

Université de Montréal

Impact de la privation visuelle précoce sur la réorganisation corticale et l'équilibre  
neurochimique

*Par*

Guillaume Laliberté

Programme de sciences biomédicales, Faculté de médecine  
en extension à l'Université du Québec à Trois-Rivières

Thèse présentée

en vue de l'obtention du grade de *Philosophiæ Doctor* (Ph.D.)

en sciences biomédicales

Octobre 2025

© Guillaume Laliberté, 2025

Université du Québec à Trois-Rivières

Service de la bibliothèque

Avertissement

L'auteur de ce mémoire, de cette thèse ou de cet essai a autorisé l'Université du Québec à Trois-Rivières à diffuser, à des fins non lucratives, une copie de son mémoire, de sa thèse ou de son essai.

Cette diffusion n'entraîne pas une renonciation de la part de l'auteur à ses droits de propriété intellectuelle, incluant le droit d'auteur, sur ce mémoire, cette thèse ou cet essai. Notamment, la reproduction ou la publication de la totalité ou d'une partie importante de ce mémoire, de cette thèse et de son essai requiert son autorisation.

Université de Montréal

Programme de sciences biomédicales, Faculté de médecine

en extension à l'Université du Québec à Trois-Rivières

---

*Cette thèse intitulée*

Impact de la privation visuelle précoce sur la réorganisation corticale et l'équilibre  
neurochimique

*Présentée par*

Guillaume Laliberté

*A été évaluée par un jury composé des personnes suivantes :*

Johannes Frasnelli

Président-rapporteur

Denis Boire

Directeur de recherche

Stéphane Molotchnikoff

Membre du jury

Stuart Trenholm

Examineur externe

## Résumé

La cécité précoce représente un modèle privilégié pour étudier la plasticité cérébrale et la capacité du cortex à se réorganiser face à la privation sensorielle. Cette thèse s'inscrit dans le cadre des neurosciences du développement et vise à comprendre comment la perte de la vision dès la période néonatale ou congénitale transforme la dynamique, l'architecture et la neuromodulation des réseaux corticaux. En combinant des approches d'imagerie mésoscopique, d'analyses topologiques et d'anatomie quantitative, elle propose une compréhension intégrée des principes qui sous-tendent la résilience et la réaffectation fonctionnelle du cortex privé de vision.

Le premier axe de recherche explore la formation initiale des réseaux corticaux en distinguant le rôle respectif de l'expérience visuelle précoce et de l'activité rétinienne spontanée prénatale. En comparant des souris énucléées à la naissance et des souris démontrant une anophtalmie congénitale, l'étude montre que la privation visuelle entraîne une redistribution massive de la connectivité fonctionnelle vers les aires visuelles médiales, associatives et somatosensorielles, au détriment du cortex visuel primaire. Ces résultats mettent en évidence l'importance des ondes réiniennes prénatales dans la configuration initiale des réseaux corticaux et soutiennent un modèle de plasticité contraint par la connectivité préexistante, mais modulée par l'expérience sensorielle.

Le second axe se concentre sur les mécanismes cellulaires qui orchestrent cette réorganisation à grande échelle. En utilisant des promoteurs neuronaux spécifiques (hSyn, Thy1, mDLX) et l'imagerie calcique mésoscopique, nous avons pu différencier la contribution des populations excitatrices, inhibitrices et pan-neurales. La cécité précoce induit un motif récurrent de gain de connectivité dans les régions médiales et de perte dans les régions latérales, mais avec des trajectoires distinctes selon le type cellulaire. Les réseaux excitateurs perdent en efficacité globale, alors que les réseaux inhibiteurs conservent l'intégration tout en redistribuant leurs hubs et en renforçant la connectivité intermodulaire. Cette plasticité complémentaire des deux populations soutient la stabilité fonctionnelle du cortex aveugle et illustre la coopération entre excitation et inhibition dans la préservation de l'équilibre dynamique du réseau.



Enfin, un troisième axe examine la dimension neuromodulatrice de cette plasticité. Par immunohistochimie et stéréologie, la densité axonale des projections cholinergiques et catécholaminergiques a été quantifiée dans le cortex visuel et les régions frontales. Les résultats révèlent une atrophie du cortex visuel accompagnée d'une augmentation sélective des afférences cholinergiques, tandis que les projections catécholaminergiques demeurent stables. Cette plasticité sélective du système cholinergique suggère qu'il joue un rôle facilitateur majeur dans les processus de réorganisation intermodale.

Pris dans leur ensemble, ces travaux démontrent que la plasticité cérébrale induite par la cécité précoce est hiérarchisée et multifactorielle. Elle engage simultanément des remaniements structurels, fonctionnels et neuromodulateurs qui convergent vers le maintien de l'intégration corticale. Loin de se désagréger, le cortex privé de vision se voit réorganiser par les entrées sensorielles persistantes, illustrant la remarquable capacité du cerveau à maintenir son intégrité fonctionnelle malgré la privation visuelle. Ces résultats apportent un éclairage essentiel sur les bases neurobiologiques de la plasticité sensorielle et sur les mécanismes de plasticité qui permettent au cerveau de se réadapter à une expérience perceptive altérée dès le développement.

**Mots-clés :** Plasticité corticale, Privation visuelle précoce, Activité neuronale spontanée, Imagerie calcique à large champ, Neuromodulation, Connectivité fonctionnelle, Théorie des graphes, Équilibre excitation/inhibition, Réorganisation corticale.

## Abstract

Early blindness represents a privileged model for studying brain plasticity and the cortex's ability to reorganize in response to sensory deprivation. This thesis falls within the field of developmental neuroscience and aims to understand how the loss of vision during the neonatal or congenital period transforms the dynamics, architecture, and neuromodulation of cortical networks. By combining mesoscale imaging, topological analyses, and quantitative anatomy, it proposes an integrated understanding of the principles underlying the resilience and functional reallocation of the vision-deprived cortex.

The first line of research explores the initial formation of cortical networks by distinguishing the respective roles of early visual experience and spontaneous prenatal retinal activity. By comparing mice enucleated at birth with mice exhibiting congenital anophthalmia, the study shows that visual deprivation leads to a massive redistribution of functional connectivity toward medial, associative, and somatosensory visual areas, to the detriment of the primary visual cortex. These results highlight the importance of prenatal retinal waves in the initial configuration of cortical networks and support a model of plasticity constrained by preexisting connectivity but modulated by sensory experience.

The second line of research focuses on the cellular mechanisms orchestrating this large-scale reorganization. Using specific neuronal promoters (hSyn, Thy1, mDLX) and mesoscale calcium imaging, we were able to differentiate the contribution of excitatory, inhibitory, and pan-neuronal populations. Early blindness induces a recurrent pattern of connectivity gain in medial regions and loss in lateral regions, but with distinct trajectories depending on cell type. Excitatory networks lose global efficiency, whereas inhibitory networks maintain integration while redistributing their hubs and strengthening intermodular connectivity. This complementary plasticity between the two populations supports the functional stability of the blind cortex and illustrates the cooperation between excitation and inhibition in preserving the dynamic balance of the network.

Finally, a third line of research examines the neuromodulatory dimension of this plasticity. Through immunohistochemistry and stereology, the axonal density of cholinergic and catecholaminergic projections was quantified in the visual cortex and frontal regions. The results reveal an atrophy of the visual cortex accompanied by a selective increase in cholinergic afferents,

whereas catecholaminergic projections remain stable. This selective plasticity of the cholinergic system suggests that it plays a major facilitatory role in intermodal reorganization processes.

Taken together, these studies demonstrate that brain plasticity induced by early blindness is hierarchical and multifactorial. It simultaneously engages structural, functional, and neuromodulatory remodeling that converge toward maintaining cortical integration. Far from disintegrating, the vision-deprived cortex is reorganized by the persistent sensory inputs, illustrating the remarkable ability of the brain to maintain its functional integrity despite visual deprivation. These findings provide essential insight into the neurobiological foundations of sensory plasticity and the mechanisms that allow the brain to readapt to an altered perceptual experience from early development onward.

**Keywords:** Cortical plasticity, Early visual deprivation, Spontaneous neuronal activity, Wide-field calcium imaging, Neuromodulation, Functional connectivity, Graph theory, Excitation/inhibition balance, Cortical reorganization.

## **Déclaration sur l'utilisation d'outils numériques et d'intelligence artificielle**

Dans le cadre de la préparation de la présente thèse, j'ai eu recours à certains outils numériques et d'intelligence artificielle dans un souci d'efficacité, de rigueur méthodologique et de conformité éthique.

Plus précisément, les outils Thesify et ChatGPT-5 (OpenAI) ont été employés pour la révision critique, stylistique et linguistique des différentes sections du manuscrit, avant leur transmission à la direction de recherche. Leur utilisation visait à améliorer la clarté du texte, la cohérence argumentative et la qualité rédactionnelle, sans production de contenu scientifique original.

En complément, les plateformes PubMed, Elicit, ResearchRabbit et EndNote ont été utilisées pour le repérage, la sélection et la gestion de la littérature scientifique pertinente à la thématique de recherche. Ces outils ont servi exclusivement à soutenir le processus de recension et de référencement, dans le respect des principes de transparence, de traçabilité et d'intégrité intellectuelle.

L'ensemble des analyses, interprétations, conclusions et contributions scientifiques présentées dans cette thèse demeure le fruit du travail intellectuel original de Guillaume Laliberté, conformément aux politiques institutionnelles de l'Université de Montréal sur l'usage responsable de l'intelligence artificielle et aux principes énoncés dans la Déclaration de Montréal pour un développement responsable de l'IA (2018).

## Table des matières

|                                                                                        |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Résumé .....                                                                           | 3  |
| Abstract .....                                                                         | 5  |
| Table des matières .....                                                               | 8  |
| Liste des figures .....                                                                | 16 |
| Liste des sigles et abréviations .....                                                 | 17 |
| Remerciements .....                                                                    | 21 |
| Chapitre 1 : Introduction .....                                                        | 24 |
| 1.1. Orientation conceptuelle et visée scientifique.....                               | 24 |
| 1.2. Organisation du système visuel.....                                               | 26 |
| 1.2.1. Organisation de la rétine .....                                                 | 28 |
| 1.2.2. Connectivité rétinofoveale .....                                                | 28 |
| 1.2.3. Connectivité thalamocorticale.....                                              | 29 |
| 1.2.4. Hiérarchie et connectivité corticocorticale.....                                | 30 |
| 1.3. Neuromodulation cholinergique et catécholaminergique de l'activité corticale..... | 34 |
| 1.3.1. Le système cholinergique.....                                                   | 35 |
| 1.3.2. Le système catécholaminergique .....                                            | 36 |
| 1.3.2.1. Le système noradrénergique.....                                               | 36 |
| 1.3.2.2. Le système dopaminergique.....                                                | 37 |
| 1.4. La connectivité cérébrale et le connectome .....                                  | 38 |

|                                                                       |    |
|-----------------------------------------------------------------------|----|
| 1.4.1. Voies fonctionnelles de traitement visuel .....                | 40 |
| 1.4.2. Intégration multisensorielle.....                              | 42 |
| 1.5. Développement et maturation de la circuiterie visuelle .....     | 44 |
| 1.5.1. Circuiterie rétino-fugale .....                                | 45 |
| 1.5.2. Circuiterie thalamocorticales et corticothalamiques .....      | 47 |
| 1.5.3. Développement cortical.....                                    | 48 |
| 1.5.4. Connectivité corticale précoce .....                           | 50 |
| 1.5.5. Périodes critiques et plasticité .....                         | 51 |
| 1.6. Privation sensorielle visuelle et réorganisation cérébrale ..... | 55 |
| 1.6.1. Pluripotence fonctionnelle de l'activité corticale.....        | 56 |
| 1.6.2. Modifications de la connectivité structurelle .....            | 58 |
| 1.6.3. Modifications de la connectivité fonctionnelle .....           | 61 |
| Chapitre 2 : Méthodologie.....                                        | 64 |
| 2.1. Justification de l'utilisation du modèle murin.....              | 64 |
| 2.1.1. Énucléation néonatale .....                                    | 66 |
| 2.1.2. Souris de la lignée ZRDBA.....                                 | 67 |
| 2.1.3. Complémentarité des modèles C57Bl/6J et ZRDBA .....            | 68 |
| 2.2. Mesure de l'activité neuronale .....                             | 69 |
| 2.2.1. Imagerie de la réponse neuronale.....                          | 69 |
| 2.2.2. Couplage neurovasculaire et signaux hémodynamiques.....        | 71 |

|                                                                                          |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 2.2.3. Imagerie calcique à large champ .....                                             | 73 |
| 2.2.3.1. Rapporteur calcique GCaMP6s .....                                               | 74 |
| 2.2.3.2. Correction hémodynamique .....                                                  | 75 |
| 2.2.3.3. Régression du signal global.....                                                | 76 |
| 2.2.3.4. Filtre passe-bande (0.01 – 0.1 Hz) .....                                        | 77 |
| 2.3. Utilisation de vecteurs viraux pour la transduction in vivo .....                   | 78 |
| 2.3.1. Ciblage de l'ensemble des neurones .....                                          | 79 |
| 2.3.2. Ciblage des populations inhibitrices .....                                        | 80 |
| 2.3.3. Ciblage des populations excitatrices .....                                        | 80 |
| 2.4. Fondements théorique et méthodologique de l'analyse de connectivité cérébrale ..... | 81 |
| 2.4.1. Approche méthodologique pour l'établissement des graphes .....                    | 82 |
| 2.4.2. Mesures globales du réseau.....                                                   | 86 |
| 2.4.3. Influence des Nœuds .....                                                         | 88 |
| 2.4.4. Structure communautaire .....                                                     | 90 |
| 2.5. Analyses histologiques.....                                                         | 92 |
| 2.5.1. Immunomarquage des fibres cholinergiques.....                                     | 93 |
| 2.5.2. Immunomarquage des fibres catécholaminergiques .....                              | 94 |
| 2.5.3. Analyse quantitative par stéréologie .....                                        | 94 |
| Chapitre 3 : Objectif de la thèse .....                                                  | 96 |
| 3.1. Contexte général et justification.....                                              | 96 |

|                                                                                                                      |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 3.2. Objectif général .....                                                                                          | 96  |
| 3.3. Objectifs spécifiques .....                                                                                     | 97  |
| 3.4. Hypothèses de travail .....                                                                                     | 98  |
| Chapitre 4 : Cortical Functional Connectivity in Mouse Models of Early Blindness: Enucleation vs. Anophthalmia ..... | 99  |
| Abstract .....                                                                                                       | 101 |
| Introduction .....                                                                                                   | 102 |
| Material and Methods.....                                                                                            | 105 |
| Results .....                                                                                                        | 115 |
| Spectral analysis.....                                                                                               | 115 |
| Functional Connectivity Alterations .....                                                                            | 117 |
| Circular Connectomes and Global Network Properties .....                                                             | 120 |
| Nodal Dynamics in Cortical Network Reorganization .....                                                              | 124 |
| Functional Network Architecture and Intermodular Connectivity Following Early Blindness Across Mouse Strains.....    | 130 |
| Discussion .....                                                                                                     | 139 |
| Alteration of the Infralow Oscillation Activity .....                                                                | 139 |
| Alteration of Interhemispheric Functional Connectivity .....                                                         | 141 |
| Cortical Connectivity Modifications Following Early Visual Deprivation .....                                         | 142 |
| Area-Specific Plasticity: Insights from V1 .....                                                                     | 143 |
| Higher Visual Areas as Dynamic Network Hubs.....                                                                     | 143 |



|                                                                                                                                                                               |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Retrosplenial Cortex: A Consistent Integrative Node.....                                                                                                                      | 144 |
| Functional Reorganization Through Reweighted Pre-Existing Circuits.....                                                                                                       | 145 |
| Conclusion.....                                                                                                                                                               | 145 |
| Funding.....                                                                                                                                                                  | 146 |
| Acknowledgements .....                                                                                                                                                        | 146 |
| References .....                                                                                                                                                              | 146 |
| Chapitre 5 : Dissecting Resting-State Plasticity: Mesoscale Calcium Imaging of Excitatory and Inhibitory Neuronal Population Network Reorganization in Early Blind Mice ..... | 163 |
| Abstract .....                                                                                                                                                                | 165 |
| Introduction .....                                                                                                                                                            | 166 |
| Materials and Methods .....                                                                                                                                                   | 168 |
| Results .....                                                                                                                                                                 | 176 |
| Alteration of the Connectivity Patterns.....                                                                                                                                  | 176 |
| Global and Cell-Type–Specific Network Reorganization Following Early Visual Deprivation .....                                                                                 | 179 |
| Population-Specific Reorganization of Cortical Node Influence Induced by Early Visual Deprivation.....                                                                        | 183 |
| Spontaneous Cortical Activity Reveals Modular Reorganization Across Pan-Neuronal, Excitatory, and Inhibitory Networks in Early Blind Mice .....                               | 191 |
| Discussion .....                                                                                                                                                              | 200 |
| Similarities Between Neuronal Populations.....                                                                                                                                | 200 |

|                                                                                                                                                                   |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Stream-Specific Remodeling.....                                                                                                                                   | 202 |
| Differential Effect of Early Blindness on Specific Neuronal Populations.....                                                                                      | 203 |
| Projecting (Excitatory; Thy1) Neuronal Population: Vision-Centric Functional Connectivity Vulnerability.....                                                      | 205 |
| Inhibitory (mDLX) Neuronal Population: Resilience with Associative Influence Enhancement .....                                                                    | 207 |
| Pan-neuronal (hSyn) Population: Global Stability with Experience-Dependent Redistribution of Connectivity .....                                                   | 208 |
| Conclusion.....                                                                                                                                                   | 209 |
| Funding.....                                                                                                                                                      | 210 |
| Acknowledgements .....                                                                                                                                            | 210 |
| References .....                                                                                                                                                  | 210 |
| Chapitre 6 : Stereological Analysis of Cholinergic and Catecholaminergic Projections to Frontal and Visual Cortex in Early Enucleated and Anophthalmic Mice ..... | 226 |
| Abstract .....                                                                                                                                                    | 228 |
| Introduction .....                                                                                                                                                | 229 |
| Materials and Methods .....                                                                                                                                       | 232 |
| Results .....                                                                                                                                                     | 238 |
| Qualitative observations of the neuromodulators' immunolabelling.....                                                                                             | 238 |
| Quantitative analysis of the neuromodulators' immunolabelling .....                                                                                               | 240 |
| Discussion .....                                                                                                                                                  | 244 |

|                                                                                                      |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Cortical Volume .....                                                                                | 244 |
| Cholinergic Innervation Density in Visual and Prefrontal Cortices .....                              | 245 |
| Catecholaminergic and TH Innervation Patterns in Visual and Frontal Cortices .....                   | 248 |
| Conclusion.....                                                                                      | 250 |
| Funding.....                                                                                         | 250 |
| Acknowledgements .....                                                                               | 251 |
| References .....                                                                                     | 251 |
| Chapitre 7 : Discussion générale.....                                                                | 271 |
| 7.1. Originalité et pertinence de la thèse .....                                                     | 271 |
| 7.2. Retour sur les objectifs.....                                                                   | 274 |
| 7.2.1. Objectif 1: Plasticité mésoscopique des réseaux fonctionnels corticaux .....                  | 274 |
| 7.2.1.1. Altération de la connectivité fonctionnelle dans des modèles de cécité précoce.....         | 275 |
| 7.2.1.2. Altérations au sein du cortex visuel primaire.....                                          | 276 |
| 7.2.1.3. Remodelage spécifique des voies visuelles : asymétrie ventrale–dorsale.....                 | 277 |
| 7.2.1.4. Intégration des cortex non visuels et régions associatives .....                            | 278 |
| 7.2.1.5. Anophtalmie vs. Énucléation néonatale .....                                                 | 280 |
| 7.2.2. Objectif 2: Plasticité mésoscopique différenciée des réseaux excitateurs et inhibiteurs ..... | 282 |
| 7.2.2.1. Altérations du réseau fonctionnel cortical exciteur.....                                    | 283 |
| 7.2.2.2. Altérations du réseau fonctionnel cortical inhibiteur .....                                 | 285 |

|                                                                                                                                                                    |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 7.2.3. Objectif 3: Impact du manque d'activité visuelle précoce sur le développement des afférences neuromodulatrices cholinergiques et catécholaminergiques ..... | 286 |
| 7.2.3.1. Plasticité des afférences cholinergiques .....                                                                                                            | 287 |
| 7.2.3.2. Plasticité des afférences catécholaminergiques.....                                                                                                       | 288 |
| 7.3. Limites et perspectives .....                                                                                                                                 | 290 |
| 7.3.1. Limites méthodologiques .....                                                                                                                               | 291 |
| 7.3.2. Travaux complémentaires réalisés durant le doctorat .....                                                                                                   | 292 |
| Chapitre 8 : Conclusion.....                                                                                                                                       | 295 |
| Références bibliographiques .....                                                                                                                                  | 297 |

## Liste des figures

|                                                                                                                                                                                            |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figure 1 Comparaison de l'organisation du système visuel chez la souris et chez l'humain : similitudes fondamentales et différences structurelles.....                                     | 27 |
| Figure 2 Organisation des systèmes neuromodulateurs cholinergique et monoaminergique et leurs projections corticales.....                                                                  | 34 |
| Figure 3 Hiérarchie et organisation des voies visuelles chez le rongeur et le primate. ....                                                                                                | 40 |
| Figure 4 Chronologie du développement du système visuel chez la souris.....                                                                                                                | 46 |
| Figure 5 Régulation de la régionalisation corticale par les gradients d'expression de PAX6 et EMX2. ....                                                                                   | 49 |
| Figure 6 Évolution de la plasticité du cortex visuel en fonction de l'âge. ....                                                                                                            | 51 |
| Figure 7 Plasticité et pluripotence du cortex visuel en absence de vision. ....                                                                                                            | 57 |
| Figure 8 Représentation des réseaux corticaux fonctionnels identifiés par IRMf chez l'humain et de leurs homologues évolutifs présumés chez les primates non humains et les rongeurs. .... | 64 |
| Figure 9 Spectres d'absorption de l'hémoglobine oxygénée (HbO) et désoxygénée (HbR). ....                                                                                                  | 73 |
| Figure 10 Représentation schématique d'un réseau cérébral et terminologie de base en théorie des graphes. ....                                                                             | 86 |

## Liste des sigles et abréviations

### Régions cérébrales

CS : Collicule supérieur

MBN : Noyau basal de Meynert

HDB : Noyau horizontal de la bande diagonale

LC : Locus coeruleus

VTA : Aire tegmentaire ventrale

SN : *Substantia nigra*

CGLd : Corps géniculé latéral dorsal

LP : Noyau latéral postérieur du thalamus

V1 : Cortex visuel primaire

A1 : Cortex auditif primaire

S1 : Cortex somatosensoriel primaire

HVAs : Aires visuelles supérieures murines

A : Antérieur

AL : Antérolatérale

AM : Antéromédiale

LI : Latérointermédiaire

LM : Latéromédiale

P : Postérieure

PM : Postéromédiale

Por : Postrhinale

RL : Rostrolaterale

RS : Cortex rétrosplénial

PL : Cortex prélimbique

IL : Cortex infralimbique

#### Distinctions cellulaires

RGC : Cellule ganglionnaire rétinienne

TH : Tyrosine hydroxylase

vAChT : Transporteur vésiculaire de l'acétylcholine

PV+ : Interneurone GABAergique qui exprime le neuropeptide parvalbumine

SOM+ : Interneurone GABAergique qui exprime le neuropeptide somatostatine

VIP+ : Interneurone GABAergique qui exprime le neuropeptide vasoactif intestinal

ACh : Acétylcholine

DA : Dopamine

NE : Noradrénaline

#### Distinctions de projections

FF : Projection neuronale ascendante

FB : Projection neuronale descendante

TCA : Projection thalamocorticale

CTA : Projection corticothalamique

CC : Projection corticocorticale

### Mécanismes de plasticité

LTP : Potentialisation synaptique à long terme

LTD : Dépression synaptique à long terme

E/I : Équilibre excitation – inhibition

### Termes méthodologiques

IRMf : Imagerie par résonnance magnétique fonctionnelle

EEG: Électroencéphalographie

RSN: Réseau de connectivité au repos

HbO: Hémoglobine oxygénée

HbR : Hémoglobine réduite

HbT : Hémoglobine totale

WMC: Degré de centralité dans le module

PC : Coefficient de participation

BeC : Centralité d'intermédiation



*Le plus beau sentiment du monde, c'est le sens du mystère. C'est la source de toute vraie science.*

- Albert Einstein

## Remerciements

La réalisation de cette thèse marque l'aboutissement d'un parcours scientifique et personnel profondément formateur. Ce travail n'aurait pu voir le jour sans l'appui, la générosité et l'engagement de nombreuses personnes, auxquelles j'adresse ma reconnaissance la plus sincère.

Je tiens d'abord à exprimer ma profonde gratitude à mon directeur de thèse, le Professeur Denis Boire, pour sa confiance, son accompagnement constant et la richesse de ses conseils. J'ai eu la chance de le remarquer pour la première fois lors d'une conférence du Réseau Vision, où il se distinguait par la pertinence de ses interventions, au point que tout le monde semblait compter sur lui pour poser les questions. C'est d'ailleurs en grande partie pour cette raison que j'ai souhaité le contacter et entreprendre mon doctorat sous sa direction. Véritable encyclopédie vivante, il possède la capacité à relier les concepts, à contester les évidences pour susciter la réflexion et, bien souvent, à se souvenir d'une figure parue dans un article publié il y a plus de trente ans. Sa rigueur scientifique, son ouverture intellectuelle et sa bienveillance ont profondément marqué mon parcours. Je lui suis particulièrement reconnaissant de m'avoir permis de m'épanouir pleinement dans mon travail, en m'accordant la liberté d'explorer mes mille et une idées de projets, et pour les discussions riches et profondes qui ont nourri tant ma curiosité que ma maturité scientifique. Ensemble, nous avons eu bien du mal à nous arrêter de développer de nouveaux projets, tant la passion pour la recherche nous animait. Son encadrement a été pour moi une source d'inspiration constante, et je lui souhaite une retraite pleinement méritée, empreinte de sérénité, de curiosité et de cette même passion du savoir qu'il m'a si généreusement transmise.

Je souhaite également remercier la Professeure Syrina Al Ain et les membres de son laboratoire, Tristan Février et Clément Delcamp, pour leur disponibilité et leur précieuse collaboration. Grâce à eux, j'ai pu utiliser la colonie de souris ZRDBA ainsi que leur olfactomètre. Leur aide pour la préparation des solutions olfactives et la maîtrise de cet appareil a été déterminante pour la réalisation expérimentale de mes travaux.

Ma reconnaissance va également à la Professeure Josefina Maranzano et aux membres de son laboratoire, Ève-Marie Frigon, Amy Gérin-Lajoie, Victoria Perreault et Philippe Pharand, pour les discussions stimulantes et constructives lors des *journal clubs* et des ateliers de statistiques. Leurs échanges critiques empreints de rigueur ont profondément enrichi mes réflexions et contribué à

affiner la portée analytique de mes travaux. Leur présence et leurs encouragements tout au long de ce parcours ont constitué une véritable source de motivation et de plaisir scientifique.

Je souhaite également remercier mes stagiaires : Julie, Anthony, Rose, Camille, Keven et Roxane, pour leur engagement, leur curiosité et la qualité de leur travail. Leur contribution, empreinte d'enthousiasme et de sérieux, a grandement participé à la réussite de plusieurs volets de ce projet.

Je tiens à souligner en particulier la contribution de Keven Lapointe, dont le professionnalisme et la persévérance ont été exemplaires. Avec Ève-Marie Frigon et Amy Gérin-Lajoie, ils ont également été de précieux partenaires lors de conférences et présentations scientifiques.

Je souhaite remercier chaleureusement le personnel technique de l'animalerie de l'UQTR : Nadia Desnoyers, Christel Perron, Michel Demers et Vicky Rene-Tellier, pour leur collaboration quotidienne, leurs conseils avisés et leur expertise. Notre travail d'équipe a grandement facilité le bon déroulement de mes expérimentations.

Je remercie également le Comité de bons soins aux animaux de l'UQTR, sur lequel j'ai eu le privilège de siéger, pour m'avoir permis d'approfondir ma compréhension de l'éthique en recherche animale et de réfléchir à la responsabilité que comporte toute expérimentation scientifique.

À ma famille, je veux exprimer ma plus profonde gratitude pour votre soutien inébranlable, votre patience et votre confiance, même dans les moments où la mienne se faisait plus discrète. Vous avez été pour moi un ancrage essentiel, une présence bienveillante et constante qui m'a permis d'avancer sereinement à travers les défis et les doutes que comporte un tel parcours. Votre confiance m'a souvent rappelé que la persévérance finit toujours par porter ses fruits, et votre encouragement indéfectible a été un moteur précieux pour mener ce projet à terme. Vous avez toujours su trouver les mots justes pour apaiser mes inquiétudes, célébrer mes réussites et me rappeler, avec douceur, qu'au-delà des résultats, l'essentiel réside dans la passion, la curiosité et le plaisir d'apprendre. Votre amour, votre écoute et votre compréhension ont donné un sens plus profond à cette aventure. Sans vous, rien de tout cela n'aurait été possible, et c'est autant à vous qu'à moi que revient la fierté de ce travail.

À mes amis, qui n'ont peut-être jamais vraiment compris les détails de mes recherches ni les raisons de ma persévérance dans ce doctorat, mais qui ont toujours été là pour m'encourager et m'apporter un soutien sincère, je vous remercie de tout cœur.

Je tiens à souligner le soutien financier essentiel de l'ensemble des organismes et institutions qui ont rendu possible la réalisation de ce projet : le Conseil de recherches en sciences naturelles et en génie du Canada (CRSNG), le Réseau de recherche en santé de la vision (RRSV), les bourses d'excellence, de diffusion et *Universalis Causa* de l'UQTR, ainsi que la bourse d'excellence du Département d'anatomie. Leur appui financier m'a permis de me consacrer pleinement à mes recherches et d'en assurer la diffusion scientifique.

Enfin, je souhaite dédier ce travail à la mémoire de mes grands-parents, Jean Laliberté et Hélène St-Arneault, disparus des suites de maladies neurodégénératives. Bien malgré eux ils ont inspiré ma vocation scientifique et ont orienté mon chemin vers l'étude des neurosciences et des réseaux de connectivité cérébrale. Ce travail leur est humblement dédié.

