albino and hooded rats. *Brain Behav Evol* 26 (1): 10-48.
- DRIVER, J and NOESSELT, T. (2008). Multisensory interplay reveals crossmodal influences on 'sensory-specific' brain regions, neural responses, and judgments. *Neuron* 57 (1): 11-23.
- DURSTELER, MR, BLAKEMORE, C and GAREY, LJ. (1979). Projections to the visual cortex in the golden hamster. *J Comp Neurol* 183 (1): 185-204.
- DYKES, RW. (1997). Mechanisms controlling neuronal plasticity in somatosensory cortex. *Can J Physiol Pharmacol* 75 (5): 535-545.
- DYKES, RW, LANDRY, P, METHERATE, R and HICKS, TP. (1984). Functional role of GABA in cat primary somatosensory cortex: shaping receptive fields of cortical neurons. *J Neurophysiol* 52 (6): 1066-1093.
- ELSTON, GN. (2002). Cortical heterogeneity: implications for visual processing and polysensory integration. *J Neurocytol* 31 (3-5): 317-335.
- ELSTON, GN and GONZALEZ-ALBO, MC. (2003). Parvalbumin-, calbindin-, and calretinin-immunoreactive neurons in the prefrontal cortex of the owl monkey (*Aotus trivirgatus*): a standardized quantitative comparison with sensory and motor areas. *Brain Behav Evol* 62 (1): 19-30.
- EMERSON, VF, CHALUPA, LM, THOMPSON, ID and TALBOT, RJ. (1982). Behavioural, physiological, and anatomical consequences of monocular deprivation in the golden hamster (*Mesocricetus auratus*). *Exp Brain Res* 45 (1-2): 168-178.
- FAGIOLINI, M, FRITSCHY, JM, LOW, K, MOHLER, H, RUDOLPH, U and HENSCH, TK. (2004). Specific GABAA circuits for visual cortical plasticity. *Science* 303 (5664): 1681-1683.
- FAGIOLINI, M and HENSCH, TK. (2000). Inhibitory threshold for critical-period activation in primary visual cortex. *Nature* 404 (6774): 183-186.
- FAIREN, A. (2007). Cajal and Lorente de No on cortical interneurons: coincidences and progress. *Brain Res Rev* 55 (2): 430-444.
- FALCHIER, A, CLAVAGNIER, S, BARONE, P and KENNEDY, H. (2002). Anatomical evidence of multimodal integration in primate striate cortex. *J Neurosci* 22 (13): 5749-5759.

- FELLEMAN, DJ and VAN ESSEN, DC. (1991). Distributed hierarchical processing in the primate cerebral cortex. *Cereb Cortex* 1 (1): 1-47.
- FINLAY, BL, SENGELAUB, DR, BERG, AT and CAIRNS, SJ. (1980). A neuroethological approach to hamster vision. *Behav Brain Res* 1 (6): 479-496.
- FINLAY, BL, WILSON, KG and SCHNEIDER, GE. (1979). Anomalous ipsilateral retinotectal projections in Syrian hamsters with early lesions: topography and functional capacity. *J Comp Neurol* 183 (4): 721-740.
- FISHMAN, MC and MICHAEL, P. (1973). Integration of auditory information in the cat's visual cortex. *Vision Res* 13 (8): 1415-1419.
- FONSECA, M, DEL RIO, JA, MARTINEZ, A, GOMEZ, S and SORIANO, E. (1995). Development of calretinin immunoreactivity in the neocortex of the rat. *J Comp Neurol* 361 (1): 177-192.
- FRIAUF, E and LOHMANN, C. (1999). Development of auditory brainstem circuitry. Activity-dependent and activity-independent processes. *Cell Tissue Res* 297 (2): 187-195.
- FROST, DO. (1981). Orderly anomalous retinal projections to the medial geniculate, ventrobasal, and lateral posterior nuclei of the hamster. *J Comp Neurol* 203 (2): 227-256.
- FROST, DO. (1982). Anomalous visual connections to somatosensory and auditory systems following brain lesions in early life. *Brain Res* 255 (4): 627-635.
- FROST, DO. (1984). Axonal growth and target selection during development: retinal projections to the ventrobasal complex and other "nonvisual" structures in neonatal Syrian hamsters. *J Comp Neurol* 230 (4): 576-592.
- FROST, DO. (1986). Development of anomalous retinal projections to nonvisual thalamic nuclei in Syrian hamsters: a quantitative study. *J Comp Neurol* 252 (1): 95-105.
- FROST, DO. (1990). Sensory processing by novel, experimentally induced cross-modal circuits. *Ann N Y Acad Sci* 608 92-109; discussion 109-112.
- FROST, DO. (1999). Functional organization of surgically created visual circuits. *Restor Neurol Neurosci* 15 (2-3): 107-113.
- FROST, DO. (2001). BDNF/trkB signaling in the developmental sculpting of visual connections. *Prog Brain Res* 134 35-49.

- FROST, DO, BOIRE, D, GINGRAS, G and PTITO, M. (2000). Surgically created neural pathways mediate visual pattern discrimination. *Proc Natl Acad Sci U S A* 97 (20): 11068-11073.
- FROST, DO and METIN, C. (1985). Induction of functional retinal projections to the somatosensory system. *Nature* 317 (6033): 162-164.
- FROST, DO and SCHNEIDER, GE. (1979). Plasticity of retinofugal projections after partial lesions of the retina in newborn Syrian hamsters. *J Comp Neurol* 185 (3): 517-567.
- FROST, DO, SO, KF and SCHNEIDER, GE. (1979). Postnatal development of retinal projections in Syrian hamsters: a study using autoradiographic and anterograde degeneration techniques. *Neuroscience* 4 (11): 1649-1677.
- FUKUDA, T and KOSAKA, T. (2003). Ultrastructural study of gap junctions between dendrites of parvalbumin-containing GABAergic neurons in various neocortical areas of the adult rat. *Neuroscience* 120 (1): 5-20.
- FUKUDA, T, KOSAKA, T, SINGER, W and GALUSKE, RA. (2006). Gap junctions among dendrites of cortical GABAergic neurons establish a dense and widespread intercolumnar network. *J Neurosci* 26 (13): 3434-3443.
- GABBOTT, PL and BACON, SJ. (1996a). Local circuit neurons in the medial prefrontal cortex (areas 24a,b,c, 25 and 32) in the monkey: I. Cell morphology and morphometrics. *J Comp Neurol* 364 (4): 567-608.
- GABBOTT, PL and BACON, SJ. (1996b). Local circuit neurons in the medial prefrontal cortex (areas 24a,b,c, 25 and 32) in the monkey: II. Quantitative areal and laminar distributions. *J Comp Neurol* 364 (4): 609-636.
- GALARRETA, M and HESTRIN, S. (2001). Electrical synapses between GABA-releasing interneurons. *Nat Rev Neurosci* 2 (6): 425-433.
- GAO, WJ, NEWMAN, DE, WORMINGTON, AB and PALLAS, SL. (1999). Development of inhibitory circuitry in visual and auditory cortex of postnatal ferrets: immunocytochemical localization of GABAergic neurons. *J Comp Neurol* 409 (2): 261-273.
- GAO, WJ and PALLAS, SL. (1999). Cross-modal reorganization of horizontal connectivity in auditory cortex without altering thalamocortical projections. *J Neurosci* 19 (18): 7940-7950.

- GAO, WJ, WORMINGTON, AB, NEWMAN, DE and PALLAS, SL. (2000). Development of inhibitory circuitry in visual and auditory cortex of postnatal ferrets: immunocytochemical localization of calbindin- and parvalbumin-containing neurons. *J Comp Neurol* 422 (1): 140-157.
- GHAZANFAR, AA and SCHROEDER, CE. (2006). Is neocortex essentially multisensory? *Trends Cogn Sci* 10 (6): 278-285.
- GIANFRANCESCHI, L, SICILIANO, R, WALLS, J, MORALES, B, KIRKWOOD, A, HUANG, ZJ, TONEGAWA, S and MAFFEI, L. (2003). Visual cortex is rescued from the effects of dark rearing by overexpression of BDNF. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100 (21): 12486-12491.
- GIRMAN, SV, SAUVE, Y and LUND, RD. (1999). Receptive field properties of single neurons in rat primary visual cortex. *J Neurophysiol* 82 (1): 301-311.
- GLEZER, II, HOF, PR, LERANTH, C and MORGANE, PJ. (1993). Calcium-binding protein-containing neuronal populations in mammalian visual cortex: a comparative study in whales, insectivores, bats, rodents, and primates. *Cereb Cortex* 3 (3): 249-272.
- GLEZER, II, HOF, PR and MORGANE, PJ. (1998). Comparative analysis of calcium-binding protein-immunoreactive neuronal populations in the auditory and visual systems of the bottlenose dolphin (*Tursiops truncatus*) and the macaque monkey (*Macaca fascicularis*). *J Chem Neuroanat* 15 (4): 203-237.
- GODEMENT, P, SAILLOUR, P and IMBERT, M. (1979). Thalamic afferents to the visual cortex in congenitally anophthalmic mice. *Neurosci Lett* 13 (3): 271-278.
- GOLDREICH, D and KANICS, IM. (2003). Tactile acuity is enhanced in blindness. *J Neurosci* 23 (8): 3439-3445.
- GONCHAR, Y and BURKHALTER, A. (1997). Three distinct families of GABAergic neurons in rat visual cortex. *Cereb Cortex* 7 (4): 347-358.
- GONCHAR, Y and BURKHALTER, A. (1999). Connectivity of GABAergic calretinin-immunoreactive neurons in rat primary visual cortex. *Cereb Cortex* 9 (7): 683-696.
- GONCHAR, Y and BURKHALTER, A. (2003). Distinct GABAergic targets of feedforward and feedback connections between lower and higher areas of rat visual cortex. *J Neurosci* 23 (34): 10904-10912.

- GONCHAR, Y, WANG, Q and BURKHALTER, A. (2007). Multiple distinct subtypes of GABAergic neurons in mouse visual cortex identified by triple immunostaining. *Front Neuroanat* 1 3.
- GOODALE, MA and MILNER, AD. (1992). Separate visual pathways for perception and action. *Trends Neurosci* 15 (1): 20-25.
- GOODALE, MA and WESTWOOD, DA. (2004). An evolving view of duplex vision: separate but interacting cortical pathways for perception and action. *Curr Opin Neurobiol* 14 (2): 203-211.
- GOODCHILD, AK and MARTIN, PR. (1998). The distribution of calcium-binding proteins in the lateral geniculate nucleus and visual cortex of a New World monkey, the marmoset, *Callithrix jacchus*. *Vis Neurosci* 15 (4): 625-642.
- GORBA, T, KLOSTERMANN, O and WAHLE, P. (1999). Development of neuronal activity and activity-dependent expression of brain-derived neurotrophic factor mRNA in organotypic cultures of rat visual cortex. *Cereb Cortex* 9 (8): 864-877.
- GORBA, T and WAHLE, P. (1999). Expression of TrkB and TrkC but not BDNF mRNA in neurochemically identified interneurons in rat visual cortex in vivo and in organotypic cultures. *Eur J Neurosci* 11 (4): 1179-1190.
- GORDON, JA and STRYKER, MP. (1996). Experience-dependent plasticity of binocular responses in the primary visual cortex of the mouse. *J Neurosci* 16 (10): 3274-3286.
- GOUGOUX, F, LEPORE, F, LASSONDE, M, VOSS, P, ZATORRE, RJ and BELIN, P. (2004). Neuropsychology: pitch discrimination in the early blind. *Nature* 430 (6997): 309.
- GRABERT, J and WAHLE, P. (2008). Visual experience regulates Kv3.1b and Kv3.2 expression in developing rat visual cortex. *Neuroscience*.
- GREINER, JV and WEIDMAN, TA. (1978). Development of the hamster retina: a morphologic study. *Am J Vet Res* 39 (4): 665-670.
- GROVE, EA and FUKUCHI-SHIMOGORI, T. (2003). Generating the cerebral cortical area map. *Annu Rev Neurosci* 26 355-380.
- GUILLERY, RW, OMBRELLARO, M and LAMANTIA, AL. (1985). The organization of the lateral geniculate nucleus and of the geniculocortical pathway that develops without retinal afferents. *Brain Res* 352 (2): 221-233.
- GUILLERY, RW and SHERMAN, SM. (2002). Thalamic relay functions and their role in corticocortical communication: generalizations from the visual system. *Neuron* 33 (2): 163-175.

- GUPTA, A, WANG, Y and MARKRAM, H. (2000). Organizing principles for a diversity of GABAergic interneurons and synapses in the neocortex. *Science* 287 (5451): 273-278.
- HADA, Y, YAMADA, Y, IMAMURA, K, MATAGA, N, WATANABE, Y and YAMAMOTO, M. (1999). Effects of monocular enucleation on parvalbumin in rat visual system during postnatal development. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 40 (11): 2535-2545.
- HALL, AJ and LOMBER, SG. (2008). Auditory cortex projections target the peripheral field representation of primary visual cortex. *Exp Brain Res*.
- HAMASAKI, T, LEINGARTNER, A, RINGSTEDT, T and O'LEARY, DD. (2004). EMX2 regulates sizes and positioning of the primary sensory and motor areas in neocortex by direct specification of cortical progenitors. *Neuron* 43 (3): 359-372.
- HANGANU, IL, BEN-ARI, Y and KHAZIPOV, R. (2006). Retinal waves trigger spindle bursts in the neonatal rat visual cortex. *J Neurosci* 26 (25): 6728-6736.
- HANOVER, JL, HUANG, ZJ, TONEGAWA, S and STRYKER, MP. (1999). Brain-derived neurotrophic factor overexpression induces precocious critical period in mouse visual cortex. *J Neurosci* 19 (22): RC40.
- HATA, Y, TSUMOTO, T and STRYKER, MP. (1999). Selective pruning of more active afferents when cat visual cortex is pharmacologically inhibited. *Neuron* 22 (2): 375-381.
- HEDIN-PEREIRA, C, LENT, R and JHAVERI, S. (1988). The development of callosal and corticocortical innervation in the neocortex of the hamster. *Braz J Med Biol Res* 21 (3): 499-502.
- HEIL, P, BRONCHTI, G, WOLLBERG, Z and SCHEICH, H. (1991). Invasion of visual cortex by the auditory system in the naturally blind mole rat. *Neuroreport* 2 (12): 735-738.
- HENDRICKSON, AE, VAN BREDERODE, JF, MULLIGAN, KA and CELIO, MR. (1991). Development of the calcium-binding protein parvalbumin and calbindin in monkey striate cortex. *J Comp Neurol* 307 (4): 626-646.
- HENDRY, SH, FUCHS, J, DEBLAS, AL and JONES, EG. (1990). Distribution and plasticity of immunocytochemically localized GABAA receptors in adult monkey visual cortex. *J Neurosci* 10 (7): 2438-2450.

- HENDRY, SH, HUNTSMAN, MM, VINUELA, A, MOHLER, H, DE BLAS, AL and JONES, EG. (1994). GABAA receptor subunit immunoreactivity in primate visual cortex: distribution in macaques and humans and regulation by visual input in adulthood. *J Neurosci* 14 (4): 2383-2401.
- HENDRY, SH and JONES, EG. (1986). Reduction in number of immunostained GABAergic neurones in deprived-eye dominance columns of monkey area 17. *Nature* 320 (6064): 750-753.
- HENDRY, SH and JONES, EG. (1988). Activity-dependent regulation of GABA expression in the visual cortex of adult monkeys. *Neuron* 1 (8): 701-712.
- HENDRY, SH, JONES, EG, DEFELIPE, J, SCHMECHEL, D, BRANDON, C and EMSON, PC. (1984a). Neuropeptide-containing neurons of the cerebral cortex are also GABAergic. *Proc Natl Acad Sci U S A* 81 (20): 6526-6530.
- HENDRY, SH, JONES, EG and EMSON, PC. (1984b). Morphology, distribution, and synaptic relations of somatostatin- and neuropeptide Y-immunoreactive neurons in rat and monkey neocortex. *J Neurosci* 4 (10): 2497-2517.
- HENDRY, SH, JONES, EG, EMSON, PC, LAWSON, DE, HEIZMANN, CW and STREIT, P. (1989). Two classes of cortical GABA neurons defined by differential calcium binding protein immunoreactivities. *Exp Brain Res* 76 (2): 467-472.
- HENDRY, SH and MILLER, KL. (1996). Selective expression and rapid regulation of GABAA receptor subunits in geniculocortical neurons of macaque dorsal lateral geniculate nucleus. *Vis Neurosci* 13 (2): 223-235.
- HENDRY, SH, SCHWARK, HD, JONES, EG and YAN, J. (1987). Numbers and proportions of GABA-immunoreactive neurons in different areas of monkey cerebral cortex. *J Neurosci* 7 (5): 1503-1519.
- HENSCH, TK. (2005). Critical period plasticity in local cortical circuits. *Nat Rev Neurosci* 6 (11): 877-888.
- HENSCH, TK and FAGIOLINI, M. (2005). Excitatory-inhibitory balance and critical period plasticity in developing visual cortex. *Prog Brain Res* 147 115-124.
- HENSCH, TK, FAGIOLINI, M, MATAGA, N, STRYKER, MP, BAEKKESKOV, S and KASH, SF. (1998). Local GABA circuit control of experience-dependent plasticity in developing visual cortex. *Science* 282 (5393): 1504-1508.

- HENSCH, TK and STRYKER, MP. (2004). Columnar architecture sculpted by GABA circuits in developing cat visual cortex. *Science* 303 (5664): 1678-1681.
- HERRMANN, K and SHATZ, CJ. (1995). Blockade of action potential activity alters initial arborization of thalamic axons within cortical layer 4. *Proc Natl Acad Sci U S A* 92 (24): 11244-11248.
- HEUMANN, D and RABINOWICZ, T. (1982). Postnatal development of the visual cortex of the mouse after enucleation at birth. *Exp Brain Res* 46 (1): 99-106.
- HOF, PR, GLEZER, II, CONDE, F, FLAGG, RA, RUBIN, MB, NIMCHINSKY, EA and VOGT WEISENHORN, DM. (1999). Cellular distribution of the calcium-binding proteins parvalbumin, calbindin, and calretinin in the neocortex of mammals: phylogenetic and developmental patterns. *J Chem Neuroanat* 16 (2): 77-116.
- HOF, PR, GLEZER, II, NIMCHINSKY, EA and ERWIN, JM. (2000). Neurochemical and cellular specializations in the mammalian neocortex reflect phylogenetic relationships: evidence from primates, cetaceans, and artiodactyls. *Brain Behav Evol* 55 (6): 300-310.
- HOFFMAN, RA, MAGALHAES, H and ROBINSON, PF. (1968). *The golden hamster : its biology and use in medical research.* [Ames,,: Iowa State Univ. Press.545 p.
- HOGAN, D and BERMAN, NE. (1994). The development of parvalbumin and calbindin-D28k immunoreactive interneurons in kitten visual cortical areas. *Brain Res Dev Brain Res* 77 (1): 1-21.
- HORNG, SH and SUR, M. (2006). Visual activity and cortical rewiring: activity-dependent plasticity of cortical networks. *Prog Brain Res* 157 3-11.
- HSIAO, K. (1984). Bilateral branching contributes minimally to the enhanced ipsilateral projection in monocular Syrian golden hamsters. *J Neurosci* 4 (2): 368-373.
- HSIAO, K, SACHS, GM and SCHNEIDER, GE. (1984). A minute fraction of Syrian golden hamster retinal ganglion cells project bilaterally. *J Neurosci* 4 (2): 359-367.
- HUANG, ZJ and DI CRISTO, G. (2008). Time to change: retina sends a messenger to promote plasticity in visual cortex. *Neuron* 59 (3): 355-358.
- HUANG, ZJ, DI CRISTO, G and ANGO, F. (2007). Development of GABA innervation in the cerebral and cerebellar cortices. *Nat Rev Neurosci* 8 (9): 673-686.

- HUANG, ZJ, KIRKWOOD, A, PIZZORUSSO, T, PORCIATTI, V, MORALES, B, BEAR, MF, MAFFEI, L and TONEGAWA, S. (1999). BDNF regulates the maturation of inhibition and the critical period of plasticity in mouse visual cortex. *Cell* 98 (6): 739-755.
- HUBEL, DH and WIESEL, TN. (1965). Receptive Fields and Functional Architecture in Two Nonstriate Visual Areas (18 and 19) of the Cat. *J Neurophysiol* 28 229-289.
- HUBEL, DH and WIESEL, TN. (1968). Receptive fields and functional architecture of monkey striate cortex. *J Physiol* 195 (1): 215-243.
- HUBERMAN, AD. (2007). Mechanisms of eye-specific visual circuit development. *Curr Opin Neurobiol* 17 (1): 73-80.
- HUBERMAN, AD, SPEER, CM and CHAPMAN, B. (2006). Spontaneous retinal activity mediates development of ocular dominance columns and binocular receptive fields in v1. *Neuron* 52 (2): 247-254.
- HUFFMAN, KJ, GAREL, S and RUBENSTEIN, JL. (2004). Fgf8 regulates the development of intra-neocortical projections. *J Neurosci* 24 (41): 8917-8923.
- HUFFMAN, KJ, MOLNAR, Z, VAN DELLEN, A, KAHN, DM, BLAKEMORE, C and KRUBITZER, L. (1999). Formation of cortical fields on a reduced cortical sheet. *J Neurosci* 19 (22): 9939-9952.
- HUNT, DL, KING, B, KAHN, DM, YAMOA, EN, SHULL, GE and KRUBITZER, L. (2005). Aberrant retinal projections in congenitally deaf mice: how are phenotypic characteristics specified in development and evolution? *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol* 287 (1): 1051-1066.
- HUNT, DL, YAMOA, EN and KRUBITZER, L. (2006). Multisensory plasticity in congenitally deaf mice: how are cortical areas functionally specified? *Neuroscience* 139 (4): 1507-1524.
- INNOCENTI, GM, BERBEL, P and CLARKE, S. (1988). Development of projections from auditory to visual areas in the cat. *J Comp Neurol* 272 (2): 242-259.
- INSAUSTI, R, BLAKEMORE, C and COWAN, WM. (1985). Postnatal development of the ipsilateral retinocollicular projection and the effects of unilateral enucleation in the golden hamster. *J Comp Neurol* 234 (3): 393-409.
- ITAMI, C, KIMURA, F and NAKAMURA, S. (2007). Brain-derived neurotrophic factor regulates the maturation of layer 4 fast-spiking cells after the second postnatal week in the developing barrel cortex. *J Neurosci* 27 (9): 2241-2252.

- IWAI, Y, FAGIOLINI, M, OBATA, K and HENSCH, TK. (2003). Rapid critical period induction by tonic inhibition in visual cortex. *J Neurosci* 23 (17): 6695-6702.
- IZRAELI, R, KOAY, G, LAMISH, M, HEICKLEN-KLEIN, AJ, HEFFNER, HE, HEFFNER, RS and WOLLBERG, Z. (2002). Cross-modal neuroplasticity in neonatally enucleated hamsters: structure, electrophysiology and behaviour. *Eur J Neurosci* 15 (4): 693-712.
- JHAVERI, S, ERZURUMLU, RS and SCHNEIDER, GE. (1996). The optic tract in embryonic hamsters: fasciculation, defasciculation, and other rearrangements of retinal axons. *Vis Neurosci* 13 (2): 359-374.
- JIANG, B, HUANG, ZJ, MORALES, B and KIRKWOOD, A. (2005). Maturation of GABAergic transmission and the timing of plasticity in visual cortex. *Brain Res Brain Res Rev* 50 (1): 126-133.
- JIANG, H, LEPORE, F, PTITO, M and GUILLEMOT, JP. (1994a). Sensory interactions in the anterior ectosylvian cortex of cats. *Exp Brain Res* 101 (3): 385-396.
- JIANG, H, LEPORE, F, PTITO, M and GUILLEMOT, JP. (1994b). Sensory modality distribution in the anterior ectosylvian cortex (AEC) of cats. *Exp Brain Res* 97 (3): 404-414.
- JIAO, Y, ZHANG, C, YANAGAWA, Y and SUN, QQ. (2006). Major effects of sensory experiences on the neocortical inhibitory circuits. *J Neurosci* 26 (34): 8691-8701.
- JOHNSON, RR and BURKHALTER, A. (1996). Microcircuitry of forward and feedback connections within rat visual cortex. *J Comp Neurol* 368 (3): 383-398.
- JONES, EG. (1993). GABAergic neurons and their role in cortical plasticity in primates. *Cereb Cortex* 3 (5): 361-372.
- JONES, EG. (2000). Cortical and subcortical contributions to activity-dependent plasticity in primate somatosensory cortex. *Annu Rev Neurosci* 23 1-37.
- JONES, EG, DELL'ANNA, ME, MOLINARI, M, RAUSELL, E and HASHIKAWA, T. (1995). Subdivisions of macaque monkey auditory cortex revealed by calcium-binding protein immunoreactivity. *J Comp Neurol* 362 (2): 153-170.
- JOUVENCEAU, A, POTIER, B, BATTINI, R, FERRARI, S, DUTAR, P and BILLARD, JM. (1999). Glutamatergic synaptic responses and long-term potentiation are impaired in the CA1 hippocampal area of calbindin D(28k)-deficient mice. *Synapse* 33 (3): 172-180.

- JOUVENCEAU, A, POTIER, B, POINDESSOUS-JAZAT, F, DUTAR, P, SLAMA, A, EPELBAUM, J and BILLARD, JM. (2002). Decrease in calbindin content significantly alters LTP but not NMDA receptor and calcium channel properties. *Neuropharmacology* 42 (4): 444-458.
- KAAS, JH. (1987). The organization of neocortex in mammals: implications for theories of brain function. *Annu Rev Psychol* 38 129-151.
- KAAS, JH. (2006). Evolution of the neocortex. *Curr Biol* 16 (21): R910-914.
- KACZMAREK, L and CHAUDHURI, A. (1997). Sensory regulation of immediate-early gene expression in mammalian visual cortex: implications for functional mapping and neural plasticity. *Brain Res Brain Res Rev* 23 (3): 237-256.
- KAHN, DM and KRUBITZER, L. (2002). Massive cross-modal cortical plasticity and the emergence of a new cortical area in developmentally blind mammals. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99 (17): 11429-11434.
- KAISERMAN-ABRAMOF, IR. (1979). Quantitative comparison of spines in layer V neurons of the striate cortex in anophthalmic mutant and normal mice. *Brain Res* 179 (2): 385-389.
- KAISERMAN-ABRAMOF, IR, GRAYBIEL, AM and NAUTA, WJ. (1980). The thalamic projection to cortical area 17 in a congenitally anophthalmic mouse strain. *Neuroscience* 5 (1): 41-52.
- KALIL, RE and SCHNEIDER, GE. (1975). Abnormal synaptic connections of the optic tract in the thalamus after midbrain lesions in newborn hamsters. *Brain Res* 100 (3): 690-698.
- KANDEL, ER, SCHWARTZ, JH and JESSELL, TM. (2000). Principles of neural science. New York ; Montréal: McGraw-Hill, Health Professions Division.xli, 1414 p.
- KARLEN, SJ, KAHN, DM and KRUBITZER, L. (2006). Early blindness results in abnormal corticocortical and thalamocortical connections. *Neuroscience* 142 (3): 843-858.
- KARLEN, SJ and KRUBITZER, L. (2008). Effects of Bilateral Eucleation on the Size of Visual and Nonvisual Areas of the Brain. *Cereb Cortex*.
- KATAGIRI, H, FAGIOLINI, M and HENSCH, TK. (2007). Optimization of somatic inhibition at critical period onset in mouse visual cortex. *Neuron* 53 (6): 805-812.

- KATZ, LC and SHATZ, CJ. (1996). Synaptic activity and the construction of cortical circuits. *Science* 274 (5290): 1133-1138.
- KAWAGUCHI, Y. (1993). Physiological, morphological, and histochemical characterization of three classes of interneurons in rat neostriatum. *J Neurosci* 13 (11): 4908-4923.
- KAWAGUCHI, Y. (1995). Physiological subgroups of nonpyramidal cells with specific morphological characteristics in layer II/III of rat frontal cortex. *J Neurosci* 15 (4): 2638-2655.
- KAWAGUCHI, Y, KATSUMARU, H, KOSAKA, T, HEIZMANN, CW and HAMA, K. (1987). Fast spiking cells in rat hippocampus (CA1 region) contain the calcium-binding protein parvalbumin. *Brain Res* 416 (2): 369-374.
- KAWAGUCHI, Y and KONDO, S. (2002). Parvalbumin, somatostatin and cholecystokinin as chemical markers for specific GABAergic interneuron types in the rat frontal cortex. *J Neurocytol* 31 (3-5): 277-287.
- KAWAGUCHI, Y and KUBOTA, Y. (1993). Correlation of physiological subgroupings of nonpyramidal cells with parvalbumin- and calbindinD28k-immunoreactive neurons in layer V of rat frontal cortex. *J Neurophysiol* 70 (1): 387-396.
- KAWAGUCHI, Y and KUBOTA, Y. (1996). Physiological and morphological identification of somatostatin- or vasoactive intestinal polypeptide-containing cells among GABAergic cell subtypes in rat frontal cortex. *J Neurosci* 16 (8): 2701-2715.
- KAWAGUCHI, Y and KUBOTA, Y. (1997). GABAergic cell subtypes and their synaptic connections in rat frontal cortex. *Cereb Cortex* 7 (6): 476-486.
- KAWASAKI, H, NAKAYAMA, S and KRETSINGER, RH. (1998). Classification and evolution of EF-hand proteins. *Biometals* 11 (4): 277-295.
- KAYSER, C and LOGOTHETIS, NK. (2007). Do early sensory cortices integrate cross-modal information? *Brain Struct Funct* 212 (2): 121-132.
- KHAZIPOV, R and LUHMANN, HJ. (2006). Early patterns of electrical activity in the developing cerebral cortex of humans and rodents. *Trends Neurosci* 29 (7): 414-418.
- KING, AJ and SCHNUPP, JW. (2007). The auditory cortex. *Curr Biol* 17 (7): R236-239.
- KINGSBURY, MA and FINLAY, BL. (2001). The cortex in multidimensional space: where do cortical areas come from? *Developmental Science* 4 (2): 125-142.