## Chapitre 1 : Introduction

### 1.1. Orientation conceptuelle et visée scientifique

Le cerveau constitue un vaste réseau de connexions permettant le traitement et l'intégration des informations sensorielles en provenance de l'environnement. Cette architecture neuronale rend possible la génération, ainsi que l'ajustement, de réponses physiologiques et comportementales adaptées, permettant l'optimisation de l'aptitude biologique de l'organisme. Toutefois, l'environnement dans lequel nous évoluons étant en perpétuelle transformation, ce réseau de communication complexe doit également faire preuve de flexibilité afin de répondre adéquatement aux aléas de la vie. Ce processus dynamique de remaniement de la circuiterie cérébrale est désigné sous le terme de plasticité, et constitue le thème central de cette thèse.

Parmi les paradigmes expérimentaux permettant d'examiner la plasticité cérébrale, la privation sensorielle constitue un modèle privilégié, car elle induit des réorganisations fonctionnelles et structurelles mesurables du cerveau en réponse à la diminution ou à l'absence d'entrées issues d'une modalité sensorielle. Elle permet notamment le recrutement intermodal des aires associées à la modalité lésée par les modalités sensorielles persistantes (Fine & Park, 2018; Frasnelli *et al.*, 2011; Kupers & Ptito, 2014a; Lopez-Bendito *et al.*, 2022; Merabet & Pascual-Leone, 2010; Noppeney, 2007; Ricciardi & Pietrini, 2011; Röder & Kekunnaya, 2021; Voss, 2019). Dans ce contexte, le système visuel s'impose comme un modèle expérimental de choix pour l'exploration des mécanismes de plasticité cérébrale. Il permet, d'une part, l'induction contrôlée d'une privation sensorielle, et d'autre part, l'analyse fine de ses conséquences sur un système dont l'organisation est à la fois richement décrite et largement conservée à travers les espèces. Cette double caractéristique en fait une plateforme idéale pour l'étude des altérations fonctionnelles et structurelles induites par la modification des entrées sensorielles, au sein d'un réseau neuronal précisément défini.

Cependant, cette plasticité ne se manifeste pas uniquement en réponse à des stimulations extrinsèques ou dans le traitement actif d'informations sensorielles. Elle s'exprime également au sein de l'activité neuronale spontanée, en particulier dans les états de repos, par laquelle le cerveau entretient les réseaux de communication d'importance indépendamment à toute activité évoquée. En effet, les réseaux de connectivité au repos (RSN), révèlent des motifs de connectivité

fonctionnelle intrinsèque reflétant l'architecture anatomique et fonctionnelle du réseau cérébral, tout en prenant en compte les variations de force et de modulation de cette connectivité (Raichle, 2015; Sporns, 2010). Leur étude constitue ainsi un levier essentiel pour comprendre la réorganisation profonde des circuits cérébraux induite par la privation visuelle.

Un facteur critique dans cette réorganisation est le moment où survient de la perte visuelle. Alors que la cécité précoce entraîne une plasticité intermodale importante, marquée par l'engagement des aires visuelles par d'autres modalités sensorielles, la cécité acquise plus tardivement induit une plasticité localisée, après la fermeture de la période critique du développement (Bavelier & Neville, 2002). Cependant, la distinction entre cécité congénitale, représentée dans cette étude par l'anophtalmie, et cécité acquise précocement, représentée par l'énucléation néonatale, demeure encore peu étudiée et souvent traitée de façon indistincte dans les études humaines, malgré son importance pour comprendre le rôle de l'activité spontanée rétinienne et thalamique dans la mise en place des circuits corticaux.

Un autre aspect essentiel de la plasticité développementale concerne l'équilibre entre les populations excitatrices glutamatergiques et inhibitrices GABAergiques, qui constitue un déterminant majeur de la maturation des circuits corticaux et de la dynamique des réseaux neuronaux (Isaacson & Scanziani, 2011). Les altérations de cet équilibre excitation/inhibition sont directement impliquées dans la réorganisation intermodale, mais leur étude requiert de pouvoir dissocier spécifiquement les contributions de ces deux populations neuronales. Ce processus ne peut toutefois être compris indépendamment de l'action des systèmes neuromodulateurs, tels que les systèmes cholinergique et dopaminergique, qui modulent l'excitabilité corticale, influencent l'équilibre E/I et régulent les dynamiques oscillatoires nécessaires à l'organisation et au maintien des réseaux corticaux (Lee & Dan, 2012). Leurs fonctions et altérations exactes dans la plasticité corticale induite par la privation visuelle précoce restent cependant mal définies.

Les études chez l'humain restent limitées à ces égards, non seulement par la rareté des cas de cécité congénitale et les difficultés de classification des participants freinent les analyses comparatives entre les individus atteints de cécité précoce, mais également par les limitations des techniques non invasives disponibles, telles que l'IRM fonctionnelle (IRMf) et l'électroencéphalographie (EEG), qui ne permettent pas de distinguer sélectivement l'activité des populations corticales spécifiques. Les modèles murins constituent ainsi un cadre expérimental à

privilégier, puisqu'ils offrent à la fois un contrôle précis du moment et de la nature de la privation visuelle, et la possibilité de recourir à des outils génétiques et optiques éprouvés, afin de cibler et d'analyser de manière spécifique les différentes populations neuronales impliquées dans les altérations du réseau neuronal observées chez les individus atteints d'une déficience visuelle précoce.

Cette thèse vise donc à démystifier les altérations des réseaux neuronaux corticaux liées à la perte de la vision précoce, en s'appuyant sur l'imagerie calcique à larges champs et l'analyse mésoscopique de graphes, puis à évaluer les altérations des systèmes neuromodulateurs (cathécolaminergique et cholinergique) qui pourraient influencer ces réorganisations. Trois axes seront développés :

- La nature et le moment de la privation visuelle, soit la cécité congénitale (anophtalmie) ou la cécité acquise tôt dans le développement sensoriel (énucléation néonatale), entraînent-ils des réorganisations différenciées des réseaux de connectivité fonctionnelle corticale?
- Ces altérations de la connectivité corticale se manifestent-elles différemment selon les populations neuronales excitatrices glutamatergiques et inhibitrices GABAergiques, se traduisant en une perturbation de l'équilibre excitation/inhibition?
- Dans quelle mesure les systèmes neuromodulateurs, tels que les systèmes dopaminergiques et cholinergiques, sont influencés par le manque d'expérience sensoriel durant le développement et comment contribuent-ils à la plasticité intermodale ainsi qu'à l'amplification de l'influence frontale sur les cortex visuels ?

## **1.2. Organisation du système visuel**

La perception et l'intégration des stimuli lumineux constituent des processus cognitifs fondamentaux permettant à l'organisme d'adapter son comportement à son environnement. Elles soutiennent des fonctions essentielles telles que la navigation, la reconnaissance d'objets, la communication sociale ou l'ajustement moteur. Ces capacités reposent sur le système visuel, organisé en trois segments; rétinien, sous-cortical et cortical, qui interagissent de manière coordonnée et dynamique, chacun jouant un rôle spécialisé dans le traitement de l'information lumineuse.

Bien que cette thèse s'intéresse aux réseaux corticaux, il est indispensable de rappeler que ceux-ci sont indissociables des afférences sous-corticales qui façonnent l'organisation de la circuiterie corticale et conditionnent sa plasticité. Le néocortex est principalement composé de neurones glutamatergiques excitateurs et GABAergiques inhibiteurs, dont l'équilibre excitation/inhibition définit la dynamique globale des circuits et assure la stabilité fonctionnelle. À cet équilibre s'ajoutent les influences neuromodulatrices, notamment cholinergiques et catécholaminergiques, qui participent à la modulation de la sensibilité de l'intégration sensorielle et à la synchronisation des réponses corticales. Enfin, même dans un système pourvu de vision, les réseaux visuels reçoivent également des afférences non visuelles; auditives, somatosensorielles, motrices et associatives, qui participent à l'intégration multisensorielle et enrichissent le traitement de l'information visuelle.

Ainsi, présenter l'organisation du système visuel mature permet de situer les réseaux corticaux dans leur contexte fonctionnel complet et fournit l'état de référence nécessaire à l'interprétation des réorganisations observées dans les modèles de cécité précoce étudiés dans cette thèse.

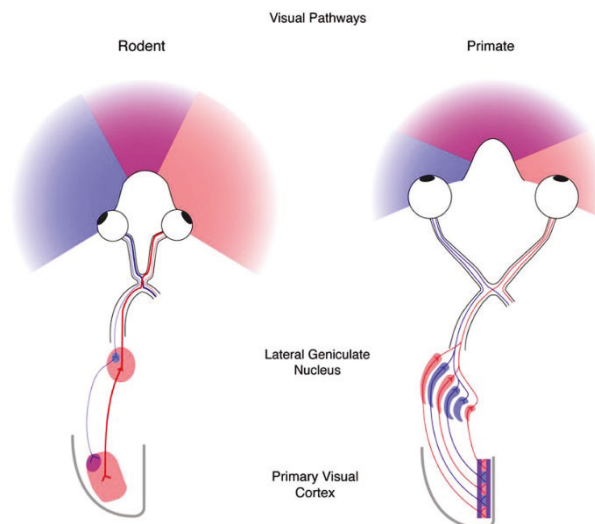


**Figure 1 Comparaison de l'organisation du système visuel chez la souris et chez l'humain : similitudes fondamentales et différences structurelles.**

Cette figure illustre les principales distinctions entre le système visuel des rongeurs (à gauche) et celui des primates (à droite). Chez la souris, les cellules ganglionnaires rétiniennes de l'œil ipsilatéral projettent faiblement vers une région restreinte du corps géniculé latéral, tandis que l'œil controlatéral fournit la majorité de l'innervation. Ces afférences convergent ensuite au niveau du cortex visuel primaire, où l'intégration binoculaire est relativement limitée et ne présente pas de ségrégation



marquée selon l'œil d'origine. Chez les primates, les projections rétiniennes issues des deux yeux s'organisent en lamines distinctes au sein du CGL, préservant une organisation œil-spécifique qui se maintient jusque dans V1. Les projections thalamo-corticales y forment des colonnes de dominance oculaire, témoignant d'une structure corticale plus complexe et d'un traitement plus différencié des informations visuelles. Ainsi, bien que les deux systèmes partagent une architecture générale comparable, le système visuel des primates se distingue par une hiérarchisation plus élaborée et une spécialisation corticale plus fine, alors que celui de la souris offre un modèle plus accessible pour l'étude des mécanismes fondamentaux de la plasticité et de l'organisation des circuits neuronaux (Provenance de la figure: J Priebe & McGee, 2014).

### **1.2.1. Organisation de la rétine**

La rétine est un tissu nerveux qui tapisse le fond du récepteur sensoriel visuel, l'œil. Ce segment rétinien est composé de photorécepteurs, d'interneurones et de cellules ganglionnaires rétiniennes (RGCs) (Diamond, 2017). Les photorécepteurs, désignés sous les noms de cônes et bâtonnets, assurent la transduction photonique en signal électrique via leurs pigments photosensibles, les opsines (Kefalov, 2012). Cette information visuelle est par la suite transmise vers trois types d'interneurones rétiniens formant des réseaux de modulation horizontaux et latéraux de l'activité d'une multitude de photorécepteurs. 1) Les cellules horizontales régulent l'ajustement de la vision en réponse aux variations de luminance, par le biais d'un mécanisme de rétroaction négative sur les bâtonnets et les cônes. 2) Les cellules bipolaires assurent la transmission d'informations provenant d'un grand nombre de cellules photoréceptrices vers les cellules ganglionnaires de la rétine, tandis que 3) les cellules amacrines modulent cette communication en influençant les interactions entre les différents constituants cellulaires du tissu rétinien contribuant ainsi à la perception primitive des contrastes, des mouvements et de l'arrangement spatial (Diamond, 2017; Kaneda, 2013). Finalement, l'information est envoyée hors du globe oculaire vers des cibles sous-corticales telles que le thalamus et les collicules supérieurs via les nerfs optiques, qui sont constitués des axones des cellules ganglionnaires rétiniennes.

### **1.2.2. Connectivité rétinofove**

Les nerfs optiques de chaque œil convergent au niveau du chiasma optique, où une proportion importante des fibres des RGCs croise la ligne médiane et projettent vers l'hémisphère controlatéral. La proportion de fibres se décussant varie fortement selon les espèces de

mammifères, allant de 60 à 97 % (Petros *et al.*, 2008). Après ce croisement, ces fibres se dirigent vers plus de 20 cibles sous-corticales chez l'humain (Grunert & Martin, 2021), alors que la rétine des souris présente un réseau de connectivité anatomique plus étendue et contact plus d'une cinquantaine d'aires (Martersteck *et al.*, 2017; Morin & Studholme, 2014).

Parmi ces projections rétino-fuges, certaines participent directement à l'élaboration d'une image consciente, alors que d'autres soutiennent des processus indépendants de la perception visuelle. Celles-ci assurent plutôt des processus physiologiques tel que le réflexe pupillaire, la coordination des mouvements oculaires, ou bien assurent l'établissement du cycle circadien, la régulation des rythmes hormonaux et également à la sensibilité nociceptive (Seabrook *et al.*, 2017).

Parmi l'ensemble de ces projections, deux voies monosynaptiques principales ont fait l'objet d'investigations approfondies et reçoivent la plus grande proportion des efférences rétiniennes (Dhande *et al.*, 2015). La première, relie la rétine au corps géniculé latéral dorsal (CGLd) et constitue la voie majeure de la vision consciente et supporte la formation d'une image. La seconde connecte directement la rétine aux collicules supérieurs (CS), une structure mésencéphalique bilatérale classiquement impliquée dans l'orientation inconsciente des récepteurs sensoriels vers les stimuli d'intérêt, notamment via les mouvements oculomoteurs et optocinétiques (Tamietto *et al.*, 2010).

Cependant, la fonction du CS ne se limite pas aux seules réponses réflexes. À travers ses projections vers le noyau thalamique latéral postérieur (LP) chez les rongeurs, ou son homologue primate, le pulvinar, le CS transmet également une information visuelle (Gale & Murphy, 2014) qui est intégrée et relayée vers le cortex (Roth *et al.*, 2016). Ce circuit retino-tecto-thalamique joue un rôle déterminant dans la modulation attentionnelle, l'intégration sensorimotrice, et contribue indirectement à la perception visuelle consciente, complétant ainsi la voie géniculo-corticale classique (Tohmi *et al.*, 2014; Zhou *et al.*, 2017).

### **1.2.3. Connectivité thalamocorticale**

L'information visuelle en provenance de la rétine, relayée par le CGLd du thalamus, atteint initialement le cortex visuel primaire (V1), qui constitue la première étape du traitement visuel cortical. Chez la majorité des mammifères, V1 présente une organisation laminaire en six couches

distinctes, chacune caractérisée par une cytoarchitecture et des patrons de connectivité neuronale spécifiques. Les afférences thalamiques issues du CGLd se projettent principalement sur les neurones glutamatergiques de la couche granulaire IV, établissant les premiers relais corticaux du réseau d'intégration visuel (Hubel & Wiesel, 1972). L'information visuelle est ensuite relayée verticalement vers les autres couches corticales, où les neurones pyramidaux intègrent les attributs visuels élémentaires tels que l'orientation, le contraste et les fréquences spatiales. Ces neurones assurent un rôle central dans le traitement des signaux visuels puisqu'ils transmettent de manière spécifique ces attributs vers les aires visuelles supérieures (HVAs), via leurs projections corticocorticales (Glickfeld, Andermann, *et al.*, 2013; Li *et al.*, 2021), et vers les noyaux thalamiques tels que le CGLd et le pulvinar/LP par leurs projections thalamocorticales (Usrey & Sherman, 2019). Cette transmission spécifique de l'information visuelle permet par la suite un traitement de l'information sensorielle plus complexe, menant à la spécialisation des voies visuelles.

En complément des afférences issues du CGLd, le noyau thalamique pulvinar/LP occupe une place stratégique dans la hiérarchie sensorielle. Ses projections thalamocorticales ciblent notamment la couche superficielle de V1 et permettent une modulation de la sélectivité des réponses corticales par leur interaction avec les dendrites apicales des neurones pyramidaux de V1 (Blot *et al.*, 2021; Roth *et al.*, 2016). Parallèlement, le pulvinar/LP établit de vastes connexions réciproques avec les HVAs, constituant une voie de synchronisation des dynamiques interrégionales (Zhou *et al.*, 2017). Cette organisation ne se limite toutefois pas seulement à l'intégration unimodale visuelle, puisque le pulvinar/LP reçoit également des afférences provenant d'autres domaines fonctionnels, tels que les cortex associatifs et auditifs (Oh *et al.*, 2014), et contribue ainsi à l'intégration multisensorielle et au filtrage contextuel des signaux sensoriels convergents (Bridge *et al.*, 2016).

#### **1.2.4. Hiérarchie et connectivité corticocorticale**

Le néocortex, composant majeur du cortex cérébral, constitue une structure hautement spécialisée qui permet l'intégration de l'information environnementale et l'élaboration d'une réponse adaptative adéquate. Cette structure est organisée en six couches distinctes regroupées fonctionnellement en trois ensembles principaux, les couches supragranulaires (II/III), granulaire (IV) et infragranulaires (V/VI). Dans V1, la couche granulaire reçoit la majorité des afférences

thalamiques issues du CGLd. Les neurones glutamatergiques de cette couche transmettent ensuite l'information aux couches supragranulaires, qui assurent la redistribution intracorticale, et aux couches infragranulaires, responsables de projections de sortie vers les structures sous-corticales (Harris & Shepherd, 2015). Ce réseau de connectivité corticocorticale repose sur l'interaction entre des projections longues majoritairement excitatrices, principalement médiées par le système glutamatergique, reliant différentes aires corticales, et une modulation locale principalement inhibitrice, assurée par le système GABAergique (Gonchar & Burkhalter, 2003; Yang *et al.*, 2013). Ainsi, le traitement cortical de l'information sensorielle repose essentiellement sur un équilibre entre excitation et inhibition (E/I), assuré par les cellules pyramidales excitatrices et une diversité d'interneurones GABAergiques. Ces derniers se regroupent en trois classes corticales principales, soit PV+, SOM+ et VIP+, dont les fonctions complémentaires structurent la dynamique locale, par une inhibition périsonotique rapide (PV+), un contrôle dendritique (SOM+) et une désinhibition (VIP+) (Haider & McCormick, 2009; Isaacson & Scanziani, 2011; Tremblay *et al.*, 2016). Cette organisation microcircuitaire, influencée par les systèmes neuromodulateurs, constitue le socle fonctionnel sur lequel viennent s'appuyer les réseaux corticaux de plus grande échelle.

La circuiterie intégrative visuelle est ensuite organisée selon une architecture hiérarchique, dans laquelle chaque niveau extrait des paramètres visuels de complexité croissante à partir d'informations déjà traitées par les niveaux inférieurs. Cette architecture corticale hiérarchique est bien caractérisée chez les primates (Felleman & Van Essen, 1991; Markov *et al.*, 2013; Markov & Kennedy, 2013; Markov *et al.*, 2014) et, bien que moins marquée chez la souris, est également observée dans le modèle murin (Harris *et al.*, 2019), témoignant d'une conservation évolutive des principes d'organisation du cortex visuel. Cette organisation hiérarchique du cortex permet de diviser les projections corticocorticales en deux flux opposés. Les projections ascendantes, ou *feedforward* (FF), correspondent aux informations qui remontent les échelons hiérarchiques, permettant ainsi le traitement et l'intégration des données sensorielles ou des stimuli externes. À l'inverse, les projections descendantes, ou *feedback* (FB), représente les projections qui descendent les niveaux hiérarchiques afin de moduler, affiner ou ajuster les informations qui entrent dans le système, en influençant les processus de traitement dans les étapes plus basiques de la hiérarchie (Pennartz *et al.*, 2019).

Sur le plan anatomique, les projections FF prennent majoritairement naissance dans les couches supragranulaires des aires corticales sources et se terminent dans la couche IV des aires cibles (Rockland & Pandya, 1979; Vezoli *et al.*, 2021). Sur le plan microcircuitaire local, les projections FF ciblent préférentiellement les interneurons de type PV+ (Ma *et al.*, 2021), ce qui permet une transmission rapide et temporellement précise de l'information. Ces interneurons établissent des connexions denses, localisées autour du soma des cellules pyramidales voisines, assurant une inhibition périssomatique efficace qui contribue à la synchronisation et à la précision des réponses corticales (Packer & Yuste, 2011; Runyan *et al.*, 2010). Bien que leur connectivité semble dense et non sélective, leurs interactions synaptiques sont en réalité influencées par la similarité des réponses visuelles entre neurones, ce qui permet une forme d'inhibition spécifique aux caractéristiques du stimulus. Ce raffinement fonctionnel permet aux interneurons PV+ de fournir une inhibition ciblée, limitant l'activité redondante et renforçant la sélectivité des représentations corticales en filtrant préférentiellement les signaux non pertinents (Znamenskiy *et al.*, 2024). En modulant l'activité des neurones pyramidaux qui répondent à des caractéristiques visuelles similaires, les interneurons PV+ stabilisent les réponses corticales et renforcent la distinction entre les représentations des différents stimuli visuels (Agetsuma *et al.*, 2018).

Les projections FB se distinguent des projections FF par leur origine et leur terminaison dans les couches corticales. Elles proviennent principalement des couches infragranulaires et se projettent vers les couches supra- ou infragranulaires des aires cibles, en contournant généralement la couche IV (Rockland & Pandya, 1979; Vezoli *et al.*, 2021). Les projections FB constituent ainsi une composante structurale majeure du cortex, représentant environ deux fois plus de connexions que les projections FF (Markov *et al.*, 2014). Leur fonction semble toutefois dépendre de la couche corticale où elles projettent. Par exemple, les entrées supragranulaires tendent à exercer une influence modulatrice, alors que les entrées infragranulaires présentent plus fréquemment un effet atténuateur (Bastos *et al.*, 2012; Friston, 2018).

Sur le plan fonctionnel, les projections FB véhiculent une variété de signaux essentiels au traitement cortical. Ces projections ne se limitent pas à amplifier l'information sensorielle, elles peuvent également induire des activations en l'absence de stimulation directe, comme observée dans V1 lors d'inférences perceptuelles ou d'hallucinations (Aleman *et al.*, 2001; Keller *et al.*, 2020). Elles transmettent également de l'information contextuelle qui enrichit la représentation

sensorielle locale (Muckli *et al.*, 2015; Petro *et al.*, 2017; Stettler *et al.*, 2002), participent à l'allocation des ressources attentionnelles (Luck *et al.*, 1997) et implémentent des prédictions hiérarchiques qui constituent un élément central des modèles de codage prédictif (Friston, 2010; Pak *et al.*, 2020; Rao & Ballard, 1999; Schwiedrzik & Freiwald, 2017). Ainsi, les projections FB s'inscrivent au cœur des mécanismes permettant de comparer l'entrée sensorielle actuelle aux attentes issues d'expériences passées. Enfin, un aspect crucial de ces circuits descendants concerne l'intégration multisensorielle. Les projections FB permettent aux informations auditives et somatosensorielles d'influencer précocement le traitement visuel, notamment dans le cortex primaire, contribuant à la contextualisation de l'expérience sensorielle (Clavagnier *et al.*, 2004; Meijer *et al.*, 2017; Sperdin *et al.*, 2009). Cette propriété d'intégrer plusieurs modalités sensorielles place les projections FB au cœur des mécanismes de convergence et d'anticipation, essentiels pour adapter la perception aux contraintes dynamiques de l'environnement. Dans le cadre de la cécité précoce, il est plausible que ces projections FB multisensorielles soient potentialisées, permettant aux modalités non visuelles, telles que l'audition et le toucher, d'occuper et de remodeler les circuits corticaux visuels. Leur renforcement offrirait ainsi une base mécanistique à la plasticité fonctionnelle observée chez ces individus, où le cortex occipital est recruté pour des traitements auditifs et somatosensoriels de haut niveau.

Sur le plan microcircuitaire, les projections FB établissent à la fois des connexions excitatrices directes avec les neurones pyramidaux et un recrutement d'interneurones inhibiteurs (Johnson & Burkhalter, 1996). Elles ciblent notamment les VIP+, dont l'activation met en place des boucles de désinhibition disynaptiques qui augmentent l'excitabilité pyramidale (Ma *et al.*, 2021). Leur action varie toutefois selon l'origine des projections. Par exemple, dans V1, les projections FB issues du cortex cingulaire antérieur recrutent préférentiellement les neurones VIP+, induisant une désinhibition, tandis que celles provenant d'HVA activent plutôt les SOM+, produisant une inhibition locale (Ma *et al.*, 2021; Shen *et al.*, 2022). Ce ciblage différentiel confère aux FB une grande flexibilité fonctionnelle, leur permettant de moduler finement la dynamique locale par des mécanismes de désinhibition, d'inhibition latérale et de modulation spatio-temporelle des réponses (Garner & Keller, 2022; Ibrahim *et al.*, 2016; Iurilli *et al.*, 2012).

L'influence différentielle des projections FB sur les neurones pyramidaux et les interneurones inhibiteurs, soit l'excitation directe des neurones pyramidaux, la désinhibition via

les VIP+ ou l'inhibition locale par les SOM+, suggère que la dynamique corticale ne peut être comprise qu'en considérant simultanément les réseaux excitateurs et inhibiteurs. Dans ce contexte, l'étude de l'activité spontanée dans des populations neuronales spécifiquement excitatrices ou inhibitrices apparaît particulièrement pertinente, car elle permet de révéler les signatures fonctionnelles des mécanismes mis en jeu par les projections FB.

### 1.3. Neuromodulation cholinergique et catécholaminergique de l'activité corticale

Comme cette thèse porte sur la plasticité de l'activité corticale, il est nécessaire d'introduire certains systèmes neuromodulateurs puisqu'ils jouent un rôle essentiel dans le conditionnement de l'excitabilité corticale, l'équilibre E/I et la dynamique des réseaux. L'acétylcholine (ACh) et les catécholamines nous intéressent particulièrement puisqu'ils modulent directement les microcircuits et ajustent le rapport signal/bruit ainsi que les échanges FF/FB entre les aires corticales, influençant potentiellement la capacité de réorganisation fonctionnelle et la redirection des flux sensoriels (Lee & Dan, 2012; Waterhouse & Navarra, 2019). En particulier, la dopamine (DA) préfrontale peut influencer le traitement visuel en modulant les interactions FF/FB avec les aires visuelles, reliant neuromodulation, sélection de l'information pertinente et contrôle cognitif (Noudoost & Moore, 2011; Ott *et al.*, 2014). Cette section pose donc les bases mécanistiques nécessaires à l'interprétation des réorganisations des réseaux dans nos modèles de cécité précoce observées à l'échelle mésoscopique.

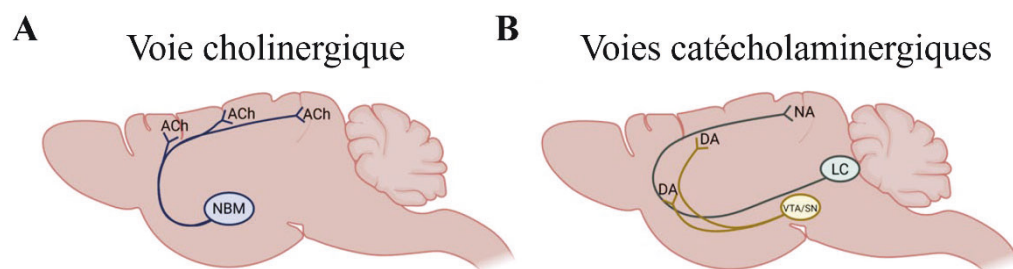


**Figure 2 Organisation des systèmes neuromodulateurs cholinergique et monoaminergique et leurs projections corticales.**

(A) Les voies cholinergiques issues du noyau basal de Meynert (NBM) projettent de manière diffuse vers l'ensemble du cortex, incluant les régions préfrontales, associatives et sensorielles, où elles modulent l'attention, la plasticité et la transmission synaptique. (B) Les voies monoaminergiques comprennent les projections noradrénergiques du locus coeruleus (LC), qui diffusent largement vers



les structures corticales et thalamiques sensorielles, et les projections dopaminergiques de l'aire tegmentaire ventrale (VTA) et de la *substantia nigra* (SN), dont les terminaisons se concentrent préférentiellement dans les régions frontales et associatives. Ensemble, ces systèmes neuromodulateurs assurent la régulation de l'excitabilité corticale, la coordination attentionnelle et la flexibilité comportementale (figure produite avec BioRender).

### 1.3.1. Le système cholinergique

Le système cholinergique exerce une influence majeure sur la modulation corticale et thalamique. Les projections issues du télencéphale basal constituent la principale source d'innervation cholinergique dans le néocortex. Elles proviennent essentiellement du noyau basal de Meynert (MBN), qui envoie une innervation diffuse vers l'ensemble du cortex, incluant les régions préfrontales et associatives, et du noyau horizontal de la bande diagonale (HDB), qui projette de manière marquée vers V1 (Huppe-Gourgues *et al.*, 2018; Mesulam *et al.*, 1983). Cette innervation présente une densité laminaire plus marquée dans les couches corticales granulaire et supragranulaires (Mechawar & Descarries, 2001). Des travaux récents ont également démontré que cette organisation fonctionnelle n'est pas aléatoire, mais reflète une topographie similaire aux patrons de connectivité corticocorticale (Zaborszky *et al.*, 2015). Il existe également une population corticale restreinte d'interneurones cholinergiques, généralement dérivés d'interneurones coexprimant des neuropeptides GABAergiques tels que VIP+ ou CR+, qui libèrent l'ACh de manière parcimonieuse en cotransmission (Coppola & Disney, 2018).

L'ACh, via ses récepteurs nicotiniques et muscariniques, module directement l'équilibre E/I corticale. Elle cible à la fois les neurones pyramidaux glutamatergiques et les interneurones GABAergiques, ajustant le rapport signal/bruit et l'état d'excitabilité des microcircuits (Jeong *et al.*, 2013; Sarter & Bruno, 1997). Dans le système visuel, cette action se traduit par une amélioration de la sensibilité au contraste, un élargissement des champs récepteurs et un renforcement de l'attention visuelle (Herrero *et al.*, 2017; Soma *et al.*, 2013; Voss *et al.*, 2016). Plus largement, la neuromodulation cholinergique constitue un mécanisme clé de la plasticité corticale. Elle est impliquée dans l'induction de la potentialisation synaptique à long terme (LTP) dans V1 et favorise l'adaptation expérience-dépendante des réseaux corticaux (Kang *et al.*, 2014, 2015; Kang & Vaucher, 2009).



Au-delà du traitement visuel, le système cholinergique exerce un rôle supra-modal, modulant la plasticité dans plusieurs aires associatives et sensorielles. Elle soutient ainsi l'intégration multisensorielle et facilite les réorganisations de la connectivité fonctionnelles observées après privation sensorielle, notamment dans la cécité précoce (Coullon, Emir, *et al.*, 2015; Kunnath *et al.*, 2023). Ces résultats suggèrent que la modulation cholinergique n'est pas uniquement spécifique à une modalité sensorielle donnée, mais reflète une organisation plus vaste au sein des réseaux corticaux. Chez l'humain, cette hétérogénéité fonctionnelle a été confirmée par des études d'imagerie au repos, révélant une ségrégation du télencéphale basal en sous-régions connectées préférentiellement à différents réseaux corticaux (Markello *et al.*, 2018).

### **1.3.2. Le système catécholaminergique**

Le système catécholaminergique constitue un second acteur majeur de la neuromodulation corticale et de la plasticité développementale (Jacob & Nienborg, 2018). Les principales sources d'innervation catécholaminergique proviennent du *locus coeruleus* (LC) pour la noradrénaline (NE) et de l'aire tegmentale ventrale (VTA) pour la DA. Le LC envoie une innervation diffuse et largement distribuée vers les structures corticales et thalamiques sensorielles, dont les cortex sensoriels primaires (Kim, Jung, *et al.*, 2016; Levitt *et al.*, 1984; Lindvall *et al.*, 1978). À l'inverse, la DA se distingue par une organisation de ses projections plus ciblée, avec une prédominance vers les régions frontales et associatives, notamment les cortex frontaux (Chandler *et al.*, 2013; Levitt *et al.*, 1984; Lindvall *et al.*, 1978).

#### **1.3.2.1. Le système noradrénergique**

Le système noradrénergique module l'équilibre E/I de manière couche spécifique dans le cortex par des projections du LC vers les cortex sensoriels primaires qui ne sont pas spécifiques à la modalité (Kim, Jacobs, *et al.*, 2016). Ces afférences noradrénergiques s'organisent selon un gradient fronto-occipital, démontrant une concentration de NE plus élevée dans les régions frontales et plus faible dans les régions occipitales, avec une exception pour le cortex somatosensoriel où la concentration est maximale (Brown *et al.*, 1979). Sur le plan fonctionnel, l'activation noradrénergique réduit la transmission excitatrice (Hasselmo *et al.*, 1997) et reconfigure l'inhibition vers un biais périsomatique, c'est-à-dire que les potentiels postsynaptiques inhibiteurs évoqués depuis les couches II/III augmentent, tandis que ceux évoqués depuis la couche

I diminuent (Salgado *et al.*, 2011). Ces influences couches-spécifique sont aussi observées dans V1, où l'on observe, lors de stimulations du LC, une modulation principalement inhibitrice dans les couches corticales II à IV, facilitatrice dans la couche V et équilibrée dans la couche VI (Sato *et al.*, 1989). Les effets dépendent de la concentration de NE et modulent la plasticité synaptique dépendante au temps d'occurrence des impulsions (STDP), par exemple, de faibles concentrations favorisent la dépression synaptique à long terme (LTD), alors que des concentrations plus élevées permettent à la fois la LTD et la LTP (Salgado *et al.*, 2016). Ensemble, ces mécanismes augmentent le rapport signal/bruit et soutiennent l'état d'éveil, un état propice au traitement de l'information sensorielle (Waterhouse & Navarra, 2019) et à l'adaptation flexible des réseaux (Aston-Jones & Cohen, 2005).

### **1.3.2.2. Le système dopaminergique**

Le système dopaminergique projette largement, mais selon une organisation marquée, dans le néocortex, privilégiant les régions associatives et motrices plutôt que les aires sensorielles primaires, avec un gradient fronto-occipital où les niveaux corticaux de DA sont élevés dans les régions frontales et très faibles dans les régions occipitales comme V1 (Brown *et al.*, 1979; Lewis *et al.*, 1987). Les neurones dopaminergiques du VTA présentent peu de collatéralisation dans le cortex, suggérant des sous-systèmes dopaminergiques circonscrits à une modulation ciblée (Chandler *et al.*, 2013; Loughlin & Fallon, 1984). La DA ajuste l'équilibre E/I des microcircuits de manière dépendante du contexte, de l'aire et des couches (Tseng & O'Donnell, 2004). Dans V1, la modulation dopaminergique reste limitée dû à son innervation clairsemée, mais l'influence sur le traitement visuel peut s'exercer via les cortex préfrontaux, qui modulent les échanges FF/FB et l'information multisensorielle plus complexes (Jacob *et al.*, 2013; Noudoost & Moore, 2011). À l'échelle des réseaux, la dynamique phasique encodant l'erreur de prédiction aux récompenses soutient la plasticité nécessaire à la flexibilité du comportement (Ott *et al.*, 2014; Schultz, 2007).

L'étude conjointe des systèmes cholinergique et catécholaminergique pourrait permettre de relier la privation visuelle précoce aux altérations de la connectivité fonctionnelle et de l'équilibre E/I qui permet la plasticité intermodale. Le système cholinergique contribue à l'optimisation du traitement sensoriel en ajustant le niveau attentionnel, en soutenant la plasticité expérience-dépendante et l'intégration multisensorielle. Alors que du côté catécholaminergique, la noradrénaline optimise le traitement sensoriel et favorise l'ajustement flexible des réseaux et la

dopamine, plus saillante dans les aires préfrontales, module les représentations et la sélection de l'information via les circuits FF/FB entre les aires corticales de haut et de faibles niveaux hiérarchiques. Ces mécanismes de neuromodulation pourraient influencer sur la réorganisation de la connectivité fonctionnelle observée dans les réseaux corticaux d'individu atteint de perte sensorielle précoce.

#### **1.4. La connectivité cérébrale et le connectome**

Le cerveau n'est pas qu'une juxtaposition de structures indépendantes, l'ensemble des projections décrites précédemment constitue un ensemble de réseaux de connectivité. Ces réseaux assurent ainsi la communication et l'intégration de l'information sensorielle et cognitive, ce qui permet au cerveau de démontrer à la fois des caractéristiques de stabilité et de flexibilité en réponse aux contraintes développementales et environnementales (Reijneveld *et al.*, 2007). Cette organisation globale et hiérarchisée est décrite sous le terme de connectome, c'est-à-dire la cartographie complète des connexions structurelles et fonctionnelles du cerveau (Oh *et al.*, 2014; Sporns *et al.*, 2005). Le concept de connectivité cérébrale est donc central pour l'étude des dynamiques neuronales et de la plasticité qui sont au cœur de cette thèse.

On observe trois niveaux de connectivité qui se complètent et s'enrichissent mutuellement. La connectivité structurelle s'intéresse à l'organisation anatomique des connexions qui relient les constituants neuronaux en microcircuits locaux et en voies interrégionales. Elle s'intéresse aux contacts physiques (projections axonales et synapses) sur lesquels repose la communication neuronale (Bullmore & Sporns, 2009; Sporns *et al.*, 2005). La nature physique de ce niveau de connectivité confère à son organisation une relative stabilité à court terme, sur des échelles de temps de l'ordre de la seconde à la minute. Toutefois, elle présente une capacité plastique notable lorsqu'elle est considérée sur des intervalles de temps plus longs, notamment au cours du développement (Sporns, 2011). La connectivité fonctionnelle, principalement utilisée pour les analyses des articles 1 et 2 de cette thèse (Chapitre 4 et 5), reflète la coordination temporelle de l'activité des neurones qui constitue le réseau de connectivité. Ce niveau est mesuré à travers des propriétés statistiques entre les signaux neuronaux, telles que la corrélation, et révèle la dynamique du réseau. Celle-ci est modulée par les états internes (états de repos) et les stimulations externes (réponses évoquées). La connectivité fonctionnelle ne reflète pas uniquement la présence d'une connexion directe entre différentes régions, mais également la force synaptique et la régulation de

l'excitabilité locale. Il est également important de prendre en considération que ce niveau de connectivité, dû à sa dépendance aux statistiques, ne reflète pas nécessairement une connexion directe entre ces régions, mais elle traduit plutôt une similitude de l'activité cérébrale observée entre les régions cérébrales. Elle peut donc être la résultante d'une connexion directe, d'un relais polysynaptique ou encore d'une modulation provenant d'une région tierce (Friston, 2011). Enfin, la connectivité effective reflète également une coordination temporelle extraite d'une statistique, la causalité, entre les signaux neuronaux. Ce niveau de connectivité permet l'identification de la direction et de l'influence de la propagation du signal neuronal à travers les réseaux (Friston *et al.*, 2013). Finalement, contrairement à la connectivité structurelle, les connectivités fonctionnelle et effective peuvent subir des altérations rapides, parfois à l'échelle de quelques millisecondes, en fonction de l'état intrinsèque ou en réponse à des stimuli extrinsèques (Deco *et al.*, 2011; Friston, 2011).

La plasticité de la connectivité cérébrale déclenchée, par exemple, par la perte d'une modalité sensorielle, ne peut être résumée uniquement à travers l'observation des altérations anatomiques. Elle implique également une redéfinition des dynamiques de la connectivité fonctionnelle et effective. La prise en compte des différents niveaux de connectivité permet de dépasser une lecture linéaire des projections sensorielles et de considérer le système visuel comme un réseau intégré au connectome. La flexibilité du réseau observée lors de la privation visuelle précoce pourrait résulter non seulement de son architecture anatomique, mais aussi de la réorganisation des forces synaptiques, de l'équilibre E/I des influences multisensorielles ou neuromodulatrices qui façonnent la dynamique des réseaux corticaux.

### 1.4.1. Voies fonctionnelles de traitement visuel

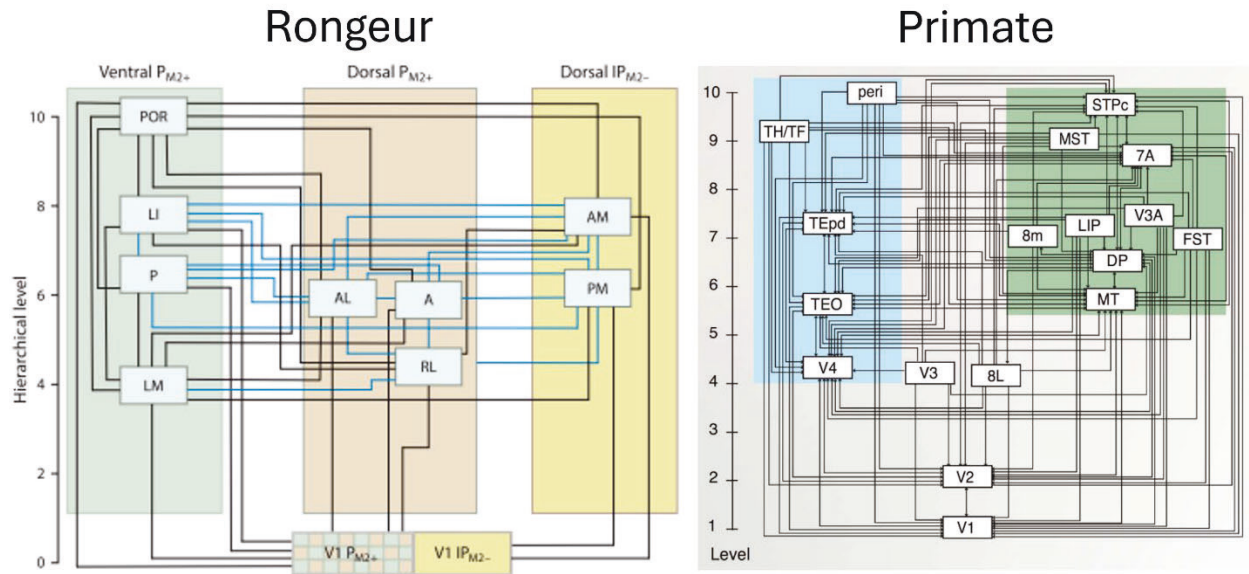


**Figure 3 Hiérarchie et organisation des voies visuelles chez le rongeur et le primate.**

Cette figure illustre la hiérarchie des aires visuelles et la distinction fonctionnelle entre les deux grandes voies corticales de traitement visuel, dorsale et ventrale, chez le rongeur (à gauche) et le primate (à droite). Chez le primate, la hiérarchie est clairement établie, les aires s'organisant en un réseau étagé où la voie dorsale (fond vert) est impliquée dans le traitement spatial et le guidage visuo-moteur, tandis que la voie ventrale (fond bleu) est spécialisée dans l'analyse des formes et l'identification des objets. Chez le rongeur, bien que la hiérarchie corticale soit globalement moins marquée, on observe néanmoins la présence de voies dorsale (fond orange et jaune) et ventrale (fond vert) distinctes, la voie ventrale présentant une structuration hiérarchique plus prononcée. Cette organisation suggère que la séparation fonctionnelle en deux flux de traitement visuel est un principe conservé entre les espèces, traduisant une homologie évolutive des mécanismes de traitement cortical de l'information visuelle (Provenance des figures: Burkhalter *et al.*, 2023; Markov *et al.*, 2014).

Le réseau de connectivité visuelle des primates, incluant l'humain, et celui des rongeurs, tels que la souris, repose sur des principes organisationnels largement conservés, mais présente également des divergences majeures qu'il est crucial de prendre en compte. Chez les deux espèces, le traitement de l'information visuelle se distribue selon deux voies corticales fonctionnelles. La voie dorsale est impliquée dans le traitement spatial et la perception du mouvement des stimuli visuels et permet entre autres la coordination visuomotrice. Alors que la voie ventrale est plutôt

spécialisée dans la reconnaissance des objets et l'analyse détaillée de leurs attributs tels que la couleur, la texture et la forme (Mishkin *et al.*, 1982; Mishkin *et al.*, 1983). Cette organisation constitue un principe fondamental et conservé au sein des mammifères, traduisant une logique commune d'organisation du traitement sensoriel.

Chez les primates, cette organisation se déploie selon une architecture strictement hiérarchisée. L'information issue de V1 est relayée à diverses aires corticales supérieures, chaque relais ajoutant un niveau de complexité croissant à la perception visuelle (Felleman & Van Essen, 1991; Markov & Kennedy, 2013). Alors que les neurones de la voie dorsale privilégient les paramètres de stimulation à basse fréquence spatiale et les hautes fréquences temporelles, optimisant l'analyse du mouvement, de la vitesse et de la direction. Elle s'appuie notamment sur des aires spécialisées comme MT/MST, essentielles pour le traitement du flux optique et la perception spatiale (Andersen, 1997). La voie ventrale, quant à elle, repose sur des régions telles que V4 et IT, qui jouent un rôle central dans l'identification des objets, des formes complexes et des couleurs (Wilson & Wilkinson, 2015). Ainsi, chez les primates, la ségrégation fonctionnelle des voies s'accompagne d'un raffinement hiérarchique marqué.

Chez la souris, des travaux de traçage neuronal et de cartographie fonctionnelle ont mis en évidence environ neuf HVAs recevant des afférences de V1 (Kalatsky & Stryker, 2003; Wang & Burkhalter, 2007) et étant à leur tour les principales afférences à V1 (Morimoto *et al.*, 2021). Ces HVAs peuvent être regroupées en deux ensembles homologues aux voies dorsale et ventrale des primates (Andermann *et al.*, 2011; Marshel *et al.*, 2011; Wang, Guo, *et al.*, 2012). La voie ventrale correspond, chez la souris, aux aires latéromédiale (LM), latérointermédiaire (LI), postérieure (P) et postrhinale (Por). De son côté, la voie dorsale regroupe, chez la souris, les aires antérolatérale (AL), antérieure (A), antéromédiale (AM), rostrolatérale (RL) et postéromédiale (PM).

Un principe organisationnel commun aux primates et aux rongeurs est la rétinotopie. Dans les deux cas, la disposition spatiale des champs récepteurs corticaux reproduit celle du champ visuel, assurant une topographie corticale reflétant précisément la topographie rétinienne (Serenio *et al.*, 1994; Zhuang *et al.*, 2017). Toutefois, une différence majeure réside dans l'existence de cartes corticales fonctionnelles au-delà de cette rétinotopie. Chez les primates, V1 présente une organisation modulaire pour l'orientation, la dominance oculaire ou les fréquences spatiales, sous la forme d'hypercolonnes qui intègrent ces paramètres de stimulation (Hubel & Wiesel, 1968,

1974; Nauhaus *et al.*, 2012). Cette structure permet une couverture optimale de l'espace des paramètres visuels, de réduire la redondance et d'améliorer l'efficacité de la transmission des informations vers aires corticales supérieures (Molnár & Rockland, 2020; Nauhaus & Nielsen, 2014; Swindale *et al.*, 2000). À l'inverse, chez la souris, bien que les neurones de V1 partagent des préférences similaires pour des paramètres tels que l'orientation, la direction ou les fréquences spatiales (Gao *et al.*, 2010; Glickfeld, Histed, *et al.*, 2013; Palagina *et al.*, 2017), ces sélectivités demeurent distribuées dans le cortex selon un patron poivre-et-sel (Bonin *et al.*, 2011). Cette organisation locale hétérogène persiste malgré l'existence de gradients spatiaux robustes au niveau des afférences géniculo-corticales (Cha *et al.*, 2025), lesquels ne se traduisent pas par la formation de cartes corticales organisées, comme celles observées chez les primates. Ce mode d'organisation confère une représentation plus uniforme de la scène visuelle, adaptée à une résolution rétinienne homogène, mais ne permet pas le même degré de ségrégation et de spécialisation fonctionnelle que chez les primates (Ibbotson & Jung, 2020).

Finalement une autre distinction retrouvée chez la souris est la forte densité de connexions entre les aires corticales constituant le réseau (Ypma & Bullmore, 2016), reflétant une organisation fortement interconnectée, où l'information circule largement entre les différentes régions (Magrou *et al.*, 2024). Cette connectivité abondante favorise un traitement parallèle, dans lequel les neurones de V1 projettent vers différentes HVAs partageant des propriétés fonctionnelles proches (Glickfeld, Andermann, *et al.*, 2013). Si cette organisation confère une grande flexibilité au réseau, il limite en revanche la spécialisation progressive et la stricte hiérarchisation qui caractérisent le système visuel des primates (Felleman & Van Essen, 1991; Magrou *et al.*, 2024). Néanmoins, à l'intérieur du réseau visuel, les HVAs de la voie ventrale révèlent un gradient hiérarchique plus net que celui observé dans la voie dorsale (Harris *et al.*, 2019), suggérant qu'il existe des similitudes entre la hiérarchie fonctionnelle murine et celle des primates. Ce contraste met en évidence que la souris constitue un modèle privilégié pour explorer la plasticité dans un réseau hautement intégré, alors que la hiérarchie plus sélective des primates apparaît comme une organisation nécessaire à l'émergence de fonctions visuelles et cognitives plus complexes.

#### **1.4.2. Intégration multisensorielle**

L'intégration multisensorielle désigne la capacité du cerveau à combiner des informations issues de modalités distinctes afin de générer une représentation unifiée et cohérente de



l'environnement. Ce processus améliore la précision perceptive, réduit la latence des réponses et optimise la réponse comportementale (Stein & Stanford, 2008). Loin d'être un phénomène réservé aux régions associatives, il est désormais démontré que la convergence intermodale influence le traitement sensoriel dès les premiers niveaux de la hiérarchie corticale.

Chez les primates, plusieurs études de traçage ont montré que les aires visuelles ne sont pas confinées à des réseaux strictement unimodaux. Des projections réciproques relient les aires visuelles secondaires à des régions impliquées dans l'intégration visuoauditive, visuotactile ou sensorimotrice (Rockland & Ojima, 2003), et il a été démontré que la proportion d'afférences multimodales peut dépasser celle des entrées purement visuelles jusque dans V1 (Falchier *et al.*, 2002). Chez les rongeurs, des résultats convergents ont révélé des projections entre les aires visuelles et les régions somatosensorielles ou auditives (Campi *et al.*, 2009; Charbonneau *et al.*, 2012; Masse *et al.*, 2017). Plus récemment, de nouvelles approches de traçage ont mis en évidence des projections directes issues des aires auditives, somatosensorielles et associatives vers V1 (Morimoto *et al.*, 2021) et les HVAs (Gilissen *et al.*, 2021; Yao *et al.*, 2023).

Ces bases anatomiques se traduisent par des influences fonctionnelles. Chez le rongeur, des signaux auditifs, tactiles et locomoteurs modulent l'activité de V1 (Eriskien *et al.*, 2014; Meijer *et al.*, 2017; Weiler *et al.*, 2024). De plus, des enregistrements intracorticaux ont révélé l'existence de neurones multimodaux dans V1, capables de répondre directement à des stimulations non visuelles (Wallace *et al.*, 2004). Enfin, chez l'humain, des études fonctionnelles confirment que V1 peut être modulé par des stimulations non visuelles (Aleman *et al.*, 2001; Noesselt *et al.*, 2007; Vetter *et al.*, 2014; Watkins *et al.*, 2006).

Au niveau mécanistique, ce processus repose sur l'équilibre dynamique entre l'excitation et l'inhibition dans les microcircuits corticaux. Les neurones pyramidaux glutamatergiques assurent la convergence des signaux, tandis que les interneurones inhibiteurs, notamment les populations PV+ et SST+, modulent la sélectivité et le poids attribué à chaque modalité (Iurilli *et al.*, 2012). Plus largement, les systèmes neuromodulateurs, en particulier cholinergiques et dopaminergiques, influencent la plasticité synaptique et la dynamique corticale (Gu, 2002). En modulant le gain neuronal et la stabilité des réseaux, ils offrent potentiellement un substrat permettant d'ajuster l'influence des afférences convergentes, incluant les signaux multisensoriels.



Ainsi, même chez l'organisme voyant, l'intégration multisensorielle repose sur une connectivité intermodale étendue et l'existence de neurones multimodaux dès V1. Dans le cas de cécité précoce, ces influences peuvent être renforcées. En absence d'afférences visuelles, les entrées non visuelles, habituellement concurrencées, dominent l'activité et recrutent les aires visuelles pour traiter des paramètres de stimulation similaires à ceux de la vision, par exemple spatiaux dans les voies dorsales ou liées à l'identification dans les voies ventrales. Ce phénomène illustre la plasticité extramodale du cortex visuel et rejoint la notion de cortex pluripotent (Saccone *et al.*, 2024), selon laquelle les aires corticales peuvent assumer des fonctions diverses en fonction des entrées disponibles et de leurs potentialités intrinsèques.

### **1.5. Développement et maturation de la circuiterie visuelle**

L'influence du système visuel sur l'ensemble du réseau de connectivité débute bien avant que les photorécepteurs de la rétine ne captent les premiers photons. La mise en place des circuits rétino-fuges, thalamocorticaux et corticothalamiques reflète une maturation prénatale du système visuel, initialement régulée par des mécanismes moléculaires et cellulaires intrinsèques, indépendants de l'expérience visuelle. Dans un premier temps, ce développement repose sur des gradients moléculaires qui guident la croissance axonale et l'organisation topographique des projections. Il est ensuite façonné par une activité neuronale spontanée générée au sein de la rétine et relayée par le thalamus, qui permet l'établissement des cartes visuelles primitives avant même l'ouverture des yeux. Par la suite, à la naissance, l'activité visuelle devient un facteur déterminant, venant affiner les circuits synaptiques et stabiliser les réseaux corticaux au cours des périodes critiques, fenêtres temporelles durant lesquelles les entrées sensorielles exercent une influence particulièrement importante sur l'organisation du cortex.

Ces particularités sont fondamentales pour la comparaison des modèles de cécité. En effet, les deux conditions de cécités précoces étudiées dans cette thèse, l'anophtalmie et l'énucléation néonatale, partagent l'étape initiale fournie par les gradients moléculaires, mais seulement l'énucléation néonatale conserve une portion de l'activité rétinienne spontanée avant la perte visuelle, alors que l'anophtalmie en est totalement dépourvue. Finalement, dans les deux cas, la privation visuelle survient avant les périodes critiques visuelles, ce qui change profondément la maturation expérience-dépendante des réseaux corticaux et distingue leurs réseaux de connectivité de ceux provenant d'individus voyants ou atteints d'une cécité tardive.

### 1.5.1. Circuiterie rétinofugale

Le développement des projections des RGCs repose sur des gradients moléculaires spécifiques, qui jouent un rôle essentiel dans le guidage axonal vers les cibles sous-corticales. Ces gradients incluent des signaux répulsifs et attractifs qui régissent le parcours axonal à travers la rétine et le chiasme optique. Dans un premier temps, les axones des RGCs sont dirigés via un gradient moléculaire de chondroïtine sulfate de protéoglycane et de la protéine Slit, qui sont concentrées en périphérie de la rétine et exerce un effet répulsif pour la croissance axonale (Thompson *et al.*, 2006). À l'inverse, la protéine Netrin-1, exprimée au niveau du disque optique, attire ces axones vers l'origine du nerf optique (Deiner *et al.*, 1997). Ces axones se dirigent ensuite vers le chiasme optique, où certaines fibres rétinienne croisent la ligne médiane. Leur trajectoire est déterminée par des molécules telles que les ephrin-B pour les projections ipsilatérales (Williams *et al.*, 2003) et les VEGF-A pour les projections contralatérales à l'œil d'origine (Erskine *et al.*, 2011). Les axones des RGCs, qui forment dorénavant les tractus optiques, sont toujours guidés par des gradients moléculaires, cette fois les ephrin-A et ephrin B, vers les différentes cibles sous-corticales, dont le CGLd et les CS, qu'elles colonisent de leurs terminaisons nerveuses. Les gradients d'ephrin-A et ephrin-B, présents dans ces structures, sont complémentaires à ceux de la rétine, où leurs récepteurs respectifs, EphA et EphB, sont exprimés. Cette correspondance permet de préserver l'organisation rétinotopique, assurant que les cellules ganglionnaires rétinienne ayant des corps cellulaires voisins maintiennent cette proximité au niveau de leurs terminaisons synaptiques dans les structures sous-corticales (McLaughlin, Hindges, *et al.*, 2003).

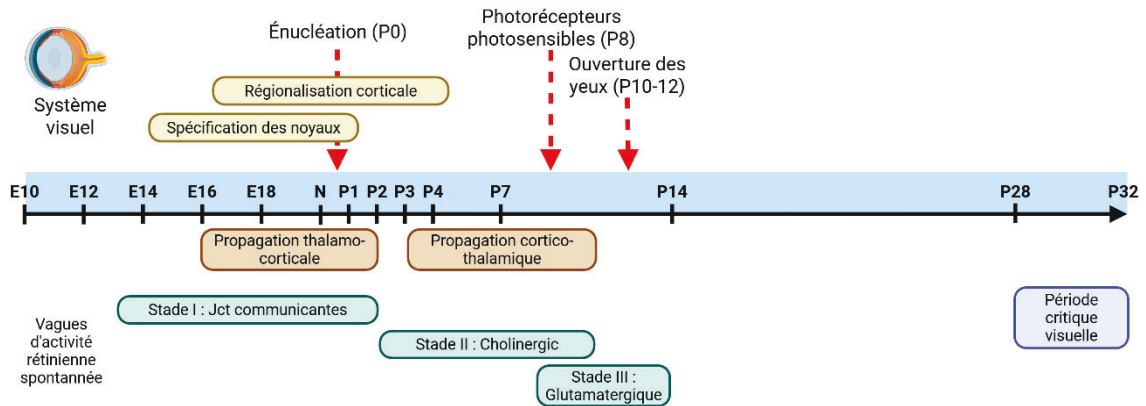


**Figure 4 Chronologie du développement du système visuel chez la souris.**

La spécification des noyaux thalamiques visuels s'étend de E14 à P1, suivie par la régionalisation du cortex visuel entre E16 et P4. Les axones thalamocorticaux envahissent le cortex de E16 à P2, tandis que les axones cortico-thalamiques atteignent le thalamus entre P3 et P10, assurant la mise en place des connexions réciproques. Parallèlement, l'activité rétinienne spontanée se déroule en trois phase: phase I (avant E16–P2, activité par jonctions gap), phase II (P2–P10, vagues cholinergiques) et phase III (P10 jusqu'à l'ouverture des yeux, vagues glutamatergiques). L'influence de la phase I sur le réseau de communication est particulièrement importante pour cette thèse, puisqu'elle est présente dans le modèle d'énucléation néonatale, mais pas dans le modèle d'anophtalmie. La période critique visuelle de dominance oculaire survient entre P28 et P32 (Produite avec BioRender. Inspiration pour la figure: Lopez-Bendito et al., 2022).

Le développement des circuits visuels immatures repose sur trois phases successives de vagues rétinienne spontanées (Blankenship & Feller, 2010; D'Souza & Lang, 2020; Lopez-Bendito et al., 2022), qui surviennent, en grande partie, avant l'ouverture des yeux, à un stade où les photorécepteurs sont encore immatures et insensibles à la lumière (Shatz, 1996). La phase I est médiée par la présence de jonctions communicantes entre les RGCs qui forment un syncytium complexe entre les cellules adjacentes (Bansal *et al.*, 2000; Syed *et al.*, 2004). Cette phase génère une activité grossière et corrélée participant aux premiers ajustements axonaux, elle représente la distinction majeure entre l'anophtalmie et l'énucléation néonatale, car cette activité est absente chez le premier modèle et préservée dans le second. La phase II, initiée par les cellules amacrines étoilées cholinergiques, se traduit par des décharges qui se propagent sous forme d'ondes à travers la couche ganglionnaire (Feller *et al.*, 1996; Galli & Maffei, 1988). Ces vagues synchronisent les RGCs voisines d'un même œil, tout en maintenant une asynchronie entre les deux yeux (Zhang *et*

*al.*, 2011), ce qui est essentiel au raffinement des cartes rétinotopiques (Huberman *et al.*, 2008; McLaughlin, Torborg, *et al.*, 2003) et à l'établissement des cartes de dominance oculaire (El Danaf & Huberman, 2012). Enfin, la phase III, dépendante de la transmission glutamatergique des cellules bipolaires (Blankenship *et al.*, 2009; Greiner & Weidman, 1981; Wong *et al.*, 2000), introduit une activité plus précise et directionnelle, qui consolide le raffinement des projections visuelles et prépare la transition vers une organisation expérience-dépendante au moment de l'ouverture des yeux (Akrouh & Kerschensteiner, 2013; Ge *et al.*, 2021).