- KINGSBURY, MA, LETTMAN, NA and FINLAY, BL. (2002). Reduction of early thalamic input alters adult corticocortical connectivity. *Brain Res Dev Brain Res* 138 (1): 35-43.
- KISER, PJ, COOPER, NG and MOWER, GD. (1998). Expression of two forms of glutamic acid decarboxylase (GAD67 and GAD65) during postnatal development of rat somatosensory barrel cortex. *J Comp Neurol* 402 (1): 62-74.
- KLAUSBERGER, T, ROBERTS, JD and SOMOGYI, P. (2002). Cell type- and input-specific differences in the number and subtypes of synaptic GABA(A) receptors in the hippocampus. *J Neurosci* 22 (7): 2513-2521.
- KNOTT, GW, QUAIRIAUX, C, GENOUD, C and WELKER, E. (2002). Formation of dendritic spines with GABAergic synapses induced by whisker stimulation in adult mice. *Neuron* 34 (2): 265-273.
- KOHARA, K, KITAMURA, A, MORISHIMA, M and TSUMOTO, T. (2001). Activity-dependent transfer of brain-derived neurotrophic factor to postsynaptic neurons. *Science* 291 (5512): 2419-2423.
- KOLB, B and WHISHAW, IQ. (2002). *Cerveau & comportement*. Paris: De Boeck.xxii, 646 p.
- KORTE, M and RAUSCHECKER, JP. (1993). Auditory spatial tuning of cortical neurons is sharpened in cats with early blindness. *J Neurophysiol* 70 (4): 1717-1721.
- KRUBITZER, L. (1995). The organization of neocortex in mammals: are species differences really so different? *Trends Neurosci* 18 (9): 408-417.
- KRUBITZER, L. (2007). The magnificent compromise: cortical field evolution in mammals. *Neuron* 56 (2): 201-208.
- KRUBITZER, L and HUFFMAN, KJ. (2000). Arealization of the neocortex in mammals: genetic and epigenetic contributions to the phenotype. *Brain Behav Evol* 55 (6): 322-335.
- KRUBITZER, L and KAAS, J. (2005). The evolution of the neocortex in mammals: how is phenotypic diversity generated? *Curr Opin Neurobiol* 15 (4): 444-453.
- KRUBITZER, L and KAHN, DM. (2003). Nature versus nurture revisited: an old idea with a new twist. *Prog Neurobiol* 70 (1): 33-52.
- KRUBITZER, LA. (2000). How does evolution build a complex brain? *Novartis Found Symp* 228 206-220; discussion 220-206.

- KRUG, K, SMITH, AL and THOMPSON, ID. (1998). The development of topography in the hamster geniculo-cortical projection. *J Neurosci* 18 (15): 5766-5776.
- KUBOTA, Y and KAWAGUCHI, Y. (1994). Three classes of GABAergic interneurons in neocortex and neostriatum. *Jpn J Physiol* 44 Suppl 2 S145-148.
- KUJALA, T, HUOTILAINEN, M, SINKKONEN, J, AHONEN, AI, ALHO, K, HAMALAINEN, MS, ILMONIEMI, RJ, KAJOLA, M, KNUUTILA, JE, LAVIKAINEN, J and ET AL. (1995). Visual cortex activation in blind humans during sound discrimination. *Neurosci Lett* 183 (1-2): 143-146.
- KUJALA, T, PALVA, MJ, SALONEN, O, ALKU, P, HUOTILAINEN, M, JARVINEN, A and NAATANEN, R. (2005). The role of blind humans' visual cortex in auditory change detection. *Neurosci Lett* 379 (2): 127-131.
- KUPERS, R, FUMAL, A, DE NOORDHOUT, AM, GJEDDE, A, SCHOENEN, J and PTITO, M. (2006). Transcranial magnetic stimulation of the visual cortex induces somatotopically organized qualia in blind subjects. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103 (35): 13256-13260.
- LARSEN, DD and KRUBITZER, L. (2008). Genetic and epigenetic contributions to the cortical phenotype in mammals. *Brain Res Bull* 75 (2-4): 391-397.
- LEINGARTNER, A, RICHARDS, LJ, DYCK, RH, AKAZAWA, C and O'LEARY, DD. (2003). Cloning and cortical expression of rat *Emx2* and adenovirus-mediated overexpression to assess its regulation of area-specific targeting of thalamocortical axons. *Cereb Cortex* 13 (6): 648-660.
- LENT, R, HEDIN-PEREIRA, C, MENEZES, JR and JHAVERI, S. (1990). Neurogenesis and development of callosal and intracortical connections in the hamster. *Neuroscience* 38 (1): 21-37.
- LENT, R and JHAVERI, S. (1992). Myelination of the cerebral commissures of the hamster, as revealed by a monoclonal antibody specific for oligodendrocytes. *Brain Res Dev Brain Res* 66 (2): 193-201.
- LESSARD, N, PARE, M, LEPORE, F and LASSONDE, M. (1998). Early-blind human subjects localize sound sources better than sighted subjects. *Nature* 395 (6699): 278-280.
- LETINIC, K and KOSTOVIC, I. (1998). Postnatal development of calcium-binding proteins calbindin and parvalbumin in human visual cortex. *Cereb Cortex* 8 (7): 660-669.

- LEVAY, S, WIESEL, TN and HUBEL, DH. (1980). The development of ocular dominance columns in normal and visually deprived monkeys. *J Comp Neurol* 191 (1): 1-51.
- LINDEN, R and PERRY, VH. (1983). Massive retinotectal projection in rats. *Brain Res* 272 (1): 145-149.
- LING, C, JHAVERI, S and SCHNEIDER, GE. (1997a). Target- as well as source-derived factors direct the morphogenesis of anomalous retino-thalamic projections. *J Comp Neurol* 388 (3): 454-466.
- LING, C, SCHNEIDER, GE and JHAVERI, S. (1998). Target-specific morphology of retinal axon arbors in the adult hamster. *Vis Neurosci* 15 (3): 559-579.
- LING, C, SCHNEIDER, GE, NORTHMORE, D and JHAVERI, S. (1997b). Afferents from the colliculus, cortex, and retina have distinct terminal morphologies in the lateral posterior thalamic nucleus. *J Comp Neurol* 388 (3): 467-483.
- LIU, Y, YU, C, LIANG, M, LI, J, TIAN, L, ZHOU, Y, QIN, W, LI, K and JIANG, T. (2007). Whole brain functional connectivity in the early blind. *Brain* 130 (Pt 8): 2085-2096.
- LOMBER, SG. (2001). Behavioral cartography of visual functions in cat parietal cortex: areal and laminar dissociations. *Prog Brain Res* 134 265-284.
- LOMBER, SG, CORNWELL, P, SUN, JS, MACNEIL, MA and PAYNE, BR. (1994). Reversible inactivation of visual processing operations in middle suprasylvian cortex of the behaving cat. *Proc Natl Acad Sci U S A* 91 (8): 2999-3003.
- LOPEZ-BENDITO, G and MOLNAR, Z. (2003). Thalamocortical development: how are we going to get there? *Nat Rev Neurosci* 4 (4): 276-289.
- LYCKMAN, AW and SUR, M. (2002). Role of afferent activity in the development of cortical specification. *Results Probl Cell Differ* 39 139-156.
- MACKAREHTSCHIAN, K, LAU, CK, CARAS, I and MCCONNELL, SK. (1999). Regional differences in the developing cerebral cortex revealed by ephrin-A5 expression. *Cereb Cortex* 9 (6): 601-610.
- MAFFEI, A, NATARAJ, K, NELSON, SB and TURRIGIANO, GG. (2006). Potentiation of cortical inhibition by visual deprivation. *Nature* 443 (7107): 81-84.
- MAFFEI, A, NELSON, SB and TURRIGIANO, GG. (2004). Selective reconfiguration of layer 4 visual cortical circuitry by visual deprivation. *Nat Neurosci* 7 (12): 1353-1359.

- MAFFEI, A and TURRIGIANO, G. (2008a). The age of plasticity: developmental regulation of synaptic plasticity in neocortical microcircuits. *Prog Brain Res* 169 211-223.
- MAFFEI, A and TURRIGIANO, GG. (2008b). Multiple modes of network homeostasis in visual cortical layer 2/3. *J Neurosci* 28 (17): 4377-4384.
- MAJEWSKA, AK and SUR, M. (2006). Plasticity and specificity of cortical processing networks. *Trends Neurosci* 29 (6): 323-329.
- MALLAMACI, A, MUZIO, L, CHAN, CH, PARNAVELAS, J and BONCINELLI, E. (2000). Area identity shifts in the early cerebral cortex of *Emx2*^{-/-} mutant mice. *Nat Neurosci* 3 (7): 679-686.
- MARKRAM, H, TOLEDO-RODRIGUEZ, M, WANG, Y, GUPTA, A, SILBERBERG, G and WU, C. (2004). Interneurons of the neocortical inhibitory system. *Nat Rev Neurosci* 5 (10): 793-807.
- MCBAIN, CJ and FISAHN, A. (2001). Interneurons unbound. *Nat Rev Neurosci* 2 (1): 11-23.
- MCCORMICK, DA, CONNORS, BW, LIGHTHALL, JW and PRINCE, DA. (1985). Comparative electrophysiology of pyramidal and sparsely spiny stellate neurons of the neocortex. *J Neurophysiol* 54 (4): 782-806.
- MCRAE, PA, ROCCO, MM, KELLY, G, BRUMBERG, JC and MATTHEWS, RT. (2007). Sensory deprivation alters aggrecan and perineuronal net expression in the mouse barrel cortex. *J Neurosci* 27 (20): 5405-5413.
- MEINECKE, DL and PETERS, A. (1987). GABA immunoreactive neurons in rat visual cortex. *J Comp Neurol* 261 (3): 388-404.
- MERABET, LB, RIZZO, JF, AMEDI, A, SOMERS, DC and PASCUAL-LEONE, A. (2005). What blindness can tell us about seeing again: merging neuroplasticity and neuroprostheses. *Nat Rev Neurosci* 6 (1): 71-77.
- MERZENICH, MM, KAAS, JH, WALL, J, NELSON, RJ, SUR, M and FELLEMAN, D. (1983). Topographic reorganization of somatosensory cortical areas 3b and 1 in adult monkeys following restricted deafferentation. *Neuroscience* 8 (1): 33-55.
- MERZENICH, MM, NELSON, RJ, STRYKER, MP, CYNADER, MS, SCHOPPMANN, A and ZOOK, JM. (1984). Somatosensory cortical map changes following digit amputation in adult monkeys. *J Comp Neurol* 224 (4): 591-605.

- METIN, C, BAUDOIN, JP, RAKIC, S and PARNAVELAS, JG. (2006). Cell and molecular mechanisms involved in the migration of cortical interneurons. *Eur J Neurosci* 23 (4): 894-900.
- METIN, C and FROST, DO. (1989). Visual responses of neurons in somatosensory cortex of hamsters with experimentally induced retinal projections to somatosensory thalamus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 86 (1): 357-361.
- METIN, C, IRONS, WA and FROST, DO. (1995). Retinal ganglion cells in normal hamsters and hamsters with novel retinal projections. I. Number, distribution, and size. *J Comp Neurol* 353 (2): 179-199.
- MICHEVA, KD and BEAULIEU, C. (1995a). An anatomical substrate for experience-dependent plasticity of the rat barrel field cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A* 92 (25): 11834-11838.
- MICHEVA, KD and BEAULIEU, C. (1995b). Neonatal sensory deprivation induces selective changes in the quantitative distribution of GABA-immunoreactive neurons in the rat barrel field cortex. *J Comp Neurol* 361 (4): 574-584.
- MICHEVA, KD and BEAULIEU, C. (1995c). Postnatal development of GABA neurons in the rat somatosensory barrel cortex: a quantitative study. *Eur J Neurosci* 7 (3): 419-430.
- MICHEVA, KD and BEAULIEU, C. (1996). Quantitative aspects of synaptogenesis in the rat barrel field cortex with special reference to GABA circuitry. *J Comp Neurol* 373 (3): 340-354.
- MICHEVA, KD and BEAULIEU, C. (1997). Development and plasticity of the inhibitory neocortical circuitry with an emphasis on the rodent barrel field cortex: a review. *Can J Physiol Pharmacol* 75 (5): 470-478.
- MILLER, B, CHOU, L and FINLAY, BL. (1993). The early development of thalamocortical and corticothalamic projections. *J Comp Neurol* 335 (1): 16-41.
- MISHKIN, M and UNGERLEIDER, LG. (1982). Contribution of striate inputs to the visuospatial functions of parieto-preoccipital cortex in monkeys. *Behav Brain Res* 6 (1): 57-77.
- MIYASHITA-LIN, EM, HEVNER, R, WASSARMAN, KM, MARTINEZ, S and RUBENSTEIN, JL. (1999). Early neocortical regionalization in the absence of thalamic innervation. *Science* 285 (5429): 906-909.
- MIZE, RR, MARC, RE and SILLITO, AM. (1992). GABA in the retina and central visual system. Amsterdam ; New York: Elsevier.xiii, 545.

- MOHAMMED, AH, ZHU, SW, DARMOPIL, S, HJERLING-LEFFLER, J, ERNFORS, P, WINBLAD, B, DIAMOND, MC, ERIKSSON, PS and BOGDANOVIC, N. (2002). Environmental enrichment and the brain. *Prog Brain Res* 138 109-133.
- MØLLER, AR. (2003). *Sensory systems : anatomy and physiology*. Amsterdam ; Boston: Academic Press.xvii, 469 p.
- MOLNAR, Z, HIGASHI, S and LOPEZ-BENDITO, G. (2003). Choreography of early thalamocortical development. *Cereb Cortex* 13 (6): 661-669.
- MOLNAR, Z, KNOTT, GW, BLAKEMORE, C and SAUNDERS, NR. (1998). Development of thalamocortical projections in the South American gray short-tailed opossum (*Monodelphis domestica*). *J Comp Neurol* 398 (4): 491-514.
- MONYER, H and MARKRAM, H. (2004). Interneuron Diversity series: Molecular and genetic tools to study GABAergic interneuron diversity and function. *Trends Neurosci* 27 (2): 90-97.
- MORALES, B, CHOI, SY and KIRKWOOD, A. (2002). Dark rearing alters the development of GABAergic transmission in visual cortex. *J Neurosci* 22 (18): 8084-8090.
- MORRELL, F. (1972). Visual system's view of acoustic space. *Nature* 238 (5358): 44-46.
- MOYA, KL, BENOWITZ, LI and SCHNEIDER, GE. (1990). Abnormal retinal projections alter GAP-43 patterns in the diencephalon. *Brain Res* 527 (2): 259-265.
- NAEGELE, JR and BARNSTABLE, CJ. (1989). Molecular determinants of GABAergic local-circuit neurons in the visual cortex. *Trends Neurosci* 12 (1): 28-34.
- NAEGELE, JR, JHAVERI, S and SCHNEIDER, GE. (1988). Sharpening of topographical projections and maturation of geniculocortical axon arbors in the hamster. *J Comp Neurol* 277 (4): 593-607.
- NAGAPPAN, G and LU, B. (2005). Activity-dependent modulation of the BDNF receptor TrkB: mechanisms and implications. *Trends Neurosci* 28 (9): 464-471.
- NAKAGAWA, Y, JOHNSON, JE and O'LEARY, DD. (1999). Graded and areal expression patterns of regulatory genes and cadherins in embryonic neocortex independent of thalamocortical input. *J Neurosci* 19 (24): 10877-10885.
- NEGYESSY, L, GAL, V, FARKAS, T and TOLDI, J. (2000). Cross-modal plasticity of the corticothalamic circuits in rats enucleated on the first postnatal day. *Eur J Neurosci* 12 (5): 1654-1668.

- NEWTON, JR, SIKES, RW and SKAVENSKI, AA. (2002). Cross-modal plasticity after monocular enucleation of the adult rabbit. *Exp Brain Res* 144 (4): 423-429.
- NOPPENY, U. (2007). The effects of visual deprivation on functional and structural organization of the human brain. *Neurosci Biobehav Rev* 31 (8): 1169-1180.
- O'LEARY, DD. (1989). Do cortical areas emerge from a protocortex? *Trends Neurosci* 12 (10): 400-406.
- O'LEARY, DD, CHOU, SJ and SAHARA, S. (2007). Area patterning of the mammalian cortex. *Neuron* 56 (2): 252-269.
- O'LEARY, DD and NAKAGAWA, Y. (2002). Patterning centers, regulatory genes and extrinsic mechanisms controlling arealization of the neocortex. *Curr Opin Neurobiol* 12 (1): 14-25.
- O'LEARY, DD and SAHARA, S. (2008). Genetic regulation of arealization of the neocortex. *Curr Opin Neurobiol* 18 (1): 90-100.
- O'LEARY, DD and STANFIELD, BB. (1989). Selective elimination of axons extended by developing cortical neurons is dependent on regional locale: experiments utilizing fetal cortical transplants. *J Neurosci* 9 (7): 2230-2246.
- O'LEARY, DD, YATES, PA and MCLAUGHLIN, T. (1999). Molecular development of sensory maps: representing sights and smells in the brain. *Cell* 96 (2): 255-269.
- OHKI, K, CHUNG, S, CH'NG, YH, KARA, P and REID, RC. (2005). Functional imaging with cellular resolution reveals precise micro-architecture in visual cortex. *Nature* 433 (7026): 597-603.
- OLAVARRIA, J and MONTERO, V. (1990). Elaborate organization of visual cortex in the hamster. *Neurosci Res* 8 (1): 40-47.
- OWENS, DF and KRIEGSTEIN, AR. (2002). Developmental neurotransmitters? *Neuron* 36 (6): 989-991.
- OWENS, DF, LIU, X and KRIEGSTEIN, AR. (1999). Changing properties of GABA(A) receptor-mediated signaling during early neocortical development. *J Neurophysiol* 82 (2): 570-583.
- PALLAS, SL. (2001). Intrinsic and extrinsic factors that shape neocortical specification. *Trends Neurosci* 24 (7): 417-423.
- PALLAS, SL. (2002). Cross-Modal plasticity as a tool for understanding the ontogeny and phylogeny of cerebral cortex In: A Schuz, R Miller, eds. *Cortical Areas: Unity and Diversity*. London and New York: Taylor and Francis Inc. p 245-271.
- PALLAS, SL, HAHM, J and SUR, M. (1994). Morphology of retinal axons induced to arborize in a novel target, the medial geniculate

- nucleus. I. Comparison with arbors in normal targets. *J Comp Neurol* 349 (3): 343-362.
- PALLAS, SL, LITTMAN, T and MOORE, DR. (1999). Cross-modal reorganization of callosal connectivity without altering thalamocortical projections. *Proc Natl Acad Sci U S A* 96 (15): 8751-8756.
- PALLAS, SL, ROE, AW and SUR, M. (1990). Visual projections induced into the auditory pathway of ferrets. I. Novel inputs to primary auditory cortex (AI) from the LP/pulvinar complex and the topography of the MGN-AI projection. *J Comp Neurol* 298 (1): 50-68.
- PALLAS, SL and SUR, M. (1993). Visual projections induced into the auditory pathway of ferrets: II. Corticocortical connections of primary auditory cortex. *J Comp Neurol* 337 (2): 317-333.
- PALLAS, SL and SUR, M. (1994). Morphology of retinal axon arbors induced to arborize in a novel target, the medial geniculate nucleus. II. Comparison with axons from the inferior colliculus. *J Comp Neurol* 349 (3): 363-376.
- PALLAS, SL, XU, M and RAZAK, KA. (2006). Influence of thalamocortical activity on sensory cortical development and plasticity In: R Erzurumlu, W Guido, Z Molnar, eds. *Development and plasticity in sensory thalamus and cortex*. Singapore: Springer. p 121-137.
- PAN, WJ, WU, G, LI, CX, LIN, F, SUN, J and LEI, H. (2007). Progressive atrophy in the optic pathway and visual cortex of early blind Chinese adults: A voxel-based morphometry magnetic resonance imaging study. *Neuroimage* 37 (1): 212-220.
- PANICKER, H, WADHWA, S and ROY, TS. (2002). Effect of prenatal sound stimulation on medio-rostral neostriatum/hyperstriatum ventrale region of chick forebrain: a morphometric and immunohistochemical study. *J Chem Neuroanat* 24 (2): 127-135.
- PARK, HJ, HONG, SK, KONG, JH and JEON, CJ. (1999). Localization of calcium-binding protein parvalbumin-immunoreactive neurons in mouse and hamster visual cortex. *Mol Cells* 9 (5): 542-547.
- PARK, HJ, KONG, JH, KANG, YS, PARK, WM, JEONG, SA, PARK, SM, LIM, JK and JEON, CJ. (2002). The distribution and morphology of calbindin D28K- and calretinin-immunoreactive neurons in the visual cortex of mouse. *Mol Cells* 14 (1): 143-149.
- PASCUAL-LEONE, A. (2006). Disrupting the brain to guide plasticity and improve behavior. *Prog Brain Res* 157 315-329.
- PASCUAL-LEONE, A, AMEDI, A, FREGNI, F and MERABET, LB. (2005). The plastic human brain cortex. *Annu Rev Neurosci* 28 377-401.

- PASCUAL-LEONE, A and HAMILTON, R. (2001). The metamodal organization of the brain. *Prog Brain Res* 134 427-445.
- PASCUAL-LEONE, A and TORRES, F. (1993). Plasticity of the sensorimotor cortex representation of the reading finger in Braille readers. *Brain* 116 (Pt 1) 39-52.
- PATZ, S, GRABERT, J, GORBA, T, WIRTH, MJ and WAHLE, P. (2004). Parvalbumin expression in visual cortical interneurons depends on neuronal activity and TrkB ligands during an Early period of postnatal development. *Cereb Cortex* 14 (3): 342-351.
- PAXINOS, G. (2004). The rat nervous system. Amsterdam ; Boston: Elsevier Academic Press.xvii, 1309.
- PAYSAN, J, KOSSEL, A, BOLZ, J and FRITSCHY, JM. (1997). Area-specific regulation of gamma-aminobutyric acid type A receptor subtypes by thalamic afferents in developing rat neocortex. *Proc Natl Acad Sci U S A* 94 (13): 6995-7000.
- PERRY, VH, OEHLER, R and COWEY, A. (1984). Retinal ganglion cells that project to the dorsal lateral geniculate nucleus in the macaque monkey. *Neuroscience* 12 (4): 1101-1123.
- PETROFF, OA. (2002). GABA and glutamate in the human brain. *Neuroscientist* 8 (6): 562-573.
- PHILPOT, BD, LIM, JH and BRUNJES, PC. (1997). Activity-dependent regulation of calcium-binding proteins in the developing rat olfactory bulb. *J Comp Neurol* 387 (1): 12-26.
- PICHE, M, CHABOT, N, BRONCHTI, G, MICELI, D, LEPORE, F and GUILLEMOT, JP. (2007). Auditory responses in the visual cortex of neonatally enucleated rats. *Neuroscience* 145 (3): 1144-1156.
- PICHE, M, ROBERT, S, MICELI, D and BRONCHTI, G. (2004). Environmental enrichment enhances auditory takeover of the occipital cortex in anophthalmic mice. *Eur J Neurosci* 20 (12): 3463-3472.
- PINHEIRO BOTELHO, E, GUIMARAES MARTINS SOARES, J, DA SILVA PEREIRA, S, FIORANI, M and GATTASS, R. (2006). Distribution of calbindin-28kD and parvalbumin in V1 in normal adult *Cebus apella* monkeys and in monkeys with retinal lesions. *Brain Res* 1117 (1): 1-11.
- PINON, MC, TUOC, TC, ASHERY-PADAN, R, MOLNAR, Z and STOYKOVA, A. (2008). Altered molecular regionalization and normal thalamocortical connections in cortex-specific Pax6 knock-out mice. *J Neurosci* 28 (35): 8724-8734.

- PIZZORUSSO, T, FAGIOLINI, M, GIANFRANCESCHI, L, PORCIATTI, V and MAFFEI, L. (2000). Role of neurotrophins in the development and plasticity of the visual system: experiments on dark rearing. *Int J Psychophysiol* 35 (2-3): 189-196.
- PIZZORUSSO, T, MEDINI, P, BERARDI, N, CHIERZI, S, FAWCETT, JW and MAFFEI, L. (2002). Reactivation of ocular dominance plasticity in the adult visual cortex. *Science* 298 (5596): 1248-1251.
- PIZZORUSSO, T, MEDINI, P, LANDI, S, BALDINI, S, BERARDI, N and MAFFEI, L. (2006). Structural and functional recovery from early monocular deprivation in adult rats. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103 (22): 8517-8522.
- PORTER, JT, JOHNSON, CK and AGMON, A. (2001). Diverse types of interneurons generate thalamus-evoked feedforward inhibition in the mouse barrel cortex. *J Neurosci* 21 (8): 2699-2710.
- PRITCHARD, TC and ALLOWAY, KD. (2002). *Neurosciences médicales : les bases neuroanatomiques et neurophysiologiques*. Paris: De Boeck Université. 526 p.
- PTITO, M and DESGENT, S. (2006). Sensory input-based adaptation and brain architecture. In: PB Baltes, P Ann Reuter Lorenz, F Rösler, eds. *Lifespan Development and the Brain- The Perspective of Biocultural Co-Constructivism* London: Cambridge University Press p111-133.
- PTITO, M, FUMAL, A, DE NOORDHOUT, AM, SCHOENEN, J, GJEDDE, A and KUPERS, R. (2008a). TMS of the occipital cortex induces tactile sensations in the fingers of blind Braille readers. *Exp Brain Res* 184 (2): 193-200.
- PTITO, M, GIGUERE, JF, BOIRE, D, FROST, DO and CASANOVA, C. (2001). When the auditory cortex turns visual. *Prog Brain Res* 134 447-458.
- PTITO, M and KUPERS, R. (2005). Cross-modal plasticity in early blindness. *J Integr Neurosci* 4 (4): 479-488.
- PTITO, M, MOESGAARD, SM, GJEDDE, A and KUPERS, R. (2005). Cross-modal plasticity revealed by electrotactile stimulation of the tongue in the congenitally blind. *Brain* 128 (Pt 3): 606-614.
- PTITO, M, SCHNEIDER, FC, PAULSON, OB and KUPERS, R. (2008b). Alterations of the visual pathways in congenital blindness. *Exp Brain Res*.
- PUELLES, L, KUWANA, E, PUELLES, E and RUBENSTEIN, JL. (1999). Comparison of the mammalian and avian telencephalon

from the perspective of gene expression data. *Eur J Morphol* 37 (2-3): 139-150.

- PURVES, D. (2008). *Neuroscience*. Sunderland, Mass.: Sinauer. xvii, 857, [852] p.
- RAJAN, R, IRVINE, DR, WISE, LZ and HEIL, P. (1993). Effect of unilateral partial cochlear lesions in adult cats on the representation of lesioned and unlesioned cochleas in primary auditory cortex. *J Comp Neurol* 338 (1): 17-49.
- RAKIC, P. (1988). Specification of cerebral cortical areas. *Science* 241 (4862): 170-176.
- RAKIC, P, SUNER, I and WILLIAMS, RW. (1991). A novel cytoarchitectonic area induced experimentally within the primate visual cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A* 88 (6): 2083-2087.
- RAUSCHECKER, JP. (1995). Compensatory plasticity and sensory substitution in the cerebral cortex. *Trends Neurosci* 18 (1): 36-43.
- RAUSCHECKER, JP. (1998). Parallel processing in the auditory cortex of primates. *Audiol Neurootol* 3 (2-3): 86-103.
- RAUSCHECKER, JP. (2002). Cortical map plasticity in animals and humans. *Prog Brain Res* 138 73-88.
- RAUSCHECKER, JP and KNIEPERT, U. (1994). Auditory localization behaviour in visually deprived cats. *Eur J Neurosci* 6 (1): 149-160.
- RAUSCHECKER, JP and KORTE, M. (1993). Auditory compensation for early blindness in cat cerebral cortex. *J Neurosci* 13 (10): 4538-4548.
- RAUSCHECKER, JP, TIAN, B, KORTE, M and EGERT, U. (1992). Crossmodal changes in the somatosensory vibrissa/barrel system of visually deprived animals. *Proc Natl Acad Sci U S A* 89 (11): 5063-5067.
- RAZAK, KA, HUANG, L and PALLAS, SL. (2003). NMDA receptor blockade in the superior colliculus increases receptive field size without altering velocity and size tuning. *J Neurophysiol* 90 (1): 110-119.
- READ, HL, WINER, JA and SCHREINER, CE. (2002). Functional architecture of auditory cortex. *Curr Opin Neurobiol* 12 (4): 433-440.
- REBILLARD, G, CARLIER, E, REBILLARD, M and PUJOL, R. (1977). Enhancement of visual responses on the primary auditory cortex of the cat after an early destruction of cochlear receptors. *Brain Res* 129 (1): 162-164.

- REDIES, C, TREUBERT-ZIMMERMANN, U and LUO, J. (2003). Cadherins as regulators for the emergence of neural nets from embryonic divisions. *J Physiol Paris* 97 (1): 5-15.
- REITER, HO and STRYKER, MP. (1988). Neural plasticity without postsynaptic action potentials: less-active inputs become dominant when kitten visual cortical cells are pharmacologically inhibited. *Proc Natl Acad Sci U S A* 85 (10): 3623-3627.
- REPRESA, A and BEN-ARI, Y. (2005). Trophic actions of GABA on neuronal development. *Trends Neurosci* 28 (6): 278-283.
- RHOADES, RW and CHALUPA, LM. (1976). Directional selectivity in the superior colliculus of the golden hamster. *Brain Res* 118 (2): 334-338.
- RHOADES, RW and CHALUPA, LM. (1978). Functional properties of the corticotectal projection in the golden hamster. *J Comp Neurol* 180 (3): 617-634.
- RHOADES, RW, FIGLEY, B, MOONEY, RD and FISH, SE. (1991). Development of the occipital corticotectal projection in the hamster. *Exp Brain Res* 86 (2): 373-383.
- RIBAK, CE and ROBERTSON, RT. (1986). Effects of neonatal monocular enucleation on the number of GAD-positive puncta in rat visual cortex. *Exp Brain Res* 62 (1): 203-206.
- RIVERA, C, VOIPIO, J, PAYNE, JA, RUUSUVUORI, E, LAHTINEN, H, LAMSA, K, PIRVOLA, U, SAARMA, M and KAILA, K. (1999). The K⁺/Cl⁻ co-transporter KCC2 renders GABA hyperpolarizing during neuronal maturation. *Nature* 397 (6716): 251-255.
- ROBERTSON, D and IRVINE, DR. (1989). Plasticity of frequency organization in auditory cortex of guinea pigs with partial unilateral deafness. *J Comp Neurol* 282 (3): 456-471.
- ROCKLAND, KS and OJIMA, H. (2003). Multisensory convergence in calcarine visual areas in macaque monkey. *Int J Psychophysiol* 50 (1-2): 19-26.
- ROE, AW, GARRAGHTY, PE, ESGUERRA, M and SUR, M. (1993). Experimentally induced visual projections to the auditory thalamus in ferrets: evidence for a W cell pathway. *J Comp Neurol* 334 (2): 263-280.
- ROE, AW, PALLAS, SL, HAHM, JO and SUR, M. (1990). A map of visual space induced in primary auditory cortex. *Science* 250 (4982): 818-820.

- ROE, AW, PALLAS, SL, KWON, YH and SUR, M. (1992). Visual projections routed to the auditory pathway in ferrets: receptive fields of visual neurons in primary auditory cortex. *J Neurosci* 12 (9): 3651-3664.
- ROGERS, JH. (1992). Immunohistochemical markers in rat cortex: co-localization of calretinin and calbindin-D28k with neuropeptides and GABA. *Brain Res* 587 (1): 147-157.
- ROGERS, JH and RESIBOIS, A. (1992). Calretinin and calbindin-D28k in rat brain: patterns of partial co-localization. *Neuroscience* 51 (4): 843-865.
- RUTHAZER, ES, AKERMAN, CJ and CLINE, HT. (2003). Control of axon branch dynamics by correlated activity in vivo. *Science* 301 (5629): 66-70.
- RUTHAZER, ES and STRYKER, MP. (1996). The role of activity in the development of long-range horizontal connections in area 17 of the ferret. *J Neurosci* 16 (22): 7253-7269.
- SADATO, N. (2005). How the blind "see" Braille: lessons from functional magnetic resonance imaging. *Neuroscientist* 11 (6): 577-582.
- SADATO, N. (2006). Cross-modal plasticity in the blind revealed by functional neuroimaging. *Suppl Clin Neurophysiol* 59 75-79.
- SADATO, N and HALLETT, M. (1999). fMRI occipital activation by tactile stimulation in a blind man. *Neurology* 52 (2): 423.
- SADATO, N, OKADA, T, KUBOTA, K and YONEKURA, Y. (2004). Tactile discrimination activates the visual cortex of the recently blind naive to Braille: a functional magnetic resonance imaging study in humans. *Neurosci Lett* 359 (1-2): 49-52.
- SADATO, N, PASCUAL-LEONE, A, GRAFMAN, J, DEIBER, MP, IBANEZ, V and HALLETT, M. (1998). Neural networks for Braille reading by the blind. *Brain* 121 (Pt 7) 1213-1229.
- SADATO, N, PASCUAL-LEONE, A, GRAFMAN, J, IBANEZ, V, DEIBER, MP, DOLD, G and HALLETT, M. (1996). Activation of the primary visual cortex by Braille reading in blind subjects. *Nature* 380 (6574): 526-528.
- SANCHEZ-VIVES, MV, NOWAK, LG, DESCALZO, VF, GARCIA-VELASCO, JV, GALLEGO, R and BERBEL, P. (2006). Crossmodal audio-visual interactions in the primary visual cortex of the visually deprived cat: a physiological and anatomical study. *Prog Brain Res* 155 287-311.
- SATO, H, KATSUYAMA, N, TAMURA, H, HATA, Y and TSUMOTO, T. (1996). Mechanisms underlying orientation selectivity of neurons

- in the primary visual cortex of the macaque. *J Physiol* 494 (Pt 3): 757-771.
- SCANNELL, JW, BLAKEMORE, C and YOUNG, MP. (1995). Analysis of connectivity in the cat cerebral cortex. *J Neurosci* 15 (2): 1463-1483.
- SCHLAGGAR, BL and O'LEARY, DD. (1991). Potential of visual cortex to develop an array of functional units unique to somatosensory cortex. *Science* 252 (5012): 1556-1560.
- SCHNEIDER, GE. (1969). Two visual systems. *Science* 163 (870): 895-902.
- SCHNEIDER, GE. (1970). Mechanisms of functional recovery following lesions of visual cortex or superior colliculus in neonate and adult hamsters. *Brain Behav Evol* 3 (1): 295-323.
- SCHNEIDER, GE. (1973). Early lesions of superior colliculus: factors affecting the formation of abnormal retinal projections. *Brain Behav Evol* 8 (1): 73-109.
- SCHNEIDER, GE. (1974). Functional recovery after lesions of the nervous system. 3. Developmental processes in neural plasticity. Anomalous axonal connections implicated in sparing and alteration of function after early lesions. *Neurosci Res Program Bull* 12 (2): 222-227.
- SCHNEIDER, GE. (1975). Two visuomotor systems in the Syrian hamster. *Neurosci Res Program Bull* 13 (2): 255-257.
- SCHNEIDER, GE, ELLIS-BEHNKE, RG, LIANG, YX, KAU, PW, TAY, DK and SO, KF. (2006). Behavioral testing and preliminary analysis of the hamster visual system. *Nat Protoc* 1 (4): 1898-1905.
- SCHNEIDER, GE and GROSS, CG. (1965). Curiosity in the Hamster. *J Comp Physiol Psychol* 59 150-152.
- SCHROEDER, CE and FOXE, J. (2005). Multisensory contributions to low-level, 'unisensory' processing. *Curr Opin Neurobiol* 15 (4): 454-458.
- SCHROEDER, CE and FOXE, JJ. (2002). The timing and laminar profile of converging inputs to multisensory areas of the macaque neocortex. *Brain Res Cogn Brain Res* 14 (1): 187-198.
- SCHURMANS, S, SCHIFFMANN, SN, GURDEN, H, LEMAIRE, M, LIPP, HP, SCHWAM, V, POCHET, R, IMPERATO, A, BOHME, GA and PARMENTIER, M. (1997). Impaired long-term potentiation induction in dentate gyrus of calretinin-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 94 (19): 10415-10420.

- SCHWABER, MK, GARRAGHTY, PE and KAAS, JH. (1993). Neuroplasticity of the adult primate auditory cortex following cochlear hearing loss. *Am J Otol* 14 (3): 252-258.
- SCHWALLER, B. (2007). Emerging Functions of the "Ca²⁺ Buffers" Parvalbumin, Calbindin D-28k and Calretinin in the Brain In: A Lajtha, N Banik, eds. *Handbook of Neurochemistry and Molecular Neurobiology: Neural Protein Metabolism and Function* Springer US. p 197-221.
- SCHWARK, HD and LI, J. (2000). Distribution of neurons immunoreactive for calcium-binding proteins varies across areas of cat primary somatosensory cortex. *Brain Res Bull* 51 (5): 379-385.
- SENGPIEL, F and KIND, PC. (2002). The role of activity in development of the visual system. *Curr Biol* 12 (23): R818-826.
- SETO-OHSHIMA, A, AOKI, E, SEMBA, R, EMSON, PC and HEIZMANN, CW. (1990). Appearance of parvalbumin-specific immunoreactivity in the cerebral cortex and hippocampus of the developing rat and gerbil brain. *Histochemistry* 94 (6): 579-589.
- SHAPLEY, R and PERRY, VH. (1986). Cat and monkey retinal ganglion cells and their visual function roles. *Trends Neurosci.* 9: 229-235.
- SHARMA, J, ANGELUCCI, A and SUR, M. (2000). Induction of visual orientation modules in auditory cortex. *Nature* 404 (6780): 841-847.
- SHATZ, CJ and STRYKER, MP. (1978). Ocular dominance in layer IV of the cat's visual cortex and the effects of monocular deprivation. *J Physiol* 281 267-283.
- SHERWOOD, CC, RAGHANTI, MA, STIMPSON, CD, BONAR, CJ, DE SOUSA, AA, PREUSS, TM and HOF, PR. (2007). Scaling of inhibitory interneurons in areas v1 and v2 of anthropoid primates as revealed by calcium-binding protein immunohistochemistry. *Brain Behav Evol* 69 (3): 176-195.
- SHIMONY, JS, BURTON, H, EPSTEIN, AA, MCLAREN, DG, SUN, SW and SNYDER, AZ. (2006). Diffusion tensor imaging reveals white matter reorganization in early blind humans. *Cereb Cortex* 16 (11): 1653-1661.
- SHOYKHET, M, LAND, PW and SIMONS, DJ. (2005). Whisker trimming begun at birth or on postnatal day 12 affects excitatory and inhibitory receptive fields of layer IV barrel neurons. *J Neurophysiol* 94 (6): 3987-3995.

- SILLITO, AM. (1975). The effectiveness of bicuculline as an antagonist of GABA and visually evoked inhibition in the cat's striate cortex. *J Physiol* 250 (2): 287-304.
- SILLITO, AM. (1992). GABA mediated inhibitory processes in the function of the geniculo-striate system. *Prog Brain Res* 90 349-384.
- SMITH, SL and TRACHTENBERG, JT. (2007). Experience-dependent binocular competition in the visual cortex begins at eye opening. *Nat Neurosci* 10 (3): 370-375.
- SO, KF, SCHNEIDER, GE and FROST, DO. (1978). Postnatal development of retinal projections to the lateral geniculate body in Syrian hamsters. *Brain Res* 142 (2): 343-352.
- SO, KF, WOO, HH and JEN, LS. (1984). The normal and abnormal postnatal development of retinogeniculate projections in golden hamsters: an anterograde horseradish peroxidase tracing study. *Brain Res* 314 (2): 191-205.
- SOMOGYI, P, HODGSON, AJ, SMITH, AD, NUNZI, MG, GORIO, A and WU, JY. (1984). Different populations of GABAergic neurons in the visual cortex and hippocampus of cat contain somatostatin- or cholecystokinin-immunoreactive material. *J Neurosci* 4 (10): 2590-2603.
- SOMOGYI, P, TAMAS, G, LUJAN, R and BUHL, EH. (1998). Salient features of synaptic organisation in the cerebral cortex. *Brain Res Brain Res Rev* 26 (2-3): 113-135.
- SORIANO, E, DEL RIO, JA, FERRER, I, AULADELL, C, DE LECEA, L and ALCANTARA, S. (1992). Late appearance of parvalbumin-immunoreactive neurons in the rodent cerebral cortex does not follow an 'inside-out' sequence. *Neurosci Lett* 142 (2): 147-150.
- STAIGER, JF, MASANNECK, C, BISLER, S, SCHLEICHER, A, ZUSCHRATTER, W and ZILLES, K. (2002). Excitatory and inhibitory neurons express c-Fos in barrel-related columns after exploration of a novel environment. *Neuroscience* 109 (4): 687-699.
- STAIGER, JF, ZILLES, K and FREUND, TF. (1996). Distribution of GABAergic elements postsynaptic to ventroposteromedial thalamic projections in layer IV of rat barrel cortex. *Eur J Neurosci* 8 (11): 2273-2285.
- STICHEL, CC, SINGER, W, HEIZMANN, CW and NORMAN, AW. (1987). Immunohistochemical localization of calcium-binding proteins, parvalbumin and calbindin-D 28k, in the adult and developing visual cortex of cats: a light and electron microscopic study. *J Comp Neurol* 262 (4): 563-577.

- STONE, J, DREHER, B and LEVENTHAL, A. (1979). Hierarchical and parallel mechanisms in the organization of visual cortex. *Brain Res* 180 (3): 345-394.
- STRYKER, MP. (1978). Postnatal development of ocular dominance columns in layer IV of the cat's visual cortex and the effects of monocular deprivation. *Arch Ital Biol* 116 (3-4): 420-426.
- STRYKER, MP. (1982). Role of visual afferent activity in the development of ocular dominance columns. *Neurosci Res Program Bull* 20 (4): 540-549.
- SUGITA, S and OTANI, K. (1984). Quantitative analysis of the striate cortex in the mutant microphthalmic rat. *Exp Neurol* 85 (3): 584-596.
- SUGIYAMA, S, DI NARDO, AA, AIZAWA, S, MATSUO, I, VOLOVITCH, M, PROCHIANTZ, A and HENSCH, TK. (2008). Experience-dependent transfer of Otx2 homeoprotein into the visual cortex activates postnatal plasticity. *Cell* 134 (3): 508-520.
- SUN, QQ. (2007). The missing piece in the 'use it or lose it' puzzle: is inhibition regulated by activity or does it act on its own accord? *Rev Neurosci* 18 (3-4): 295-310.
- SUN, QQ, HUGUENARD, JR and PRINCE, DA. (2006). Barrel cortex microcircuits: thalamocortical feedforward inhibition in spiny stellate cells is mediated by a small number of fast-spiking interneurons. *J Neurosci* 26 (4): 1219-1230.
- SUR, M, ANGELUCCI, A and SHARMA, J. (1999). Rewiring cortex: the role of patterned activity in development and plasticity of neocortical circuits. *J Neurobiol* 41 (1): 33-43.
- SUR, M, GARRAGHTY, PE and ROE, AW. (1988). Experimentally induced visual projections into auditory thalamus and cortex. *Science* 242 (4884): 1437-1441.
- SUR, M and LEAMEY, CA. (2001). Development and plasticity of cortical areas and networks. *Nat Rev Neurosci* 2 (4): 251-262.
- SUR, M, PALLAS, SL and ROE, AW. (1990). Cross-modal plasticity in cortical development: differentiation and specification of sensory neocortex. *Trends Neurosci* 13 (6): 227-233.
- SUR, M and RUBENSTEIN, JL. (2005). Patterning and plasticity of the cerebral cortex. *Science* 310 (5749): 805-810.
- SWADLOW, HA. (1995). Influence of VPM afferents on putative inhibitory interneurons in S1 of the awake rabbit: evidence from cross-correlation, microstimulation, and latencies to peripheral sensory stimulation. *J Neurophysiol* 73 (4): 1584-1599.

- SWADLOW, HA. (2002). Thalamocortical control of feed-forward inhibition in awake somatosensory 'barrel' cortex. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 357 (1428): 1717-1727.
- SWADLOW, HA. (2003). Fast-spike interneurons and feedforward inhibition in awake sensory neocortex. *Cereb Cortex* 13 (1): 25-32.
- SWADLOW, HA and GUSEV, AG. (2002). Receptive-field construction in cortical inhibitory interneurons. *Nat Neurosci* 5 (5): 403-404.
- SWADLOW, HA, GUSEV, AG and BEZDUDNAYA, T. (2002). Activation of a cortical column by a thalamocortical impulse. *J Neurosci* 22 (17): 7766-7773.
- THOMPSON, ID, CORDERY, P and HOLT, CE. (1995). Postnatal changes in the uncrossed retinal projection of pigmented and albino Syrian hamsters and the effects of monocular enucleation. *J Comp Neurol* 357 (2): 181-203.
- TIAO, YC and BLAKEMORE, C. (1976). Functional organization in the visual cortex of the golden hamster. *J Comp Neurol* 168 (4): 459-481.
- TOLDI, J, FARKAS, T and VOLGYI, B. (1994a). Neonatal enucleation induces cross-modal changes in the barrel cortex of rat. A behavioural and electrophysiological study. *Neurosci Lett* 167 (1-2): 1-4.
- TOLDI, J, FEHER, O and WOLFF, JR. (1996). Neuronal plasticity induced by neonatal monocular (and binocular) enucleation. *Prog Neurobiol* 48 (3): 191-218.
- TOLDI, J, ROJIK, I and FEHER, O. (1994b). Neonatal monocular enucleation-induced cross-modal effects observed in the cortex of adult rat. *Neuroscience* 62 (1): 105-114.
- TREMERE, L, HICKS, TP and RASMUSSEN, DD. (2001a). Expansion of receptive fields in raccoon somatosensory cortex in vivo by GABA(A) receptor antagonism: implications for cortical reorganization. *Exp Brain Res* 136 (4): 447-455.
- TREMERE, L, HICKS, TP and RASMUSSEN, DD. (2001b). Role of inhibition in cortical reorganization of the adult raccoon revealed by microiontophoretic blockade of GABA(A) receptors. *J Neurophysiol* 86 (1): 94-103.
- TREVELYAN, AJ and THOMPSON, ID. (1992). Altered Topography in the Geniculo-cortical Projection of the Golden Hamster Following Neonatal Monocular Enucleation. *Eur J Neurosci* 4 (11): 1104-1111.

- TREVELYAN, AJ and THOMPSON, ID. (1995). Neonatal monocular enucleation and the geniculo-cortical system in the golden hamster: shrinkage in dorsal lateral geniculate nucleus and area 17 and the effects on relay cell size and number. *Vis Neurosci* 12 (5): 971-983.
- TREVELYAN, AJ, UPTON, AL, CORDERY, PM and THOMPSON, ID. (2007). An experimentally induced duplication of retinotopic mapping within the hamster primary visual cortex. *Eur J Neurosci* 26 (11): 3277-3290.
- TROPEA, D, KREIMAN, G, LYCKMAN, A, MUKHERJEE, S, YU, H, HORNG, S and SUR, M. (2006). Gene expression changes and molecular pathways mediating activity-dependent plasticity in visual cortex. *Nat Neurosci* 9 (5): 660-668.
- TUCKER, P, LAEMLE, L, MUNSON, A, KANEKAR, S, OLIVER, ER, BROWN, N, SCHLECHT, H, VETTER, M and GLASER, T. (2001). The eyeless mouse mutation (*ey1*) removes an alternative start codon from the *Rx/rax* homeobox gene. *Genesis* 31 (1): 43-53.
- UESAKA, N, HAYANO, Y, YAMADA, A and YAMAMOTO, N. (2007). Interplay between laminar specificity and activity-dependent mechanisms of thalamocortical axon branching. *J Neurosci* 27 (19): 5215-5223.
- UESAKA, N, RUTHAZER, ES and YAMAMOTO, N. (2006). The role of neural activity in cortical axon branching. *Neuroscientist* 12 (2): 102-106.
- UNGERLEIDER, LG and HAXBY, JV. (1994). 'What' and 'where' in the human brain. *Curr Opin Neurobiol* 4 (2): 157-165.
- UNGERLEIDER, LG and MISHKIN, M. (1982). Two cortical visual systems. Cambridge: MIT Press.
- UNGERLEIDER, LG and PASTERNAK, T. (2004). Ventral and dorsal cortical processing stream. Cambridge: MIT Press.
- VALVERDE, F, DE CARLOS, JA and LOPEZ-MASCARAQUE, L. (2002). The cerebral cortex of mammals: Diversity within Unity In: A Schuz, R Miller, eds. *Cortical Areas: Unity and Diversity*. London and New York: Taylor and Francis Inc. p 195-217.
- VAN BOVEN, RW, HAMILTON, RH, KAUFFMAN, T, KEENAN, JP and PASCUAL-LEONE, A. (2000). Tactile spatial resolution in blind braille readers. *Neurology* 54 (12): 2230-2236.
- VAN BREDERODE, JF, HELLIEN, MK and HENDRICKSON, AE. (1991). Distribution of the calcium-binding proteins parvalbumin and calbindin-D28k in the sensorimotor cortex of the rat. *Neuroscience* 44 (1): 157-171.

- VAN BREDERODE, JF, MULLIGAN, KA and HENDRICKSON, AE. (1990). Calcium-binding proteins as markers for subpopulations of GABAergic neurons in monkey striate cortex. *J Comp Neurol* 298 (1): 1-22.
- VAN DER GUCHT, E, CLERENS, S, CROMPHOUT, K, VANDESANDE, F and ARCKENS, L. (2002). Differential expression of c-fos in subtypes of GABAergic cells following sensory stimulation in the cat primary visual cortex. *Eur J Neurosci* 16 (8): 1620-1626.
- VAN DER GUCHT, E, CLERENS, S, JACOBS, S and ARCKENS, L. (2005). Light-induced Fos expression in phosphate-activated glutaminase- and neurofilament protein-immunoreactive neurons in cat primary visual cortex. *Brain Res* 1035 (1): 60-66.
- VAN DER LOOS, H and WOOLSEY, TA. (1973). Somatosensory cortex: structural alterations following early injury to sense organs. *Science* 179 (71): 395-398.
- VAN HOOSIER, GL and MCPHERSON, CW. (1987). *Laboratory hamsters*. Orlando ; Toronto: Academic Press.xv, 400 p.
- VINCENT, SL, PABREZA, L and BENES, FM. (1995). Postnatal maturation of GABA-immunoreactive neurons of rat medial prefrontal cortex. *J Comp Neurol* 355 (1): 81-92.
- VON MELCHNER, L, PALLAS, SL and SUR, M. (2000). Visual behaviour mediated by retinal projections directed to the auditory pathway. *Nature* 404 (6780): 871-876.
- VOSS, P, GOUGOUX, F, ZATORRE, RJ, LASSONDE, M and LEPORE, F. (2008). Differential occipital responses in early- and late-blind individuals during a sound-source discrimination task. *Neuroimage* 40 (2): 746-758.
- VOSS, P, LASSONDE, M, GOUGOUX, F, FORTIN, M, GUILLEMOT, JP and LEPORE, F. (2004). Early- and late-onset blind individuals show supra-normal auditory abilities in far-space. *Curr Biol* 14 (19): 1734-1738.
- WALLACE, MT, RAMACHANDRAN, R and STEIN, BE. (2004). A revised view of sensory cortical parcellation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101 (7): 2167-2172.
- WANG, J, CASPARY, D and SALVI, RJ. (2000). GABA-A antagonist causes dramatic expansion of tuning in primary auditory cortex. *Neuroreport* 11 (5): 1137-1140.
- WANG, Q and BURKHALTER, A. (2007). Area map of mouse visual cortex. *J Comp Neurol* 502 (3): 339-357.

- WEEKS, R, HORWITZ, B, AZIZ-SULTAN, A, TIAN, B, WESSINGER, CM, COHEN, LG, HALLETT, M and RAUSCHECKER, JP. (2000). A positron emission tomographic study of auditory localization in the congenitally blind. *J Neurosci* 20 (7): 2664-2672.
- WELIKY, M and KATZ, LC. (1999). Correlational structure of spontaneous neuronal activity in the developing lateral geniculate nucleus in vivo. *Science* 285 (5427): 599-604.
- WIESEL, TN. (1982). Postnatal development of the visual cortex and the influence of environment. *Nature* 299 (5884): 583-591.
- WIESEL, TN and HUBEL, DH. (1963). Single-Cell Responses in Striate Cortex of Kittens Deprived of Vision in One Eye. *J Neurophysiol* 26 1003-1017.
- WIESEL, TN and HUBEL, DH. (1965). Comparison of the effects of unilateral and bilateral eye closure on cortical unit responses in kittens. *J Neurophysiol* 28 (6): 1029-1040.
- WIESEL, TN and HUBEL, DH. (1974). Ordered arrangement of orientation columns in monkeys lacking visual experience. *J Comp Neurol* 158 (3): 307-318.
- WINDREM, MS and FINLAY, BL. (1991). Thalamic ablations and neocortical development: alterations of cortical cytoarchitecture and cell number. *Cereb Cortex* 1 (3): 230-240.
- WONDERS, C and ANDERSON, SA. (2005). Cortical interneurons and their origins. *Neuroscientist* 11 (3): 199-205.
- WONDERS, CP and ANDERSON, SA. (2006). The origin and specification of cortical interneurons. *Nat Rev Neurosci* 7 (9): 687-696.
- WONG, RO, MEISTER, M and SHATZ, CJ. (1993). Transient period of correlated bursting activity during development of the mammalian retina. *Neuron* 11 (5): 923-938.
- WOO, HH, JEN, LS and SO, KF. (1985). The postnatal development of retinocollicular projections in normal hamsters and in hamsters following neonatal monocular enucleation: a horseradish peroxidase tracing study. *Brain Res* 352 (1): 1-13.
- WOO, NH and LU, B. (2006). Regulation of cortical interneurons by neurotrophins: from development to cognitive disorders. *Neuroscientist* 12 (1): 43-56.
- WOOLSEY, TA and WANN, JR. (1976). Areal changes in mouse cortical barrels following vibrissal damage at different postnatal ages. *J Comp Neurol* 170 (1): 53-66.

- WURTZ, RH and KANDEL, ER. (2000). Central visual pathways In: ER Kandel, JH Schwartz, TM Jessell, eds. Principles of neural science. New York: McGraw-Hill. p 523-547.
- XU, Q, COBOS, I, DE LA CRUZ, E, RUBENSTEIN, JL and ANDERSON, SA. (2004). Origins of cortical interneuron subtypes. *J Neurosci* 24 (11): 2612-2622.
- YAKA, R, YINON, U, ROSNER, M and WOLLBERG, Z. (2000). Pathological and experimentally induced blindness induces auditory activity in the cat primary visual cortex. *Exp Brain Res* 131 (1): 144-148.
- YAKA, R, YINON, U and WOLLBERG, Z. (1999). Auditory activation of cortical visual areas in cats after early visual deprivation. *Eur J Neurosci* 11 (4): 1301-1312.
- YAMASHITA, A, VALKOVA, K, GONCHAR, Y and BURKHALTER, A. (2003). Rearrangement of synaptic connections with inhibitory neurons in developing mouse visual cortex. *J Comp Neurol* 464 (4): 426-437.
- ZANGENEHPOUR, S and CHAUDHURI, A. (2001). Neural activity profiles of the neocortex and superior colliculus after bimodal sensory stimulation. *Cereb Cortex* 11 (10): 924-935.
- ZANGENEHPOUR, S and CHAUDHURI, A. (2002). Differential induction and decay curves of c-fos and zif268 revealed through dual activity maps. *Brain Res Mol Brain Res* 109 (1-2): 221-225.
- ZHANG, JS, KALTENBACH, JA, WANG, J and KIM, SA. (2003). Fos-like immunoreactivity in auditory and nonauditory brain structures of hamsters previously exposed to intense sound. *Exp Brain Res* 153 (4): 655-660.
- ZHANG, LI, BAO, S and MERZENICH, MM. (2002). Disruption of primary auditory cortex by synchronous auditory inputs during a critical period. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99 (4): 2309-2314.

ANNEXE I : ACCORD DES COAUTEURS

Article 1**Article 1**

**ANNEXE I
ACCORD DES COAUTEURS**

Lorsqu'un étudiant n'est pas le seul auteur d'un article qu'il veut inclure dans son mémoire ou dans sa thèse, il doit obtenir l'accord de tous les coauteurs à cet effet et joindre la déclaration signée à l'article en question. Une déclaration distincte doit accompagner chacun des articles inclus dans le mémoire ou la thèse.

1. Identification de l'étudiant et du programme

Sébastien Desgent (DESS17067906),
Sciences Neurologiques

2. Description de l'article

Desgent S, Boire D, Ptito M (2005) Distribution of calcium binding proteins in visual and auditory cortices of hamsters. *Experimental Brain Research*. May;163(2):159-72. Epub 2005 Jan 26.

3. Déclaration de tous les coauteurs autres que l'étudiant

À titre de coauteur de l'article identifié ci-dessus, je suis d'accord pour que Sébastien Desgent inclue cet article dans sa thèse de doctorat qui a pour titre :

Plasticité intermodale chez le hamster énucléé à la naissance : Études de la distribution des interneurons CaBP-ir dans le cortex visuel et auditif primaires.

Maurice Ptito



15/12/2008

Coauteur Signature Date

Denis Boire



15-12-2008

Coauteur Signature Date

Article 2

Article 2

ANNEXE I ACCORD DES COAUTEURS

Lorsqu'un étudiant n'est pas le seul auteur d'un article qu'il veut inclure dans son mémoire ou dans sa thèse, il doit obtenir l'accord de tous les coauteurs à cet effet et joindre la déclaration signée à l'article en question. Une déclaration distincte doit accompagner chacun des articles inclus dans le mémoire ou la thèse.

1. Identification de l'étudiant et du programme

Sébastien Desgent (DESS17067906),
Sciences Neurologiques

2. Description de l'article

Desgent S, Boire D, Ptito M (2008) Auditory-like distribution of parvalbumin in the primary visual cortex of neonatal enucleated hamsters. Cerebral Cortex (Pending revisions).

3. Déclaration de tous les coauteurs autres que l'étudiant

À titre de coauteur de l'article identifié ci-dessus, je suis d'accord pour que Sébastien Desgent inclue cet article dans sa thèse de doctorat qui a pour titre :

Plasticité intermodale chez le hamster énucléé à la naissance : Études de la distribution des interneurons CaBP-ir dans le cortex visuel et auditif primaires.

Maurice Ptito



15/12/2008

Coauteur Signature Date

Denis Boire



15-12-2008

Coauteur Signature Date

Article 3 (Annexe IV)**Article 3 (Annexe IV)****ANNEXE I
ACCORD DES COAUTEURS**

Lorsqu'un étudiant n'est pas le seul auteur d'un article qu'il veut inclure dans son mémoire ou dans sa thèse, il doit obtenir l'accord de tous les coauteurs à cet effet et joindre la déclaration signée à l'article en question. Une déclaration distincte doit accompagner chacun des articles inclus dans le mémoire ou la thèse.

1. Identification de l'étudiant et du programme

Sébastien Desgent (DESS17067906),
Sciences Neurologiques

2. Description de l'article

Boire D, **Desgent S**, Matteau I, Ptitto M (2005) Regional analysis of neurofilament protein immunoreactivity in the hamster's cortex. The Journal of Chemical Neuroanatomy. May;29(3):193-208.

3. Déclaration de tous les coauteurs autres que l'étudiant

À titre de coauteur de l'article identifié ci-dessus, je suis d'accord pour que Sébastien Desgent inclue cet article dans sa thèse de doctorat qui a pour titre :

Plasticité intermodale chez le hamster énucléé à la naissance : Études de la distribution des interneurones CaBP-ir dans le cortex visuel et auditif primaires.

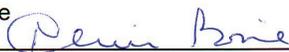
Maurice Ptitto



15-12-2008

Coauteur Signature Date

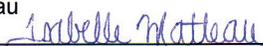
Denis Boire



15-12-2008

Coauteur Signature Date

Isabelle Matteau



17-12-2008

Coauteur Signature Date

Article 4 (Annexe V)**Article 4 (Annexe V)****ANNEXE I
ACCORD DES COAUTEURS**

Lorsqu'un étudiant n'est pas le seul auteur d'un article qu'il veut inclure dans son mémoire ou dans sa thèse, il doit obtenir l'accord de tous les coauteurs à cet effet et joindre la déclaration signée à l'article en question. Une déclaration distincte doit accompagner chacun des articles inclus dans le mémoire ou la thèse.

1. Identification de l'étudiant et du programme

Sébastien Desgent (DESS17067906),
Sciences Neurologiques

2. Description de l'article

Ptito M, **Desgent S** (2006) Sensory Input-Based Adaptation and Brain Architecture. In: Lifespan Development and the Brain: The perspective of Biocultural Co-Constructivism, Eds: P. Baltes, P. Reuter-Lorentz and F. Rosler. Cambridge University Press. pp. 111–133.

3. Déclaration de tous les coauteurs autres que l'étudiant

À titre de coauteur de l'article identifié ci-dessus, je suis d'accord pour que Sébastien Desgent inclue cet article dans sa thèse de doctorat qui a pour titre :

Plasticité intermodale chez le hamster énucléé à la naissance : Études de la distribution des interneurons CaBP-ir dans le cortex visuel et auditif primaires.

Maurice Ptito



15-12-2008
Coauteur Signature Date

ANNEXE II : ACCORD DES EDITEURS

Article 1

03/11 2008 15:13 FAX +49 6221 4878223 +49 6221 4878223 RIGHTS & PERMISSIONS

001

Essenpreis, Alice, Springer DE

Von: Desgent Sébastien [sebastien.desgent@umontreal.ca]
Gesendet: Freitag, 24. Oktober 2008 16:58
An: Essenpreis, Alice, Springer DE
Betreff: RE : Editor's authorization needed for doctoral thesis submission

Anlagen: ANNEXE 2 permission éditeurs 241008.doc



ANNEXE 2
 mission éditeurs

Dear Mrs Essenpreis,

I sincerely accept your conditions and will give full credit to the publication originally published in experimental brain research from Springer. However, I would appreciate if you could sign the document annexed to this e-mail and send me back a copy by fax for the final approbation process.

Thank you very much

Sincerely

Sébastien Desgent, M.Sc.
 Etudiant au Doctorat en Sciences Neurologiques, Laboratoire du Dr Maurice Ptito,

École d'Optométrie, Université de Montréal.
 Case postale 6128,
 succursale Centre-Ville
 Montréal, Qc
 H3C 3J7

sebastien.desgent@umontreal.ca
 Tel: 514-343-6111 (4789)
 Fax: 514-343-2382

P. Merci de penser à votre environnement avant d'imprimer ce courriel.

De: Essenpreis, Alice, Springer DE [mailto:Alice.Essenpreis@springer.com]
 Date: mar. 2008-08-19 07:47
 A: Desgent Sébastien
 Objet : WG: Editor's authorization needed for doctoral thesis submission

Dear Mr. Desgent,

Thank you for your e-mail.

With reference to your request (copy herewith) to re-use material on which Springer controls the copyright, our permission is granted free of charge, on the following condition:

* full credit (journal title, volume, year of publication, page, chapter/article title, name(s) of author(s), figure number(s), original copyright notice) is given to the publication in which the material was originally published by adding: With kind permission of Springer Science+Business Media.