### **1.5.2. Circuiterie thalamocorticales et corticothalamiques**

Le développement des projections thalamocorticales (TCA) et corticothalamiques (CTA), débute également avant la naissance et s'accompagne d'interactions complexes entre les axones corticaux et thalamiques, réciproquement guidés par des gradients moléculaires pour établir des connexions fonctionnelles entre le thalamus et le cortex. Le modèle du *handshake* propose que les axones des neurones corticaux et thalamiques se guident mutuellement à travers des gradients moléculaires et se rencontrent dans des couloirs sous-corticaux, facilitant ainsi la reconnaissance réciproque des axones et l'établissement de connexions fonctionnelles (Miller *et al.*, 1993; Molnár & Blakemore, 1995). Bien que les TCA atteignent la région corticale avant la naissance, elles ne pénètrent pas immédiatement la plaque corticale. Elles innervent d'abord la sous-plaque corticale (Hevner, 2000; Miller *et al.*, 1993), une structure transitoire qui permet les premiers contacts entre les compartiments thalamiques et corticaux et qui dégénère après la naissance pour former la couche corticale 6b (Hoerder-Suabedissen *et al.*, 2018). Ces projections entrent alors en période de latence dans la sous-plaque (Molnar & Kwan, 2024), puis reprennent leur progression vers la couche granulaire du cortex peu après la naissance (Colonnese & Phillips, 2018). Des études d'ablation de cette sous-plaque suggèrent que celle-ci joue un rôle de reconnaissance précoce dans la spécificité des régions corticales cibles (Ghosh & Shatz, 1993; Kanold, 2009), puisque sa perturbation altère le développement normal des projections TCA et CTA. Les trajectoires migratoires des TCA et des CTA sont régies encore une fois par des gradients moléculaires qui guident les axones via des signaux chimiques répulsif ou attractif (comme ephrinA5, netrin-1, Sema3A, Sema3F, Slit1) (Molnar *et al.*, 2012). Le modèle du *handshake* propose que les projections CTA et TCA se rencontrent dans ces couloirs au niveau de l'axe sous-cortical, notamment dans la capsule interne, facilitant la reconnaissance et la connexion des axones

réciroques (Molnar *et al.*, 1998). Les neurones de la sous-plaque sont les premiers à étendre des projections CTA, qui, en retour, guident les axones thalamiques vers le cortex (Chen *et al.*, 2012; McConnell *et al.*, 1989) en formant des fascicules hétérotopiques. Ce processus repose sur diverses molécules d'adhésion cellulaire, notamment les protéines transmembranaires L1CAM, TAG-1 et NrCAM (Demyanenko *et al.*, 2011; Ohyama *et al.*, 2004) qui interagissent avec les protéoglycanes de sulfate de chondroïtine présente dans la matrice extracellulaire péri axonale permettant une interaction transitoire entre les projections à contrecourant TCA et CTA (Huerga-Gomez *et al.*, 2023; Molnar *et al.*, 2012; Murakami & Ohki, 2023).

### 1.5.3. Développement cortical

Le développement du réseau cortical est un processus complexe qui débute avant la naissance et repose sur une orchestration précise de mécanismes cellulaires et moléculaires (Cadwell *et al.*, 2019). La maturation du cortex survenant avant l'expérience sensorielle repose sur la neurogenèse, la migration neuronale et la régionalisation, qui organisent les circuits corticaux et favorisent l'émergence d'une architecture structurelle et fonctionnelle adaptée à l'intégration sensorielle.

Le développement du cortex commence par la neurogenèse, qui suit un schéma temporel précis au cours du développement embryonnaire. Ce processus est caractérisé par un modèle *inside-out*, c'est-à-dire que les neurones des couches infragranulaires sont générés avant ceux des couches granulaires et supragranulaires (He *et al.*, 2015; Luskin & Shatz, 1985). Ce processus se déroule à partir des cellules progénitrices situées dans les zones germinatives ventriculaire et subventriculaire (Dehay *et al.*, 2015). Chez la souris, cette neurogenèse s'étend de E10 à E18 et aboutit à un cortex relativement lisse, tandis que chez l'humain elle s'étale de la 6<sup>e</sup> à la 24<sup>e</sup> semaine post-conception, ce qui permet une expansion corticale beaucoup plus importante (Poluch & Juliano, 2015). Une différence majeure des primates réside dans la formation, dès la 12<sup>e</sup> semaine, de la zone sous-ventriculaire externe, riche en glies radiales externes (Fietz *et al.*, 2010; Hansen *et al.*, 2010). Ces cellules prolifératives sont un moteur essentiel de l'expansion corticale et de la gyrification (Kriegstein *et al.*, 2006). En contrôlant leur cycle cellulaire, elles influencent directement la taille et la structure des aires corticales, ce qui permet au cortex humain de générer des couches superficielles plus étendues et d'accroître sa capacité d'intégration sensorielle, notamment dans V1 (Epihova & Astle, 2024).

Une fois produits, ces neurones doivent migrer vers leur localisation finale afin de structurer correctement les différentes couches corticales. La migration radiale est orchestrée par les cellules de la glie radiale et permet aux neurones excitateurs corticaux de rejoindre leur couche cible selon un schéma préétabli, sous l'influence du facteur de signalisation Reelin-Dab1 (Sekine *et al.*, 2011). En parallèle, les interneurones GABAergiques issus de l'éminence ganglionnaire migrent tangentiellement sous l'influence de signaux tels que CXCR4-CXCL12 (Bodea *et al.*, 2014; Yamagishi *et al.*, 2020). L'intégration de ces interneurones est essentielle à l'équilibre E/I et à la plasticité des réseaux (Toudji *et al.*, 2023).

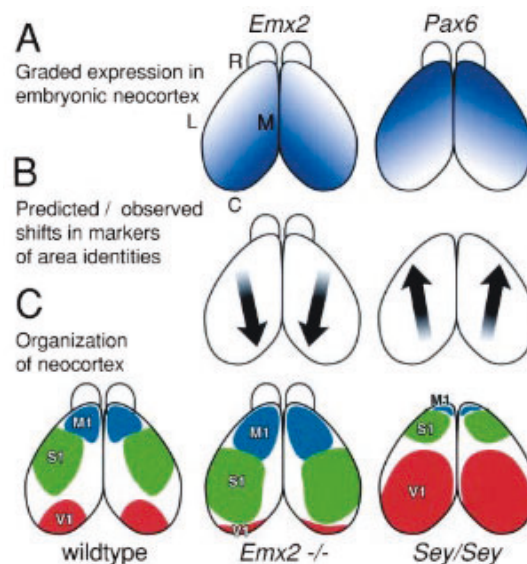


**Figure 5 Régulation de la régionalisation corticale par les gradients d'expression de PAX6 et EMX2.**

La première ligne illustre les gradients opposés d'expression des facteurs de transcription PAX6 et EMX2, qui contrôlent la mise en place de l'axe antéro-postérieur du cortex cérébral. PAX6, exprimé préférentiellement dans les régions rostrales, favorise la différenciation des progéniteurs corticaux et l'expansion des aires sensorielles antérieures, incluant le cortex visuel primaire (V1), tandis qu'EMX2, exprimé dans les régions caudales, promeut une identité postérieure et régule la formation des aires visuelles. La seconde ligne illustre les conséquences fonctionnelles de la délétion de ces facteurs : la perte de PAX6 ou d'EMX2 perturbe la régionalisation corticale, entraînant une modification de la taille et de la position des aires corticales, notamment une expansion ou une rétraction du territoire visuel selon le facteur affecté (Provenance de la figure: Bishop *et al.*, 2002).

La régionalisation du néocortex établit la spécificité fonctionnelle des aires corticales grâce à des gradients de morphogènes qui définissent des identités régionales (Cadwell *et al.*, 2019). Le facteur FGF8, exprimé dans la plaque commissurale, ainsi que les morphogènes BMPs et WNTs sécrétés par le cortex, contrôlent l'axe antéro-postérieur en régulant l'expression de facteurs de transcription tels que PAX6 et EMX2 (Assimacopoulos *et al.*, 2012; O'Leary *et al.*, 2007). PAX6, exprimé préférentiellement dans les régions rostrales, participe à la différenciation des progéniteurs corticaux et à l'expansion des aires sensorielles (Bernard *et al.*, 2012; Bishop *et al.*, 2000; Bishop *et al.*, 2002). À l'inverse, EMX2 favorise une identité caudale et constitue un régulateur majeur de la formation des aires visuelles. L'équilibre entre ces deux facteurs conditionne ainsi la taille et la localisation du cortex visuel (Sansom & Livesey, 2009).

#### **1.5.4. Connectivité corticale précoce**

Une fois les neurones en place, les premières connexions verticales s'établissent avec l'arrivée des projections thalamocorticales dans le cortex. Chez les rongeurs, comme le hamster, ces axones atteignent le cortex un à deux jours après la naissance et colonisent la couche IV, reconnue comme leur cible principale dans un cortex mature, seulement une semaine plus tard (Miller *et al.*, 1993). Chez l'humain, les projections thalamocorticales commencent à atteindre la zone sous-plaque du cortex visuel vers la 20<sup>e</sup> semaine post-conception, pénètrent progressivement la plaque corticale après 24–26 semaines et établissent leurs premières connexions fonctionnelles avec les neurones de la couche granulaire entre 29 et 32 semaines (Kostovic & Judas, 2010; Taymourtash *et al.*, 2023). La sous-plaque agit alors comme un hub transitoire essentiel, coordonnant les interactions entre afférences thalamiques, projections corticothalamiques et connexions corticocorticales précoces (Kanold & Luhmann, 2010). Cette arrivée précoce des afférences thalamiques chez les primates constitue une étape clé de la maturation du système visuel et illustre une différence majeure avec les rongeurs (Molnar *et al.*, 2019). Chez la souris, cette phase initiale s'organise selon une stratégie modulaire parallèle, dans laquelle les voies thalamo-corticales vers V1 et les aires visuelles secondaires émergent avant les projections corticocorticales et en orientent le raffinement ultérieur (Murakami *et al.*, 2022).

En parallèle, la connectivité horizontale ou latérale survient également lors de cette période prénatale, avec l'établissement de connexions corticocorticales précoces (Burkhalter, 1993; Molnár *et al.*, 2020). Ces deux types de connectivité, initialement diffuse, se raffinent progressivement



sous l'influence de l'activité neuronale intrinsèque via les vagues d'activité spontanée, favorisant l'ajustement des circuits neuronaux (Ackman *et al.*, 2012; Ackman & Crair, 2014). Cette topographie est ensuite renforcée à la naissance via un mécanisme nécessitant l'apport d'une activité visuelle (Espinosa & Stryker, 2012; Huberman *et al.*, 2008), ouvrant ainsi la voie aux raffinements expérience dépendante de la connectivité cérébrale.

Le développement de ces circuits corticocorticaux est progressif et dépend de l'activité sensorielle. Chez l'animal, il a été montré que les projections FF se stabilisent plus tôt que les FB, qui continuent à se raffiner pendant les périodes critiques visuelles (Callaway & Katz, 1990), reflétant leur influence modulatrice plus tardive et adaptative en fonction des expériences sensorielles précoces.

### 1.5.5. Périodes critiques et plasticité

La maturation du cortex lors des périodes critiques (successivement sensorielle, motrice et cognitive) est caractérisée par le fait que l'environnement et les expériences vécues ont une influence importante sur le développement de la connectivité neuronale (Hensch, 2005a). Il s'agit de périodes transitoires où la plasticité du cerveau, capacité du réseau neuronal d'être modifié par l'environnement, sera la plus active. Ainsi, comme observées pour les projections rétinothalamiques, les synapses thalamocorticales qui sont fortement sollicitées seront renforcées alors que celles qui le sont peu seront affaiblies et élaguées. Chez les rongeurs, cette période critique visuelle survient entre 28 à 32 jours postnataux (Gordon *et al.*, 1996), alors que chez l'humain, elle s'étend des premiers mois de vie jusqu'à environ 7 ans, avec un pic d'activité plastique durant de la deuxième année (Cobb & MacDonald, 1978; Hickey, 1981).

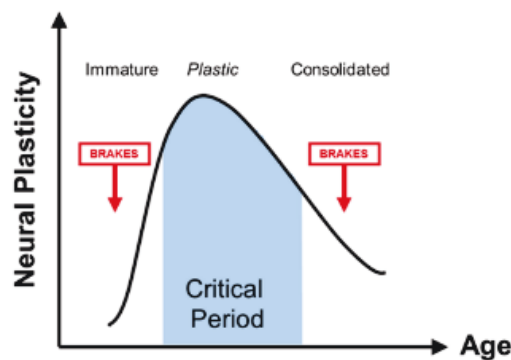


Figure 6 Évolution de la plasticité du cortex visuel en fonction de l'âge.



La figure illustre la dynamique de la plasticité cérébrale au cours du développement. Dans les circuits immatures, la prédominance des entrées excitatrices empêche l'expression d'une plasticité structurée. Avec la maturation progressive des circuits inhibiteurs, une période critique de plasticité élevée s'installe, permettant un remodelage synaptique en réponse à l'expérience sensorielle. Par la suite, la plasticité décline graduellement avec l'âge, à mesure que les circuitries inhibitrices et les mécanismes régulateurs deviennent dominants, tout en conservant un potentiel de plasticité résiduelle à l'âge adulte (Provenance de la figure: Hensch & Quinlan, 2018).

Au cours de la période critique, les circuits corticaux sont remodelés par des mécanismes distincts affectant les projections ascendantes et descendantes. Les afférences sensorielles ascendantes sont façonnées par des règles hebbiennes, selon lesquelles la coïncidence temporelle et spatiale de l'activité renforce sélectivement les synapses actives (Ibbotson & Jung, 2020; Mataga *et al.*, 2004). De leur côté, les projections descendantes corticothalamiques et corticocorticales apparaissent moins sensibles à l'activité locale et sont principalement modulées par des mécanismes homéostatiques globaux qui assurent la stabilité fonctionnelle du réseau (Nagakura, 2022). Cette distinction suggère que le remodelage cortical pendant la période critique suit une organisation hiérarchique, dans laquelle la plasticité des afférences sensorielles est marquée par une prédominance de la LTP sur la LTD (Kirkwood *et al.*, 1996), alors que les projections descendantes maintiennent la cohérence fonctionnelle globale.

L'un des déterminants centraux de l'ouverture et de la fermeture de la période critique est l'équilibre E/I. Cette phase de plasticité corticale accrue est concomitante avec l'établissement d'une E/I transitoire, qui rend le réseau particulièrement malléable (Gandhi *et al.*, 2008). Lorsque l'équilibre E/I est stabilisé, la capacité de plasticité synaptique diminue fortement, déclenchant la fermeture de la fenêtre plastique (Harauzov *et al.*, 2010). Par ailleurs, plusieurs études suggèrent que les populations neuronales excitatrices et inhibitrices sont toutes deux affectées par cette période de plasticité (Tatti *et al.*, 2017), mais de façon hétérogène selon l'identité neuronale (Kameyama *et al.*, 2010) et la couche corticale observée (Daw *et al.*, 2004; Gonchar *et al.*, 2008; Lo *et al.*, 2017; Maffei *et al.*, 2010). Bien que cette capacité plastique soit toujours présente chez l'organisme mature, elle diminue fortement avec l'atteinte de l'âge adulte, empêchant donc une réorganisation majeure du réseau neuronal après la fermeture de ces périodes critiques (Hensch & Bilimoria, 2012).

Le rôle permissif de l'inhibition corticale a été bien documenté. La maturation du système GABAergique est nécessaire au déclenchement de la période critique (Fagiolini & Hensch, 2000; Hensch *et al.*, 1998). Par exemple, une inhibition pharmacologique de l'activité GABAergique peut retarder ou bloquer l'ouverture de la période critique (Kuhlman *et al.*, 2013; Mataga *et al.*, 2004), tandis que le maintien prolongé d'une faible inhibition en prolonge la durée (Kuhlman *et al.*, 2013). De plus, la transplantation d'interneurones GABAergiques immatures dans un cortex adulte peut réactiver une plasticité équivalente à celle observée durant la période critique (Southwell *et al.*, 2010), confirmant que la maturité de l'inhibition constitue une condition suffisante pour en déclencher cette phase de forte activité plastique. Ce rôle a été rapporté dans d'autres modalités sensorielles, comme les modalités auditive (Dorn *et al.*, 2010; Takesian *et al.*, 2018) et tactile (Lo *et al.*, 2017), suggérant un principe général de régulation (Levelt & Hubener, 2012). Parmi les différents types d'interneurones corticaux, les neurones PV+ occupent une place centrale dans ce phénomène plastique. Leur maturation est caractérisée par l'augmentation de leur proportion relative dans les couches corticales et par la mise en place de réseaux fortement interconnectés (Galarreta & Hestrin, 1999, 2002). Elle coïncide également à l'ouverture de la fenêtre critique. Ce processus est régulé par l'accumulation intracellulaire d'OTX2, un facteur de transcription produit par des structures extracorticales, dont la rétine, et qui est capté spécifiquement par les neurones PV+ via le liquide céphalorachidien (Sugiyama *et al.*, 2008). En parallèle, il est important de rappeler qu'il est démontré qu'une mutation hétérozygote de OTX2 est également associée à des malformations congénitales sévères, telles que l'anophtalmie ou la microophtalmie (Ragge *et al.*, 2005), suggérant que les modèles murins anophtalmes pourraient présenter une altération ou une absence de déclenchement de la période critique, et ainsi ses réseaux corticaux pourraient différer profondément par rapport à ceux observés lors d'une cécité périnatale.

Enfin, la période critique influence également la population excitatrice glutamatergique via des mécanismes d'adaptation homéostatique (Kameyama *et al.*, 2010). De plus, elle permet l'élagage des synapses excitatrices dans les cortex sensoriels, contribuant à l'affinement des réseaux corticaux (Huang *et al.*, 2018). Les récepteurs métabotropiques du glutamate, notamment mGluR5, sont essentiels à l'induction de formes spécifiques de plasticité telles que la LTD, puisque ces récepteurs participent à la modulation de l'expression des récepteurs ionotropiques NMDA (Sidorov *et al.*, 2015). Par ailleurs, une réorganisation de la composition des sous-unités des récepteurs NMDA dans les couches corticales II/III et V (Daw *et al.*, 2004) a été observée au cours

de la période critique. Ce phénomène est toutefois absent en absence d'expérience visuelle, ce qui suggère le caractère activité-dépendant de cette maturation moléculaire (Giannakopoulos *et al.*, 2010; Quinlan *et al.*, 1999). Ainsi, la plasticité excitatrice complète l'action permissive des circuits inhibiteurs pour façonner les cartes corticales.

Finalement, les systèmes neuromodulateurs, cholinergique et catécholaminergique influencent également le développement expérience-dépendant du réseau cortical visuel en modulant la plasticité synaptique et en régulant l'ouverture des périodes critiques (Froemke, 2015; Levelt & Hubener, 2012).

Les afférences corticales du système cholinergique s'intensifient au cours d'une fenêtre développementale précoce (Dinopoulos *et al.*, 1989) et soutiennent la maturation des circuits visuels en favorisant la LTP au détriment de la LTD (Bear & Singer, 1986; Kuczewski *et al.*, 2005). Sa déplétion au cours de la période critique entraîne une altération transitoire de la dominance oculaire (Siciliano *et al.*, 1997). Par ailleurs, l'activité cholinergique facilite l'apparition de l'activité spontanée dans le cortex néonatal, ce qui permet la synchronisation des réseaux immatures et prépare le cortex pour l'intégration mature de l'activité visuelle (Hanganu *et al.*, 2007).

Pour le système noradrénergique, il exerce d'abord un effet inhibiteur sur la synaptogenèse (Blue & Parnavelas, 1982). Par la suite, cette modulation devient essentielle à l'affinement fonctionnel, comme l'a montré une étude ayant induit des lésions noradrénergiques, lesquelles entraînent une perturbation de la sélectivité à l'orientation, un élargissement des champs récepteurs et une diminution du rapport signal/bruit des neurones visuels (Siciliano *et al.*, 1999). Cette modulation est également déterminante pour les réorganisations de dominance oculaire au cours de la période critique (Adrien *et al.*, 1985).

Enfin, le système dopaminergique présente une maturation plus lente, ces projections vers les cortex frontaux augmentent progressivement en densité (Islam *et al.*, 2021). L'ouverture des yeux, en augmentant l'activité visuelle, induit dans le cortex frontal la surexpression du gène de plasticité Arc, associée à la plasticité synaptique glutamatergique et dépendante de l'activation des récepteurs dopaminergiques (Ye *et al.*, 2017). Ce système soutient ainsi précocement les fonctions

cognitives en développement, reliant la maturation sensorielle à des capacités intégratives de plus haut niveau.

Ces influences permettent de mieux comprendre les différences entre les modèles de cécité. Par exemple, dans l'anophtalmie, l'absence totale d'activité rétinienne empêche le déclenchement des cascades neuromodulatrices nécessaires à l'initiation de la période critique. Alors que cette fenêtre est amorcée par l'activité spontanée, mais interrompue précocement dans l'énucléation néonatale, entraînant un remodelage circulaire incomplet. À l'inverse, la cécité tardive survient après la fermeture de ces fenêtres développementales et permet donc qu'une plasticité limitée, dépendante de mécanismes plastiques résiduels (Levelt & Hubener, 2012).

### **1.6. Privation sensorielle visuelle et réorganisation cérébrale**

La perte de la modalité visuelle cause diverses répercussions sur l'anatomie et la fonctionnalité cérébrale. Toutefois, ces répercussions sont fortement influencées par la temporalité où survient cette déprivation visuelle. Il est important de distinguer les aveugles congénitaux, des aveugles périnataux ou encore des aveugles ayant perdu la vue à l'âge adulte. Étant donné que les différentes phases de maturation du système visuel se déroulent à des moments distincts et que l'activité visuelle n'est pas strictement indispensable à l'organisation initiale de ce système, le moment de la privation visuelle exerce une influence déterminante sur les conséquences de cette perte sensorielle. Ainsi, la cécité congénitale désigne généralement une absence totale d'expérience visuelle fonctionnelle dès la naissance. La cécité précoce correspond à une perte de la vision survenant très tôt dans la vie, soit avant la période critique visuelle. En revanche, la cécité tardive se réfère à une perte visuelle acquise après cette période critique, lorsque les réseaux visuels primaires sont déjà fonctionnellement établis.

Dans ce contexte, plusieurs facteurs influencent la plasticité cérébrale en réponse à la privation visuelle, notamment les connexions anatomiques et fonctionnelles préexistantes, l'équilibre E/I au sein du cortex, et le niveau de neuromodulation. Il est ainsi plausible que la capacité de réorganisation des régions visuelles soit plus importante chez les individus atteints d'anophtalmie, une cause de cécité congénitale découlant de l'absence du développement des globes oculaires, comparativement à ceux ayant perdu la vision en contexte périnatal, durant l'enfance, ou à l'âge adulte (Lazzouni & Lepore, 2014). Enfin, il est également essentiel de prendre

en compte les altérations génétiques associées à l'anophtalmie, cette dernière étant le plus souvent causée par des mutations des gènes *SOX2*, *OTX2* ou *RAX* (Bridge & Watkins, 2019). Ces gènes jouent un rôle crucial non seulement dans le développement oculaire, mais aussi dans la formation du proencéphale, de sorte que les anomalies cérébrales observées chez ces individus pourraient résulter en partie d'effets génétiques directs, indépendamment de la privation visuelle.

### **1.6.1. Pluripotence fonctionnelle de l'activité corticale**

Il fut démontré qu'une perte de modalité sensorielle tôt dans le développement cause d'importante restructuration des réseaux corticaux. En fait, les individus atteints d'une déficience visuelle précoce démontrent une amélioration dans leurs capacités discriminatoires pour les modalités sensorielles intactes (revue général dans: Lopez-Bendito et al., 2022), telle que le toucher (Goldreich & Kanics, 2006; Ptito et al., 2012; Sadato et al., 1996), l'audition (Bedny et al., 2011; Collignon et al., 2007; Lessard et al., 1998; Poirier et al., 2006; Roder et al., 1999). Bien que certains travaux suggèrent également une amélioration des performances olfactives chez les individus atteints de cécité précoce (Araneda et al., 2016; Renier et al., 2013), une synthèse quantitative récente montre que cet avantage n'est pas uniforme à travers les études et que les effets observés demeurent hétérogènes, plusieurs travaux ne rapportant pas de supériorité olfactive probante (Sorokowska et al., 2019).

Une partie de ces capacités semble impliquer le recrutement de régions cérébrales typiquement dévolues au traitement visuel. En fait, ces hypersensibilités semblent associées à une activation extramodale des aires visuelles corticales (Bedny et al., 2011; Poirier et al., 2005; Poirier et al., 2006; Ptito et al., 2012; Renier et al., 2013; van der Heijden et al., 2020). Ceci semble confirmé par le fait leur inactivation fonctionnelle entraîne une diminution des performances dans des tâches discriminatives non visuelles (Amedi et al., 2004; Collignon et al., 2009; Lazzouni & Lepore, 2014).

Cette capacité adaptative du cortex pourrait contribuer au développement de nouvelles aptitudes chez les individus atteints de déficience visuelle, telles que la capacité de lire le braille, l'orientation spatiale par écholocalisation (Thaler et al., 2011) ou encore l'hyperalgésie (Slimani et al., 2016; Touj, Paquette, et al., 2021). Enfin, ces capacités d'adaptation des cortex à d'autres modalités sensorielles ne semblent pas propres à la déficience visuelle, puisqu'elles ont également

été observées chez des individus atteints de surdité (Bottari *et al.*, 2014) ou chez des personnes amputées (Hahamy *et al.*, 2017). Ces observations appuient l'hypothèse d'un cortex cérébral cognitivement pluripotent, c'est-à-dire doté d'une flexibilité fonctionnelle lui permettant de se réorganiser en réponse à des altérations sensorielles précoces (Bedny, 2017; Kanjlia *et al.*, 2019; Saccone *et al.*, 2024). Cette pluripotence implique que certaines régions corticales, bien qu'anatomiquement spécialisées pour traiter une modalité sensorielle spécifique, possèdent la capacité d'adapter leur fonction selon leurs afférences. Une telle plasticité pourrait reposer sur la redirection des connexions anatomiques, ainsi que sur le renforcement fonctionnel de circuits corticaux alternatifs, facilitant ainsi la prise en charge de fonctions extramodales.

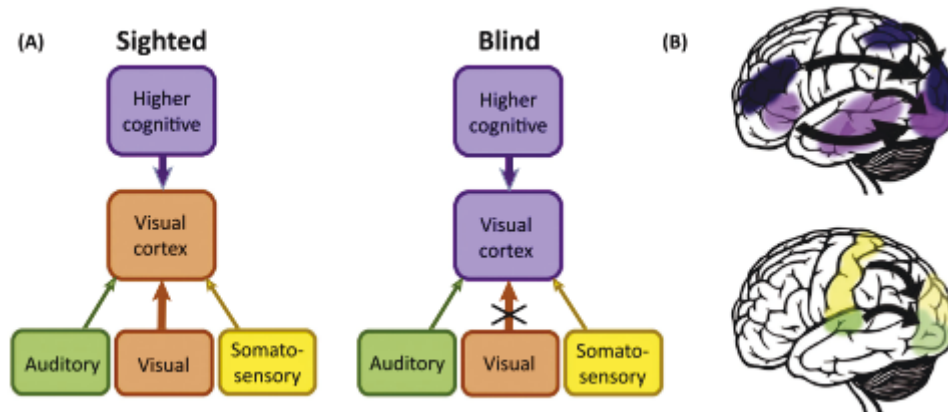


**Figure 7 Plasticité et pluripotence du cortex visuel en absence de vision.**

(A) Schéma illustrant la compétition entre les afférences visuelles, auditives, somatosensorielles et cognitives dans les aires dites « visuelles » chez les individus aveugles. L'épaisseur des flèches reflète l'efficacité des entrées afférentes vers le cortex visuel, déterminée par la connectivité anatomique et la coordination de l'activité neuronale. Les afférences visuelles proviennent du CGLd, les auditives de A1 ou du thalamus auditif, et les somatosensorielles de S1 ou du thalamus somatosensoriel. Ces projections représentent des sources d'entrée potentielles. (B) Schéma illustrant deux types d'informations pouvant atteindre le cortex visuel en cécité: les entrées sensorielles (auditives en vert, somatosensorielles en jaune) et les entrées cognitives supérieures (langage en violet clair, calcul en violet foncé). Les études récentes suggèrent une segmentation fonctionnelle du cortex visuel selon des dimensions cognitives, traduisant sa pluripotence fonctionnelle (Provenance de la figure: Bedny, 2017).

### 1.6.2. Modifications de la connectivité structurelle

La communication intermodale est existante même chez un individu doué de vision, ainsi l'information non visuelle peut-être convoyée aux aires visuelles par des réseaux sous-corticaux, cortico-corticaux ou encore hétéromodale (Pascual-Leone *et al.*, 2005). Chez un organisme voyant, ces informations sont utiles pour raffiner le traitement de l'information visuelle via une modulation fine de la machinerie intégrative (Pennartz *et al.*, 2019). Or, lors d'une privation visuelle, l'influence de ces réseaux peut se voir renforcer ce qui permet le recrutement du cortex visuel par d'autres modalités sensorielles (Chabot *et al.*, 2008; Kupers & Ptito, 2014a; Laramée *et al.*, 2011). Puisqu'une grande part de la maturation du système visuel est expérience-dépendante, il est suggéré qu'un manquement à ce niveau puisse être à l'origine du recrutement intermodal.

Le système visuel des individus atteints de cécité présente de multiples signes d'immaturité développementale (Bridge & Watkins, 2019; Kupers & Ptito, 2014b; Touj, Gallino, *et al.*, 2021). Par exemple, chez les sujets anophtalmes, la stratification laminaire du CGLd est absente (Aguirre *et al.*, 2016), tandis que chez les individus énucléés à la naissance, les subdivisions parvocellulaire et magnocellulaire ne sont pas distinguables. Les projections thalamocorticales sont également affectées, en fait, une réduction de la connectivité thalamo-occipitale couplée à un renforcement de la connectivité thalamo-temporale a été décrite chez les aveugles précoces (Marins *et al.*, 2023), suggérant un redéploiement des projections thalamiques vers des régions associatives non visuelles. Cette plasticité est appuyée par des études de traçage chez le macaque, qui révèlent une réorganisation des projections thalamocorticales renforçant les connexions avec les aires de la voie visuelle ventrale qui est impliquée dans le traitement multimodal (Henschke *et al.*, 2015; Henschke, Oelschlegel, *et al.*, 2018; Henschke, Ohl, *et al.*, 2018; Magrou *et al.*, 2018).

L'une des conséquences anatomiques les plus frappantes de la cécité précoce est l'épaississement du cortex visuel. Un accroissement significatif de l'épaisseur corticale est en effet observé chez les individus atteints de cécité précoce, mais pas chez les individus qui ont acquis leur cécité à un stade plus tardif (Jiang *et al.*, 2009; Qin *et al.*, 2013). Cette anomalie pourrait résulter d'un déficit d'élagage synaptique, processus normalement régulé par l'activité visuelle durant la période critique du développement (Elston *et al.*, 2009; Lowel & Singer, 1992). Cette régulation par l'activité visuelle varie selon la hiérarchie corticale. Par exemple, l'élagage s'intensifie dans les aires primaires de bas niveau après l'ouverture des yeux, mais reste plus limité



dans les régions associatives supérieures (Elston *et al.*, 2010). Ce manque d'élagage pourrait aussi expliquer l'activité métabolique accrue observée dans le cortex visuel des non-voyants, caractérisée par une concentration élevée en créatine (Weaver *et al.*, 2013) et une consommation de glucose plus importante dans les cortex visuels (Veraart *et al.*, 1990), possiblement liés à cette densité synaptique élevée.

Cette augmentation de l'épaisseur corticale ne se limite pas aux aires visuelles, mais s'étend également à plusieurs régions multisensorielles de plus haut niveau hiérarchique. Parmi celles-ci, on retrouve notamment le sulcus intrapariétal, impliqué dans la coordination perceptive motrice et l'attention visuelle, le gyrus cingulaire moyen, associé à la reconnaissance audiovisuelle des émotions, ainsi que le sulcus frontal supérieur, engagé dans le traitement proprioceptif (Park *et al.*, 2009). En cohérence avec ces observations, une augmentation du volume cortical a été décrite dans les régions pariétales, lesquelles englobent des zones de la voie visuelle dorsale, connues pour leur rôle dans le traitement spatial et sensorimoteur (Bauer *et al.*, 2017). Parallèlement, une expansion de la matière blanche a été rapportée dans les régions sensori-motrices, suggérant une adaptation structurelle facilitant une intégration sensorielle extramodale (Noppeney *et al.*, 2005). En fait, une diminution du volume de sa portion postérieure, principalement impliquée dans la transmission des informations visuelles interhémisphériques, a été rapportée. À l'inverse, l'augmentation du volume de sa portion antérieure, associée à une communication entre régions frontales et prémotrices (Tomaiuolo *et al.*, 2014), ces résultats pourraient refléter une capacité d'intégration visuelle diminuée et une capacité d'intégration multisensorielle accrue.

Malgré l'épaississement observé de V1 chez les individus aveugles, son volume total demeure inférieur à celui mesuré chez les voyants. Cette réduction volumétrique touche également les aires visuelles de bas niveau, ainsi que des structures sous-corticales telles que le CGL et les collicules supérieurs, en réponse à la privation visuelle (Masse *et al.*, 2014). À l'inverse, une hypertrophie est observée dans plusieurs structures impliquées dans le traitement multisensoriel ou les fonctions cognitives supérieures, notamment l'amygdale (Touj *et al.*, 2019), le corps genouillé médian, ainsi que les cortex cingulaire, insulaire, orbitaire et olfactif (Touj, Gallino, et al., 2021).

Quant aux projections anatomiques corticocorticales, les résultats issus de modèles animaux présentent une hétérogénéité notable. Plusieurs études rapportent des altérations limitées des connexions entre aires sensorielles primaires. Par exemple, chez la souris, une énucléation



bilatérale néonatale n'entraîne que peu de modifications des connexions anatomiques entre V1 et les autres aires sensorielles (Charbonneau et al., 2012). De plus, il fut observé chez la gerbille énucléée à la naissance une diminution des projections anatomiques entre les aires sensorielles primaires (Henschke, Oelschlegel, et al., 2018). Des observations analogues ont été faites dans les modèles de surdité précoce ou congénitale chez certains carnivores, où les modifications des connexions réciproques entre le cortex auditif primaire (A1) et V1 restent discrètes (Barone *et al.*, 2013; Chabot *et al.*, 2015; Meredith & Allman, 2012; Sanchez-Vives *et al.*, 2006). À l'inverse, certaines espèces, comme l'opossum, présentent une plasticité structurelle accrue. Chez cet animal, une énucléation bilatérale à un stade postnatal précoce induit une augmentation notable des projections thalamocorticales et corticocorticales vers V1 (Dooley & Krubitzer, 2019; Karlen *et al.*, 2006; Karlen & Krubitzer, 2009). Toutefois, les marsupiaux, tels que l'opossum, naissent à un stade embryonnaire précoce, l'énucléation périnatale pourrait permettre l'excision de la rétine avant le déclenchement des vagues rétiennes spontanées. Ces résultats suggèrent que les mécanismes de plasticité induite par l'énucléation néonatale pourraient ne pas être associés à un redéploiement axonal, mais plutôt à une modification de la modulation du réseau fonctionnel (Theoret *et al.*, 2004).

Bien que le rôle des systèmes neuromodulateurs, notamment les systèmes cholinergique et catécholaminergiques, dans le traitement de l'information sensorielle soit bien établi, les altérations de ces systèmes en contexte de privation sensorielle demeurent encore peu documentées. Par exemple, des études chez la souris ont montré qu'une privation olfactive induit des modifications notables sur les neuromodulateurs, tel qu'une diminution marquée de l'immunoréactivité à la tyrosine hydroxylase (TH) dans la couche glomérulaire du bulbe olfactif, ainsi qu'une augmentation de la densité des fibres sérotoninergiques dans les couches infraglomérulaires (Baker *et al.*, 1993; Gomez *et al.*, 2006; Gomez *et al.*, 2007; Salcedo *et al.*, 2011). Par ailleurs, l'innervation cholinergique du bulbe olfactif est significativement réduite dans les couches glomérulaire et granulaire chez des souris adultes après obstruction nasale (Salcedo et al., 2011). Ces altérations sont également retrouvées au niveau du système visuel, en fait, une augmentation de la concentration locale de choline a été rapportée dans les cortex occipitaux de sujets anophtalmes, suggérant une activité cholinergique accrue (Coullon, Jiang, *et al.*, 2015). De plus, il fut également démontré que l'absence de signaux rétiens altère le développement et l'arborisation axonale de l'innervation cholinergique dans le CGLd (Sokhadze *et al.*, 2018).

### 1.6.3. Modifications de la connectivité fonctionnelle

Ces diverses modifications morphologiques entraînent également des répercussions fonctionnelles. L'analyse de la connectivité fonctionnelle au repos, observée avec l'imagerie par résonance magnétique ou l'imagerie optique, menant à l'identification de circuits corticaux a permis de déterminer que plusieurs des circuits fonctionnels, bien qu'inaltéré d'un point de vue anatomique, pouvaient être potentialisée ou inhibée fonctionnellement. Ces altérations fonctionnelles étant généralement plus marquées chez les individus atteints d'une cécité précoce qu'elle survient plus tardivement.

En fait, de nombreuses études ont observé une augmentation de connectivité fonctionnelle entre le cortex visuel primaire et les aires associatives (Abboud & Cohen, 2019; Wang *et al.*, 2014) des régions frontales (Burton *et al.*, 2014) et pariétales (Bedny *et al.*, 2011; Liu *et al.*, 2007; Striem-Amit *et al.*, 2015). Ces altérations se traduisent en une transition du patron de connectivité fonctionnelle de V1 principalement sensorimotrice chez les individus voyant vers une connectivité plus soutenue entre V1 et les aires multisensorielles de haut niveau hiérarchique (Tian *et al.*, 2023). Cette signature de connectivité des aires visuelles pour les aires multisensorielles préfrontales démontre des similitudes avec les signatures de connectivité observées chez les nourrissons voyants qui ont peu d'expérience visuelle (Tian *et al.*, 2023). Ceci suggère que, en l'absence d'expérience visuelle, le cerveau maintient un état fonctionnel basal favorisant l'intégration multisensorielle et que l'exposition progressive à la vision contribue à une spécialisation fonctionnelle orientée vers les circuits sensorimoteurs. De plus, il a été démontré que les voies visuelles dorsales et ventrales sont préservées chez les individus atteints d'une cécité précoce (Fiehler *et al.*, 2009; Reich *et al.*, 2011; Ricciardi, Bonino, *et al.*, 2014) et que la connectivité fonctionnelle intravoie est renforcé (Qin & Yu, 2013). Ces résultats indiquent que l'intégration sensorielle corticale dépend principalement des exigences de la tâche plutôt que d'une modalité sensorielle prédéterminée. Autrement dit, la modalité du stimulus exercerait une influence limitée sur le traitement de l'information, qui répondrait plutôt aux propriétés intrinsèques du stimulus. Ainsi, les propriétés spatiales d'autres modalités sensorielles pourraient être analysées par les régions associées à la voie dorsale, tandis que les propriétés conceptuelles pourraient être traitées au sein des régions de la voie ventrale.

Sur le plan microscopique, il a été démontré que la connectivité CC tend à s'accroître en direction du cortex primaire correspondant à la modalité sensorielle lésée (Lee & Whitt, 2015). Plus précisément, il fut démontré que l'activité homéostatique excitatrice, définie comme la capacité adaptative à modifier la force synaptique ou le niveau d'excitabilité (Fernandes & Carvalho, 2016; Lee *et al.*, 2014), est potentialisée dans la couche corticale II/III de V1 lors d'une cécité précoce (Desai *et al.*, 2002; Goel *et al.*, 2006; Goel & Lee, 2007; He *et al.*, 2012). Ce mécanisme repose principalement sur une accumulation de récepteur glutamatergique au niveau post-synaptique (Wierenga *et al.*, 2005). Cette potentialisation de l'excitation surviendrait rapidement après la perte de la vision dans les couches supragranulaires, puis dans les couches infragranulaires (Nys *et al.*, 2014). Ces observations suggèrent que les projections descendantes vers V1, qui émergent principalement des couches supragranulaires (Iurilli *et al.*, 2012), seraient recrutées et potentialisées par cette capacité intermodale. Finalement, dans les cortex des modalités préservées, l'effet inverse est observé dans les couches supragranulaires (Goel *et al.*, 2006; He *et al.*, 2012; Petrus *et al.*, 2014; Petrus *et al.*, 2015). Ce phénomène qui serait lié à un raffinement des circuits locaux (Meng *et al.*, 2015, 2017). Ce phénomène qui serait lié à un raffinement des circuits locaux (Meng *et al.*, 2015, 2017) par la potentialisation de l'activité inhibitrice locale (Froemke, 2015; Petrus *et al.*, 2015) et l'altération de la modulation de l'information ascendante des TCA (Jitsuki *et al.*, 2011; Petrus *et al.*, 2015).

Finalement, une augmentation de la connectivité fonctionnelle entre le réseau visuel cortical et le NBM, la principale source d'afférence cholinergiques dans le cortex, fut observée chez les individus atteints de cécité précoces et pas lors d'une atteinte tardive (Bang *et al.*, 2023). Connaissant l'aspect attentionnel du système cholinergique, il se pourrait que ce renforcement de la connectivité du NBM puisse contribuer aux performances discriminatoires accrues des individus aveugles précoces comparativement aux individus atteints d'une cécité tardive.

Par ailleurs, des diminutions de la connectivité fonctionnelle des aires visuelles furent également observées. Par exemple, il est possible d'observer une diminution de la connectivité de V1 avec les autres aires sensorielles primaires, avec les aires motrices (Abboud & Cohen, 2019; Bauer *et al.*, 2017; Heine *et al.*, 2015), ainsi qu'avec le système sensorimoteur (Liu *et al.*, 2007; Yu *et al.*, 2008). Ceci démontre que l'activité motrice dépend moins de l'information ascendante de V1 dans les régions associées à la locomotion chez les individus atteints de cécité. De plus, une

diminution de la connectivité fonctionnelle intervoies visuelles fut également observé (Heine et al., 2015; Liu et al., 2007), démontrant une ségrégation plus importante de ces circuits d'intégrations spécifiques en absence d'expérience visuelle. Finalement, en cohérence avec les observations anatomiques portant sur la portion postérieure du corps calleux, plusieurs travaux ont rapporté une réduction de la connectivité fonctionnelle interhémisphérique visuelle (Butt *et al.*, 2015; Hou *et al.*, 2017; Liu et al., 2007).

Pour conclure, en absence d'activité visuelle, l'ensemble des altérations anatomiques et fonctionnelles semblent renforcer l'hypothèse d'un système de traitement visuel immature qui permet aux modalités persistantes de recruter la machinerie d'intégration visuelle préexistante. Par exemple, chez les nouveau-nés voyants (donc sans expérience visuelle), la connectivité fonctionnelle des régions visuelles extrastriées ressemble davantage à celle des adultes atteints de cécité précoce qu'à celle des adultes voyants (Tian et al., 2023). L'hypothèse de la dépendance à l'expérience contrainte par la connectivité suggère que les connexions structurelles préexistantes orientent et délimitent les possibilités de réorganisation fonctionnelle après une privation sensorielle et une organisation corticale pluripotente (Saccone et al., 2024). Par ailleurs, la préservation des voies visuelles dorsale et ventrale chez les individus atteints de cécité précoce suggère que les vagues d'activité spontanée générées par les RGCs influencent peu le développement des aires visuelles de haut niveau (Bridge & Watkins, 2019). Cette préservation anatomique pourrait permettre leur recrutement par d'autres modalités sensorielles, et ainsi expliquer la capacité des individus aveugles de naissance à se construire des représentations mentales de l'environnement.

## Chapitre 2 : Méthodologie

### 2.1. Justification de l'utilisation du modèle murin

Malgré sa faible acuité visuelle (Huberman & Niell, 2011), la souris constitue un modèle privilégié pour l'étude de la plasticité corticale, car son système visuel partage avec celui des primates des principes organisationnels, tels que les projections rétino-colliculaires, thalamo-corticales, cortico-thalamiques, et corticocorticales, ainsi qu'une hiérarchie fonctionnelle des aires corticales (Resulaj, 2021; Seabrook et al., 2017). Ces similarités ne se limitent pas aux voies ascendantes, comme chez les primates, les projections de feedback issues non seulement d'aires visuelles supérieures, mais aussi d'aires associatives non visuelles, participent également à la modulation contextuelle de V1 (Morimoto et al., 2021). De plus, des analyses récentes de connectivité par IRMf ont montré que plusieurs réseaux fonctionnels d'ordre supérieur, dont le réseau du mode par défaut (*default mode network*), sont largement conservés entre la souris et l'humain, soutenant ainsi la validité translationnelle du modèle murin pour l'étude des architectures de connectivité cérébrale (Pagani *et al.*, 2023).

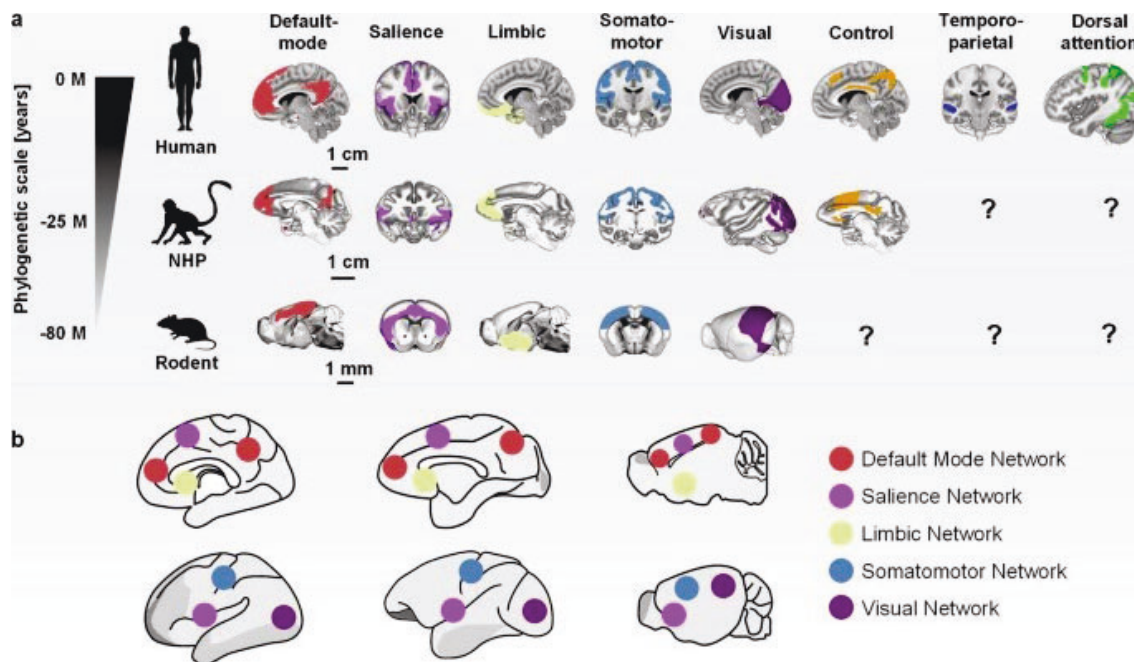


**Figure 8** Représentation des réseaux corticaux fonctionnels identifiés par IRMf chez l'humain et de leurs homologues évolutifs présumés chez les primates non humains et les rongeurs.

(a) Des homologues plausibles des réseaux de connectivité humains du mode par défaut, de la saillance, limbique, somatomoteur et visuel ont été décrits chez les primates non humains et chez la souris. Toutefois, les réseaux attentionnels dorsaux et temporopariétaux similaire aux humains n'ont pas été mis en évidence chez ces espèces animales. (b) Les localisations approximatives des principaux nœuds de ces réseaux (réseau du mode par défaut, saillance, limbique, somatomoteur et visuel) sont illustrées chez l'humain, le primate non humain et la souris, en vue latérale (panneau supérieur) et sagittale (panneau inférieur) (Provenance de la figure: Pagani et al., 2023).

Les analyses de connectivité menées par l'*Allen Brain Institute* (Harris et al., 2019; Oh et al., 2014) ont confirmé que le cortex murin présente une organisation architecturale hiérarchique. Les projections ascendantes, issues des couches supragranulaires et ciblant la couche granulaire, et les projections descendantes, provenant des couches infragranulaire et se terminant dans les couches supra- et infragranulaires, suivent une logique directement comparable à celle décrite chez le primate (Felleman & Van Essen, 1991). Toutefois, des différences quantitatives existent, Ypma et Bullmore (2016) ont montré que la densité intracorticale murine avoisine 73 % des connexions possibles, soit un réseau beaucoup plus dense et redondant que celui des primates. Ces distinctions indiquent que, malgré une architecture corticale conservée, la souris présente un cortex plus compact et fortement interconnecté.

À un niveau plus fin, le néocortex de la souris, comme celui de l'humain, est dominé par des neurones glutamatergiques et GABAergiques. L'équilibre E/I constitue un principe fondamental de stabilité et de sélectivité des circuits. Chez la souris, il a été démontré que chaque neurone pyramidal reçoit une inhibition proportionnelle à son excitation (Xue *et al.*, 2014). Des comparaisons interespèces confirment que les motifs synaptiques et l'architecture laminaire sont largement conservés malgré certaines différences de densité et de proportion d'interneurones (Loomba *et al.*, 2022). Cet équilibre E/I fournit donc un cadre translationnel solide pour analyser comment la perte précoce de la vision perturbe la dynamique corticale.

À cet équilibre E/I corticale s'ajoutent des influences neuromodulatrices, également largement conservées. Chez le primate, l'acétylcholine module l'attention visuelle et le traitement sensoriel (Disney *et al.*, 2007; Herrero *et al.*, 2008). De façon comparable chez la souris, les afférences cholinergiques et noradrénergiques ajustent le gain cortical et le rapport signal/bruit (Polack *et al.*, 2013). Ces similitudes dans les systèmes neuromodulateurs, en interaction avec l'équilibre E/I,

constituent des leviers majeurs pour la plasticité et sont particulièrement pertinentes pour comprendre la réorganisation fonctionnelle consécutive à une privation sensorielle et permettre la translation des découvertes.

Enfin, la souris offre des avantages décisifs pour l'étude de la cécité précoce. Tout d'abord, ses périodes sensibles de maturation visuelle sont bien caractérisées (Hensch, 2005a). Il a été démontré que les circuits FF se stabilisent précocement tandis que les circuits FB continuent de se remodeler durant des fenêtres développementales critiques (Dong *et al.*, 2004). De plus, même dans un système pourvu de vision, V1 intègre également des afférences fonctionnelles non visuelles (Meijer *et al.*, 2019; Weiler *et al.*, 2024). Cette intégration multisensorielle illustre la capacité du cortex visuel à s'adapter aux variations d'entrée sensorielle et constitue une base essentielle pour comprendre les mécanismes de compensation après privation visuelle.

Ainsi, malgré certaines distinctions quantitatives (Loomba *et al.*, 2022; Ypma & Bullmore, 2016), la conservation des principes hiérarchiques (Harris *et al.*, 2019), de l'équilibre E/I (Xue *et al.*, 2014) et des influences neuromodulatrices (Polack *et al.*, 2013) et multisensorielles dès les premiers niveaux du traitement cortical sensoriel (Meijer *et al.*, 2019) souligne la validité translationnelle du modèle murin adulte. Associée à la possibilité d'explorer expérimentalement les périodes sensibles et les réorganisations multisensorielles grâce aux outils génétiques modernes (Chan, Jang, *et al.*, 2017; Dana *et al.*, 2014; Kim, Jacobs, *et al.*, 2016; Roth, 2016), la souris représente un modèle puissant pour comprendre les mécanismes de plasticité des réseaux corticaux, induits par la cécité précoce, qui demeurent actuellement inaccessibles à l'étude chez l'humain.

### **2.1.1. Énucléation néonatale**

L'un des modèles utilisés dans cette étude est la souris C57Bl/6J ayant subi une énucléation bilatérale à la naissance. Dans ce paradigme, les voies visuelles matures normalement durant le développement embryonnaire. En fait, comme décrit dans la section 1.5.1., dès E14, les projections rétiniennes atteignent le CGLd, débutant ainsi l'établissement de la connectivité entre les cellules rétiennes et le thalamus. Cette connectivité est par la suite renforcée par l'activité rétinienne spontanée qui permet l'établissement de la topographie rétinotopique primitive du CGLd (Lopez-Bendito *et al.*, 2022).



L'énucléation réalisée dans les 24 heures suivant la naissance interrompt les afférences rétiniennes au moment où seules les vagues d'activité spontanée de phase I, régulées par des jonctions communicantes, ont pu influencer le réseau. À ce stade, bien que la connectivité structurale rétino-thalamo-corticale définitive ne soit pas encore établie, les fibres issues du CGLd atteignent la sous-plaque corticale et transmettent transitoirement cette activité aux futurs neurones de la couche corticale IV, influençant leur maturation pendant une courte fenêtre temporelle. En revanche, les vagues de phase II (dès P2), qui participent normalement au raffinement de la connectivité et à l'augmentation de la résolution spatiale de la carte rétinotopique (Huberman et al., 2008), ainsi que celles de phase III (vers P10), qui préparent les circuits visuels au traitement de l'information directionnelle du mouvement (Ge et al., 2021), ne peuvent pas s'exprimer (Blankenship & Feller, 2010). Cette déafférentation précoce entraîne la dégénérescence des voies optiques et supprime toute influence rétinienne avant l'arrivée massive des fibres thalamo-corticales, la formation de la couche granulaire de V1 et bien avant l'ouverture de la période critique visuelle. Ainsi, si le système visuel bénéficie d'une organisation initialement façonnée par l'activité spontanée prénatale, il s'arrête toutefois à un stade immature, privé de l'activité intrinsèque postnatale des phases II et III, essentielles au raffinement et à la préparation fonctionnelle des circuits, et de toute expérience visuelle, l'ouverture des yeux ne survenant qu'à P15 (Prusky *et al.*, 2004). Ce modèle peut donc être considéré comme un modèle translationnel pertinent de cécité précoce chez l'humain, offrant un cadre pour étudier les mécanismes de plasticité et de réorganisation sensorielle associés à une privation visuelle néonatale.

### **2.1.2. Souris de la lignée ZRDBA**

Le second modèle de souris utilisé dans cette thèse a été développé à l'UQTR. Il s'agit de la lignée ZRDBA (Touj et al., 2019), issue d'un croisement entre les souches ZRDCT/An (Chase & Chase, 1941) et DBA/6. Cette lignée présente la particularité de générer, au sein d'une même portée et en proportion approximativement égales, des individus anophtalmes, dépourvus de globe oculaire et de nerf optique, et des individus voyants possédant un système visuel complet et fonctionnel. Elle permet ainsi de comparer des souris anophtalmes et voyantes partageant un bagage génétique très similaire. Cette approche pallie une limite des modèles classiques utilisant la lignée ZRDCT/An, généralement comparée à des souris contrôles voyantes de lignée distincte, comme la C57Bl/6J. Une telle approche est problématique puisque certaines différences



phénotypiques observées entre les ZRDCT/An et les C57Bl/6J disparaissent lorsqu'un rétrocroisement est réalisé entre ces lignées (Masse et al., 2014).

La souche ZRDCT/An de laquelle provient la lignée ZRDBA, permet d'obtenir plus de 90% des individus homozygotes pour le gène récessif qui mène à l'anophtalmies (Chase, 1944). Les 10% de souris restantes développent généralement des anomalies visuelles, telles que la microphthalmie ou la monophthalmie (Silver *et al.*, 1984). Ces souris possèdent des orbites, mais sont dépourvues de globe oculaire et de nerfs optiques (Chase & Chase, 1941). La souche ZRDCT/An a été largement utilisée pour étudier les conséquences de la cécité congénitale sur la plasticité cérébrale et la réorganisation sensorielle (Chabot et al., 2008; Charbonneau et al., 2012; Masse et al., 2014; Rhoades *et al.*, 1984). La mutation responsable de ce phénotype d'anophtalmie est une substitution ponctuelle dans le gène Rx/Rax, situé sur le chromosome 18 au locus récessif *eyl*, entraînant une réduction d'expression de la protéine Rx (Tucker *et al.*, 2001). Ce gène est essentiel à la croissance normale de l'œil (Muranishi *et al.*, 2012). La mutation empêche le développement de la rétine et du nerf optique, et entraîne également le développement aberrant de fibres auditives dans le CGLd et V1 (Chabot et al., 2008; Chabot *et al.*, 2007; Piché *et al.*, 2004).

La pertinence translationnelle du modèle ZRDBA est renforcée par le fait que des mutations du gène Rx/Rax sont également impliquées dans certains cas d'anophtalmie congénitale chez l'humain (Muranishi et al., 2012). Par ailleurs, l'absence totale de développement rétinien dans ce modèle empêche la transmission prénatale de l'activité rétinienne des vagues spontanées de la phase I. Ainsi, il permet l'étude d'une circuiterie thalamique et cortical entièrement vierge de toute influence en provenance du système visuel.

### **2.1.3. Complémentarité des modèles C57Bl/6J et ZRDBA**

Dans ce travail, nous nous sommes intéressés à ces deux lignées murines complémentaires afin d'explorer trois statuts visuels distincts : (i) voyants, (ii) l'énucléation binoculaire périnatale et (iii) l'anophtalmies. Les C57Bl/6J sont largement caractérisées par la littérature, notamment par le *Allen Brain Institute*, et constituent donc un modèle de référence pour comparer nos résultats avec la littérature scientifique. Les ZRDBA offrent, quant à elles, une comparaison intralignée entre les individus voyants, énucléés et anophtalmes, et comme la mutation Rx/Rax est également associée à l'anophtalmie congénitale humaine, elle ouvre une opportunité translationnelle. De plus, la

comparaison des altérations observées dans le réseau de connectivité de ces deux lignées permet non seulement de distinguer les effets d'une privation sensorielle précoce du contexte génétique, mais aussi d'examiner d'éventuelles différences de plasticité corticale selon le bagage génétique.

## **2.2. Mesure de l'activité neuronale**

La caractérisation de l'organisation structurelle et fonctionnelle du cerveau constitue une étape essentielle pour comprendre les mécanismes permettant de générer une réponse comportementale adaptée aux stimuli sensoriels. Cette exploration demeure toutefois limitée par la protection anatomique et physiologique du système nerveux central, notamment la boîte crânienne et la barrière hématoencéphalique. Les approches disponibles se répartissent en deux catégories : les méthodes invasives, qui nécessitent la pénétration directe des tissus, comme l'électrophysiologie intracrânienne, et les méthodes non invasives, qui mesurent l'activité cérébrale sans altérer les structures protectrices (EEG et IRMf). Chez la souris, certaines techniques d'imagerie optique, comme l'imagerie calcique à large champ, peuvent être considérées comme non invasives, puisque les photons nécessaires à l'excitation et d'émission des rapporteurs d'activités traversent leur mince crâne sans nécessiter de craniotomie, tout en offrant un accès à l'activité neuronale avec une résolution spatio-temporelle élevée (Silasi *et al.*, 2016). En générale, chez l'humain, seules les méthodes strictement non invasives sont applicables, mais elles présentent des limites importantes, elles n'accèdent qu'indirectement à l'activité neuronale (via des signaux hémodynamiques, électriques de surface ou magnétiques) et souffrent d'un compromis entre résolution spatiale et temporelle, réduisant leur précision dans l'étude des microcircuits. Cette complémentarité méthodologique justifie le recours aux modèles murins pour l'exploration mécanistique fine, tout en garantissant la validité translationnelle des résultats par l'étude non invasive chez l'humain.

### **2.2.1. Imagerie de la réponse neuronale**

L'étude des fonctions et de la structure du cerveau peut se faire sur trois niveaux fonctionnels: microscopique, mésoscopique et macroscopique. Chacune de ces échelles présente ses avantages et limitations, principalement définis par la résolution spatiale qu'elle permet d'obtenir.

L'échelle microscopique, obtenue en outre via la microscopie multiphoton ou l'électrophysiologie, permet d'observer l'activité fonctionnelle *in vivo* de neurones à l'échelle unitaire (Wang, Dey, *et al.*, 2022; Yildirim *et al.*, 2019), ainsi que leurs connexions synaptiques (Chen *et al.*, 2021; Wertz *et al.*, 2015). Ces approches offrent une résolution spatiale subcellulaire ( $\sim 0,5\text{--}1\ \mu\text{m}$ ) et une résolution temporelle milliseconde, idéale pour suivre la dynamique des potentiels d'action. Toutefois, elles restent limitées à des champs d'observation restreints ( $\sim 1\ \text{mm}^2$ ), ce qui restreint leur application à l'étude de microcircuits locaux. Les multiélectrodes modernes permettent d'enregistrer simultanément l'activité de centaines de neurones et de reconstruire des connectomes fonctionnels locaux, tandis que les dispositifs multimicroscopes rendent possible l'imagerie parallèle dans plusieurs aires corticales. Malgré ces avancées, la technologie actuelle ne permet toujours pas d'obtenir une vision globale et simultanée de l'ensemble du cortex à ce niveau de résolution (Engel *et al.*, 2021).