With best regards,

-



Alice Essenpreis
Springer
Rights and Permissions

-

Tiergartenstrasse 17 | 69121 Heidelberg GERMANY
FAX: +49 6221 487 8223
permissions.Heidelberg@springer.com
WWW.springer.com/rights

-

Article 2

Manuscript Central

08-09-04 13:03

[Edit Account](#) | [Instructions & Forms](#) | [Log Out](#) | [Get Help Now](#)[Main Menu](#) → [Author Dashboard](#) → Submission Confirmation

You are logged in as Maurice Ptito

Submission
ConfirmationThank you for submitting your manuscript to *Cerebral Cortex*.

Manuscript ID: CerCor-2008-00680

Title: Auditory-like distribution of parvalbumin in the primary visual cortex of neonatal enucleated hamsters

Authors: Desgent, Sebastien
Boire, Denis
Ptito, Maurice

Date Submitted: 04-Sep-2008

Print Return to Dashboard

Manuscript Central™ v4.11 (patent #7,257,767 and #7,263,655). © ScholarOne, Inc., 2008. All Rights Reserved.
Manuscript Central is a trademark of ScholarOne, Inc. ScholarOne is a registered trademark of ScholarOne, Inc.
[Terms and Conditions of Use](#) - [ScholarOne Privacy Policy](#) - [Get Help Now](#)

Article 3 (Annexe IV)

19/08 2008 13:23 FAX +31 43 3671096
 +31 43 3671096

UM, P&N, NEUROSCIENCE

001

ANNEXE II
 PERMISSION DE L'ÉDITEUR / PERMISSION OF THE EDITOR

1. Identification de la revue ou du livre

The Journal of Chemical Neuroanatomy, Elsevier, 2005

Nom au complet de la revue et du livre, adresse, date.

2. Identification de l'éditeur ou des éditeurs

Prof.dr. Harry W.M. Steinbusch

Professor in Cellular Neuroscience

Director School for Mental Health and Neuroscience Director EURON (European Graduate School for Neuroscience; a Marie Curie Training Site) IBRO Chair of Fellowships & Travel Grants Committee Editor-in-Chief Journal of Chemical Neuroanatomy Scientific Director International Alzheimer Research Foundation

Department of Neuroscience

Faculty of Health, Medicine and Life Sciences Maastricht University P.O. Box 616, 6200 MD Maastricht, The Netherlands

Complete name of the editor or editors

Nom au complet de l'éditeur ou des éditeurs.

3. Identification de l'article

Boire D, Desgent S, Matteau I, Ptito M (2005) Regional analysis of neurofilament protein immunoreactivity in the hamster's cortex. The Journal of Chemical Neuroanatomy. May;29(3):193-208.

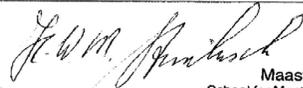
The student, Sébastien Desgent (DESS17067906) is allowed to include the article above in his doctoral thesis entitled:

Plasticité intermodale chez le hamster énucléé à la naissance: Études de la distribution des interneurons CaBP-ir dans le cortex visuel et auditif primaires.

L'étudiant Sébastien Desgent (DESS17067906) est autorisé à inclure l'article ci-dessus dans **sa thèse de doctorat** qui a pour titre :

Plasticité intermodale chez le hamster énucléé à la naissance: Études de la distribution des interneurons CaBP-ir dans le cortex visuel et auditif primaires.

Editor Signature and Date
 Éditeur Signature et Date



Maastricht, 19-08-2008

Maastricht University
 School for Mental Health and Neuroscience
 Prof. Dr. H. Steinbusch, Director
 Universiteitssingel 50
 6229 ER Maastricht
 The Netherlands

Faculty of
Health, Medicine and Life Sciences

To:
Sébastien Desgent M.Sc.
3744, Rue Jean-Brillant
H3t 1p1, Montréal, Québec
Canada

Your reference	Our reference	Direct line	Maastricht
	MHN.08.165	*31 43 3881021	19-08-2008

Concern: Editor's authorization needed for doctoral thesis submission

Dear Mr. Desgent,

Herewith I send you the above mentioned signed authorization.

With kind regards



Marie-Thérèse Moers
Office Manager
School for Mental Health and Neuroscience
University Maastricht

SCHOOL for
Mental Health
and
Neuroscience
Maastricht University

Prof. Dr. H.W.M. Steinbusch
Director
H.Steinbusch@np.unimaas.nl

Division 1: Prof. Dr. J. Jolles
Head Brain & Cognition
J.Jolles@np.unimaas.nl

Division 2: Prof. Dr. J. van Os
Head Mental Health Eoogenetics
J.vanOs@sp.unimaas.nl

Division 3: Prof. Dr. M. De Baet
Head Neuroscience
M.deBaets@immuno.unimaas.nl

Prof. Dr. E.J.L. Griez
Head Master Affective
Neuroscience
Eric.Griez@pn.unimaas.nl

L. Louwies
Managing Director
L.Louwies@np.unimaas.nl

Visiting address:
Universiteitsingel 50
Maastricht

Postal address:
P. O. Box 616
6200 MD Maastricht
The Netherlands
Tel: *31-43-3881021
Fax: *31-43-3671096



Universiteit Maastricht

Article 4 (Annexe V)

+49 6421 288948
 12-AUG-08 09:39 100:UNI MR FB PSYCHOLOG +49 6421 288948 AN:514 343 2382 SEITE:001/001

ANNEXE II PERMISSION DE L'ÉDITEUR / PERMISSION OF THE EDITOR

1. Identification de la revue ou du livre

Lifespan Development and the Brain: The perspective of Biocultural Co-Constructivism, Cambridge University Press, 2006.

Nom au complet de la revue et du livre, adresse, date.

2. Identification de l'éditeur ou des éditeurs

Prof. Dr. Frank Rösler
 Dep. of Psychology, Philipps University Marburg, 35032 Marburg, germany

Complete name of the editor or editors
 Nom au complet de l'éditeur ou des éditeurs.

3. Identification de l'article

Pfiff M, Desgent S (2006) Sensory Input-Based Adaptation and Brain Architecture. In: Lifespan Development and the Brain: The perspective of Biocultural Co-Constructivism, Eds. P. Baltes, P. Reuter-Lorentz and F. Rösler. Cambridge University Press. pp. 111–133.

The student, Sébastien Desgent (DESS17067906) is allowed to include the article above in his doctoral thesis entitled:

Plasticité intermodale chez le hamster énucléé à la naissance: Études de la distribution des interneurons CaBP-ir dans le cortex visuel et auditif primaires.

L'étudiant Sébastien Desgent (DESS17067906) est autorisé à inclure l'article ci-dessus dans **sa thèse de doctorat** qui a pour titre :

Plasticité intermodale chez le hamster énucléé à la naissance: Études de la distribution des interneurons CaBP-ir dans le cortex visuel et auditif primaires.

August 12, 2008

Rösler

Editor Signature and Date
 Éditeur Signature et Date

ANNEXE III: AUTORISATION DE RÉDIGER PAR ARTICLES



Université de Montréal
Faculté de médecine

Le 26 août 2008

Monsieur Sébastien Desgent
5451, 10^{ème} avenue
Montréal (Québec)
H1Y 2G9

Objet : Autorisation de déposer votre thèse de doctorat sous forme d'articles

Monsieur,

Suite à votre demande, j'ai le plaisir de vous autoriser à présenter votre thèse de doctorat sous forme d'articles. Il est entendu que vous devrez vous soumettre aux conditions minimales de dépôt décrites dans le «Guide de présentation des mémoires de maîtrise et des thèses de doctorat», édition de mars 2001. Ce document est disponible sur le site de la FES. Vous pouvez également vous le procurer à la Librairie de l'Université de Montréal.

Cependant, afin de respecter la loi canadienne sur les droits d'auteurs, vous devrez, au moment du dépôt de votre thèse, remettre, avec les formulaires de reproduction et diffusion dûment complétés et signés, les déclarations écrites de tous les coauteurs des articles inclus dans votre thèse autorisant la reproduction et la diffusion de votre thèse de doctorat.

Veillez agréer, Monsieur, l'expression de mes sentiments les meilleurs.

Le responsable des études supérieures

par : Louise Bélanger, T.G.D.E.
pour : John F. Kalaska, Ph.D.

c.c. : Maurice Plito, directeur de recherche
Denis Boire, codirecteur
Ginette Thérien-Hénault, FESP

À :
Dr John F. Kalaska
Professeur titulaire
Faculté de Médecine – Physiologie
Pavillion Paul-G. Desmarais, bureau 4129

OBJET : DEMANDE D'AUTORISATION DE RÉDIGER PAR ARTICLES

Cher Dr Kalaska,

Je Sébastien Desgent (DESS17067906), de sciences neurologiques, du département de physiologie, faculté de médecine, aimerais avoir l'autorisation pour de rédiger ma thèse, par articles, pour le grade de doctorat en sciences neurologiques (3-530-1-0).

La thèse comprendra 3 articles, dont 2 déjà publiés et un article qui sera soumis prochainement. J'inclurai aussi en annexe un chapitre de livre. J'ai presque obtenu la totalité des accords des coauteurs ainsi que les permissions des éditeurs avant le dépôt.

Article 1 (publié) :

Desgent S, Boire D, Ptito M (2005) Distribution of calcium binding proteins in visual and auditory cortices of hamsters. Experimental Brain Research. 163:159-172.

Ce projet fait partie intégrante de ma thèse. J'ai participé à l'élaboration du projet, j'ai mis les techniques expérimentales au point, j'ai analysé le matériel histologique et fait les analyses statistiques, sous la supervision de mes directeurs. J'ai rédigé l'article au complet en collaboration avec les co-auteurs.

Article 2 (publié)

Boire D, **Desgent S**, Matteau I, Ptito M (2005) Regional analysis of neurofilament protein immunoreactivity in the hamster's cortex. The Journal of Chemical Neuroanatomy. May;29(3):193-208.

Ce projet est complémentaire à l'article précédent. Dans ce projet, j'ai préparé tout le matériel biologique et immunohistologique de l'étude. J'ai participé activement à la revue de la littérature, les analyses et la rédaction des résultats concernant le cortex occipito-temporal. Finalement, j'ai aussi réalisé certaines figures anatomiques et révisé l'article en collaboration avec les co-auteurs.

Article 3 (en préparation, soumission prévue en septembre 2008) :

Desgent S, Boire D, Ptito M (2008) Auditory-like parvalbumin architecture in the visual cortex of neonatal enucleated hamsters. Cerebral Cortex

Ce projet est la continuation de de l'article 1 sur des animaux recâblés. j'ai réalisé la totalité des expériences en plus du développement d'une approche stéréologique pour la quantification des données. J'ai rédigé l'article au complet en collaboration avec les co-auteurs.

Annexe 1 (publié) :

Ptito M, **Desgent S** (2006) Sensory Input-Based Adaptation and Brain Architecture. In: Lifespan Development and the Brain: The perspective of Biocultural Co-Constructivism, Eds: P. Baltes, P. Reuter-Lorentz and F. Rosler. Cambridge University Press. pp. 111–133.

Je suis co-auteur de ce chapitre en collaboration avec mon directeur de recherche le Dr Ptito. J'ai participé activement à la revue de la littérature ainsi qu'à la rédaction de ce manuscrit. J'ai personnellement préparé et réalisé le montage du matériel multimédia et des figures.


Sébastien Desgent

21/08/08
Date

Avis et signature du directeur de recherche

Le directeur de recherche commentera de façon appropriée les informations présentées par l'étudiant dans sa demande et donnera son avis sur le projet de rédaction du mémoire ou de thèse par articles :

J'approuve la demande de M. Sébastien Desgent.


Maurice Ptito

21/08/08
Date

Décision ou recommandation et signature du directeur de programme

Dans le cas d'une demande d'autorisation de rédiger un mémoire par articles, le directeur de programme recueille toute information additionnelle qu'il juge pertinente et prend la décision d'autoriser ou non l'étudiant à procéder de cette façon. S'il s'agit d'une demande d'autorisation de rédiger une thèse par articles, le directeur fait une recommandation appropriée à la FES.

 25/08/08

Nom du directeur de programme, signature, date.

**ANNEXE IV: REGIONAL ANALYSIS OF NEUROFILAMENT
PROTEIN IMMUNOREACTIVITY IN THE HAMSTER'S
NEOCORTEX.**

**Regional analysis of neurofilament protein immunoreactivity
in the hamster's neocortex.**

Denis Boire¹, Sébastien Desgent² Isabelle Matteau¹ and Maurice Ptito¹

¹ École D'optométrie and ² Département de Physiologie,
Université de Montréal.

Number of text pages: 23

Number of Figures: 6

Number of Tables: 4

Abbreviated title:

Cortical CaBPs distribution following early visual deprivation

This work was supported by the Canadian Institutes for Health
Research (CIHR), MOP-49584 to MP.

Correspondence to:

Denis Boire Ph.D.,
École d'optométrie, Université de Montréal,
CP6128 Succ. Centre Ville
Montréal, Québec, Canada, H3C 3J7
Tel: (514)343-6052
Fax: (514)343-2382
Email: denis.boire@umontreal.ca

Published in Journal of Chemical Neuroanatomy. 2005 May;29(3):193-208.

Copyright © 2005 Elsevier B.V. All right reserved. No part of this publication may be reproduced, in any form or by any means, electronic, photocopy, or otherwise, without permission in writing from Elsevier.

Reprinted with the permission of Elsevier (voir ANNEXE II)

Abstract

The laminar distribution of several distinct populations of neurofilament protein containing neurons has been used as a criterion for the delineation of cortical areas in hamsters. SMI-32 is a monoclonal antibody that recognizes a non-phosphorylated epitope on the medium- and high molecular weight subunits of neurofilament proteins. As in carnivores and primates, SMI-32 immunoreactivity in the hamster neocortex was present in cell bodies, proximal dendrites and axons of some medium and large pyramidal neurons located in cortical layers III, V and VI. A small population of labelled non-pyramidal cells were also found in layer IV. Neurofilament protein immunoreactive neurons were found throughout isocortical areas. Very few labelled cells were encountered in supplemental motor area, insular cortex, medial portion of associative visual cortex and in parietal association cortex. Our data indicate that SMI-32 immunoreactive cells can be efficiently used to trace boundaries between neocortical areas in the hamster's brain. SMI-32 immunocytochemistry defines sharp borders between frontal, parietal and temporal cortical areas. In contrast, there is a gradual transition from the periallocortical agranular insular cortex to the proisocortical granular insular cortex. The general staining patterns observed in the hamster were similar to those reported in the rat. SMI-32 is present in the cell bodies, in proximal and apical dendrites and in some axons of small to large pyramidal and non-pyramidal cells in supra- and infragranular layers throughout isocortical areas. Keywords: SMI-32, pyramidal neurons, cytoarchitecture, neocortex, rodents

1. Introduction

SMI-32 is a monoclonal antibody that recognizes a non-phosphorylated epitope of neurofilament protein triplet (Sternberger and Sternberger, 1983; Lee et al., 1988). Distinct populations of cortical pyramidal neurons have been shown to be SMI-32 immunoreactive (SMI-32ir) and the distribution of these cells has been useful to describe the areal parcellation of the neocortex of several mammalian species: echidna (Hassiotis et al., 2004), rat (Paxinos et al., 1999; Kirkcaldie et al., 2002), monkeys and humans (Hof and Morrison, 1990, 1995; Carmichael and Price, 1994; del Rio and De Felipe, 1994; Hof et al., 1995, 1996a; Chaudhuri et al., 1996; Nimchinsky et al., 1996, 1997; Kobayashi and Amaral, 2000; Lewis and Van Essen, 2000), carnivores (Hof et al., 1996b, c; van der Gucht et al., 2001) and cetaceans (Hof et al., 1992). Although it is clear that SMI-32 selectively stains a subset of cortical pyramidal neurons, there are important species differences not only in the number and intensity of cell staining but also in the laminar distribution of immunoreactive cells within a given cortical area (see Hof et al., 2000).

Although the hamster has been widely utilized as an experimental animal in neuroscience, particularly in the study of visual system development and plasticity (e.g. Schneider, 1969, 1970; Rhoades and Chalupa, 1978; Trevelyan and Thompson, 1992; Krug et al., 1998; Crnko-Hoppenjans et al., 1999; Park et al., 1999; Frost et al., 2000; Marchant and Morin 2001; Pollock et al., 2001; Kingsbury et al., 2002; Izraeli et al., 2002; Ryoo et al., 2003), there are only a few

atlases of its brain (Collins, 1969; Knigge and Joseph, 1968; Smith and Bodemer, 1963). The parcellation of the cortical areas has been widely neglected until the publication of a photographic atlas of the hamster brain (Morin and Wood, 2001). In this atlas, the boundaries of only a few cortical areas are based on cytoarchitectonic features (Reep and Winans, 1982; Yamamoto and Kitamura, 1990). To this day, the tentative parcellation of most of the neocortical areas of the hamster brain is broadly based on features of the rat brain and the cytoarchitectonic borders of many areas still remain ill-defined.

The goal of the present study is to give an account of the distribution and morphology of SMI-32 immunoreactive pyramidal cells in the hamster cerebral cortex in order to better define the cytoarchitectonic features of cortical areas and to compare the observed staining pattern with that seen in the rat (Paxinos et al., 1999; Kirkcaldie et al., 2002).

2. Materials and Methods

2.1. Tissue preparation

The brains of five adult golden Syrian hamsters were used in the present study. Procedures followed the guidelines of the Canadian Council for the Protection of Animals and approved by the Université de Montréal animal use and care committee. The animals were deeply anaesthetized with sodium pentobarbital (80-90 mg/kg i.p.). The heart was exposed and 0.05ml Heparin injected into the left ventricle. The hamsters were perfused through the left ventricle with phosphate buffered saline (PBS; 0.1M pH 7.4) followed by cold phosphate

buffered solution containing 3% paraformaldehyde and 0.1% glutaraldehyde (500ml). The brains were exposed by removing the calvarium and the animals were mounted in a small animal stereotaxic apparatus for stereotaxic blocking in a flat skull position. Once removed from the skull, brains were postfixed in the same fixative at 4°C for 12 hours and cryoprotected in graded sucrose PBS solutions (10%, 20% and 30%). Following postfixation and cryoprotection, the blocks were frozen in isopentane (-60°C) and stored at -80°C until further processing. Series of 40 µm thick sections were cut on a freezing microtome for histological and immunohistochemical processing.

2.2. Staining procedures

Sections were kept in series, and every third adjacent one was stained for either Nissl, myelin or SMI-32 immunocytochemistry. For the latter staining, sections were collected in cold PBS. Endogenous peroxidase activity was quenched by incubating sections in a solution of 0.3% H₂O₂ in PBS for 20 minutes at room temperature. Section were rinsed in PBS for 20 minutes and incubated for 45 minutes in 20% normal goat serum with 0.1% Triton X-100 in PBS (0.1M, pH 7.4) prior to an overnight incubation in a solution of primary antibody (monoclonal SMI-32, Sternberger Monoclonals). The SMI-32 antibody was used at a dilution of 1:5000 in PBS containing 0.3% Triton X-100 and 0.05% bovine serum albumin. Following a 30 minutes rinse in PBS, sections were incubated for 30 minutes in a solution containing a biotinylated goat anti-mouse secondary antibody (1:200), and 0.1% Triton X-100 in PBS. Sections were subsequently rinsed for 30 minutes in PBS and incubated for 2 hours with an avidin-biotin-peroxidase solution

(Vectastain-Elite ABC, Vector). Following another 30 minutes rinse, the reaction was visualised as a grey-black precipitate using the glucose oxidase-diaminobenzidine-nickel method (Shu et al., 1988).

In three animals a series of sections was processed for myelin histochemistry according to the procedure of Schmued (1990). Frozen sections were mounted onto gelatine-subbed slides, air dried overnight and immersed in a 0.2% solution of gold chloride in 0.02M PBS (pH 7.4; 0.9% NaCl) for 4-6 hours until appropriate staining was achieved. Following a brief rinse in water, sections were fixed in a 2.5% aqueous solution of sodium thiosulfate and rinsed in running tap water for 30 minutes. Sections were then air dried, dehydrated in graded alcohols, cleared in xylenes and mounted with Depex.

We presently know of no comprehensive account of the cytoarchitectonic features of cortical areas in the hamster brain. The recent stereotaxic atlas of the hamster brain by Morin and Wood (2001) indicates the tentative borders of cortical areas, many of which are indicated between parentheses highlighting uncertainties in the identified borders. This atlas was used as a starting point for our analysis. For clarity, we adopted Morin and Woods (2001) nomenclature which is also used for the rat (Paxinos and Watson, 1986; Paxinos et al., 1999). Moreover, we found useful the descriptions of cytoarchitectonic features of the mouse (Caviness, 1975) and rat cortex (Zilles, 1985) in the definition of area boundaries.

3. Results

3.1. General staining patterns

Labelled cells were found throughout the cerebral cortex, mainly pyramidal cells with a conspicuous apical dendrite (Fig. 1). These cells were located in layers II-III (Fig. 1 A, B, C) and infragranular layers V (Fig. 1 A, B, D) and to a lesser extent layer VI. There were generally no labelled cell bodies in layer I and only a few labelled cells were seen in layer IV (Fig. 1 E). There was a clear tangential heterogeneity of labeling patterns allowing for differentiation between many cortical areas. Areal differences could be characterized by the relative importance of labelled cells in supragranular and infragranular layers. Labelled cells varied in size and intensity of immunohistochemical staining. In many areas, namely primary sensory areas, labeling was clearly bilaminar with intense staining in layers II-III and V. This lamination was enhanced by the abundant basilar dendrites that were stained, exhibiting in some instances, a tight lattice of immunoreactive processes.

As previously shown in cats (van der Gucht et al., 2001) and monkeys, the SMI-32 monoclonal antibody also stained Purkinje cells of the hamster cerebellum (Fig. 2A). However, the Purkinje cell dendrites were more intensely stained than in the cat showing greater details of the dendritic arbour. In addition, in the hamster, several processes in the molecular layer were SMI-32 immunoreactive (Fig. 2A, B). There were several fine calibre processes generally oriented perpendicular to the pial surface. Some of these processes were oriented parallel to the pial surface suggesting labeling of granule cell T

axons (Fig. 2B). In addition, although the granule cell layer was unstained in the cat and monkey, there were abundant stained processes in the granule cell layer of the hamster (Fig. 2A, C). The purkinje cell soma were surrounded by branched immunoreactive processes suggesting labeling of basket cell axons (Fig. 2D).

3.2. Regional analysis

3.2.1. Cingulate cortex

Infralimbic (IL) and prelimbic (PrL) cortices could be differentiated on the basis of SMI-32 immunoreactivity (Fig. 3). In both areas, a loose lattice of intensely stained processes formed an ill-defined bilaminar distribution. Layers II and V of the infralimbic and prelimbic cortices contained a few intensely stained cells with quite extensive staining of poorly branched dendrites. In addition, scattered labelled cells were present in the narrow layer VI. These cells were well stained but dendritic labeling was restricted to the proximity of the cell body. The prelimbic cortex could be distinguished from the infralimbic cortex, the former being more clearly bilaminar (Fig. 3).

Low levels of SMI-32 immunostaining were observed in the anterior medial cortex, Cg1 (Fig. 3 and Fig. 4A). There was a clear transition between PrL and Cg1. There were several intensely stained cells and a dispersed meshwork of intensely stained processes in layer II of PrL whereas only a few processes were seen in layer II of Cg1 (Fig. 3). The transition between anterior levels of Cg1 and the secondary motor cortex (M2) was not clearly shown by SMI-32 labeling (Fig. 4). Very few labelled cells and fibres were observed in the layers II-III of M2, offering little contrast with the already few stained cells and

fibres observed in layer II of Cg1. More caudally, the staining of cingulate cortex became much more intense and contrasted sharply with the very low staining intensity of frontal motor cortices (M2) (Fig. 4).

Many intensely stained cells were observed in both Cg1 and Cg2. Layer I contained occasional fibres but no immunoreactive cell bodies. Layer II contained numerous apical dendrites originating from pyramidal cells located in layer V. Some dendrites were grouped into loose fascicles, which extended up to the top of layer II. Only a few apical dendrites from layer V pyramidal cells were clearly seen to penetrate layer I. Layers II-III contained numerous distributed large intensely stained stellate-like labelled cells and small non-pyramidal-like cells bearing 2-4 main dendrites which stained quite intensely over some distance. These dendrites bifurcated in two lesser dendrites in the immediate surrounding of the cell body. In layer III, there were no stellate cells as seen in layer II but rather some occasional fusiform immunoreactive cell bodies. These cells were similar in size to the overlying stellate cells but bore a single poorly branched apical dendrite and a single process reaching into layer V. In both Cg1 and Cg2, layer V was prominent and the most intensely stained layer. Layer V contained abundant medium to large pyramidal cells bearing a long apical dendrite that reached the top of layer II. Layer VI contained dispersed small stellate cells.

Neurofilament staining did not reveal a sharp border between Cg1 and Cg2. There was a gradual decrease in the density of SMI-32-ir cells from Cg2 to Cg1 dorsally (Fig.4). This decrement in cell density was seen in both layers II-III and V. In contrast, on myelin stained

sections, there was a clear higher density of myelinated fibres in Cg1 than in Cg2. SMI-32 labeling was much lighter in anterior portions of Cg1 and Cg2 than more caudal ones. Although the staining pattern remained essentially the same, the intensity of cell staining and the density of stained processes were much more intense caudally. A gradual increase of staining intensity was observed between 2.8 and 2.2 mm anterior to the bregma. At these levels, Nissl stain did not show the typical condensed layer II of retrosplenial cortex that appeared at level 0 with respect to bregma as shown in the atlas of Morin and Wood (2001). The border between anterior medial cortical regions and frontal motor areas was very clear. Frontal motor areas were practically devoid of SMI-32ir neurons (see frontal cortex)

3.2.2. Insular cortex

There were almost no labelled cells or processes in all subdivisions of the insular cortex. This made it difficult to draw clear borders between insular cortices. Both ventral agranular (AIV) and dorsal agranular insular (AID) cortices comprised very dispersed faintly stained processes in layer V. At rostral levels (anterior to 3.7 mm from the bregma) the border between insular cortices and primary somatosensory cortex was sharp: infra- and supragranular layers of S1 being intensely stained (see parietal cortex and figure 6). The border between AIV-AID and AIP was ill defined.

The transition from AIV, AID and AIP to DI was clear on Nissl stained sections where the lamina dissecans disappeared and was replaced by layer IV cells. Myelin stained sections also showed a clear distinction between agranular and disgranular insular cortex. Agranular

cortex contained only a few myelinated fibres in very deep layers. This contrasted sharply with the myelin rich DI. In the atlas of Morin and Wood (2001), DI and granular insular cortex are indicated, but a border is not traced between these areas. DI and GI appeared as a gradual transition from periallocortical agranular insular cortex to the isocortical parietal cortex. Nissl and myelin stains also showed a gradual transition through DI and GI. SMI-32 labeling also showed a gradual transition between DI and GI. Contrasting with agranular insular cortex, SMI-32ir cells and dendrites were observed in layers II-III and V of the DI and GI. The labeling became more intense closer to the border with the parietal cortex. In the parietal cortex SMI-32 staining was intense and defined a clear border with insular cortex (Fig. 6). Nissl staining also showed a sharp increase in cell density and thickness of layer IV, defining the border between DI and parietal cortex.

3.2.3. Perirhinal and retrosplenial cortex

The staining pattern observed in the agranular and granular retrosplenial cortical areas (RSA and RSG) appeared as a gradual increase in staining intensity compared to the more anterior cingulate cortices. SMI-32 immunostaining did not allow for a clear distinction between cingulate and retrosplenial cortices. In levels caudal to the bregma, RSG and RSA can clearly be identified on Nissl stained sections (Fig. 5 B). SMI-32 allows a clear definition of the border between RSG and RSA (Fig. 5A). Few labelled cell bodies were observed in layer II-III of the RSG. Occasional stellate cells were intensely labelled. However, this layer contains a tight meshwork of intensely labelled processes and neuropil staining. Numerous fascicles

of layer V cell apical dendrites were seen ascending into layer II-III and some of these even penetrated layer I, forming large loose bundles. This relatively intense labeling of layers II-III of RSG contrasts sharply with the very weak labeling of these layers of the RSA in which only a few lightly stained very fine processes and rare cells were found (Fig. 5). There is no distinct layer IV in RSG. In Nissl stained sections (Fig. 5B), a distinct narrow hypocellular zone underlies layers II-III. This hypocellular zone, as well as the top of layer V, do not contain SMI-32ir cells. This gap gives to the RSG a clear bilaminar appearance on SMI-32 stained sections. Layers V and VI of RSG are quite intensely labelled (Fig. 5A). Layer V contains abundant distinctly pyramidal cells. These cells have intensely stained cell bodies and long apical dendrites which could be seen extending sometimes all through layer I. Layer VI is less intensely stained than layer V. Numerous large globular cells with three to four well stained proximal dendrites were observed throughout layer VI.

There were no SMI-32 immunoreactive cells and processes in perirhinal cortices Therefore the internal parcellation of perirhinal cortex cannot be ascertained with SMI-32 immunostaining. This contrast sharply with the adjacent parietal and temporal cortex where relatively intense labeling of layers II, V and VI were seen (Fig. 8 and Fig. 9).

3.2.4. Frontal cortex

At anterior levels, the border between cingulate and frontal motor cortex was difficult to define with SMI-32 labeling (Fig. 6). Further caudally, as SMI-32 staining of cingulate cortex intensified (see above), this border became more distinct. Frontal motor areas exhibited clear

boundaries with adjacent parietal cortices and medial frontal cortex, Cg1. M2 exhibited very low staining levels (Fig. 6). Layers II-III were practically devoid of labelled cells and very few faintly stained processes were observed therein. Layer V contained a very loose meshwork of faintly labelled processes (Fig 7B). The border between M2 and the laterally adjacent M1 was quite sharp (Fig. 6). This border was characterized by the presence of numerous well-stained medium sized pyramidal cells in layer III of M1 (Fig. 7A). Layer V contained more numerous stained processes and scattered stellate cells than the adjacent M1.

M1 was characterized by a lower overall density of SMI-32ir cells compared to both medial frontal cortex and parietal cortex (Fig. 6). Layer I contained no immunostained cells or neurites. Superficial layer III contained quite small lightly stained typical pyramidal cells. These small cells bear a number of basilar dendrites, which did not stain well except for a short stump (Fig. 7A). SMI-32 staining clearly showed the border between M1 and parietal cortex. This border was also quite clear on Nissl stained sections where a sharp increase in the density and thickness of layer IV was typical of parietal cortex.

3.2.5. Temporal cortex

SMI-32 immunostaining did not show a clear border between S2 and temporal cortex, which made it quite difficult to locate the rostral border of the temporal cortices. Nissl stain allowed to differentiate parietal from temporal cortex although the differences were difficult to visualize. The criteria described for the mouse (Caviness, 1975) appear to be applicable to the hamster (see also Kingsbury et al., 2002).

Caviness (1975) reports that granule cells of layer IV are larger and more widely spaced in temporal cortex than in parietal and occipital cortices. In addition they observed a distinct hypocellular zone in sublamina Vc and not in Va as found in parietal cortex. With these criteria it becomes easier to distinguish between temporal and parietal cortex in the hamster. SMI-32 immunostaining in auditory cortex (AU1) showed a layer of intensely labelled cells and neurites in layers III and dispersed intensely labeled cells in layer V (Fig. 8). There is evidence for further parcellation of the temporal cortex. Ventral to the primary auditory cortex, SMI-32 staining of layer III becomes lighter and the unstained layer IV becomes thinner. This is tentatively identified as a temporal association cortex (TeA) (Fig. 8A). The border between temporal and perirhinal cortex is abrupt in that PRh does not contain any SMI-32ir cells. The transition between AU1 and V2L was also distinct. Although the laminar pattern remains the same, labeling of V2L is much less intense than that in AU1.