L'échelle mésoscopique, en revanche, permet d'analyser la connectivité fonctionnelle des populations neuronales qui compose l'ensemble du réseau cérébral. Les techniques *in vivo* utilisées à cette échelle, telle que l'imagerie optique des signaux intrinsèques, permettent de segmenter ces populations neuronales en modules fonctionnels (Juavinett *et al.*, 2017; O'Connor *et al.*, 2022; Vanni & Murphy, 2014). Ces modules peuvent être définis à petite échelle, tels que les colonnes d'orientation et de dominance oculaire dans V1, les cartes tonotopiques du cortex auditif ou encore les champs de tonneaux des vibrisses dans le cortex somatosensoriels. À plus grande échelle, ils correspondent également à l'organisation en domaines sensoriels (visuel, auditif, somatosensoriel) ou moteurs, qui forment des unités corticales distinctes, mais interconnectées.

Ces approches offrent un compromis méthodologique idéal, bien que leur résolution spatiale ( $5\text{--}50\ \mu\text{m}$ ) ne permette pas de suivre l'activité individuelle des neurones, ces techniques permettent l'acquisition de l'activité sur un champ élargi ( $> 1\ \text{cm}^2$ ) et permet donc de fournir une vision intégrative de l'ensemble du cortex dorsal chez la souris (Cardin *et al.*, 2020), ou à l'exploration de régions spécifiques du cortex chez des organismes plus volumineux (Issa *et al.*, 2000; Nauhaus *et al.*, 2012). Cette échelle est donc particulièrement adaptée à l'étude de la plasticité cérébrale induite par la privation sensorielle, car elle permet d'examiner non seulement la réorganisation interne des modules visuels, mais aussi la redistribution fonctionnelle entre modules de modalités distinctes. Elle offre ainsi la capacité de relier les réorganisations locales à

la dynamique globale des réseaux corticaux distribués, tout en révélant une variabilité spatio-temporelle inaccessible aux approches macroscopiques (Engel et al., 2021). C'est précisément cette complémentarité, vision d'ensemble et spécificité populationnelle qui justifie le recours à l'échelle mésoscopique pour les travaux de connectivité fonctionnelle réalisés dans cette thèse.

Finalement, l'échelle macroscopique permet l'étude des interactions entre les différentes régions d'un cerveau complet de grande taille, tel que celui d'un primate non humain ou de l'humain. Cette échelle repose principalement sur des techniques d'imagerie non invasive, comme l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) ou l'électroencéphalographie (EEG), qui permettent d'explorer la dynamique des réseaux neuronaux à grande échelle (Sporns et al., 2005). L'IRMf offre une résolution spatiale de l'ordre de 500  $\mu\text{m}$  à 3 mm permettant ainsi de se rapprocher des techniques mésoscopiques en termes de finesse d'analyse. Toutefois, contrairement aux approches microscopiques et mésoscopiques qui sont limitées respectivement aux couches corticales et aux couches superficielles, l'IRMf permet une couverture cérébrale en profondeur, rendant possible l'étude de l'activité fonctionnelle, ainsi que la connectivité entre différentes aires corticales et sous-corticales (Engel et al., 2021).

### **2.2.2. Couplage neurovasculaire et signaux hémodynamiques**

L'activation d'une population neuronale en réponse à une stimulation entraîne une augmentation du métabolisme cérébral, nécessitant un apport accru en énergie et en oxygène. Pour répondre à cette demande, une augmentation locale du volume et du débit sanguins est observée (Sokoloff *et al.*, 1977). De nombreuses études suggèrent que cette variation du flux sanguin repose sur des interactions complexes entre les neurones, les astrocytes et les cellules endothéliales du système vasculaire (Lecrux & Hamel, 2011). Les neurones contribuent à cette modulation du débit sanguin via la libération de glutamate, qui active les astrocytes et induit la production de médiateurs vasoactifs (Hoffmeyer *et al.*, 2007), de neuropeptides par les neurones GABAergiques, capable de moduler directement le tonus vasculaire et d'influencer la relâche d'oxyde nitrique (Kocharyan *et al.*, 2008) ou encore d'acétylcholine, dont l'action sur les cellules endothéliales stimule la production de NO et entraîne une vasodilatation locale (Vaucher & Hamel, 1995). L'activation neuronale serait ensuite détectée par les astrocytes, qui captent le glutamate libéré dans la fente synaptique via des récepteurs métabotropiques (Mishra *et al.*, 2016). Ce processus induit une augmentation transitoire du calcium intracellulaire astrocytaires, favorisant ainsi la dilatation des

afférences vasculaires (Petzold *et al.*, 2008). Par ailleurs, l'activité conjointe des neurones et des astrocytes entraîne une augmentation de la concentration de molécules vasoactives, telles que le monoxyde d'azote (Stefanovic *et al.*, 2007) et le dioxyde de carbone (Hosford *et al.*, 2022), modulant également le diamètre des capillaires sanguins dans la région corticale activée. Ces mécanismes modulateurs induisent une augmentation du flux sanguin autour de la zone d'activation, apparaissant entre 2 et 5 secondes après l'activation neuronale (Chen *et al.*, 2014; Sheth *et al.*, 2005). L'influence de l'activité neuronale sur la réponse vasculaire s'étend sur une distance de 100 à 175  $\mu\text{m}$  autour du site d'activation (Vazquez *et al.*, 2014).

Cette modulation du débit sanguin cérébral induit l'augmentation locale de la concentration en hémoglobine (Malonek *et al.*, 1997). En revanche, les veines, ayant un rôle plus passif dans la régulation vasculaire, ne subissent pas cette altération dépendante de l'activité neuronale et ne s'adaptent pas immédiatement à cette brusque augmentation du volume sanguin (Kim *et al.*, 2007). L'augmentation de l'hémoglobine totale (HbT) induite par la vasodilatation des artérioles modifie le ratio entre l'hémoglobine oxygénée (HbO) et l'hémoglobine réduite (HbR) (Villringer *et al.*, 1993). Cette variation résulte de la réduction des besoins en oxygène après l'activation neuronale, tandis que le système veineux n'étant pas influencé par l'activité neuronale ralentit la diminution du flux sanguin, empêchant une réduction rapide de l'apport en oxygène (Drew, 2019). Ce phénomène, connu sous le nom de réponse hémodynamique, est considéré comme une mesure indirecte de l'activation neuronale, car il reflète les conséquences de l'activité des neurones plutôt que leur activité propre. De nombreuses techniques reposent sur cette modification du ratio HbO/HbR, telles que l'IRMf et, spécifiquement pour cette thèse, l'imagerie optique des signaux intrinsèques.

Le principe de l'imagerie optique des signaux intrinsèques repose sur le fait que l'hémoglobine est le principal absorbant dynamique des longueurs d'onde 570 et 625 nm dans le cortex (Frostig *et al.*, 1990). Le changement de conformation de cette protéine en fonction de son état d'oxygénation entraîne une variation de l'absorption de la lumière dans les tissus et donc une modification de la réflectance du tissu pour ces longueurs d'onde. Ainsi, il est possible d'utiliser une longueur d'onde où la différence d'absorption entre les deux états d'hémoglobine est mesurable, généralement 625 nm, qui représente la variation de concentration de l'HbR. Cette valeur peut être comparée avec une deuxième longueur d'onde, généralement 570 nm, où les deux

formes d'hémoglobines présentent la même absorption, le point isobestique (Vanzetta *et al.*, 2005). Il a été démontré que, en mesurant les fluctuations de réflectance de lumière à la surface du cortex, il est possible de déduire les variations de concentration d'HbR et d'HbO à partir de plusieurs longueurs d'onde (Grinvald *et al.*, 1986). Cela est possible grâce à la version modifiée de la loi de Beer-Lambert, qui décrit l'absorption de la lumière par un tissu en fonction de la longueur d'onde, de la concentration des substances absorbantes et de leurs coefficients d'extinction (Wang & Wu, 2007).

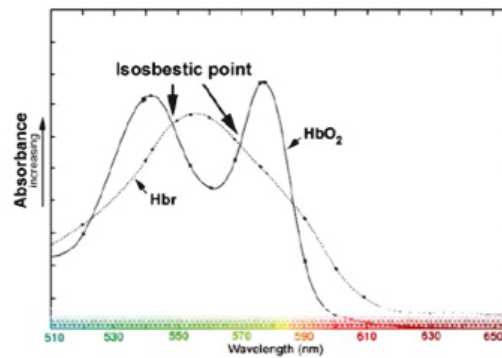


**Figure 9 Spectres d'absorption de l'hémoglobine oxygénée (HbO) et désoxygénée (HbR).**

Cette figure illustre les spectres d'absorption optique respectifs de l'hémoglobine oxygénée et de l'hémoglobine réduite, principaux chromophores responsables de la modulation du signal hémodynamique dans le cortex. Les deux formes présentent des profils spectraux distincts. Les points isobestiques correspondent aux longueurs d'onde où les deux courbes se superposent, indiquant une absorption identique, quelle que soit l'oxygénation sanguine. Ces longueurs d'onde servent de références spectrales dans les techniques d'imagerie hémodynamique et l'imagerie optique intrinsèque, permettant de distinguer les variations relatives en HbO et HbR associées à l'activité neuronale et au couplage neurovasculaire (Provenance de la figure: Sheth et al., 2005).

### 2.2.3. Imagerie calcique à large champ

L'imagerie calcique à large champ constitue une approche particulièrement adaptée pour explorer la dynamique des réseaux corticaux à l'échelle mésoscopique. Contrairement aux techniques microscopiques limitées à de petits champs d'observation, elle permet d'acquérir simultanément des signaux calciques sur l'ensemble du cortex dorsal chez la souris, avec une

résolution spatio-temporelle compatible avec l'analyse de la connectivité fonctionnelle (Cardin et al., 2020; Vanni & Murphy, 2014). Cette méthode repose sur l'utilisation d'indicateurs calciques génétiquement codés (GECIs), qui transforment les variations intracellulaires de calcium en un signal fluorescent mesurable (Miyawaki *et al.*, 1997; Redolfi *et al.*, 2021).

Le calcium intracellulaire joue un rôle fondamental dans la physiologie neuronale. Il pénètre dans le cytoplasme par l'ouverture des canaux voltage-dépendants et ionotropiques, déclenchant la libération de neurotransmetteurs au niveau des terminaisons synaptiques. Dans les compartiments somato-dendritiques, il participe à l'intégration synaptique et aux phénomènes de plasticité à long terme, en activant des cascades de signalisation intracellulaire. Le calcium peut également être libéré à partir des réserves internes du réticulum endoplasmique via les récepteurs IP<sub>3</sub> et ryanodine. En raison de ce rôle central dans la neurotransmission et la plasticité, ses fluctuations constituent un marqueur privilégié de l'activité neuronale (résumé dans : Berridge *et al.*, 2003; Ghosh & Greenberg, 1995; Redolfi et al., 2021).

#### **2.2.3.1. Rapporteur calcique GCaMP6s**

Les indicateurs calciques de la famille GCaMP6 (Chen *et al.*, 2013) reposent sur une protéine chimérique composée d'une GFP circulairement permutée (cpGFP), d'une calmoduline (CaM) et du peptide M13. La cpGFP est sensible aux contraintes structurelles induites par la liaison du calcium. La CaM, placée en amont, possède la capacité d'interagir avec le calcium cytosolique, lorsqu'elle est saturée, elle interagit avec le peptide M13 situé en aval de la cpGFP. Cette interaction entraîne une altération de la structure de la cpGFP, modifiant la conformation du chromophore et lui permettant d'être excité par des photons spécifiques puis de réémettre un signal fluorescent (Nakai *et al.*, 2001). L'excitation à 488 nm induit donc une émission à 509 nm, directement corrélée avec le gradient intracellulaire de calcium.

Plusieurs variantes de l'indicateur GCaMP6 existent, démontrant chacun leurs propriétés particulières. Le GCaMP6f, plus rapide, présente des temps de montée et de décroissance de l'ordre de dizaines de millisecondes, adaptés à la détection des potentiels d'action isolés, mais limités par une amplitude de fluorescence plus faible. Le GCaMP6s, au contraire, se caractérise par une cinétique plus lente, avec une demi-montée d'environ 100 à 150 ms et une décroissance d'une seconde, mais une amplitude  $\Delta F/F$  environ deux fois plus élevée (Chen et al., 2013). Cette



dynamique confère au signal une fonction d'intégration temporelle, qui, loin de constituer une contrainte, représente un avantage pour l'étude des fluctuations lentes et coordonnées caractéristiques de l'activité corticale spontanée et de la connectivité fonctionnelle mésoscopique (Vanni *et al.*, 2017). Dans le cadre de cette thèse, les propriétés du GCaMP6s sont exploitées pour l'analyse des oscillations lentes qui reflètent de manière robuste la coordination neuronale à grande échelle (Palva & Palva, 2018).

### 2.2.3.2. Correction hémodynamique

Le signal fluorescent enregistré reste sensible aux variations hémodynamiques liées à l'activation neuronale. Les modifications du débit et de l'oxygénation sanguins influencent l'absorbance tissulaire aux longueurs d'onde d'excitation et d'émission du GCaMP6s. Pour minimiser cet effet, nous avons traité nos données d'activité corticale avec une correction hémodynamique multicanal pixel-par-pixel selon le modèle proposé par Valley *et al.* (2020). Cette technique repose sur l'acquisition de la réflectance à une longueur d'onde à 577 nm, située près d'un point isobestique de l'hémoglobine, où HbO et HbR présentent une absorption identique, et à une longueur d'onde à 630 nm, sensible aux variations d'oxygénation (Frostig *et al.*, 1990). À partir de ces mesures, la loi de Beer-Lambert modifiée est linéarisée et appliquée pixel-par-pixel sous forme d'une régression multicanal, permettant d'estimer les contributions relatives de HbO et HbR et de reconstruire l'absorbance parasite attendue aux longueurs d'onde du GCaMP6s (Valley *et al.*, 2020).

Le signal corrigé est obtenu en soustrayant de la variation relative de fluorescence les contributions linéaires des variations relatives des signaux des deux autres longueurs d'onde (577 nm et 630 nm). Cette approche de régression linéaire tient compte des différences optiques locales et permet d'isoler l'activité calcique neuronale des fluctuations hémodynamiques.

$$f(x, y, t) = \frac{\Delta I_{488 \text{ nm}}(x, y, t)}{I_{488 \text{ nm}}(x, y)} - S_{577 \text{ nm}}(x, y) \frac{\Delta I_{577 \text{ nm}}(x, y, t)}{I_{577 \text{ nm}}(x, y)} - S_{630 \text{ nm}}(x, y) \frac{\Delta I_{630 \text{ nm}}(x, y, t)}{I_{630 \text{ nm}}(x, y)}$$

Où,

***f(x, y, t): Fluorescence corrigée au pixel (x, y) à l'instant t.***



$\Delta I_{\lambda nm}(x, y, t)$ : *Variation d'intensité (fluorescence ou rétrodiffusion) à la longueur d'onde  $\lambda$ .*

$\overline{I_{\lambda nm}(x, y)}$ : *Moyenne temporelle de l'intensité à  $\lambda$ .*

$S_{\lambda nm}(x, y)$ : *Coefficient de régression associé à  $\lambda$*

### 2.2.3.3. Régression du signal global

Même après correction hémodynamique, le signal calcique peut encore être influencé par des fluctuations corticales globales d'origine systémique, telles que la respiration, le rythme cardiaque ou les variations métaboliques générales (Biswal *et al.*, 1996). Ces composantes introduisent une variance commune à l'ensemble du cortex et risquent de biaiser les mesures de connectivité fonctionnelle en augmentant les forces de corrélations interrégionales indépendamment de l'activité neuronale. Cette problématique a été résolue par le développement de l'algorithme de régression du signal global (Global Signal Regression, GSR). Cette méthode consiste à calculer le signal moyen de l'ensemble du champ cortical et à le soustraire des signaux locaux afin de réduire cette variance non spécifique (Macey *et al.*, 2004). Bien que ce traitement puisse soustraire une composante neuronale et générer des anti-corrélations artificielles (Scholvinck *et al.*, 2010), il est couramment employé en IRMf et en imagerie optique (Murphy & Fox, 2017; Turley *et al.*, 2017). Comme Scholvinck *et al.* (2010) ont montré que la composante neuronale du signal global ne représente qu'environ 10 % de sa variance, indiquant que la majeure partie des fluctuations supprimées correspond à des variations non neuronales, nous avons choisi de conserver cette approche afin de réduire l'influence des fluctuations systémiques et de garantir la robustesse de nos résultats avec la littérature.

$$R_{(x,y)}(t) = S_{(x,y)}(t) - \beta_{(x,y)}g(t) \text{ où } \beta_{(x,y)} = \frac{Cov(S_{(x,y)}(t), g(t))}{Var(g(t))} \text{ et } g(t) = \frac{1}{N} \sum_{(x,y)=1}^N S_{(x,y)}(t)$$

Où,

$R_{(x,y)}(t)$ : *Signal corrigé du pixel  $(x, y)$  au temps  $t$ .*

$S_{(x,y)}(t)$ : *Signal brute du pixel (x, y) au temps t.*

$\beta_{(x,y)}$ : *Coefficient de régression estimé par moindres carrés ordinaires, représentant la contribution du signal global au signal du pixel.*

$g(t)$ : *Signal global, moyenne spatiale de tout les pixels corticaux.*

$Cov(S_{(x,y)}(t), g(t))$ : *Covariance entre le signal du pixel et le signal global.*

$Var(g(t))$ : *Variance temporelle du signal global.*

$N$ : *Nombre de pixels corticaux.*

#### 2.2.3.4. Filtre passe-bande (0.01 – 0.1 Hz)

Après la correction hémodynamique et la régression du signal global, les séries temporelles ont été filtrées par un passe-bande 0.01–0.1 Hz afin d’isoler les oscillations infralentes (ISOs). Ce filtrage consiste à ne conserver que les oscillations lentes comprises dans cette plage fréquentielle, tout en éliminant les fréquences très basses (<0.01 Hz), généralement associées à des variations instrumentales ou à des modifications métaboliques globales de longue durée (Bianciardi *et al.*, 2009). Cette étape permet de stabiliser la ligne de base en réduisant le bruit électronique et d’analyser les dynamiques lentes physiologiquement significatives. Ce choix est cohérent avec la littérature en IRMf de repos et en imagerie calcique, où la bande 0.01–0.1 Hz est reconnue pour maximiser la détection des réseaux fonctionnels et refléter la connectivité de repos à large échelle (Biswal *et al.*, 1996; Cordes *et al.*, 2001).

Les oscillations infralentes (<0.1–1 Hz) jouent un rôle essentiel dans la coordination et la synchronisation des réseaux corticaux au repos, en modulant les interactions dynamiques entre régions corticales et sous-corticales. Elles participent ainsi à la formation de réseaux de connectivité cérébrale stables et à la cohérence fonctionnelle des réseaux de repos (Neske, 2015; Picchioni *et al.*, 2011; Watson, 2018). Ces dynamiques lentes présentent une analogie forte avec les patrons d’activation évoqués lors de stimulations sensorielles ou cognitives, suggérant leur rôle dans le maintien et l’entretien spontané de ces voies d’activité (Monto *et al.*, 2008). Elles sont également intimement liées à la dynamique du réseau du mode par défaut, considéré comme l’état de référence intrinsèque de l’activité cérébrale (Raichle *et al.*, 2001). Ce réseau, comprenant les

cortex préfrontaux, pariétaux, temporaux et l'hippocampe, présente des interactions cohérentes et récurrentes dans la même bande fréquentielle que les ISOs, soulignant leur contribution au maintien fonctionnel et à la coordination temporelle de ses principales composantes (Greicius *et al.*, 2003; Picchioni *et al.*, 2011; Vincent *et al.*, 2007).

En résumé, l'utilisation du GCaMP6s exprimé dans des populations neuronales, associée à une correction hémodynamique multicanal et à une régression du signal global, permet d'extraire des signaux calciques spécifiquement corrigés des composantes physiologiques non neuronales. Ce traitement post-acquisition fournit des mesures fiables et adaptées à l'étude de l'activité spontanée corticale et de la connectivité fonctionnelle mésoscopique. Le filtrage passe-bande (0.01–0.1 Hz) assure la conservation des oscillations infralentes, essentielles à la synchronisation corticale, à la cohérence du réseau du mode par défaut et à la continuité fonctionnelle des réseaux de repos. Ce choix méthodologique est particulièrement adapté à notre objectif, qui vise à comparer les réseaux d'activité spontanée corticale entre individus présentant différents statuts visuels et entre populations neuronales distinctes. En ciblant ces dynamiques lentes, nous analysons la composante la plus stable et intégrative de la dynamique corticale, celle qui soutient l'établissement, le maintien et la coordination des réseaux fonctionnels à grande échelle.

### **2.3. Utilisation de vecteurs viraux pour la transduction *in vivo***

L'utilisation de vecteurs viraux non replicatifs est un outil essentiel en neurosciences qui permet de transduction *in vivo* d'une séquence d'ADN spécifique (Washbourne & McAllister, 2002). Ces particules virales modifiées recrutent alors la machinerie transcriptionnelle et traductionnelle de la cellule cible pour permettre l'expression ciblée de diverses protéines d'intérêts, tels que des protéines reporteuses (GFP et GCaMP6s) ou effectrices (opsines et DREADDs), essentielles à l'étude fonctionnelle et structurelle, ainsi que la manipulation de la circuiterie neuronale (Haggerty *et al.*, 2020; Luo *et al.*, 2018; Minetti, 2024).

Parmi les vecteurs viraux les plus utilisés pour la livraison génique *in vivo*, le virus adénoassocié (AAV) est d'intérêt particulier de par sa faible cytotoxicité, son efficacité lors de la transduction et son expression stable à long terme dans les neurones ciblés (Peel & Klein, 2000). Toutefois, ces vecteurs viraux présentent deux principales limitations : d'une part, l'expression de la protéine recombinante ne commence qu'après un délai d'environ deux semaines post-infection

; d'autre part, la taille maximale de l'insertion est limitée à environ 5 kb, ce qui limite la taille des séquences d'ADN insérées (Washbourne & McAllister, 2002). Alors qu'une injection stéréotaxique intracérébrale, généralement employée avec ces vecteurs, permet une infection localisée des neurones, nos besoins nécessitaient une approche permettant plutôt une infection uniforme sur l'ensemble du cortex. Nous avons donc opté pour le sérotype AAV-PHP.eB, une variante dérivée de l'AAV9, optimisée pour une transduction efficace du système nerveux central. Ce sérotype traverse plus efficacement la barrière hématoencéphalique que les AAV5 et AAV9 (Chan, Jang, et al., 2017; Pietersz *et al.*, 2021) et peut donc être administré par voie vasculaire et, à l'aide de l'utilisation de promoteurs spécifiques, permettre une transduction préférentielle des neurones (Radhiyanti *et al.*, 2021). De plus, l'efficacité de la transduction par ce sérotype fut démontrée dans les souris C57Bl/6J et les souris DBA (Matsuzaki *et al.*, 2019), qui servent de base génétique aux souris ZRDBA qui peut exprimer un phénotype voyant ou anophtalme.

Afin de cibler spécifiquement différentes populations neuronales et d'observer l'activité corticale propre à chacune, nous avons ciblé l'expression de la protéine reportrice GCaMP6s sous le contrôle de différents promoteurs. Ces séquences d'ADN, situées en amont des gènes, facilitent le recrutement de la machinerie transcriptionnelle cellulaire (Bansal *et al.*, 2014). Leur interaction avec des facteurs de transcription et des éléments régulateurs, retrouvés uniquement dans certains types de cellules, joue un rôle essentiel dans la spécificité de l'expression génique, permettant un ciblage précis des sous-types neuronaux (Luo *et al.*, 2008). Leur de ce projet de recherche, nous avons ciblé trois différentes populations neuronales à l'aide des promoteurs suivants :

### **2.3.1. Ciblage de l'ensemble des neurones**

Enfin de ciblé l'ensemble de la population pan-neuronal, le promoteur hSyn fut sélectionné. Ce promoteur, qui mesure environ 480 paires de bases, est particulièrement adapté aux contraintes de taille imposées par l'utilisation des vecteurs viraux AAVs. Il permet l'expression de synapsine 1, une protéine associée aux vésicules synaptiques dans les neurones et est donc largement utilisé pour obtenir une expression spécifique aux neurones du système nerveux central (McLean *et al.*, 2014), avec une forte préférence pour les neurones corticaux excitateurs et inhibiteurs (Nathanson *et al.*, 2009). Il offre une expression neuronale plus spécifique que les promoteurs ubiquitaires comme CMV ou CAG et présente une très faible activité dans les cellules gliales (Nieuwenhuis *et*

*al.*, 2021). Nous avons utilisé ce promoteur pour cibler l'ensemble des neurones corticaux (excitateurs et inhibiteurs).

### **2.3.2. Ciblage des populations inhibitrices**

Pour cibler les populations de neurones inhibiteurs, le mini promoteur mDLX fut choisi. Les promoteurs de la famille Dlx sont spécifiques aux interneurons GABAergiques qui dérivent des éminences ganglionnaires et migrent vers le néocortex (Anderson *et al.*, 1999). Les gènes Dlx5 et Dlx6 sont exprimés dans ces interneurons, en particulier dans ceux exprimant la parvalbumine, tant dans le cortex en développement que chez l'adulte (Wang *et al.*, 2010). Toutefois, les promoteurs Dlx ont d'une taille d'environ 1,5 à 2 kb, ce qui est trop long pour être intégré directement dans des vecteurs AAV avec le transgène GCaMP6s. Pour cette raison, le promoteur mDLX, une version modifiée des promoteurs Dlx5/6, a été développé. Ce mini-promoteur, réduit à environ 500 à 600 paires de bases, permet de respecter les contraintes de taille des AAV tout en maintenant une expression spécifique aux interneurons GABAergiques (Dimidschstein *et al.*, 2016). Nous avons utilisé ce promoteur pour cibler spécifiquement la population inhibitrice corticale.

### **2.3.3. Ciblage des populations excitatrices**

Finalement, afin d'exprimer le rapporteur calcique dans la population neuronale excitatrice, le promoteur Thy1 fut choisi. Ce promoteur permet l'expression d'une glycoprotéine de la famille des immunoglobulines impliquée dans la signalisation neuronale et les interactions cellulaires (Morris, 1985). En se liant à l'intégrine  $\alpha v \beta 3$  des astrocytes, elle favorise leur adhésion et influence la croissance neuronale (Avalos *et al.*, 2002; Leyton & Hagood, 2014), jouant ainsi un rôle essentiel dans la communication entre neurones et astrocytes (Barker & Hagood, 2009). Ce promoteur cible préférentiellement les neurones pyramidaux des couches 2/3 et 5 du cortex, ainsi que les neurones corticospinaux (Porrero *et al.*, 2010). Son utilisation pour exprimer des protéines fluorescentes et des indicateurs calciques en a fait un outil clé pour l'imagerie neuronale *in vivo* (Chen *et al.*, 2013). Puisqu'un modèle de souris C57Bl/6J transgénique exprimant le rapporteur calcique GCaMP6s sous ce promoteur est déjà largement utilisé (Dana *et al.*, 2014) et que les niveaux de fluorescence observés entre les souris PhP.eB-GCaMP6s et Thy1-GCaMP6s semblent comparables (Michelson

*et al.*, 2019), nous avons utilisé cette approche plutôt que la transduction par vecteur viral pour la population neuronale excitatrice.

Cette combinaison de vecteurs AAV et de promoteurs neuronaux permet un ciblage précis de sous-populations corticales distinctes soit : pan-neuronal (AAV-hSyn), inhibitrice (AAV-mDLX) et excitatrice (transgène sous Thy1) optimisant ainsi l'expression d'indicateurs calciques dans les études fonctionnelles du cerveau.

## **2.4. Fondements théorique et méthodologique de l'analyse de connectivité cérébrale**

Dans le cadre de cette thèse, nous examinons les réorganisations des réseaux corticaux fonctionnels chez des modèles murins voyants, énucléés à la naissance et aveugles congénitaux appliqués à l'échelle mésoscopique. En modélisant les connectomes fonctionnels sous forme de graphes, nous avons quantifié l'impact de la privation visuelle précoce sur l'architecture topologique fonctionnelle du cortex murin, en termes d'intégration, de ségrégation et de centralité fonctionnelle.

Le développement de la théorie des graphes remonte au XVIII<sup>e</sup> siècle, avec le problème des ponts de Königsberg, posé par le mathématicien Leonhard Euler. Ce problème consistait à déterminer s'il était possible de parcourir, une seule fois chacun, les sept ponts reliant différentes portions de terre de la ville de Königsberg, sans en traverser aucun deux fois (chemin Eulérien). Euler proposa une solution en représentant les terres comme des nœuds et les ponts comme des arêtes, établissant ainsi une représentation abstraite du problème sous forme de graphe. Il démontra que le parcours souhaité était impossible, car tous les nœuds présentaient un degré (ou nombre de connexions) impair. Ce travail constitue la première formalisation de la théorie des graphes en s'intéressant à la structure et à la distribution des liens (connexions) entre les éléments (nœuds) d'un réseau plutôt que par le positionnement physique de ces éléments (Fornito *et al.*, 2016).

Introduite en neuroscience au début des années 2000 par les travaux de Sporns, Tononi et Bullmore, cette approche permet d'établir une représentation topographique du connectome cérébrale sous forme de schéma composé de nœuds, qui représentent des régions cérébrales, et d'arêtes, qui illustrent les connexions structurelles ou fonctionnelles entre ces régions (Bullmore & Sporns, 2009; Sporns, 2010; Sporns *et al.*, 2007; Tononi & Sporns, 2003). Elle fut initialement

appliquée à l'analyse de réseaux structuraux provenant de traçage anatomique ou de l'imagerie par diffusion (Oldham & Fornito, 2019), mais elle est désormais bien établie dans l'étude des réseaux fonctionnels cérébraux, notamment via l'activité issue de l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle au repos (Bauer et al., 2017; Misic *et al.*, 2016), et peut également être appliquée à l'imagerie calcique à larges champs (O'Connor et al., 2022) comme le démontre également cette thèse.