3.2.6. *Parietal cortex*

Parietal cortex was the area with the most intense SMI-32 immunostaining (Fig. 9). Important populations of pyramidal cells occupied layers II-III and V (Fig. 9). A few cells were also found in layer IV. These were more fusiform than pyramidal in shape. Layer V contained only a few labelled cells. Primary somatosensory cortex S1 (Fig. 9A) was clearly distinct from secondary somatosensory cortex (S2) (Fig. 9B) in that labeling in layer II-III was thinner in S2 than in S1 (Fig. 9). More numerous labelled cells were seen in layer VI of S1 (Fig. 9). The border between parietal cortex and adjoining insular cortex was

sharp, contrasting with the low levels of staining in insular areas (Fig. 6). Likewise, the borders with M1 were also clear (Fig. 6). Although M1 contained many SMI-32 labelled cells, S1 was clearly more intensely stained than M1.

3.2.7. Occipital cortex

SMI-32 immunostaining defined a sharp border between retrosplenial agranular cortex and occipital cortices (Fig. 10). The RSA had intense labeling of layers II-III and V-VI, whereas V2M was practically unstained. Only a few lightly stained processes were found in layers V and VI of V2M. The transition from V2M to V1 is also quite sharp. In V1, there were numerous well-stained cells in layer III (Fig. 11) which contrasts sharply with the absence of layer III staining in V2M. Staining of layer V was more intense in V1 than in V2M. The staining pattern found in V2L was very similar to that in V1. The thicker layer IV of V1 clearly showed a wider gap of unstained tissue in V1 than in V2L.

4. Discussion

4.1. General staining patterns

As in rats (Sternberger and Sternberger, 1983) and cats (Riederer et al., 1996; van der Gucht et al., 2001), the SMI-32 antibody labels cerebellar Purkinje cells and their dendrites. However, in the hamster, some processes in the granule cell layer are immunoreactive for this antibody. SMI-32 antibody also lightly labels a few proximal axons of Purkinje cells in the cat cerebellum (van der Gucht et al.,

2001). Neurofilament proteins are composed of three subunits of 200, 170 and 70kDA (Liem et al., 1978). The Sternberger monoclonal antibody, SMI-32, recognizes the non-phosphorylated medium and heavy weight subunits of neurofilament protein in the perikaria and dendrites of certain cell populations (Sternberger and Sternberger, 1983; Lee et al., 1988). The present results suggest either that the distribution of non-phosphorylated neurofilament proteins differs in the cerebellum of hamsters and cats or that the non-phosphorylated neurofilament proteins in the hamster are not entirely homologous to that of the cat. Antibodies directed to label neurofilament triplet irrespective of their state of phosphorylation applied to the guinea pig cerebellum not only label Purkinje cells and their proximal dendrites but also some Purkinje cell axons, basket cell axons, as well as smooth axons in the inner third of the molecular layer and some granule cells (Vickers and Costa, 1992). It is possible that there are species differences in the SMI-32 immunoreactive structures.

In the hamster cortex, SMI-32 labels pyramidal neurons in cortical layers III and V and to a lesser extent, layer VI. This is commensurate with labeling observed in a host of mammalian species (Kaneko et al., 1994; Hof and Morrison, 1990, 1995; Carmichael and Price, 1994; del Rio and De Felipe, 1994; Hof et al., 1992, 1995, 1996a, b, c; Chaudhuri et al., 1996; Nimchinsky et al., 1996, 1997; Paxinos et al., 1999; Kobayashi and Amaral, 2000; Lewis and Van Essen, 2000; van der Gucht et al., 2001; Kirkcaldie et al., 2002). There are no data on the molecular homology of neurofilament proteins in hamsters compared to other mammalian species. However, in the rat, a double labeling study has shown that SMI-32 immunoreactive cells

are also immunoreactive against different neurofilament subunits (Kirkcaldie et al., 2002). It has been suggested that in rodents, SMI-32 thus labels the entire non-phosphorylated neurofilament triplet containing cell population (Kirkcaldie et al., 2002).

4.2. Regional analysis

In the present study, it is clearly shown that, as in many other mammalian species, SMI-32 antibody is a powerful tool for the delineation of cortical areas. The general staining pattern observed in the hamster cortex corresponds quite closely to what has been described in the rat (Paxinos et al., 1999; Kirkcaldie et al., 2002), although several differences between these two species were observed. Both previous studies give only brief accounts of the cytoarchitectonic borders as can be observed with SMI-32 immunostaining.

As in the rat (Kirkcaldie et al., 2002), four labeling patterns were observed in the hamster isocortex and surrounding proisocortical and periallocortical fields. The first pattern belonged to the granular retrosplenial cortex (RSG). It is recognised by the presence of intensely labelled cells in layer III and moderately labelled cells in layers V and VI. The second pattern was found in the agranular retrosplenial cortex (RSA). This labeling pattern is the same as the first pattern but a dense lattice of labelled processes was present in layers II and III. The third pattern was the most widespread and found in most motor and sensory cortices. In this pattern, labeling was restricted to pyramidal cells of layers III, V and VIa. The fourth pattern was observed in the secondary motor cortex (M2), parietal association areas and secondary visual

cortices. This pattern exhibited a very low level of staining compared to adjacent areas.

Unfortunately, the hamster cerebral cortex has not been mapped according to cytoarchitectural features as yet. However, the comparison of SMI-32 immunolabeling and Nissl stained sections with Nissl stained sections of the rat (Zilles et al., 1980; Zilles, 1985; Zilles and Wree, 1985; Paxinos and Watson, 1986) and mouse (Caviness, 1975; Wree et al., 1983) reveals that regional differences in SMI-32 immunolabeling correspond to the distribution and extension of cortical fields. Although several cortical areas in the hamster can easily be identified on the basis of SMI-32 immunostaining, several borders are indistinct and other immuno- or histochemical stains are more appropriate for their delineation. A detailed comparison of the cortical features of the hamster with SMI-32 labeling in carnivores and primates is not presented here. It has been shown that phylogenetically close species share many features of SMI-32 immunoreactivity (see Hof et al., 1996c; van der Gucht et al., 2001); therefore comparison will be restricted to SMI-32 labeling previously described in other rodents.

4.2.1. Cingulate and retrosplenial cortex

In the hamster, as in the rat, infralimbic (IL) and prelimbic areas (Cg3 in Kirkcaldie et al., 2002) are difficult to distinguish and show low levels of staining. It is important to note that even though few cells and processes are stained, they are quite intensely so. Nevertheless, SMI-32 labeling does not allow for a clear distinction between these areas.

A Nissl stain does however allow to draw a clear border between these areas. The layer II of PrL is more clearly condensed than that in IL.

In the hamster, SMI-32 immunostaining shows a gradual transition between the anterior cingulate areas and retrosplenial areas. This transition is also evident in the rat SMI-32 stained sections and was coined Cg/Rs (Paxinos et al., 1999; Kirkcaldie et al., 2002). Further caudally the distinct cytoarchitecture of RSA and RGC can be seen in Nissl stained sections and allows to distinguish these areas from cingulate cortices. The labeling of the transitional Cg/Rs shown by Kirkcaldie et al. (2002) in the rat is much more intense than the labeling for this area shown by Paxinos et al. (1999). The Cg/Rs labeling observed here in the hamster is similar to what is shown by Paxinos et al. (1999). Layer II-III staining in the hamster RSG and RSA does not appear to be as intense as what is shown by Kirkcaldie et al. (2002). These differences in staining intensity cannot be attributed to general staining intensity. For example, in the hamster and in the illustrations of Kirkcaldie et al. (2002) the transition between the Cg/RS and the adjacent supplemental motor area (M2) is sharp, M2 having almost no labelled cells. The illustrations of Paxinos et al. (1999) show an indistinct border between these areas; M2 is shown having more intense labeling than what is observed in the hamster. Presently we have no explanations for the differences in the intensity of the SMI32 immunoreactivity between the two studies in the rat. Our results resemble more those of Kirkcaldie et al. (2002) than those of Paxinos et al. (1999).

4.2.2. Insular cortex

SMI-32 immunostaining in the hamster does not reveal a clear border between AIV and AID. Other markers such as proteoglycan component, Wisteria floribunda also fail to show distinction between AIV and AID in other rodents (Brückner et al., 1994). Nevertheless, it is possible to distinguish these cortical fields on the basis of Nissl staining (Reep and Winans, 1982). Cytoarchitecture of the insular cortex of the hamster appears to be very similar to that of the rat (Reep and Winans, 1982; Yamamoto and Kitamura, 1990). SMI-32 labeling shows a gradual transition between insular cortex and S1. There is almost no labeling in the periallocortical areas (AIV, AID and AIP) and increasing intensity and number of cells in the proisocortical granular insular cortex. A similar transition is also shown in the rat (Paxinos et al., 1999; Kirkcaldie et al., 2002). Agranular insular cortex (AIP) can be distinguished from the dorsally adjacent disgranular insular cortex on the basis of Nissl stained sections using the cytoarchitectonic criteria described for the mouse cortex (Caviness, 1975).

4.2.3. Temporal cortex

SMI-32 immunolabeling shows a clear distinction between temporal cortex and adjacent areas. There is a difference in the thickness of layer III staining between the dorsal and ventral part of the auditory cortex. This suggests that the auditory cortex of the hamster could be further subdivided into distinct architectonic subfields. There are no thorough mapping of temporal cortex in the hamster, but it is generally agreed that the temporal cortex in rodents comprises two or three auditory and multimodal areas (see Zilles, 1985). On a standard

map of the hamsters' cortical areas, based on cytoarchitectonic criteria described for the mouse by Caviness (1975), three temporal areas are indicated (Miller et al., 1991; Windrem and Finlay, 1991; Kingsbury et al., 2002). Whether there are functional justifications for such a parcellation of the hamster temporal cortex is not known. SMI-32 immunolabeling shows a denser labeling in what could be AU1 than in a ventral portion but it does not allow for a distinction between the more rostral Te3 and the caudal Te2. Previous studies showing SMI-32 immunolabeling of the rodent cortex did not attempt to describe borders between temporal cortex and adjacent areas nor did they indicate parcellation of the temporal cortex (Paxinos et al., 1999; Kirkcaldie et al., 2002). Functional organization of the auditory cortex is well described in the mongolian gerbil (see Budinger et al., 2000 for references). It is noteworthy that parvalbumin and calbindin immunostaining in the mouse cortex indicates the presence of a distinct area immediately ventral to the primary auditory cortex and dorsal to the rhinal fissure, (Cruikshank et al., 2001). In rodents, this region receives inputs from shell subdivisions of the auditory thalamus (Caviness and Frost, 1980; Arnault and Rogers, 1990; Namura et al., 1997 Shi and Cassel, 1997 Linke, 1999).

4.2.4. Parietal and occipital cortex

In the rat, SMI-32 labeling shows a clear strip of cortex which extends from the caudal levels of M2 comprising the parietal association cortex and secondary visual cortex (Kirkcaldie et al., 2002). These cortical fields contain low levels of SMI-32 immunostaining. SMI-32 does not reveal a clear distinction between secondary visual areas

and the presumed parietal association area. The presence of a parietal association area in rodents has been the object of some debate. Krieg (1946) described area 7 as posterior parietal cortex in the rat. Other studies of cortical cytoarchitecture did not agree with Krieg's parcellation of these cortical fields (Zilles, 1985; Zilles and Wree, 1985; Zilles et al., 1980, 1984). Krieg's area 7 is considered as belonging to parts of Oc2ML and Oc2L in the nomenclature of Zilles (see Zilles, 1985). Zilles does not show cytoarchitectonic differences between the presumed posterior parietal association cortex of Krieg and Oc2M and Oc2L. In the rat, it has been suggested that the myelin content of posterior parietal cortex is lower than in somatosensory cortex and heavier than in most of area Oc2M. Moreover, the acetylcholinesterase levels of layer IV in the posterior cortex are lower than somatosensory and Oc2M (Kolb, 1990). Moreover, SMI-32 staining in the hamster shows lower levels of immunoreactive cells in the presumed PtA than in the somatosensory cortex and Oc2M. However, in our study PtA couldn't be distinguished from V2M. It is noteworthy that SMI-32 labeling in the hamster highlights the similarities between PtA and Oc2M rather than Oc2L in which SMI-32 staining is more intense. In the cortical map of the mouse, lateral secondary visual cortex (18a) extends rostral to area 17 (Caviness, 1975).

Whether there is a true parietal association cortex in the hamster is not known. Optical imaging studies of the mouse brain point to a long list of extrastriate cortical areas (Schuett et al., 2002). Their number and cortical localization are still a matter of debate in rodents. Although both electrophysiological mapping and anatomical studies suggests that in the hamster as many as nine extrastriate areas might

exist lateral to V1 (Olavarria and Montero, 1981, 1990; Espinoza et al., 1992). Efferent connections from V1 and callosal connections suggest the presence of a visual area rostral to V1 (Olavarria and Montero, 1984, 1990). Some have recently argued against the presence of multiple extrastriate cortical areas in the hamster (Rosa and Krubitzer, 1999). The visual area rostral to V1 could correspond to area A of the mouse (Schuett et al., 2002), area AM of the rat (Olavarria and Montero, 1981) or to part of what is shown here as PtA or Krieg's area 7. Presently SMI-32 immunostaining does not provide cytoarchitectonic features that allow for such a fine parcellation of these cortical areas. Perhaps correlating optical imaging with several chemo-architectonic features could resolve this issue. SMI-32 immunostaining did however allow for an in depth parcellation of extrastriate visual cortical areas in the cat (van der Gucht et al., 2001), dog (Hof et al., 1996c) and monkey (Hof and Morrison, 1990).

Other studies in rodents report a different staining pattern of the posterior parietal cortices. SMI-32 staining in the rat shows regions of very faint labeling identified as medial parietal association area (Paxinos et al., 1999; Kirkcaldie et al., 2002). In the hamster atlas this region has been tentatively identified as a caudal extension of motor cortex. The low levels of SMI-32 labeling in this area is similar to that seen in M1, M2 having clear labeling in granular and infragranular layers. However SMI-32 staining did not furnish enough evidence for determining whether this area is in fact motor or parietal cortex. In the rat, PtA appears quite distinct from MptA by its relatively intense labeling of layer V and VI (Kirkcaldie et al., 2002; Paxinos et al., 1999).

In the hamster, PtA exhibits low levels of SMI-32 immunoreactivity as found in extrastriate visual areas: V2L and V2M.

In general, Nissl and myelin staining allow to define clear borders between V1 and adjacent V2M medially and V2L laterally in rodents. SMI-32 also shows clear borders between these cortical areas in the hamster. SMI-32 staining however appears to be different from staining patterns previously described in the rat occipital cortices. In Kirkcaldie et al. (2002) and Paxinos et al. (1999) studies, area V2MM has only a few weakly stained processes in layers V and VI and in area V2ML in which layers V is particularly intensely stained. In both these studies, except for V2MM, all occipital and temporal cortices could not be defined. With SMI-32 staining, Kirkcaldie et al.(2002) observed more intense staining of supragranular layers in V2ML, V1 and V2L as well as in temporal cortices than the study by Paxinos et al. (1999). SMI-32 staining in the hamster indicates a well-defined border between V2M and V1 however, as in the rat, V1 and V2L staining patterns are similar and other architectonic criteria, namely Nissl and myelin staining, are more reliable in defining a clear border between them.

In summary, our results show that the SMI-32 antibody is very helpful in identifying primary cortical areas in the hamster since the most intense SMI-32 expression was generally found in AU1, V1 and S1. It is not however as good to determine the fine parcellation of association cortices because of the paucity of SMI-32 immunoreactive neurons therein (V2M, V2L, parietal and temporal association cortices and supplemental motor cortex).

5. References

Arnault, P. Roger, M., 1990. Ventral temporal cortex in the rat: connections of secondary auditory areas Te2 and Te3. *J. Comp. Neurol.* 302, 110–123.

Brückner, G., Seeger, G., Brauer, K., Härtig, W., Kacza, J., Bigl, B., 1994. Cortical areas are revealed by distribution patterns of proteoglycan components and parvalbumin in the Mongolian gerbil and rat. *Brain Res.* 658, 67-86.

Budinger, E., Heil, P., Scheich, H., 2000. Functional organization of auditory cortex in the Mongolian gerbil (*Meriones unguiculatus*). III. Anatomical subdivisions and corticocortical connections. *Eur. J. Neurosci.* 12, 2425-2451.

Carmichael, S.T., Price, J.L., 1994. Architectonic subdivision of the orbital and prefrontal cortex in the macaque monkey. *J. Comp. Neurol.* 346, 366-402.

Caviness, V.S. Jr, 1975. Architectonic map of the neocortex of the normal mouse. *J. Comp. Neurol.* 164, 247-264.

Caviness, V.S. Jr., Frost, D.O., 1980. Tangential organization of thalamic projections to the neocortex in the mouse. *J. Comp. Neurol.* 194,335–367.

Chaudhuri, A., Zangenehpour, S., Matsubara, J.A., Cynader, M.S., 1996. Differential expression of neurofilament protein in the visual system of the vervet monkey. *Brain Res.* 709, 17-26.

Collins, T.B. Jr, 1969. Stereotaxic coordinates of the brain of the golden hamster (*Mesocricetus auratus*). *Psychol. Rep.* 25, 102.

Crnko-Hoppenjans, T.A., Yaggie, J., Mooney, R.D., Rhoades, R.W., 1999. Organization of the corticotectal projection in hamsters with neonatally elevated levels of serotonin in the superior colliculus. *Neurosci. Lett.* 276, 111-114.

Cruikshank, S.J., Killackey, H.P., Metherate, R., 2001. Parvalbumin and calbindin are differentially distributed within primary and secondary subregions of the mouse auditory forebrain. *Neuroscience* 105, 553-569.

Del Rio, M.R., DeFelipe, J., 1994. A study of SMI-32-stained pyramidal cells, parvalbumin-immunoreactive chandelier cells, and presumptive thalamocortical axons in the human temporal cortex. *J. Comp. Neurol.* 342, 389-408.

Espinoza, S.G., Subiabre, J.E., Thomas, H.C., 1992. Retinotopic organization of striate and extrastriate visual cortex in the golden hamster (*Mesocricetus auratus*). *Biol. Res.* 25, 101-107.

Frost, D.O., Boire, D., Gingras, G., Ptito, M., 2000. Surgically created neural pathways mediate visual pattern discrimination. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 97(20), 11068-11073.

Hassiotis, M., Paxinos, G., Ashwell K.W.S, 2004. Cyto- and chemoarchitecture of the cerebral cortex of the Australian echidna (*Tachyglossus aculeatus*). I. Areal organization. *J. Comp. Neurol.* 475, 493-517.

Hof, P.R., Bogaert, Y.E., Rosenthal, R.E., Fiskum, G., 1996c. Distribution of neuronal populations containing neurofilament protein and calcium binding proteins in the canine neocortex: regional analysis and cell typology. *J. Chem. Neuroanat.* 11, 81-98.

Hof, P.R., Glezer, I.I., Archin, N., Jansssen, W.G., Morgane, P.J., Morrison, J.H., 1992. The primary auditory cortex in cetacean and human brain: a comparative analysis of neurofilament protein-containing pyramidal neurons. *Neurosci. Lett.* 146, 91-95.

Hof, P.R., Glezer, I.I., Nimchinsky, E.A., Erwin, J.M., 2000. Neurochemical and cellular specializations in the mammalian neocortex reflect phylogenetic relationships: evidence from primates, cetaceans, and artiodactyls. *Brain Behav. Evol.* 55, 300-310.

Hof, P.R., Morrison, J.H., 1990. Quantitative analysis of a vulnerable subset of pyramidal neurons in Alzheimer's disease: II. Primary and secondary visual cortex. *J. Comp. Neurol.* 301, 55-64.

Hof, P.R., Morrison, J.H., 1995. Neurofilament protein defines regional patterns of cortical organization in the macaque monkey visual system : a quantitative immunohistochemical analysis. *J. Comp. Neurol.* 352, 161-186.

Hof, P.R., Nimchinsky, E.A., Morrison, J.H., 1995. Neurochemical phenotype of corticocortical connections in the macaque monkey: quantitative analysis of a subset of neurofilament protein-immunoreactive projection neurons in frontal, parietal, temporal, and cingulate cortices. *J. Comp. Neurol.* 362, 109-133.

Hof, P.R., Rosenthal, R.E., Fiskum, G., 1996b. Distribution of neurofilament protein and calcium-binding proteins parvalbumin, calbindin and calretinin in the canine hippocampus. *J. Chem. Neuroanat.* 11, 1-12.

Hof, P.R., Ungerleider, L.G., Webster, M.J., Gattass, R., Adams, M.M., Sailstad, C.A., Morrison, J.H., 1996a. Neurofilament protein is differentially distributed in subpopulations of corticocortical projection neurons in the macaque monkey visual pathways. *J. Comp. Neurol.* 376, 112-127.

Izraeli, R., Koay, G., Lamish, M., Heicklen-Klein, A.J., Heffner, H.E., Heffner, R.S., Wollberg, Z., 2002. Cross-modal neuroplasticity in neonatally enucleated hamsters: structure, electrophysiology and behaviour. *Eur. J. Neurosci.* 15(4), 693-712.

Kaneko, T., Caria, M.A., Asanuma, H., 1994. Information processing within the motor cortex. II. Intracortical connections between neurons receiving somatosensory cortical input and motor output neurons of the cortex. *J. Comp. Neurol.* 345, 172-184.

Kingsbury, M.A., Lettman, N.A., Finlay, B.L., 2002. Reduction of early thalamic input alters adult corticocortical connectivity. *Brain Res. Dev. Brain Res.* 138, 35-43.

Kirkcaldie, M.T.K., Diskson, T.C., King, C.E., Grasby, D., Riederer, B.M., Vickers, J.C., 2002. Neurofilament triplet proteins are restricted to a subset of neurons in the rat neocortex. *J. Chem. Neuroanat.* 24, 163-171.

Knigge, K.M., Joseph, S.A., 1968. A stereotaxic atlas of the brain of the golden hamster, *Mesocricetus auratus*. In: Hoffman, I.R.A., Robinson, P.F., Magalhaes, H. (Eds), *The golden hamster: Its biology and use in medical research*. Iowa State University Press Ames IA.

Kobayashi, Y., Amaral, D.G., 2000. Macaque monkey retrosplenial cortex: I. Three-dimensional and cytoarchitectonic organization. *J. Comp. Neurol.* 426, 339-365.

Kolb, B., 1990. Posterior parietal and temporal association cortex. In Kolb, B., Tees, R.C. (Eds) *The cerebral cortex of the rat*. MIT press Cambridge.

Krieg, W.J.S., 1946. Connections of the cerebral cortex. I. The albino rat. B. Structure of the cortical areas. *J. Comp. Neurol.* 84:277-321.

Krug, K., Smith, A.L., Thompson, I.D., 1998. The development of topography in the hamster geniculo-cortical projection. *J. Neurosci.* 18(15), 5766-5776.

Lee, V.M.-Y., Otvos, L., Carden, M.J., Hollosi, M., Dietzschold, B., Lazzarini, R.A., 1988. Identification of the major multiphosphorylation site in mammalian neurofilaments. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85, 1998-2002.

Lewis, J.W., Van Essen, D.C., 2000. Mapping of architectonic subdivisions in the macaque monkey, with emphasis on parieto-occipital cortex. *J. Comp. Neurol.* 428, 79-111.

Liem, R.K.H., Yen, S-H., Salomon, G.D. Shelanski, M.L., 1978. Intermediate filaments in nervous tissue. *J Cell Biol.* 79, 637-645.

Linke, R., 1999. Organization of projections to temporal cortex originating in the thalamic posterior intralaminar nucleus of the rat. *Exp. Brain Res.* 127, 314–320.

Marchant, E.G., Morin, L.P., 2001. Light augments FOS protein induction in brain of short-term enucleated hamsters. *Brain Res.* 902(1), 51-65.

Miller, B., Windrem, M.S., Finlay, B.L., 1991. Thalamic ablations and neocortical development: Alterations in thalamic and callosal connectivity. *Cereb. Cortex* 1, 241-261.

Morin, L.P., Wood, R.I., 2001. A stereotaxic atlas of the golden hamster brain. Academic Press, San Diego.

Namura, S., Takada, M., Kikuchi, H., Mizuno, N., 1997. Collateral projections of single neurons in the posterior thalamic region to both the temporal cortex and the amygdala: a fluorescent retrograde double-labeling study in the rat. *J. Comp. Neurol.* 384, 59–70.

Nimchinsky, E.A., Hof, P.R., Young, W.G., Morrison, J.H., 1996. Neurochemical, morphological, and laminar characterization of cortical projection neurons in the cingulate motor areas of the macaque monkey. *J. Comp. Neurol.* 374, 136-160.

Nimchinsky, E.A., Vogt, B.A., Morrison, J.H., Hof, P.R., 1997. Neurofilament and calcium-binding proteins in the human cingulate cortex. *J. Comp. Neurol.* 384, 597-620.

Olavarria, J., Montero, V.M., 1981. Reciprocal connections between the striate cortex and extrastriate cortical visual areas in the rat. *Brain Res.* 217, 358-363.

Olavarria, J., Montero, V.M., 1984. Relation of callosal and striate-extrastriate cortical connections in the rat: morphological definition of extrastriate visual areas. *Exp. Brain Res.* 54, 240-252.

Olavarria, J., Montero, V., 1990. Elaborate organization of visual cortex in the hamster. *Neurosci. Res.* 8, 40-47.

Park, H.J., Hong, S.K., Kong, J.H., Jeon, C.J., 1999. Localization of calcium-binding protein parvalbumin-immunoreactive neurons in mouse and hamster visual cortex. *Mol. Cells.* 9, 542-547.

Paxinos, G., Kus, L., Ashwell, K.W.S., Watson, C., 1999. Chemoarchitectonic atlas of the rat forebrain. Academic Press, San Diego.

Paxinos, G., Watson, C., 1986. The rat brain in stereotaxic coordinates. 2nd ed. Academic Press, San Diego

Pollock, G.S., Vernon, E., Forbes, M.E., Yan, Q., Ma, Y.T., Hsieh, T., Robichon, R., Frost, D.O., Johnson, J.E., 2001 Effects of early visual experience and diurnal rhythms on BDNF mRNA and protein levels in the visual system, hippocampus, and cerebellum. *J. Neurosci.* 21, 3923-3931.

Reep, R.L., Winans, S.S., 1982. Afferent connections of dorsal and ventral agranular insular cortex in the hamster *Mesocricetus auratus*. *Neurosci.* 7, 1265-1288.

Rhoades, R.W., Chalupa, L.M., 1978. Functional and anatomical consequences of neonatal visual cortical damage in the superior colliculus of the golden hamster. *J. Neurophysiol.* 41, 1466-1494.

Riederer, B.M., Porchet, R., Marugg, R., 1996. Differential expression and modification of neurofilament triplet proteins during cat brain development. *J. Comp. Neurol.*, 364, 704-717.

Rosa, M., Krubitzer, L.A., 1999. The evolution of visual cortex: where is V2?. *TINS* 22, 242-248.

Ryoo, S.R., Ahn, C.H., Lee, J.Y., Kang, Y.S., Jeon, C.J., 2003. Immunocytochemical localization of neurons containing the AMPA GluR2/3 subunit in the hamster visual cortex. *Mol Cells.* 16, 211-215.

Schmued, L.C., 1990. A rapid sensitive histochemical stain for myelin in frozen brain sections. *J. Histochem. Cytochem.* 38, 717-720.

Schneider, G.E., 1969. Two visual systems. *Science.* 163, 895-902.

Schneider, G.E., 1970. Mechanisms of functional recovery following lesions of the visual cortex or superior colliculus in neonate and adult hamsters. *Brain Behav. Evol.* 3, 295-323.

Schuett, S., Bonhoeffer, T., Hübener, M., 2002. Mapping retinotopic structure in mouse visual cortex with optical imaging. *J. Neurosci.* 22, 6549-6559.

Shi, C.J., Cassell, M.D., 1997. Cortical, thalamic, and amygdaloid projections of rat temporal cortex. *J. Comp. Neurol.* 382, 153-175.

Shu, S., Ju, G., Fan, L., 1988. The glucose oxidase-DAB-nickel method in peroxidase histochemistry of the nervous system. *Neurosci. Lett.* 84, 169-171.

Smith, O.A. Jr, Bodemer, C.N., 1963. A stereotaxic atlas of the brain of the golden hamster (*Mesocricetus auratus*). *J. Comp. Neurol.* 120, 53-63.

Sternberger, L.A., Sternberger, N.H., 1983. Monoclonal antibodies distinguish phosphorylated and non-phosphorylated forms of neurofilaments in situ. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 80, 6126-6130.

Trevelyan, A.J., Thompson, I.D., 1992. Altered topography in the geniculo-cortical projection of the golden hamster following neonatal monocular enucleation. *Eur. J. Neurosci.* 4, 1104-1111.

Van der Gucht, E., Vandesande, F., Arkens, L., 2001. Neurofilament proteins: a selective marker for the architectonic parcellation of the visual cortex in adult cat brain. *J. Comp. Neurol.* 441, 345-368.

Vickers, J.C., Costa, M., 1992. The neurofilament triplet is present in distinct subpopulations of neurons in the central nervous system of the guinea-pig. *Neuroscience*. 1, 73-100.

Windrem, M.S., Finlay, B.L., 1991. Thalamic ablations and neocortical development: effects on cortical cytoarchitecture and cell number. *Cereb. Cortex*. 1, 220-240.

Wree, A., Zilles, K., Schleicher, A., 1981. A quantitative approach to cytoarchitectonics. VII. The areal pattern of the cortex of the guinea pig. *Anat. Embryol*. 162, 81-103.

Wree, A., Zilles, K., Schleicher, A., 1983. A quantitative approach to cytoarchitectonics. VIII. The areal pattern of the cortex of the albino mouse. *Anat. Embryol*. 166, 333-353.

Yamamoto, T., Kitamura, R., 1990. A search for the cortical gustatory area in the hamster. *Brain Res.*, 510, 309-320.

Zilles, K., 1985. *The cortex of the rat*. Springer-Verlag, Heidelberg.

Zilles, K., Wree, A., 1985. Cortex: Areal and laminar structure. In Paxinos, G. (Ed) *The rat nervous system*. Vol. 1, Academic Press, Sydney pp. 375-415.

Zilles, K., Zilles, B., Schleicher A., 1980. A quantitative approach to cytoarchitectonics. VI The areal pattern of the cortex of the albino rat. *Anat. Ebryol*. 159, 335-360.

Zilles, K., Wree, A., Schleicher, A., Divac, I., 1984. The monocular and binocular subfields of the rat's primary visual cortex. A quantitative morphological approach. *J. Comp. Neurol*. 226, 391-402.