L'analyse fonctionnelle au repos permet d'établir une représentation de l'activité cérébrale spontanée via des mesures topologiques telles que le degré des nœuds, leur force de connexion, leur centralité dans le réseau ou le module fonctionnel, leur modularité ou encore leur efficacité à transmettre leur information à travers le réseau. Ces mesures permettent de comparer quantitativement l'organisation des réseaux cérébraux à travers différentes populations, stades développementaux, ou capacité sensorielle, par exemple dans des contextes de privation sensorielle tels que la cécité congénitale ou acquise précocement.

#### **2.4.1. Approche méthodologique pour l'établissement des graphes**

La construction d'un réseau fonctionnel cérébral débute par l'établissement d'une matrice de connectivité fonctionnelle, qui quantifie, pour chaque paire de régions d'intérêt (ROIs), la similarité temporelle de leur activité neuronale spontanée, généralement évaluée à l'aide du coefficient de corrélation de Pearson. Les ROIs ont été définis à partir des coordonnées obtenues à partir de l'atlas fonctionnel du *Allen Brain Institute*, permettant une délimitation standardisée avec la littérature récente pour le modèle de souris C57Bl/6J (Oh et al., 2014). Pour chaque région, l'activité fonctionnelle au repos peut être estimée en calculant la moyenne temporelle du signal spontané à travers tous les pixels inclus dans les ROIs correspondantes. La matrice de connectivité résultante reflète un ensemble continu de valeurs de corrélation, démontrant aussi bien les associations fortes que faibles entre ROIs. Afin de restreindre l'analyse aux interactions fonctionnelles les plus biologiquement significatives, un seuil de corrélation a été appliqué, conduisant à la construction d'une matrice d'adjacence (Fornito et al., 2016).

Pour l'établissement des matrices d'adjacence, il est d'abord nécessaire de déterminer si l'objectif consiste à évaluer un lien de corrélation ou de causalité entre les différentes régions constituant le réseau. Ainsi, ces matrices peuvent être dirigées ou non dirigées, selon la nature de

la relation entre les nœuds. Dans une matrice d'adjacence non dirigée, la connectivité entre deux régions est considérée comme réciproque, c'est-à-dire que la force de la connexion de la région  $i$  vers la région  $j$  est identique à celle de  $j$  vers  $i$ . Ce type de matrice est approprié lorsque les mesures de connectivité, comme la corrélation de Pearson, puisqu'il s'agit d'une mesure symétrique entre les 2 nœuds (le coefficient de Pearson entre  $i \rightarrow j$  égale le coefficient de Pearson entre  $j \rightarrow i$ ). À l'inverse, une matrice d'adjacence dirigée permet de décrire des relations asymétriques, dans lesquelles la direction de l'influence entre deux régions est explicitement prise en compte. Ce type de matrice est typiquement utilisé dans les analyses de connectivité effective, comme celles fondées sur la causalité de Granger, où le coefficient estimé pour  $i \rightarrow j$  diffère de celui obtenu pour  $j \rightarrow i$ ).

Plusieurs approches permettent de générer les matrices d'adjacence en annulant les valeurs de connectivité ne satisfaisant pas les critères préétablis. Inversement, les connexions répondant à ces critères reçoivent la valeur 1 lorsque la force de connectivité n'est pas prise en considération, conduisant à la formation d'une matrice d'adjacence binaire (constituée de 0 et de 1). Il est toutefois possible de conserver l'intensité des connexions, aboutissant alors à une matrice d'adjacence pondérée (composée de 0 et de valeurs de connectivité supérieures ou égales au seuil défini par l'étude). Ainsi, chacune des valeurs non nulles est représentée dans le graphe par la présence d'un lien entre deux régions.

Trois approches principales peuvent être employées pour définir le critère de seuil déterminant la présence d'un lien entre deux régions. La première repose sur un seuillage pondéré, consistant à fixer un seuil prédéfini pour la valeur de corrélation, par exemple en conservant uniquement les coefficients de Pearson supérieurs ou égaux à 0,3. Ce seuil est censé refléter la force minimale de connectivité considérée comme biologiquement significative, généralement comprise entre 0,20 et 0,40. Cette méthode présente l'avantage d'être simple à appliquer et à interpréter et permet d'observer les modifications de la densité de liens entre les régions composant le réseau. Toutefois, le choix de ce seuil demeure arbitraire et peut introduire un biais méthodologique. De plus, la structure du réseau obtenu dépend fortement de la valeur retenue, ce qui peut compromettre la comparabilité entre individus ou groupes et conduire à l'exclusion de connexions potentiellement pertinentes dont la valeur se situe légèrement en dessous du seuil.

La deuxième approche repose sur un seuillage statistique, où seules les connexions dont la force est significativement différente de zéro sont conservées selon un niveau de signification



prédéfini (par exemple  $p < 0,05$ ). Cette méthode repose sur une base statistique rigoureuse et limite les faux positifs. Néanmoins, dans les réseaux comportant un grand nombre de régions, il est nécessaire d'appliquer une correction pour comparaisons multiples, telle que la correction de Bonferroni, afin de contrôler le risque d'erreur de type I. Cette correction, bien que statistiquement robuste, tend à être très conservatrice et conduit souvent à la suppression d'un grand nombre de connexions, limitant ainsi la représentativité du réseau et sa connectivité globale.

Finalement, une troisième approche consiste à utiliser un seuillage basé sur une densité fixe du réseau, où l'on conserve un nombre ou un pourcentage constant de connexions correspondant aux valeurs de connectivité les plus élevées. Cette méthode garantit une densité identique entre les réseaux comparés et assure ainsi leur comparabilité structurelle, tout en maintenant la connectivité globale du graphe. Elle est particulièrement adaptée aux analyses topologiques, telles que l'étude de la modularité ou de la centralité. Cependant, le choix de la densité retenue reste également arbitraire et peut influencer la topologie du réseau. De plus, cette méthode peut conduire à la conservation de connexions faibles, mais proportionnellement incluses.

Une alternative au seuillage global consiste à appliquer un seuillage local, dans lequel le seuil est défini individuellement pour chaque nœud afin de préserver un nombre minimal de connexions. Cette approche permet de garantir que chaque région reste connectée au reste du réseau, évitant ainsi la fragmentation du graphe qui peut survenir lorsque des seuils globaux trop stricts sont appliqués. Le seuillage local est particulièrement pertinent dans les réseaux cérébraux où la distribution des forces de connectivité varie entre régions, car il préserve la connectivité minimale de chaque nœud tout en assurant la cohérence topologique du réseau. Cette méthode permet ainsi de maintenir l'intégrité globale du graphe et d'obtenir une représentation plus stable et biologiquement significative des interactions fonctionnelles.

L'utilisation du coefficient de corrélation de Pearson a été privilégiée pour caractériser la connectivité fonctionnelle spontanée entre les aires corticales. En imagerie calcique à large champ utilisant le rapporteur GCaMP6s, la cinétique lente du traceur induit un lissage temporel du signal neuronal (Chen et al., 2013), rendant difficile l'estimation fiable des décalages temporels requis pour les analyses de causalité, telle que la causalité de Granger, appliquée à l'activité spontanée. Cette intégration temporelle tend par ailleurs à densifier artificiellement les graphes dirigés. De plus, la causalité de Granger repose sur des hypothèses strictes de stationnarité et de faible

corrélation du bruit, rarement satisfaites dans les signaux calciques spontanés, et demeure fortement influencée par les sources communes et les composantes globales d'origine hémodynamique. Pour ces raisons, une matrice d'adjacence non dirigée a été retenue.

L'analyse pondérée a été privilégiée afin de conserver l'information sur la force des connexions fonctionnelles entre les régions corticales. Contrairement aux matrices binaires, qui réduisent la connectivité à la seule présence ou absence de lien, les matrices pondérées préservent la variabilité des coefficients de corrélation et reflètent plus fidèlement la richesse des interactions fonctionnelles. Cette approche permet d'examiner les altérations subtiles de la force des liens au sein du réseau, particulièrement pertinentes dans l'étude des dynamiques neuronales spontanées, où la distinction entre connexions fortes et faibles revêt une signification biologique. En outre, l'utilisation de matrices pondérées limite les biais introduits par le choix arbitraire d'un seuil unique et favorise une représentation plus continue et physiologiquement réaliste de la connectivité cérébrale.

Un seuillage global a été retenu plutôt qu'un seuillage local, le modèle murin présentant un réseau de connectivité intrinsèquement dense (Ypma & Bullmore, 2016), caractéristique d'une organisation proche d'un réseau très interconnecté. Dans ce contexte, le risque de fragmentation du graphe fonctionnel est faible, rendant l'application d'un seuillage local moins nécessaire.

Dans l'étude 1 (chapitre 3), un seuillage pondéré a été appliqué afin d'examiner les variations de densité du réseau entre différentes lignées de souris et selon le statut visuel. Cette approche permet de préserver l'information sur l'intensité des interactions fonctionnelles et de détecter plus finement les différences globales d'organisation du réseau cortical. Dans l'étude 2 (chapitre 4), un seuillage basé sur une densité fixe a été utilisé pour comparer les altérations de connectivité entre deux statuts visuels au sein de populations neuronales distinctes (pan-neuronale, excitatrice et inhibitrice). Ce choix vise à garantir une comparabilité topologique entre les réseaux, indépendamment des variations globales de densité observées dans l'étude 1, et à mettre en évidence les modifications structurelles spécifiques à chaque population neuronale.

### 2.4.2. Mesures globales du réseau

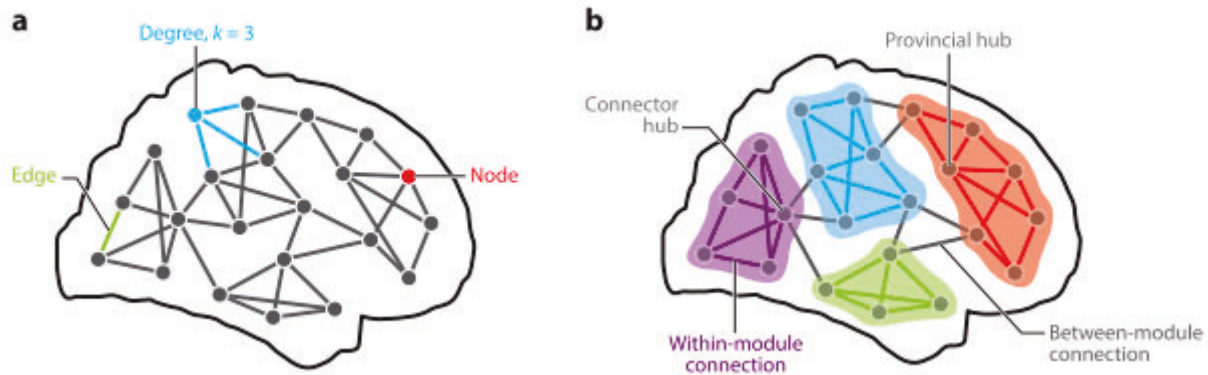


**Figure 10** Représentation schématique d'un réseau cérébral et terminologie de base en théorie des graphes.

Les réseaux cérébraux peuvent être modélisés sous la forme d'un ensemble de nœuds (*Nodes*), représentant des régions anatomiques ou fonctionnelles, reliés entre eux par des arêtes (*Edges*), correspondant aux connexions structurales ou fonctionnelles. Le degré d'un nœud (*Degree*) désigne le nombre de connexions qu'il entretient avec les autres nœuds du réseau. Les réseaux peuvent être décomposés en modules ou communautés, regroupant des nœuds présentant une connectivité interne dense et des liaisons plus faibles entre modules. Certains nœuds, hautement connectés, agissent comme des hubs: ils peuvent être soit provinciaux, en connectant principalement des nœuds au sein d'un même module, soit connecteurs, en reliant des modules distincts et en assurant la communication intégrative à l'échelle du réseau global (Provenance de la figure: Sporns & Betzel, 2016).

En analysant ces mesures globales du réseau, nous visons à documenter comment une privation sensorielle précoce remodèle l'organisation et l'efficacité des réseaux corticaux. Ensemble, ces mesures offrent une vision multidimensionnelle de la réorganisation du réseau, nous permettant d'identifier comment la privation sensorielle influence à la fois l'intégration et la ségrégation au sein de l'architecture corticale.

L'efficacité globale (EGlob) (Rubinov & Sporns, 2010) quantifie la capacité du réseau à transmettre l'information entre toutes les paires de régions cérébrales. Des valeurs élevées indiquent une communication fluide entre les différents nœuds via des chemins courts, donc avec peu de régions intermédiaires. Biologiquement, il s'agit d'un indice de la capacité des régions cérébrales à coordonner rapidement leur activité lors d'intégration sensorielle ou cognitive.

$$E_{Glob} = \frac{1}{N(N-1)} \sum_{i \neq j} \frac{1}{l_{ij}}$$

***N* : Nombre total de noeuds dans le réseau**

***l<sub>ij</sub>* : Plus court chemin entre deux noeuds**

La densité (D) du réseau (Rubinov & Sporns, 2010) évalue le ratio entre le nombre de connexions réelles par rapport au nombre de connexions possibles dans le réseau. Biologiquement, une densité élevée reflète une forte interdépendance fonctionnelle entre les régions cérébrales, ce qui suggère une redondance des chemins de communication et une accessibilité généralisée de l'information.

$$D = \frac{K}{(C^2 - C)/2}$$

***C* : Nombre de connexion possible dans le réseau**

***K* : Nombre de connexion réelles dans le réseau**

La force globale (F<sub>Glob</sub>) (van den Heuvel & Sporns, 2011) correspond à la somme des poids de toutes les connexions présentes dans le réseau fonctionnel. Biologiquement, une force globale élevée reflète une robustesse accrue du réseau, permettant une meilleure capacité fonctionnelle à soutenir et à transmettre efficacement l'information entre les différentes régions cérébrales, par des connexions fortement corrélées.

$$F_{Glob} = \sum F_i$$

***F<sub>i</sub>* : Poids des connexions entrant dans le noeud**

Enfin, la modularité de Louvain (M) (Blondel *et al.*, 2008) évalue le degré d'organisation fonctionnelle communautaire. Une modularité élevée démontre que des groupes de nœuds sont plus densément connectés entre eux qu'avec le reste du réseau. Biologiquement, cette mesure reflète la ségrégation fonctionnelle des régions cérébrales en sous-réseau spécialisé.

$$M = \frac{1}{2F_{Glob}} \sum_{ij} \left( w_{ij} - \frac{F_i F_j}{2F_{Glob}} \right) \delta(c_i, c_j)$$

$F_{Glob}$  : **Poids globale du réseau**

$F_i$  : **Poids globale du noeud**

$w_{ij}$  : **Poids de la connexion entre 2 noeuds**

$\delta(c_i, c_j)$  : Fonction delta de Kronecker, permet de sélectionner uniquement les noeuds d'un même module, **si les 2 noeuds proviennent d'un même module = 1, autrement = 0**

Dans le cadre de cette étude, chaque métrique a été sélectionnée afin de cibler une dimension l'organisation fonctionnelle du réseau cortical global suivant la privation visuelle précoce. L'efficacité globale et la force globale ont été utilisées pour évaluer la capacité du réseau cortical à maintenir une intégration fonctionnelle à grande échelle et de déterminer si la transmission et la synchronisation interrégionales sont affaiblies, renforcer ou redistribuées. La densité du réseau a été choisie pour détecter les modifications du nombre total de connexions fonctionnelles, évaluant ainsi une possible réduction des interactions visuelles ou une densification des liens provenant d'autres modalités sensorielles. Enfin, la modularité a été intégrée pour déterminer si les frontières entre les sous-réseaux fonctionnels deviennent plus diffuses ou si certains modules se spécialisent et s'isole davantage en réponse à la privation sensorielle.

### 2.4.3. Influence des Nœuds

En examinant l'influence des nœuds au sein du réseau, nous cherchons à identifier les modifications spécifiques des nœuds individuels consécutives à la privation sensorielle. Ensemble, ces mesures offrent des perspectives sur l'importance fonctionnelle et l'influence spécifique de certaines régions au sein du réseau cortical.

L'efficacité nodale (Enod) (Rubinov & Sporns, 2010) évalue la capacité d'un nœud à communiquer efficacement avec le reste du réseau, des valeurs élevées indiquant des nœuds essentiels au traitement global de l'information. Biologiquement, un nœud ayant une efficacité nodale élevée est considéré comme des nœuds centraux dans le réseau, ces régions sont généralement cruciales pour la coordination de l'activité neuronale à large échelle.

$$Enod_i = \frac{1}{N-1} \sum_{i \neq j} \frac{1}{l_{ij}}$$

***N* : Nombre total de noeuds dans le réseau**

***l<sub>ij</sub>* : Plus court chemin entre deux noeuds**

La qualité de connectivité (Q) d'un nœud correspond à la somme pondérée des connexions supraliminaires qui lui sont associées, reflétant ainsi la force moyenne de ses interactions avec le reste du réseau. Sur le plan biologique, les nœuds présentant une valeur élevée de Q jouent un rôle central dans le maintien de la stabilité et de l'intégrité fonctionnelle du réseau, dans la mesure où chacune de leurs connexions exerce une influence significative sur la dynamique globale du système.

$$Q_i = \sum_{j=1}^N F_{ij}$$

***F<sub>ij</sub>* : Poids de la connexion entre deux noeuds**

***N* : Nombre total de noeuds dans le réseau**

La centralité de vecteur propre (EigCent) (Lohmann *et al.*, 2010) quantifie l'influence d'un nœud au sein d'un réseau en tenant compte non seulement du nombre de ses connexions, mais aussi de la centralité des nœuds auxquels il est connecté. Ainsi, un score élevé reflète une participation à un noyau d'interconnexion hiérarchisé, où le nœud est relié à d'autres nœuds eux-mêmes hautement influents. D'un point de vue biologique, une EigCent élevée suggère qu'une région cérébrale occupe une position stratégique dans l'architecture du réseau fonctionnelle, facilitant des interactions efficaces avec des régions intégratives d'importance. Ces nœuds peuvent être interprétés comme des centres de convergence de l'information, essentiels à la coordination des processus cognitifs, à l'intégration multisensorielle, et à la synchronisation entre les modules fonctionnels.

$$EigCent_i = \frac{1}{\lambda} \sum_{j=1}^N A_{ij} x_j$$

$\lambda$  : *Valeur propre principale*

$N$  : *Nombre total de noeuds dans le réseau*

$A_{ij}$  : *Entrée  $i, j$  de la matrice d'adjacence*

$x_j$  : *Centralité du voisin  $j$*

Pour cette thèse, les métriques d'influence nodale ont été sélectionnées afin d'identifier et de quantifier les modifications spécifiques des rôles fonctionnels de chacune des aires corticales. L'efficacité nodale a été choisie pour repérer les modifications dans les régions centrales au traitement global de l'information, permettant d'identifier les aires devenues centrales dans la coordination à large échelle. La qualité de connectivité a été utilisée comme indicateur de l'influence de chacune des aires corticales, visant à déterminer si le recrutement intermodal observé découle d'une influence croissante localisée d'une région spécifique ou d'une réorganisation plus diffuse et systémique. Enfin, la centralité de vecteur propre a permis d'examiner les changements dans la position hiérarchique des nœuds au sein du réseau fonctionnel.

#### **2.4.4. Structure communautaire**

L'analyse de la structure communautaire fournit un aperçu de l'organisation modulaire et des propriétés intégratives du réseau, révélant comment la privation sensorielle influence la ségrégation et l'intégration du réseau. Ensemble, ces mesures permettent d'éclairer l'équilibre entre modularité et intégration dans la structure communautaire du réseau.

Pour l'ensemble de ces mesures, un regroupement des nœuds en communautés fonctionnelles fut réalisé à l'aide de l'analyse de Louvain (Blondel et al., 2008) qui identifie des partitions modulaires, ainsi, les nœuds plus densément interconnectés sont rassemblés au sein de leurs communautés fonctionnelles respectives et forment ainsi des sous-réseaux fonctionnels.

Le coefficient de participation (PC) (Guimera & Nunes Amaral, 2005) quantifie la répartition des connexions d'un nœud entre les différents modules, des valeurs élevées indiquant

des nœuds agissant comme des passerelles entre les communautés, essentiels à la communication intermodulaire. Un PC proche de 0 démontre un rôle spécialisé du nœud puisque la majorité de ses connexions sont intramodulaires, alors qu'un PC proche de 1 démontre que ses connexions sont uniformisées entre les différents modules fonctionnels. Biologiquement, un coefficient de participation élevé est interprété comme la signature de régions cérébrales jouant un rôle d'intégration intermodulaire. Ces connecteurs intermodulaires assurent la coordination entre sous-réseaux spécialisés, favorisant, en outre, le transfert d'information multimodale. Ils contribuent à l'adaptabilité dynamique du cerveau lors de changements contextuels ou cognitifs.

$$PC_i = 1 - \sum_{s=1}^M \left( \frac{c_{i,s}}{c_i} \right)^2$$

***M*** : nombre de module

***c<sub>i,s</sub>*** : somme des poids des connexions du nœud *i* vers le module *s*

***c<sub>i</sub>*** : nombre total de connexions du nœud *i*

La centralité intramodulaire (WMC) (Guimera & Nunes Amaral, 2005) évalue la prééminence d'un nœud au sein de son propre module, identifiant les hubs critiques pour le maintien de la fonctionnalité du module. Plus le WMC est positif, plus ce nœud est fortement connecté au sein de son propre module, reflétant sa position centrale locale. À l'inverse, une valeur négative indique une faible intégration du nœud dans son module, suggérant un rôle périphérique au sein de sa communauté. Biologiquement, ces régions à WMC élevée sont des centres de traitement spécialisé qui facilitent la transmission de l'information à l'intérieur de leur communauté modulaire lors d'opérations comme la détection sensorielle.

$$WMC_i = \frac{c_i^{(s)} - \mu_k^{(s)}}{\sigma_k^{(s)}}$$

***c<sub>i</sub><sup>(s)</sup>*** : degré pondéré du nœud *i* au sein de son propre module *s*

***μ<sub>k</sub><sup>(s)</sup>*** : moyenne des degrés au sein du module *s*

***σ<sub>k</sub><sup>(s)</sup>*** : écart – type des degrés au sein du module *s*



Enfin, la centralité d'intermédierité (BeC) (van den Heuvel & Sporns, 2011) mesure le rôle d'un nœud dans la connexion entre différents modules en comptant le nombre de chemins les plus courts passant par celui-ci, mettant en évidence les régions servant de points de passage obligés entre différentes communautés fonctionnelles. Un BeC élevé indique un nœud critique pour la communication intermodulaire, communément appelé un pont, alors qu'un BeC proche de 0 serait un nœud périphérique. D'un point de vue biologique, un BeC élevé désigne des régions cérébrales jouant un rôle de connecteur entre les modules fonctionnels, favorisant la coordination et l'intégration multimodale.

$$BeC_i = \sum \frac{r_{st}(i)}{r_{st}}$$

**$r_{st}$  : nombre total de plus courts chemins entre les noeuds  $s$  et  $t$**

**$r_{st}(i)$  : nombre de ces chemins qui passe par le noeud  $i$**

Afin de mieux comprendre l'impact d'une privation visuelle précoce sur la dynamique modulaire du réseau cortical, le coefficient de participation a été utilisé pour quantifier la capacité des régions corticales à établir des connexions intermodulaires, mettant en évidence les nœuds assurant la liaison entre des sous-réseaux fonctionnels distincts. En complément, la centralité intramodulaire a servi à détecter la préservation ou du renforcement des pôles de traitement spécialisés dans les sous-réseaux fonctionnels. Enfin, la centralité d'intermédierité a servi à identifier les nœuds stratégiques facilitant le transfert d'information entre modules, révélant les ajustements dans les mécanismes de coordination multimodale consécutifs à la réorganisation fonctionnelle du réseau.

## 2.5. Analyses histologiques

L'immunohistochimie (IHC) a été retenue comme approche principale pour l'observation des variations de neuromodulation dopaminergique, noradrénergique et cholinergique au sein de nos différentes lignées murines et selon leur statut visuel. Cette méthode a été choisie pour les analyses présentées dans l'article 3 (chapitre 6), parce qu'elle, comparativement à l'imagerie fonctionnelle à large champ, offre une résolution spatiale supérieure et une capacité unique à explorer des structures corticales ne se situant pas directement sur le cortex dorsal, telles que la majorité des

aires associatives frontales et orbitofrontales. Ces régions, souvent difficiles d'accès par les approches d'imagerie fonctionnelle in vivo, nécessitent une méthode histologique permettant une visualisation fine et une localisation anatomique précise des systèmes neuromodulateurs.

L'IHC présente également l'avantage méthodologique de permettre, dans la majorité des cas, l'observation des altérations dopaminergiques/noradrénergiques et cholinergiques au sein d'un même individu, contrairement aux approches fonctionnelles nécessitant l'utilisation d'individus distincts pour chaque système neuromodulateur, dû à l'expression de rapporteur spécifique (GRAB-DA, GRAB-NE et GRAB-ACh) (Feng *et al.*, 2019; Jing *et al.*, 2020; Sun *et al.*, 2018). Cette approche intra-individuelle renforce considérablement la robustesse statistique et l'interprétation physiologique des données, en réduisant la variabilité interindividuelle.

Sur le plan technique, nous avons utilisé des coupes sériées (1:3) afin d'optimiser l'échantillonnage du tissu et de garantir une couverture anatomique des ROIs. Un tiers des coupes a été consacré à la validation de la registration anatomique à l'atlas du *Allen Brain Institute* (Oh *et al.*, 2014) à l'aide du logiciel NeuroInfo, en se basant sur une coloration au crésyl violet permettant de visualiser la cytoarchitecture des aires corticales étudiées (Caviness, 1975). Les deux autres séries ont été respectivement dédiées à la mise en évidence des systèmes catécholaminergique (dopaminergique/noradrénergique) et cholinergique, assurant ainsi une analyse comparative de deux systèmes neuromodulateur, selon la lignée de souris et selon leur statut visuel. Les analyses quantitatives ont ensuite été réalisées selon par une analyse stéréologique afin de garantir une estimation non biaisée de la densité et de la distribution des fibres neuromodulatrices.

### **2.5.1. Immunomarquage des fibres cholinergiques**

Le choix du vAChT (*vesicular acetylcholine transporter*) pour le marquage des fibres cholinergiques corticales repose sur son efficacité supérieure à révéler les terminaisons synaptiques cholinergiques, plutôt que les faisceaux axonaux et les corps cellulaires. L'expression de vAChT est concentrée dans les vésicules synaptiques des terminaisons nerveuses où s'effectue la libération d'acétylcholine, fournissant ainsi une représentation anatomiquement adéquate de l'innervation cholinergique corticale (Arvidsson *et al.*, 1997; Gilmor *et al.*, 1996). Alors qu'un autre marqueur souvent utilisé, la choline acétyltransférase (ChAT), présente une distribution plus diffuse par sa localisation cytoplasmique, marquant préférentiellement les corps cellulaires et les faisceaux

axonaux (Ichikawa *et al.*, 1997), offrant une moins bonne résolution au niveau des boutons terminaux et varicosités. Plusieurs études comparatives ont montré que les terminaisons cholinergiques sont moins bien visualisées avec la ChAT qu'avec le vAChT, puisque ce dernier se concentrant dans les régions synaptiques où les vésicules cholinergiques sont regroupées (Weihe *et al.*, 1996). Puisque cette présente étude porte principalement sur l'innervation corticale, l'accent a donc été mis sur la visualisation des arborisations terminales cholinergiques corticales par le marquage immunohistochimie de vAChT, directement impliquées dans la modulation synaptique locale, plutôt que sur la provenance et la trajectoire des faisceaux axonaux cholinergiques.

### **2.5.2. Immunomarquage des fibres catécholaminergiques**

Le marquage de la TH (*tyrosine hydroxylase*) a été choisi afin de visualiser et quantifier l'innervation catécholaminergique dans V1 et les cortex frontaux associatifs. La TH, exprimée dans les neurones dopaminergiques et noradrénergiques, permet une représentation fidèle des arborisations terminales et des varicosités catécholaminergiques corticales (Kosaka *et al.*, 1987; Lewis *et al.*, 1987). Bien que ce marqueur ne distingue pas directement les fibres dopaminergiques des fibres noradrénergiques, l'organisation topographique des projections du système catécholaminergique permet d'interpréter les profils observés. Alors que dans les cortex frontaux, les fibres TH positives reflètent, une influence mixte entre dopaminergique et noradrénergique, dans les aires sensorielles, dont V1, elles sont principalement d'origine noradrénergique (Chandler *et al.*, 2013; Kim, Jung, *et al.*, 2016; Levitt *et al.*, 1984). Ce choix méthodologique permet ainsi d'évaluer avec cohérence les altérations régionales de la modulation catécholaminergique impliquées dans la régulation des fonctions sensorielles, en comparant des régions corticales de haut niveau hiérarchique (frontales) et de bas niveau (V1) (Harris *et al.*, 2019).

### **2.5.3. Analyse quantitative par stéréologie**

Les analyses quantitatives des fibres neuromodulatrices immunomarquées ont été réalisées par une analyse stéréologique de type sans hypothèse (*design-based*), garantissant une estimation non biaisée de la densité, de la longueur et de la distribution régionale des structures neuromodulatrices au sein des aires corticales d'intérêt (Braendgaard & Gundersen, 1986; Elias *et al.*, 1971; Gundersen *et al.*, 1988). L'approche stéréologique sans hypothèse repose sur l'échantillonnage aléatoire systématique, indépendant de la taille, de la forme ou de la distribution

spatiale des éléments mesurés, ce qui élimine les biais d'observation et assure la représentativité statistique des estimations (Peterson, 1999).

Les quantifications ont été réalisées dans trois aires corticales distinctes : le cortex visuel primaire (V1), représentant une aire sensorielle de bas niveau hiérarchique, et les cortex prélimbique (PL) et infralimbique (IL), correspondant à des aires associatives frontales de haut niveau et qui sont impliquées dans la régulation exécutive et émotionnelle du traitement cortical. Ce choix permet la comparaison de l'organisation et de l'influence neuromodulatrice entre une région sensorielle primaire et des régions associatives frontales, en fonction de la lignée et du statut visuel de la souris.