Figures legends

Figure 1: Immunohistochemical localization of neurofilament protein with the monoclonal antibody SMI-32. **A.** Laminar distribution of SMI-32 immunoreactive cells in the hamster parietal cortex **B.** An adjacent Nissl stained section is shown for the confirmation of laminar boundaries. High power photomicrographs of SMI-32 immunoreactive pyramidal cells **C.** located in layer III and **D.** in layer V. **E.** Occasional non-pyramidal SMI-32 immunoreactive cells were found in layer IV. (scale bars in A and B= 100 μ m; scale bars in C-E=20 μ m)

Figure 2. A. Immunohistochemical localization of neurofilament protein with monoclonal antibody SMI-32 in the hamster cerebellum. Purkinje cell perikarya and their dendrites located in the molecular layer (Mo) are intensely immunoreactive as well as processes located in the granular cell layer (Gr) (scale bar=100 μ m). **B.** High power photomicrograph of the SMI-32 immunoreactive processes in the molecular layer of the cerebellum. Fine (white arrowhead) and larger (black arrowhead) processes parallel to the pial surface of the cerebellar cortex are suggestive of T axons in the molecular layer (scale bar=10 μ m). **C.** High power photomicrograph of SMI-32 immunoreactive processes in the granular layer of the cerebellar cortex (scale bar=10 μ m). **D.** High power photomicrograph of a Purkinje cell body surrounded by branched immunoreactive processes (scale bar=10 μ m).

Figure 3. Laminar distribution of neurofilament protein-immunoreactive neurons in anterior cingulate cortical areas (scale bar=100 μ m).

Figure 4. A. Expression of SMI-32 in cingulate and frontal motor cortices. Note the clear bilaminar appearance of cingulate cortex contrasting with the low levels of SMI-32 immunoreactivity in layers II-III of the adjoining M2. The border between M2 and M1 is characterized by the presence of immunoreactive cells in layer III of M1. **B.** Nissl stain of a section adjacent to A (scale bars=300 μ m).

Figure 5. Expression of SMI-32 in retrosplenial cortex. **A.** SMI-32 labeling defines a clear border between RSG and RSA. Layers II-III of the RSG contains intensely labelled processes and neuropil staining. Layers V and VI of RSG are quite intensely labelled. This contrasts with the very weak labeling of layers II-III of the RSA. **B.** Nissl stain shows that it is the hypocellular zone under layers II-III and the top of layer V that do not contain SMI-32ir cells. (Scale bar=250 μ m).

Figure 6. Expression of SMI-32 immunoreactivity in a section through frontal cortical fields. SMI-32 expression defines clear borders between M1 and M2 and between M2 and primary somatosensory cortex S1 (Scale bar=350 μ m).

Figure 7. Expression of SMI-32 in **A.** primary (M1) and in **B.** supplemental (M2) motor cortex. (Scale bar=100 μ m).

Figure 8. Expression of SMI-32 immunoreactivity in the temporal cortex. **A.** Low power photomicrograph of a section through the temporal cortex (scale bar=1mm). **B.** Laminar distribution SMI-32ir cells in the primary auditory cortex (AU1) **C.** Adjacent Nissl stained section (B and C Scale bars=100µm).

Figure 9. Expression of SMI-32 immunoreactivity in parietal cortical areas **A.** S1 and **B.** S2. In S1, layer III contain intensely labelled small pyramidal cells with their apical dendrites penetrating layer II. Occasional labelled cells were seen in layer IV. Layers V and VI contains dispersed intensely labelled cells and some neuropil staining. In S2 layer III cell dendrites penetrate layer II but do not reach layer I (Scale bar=100µm).

Figure 10. Low power photomicrograph of a SMI-32 immunostained section through temporal and occipital cortex. (Scale bar=1mm).

Figure 11. Laminar distribution of neurofilament protein-immunoreactive neurons in primary visual cortex (V1) (Scale bar=100µm).

Figures

FIGURE 1: Immunohistochemical localization of neurofilament protein with the monoclonal antibody SMI-32.

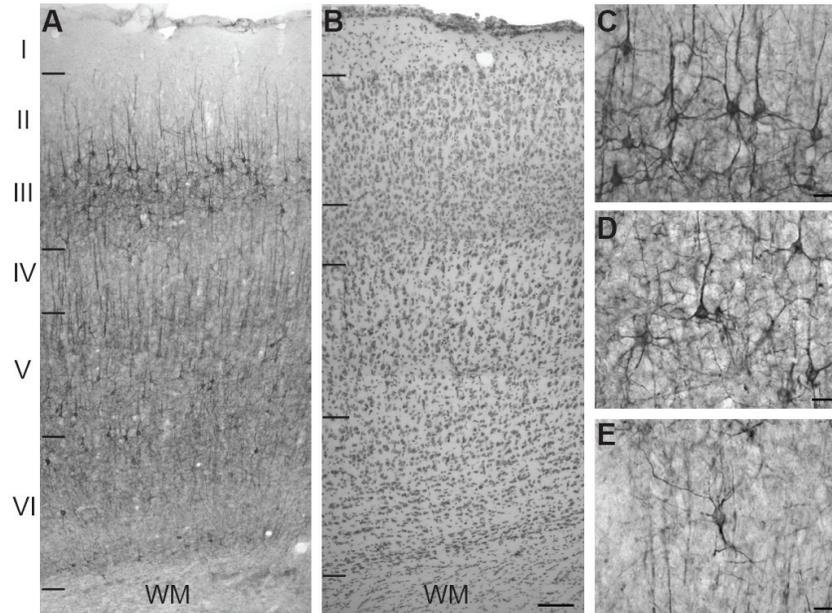


FIGURE 2: Immunohistochemical localization of neurofilament protein with monoclonal antibody SMI-32 in the hamster cerebellum.

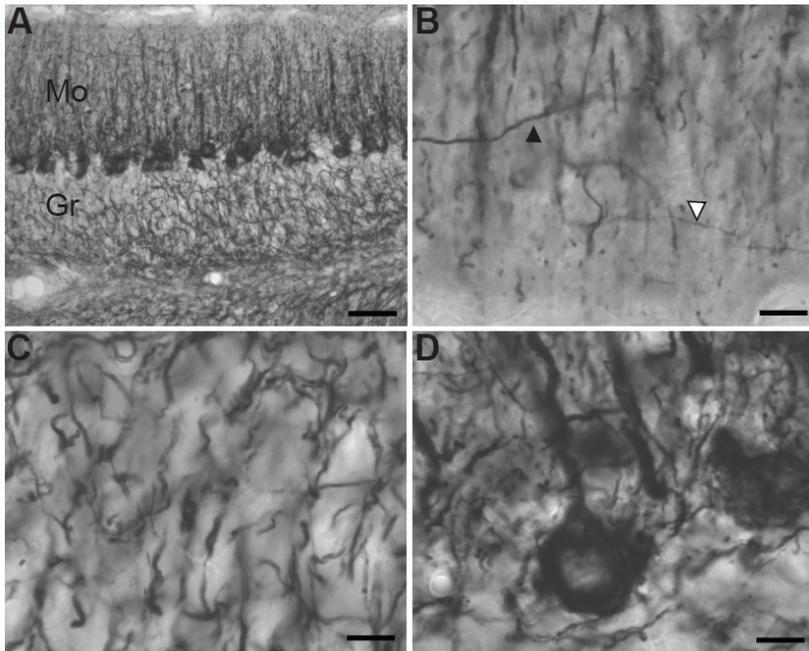


FIGURE 3: Laminar distribution of neurofilament protein-immunoreactive neurons in anterior cingulate cortical areas.

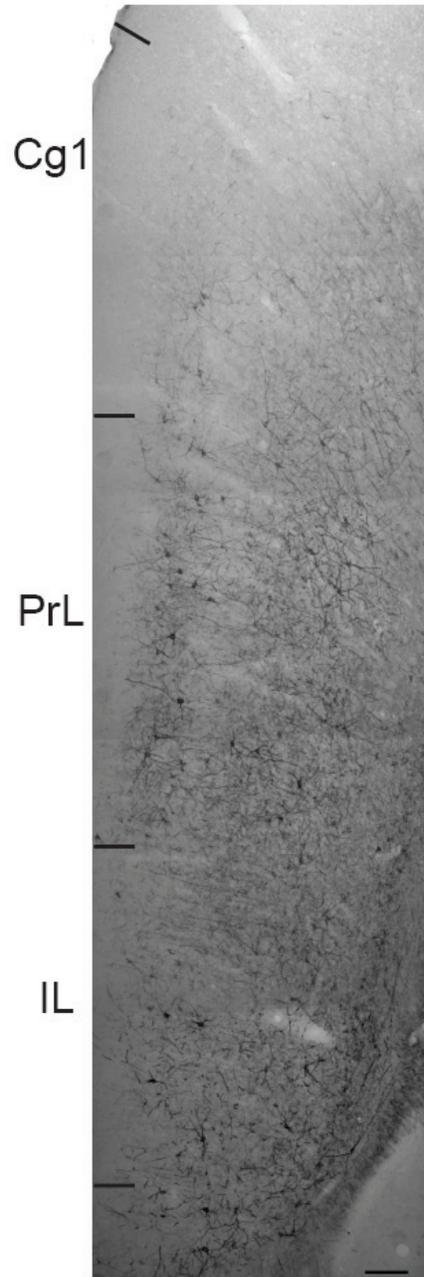


FIGURE 4: Expression of SMI-32 in cingulate and frontal motor cortices.

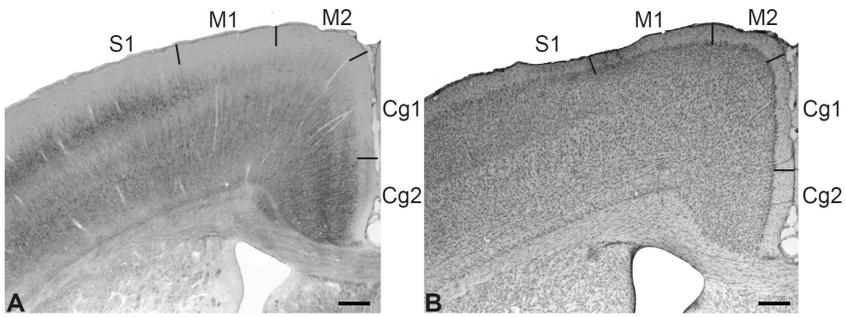


FIGURE 5: Expression of SMI-32 in retrosplenial cortex.

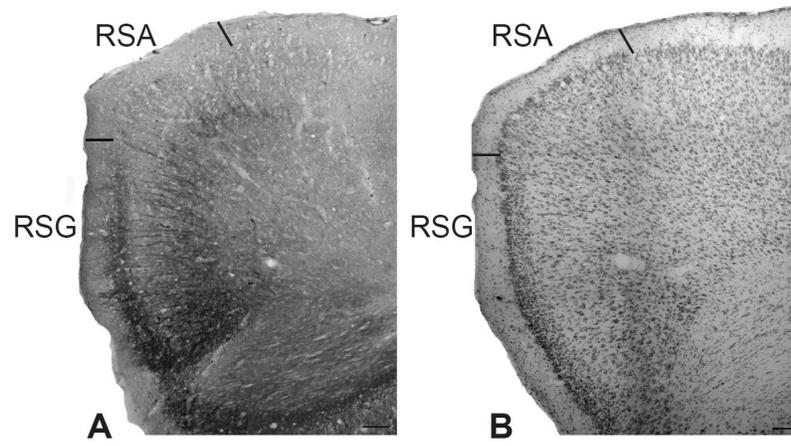


FIGURE 6: Expression of SMI-32 immunoreactivity in a section through frontal cortical fields.

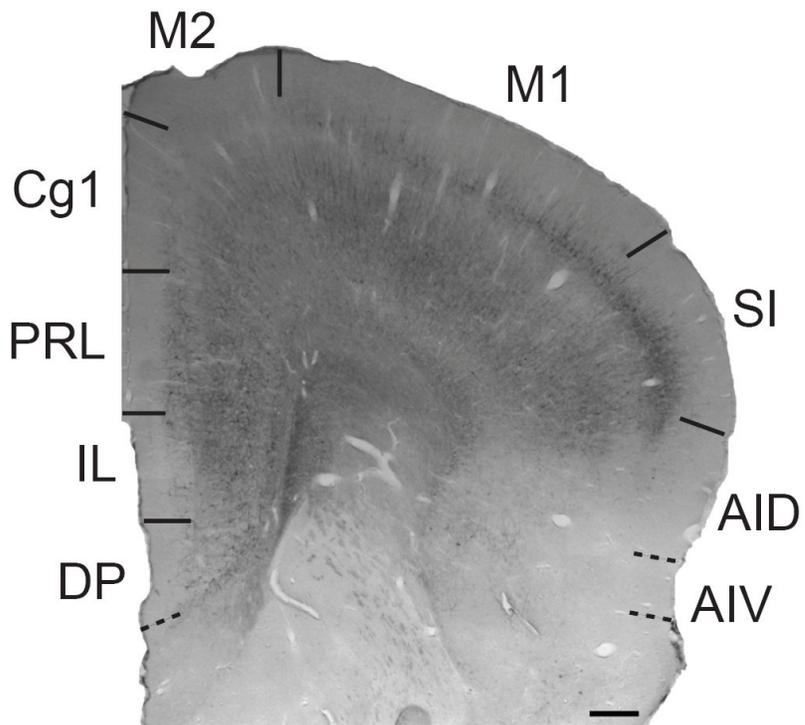


FIGURE 7: Expression of SMI-32 in primary (M1) and in supplemental (M2) motor cortex.

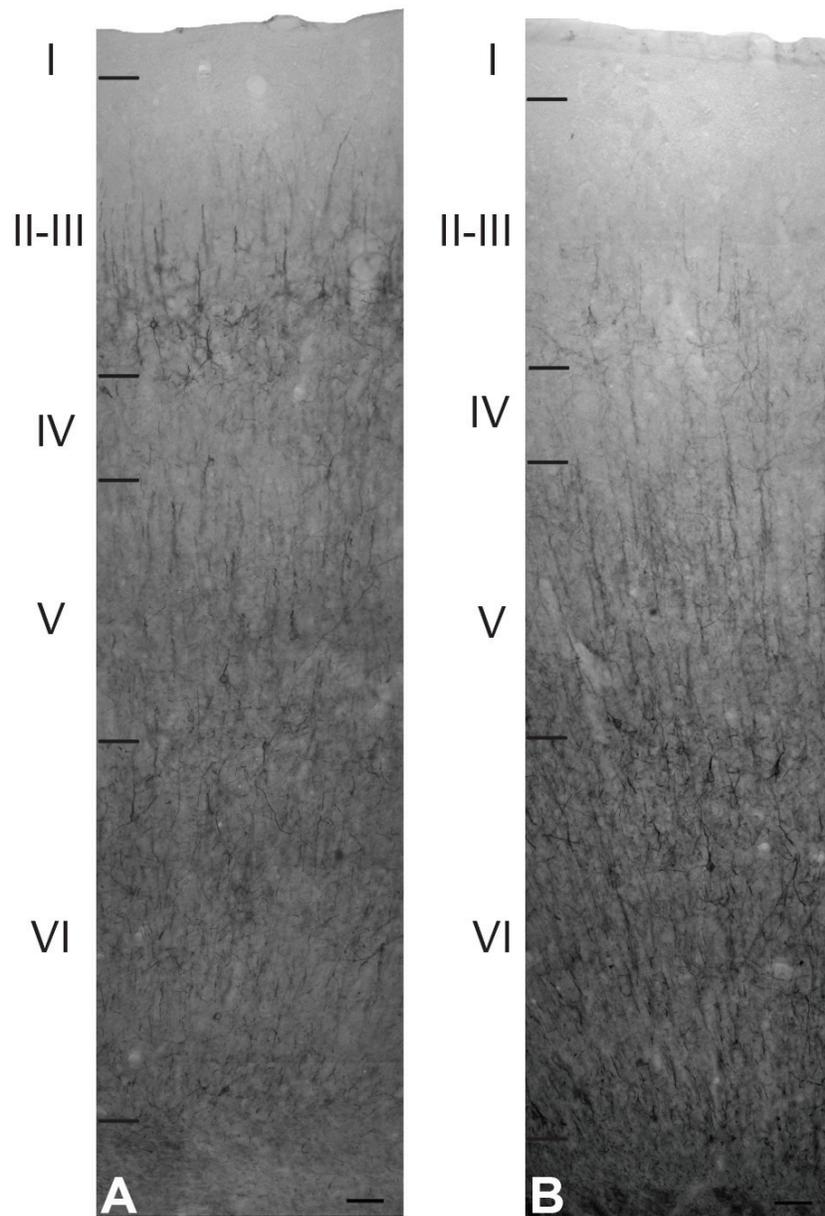


FIGURE 8: Expression of SMI-32 immunoreactivity in the temporal cortex.

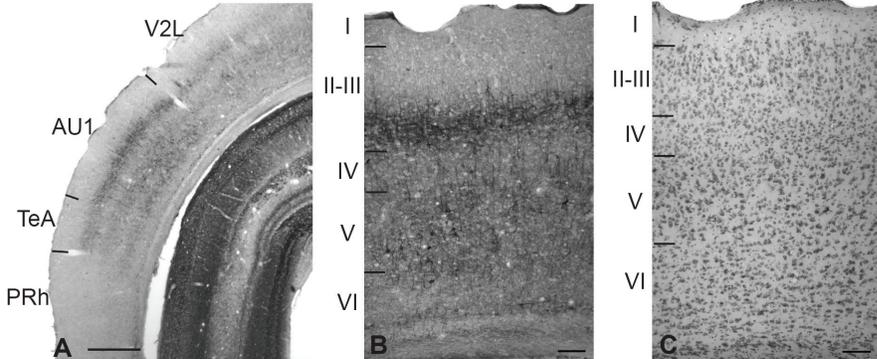


FIGURE 9: Expression of SMI-32 immunoreactivity in parietal cortical areas.

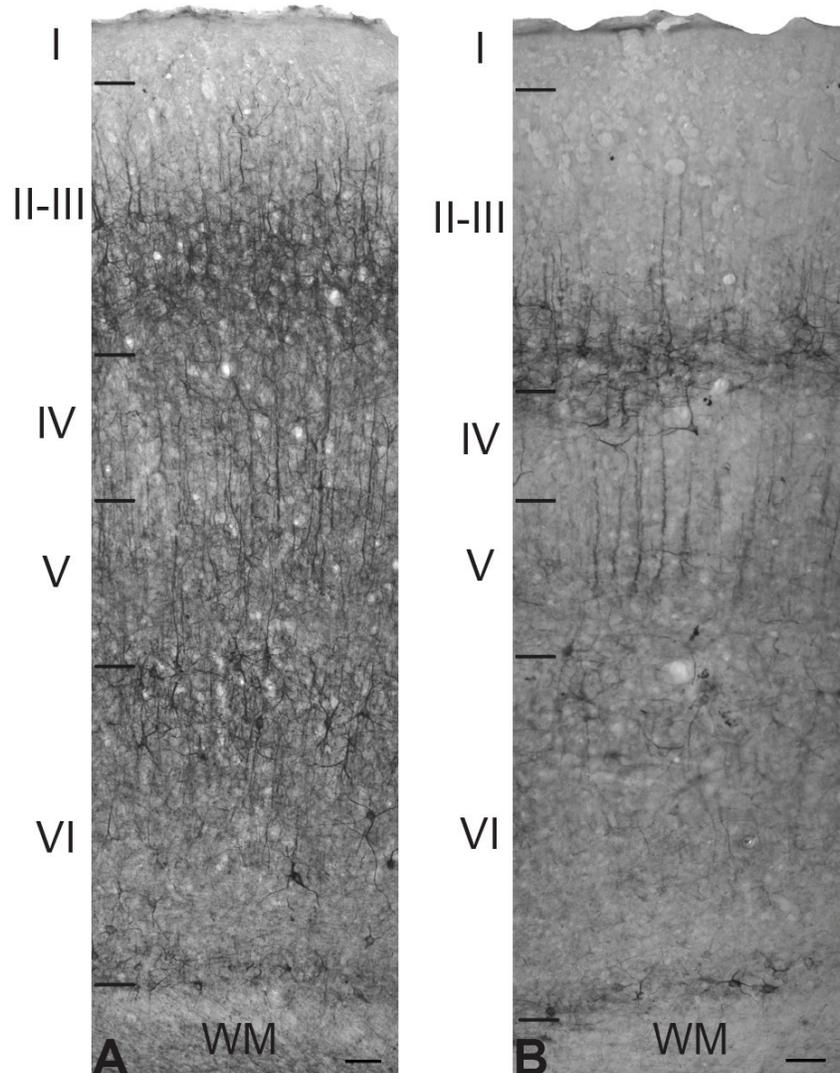


FIGURE 10: Low power photomicrograph of a SMI-32 immunostained section through temporal and occipital cortex.

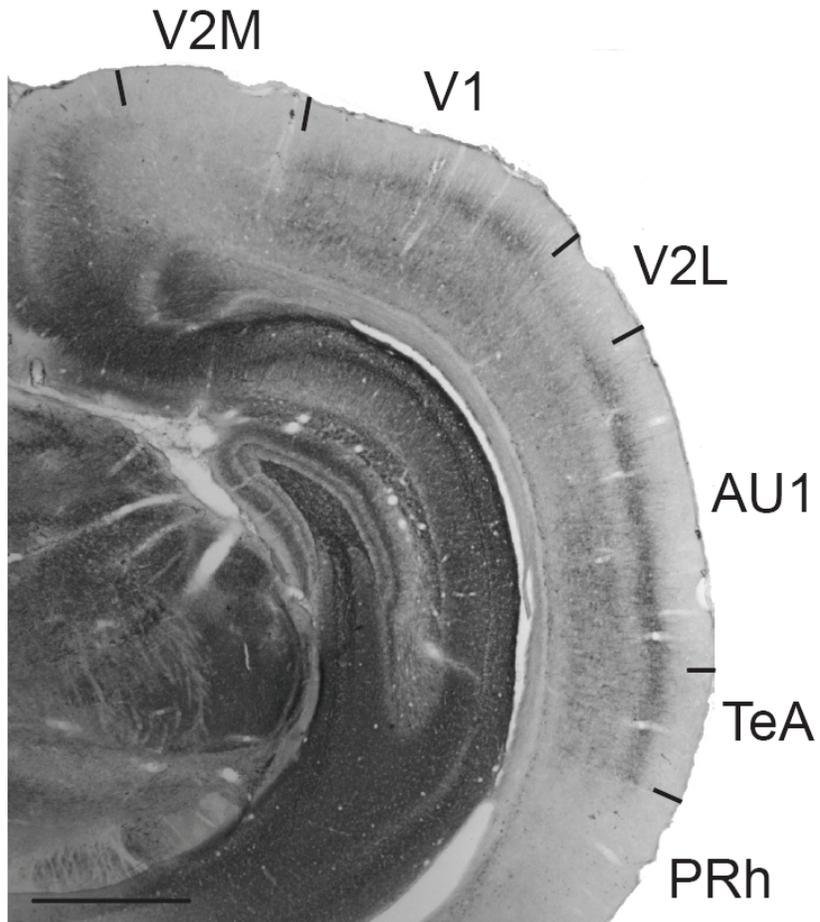
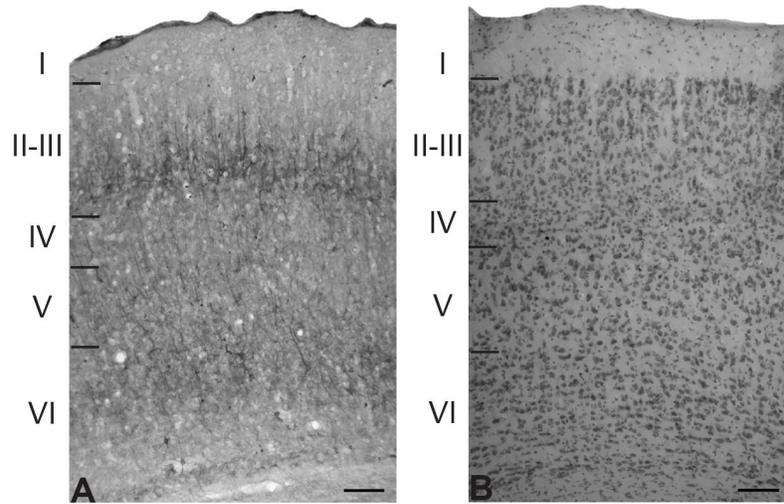


FIGURE 11: Laminar distribution of neurofilament protein immunoreactive neurons in primary visual cortex (V1).



**ANNEXE V: SENSORY INPUT-BASED ADAPTATION AND
BRAIN ARCHITECTURE.**

Sensory Input-Based Adaptation and Brain Architecture.

Maurice Ptito^{1,2} et Sébastien Desgent^{1,2}

¹ École D'optométrie and ² Département de Physiologie,
Université de Montréal.

Number of Figures: 8

Published in Lifespan development and the brain. The perspective of biocultural co-constructivism. P. Baltes, P. Reuter-Lorenz & F. Rosler (Eds). Cambridge University Press. pp. 111–133.

Copyright © 2006 Cambridge University Press. All right reserved. No part of this publication may be reproduced, in any form or by any means, electronic, photocopy, or otherwise, without permission in writing from Cambridge University Press.

Reprinted with the permission of Cambridge University Press (voir ANNEXE II)

Abstract

It is well established that brain development depends upon the interaction between the basic components of the nervous system (nature) and the environment (nurture). This interaction does however rely on a number of rules that could modify not only the organization of neural systems but also their function. In this chapter, we report results on the plasticity of the visual system in animal models and humans, using a variety of methodological approaches. In particular, we describe major findings regarding plasticity that results from modifications of the visual inputs through lesions in the various stages of the visual pathway (peripheral and central) and possible mechanisms for such neural reorganization are discussed.

Nature vs Nurture: Environmental effects on brain plasticity

One of the oldest issues in modern psychology and biology concerns the nature versus nurture question: to what extent genetic dispositions can endow behaviors and to what degree the environment can shape these same behaviors? It is well established that brain development depends upon the interaction between the basic components of the nervous system (nature) and the environment (nurture). This interaction does however rely on a number of rules that could modify not only the organization of neural systems but also their function. As we consider the main principles of evolution, we focus on the characteristics of the brain that are inheritable. Indeed, several features of cortical organization that are genetically mediated and highly constrained in evolution are invariant across mammals including

humans. For example the gross anatomical positioning of the various cortical areas occupies the same topographic distribution. One of the most studied parts of the brain in that respect is the mammalian visual system. In the following, we will review some studies including our own on the visual system of animal and human models relating to the nature/nurture debate. We will show, using behavioral, anatomical, physiological and brain imaging evidences, how the brain reacts to abnormal environmental inputs resulting from sensory deprivation or injuries either in the peripheral organ (the eye) or in the central processor (the visual cortices).

Early experience plays a key role in social and personal functional phenotypes that emerge in an individual. Some features of the cortical organization can vary with changes in peripheral morphology and with the patterned environmental activity associated with such morphology. These features include the whole surface of a particular sensory area, the size and shape of the cortical field, the details of the internal organization of this same field and some aspects of thalamocortical and cortico-cortical connectivity (Krubitzer & Kahn, 2003). Thus, the normal development of the nervous system can be altered either experimentally or by anomalies. It is then possible to modify, fine-tune and adapt those “blue prints” of harmonious development with changes in nurture background. This adaptation phenomenon is called brain plasticity and refers to the lifelong changes in the structure of the brain that accompany experience (experience-dependent plasticity). This concept suggests that the brain is pliable, like plastic, and can be moulded into different forms in response to the

environment including: stimulus deprivation, peripheral and central injury or abnormal genes expression and regulation. Hence, plastic changes across brain systems and related behaviors seem to vary as a function of the timing and the nature of the changes in experience. Conceivably one of the most studied parts of the brain in that respect is the mammalian visual system.

Environmental modification-induced plasticity

Rearing conditions

During early postnatal development, visual cortical connections are highly plastic. They consolidate progressively and become less modifiable by experience, in parallel with visual function maturation. For example, the absence of visual experience from birth (dark rearing) prevents this maturation. In particular, visual connections do not consolidate, remaining plastic well after the normal critical period, and visual acuity does not develop. Recently it became clear that environmental enrichment and exercise (large cages with running wheels and toys) have strong effects on the plasticity of neural connections. In fact, development of the visual cortex is strongly influenced by visual experience during short periods of postnatal development called critical periods. During these intermissions of heightened plasticity, experience can produce permanent and extensive modifications of cortical organization. Environmental enrichment has been shown to produce several changes in brain anatomy; for example, neurons in rats raised in an enriched and complex housing environment are more elaborate and possess about

25% more dendritic space for synapses (Figure 1 A and B), the cortical thickness increases, gene expression is elevated and the oligodendrocyte to neuron ratio is higher compare to other rats raised in normal condition of captivity (Rampon & Tsien, 2000; Johansson & Belichenko, 2002). Neurophysiological properties of sensory neurons can also be enhanced by enrichment of the environment. In cats for example, primary visual cortex neurons show sharper orientation tuning and are able to resolve higher spatial frequencies compared to kittens raised in standard conditions (Beaulieu & Cynader, 1990). Similar changes are also noted in the primary somatosensory cortex of the rat whereby environmental enrichment narrows the neurons' receptive fields and sharpens its topographic organisation (Coq & Xerri, 1998). The shaping of visual cortical organization and responses can also be modified by stripe-rearing of an animal in an environment where only a single orientation is present. In this situation non-selective cells acquire a preference for the orientation present in the environment or shift their orientation preference towards the experienced orientation (Blakemore & Cooper, 1971). More recently, optical imaging studies carried out on kittens reared in striped cylinders providing a single-orientation environment showed that the representation of the experienced orientation occupied a larger part of the cortical surface than all other orientations. It was also found that cells that responded maximally to the experienced orientation and those preferring other orientations, all exhibited a similar sharpness of tuning and the overall responsiveness did not vary across the cortical surface. These results demonstrate that visual experience plays an important instructive role on neurons and make them shift their orientation preference towards the experienced

orientation (Sengpiel & Kind, 2002). Hence, enrichment or distortion of the environment does result in morphologic and physiologic changes in sensory and motor cortices mostly in the young but also in adulthood.

Visual deprivation

Sensory areas of the cortex are characterized by specific inputs, processing networks, and outputs, whose synergy enable those areas to play a particular role in behaviour. Studies on visual deprivation pioneered by Hubel and Wiesel in the early 1960s have has considerable impact on our knowledge on the devolpment of the visual cortex. Suturing the lid of one eye during the critical period reduces the number of cells activated by the deprived eye and also the size of its corresponding ocular dominance column in the primary visual cortex (V1) (Figure 2). In 1965, Wiesel and Hubel proposed that ocular dominance plasticity reflects dynamic competitive interactions between the two eyes for synaptic space. Their experiments demonstrated for the first time ocular dominance plasticity, whereby the open or untreated eye dominated the visual cortex both physiologically and anatomically. This concept was firmly established by the finding that binocular deprivation was far less detrimental to the response properties, and in particular binocularity, of neurons in area V1 than a similar period of monocular deprivation. It is generally accepted that experience shapes the development and the maintenance of visual cortical circuits through activity dependent mechanisms that seem to follow Hebb's principle. Activity in the presynaptic axons but also in the targeted cells has a role in regulating the outcome of this competition. If during the critical period one eye is deprived of patterned vision, there

is an irreversible reduction of visually driven activity in the visual cortex through the deprived eye which is reflected by a shift in the ocular dominance distribution of cortical neurons in favor of the non-deprived eye (Berardi et al., 2000, 2003).

Up to recently, it was thought that the mechanisms of ocular dominance column formation and maintenance were similar. This view requires that axons from the two eyes are initially overlapped in the cortex and segregate subsequently due to correlated activity in one eye and uncorrelated activity between the two eyes. However, these correlations seem to depend more on cortical rather than retinal inputs since ablating the cortex abolishes the correlations whereas enucleation does not. We also know that ocular dominance columns form very early in life, when thalamic retinal projections (LGN axons) first grow into the primary visual cortex. This point out that the initial development of ocular dominance projections appears to follow an intrinsic developmental program and it would seem unlikely that activity instructs their formation. Available evidence suggests that specific molecules related to left and right eye brain regions, yet to be isolated, have a key role in setting up at least an initial scaffold of terminals in the primary visual cortex.

An instructive role for patterned activity in shaping the cortical columns is also indicated by experiments that involve animal models with induced strabismus.

Peripheral manipulation-induced plasticity*Eye misalignment and central repercussions*

Congenital strabismus in humans or surgically induced ocular deviations in animals results in amblyopia (a decrease in the visual acuity of the deviated eye). Strabismic amblyopia is generally attributed to abnormal interocular interactions. During development, visual afferents of the deprived and normal eye compete for synaptic space on their subcortical and cortical terminal targets. At the cortical level, the competition for control over synaptic space favors the normal eye at the expense of the deviated eye that shows poorer visual acuity and a reduced ability in driving visual cortical neurons (reviewed in Ptito et al., 1995). Because of the unbalance between the deviated and normal eyes, the striate cortex of esotropic animals is characterized by the loss of binocular cells and by the virtual segregation of the afferent projections from each eye that results in a shift in ocular dominance distribution (see Ptito et al., 1995). It seems that most of the deficits in spatial vision occurring in strabismic amblyopia are related to the unbalanced interocular interactions that in the course of development favor the normal over the deviated eye. Several attempts have been made to reduce the amblyopia of the affected eye by decreasing the competition between the eyes by restricting the visual inputs to the ipsilateral cortex through chiasmectomy. This procedure consisting in the section of the optic chiasm releases the deviated eye from the inhibitory influence of the other eye. Results obtained on split-chiasm preparations for example indicate that the deviated eye can indeed benefit from such a segregation of inputs but at the cellular level only (Di Stefano et al., 1995). Neurons in the primary visual cortex can be

driven by the deviated eye (Figure 3). However, certain changes in cortical topography occur as indicated by the anomalous positions of the receptive fields. These plastic changes seem to be age-dependant since the restoration of visual responsiveness happens only after neonatal chiasmectomy. This improved effectiveness of the deviated eye to drive visual cortical neurons is not paralleled by an improved visual acuity, as demonstrated in behavioral studies on similar preparations. Assessment of visual acuity performed in binocular and monocular viewing (Ptito et al., 1995) indicates that the visual acuity of strabismic cats with an optic chiasma section was worse than that of otherwise intact strabismic cats.

These results underline the limits of brain plasticity and emphasize the dichotomy between brain reorganization and recovery of function. In fact, the perturbation of the temporal retina following strabismus is even more devastating behaviorally when the transection of the chiasma is added to it, despite that some kind of anatomical reorganization had taken place. We believe that the simultaneous induction of esotropia and chiasmotomy during the critical period of plasticity modify the internal retinal connections of the deviated eye. The branching pattern of individual ganglion cell axons might be perturbed and the axonal sprouting might lead to inappropriate horizontal connections such that some ganglion cells in the area centralis, formerly belonging to the nasal retina, would be conveying information through the remaining, ipsilateral, pathway. These new "aberrant" projections might be physiologically functional in their ability to drive visual cortical neurons but not strong enough to trigger behavioral improvement of visual acuity (Di Stefano et al., 1995).

Effects of retinal lesions on plasticity

If the retina is partially lesioned, visual cortex neurons with receptive fields (RF) in the damaged zone move in the area surrounding the peripheral scotoma (Chino, 1999; see also Dreher et al, 2001). This reorganisation takes place almost immediately, and the RF expands and consolidates within the next months. Neurons with new RF ultimately build up normal selectivity for spatial frequency and orientation, although their size remains larger and response rate lower than normal. Interestingly, these plastic changes are suppressed if the second eye is enucleated or a corresponding lesion is performed in the other eye. Hence, the cortical map reorganization after monocular retinal lesions requires experience-dependent plasticity and may be involved in the perceptual filling in of blind spots due to retinal lesions early in life. This reorganisation, although less intense, is also present in the adult brain after retinal injuries. Plasticity in the visual cortex declines with age but the adult cortex stills responds to experience with plastic changes as shown by the effects of retinal lesions and dark rearing. However, the extent of plasticity is age-dependent, being stronger in the young. For example monocular deprivation or strabismus in adults produces no effect and recovery from trauma such as amblyopia is also very limited once the critical periods are terminated.

Intermodal plasticity following natural deprivations or enucleations

Sensory deprivation can result from a natural event, such as the lack of differentiation of cochlear nerve cells or ganglion cells in the

retina in early deafness or blindness or traumatic events (see also Röder, this volume). It can also result from surgical intrusions (i.e. enucleations) or pauperization of sensory stimulation as in dark rearing (Toldi et al., 1996; Bavelier & Neville, 2002). Sometimes, the failure of one sensory input to grab the information present in the environment causes changes in the function of the corresponding sensory cortical area. This area can be therefore driven by the remaining or intact sensory inputs. Such intermodal connections results from a phenomenon called cross-modal plasticity. Early studies done by Rebillard et al. (1977) reported that the primary auditory cortex can be driven by visual stimuli in congenitally deaf cats. Such results confirmed that experience and sensory inputs have a central role in specifying the functional architecture of the brain regions they project to. Studies on natural models of cross-modal plasticity such as the mole rat (*Spalax ehrenbergi*) which is born with microphthalmia have shown that auditive stimulations can drive cells in the primary visual cortex (Bronchti et al., 2002). Visual deprivation also lead to crossmodal reorganisation since in visually deprived cats, rats or mice, cells in the primary visual cortex can be driven by somatosensory or auditory inputs (Toldi et al., 1994).

Binocular and monocular enucleations have been good models to study crossmodal plasticity. Enucleation in newborn rats results in better maze performance mediated by somatosensory perception with intact whiskers and a concomitant change in the size and angular sensitivity of the receptive fields of the primary barrel cortex (Toldi et al., 1994). Recent studies performed by Izraeli and colleagues (2002)

on neonatal Syrian hamsters have shown that bilateral enucleation results in auditory activation by visual targets and in a more vigorous behavioural response to noise than controls. Similar results have been found in congenitally enucleated opossums (Krubitzer & Kahn, 2003) where a large degree of phenotypic variability in cortical organization can be accomplished only by decreasing or modifying sensory inputs. Hence peripheral innervation plays a large role in the organization of the neocortex, as cortical territories usually involved in visual processing are invaded by the auditory and somatosensory system.

Studies on blindness: perceptual training-induced plasticity

As we have just seen, the visual cortex is capable of rewiring in order to accommodate abnormal visual inputs. However, in cases where visual inputs are not possible such as in congenital blindness, the brain must re-adapt in order to compensate for the loss of vision (see Röder, this volume). Blind people have thus to rely on other sensory modalities (i.e. audition and touch) to be able to function and appreciate the visual world. It is a common belief that in blind people the senses of hearing and touch are more developed than in sighted people, due most probably to training-induced plasticity. Processing “visual information” through touch has been a major contribution of the Braille method that enables the blind to read and write. It has been shown for example that a certain degree of plasticity occurs in the brain of trained Braille readers in the sense that the cortical somatic and motor areas representing the reading index finger are larger (Pascual-Leone & Torres, 1993). Interestingly, the visual cortex of the congenitally blind is not only active but shows a supranormal

metabolism measured with FDG-PET at rest (De Volder et al., 1997). This indicates that this cortex is available and can be recruited for tactile or auditory information. In fact, several studies using a variety of brain investigation tools such as PET, fMRI, event-related potentials and magnetoencephalography, conducted on proficient Braille readers all concur on the activation of the visual cortex (Sadato et al., 1998; Kujala et al., 2000). Moreover, transient inactivation of this area by Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) significantly impairs Braille reading accuracy in terms of reading speed and fluency (Cohen et al., 1997). These results argue for cross-modal sensory plasticity in the absence of visual input at birth. It is then possible that the deprived visual cortex contributes to a finer perception of auditory or somatosensory functions. Some have called for multimodal integration that is a given unimodal cluster of neurons would recruit neighbouring neurons responsive to more than one sensory modality (see Röder et al., 2002). For example, in visually deprived cats, the visual portion of a multimodal area located along the ectosylvian sulcus is recruited by auditory and somatosensory modalities. Moreover, these deprived animals are better than normals at localizing sound sources presented in rear and lateral positions (see review in Rauschecker, 1995). Similar results have been obtained in congenitally blind humans who also showed superior localization skills and demonstrated a more pronounced N2 wave over posterior brain regions (Röder et al., 2002). They also demonstrate superior spatial and memory functions (Röder, this volume). Recent additional studies using the tongue as an input organ confirmed that crossmodal plasticity does occur in congenitally blind people. More recently, our laboratory has been using a device

coined Tongue Display Unit that transforms a visual image taken by a camera into electrotactile pulses applied on the tongue through a grid (Kupers & Ptito, 2004). Congenitally blind subjects are able to identify geometric shapes (Bach-y-rita et al., 1998), to detect motion and to learn an orientation discrimination task. Interestingly enough, PET scans performed before and after training in both blind and blindfolded controls, show activation of the visual cortex only in the blind and only after learning the task (Figure 4). These results indicate that the recruiting of the visual cortex in the blind depends upon training. Our hamster studies on the “rewired” retinofugal projections following central lesions are pertinent to the crossmodal plasticity hypothesis and will be described in the following section.

Beyond the retina: central lesions and the modification of retinofugal projections

The mammalian cerebral cortex is composed of a multitude of different areas that are each specialized for a unique purpose. It is still unclear whether the activity pattern and the modality of sensory inputs to cortex play an important role in the development of cortical regionalization. How does a particular area of cortex develop and gain its own functional capacities? Studies thus far had difficulty to separate the “blue prints” aspects of developmental programs from those that are influenced by environmental changes. A different approach to examine this problem comes from the co-called “rewiring” studies carried out on ferrets (reviewed in Lyckman & Sur, 2002) and hamsters (Ptito et al., 2001). These experiments supply important evidence that

several aspects of cortical development and functions are crucially influenced by the type of input and experience.

If brain damage occurs during development, abnormal neuronal connectivity patterns can be produced. It is thus possible to induce, by lesioning central retinal targets, the formation of new and permanent retinofugal projections into non visual thalamic sites such as the auditory nucleus (Ptito et al., 2001) (Figure 5A). These surgically induced retinal projections are retinotopically organized and make functional synapses. Neurons in the somatosensory cortex of animals with ectopic retinal projections have visual response properties similar to those of neurons in the primary visual cortex of normal animals. Ferrets that have retinofugal projections to the auditory thalamus but no visual cortex appear to perceive light stimuli as visual (Von Melchner et al., 2000). The question concerning the parallel between a different brain organization (produced by lesions) and a behavioral recovery is still debated although recent experiments both in rewired ferrets and hamsters seem to indicate a large degree of recovery in visual functions (reviewed in Ptito et al., 2001). For example, hamsters with robust and permanent projections to the auditory thalamus nucleus (medial geniculate nucleus-MGB) and no visual system exhibit visual responses in their auditory cortex. Single neurons respond to visual stimuli and some of them respond equally well to auditory and visual stimuli (figure 5B). Moreover, those cells that responded to visual stimuli showed orientation selectivity (figure 5C), motion and direction sensitivity (figure 5D). These receptive field properties compare

favorably well with those obtained from cells in the visual cortex of normal hamsters.

At the behavioral level, rewired hamsters can learn visual discrimination tasks as well as normal ones and a lesion of the auditory cortex abolishes this function (Figure 6) (Frost et al., 2000). In fact, rewired hamsters with auditory cortex lesions exhibit cortical blindness similar to non-rewired hamsters with visual cortex lesions. These results provide strong evidence for sensory substitution where a given sensory modality acquires the functional properties of a missing one. This is reminiscent of recent data (reviewed below), obtained with congenitally blind subjects, in whom the visual cortex was found to be active during Braille reading (see review by Roder & Rosler, 2002) or during an orientation discrimination task using the tongue as a medium (Kupers and Ptito, 2004).

Cortical lesions in humans and monkeys

In the preceding sections, we have shown that modifications of the input structures and alterations of the retino-recipient subcortical structures lead to a re-arrangement of brain architecture. These altered brain structures can process sensory information and lead, in some instances, to quasi normal behavioral functions. Recovery from large cortical lesions associated with brain plasticity is still unclear and remains an utmost challenge in understanding brain damaged human patients mostly those with lesions restricted to the primary visual cortex (Area V1) and those with massive lesions that include all the visual cortical areas of one cerebral hemisphere (as in hemispherectomy).

For example selective lesions of visual cortical areas yield to a specific loss in visual function: lesions of area V4 induce a loss of color vision and of area V5 (medial temporal cortex or MT) specifically alter motion perception leaving form perception intact (Zeki, 1991; Kolb and Wishaw, 2001).

Lesions of area V1

Destruction of Area V1 however has more devastating effects such as cortical blindness which results in the loss of the visual field contralateral to the lesion (homonymous hemianopia). Spontaneous recovery of vision has only been reported in cases of congenital developmental anomaly of both occipital lobes (Ptito et al., 1999a) and plastic changes in the visual pathways were associated with such visual recovery using brain imaging techniques (Ptito et al., 1999b). In the adult-lesioned brain, no recovery of vision has ever been reported in the blind hemifield although evidence has been accumulating that hemianopic human subjects and monkeys possess a wide-ranging residual visual capacities in the blind part of their visual field (Ptito A. et al., 2001, for review). For example, in a forced-choice paradigm where subjects were asked to respond to stimuli presented in their blind field, performance was always above chance levels although subjects consistently deny having seen the stimulus. This lack of acknowledged awareness has been termed blindsight (Weiskrantz et al, 1974) and has received considerable attention. The visual abilities reported are far-ranging and include target detection and localization by eye-movement or manual pointing, movement detection and direction as well as relative velocity discrimination, stimulus orientation and in some

cases wavelength discrimination (reviewed in Ptito A. et al., 2001). These residual functions have been ascribed to the extrastriate cortices of the lesioned hemisphere that are spared by the primary visual cortex damage and maintain 'normal' anatomical connections with their subcortical targets (see Weiskrantz, 2004 for review). By using hemispherectomy patients, it is possible to study the neural mechanisms subserving blindsight since all the visual cortical areas of one hemisphere have been surgically removed. This is a unique model to study the plasticity of the visual system and in particular the contribution of the remaining hemisphere through a rewiring of the subcortical visual pathways.

Hemispherectomy in human patients

Hemispherectomy refers to a surgical procedure whereby an entire or a large part of a cerebral hemisphere is removed (Figure 7A) and it is usually performed as a last resort for the treatment of intractable epilepsy. Hemispherectomized patients do rarely show blindsight since they are usually aware of the presence of the stimulus presented in their blind hemifield (might be similar to blindsight type 2, see Cowey, 2004). In some instances however these patients are able to show the traditional blindsight (type 1). In a non forced-choice situation for instance (the subject is asked to respond to stimuli presented in the intact hemifield only), we showed that a stimulus in the blind hemifield can influence the subject's response (measured by reaction time) to a stimulus in the intact field. Although none of the patients were aware of the stimuli their reaction times were faster when

a second flash was simultaneously presented in their blind hemifield) indicating a spatial summation effect (Tomaiuolo et al., 1997).

To directly investigate the neural pathways involved in blindsight, we (Bittar et al., 1999) performed functional magnetic resonance imaging (fMRI) on these same patients following stimulation of the intact hemifield and found activations in the same sites as the controls in the contralateral hemisphere: areas V1/V2 (primary visual cortex), V3/V3A (associative visual cortex), VP (lingual gyrus) and V5 (middle temporal gyrus). Stimulation of the blind hemifield however, produced activations in the ipsilateral occipital lobe, namely in extrastriate areas V3/V3A and V5 (Figure 7B). These results are consistent with the hypothesis that the remaining hemisphere does play a role in the processing of information presented in the blind hemifield. We failed however, using brain imaging techniques, to highlight the subcortical structures used by the visual information to reach the intact remaining hemisphere. This prompted us to study a monkey model of human hemispherectomy.

Hemispherectomized monkeys show a remarkable behavioural recovery most notably in sensory and motor behaviors (Ptito A. et al., 2001). Responses to noxious stimuli could be elicited on the deafferented limbs and responses to visual stimuli could be elicited at 45 degrees into the blind hemifield (Figure 8A) in early hemispherctomized monkeys but not in adult-lesioned ones. These results are reminiscent to what has been observed in our hemispherectomized patients, namely the improvement in motor and somesthetic functions (Olausson et al, 2001) and visual perimetry (Fendrich et al., 2001; Ptito A. et al, 2001). Since the removed

hemisphere can no longer control the contralateral hemibody, one has to invoke a massive reorganization of the brain in order for the behavioral recovery to take place. It thus seems that all motor and sensory functions assumed by the removed hemisphere have been transferred to the remaining intact hemisphere, allowing for the near normal behavior of our lesioned subjects. The visual pathways following hemispherectomy are still preserved: 1) the retina of the blind hemifield is far from being depleted of retinal ganglion cells (RGCs) and there is no evidence for any loss of photoreceptors. RGC loss is circumscribed to the foveal and parafoveal regions whereas the periphery remains normal (Herbin et al., 1999). 2) The remaining RGCs send their axons to the lateral geniculate nucleus (LGN) ipsilateral to the ablated hemisphere. Although this structure has undergone massive degeneration, it continues to receive laminar eye-specific retinal input (Boire et al. 2000) (Figure 8B). The LGN cell population appears to be mainly made of only residual interneurons, from which no outside projections emerge indicating that the residual retinal projections arrive in a dead end situation. The contribution of this thalamic relay to visual recovery is limited. 3) however, retinal input is maintained to both superior colliculi (SC) and show a near normal distribution pattern. The SC ipsilateral to the cortical ablation shows a volume reduction of 28.2% and a moderate cell loss (Boire et al., 2001) (Figure 8C). The small reduction in volume and cell number, unaltered distribution pattern of oxidative metabolism and presence of retinal terminals in the SC ipsilateral to the cortical ablation suggest that this structure maintains visual processing capabilities (Boire et al., 2001 for review).

These animal results suggest that hemispherectomy performed at an early age induces neural changes that could account for the residual behavioral functions observed both in monkeys and human patients. They are also consistent with the possibility that the remaining hemisphere plays a role in the mediation of many residual abilities such as motor and sensory (vision, somesthesis) behaviors. Our results on hemispherectomized human and monkeys lead us to propose the following neural substrate to explain visual residual functions. The information entering the blind hemifield is processed by the photoreceptors (still in place) and transmitted to the ipsilateral LGN and SC. Since LGN is devoid of projection neurons, its contribution to relay information to the cortex is null. However, retinal projections to the ipsilateral SC are maintained and show metabolic activity. Information from the ipsilateral SC is funneled to the contralateral SC via the intertectal commissure. From the contralateral SC, the information goes to the pulvinar on the same side and from there onto the visual cortical areas of the remaining hemisphere.

General conclusion

We have shown in this review that sensory experience, loss of sensory receptors or central traumas results in profound changes in the structure and function of the central nervous system, typically demonstrated by a reorganization of the projection maps in the sensory cortices. The repercussions of localized injury of the cerebral cortex in young brains differ from the repercussions triggered by equivalent damage of the mature brain. In the young brain, some distant neurons are more vulnerable to the lesion, whereas others survive and expand

their projections to bypass damaged and degenerated structures. The net result is sparing of neural processing and behaviours (Payne & Lomber, 2002). Vision is critical for the functional and structural maturation of connections in the mammalian visual system. Early in development, internally generated spontaneous activity shapes circuits on the basis of genetic estimates at the initial configuration of connections necessary for function and survival (genetic naturing). With maturation of the sensory organs, the developing brain relies less on natural activity and gradually more on sensory experience (environmental nurturing). The sequential grouping of spontaneously generated and experience-dependent neural activity gives to the brain an ongoing capability to adapt to dynamically changing inputs throughout growth and during life.

This moulding or remoulding of cortical response features may mirror changes in synaptic efficacy, local neuronal connectivity, gene expression and intrinsic cellular mechanisms. Without visual experience and neuronal activity to stimulate or alter the strength of synaptic connection and gene expression, the normal response properties of the visual cells will not develop. Even if we now know that sensory based activity can greatly influence the development and maturity of the visual cortical networks, the cellular and molecular mechanisms that control this experience-dependent plasticity coupled with functional recovery are still unclear. Recent studies however point out to several potential molecular intra- and extra- cellular cues that could participate to these plastic processes.

Molecular basis of experience-related plasticity

The first modifications induced by experience in visual cortical circuits are likely to be changes in synaptic efficacy. Cellular mechanisms of learning have initially been studied in the hippocampus in which this synaptic effectiveness have been shown to depend on two mechanisms called long-term potentiation (LTP) and long-term depression (LTD). Both forms are also found in the visual cortex and one type of LTP is only found during the critical period. Briefly, these mechanisms are used by the presynaptic cell to store information about history of its activity in the form of residual Ca^{2+} in its terminals. The storage of this biochemical information in the neuron, after a brief period of activity, leads to a strengthening of the synaptic connectivity for many minutes (see Berardi et al., 2003 for review). LTP and LTD are closely linked to the function of N-d-methylaspartate (NMDA) receptors. The involvement of these receptors in developmental visual cortical plasticity has been initially suggested by the observation that blocking them eliminates the effects of monocular deprivation or dark rearing. Their characteristic of being both transmitter- and voltage-dependent, and their coupling via Ca^{2+} influx to plasticity-related intracellular signalling, has led to the notion that they might play a crucial role in synaptic efficacy and plasticity but their specific features are still unknown.

Neurotrophins like BDNF- (Brain derived neurotrophic factor) or NGF- (Neural Growth Factor) also seem to greatly influence plasticity since their production and release depend on visual activity. In turn, neurotrophins can modulate electrical activity and synaptic transmission at both presynaptic and postsynaptic levels. They both

can have fast actions, for instance by increasing transmitter release or by directly depolarizing neurons, and slow actions, by modulating gene expression (McAllister et al., 1999). This reciprocal regulation between neurotrophins and neural activity might provide a means by which active neuronal connections are selectively reinforced and therefore play a role in visual cortical synaptic efficacy and plasticity.

Early in development, internally generated spontaneous activity shapes circuits on the basis of genetic estimates at the initial configuration of connections necessary for function and survival (genetic nurturing). With maturation of the sensory organs, the developing brain relies less on natural activity and gradually more on sensory experience (environmental nurturing). The sequential grouping of spontaneously generated and experience-dependent neural activity gives to the brain an ongoing capability to adapt to dynamically changing inputs throughout growth and during life.

References

Bach-y-Rita, P., Kaczmarek, K.A., Tyler, M.E. & Garcia-Lara, J. (1998). Form perception with a 49-point electrotactile stimulus array on the tongue: a technical note. *J Rehabil Res Dev.* 35:427-30.

Bavelier, D. & Neville, H.J. (2002). Cross-modal plasticity: where and how? *Nat. Rev. Neurosci.* 3:443-52.

Berardi, N., Pizzorusso, T. & Maffei, L. (2000). Critical periods during sensory development. *Curr Opin Neurobiol.* 10:138-45.

Berardi, N., Pizzorusso, T., Ratto, G.M. & Maffei, L. (2003). Molecular basis of plasticity in the visual cortex. *Trends Neurosci.* 26:369-78.

Beaulieu, C. & Cynader, M. (1990). Effect of the richness of the environment on neurons in cat visual cortex. II. Spatial and temporal frequency characteristics. *Brain Res Dev Brain Res.* 53:82-88.

Bittar, R.G., Ptito, M., Faubert, J., Dumoulin, S.O. & Ptito, A. (1999). Activation of the remaining hemisphere following stimulation of the blind hemifield in hemispherectomized subjects. *Neuroimage.* 10:339-46.

Blakemore, C. & Cooper, G.F. (1971). Modification of the visual cortex by experience. *Brain Res.* 31:366.

Boire, D., Theoret, H. & Ptito, M. (2001). Visual pathways following cerebral hemispherectomy. *Prog Brain Res.* 134:379-97.

Boire, D., Theoret, H., Herbin, M., Casanova, C. & Ptito, M. (2000). Retinogeniculate projections following early cerebral hemispherectomy in the vervet monkey. *Exp Brain Res.* 135:373-81.

Bronchti, G., Heil, P., Sadka, R., Hess, A., Scheich, H. & Wollberg, Z. (2002). Auditory activation of "visual" cortical areas in the blind mole rat (*Spalax ehrenbergi*). *Eur J Neurosci.* 16:311-29.

Chino, Y.M. (1999). The role of visual experience in the cortical topographic map reorganization following retinal lesions. *Restor. Neurol. Neurosci.* 15:165-76.

Cohen, L.G., Celnik, P., Pascual-Leone, A., Corwell, B., Falz, L., Dambrosia, J., Honda, M., Sadato, N., Gerloff, C., Catala, M.D. & Hallett, M. (1997) Functional relevance of cross-modal plasticity in blind humans. *Nature.* 389:180-183.

Cowey, A. (2004). The 30th Sir Frederick Bartlett lecture. Fact, artefact, and myth about blindsight. *Q. J. Exp. Psychol. A.* 57:577-609.

Coq, J.O. & Xerri, C. (1998). Environmental enrichment alters organizational features of the forepaw representation in the primary somatosensory cortex of adult rats.

Exp Brain Res. 121:191-204.

De Volder, A.G., Bol, A., Blin, J., Arno, P., Grandin, C., Michel, C. & Veraart, C. (1997). Brain energy metabolism in early blind subjects: neural activity in the visual cortex. *Brain Res.* 750:235-244.

Di Stefano, M., Ptito, M., Quessy, S., Lepore, F. & Guillemot, J.P. (1995). Receptive field properties of areas 17-18 neurons in strabismic cats with the early section of the optic chiasm. *J Hirnforsch.* 36:277-281.

Dreher, B., Burke, W. & Calford, M.B. (2001). Cortical plasticity revealed by circumscribed retinal lesions or artificial scotomas. *Prog Brain Res.* 134:217-46.

Fendrich, R., Wessinger, C.M. & Gazzaniga, M.S. (2001). Speculations on the neural basis of islands of blindsight. *Prog Brain Res.* 134:353-66.

Frost, D.O., Boire, D., Gingras, G. & Ptito, M. (2000). Surgically created neural pathways mediate visual pattern discrimination. *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA).* 97:11068-73.

Herbin, M., Boire, D., Theoret, H. & Ptito, M. (1999). Transneuronal degeneration of retinal ganglion cells in early hemispherectomized monkeys. *Neuroreport.* 10:1447-52.

Izraeli, R., Koay, G., Lamish, M., Heicklen-Klein, A.J., Heffner, H.E., Heffner, R.S. & Wollberg, Z. (2002). Cross-modal neuroplasticity in neonatally enucleated hamsters: structure, electrophysiology and behaviour. *Eur J Neurosci.* 15:693-712.

Johansson, B.B. & Belichenko, P.V. (2002) Neuronal plasticity and dendritic spines: effect of environmental enrichment on intact and postischemic rat brain. *J Cereb Blood Flow Metab.* 22:89-96.

Kolb, B. & Whishaw, I.Q. (2001). An introduction to brain and behaviour. Worth Publishers. 576pp.

Krubitzer, L. & Kahn, D.M. (2003) Nature versus nurture revisited: an old idea with a new twist. *Prog Neurobiol.* 70:33-52.

Kujala, T., Alho, K. & Naatanen, R. (2000). Cross-modal reorganization of human cortical functions. *Trends Neurosci.* 23:115-20.

Kupers, R. & Ptito, M. (2004). "Seeing" through the tongue: cross-modal plasticity in the congenitally blind. *Intern. Cong. Ser.* (ElsevierB.V.) (In press).

Lyckman, A.W. & Sur, M. (2002). Role of afferent activity in the development of cortical specification. *Results Probl. Cell Differ.* 39:139-56.

McAllister, A.K., Katz, L.C. & Lo, D.C. (1999). Neurotrophins and synaptic plasticity. *Annu. Rev. Neurosci.* 22:295-318.

Olausson, H., Ha, B., Duncan, G.H., Morin, C., Ptito, A., Ptito, M., Marchand, S. & Bushnell, M.C. (2001). Cortical activation by tactile and painful stimuli in hemispherectomized patients. *Brain.* 124:916-27.

Pascual-Leone, A. & Torres, F. (1993). Plasticity of the sensorimotor cortex representation of the reading finger in Braille readers. *Brain*. 116:39-52.

Payne, B.R. & Lomber, S.G. (2002). Plasticity of the visual cortex after injury: what's different about the young brain? *Neuroscientist*. 8:174-85.

Ptito, A., Fortin, A. & Ptito, M. (2001). 'Seeing' in the blind hemifield following hemispherectomy. *Prog Brain Res*. 134:367-78.

Ptito, M., Giguere, J.F., Boire, D., Frost, D.O. & Casanova, C. (2001). When the auditory cortex turns visual. *Prog Brain Res*. 134:447-58.

Ptito, M., Dalby, M. & Gjedde, A. (1999a). Visual field recovery in a patient with bilateral occipital lobe damage. *Acta Neurol Scand*. 99:252-254.

Ptito, M., Johanssen, P., Faubert, J. & Gjedde, A. (1999b). Activation of human extrageniculostriate pathways after damage to V1. *NeuroImage*, 9(1), 97-107.

Ptito, M., Bouchard, P., Lepore, F., Quessy, S., Di Stefano, M. & Guillemot, J.P. (1995). Binocular interactions and visual acuity loss in esotropic cats. *Can J Physiol Pharmacol*. 73:1398-405.

Rampon, C. & Tsien, J.Z. (2000). Genetic analysis of learning behavior-induced structural plasticity. *Hippocampus*. 10:605-9.

Rauschecker, J.P. (1995). Compensatory plasticity and sensory substitution in the cerebral cortex. *Trends Neurosci*. 18:36-43.

Rebillard, G., Carlier, E., Rebillard, M. & Pujol, R. (1977). Enhancement of visual responses on the primary auditory cortex of the cat after an early destruction of cochlear receptors. *Brain Res.* 129:162-4.

Röder, B., Stock, O., Bien, S., Neville, H. & Rosler, F. (2002) Speech processing activates visual cortex in congenitally blind adults. *Eur J Neurosci.* 16:930-6.

Röder, B. Blindness: A source and case of neuronal plasticity. This volume

Sadato, N., Pascual-Leone, A., Grafman, J., Deiber, M.P., Ibanez, V. & Hallett, M. (1998). Neural networks for Braille reading by the blind. *Brain.* 121:1213-29.

Sengpiel, F. & Kind, P.C. (2002). The role of activity in development of the visual system. *Curr. Biol.* 12:818-826.

Toldi, J., Farkas, T. & Volgyi, B. (1994). Neonatal enucleation induces cross-modal changes in the barrel cortex of rat. A behavioural and electrophysiological study. *Neurosci Lett.* 167:1-4.

Toldi, J., Feher, O. & Wolff, J.R. (1996). Neuronal plasticity induced by neonatal monocular (and binocular) enucleation. *Prog. Neurobiol.* 48:191-218.

Tomaiuolo, F., Ptito, M., Marzi, C.A., Paus, T. & Ptito, A. (1997). Blindsight in hemispherectomized patients as revealed by spatial summation across the vertical meridian. *Brain.* 120:795-803.

Von Melchner, L., Pallas, S.L. & Sur, M. (2000). Visual behaviour mediated by retinal projections directed to the auditory pathway. *Nature.* 404:871-6.

Wiesel, T.N. & Hubel, D.H. (1965) Comparison of the effects of unilateral and bilateral eye closure on cortical unit responses in kittens. *J Neurophysiol.* 28:1029-1040.

Weiskrantz, L. (2004). Roots of blindsight. *Prog Brain Res.* 144:229-41.

Weiskrantz, L., Warrington, E.K., Sanders, M.D. & Marshall, J. (1974). Visual capacity in the hemianopic field following a restricted occipital ablation. *Brain.* 97:709-28.

Zeki, S. (1991). Cerebral akinetopsia (visual motion blindness). A review. *Brain.* 114:811-24.

Figures legends

Figure 1. Influences of enriched housing. **A-** An example of an enriched housing apparatus. **B-** In complex housing environment neurons develop more elaborate neurites and more dendritic space for synapses (Adapted from Johansson & Belichenko, 2002).

Figure 2. Effects of eye deprivation on the formation of ocular dominance columns in kittens. Deprivation of the right eye (R) at birth is critical since only axons from the non-deprived eye survive. However, eye closure at 2, 3 and 6 weeks has a gradually less important effect because ocular dominance columns have become more segregated with time. Bottom drawings show that altering the input from the right eye (R) induces a more widespread arborization of the geniculate axons from the left eye (L) in primary visual cortex (Adapted from Wiesel and Hubel, 1965).

Figure 3. Effects of strabismus in cats. **A-** and **B-** Ocular dominance distribution of cells recorded in areas 17/18 of both hemispheres in esotropic split-chiasm cats. Note that the deviated, supposedly blind eye, is able to drive cells in the visual cortex of both hemispheres.

Figure 4. PET results after training in blind (**A**) and Normal blindfolded controls (**B**). Blind subjects activated large parts of the occipital cortex during the orientation detection task whereas rCBF increases in controls were restricted to parietal and frontal areas.

Figure 5. Visual properties of cells in the auditory cortex of rewired hamsters. **A-** The visual system of normal and rewired hamsters. Examples of receptive field properties: **B-** a bimodal neuron (auditivo-visual), **C-** Orientation and **D-** direction selectivity.

Figure 6. Visually guided behavior of rewired hamsters. **A-** Stimuli and apparatus. **B-** Histograms showing trials to criterion on the visual discrimination tasks in non-rewired hamsters before and after ablation of visual (VC) and auditory (AC) cortices. **C-** behavior of rewired hamsters before and after AC lesions. **D.** Video micrograph showing retino-MG projections in rewired hamsters.

Figure 7. Contribution of the remaining hemisphere following hemispherectomy in humans. **A-** Magnetic resonance axial images showing the extent of cortical ablations in two patients. **B-** Stimulation of the blind hemifield with a moving grating following cerebral hemispherectomy results in significant activation foci in V5, V3 and V3A of the remaining hemisphere.

Figure 8. Hemispherectomy studies in monkeys. **A-** Visual perimetry for a young hemispherectomized animal. The responses to a novel stimulus are plotted with respect to the position where the target was presented. **B-** Coronal section through the thalamus in an early hemispherectomized monkey. Note the reduction in the volume of the LGNd ipsilateral to the lesion (indicated by the arrow). Inset shows HRP labeled retinal projections in LGNd of the same monkey. The dotted line indicates the border between parvocellular and

magnocellular layers. **C-** Photomicrograph showing retinal projections in the superior colliculi in early hemispherectomized monkey (scale bar 1mm).

Figures

FIGURE 1: Influences of enriched housing.

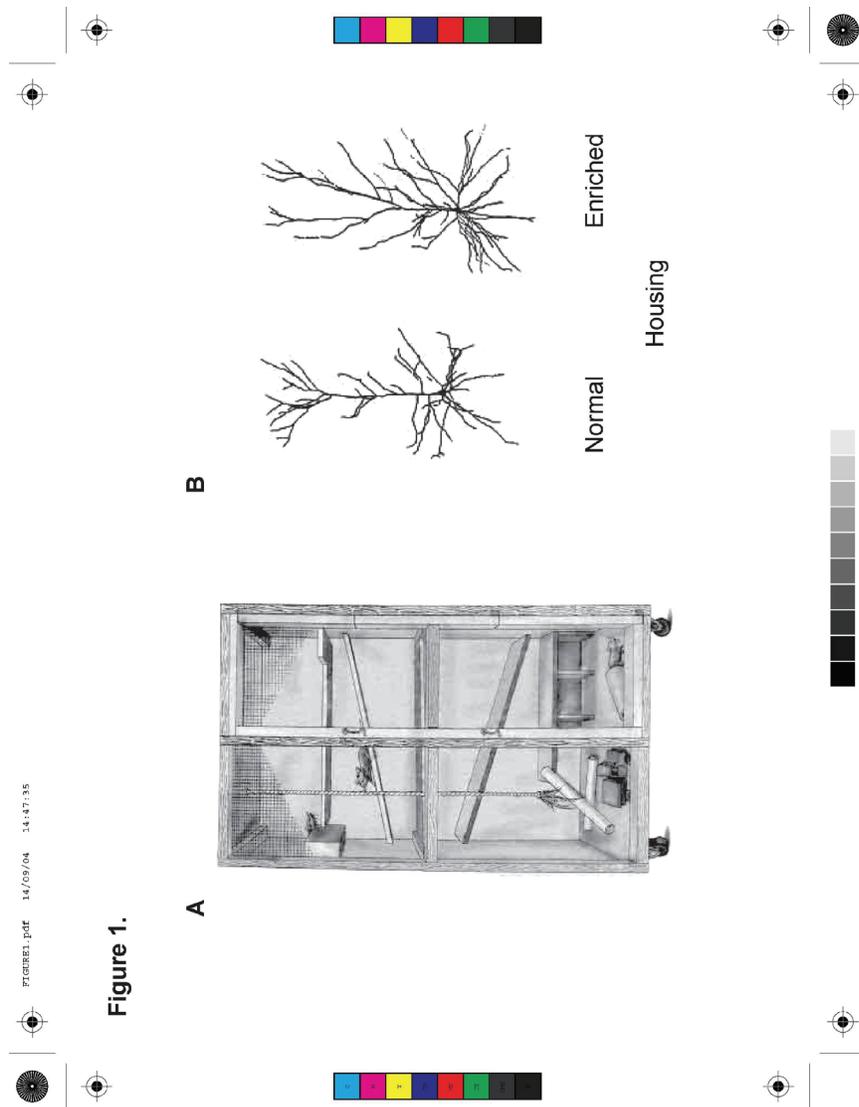


Figure 1.

FIGURE1.pdf 14/09/04 14:47:35

FIGURE 2: Effects of eye deprivation on the formation of ocular dominance columns in kittens.

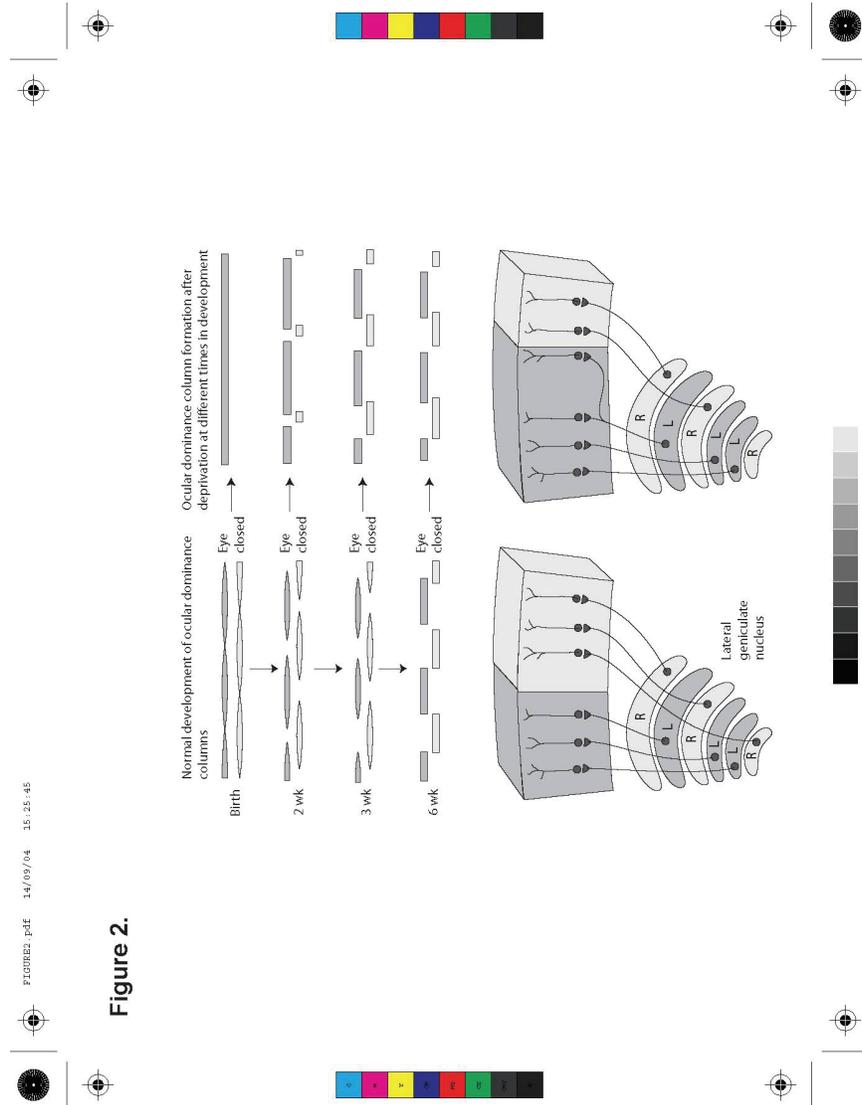


FIGURE 3: Effects of strabismus in cats.

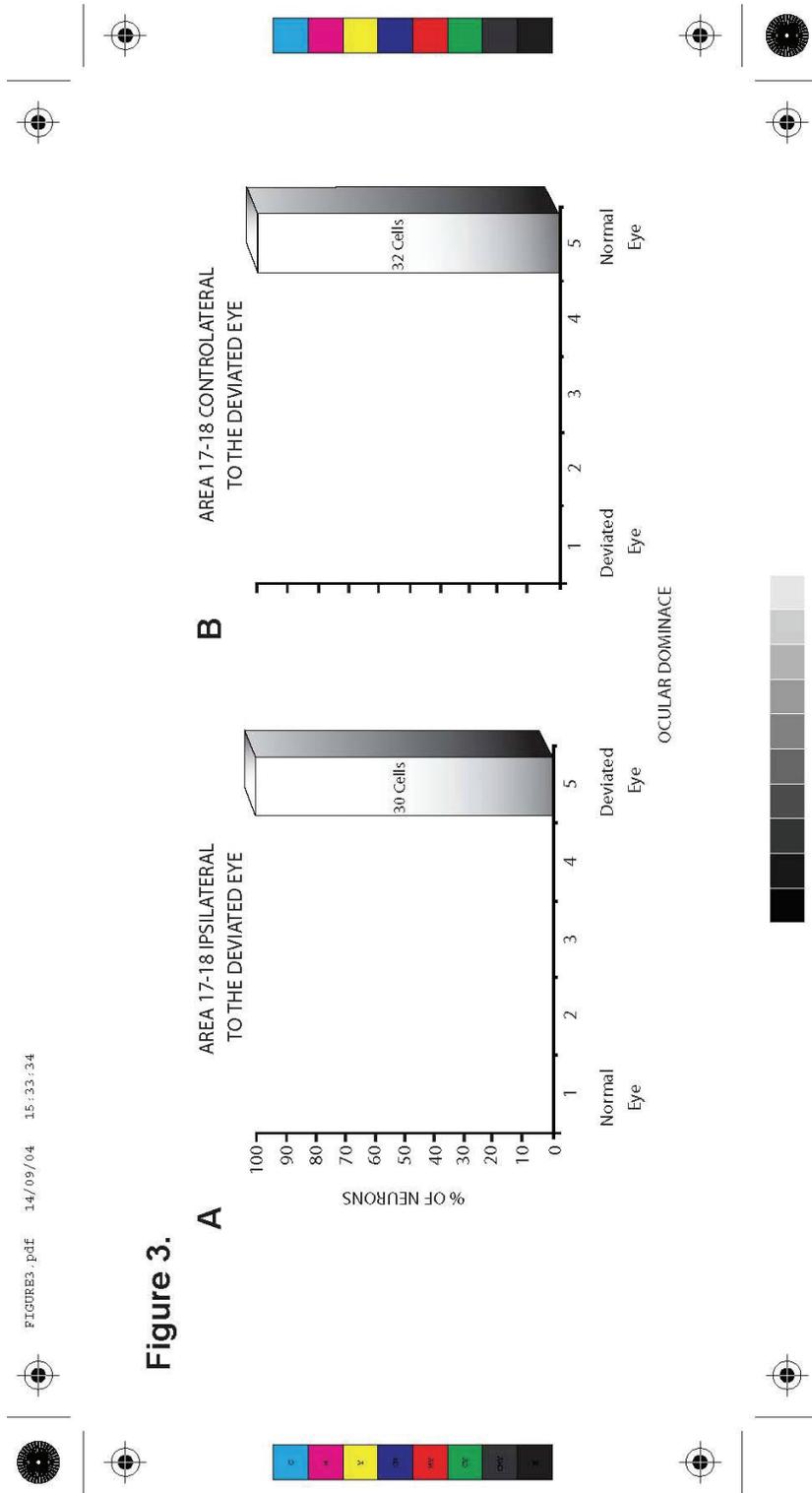


Figure 3.

FIGURE 4: PET results after training in blind and Normal blindfolded controls.

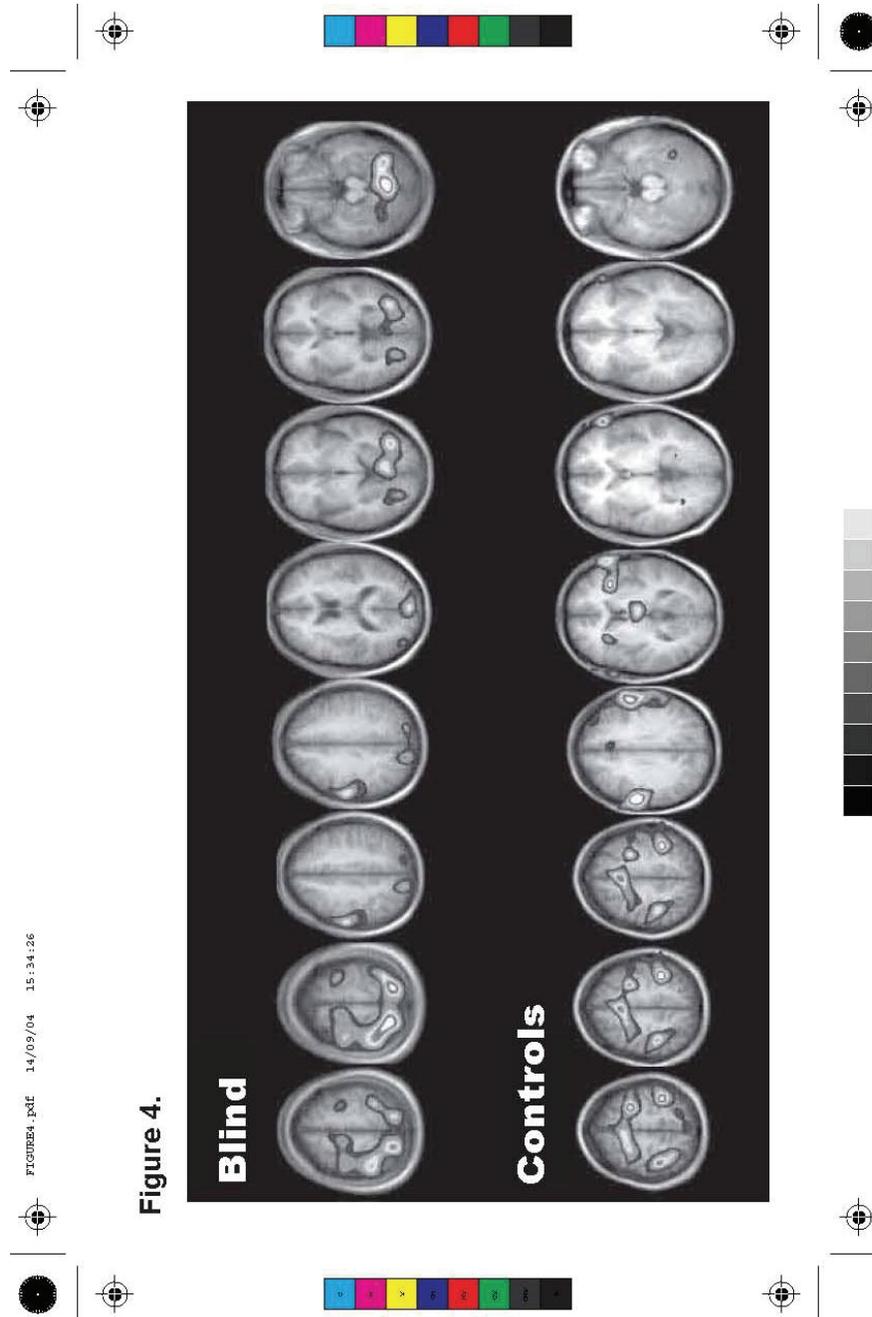


FIGURE4.pdf 14/05/04 15:34:26

FIGURE 5: Visual properties of cells in the auditory cortex of rewired hamsters.

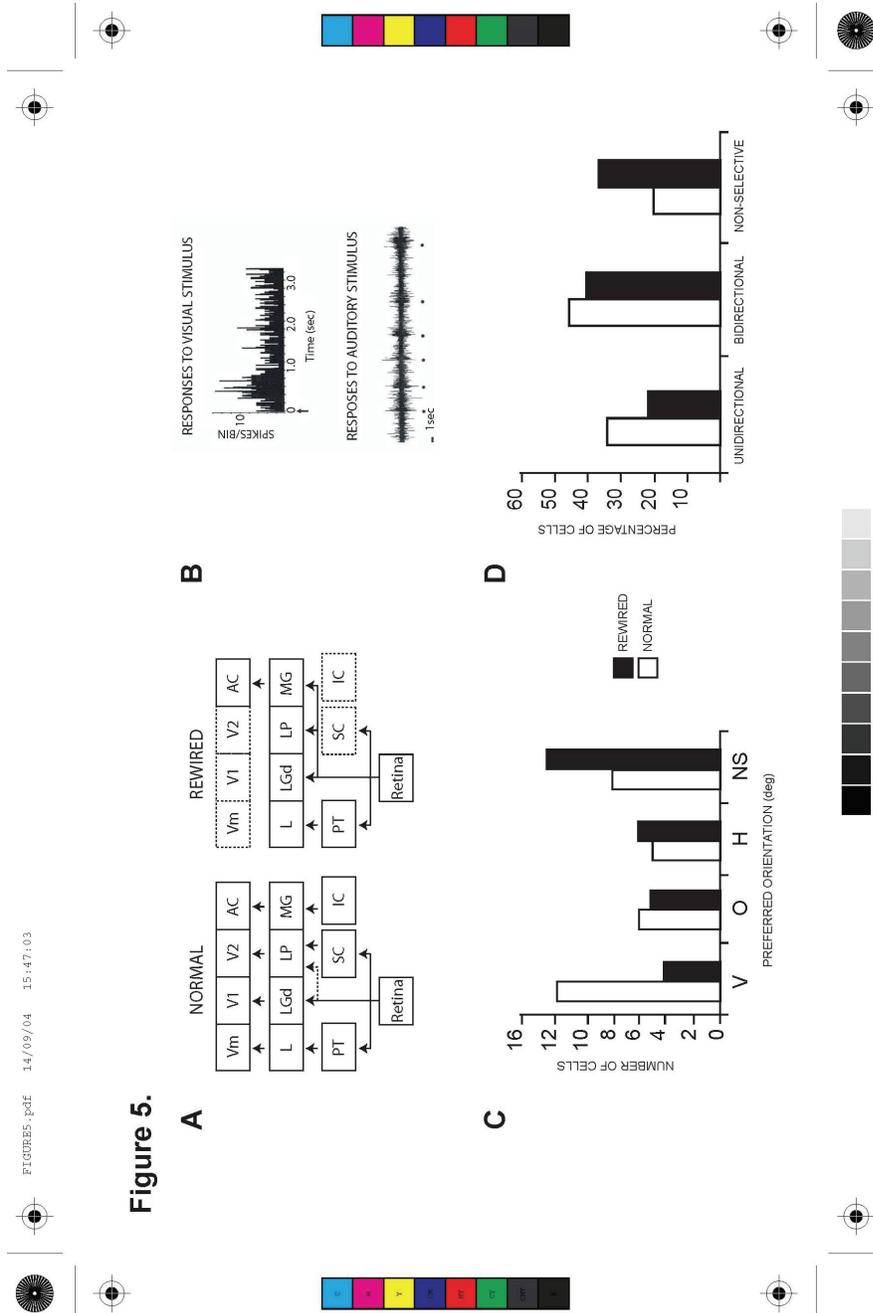


FIGURE 6: Visually guided behavior of rewired hamsters.

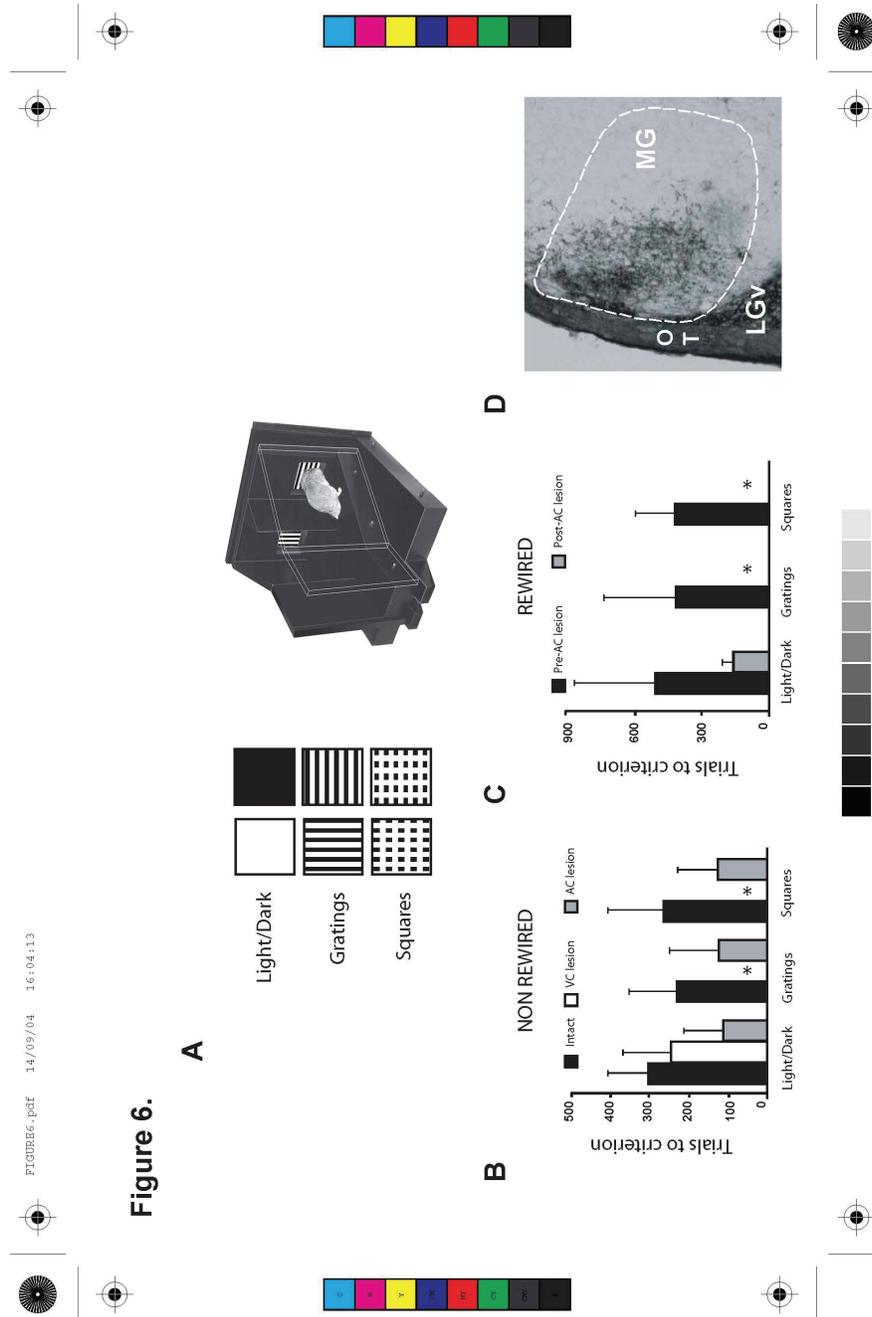


FIGURE6.ppt 14/09/04 16:04:13

FIGURE 7: Contribution of the remaining hemisphere following hemispherectomy in humans.

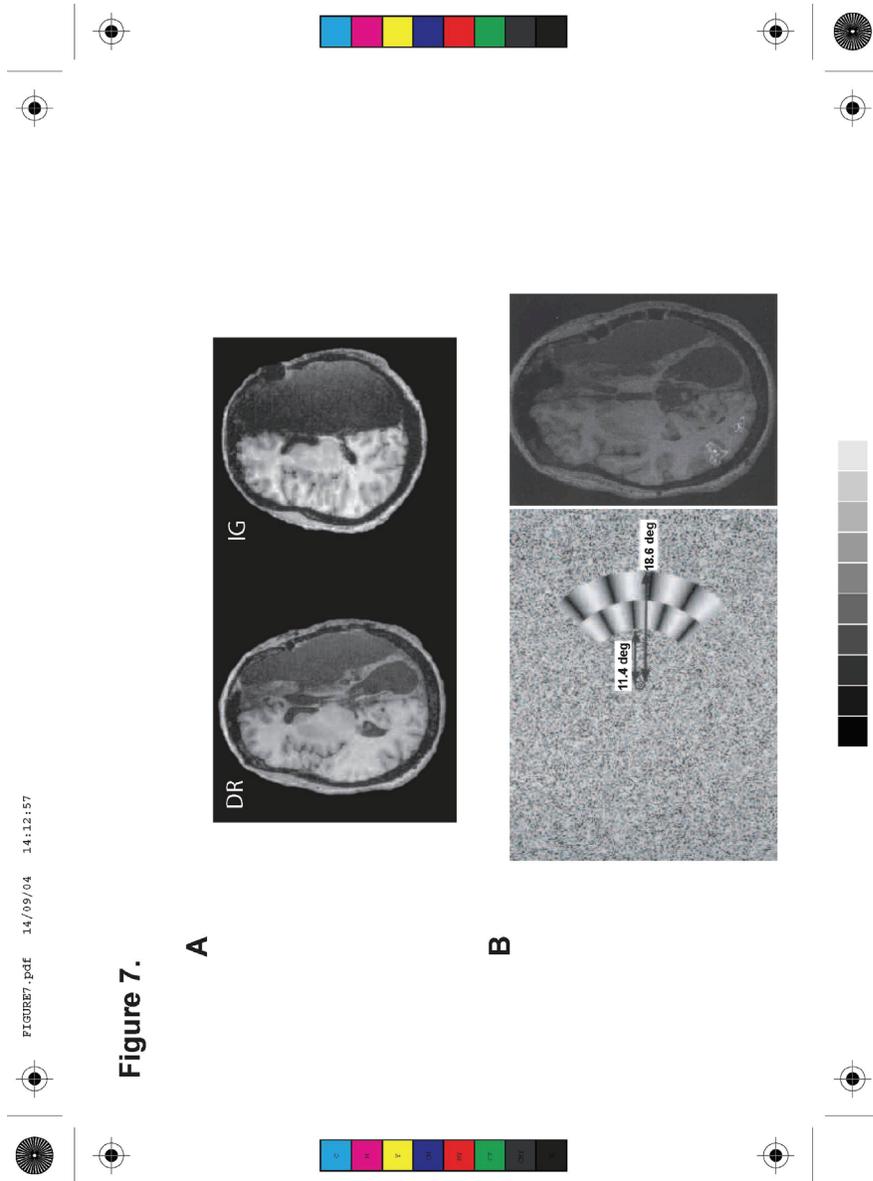


FIGURE7.pdf 14/09/04 14:12:57

FIGURE 8: Hemispherectomy studies in monkeys.

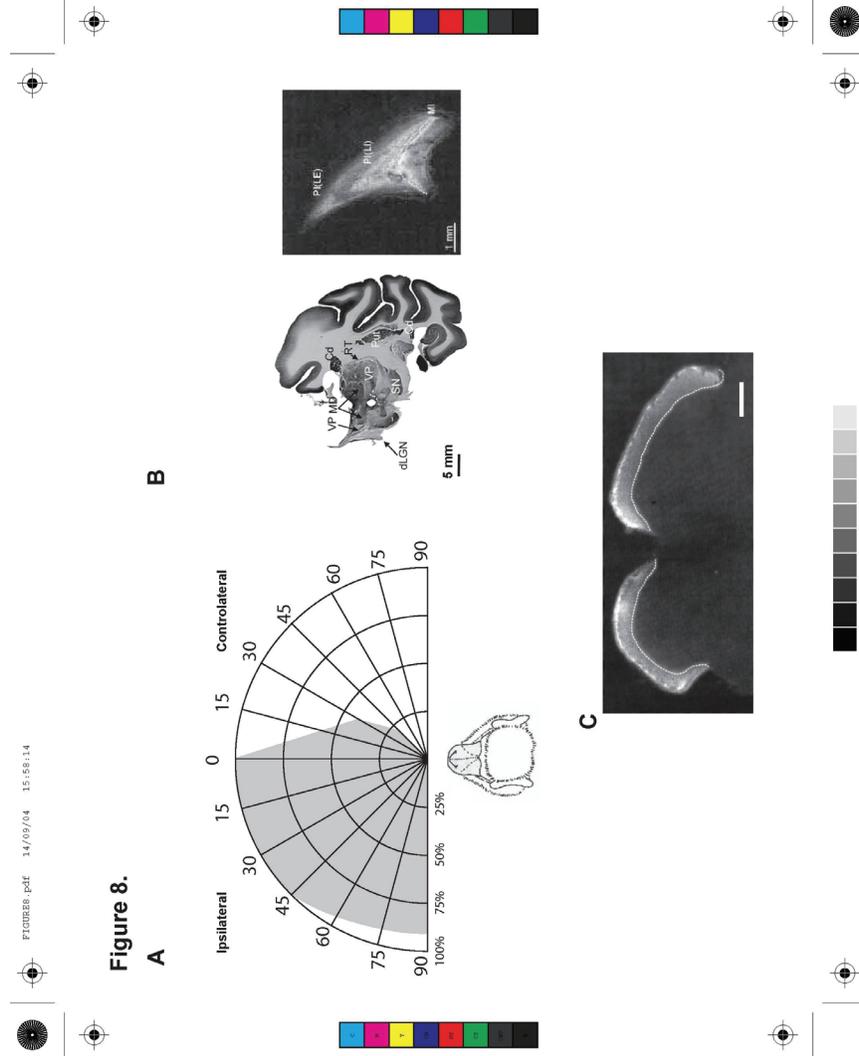


FIGURE 8.pdf 14/09/04 15:58:14