L'évaluation de la longueur totale des fibres axonales cholinergiques et catécholaminergiques a été effectuée à l'aide d'une sonde de type *Spaceballs* (Mouton *et al.*, 2002; West, 2018), qui permet de compter les intersections entre les axones et les sphères virtuelles isotropes, c'est-à-dire orientées aléatoirement dans l'espace, de manière à garantir une estimation indépendante de l'orientation des fibres. Cette méthode fournit une mesure précise et non biaisée de la longueur axonale totale dans les tissus cérébraux à organisation complexe, comme le cortex. En parallèle, le recensement des varicosités cholinergiques et catécholaminergiques a été réalisé à l'aide de la sonde *Optical Fractionator* (West, 2002), qui combine le disector optique à un échantillonnage fractionator et permet d'estimer le nombre total de varicosités dans chaque ROIs (Eid *et al.*, 2016).

Ainsi, la combinaison des sondes *Spaceballs* et *Optical Fractionator* permet une caractérisation quantitative complète et non biaisée de l'innervation cholinergique et catécholaminergique dans les cortex V1 (sensoriel), PL et IL (associatifs), en fournissant des estimations précises et complémentaires de la longueur axonale et de la densité de varicosité selon les variables génétiques et sensorielles étudiées.

## **Chapitre 3 : Objectif de la thèse**

### **3.1. Contexte général et justification**

Les fondements théoriques et expérimentaux relatifs au développement des réseaux cérébraux, à la plasticité corticale induite par une privation visuelle précoce, à la dynamique des réseaux corticaux et à la neuromodulation cholinergique et catécholaminergique ont été abordés en détail dans les chapitres précédents (Chapitre 1 et 2). Ces notions convergent vers un questionnement central à ce projet de recherche, soit par quels mécanismes de plasticité l'absence d'expérience visuelle précoce spontanée et évoquée influence-t-elle l'organisation fonctionnelle du réseau cortical?

Les études actuelles ont principalement abordé cette question à travers des approches macroscopiques, à mesure indirecte limitée par leur résolution spatio-temporelle et leur incapacité à distinguer les sous-populations neuronales. Dans cette thèse, l'analyse s'appuie sur des mesures directes de l'activité neuronale, obtenue par imagerie calcique à large champ, permettant d'accéder aux principes d'organisation mésoscopique de la connectivité fonctionnelle corticale.

Cette approche est appliquée à des modèles murins de cécité congénitale (anophtalmie) et de cécité acquise précocement (énucléation néonatale), permet de dissocier les effets respectifs de l'absence totale d'activité visuelle spontanée et de sa perte après une activité transitoire. Cette étude intègre également l'analyse du rôle des systèmes neuromodulateurs dans la régulation de l'excitabilité corticale et de la plasticité intermodale, afin de mieux comprendre les principes modulateurs et dynamiques de la réorganisation du réseau fonctionnel cortical en absence d'expérience visuelle.

### **3.2. Objectif général**

L'objectif général de cette thèse est de caractériser les mécanismes de plasticité neuronale et les principes d'organisation de la connectivité fonctionnelle corticale dans un contexte de privation visuelle précoce, en intégrant les contributions distinctes des populations excitatrices, inhibitrices et neuromodulatrices.

### **3.3. Objectifs spécifiques**

**i. Distinguer les principes organisationnels de la connectivité fonctionnelle corticale en absence (anophtalmie) ou en perte précoce de vision (énucléation).**

Cet objectif vise à comparer la structure et la dynamique des réseaux corticaux dans les modèles d'anophtalmie et d'énucléation néonatale, afin d'identifier les altérations fonctionnelles propres à chaque condition de privation visuelle. Les mesures d'imagerie calcique permettront de cartographier la connectivité fonctionnelle au repos et d'évaluer les altérations fonctionnelles des échanges interrégionaux en déterminant l'influence de la perte d'activité visuelle sur la modularité et la synchronisation du réseau cortical.

**ii. Caractériser les mécanismes de la plasticité du réseau de connectivité fonctionnelle au repos, à travers l'analyse mésoscopique dissociée des populations neuronales excitatrices et inhibitrices.**

Ce volet cherche à dissocier les contributions respectives des populations glutamatergiques excitatrices et GABAergiques inhibitrices dans la reconfiguration des circuits corticaux au repos. L'analyse des altérations différentielles permettra de mettre en évidence les modifications de la coordination temporelle des activités neuronales et leur impact sur la stabilité et la flexibilité du réseau cortical. Ces observations contribueront à une compréhension mécanistique de la plasticité intermodale et des ajustements locaux de la dynamique corticale.

**iii. Évaluer l'impact du manque d'activité visuelle précoce sur le développement des afférences corticales neuromodulatrices cholinergique et catécholaminergique.**

Enfin, cette section explorera comment la privation sensorielle influence la mise en place et la distribution des projections neuromodulatrices dans le cortex visuel et associatif. Les systèmes cholinergique et catécholaminergique (dopaminergique et noradrénergique) seront étudiés comme régulateurs de l'excitabilité corticale, de l'équilibre E/I et de la plasticité synaptique. Cette analyse permettra d'évaluer leur rôle potentiel dans la modulation de la connectivité fonctionnelle et dans le recrutement extra modal des aires corticales visuelles observée chez les individus atteints de cécité précoce.

### **3.4. Hypothèses de travail**

À la lumière de ces objectifs, trois hypothèses principales guident les travaux expérimentaux :

- i. La nature et le moment de la perte visuelle (anophtalmie vs énucléation néonatale) entraînent des réorganisations distinctes des réseaux corticaux, traduisant des principes organisationnels spécifiques de la connectivité fonctionnelle.
- ii. La plasticité corticale au repos implique des ajustements différenciés entre les populations excitatrices et inhibitrices, modifiant l'équilibre E/I et la dynamique du réseau.
- iii. Les systèmes neuromodulateurs cholinergique et catécholaminergique participent activement à la réorganisation fonctionnelle du cortex en absence d'expérience visuelle, favorisant les processus de plasticité intermodale.

## **Chapitre 4 : Cortical Functional Connectivity in Mouse Models of Early Blindness: Enucleation vs. Anophthalmia**

Ainsi, le premier article de cette thèse, accepté pour publication dans le journal *Cerebral Cortex*, a pour objectif de caractériser et de différencier les altérations de la connectivité corticale liées à la plasticité intermodale, en fonction de la nature et du moment de survenue de la privation visuelle. Cette étude vise plus précisément à évaluer l'influence de l'activité rétinienne spontanée sur le recrutement fonctionnel des cortex visuels par d'autres modalités sensorielles, ainsi que sur l'organisation topologique des réseaux corticaux. Pour ce faire, les réseaux fonctionnels spontanés ont été comparés entre des souris voyantes, anophtalmes et énucléées à la naissance, à l'aide de l'imagerie calcique à large champ, qui permet de mesurer directement l'activité neuronale spontanée à l'échelle du cortex.

De plus, contrairement aux études chez l'humain, qui reposent soit sur des mesures indirectes de l'activité neuronale, comme le signal BOLD en IRM fonctionnelle, soit sur des mesures directes comme l'EEG, mais qui sont dépourvues de spécificité quant à la nature des populations neuronales impliquées, les approches murines permettent de cibler et d'enregistrer sélectivement l'activité de populations neuronales identifiées. Grâce à ces manipulations génétiques combinées à l'imagerie calcique à larges champs, il devient possible de cartographier les dynamiques neuronales populationnelles et spatio-temporelles de la connectivité fonctionnelle de l'ensemble du réseau cortical, aujourd'hui inaccessibles dans les protocoles cliniques humains.



# **Cortical Functional Connectivity in Mouse Models of Early Blindness: Enucleation vs. Anophthalmia**

Guillaume Laliberté and Denis Boire

Département d'anatomie, Université du Québec à Trois-Rivières, Trois-Rivières, Québec, Canada  
G9A 5H7

Corresponding author: Denis Boire, [denis.boire@uqtr.ca](mailto:denis.boire@uqtr.ca)

**Running title:** Functional Connectivity in Blind Mouse Models

**Keywords:** Resting-state functional connectivity, Cross-modal plasticity, early visual deprivation, Neonatal enucleation, Anophthalmia

## Abstract

Early sensory deprivation drives large-scale reconfiguration of cortical networks, yet we still lack a clear understanding of the relative contributions of early visual experience versus spontaneous prenatal retinal waves on the establishment of the cortical network. We compared two mouse models of congenital blindness: neonatal enucleation and congenital anophthalmia, across two genetic strains (C57Bl/6J and ZRDBA) using mesoscopic calcium imaging of spontaneous activity and graph-theoretical analysis. Spectral analyses revealed localized, strain-specific increases in infraslow and low-delta power following visual deprivation, with enucleated C57BL/6J and anophthalmic ZRDBA mice exhibiting generalized nodal increases. Concomitantly, network organization was redirected toward medial higher-order visual areas, the associative retrosplenial cortex, and somatosensory regions, while the primary and lateral visual cortices exhibited reduced influence and integration within the modular architecture. Notably, ZRDBA groups showed limited global changes to their cortical network. However, anophthalmic ZRDBA mice, lacking prenatal retinal waves, exhibited connectivity patterns more akin to enucleated C57Bl/6J than to their enucleated littermates, highlighting the instructive role of spontaneous prenatal retinal activity. These findings support a connectivity-constrained, experience-dependent model in which preexisting structural pathways guide diffuse, resilient reorganization following sensory loss.

## Introduction

Individuals with visual impairments often display increased sensitivity to intact sensory modalities such as touch (Goldreich & Kanics, 2006; Ptito et al., 2012; Sadato et al., 1996), auditions (Bedny et al., 2011; Collignon et al., 2007; Lessard et al., 1998; Poirier et al., 2006; Roder et al., 1999). However, findings regarding olfaction are less uniform, with studies reporting both enhanced and unchanged olfactory abilities, yielding no clear consensus (Renier et al., 2013; Sorokowska et al., 2019). These hypersensitivities to the intact sensory modalities in early blind patients coincide with the crossmodal activation of visual cortical areas (Bedny et al., 2011; Ptito et al., 2012; Renier et al., 2013; van der Heijden et al., 2020). Moreover, the functional significance of these crossmodal activation is demonstrated as transcranial magnetic inactivation of these visual areas reduce the crossmodal discriminative capabilities in early blind individuals (Amedi et al., 2004; Collignon et al., 2009).

Together, these findings reflect experience-dependent reconfigurations of brain connectivity. In early blind individuals, resting-state functional connectivity (rsFC) between primary visual cortex (V1) and primary sensory or motor cortices is diminished, while connectivity with frontoparietal cognitive networks is enhanced (Abboud & Cohen, 2019; Bauer et al., 2017; Burton et al., 2014; Heine et al., 2015; Yu et al., 2008). These changes suggest a functional redirection of V1 away from sensory integration towards alternative pathways of higher-order processing (Bedny et al., 2011; Burton et al., 2014; Kanjlia *et al.*, 2016; Liu et al., 2007; Striem-Amit et al., 2015; Wang et al., 2014; Watkins *et al.*, 2012).

Interestingly, similar connectivity profiles are observed in sighted newborns who lack visual experience. This suggests that that long-range cortical functional connectivity is initially sculpted by intrinsic mechanisms and later refined through sensory input (Tian et al., 2023). In contrast to blind adults, sighted adults display stronger functional connectivity between V1 and non-visual sensory cortices, pointing to a dual influence of development and sensory experience in shaping cortical architecture (Tian et al., 2023).

Within this framework, the connectivity-constrained experience dependency hypothesis (see Saccone et al., 2024) proposes that preexisting structural constraints shape how deprived cortices can be repurposed following sensory loss. According to this view, in the absence of ascending

thalamocortical inputs during development, as in congenital blindness, descending pathways, particularly those from associative cortex, predominate in driving activity within deprived regions (Murphy *et al.*, 2016).

However, the consequences of early sensory deprivation may vary substantially across species, given differences in underlying network architecture. Unlike primates, rodents possess smaller, more interconnected cortex, with a reduced hierarchical structure (Harris *et al.*, 2019). They also exhibit direct interconnectivity between modality-specific cortical sensory areas even at early processing stages (Gamanut *et al.*, 2018; Gamanut & Shimaoka, 2022; Magrou *et al.*, 2024; Meredith & Lomber, 2017). In mice, primary visual cortex receives important descending inputs and displays bidirectional connectivity with associative cortices, suggesting a potential multisensory or integrative roles, even in sighted conditions (Charbonneau *et al.*, 2012; Gamanut *et al.*, 2018; Harris & Mrsic-Flogel, 2013; Harris & Shepherd, 2015; Petrus *et al.*, 2015).

Although dorsal and ventral visual streams have been well established in rodents (Andermann *et al.*, 2011; D'Souza *et al.*, 2022; Glickfeld, Histed, *et al.*, 2013; Glickfeld & Olsen, 2017; Harris *et al.*, 2019; Saleem, 2020; Wang, Sporns, *et al.*, 2012), these pathways are more tightly interconnected than in primates (Andelin *et al.*, 2018; Gamanut *et al.*, 2018; Gamanut & Shimaoka, 2022; Magrou *et al.*, 2024; Oh *et al.*, 2014; Zingg *et al.*, 2014). This organization aligns with the less modular and more integrated cortical structure of rodents and implies that the impact of visual deprivation may follow different patterns compared to primates.

In mice, visual cortices respond to non-visual modalities (Oude Lohuis *et al.*, 2024) and are also taken over by the remaining sensory modalities following early blindness (Bonaventure & Karli, 1968; Chabot *et al.*, 2007; Iurilli *et al.*, 2012; Petrus *et al.*, 2014; Piché *et al.*, 2004). However, given their dense, nonhierarchical connectivity, it could be expected that rodents exhibit more moderate changes in functional connectivity between sensory-motor areas and between dorsal and ventral visual streams than those reported in primates. The shallow cortical hierarchy and high interconnectivity (Gamanut & Shimaoka, 2022) make the mouse brain a valuable model for investigating how early visual deprivation reshapes neural networks, potentially supporting more distributed and resilient reorganization than in the modular primate cortex.

Ultimately, these interspecies differences raise a central question: Does early blindness lead to distinct modes of cortical reorganization depending on species-specific network architecture? The intrinsic interconnectivity of the rodent brain may favor the more diffuse and flexible reorganization compared to the more modular and hierarchically structured cortex of primates.

In this context, we used two models of early blindness, neonatal enucleation and congenital anophthalmia, to explore how the timing and presence of early retinal activity shape cortical connectivity. While both models disrupt vision during critical developmental windows (Hensch, 2005a; Lopez-Bendito et al., 2022), they differ in the preserved early spontaneous retinal activity in the enucleated mice.

The maturation of retinothalamic pathways is initially driven by spontaneous retinal waves (Ackman et al., 2012; Blankenship & Feller, 2010; Meister *et al.*, 1991; Wong *et al.*, 1993) which propagate to the thalamus (Mooney *et al.*, 1996; Weliky & Katz, 1999) and reach the cortex (Colonnese, 2014; Dupont *et al.*, 2006; Hanganu *et al.*, 2006). Prenatal retinal (Cang *et al.*, 2005) and thalamic activity (Anton-Bolanos *et al.*, 2019) are critical for proper formation of cortical maps. Since thalamocortical projections reach the cortical plate around birth in mice (Miller et al., 1993), spontaneous retinal activity can still contribute to early visual structuring in neonatal enucleated mice. In contrast, anophthalmic mice in which the eyecup does not form (Chase & Chase, 1941), receive no spontaneous retinal activity, leading to altered thalamocortical and intracortical connectivity during development (Godement *et al.*, 1979; Laramée *et al.*, 2014; see also Olavarria *et al.*, 1988; Rhoades et al., 1984, 1985).

While crossmodal plasticity is well documented across species, the developmental mechanisms driving these changes remain poorly characterized. In particular, the respective contributions of prenatal and early postnatal input to the establishment of long-range cortical wiring are not yet well defined.

In this study, we seek to address these gaps by employing mesoscopic calcium imaging of spontaneous activity in two complementary mouse models of early blindness: neonatal enucleation and congenital anophthalmia. By directly comparing these conditions, we aim to disentangle the influence of spontaneous prenatal sensory-driven activity from that of early postnatal deprivation. Together, these insights highlight the need for controlled experimental models to parse how timing

and sensory experience interact with intrinsic network architecture to shape cortical reorganization. In doing so, our work offers new perspectives on connectivity-constrained, experience-dependent plasticity.

## **Material and Methods**

### ***Mice***

The Animal Care Committee of the University of Quebec at Trois-Rivières (CBSA, protocol DB17) approved all procedures, which adhered to the guidelines of the Canadian Council on Animal Care.

Two mouse strains were used in this study, C57Bl/6J and ZRDBA mice from our animal facility. The ZRDBA mouse line (Touj et al., 2019), derived from crossing sighted DBA-6 with the anophthalmic ZRDCT/An mice (Chase & Chase, 1941) which features a key genetic mutation at the *ey1* locus on chromosome 18, crucial for developing structures like the retina (Tucker et al., 2001). Offspring from this cross can either be sighted or anophthalmic, depending on the genetic inheritance of the mutation, allowing for a direct comparison of anophthalmia and early enucleation within a single strain and even littermates.

Monocular deprivation is widely used to study experience-dependant cortical plasticity and has a strong genetic background and heritability (Heimel *et al.*, 2008). The amplitude of ocular dominance shift was reported to be twofold greater in C57Bl/6J compared to the DBA mice (Heimel et al., 2008). ZRDBA mice were produced by crossing DBA with ZRDCT/An strain (Chase, 1942, 1944; Chase & Chase, 1941; Tucker et al., 2001) and likely inheriting the more moderate cortical plasticity from DBA mice compared to the C57Bl/6J mice. Both C57Bl/6J sighted/enucleated mice and ZRDBA sighted/enucleated/anophthalmic were studied to evaluate the genetic constraints on the cortical plasticity induced by sensory loss.

Twenty-two mice were used in this analysis, distributed into five experimental groups based on strain and eye status. These groups included sighted (n = 5) and enucleated (n = 3) C57Bl/6J mice, as well as sighted (n = 5), enucleated (n = 4), and anophthalmic ZRDBA (n = 5) mice. Inclusion and exclusion criteria were predefined to ensure data integrity and optical reliability. Only animals providing a stable and adequate mesoscale fluorescent signal throughout the imaging sessions were

retained. For sighted control mice, ocular integrity had to remain fully preserved across all experimental procedures, with no signs of corneal opacity. Additionally, only datasets from animals that successfully completed the entire imaging protocol were included in the final analyses, this required maintaining a clean and artifact-free imaging chamber without the emergence of major optical distortions. For this study, no animals met exclusion criteria, and all twenty-two mice were retained for analysis.

All mice were weaned at 3 weeks, and, except for neonatal enucleation, experimental procedures begins when they reached 6 weeks of age. Data acquisition was conducted between 3 and 6 months of age. Mice were housed in a room with a 12-hour light cycle and provided *ad libitum* access to food and water.

### ***Enucleation***

Upon observing the pup's birth, the dams received a dose of long-action Buprenorphine SR-LAB (1,0 mg/kg, Chiron Compounding Pharmacy Inc., Guelph, ON). Within 24 hours following birth, bilateral enucleation was performed on half the sighted pups under deep hypothermia induced anesthesia. The palpebral fissure was slit open with a scalpel, and the eyeball was gently extracted, sectioning the optic nerve. The ocular orbits were filled with Gelfoam (Spongostan, Johnson & Johnson, New Brunswick, NJ, USA) and the eyelids were sealed with tissue adhesive (Vetbond, 3M, St. Paul, MN, USA). Afterward, the pups were warmed until fully awake and returned to their home cage.

### ***Intravenous Viral Vector Injection***

To target neuronal populations for calcium imaging, viral vectors with the AAV2/PHP.eB capsids were employed to deliver plasmids expressing the GCaMP6s calcium reporter, driven by the human synapsin promoter (AAV-hSyn-GCaMP6s; construct-889-aavphp-eb). The synapsin promoter is commonly used for a broad and stable neuron-specific expression in the cortex (Finneran *et al.*, 2021) while minimizing expression in glial cells (Jin *et al.*, 2016; Kugler *et al.*, 2003). The viral vectors were injected into both C57Bl/6J and ZRDBA mice, aged 6-8 weeks. The viral vectors, provided by the Canadian Neurophotonics Platform Viral Vector Core Facility

(RRID:SCR\_016477), were delivered via the caudal vein, with a total volume of 300  $\mu$ L of sterile phosphate-buffered saline (PBS) containing the viral suspension ( $6.0 \times 10^{11}$  genome copies).

The PhP.eB serotype ability to cross the blood-brain barrier (Chan, Jang, et al., 2017; Michelson et al., 2019) in both C57Bl/6J and DBA mice (Matsuzaki et al., 2019) allows for delivery into the bloodstream and an efficient neuronal transduction throughout the cortical mantle.

### ***Implantation of the Chronic Imaging Chamber***

At 8-10 weeks of age, all animals were administered a subcutaneous injection of Buprenorphine SR-LAB (1,0 mg/kg, Chiron Compounding Pharmacy Inc., Guelph, ON), anesthetized with isoflurane (induction at 5%, maintenance at 2% in medical O<sub>2</sub>), and secured in a stereotaxic frame. Body temperature was maintained at 37°C using a heating pad and continuously monitored with a rectal thermometer. Additionally, when applicable, the eyes were shielded from corneal dehydration using lubricating veterinary ophthalmic gel (Aventix Pet Eye Lube, Aventix Animal Health, Burlington, ON, Canada).

The scalp was shaved and cleaned with chlorhexidine (2% v/v), ethanol (70% v/v), and iodine (16% v/v). Local anesthesia of the scalp was induced with a subcutaneous injection of mixture of Lidocaine 2% and Bupivacaine 0.25% (Lidocaine 7mg/kg, Bupivacaine 3.5mg/kg). The skin covering the skull was then replaced with transparent dental cement (C&B MetaBond, Parkell, Edgewood, NY, USA) with an overlying cover glass (Carolina, Burlington, NC, USA). A titanium bar (Labeo Technologies Inc.; 1.1 g, 25 x 3.2 x 3.2 mm; SKU: 515301) was added for the head fixation during recording sessions.

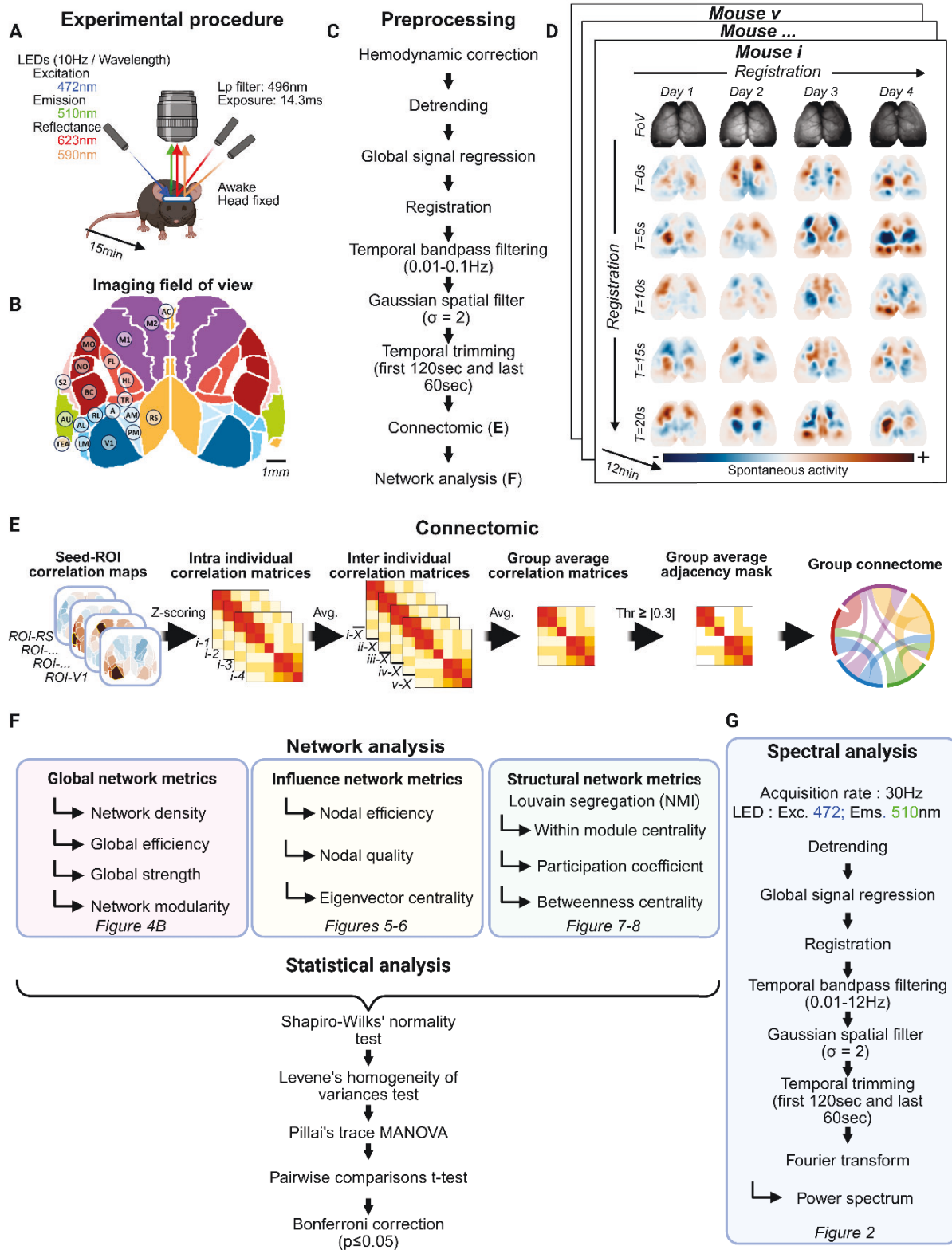
Upon surgery completion, mice were given a subcutaneous injection of carprofen (0.5 mg/kg) and individually placed in clean cages for recovery. Subcutaneous injections of carprofen (0.5 mg/kg) were administered at 24-, 48-, and 72-hour post-surgery.

Following a recovery period of 5 days, females were grouped in sets of 3 to 5, while males were paired in cages, separated by clear plexiglass partition to facilitate social interactions while preventing aggression.



### ***Mesoscale Calcium Imaging Recordings***

To minimize potential circadian cycle-related biases, all data acquisition sessions were conducted within the same daily period (between 8 AM and 2 PM). To minimize stress, mice were gradually habituated to head fixation over a period of 5 days: initially for 5 minutes on the apparatus without head fixation, followed by increasing duration of the head fixation (5 minutes, 10 minutes, 20 minutes, and 40 minutes). For the first four days of habituation, brain illumination was off, while on the last day (during the 40-minute head-fixed session), brain illumination was activated. This process effectively reduced signs of stress both within the enclosure and during the experiment, as evidenced by sufficient grooming behaviour, reduced audible vocalization, decreased movements during the head fixation, and stable weight measurements.



## Figure 1 – Summary of the experimental design, preprocessing workflow, and network analysis pipeline for wide field calcium imaging in awake mice

**A.** Schematic of the imaging setup illustrating head fixation, dual-wavelength LED illumination, and the mesoscope used to acquire hemodynamically corrected calcium signals during 15-minute awake recordings. **B.** Cortical parcellation used for region-of-interest (ROI) extraction, based on the *Allen Brain Institute Common Coordinate Framework* (CCF), depicting all recorded regions within the wide field of view. Functional domains are color-coded as follows: associative areas in yellow, motor areas in purple, somatosensory areas (including dorsal column- and trigeminal-related regions as well as S2) in shades of red, visual areas (primary, lateral and medial) in shades of blue, and auditory areas in green. **C.** Overview of the preprocessing stream: hemodynamic correction, detrending, global-signal regression, spatial registration across days, temporal band-pass filtering (0.01–0.1 Hz), Gaussian spatial smoothing, and temporal trimming before construction of individual connectivity matrices. **D.** Examples of cross-session spatial alignment for each mouse spontaneous activity epochs followed by a generation of daily correlation maps and group-level averages. **E.** Summary of the connectomic workflow: seed-based correlation mapping, intra- and inter-individual correlation matrices, group average adjacency matrices, and derivation of the group functional connectome. **F.** Network analysis pipeline showing computation of global metrics, nodal influence metrics, and structural community measures obtained from Louvain segmentation, follow-up by MANOVA statistical procedures. **G.** Spectral-analysis stream consisting of detrending, global-signal regression, registration, filtering (0.01–12 Hz), and Fourier transformation to derive ROI-level power spectra (Created in BioRender. LALIBERTÉ, G. (2026) <https://BioRender.com/3mfhyg2>).

During the imaging sessions (**Figure 1A**), mice were head-fixed in darkness under a wide-field calcium imaging system (OiS200, Labeo Technologies Inc.). Calcium-dependent fluorescence was recorded using a vertically mounted CCD camera (NIKKOR 50 mm f/1.2, Nikon, Minato, Tokyo, Japan) at a spatial resolution of  $512 \times 512$  pixels. Excitation of GCaMP6s was achieved using 472 nm illumination (Cree XLamp XP-E2), the same exposure time of 14.3 ms and a 496 nm long-pass emission filter to minimize non-relevant light contamination.

Two acquisition modes were used. For spectral analysis, we recorded resting-state cortex activity for a single 15-minute period acquired at 30 Hz using only 472 nm illumination, without hemodynamic correction. For network construction, each subject underwent four 15-minute sessions in which hemodynamic correction was performed using a cyclic sequence of 472 nm, 590 nm, and 623 nm illumination (Amber and Red LEDs, LZ4-00MA00, OSRAM), enabling extraction

of oxy- and deoxyhemoglobin signals (Valley et al., 2020). In this mode, each wavelength was sampled at 10 Hz (30 Hz total sequence rate).

All imaging sessions were conducted in a dark and quiet environment, with the four hemocorrected recordings evenly spaced across a 4–6-week period to ensure stability and reproducibility of the resting-state measurements.

### ***Data Processing and Analysis of Calcium Signals***

Data preprocessing (**Figure 1C**) was performed with the Universal Mesoscale Imaging Toolbox (UmIT Bipolar- v2.0.0; [an open-source project maintained by LabeoTech; available at [labeotech.github.io/Umit](https://labeotech.github.io/Umit)]). Images were categorized by wavelength and spatially downsampled to 128x128 pixels (10.7  $\mu\text{m}/\text{pixel}$ ) using the *run\_ImagesClassification* function.

### ***Spectral Analysis***

To determine the specific spectral range in which early blindness alters mesoscale neuronal dynamics and acknowledging that such frequency-specific alterations may partly reflect the characteristics of the imaging approach and calcium reporter, we processed the recordings following the processing pipeline described in Figure 1G. The linear trends were removed using *apply\_detrend*, and signals were temporally filtered and normalized with a 0.01–12 Hz band-pass filter (*normalizeLPF*). This range was selected based on methodological constraints: single-wavelength illumination without hemodynamic correction enabled a 30 Hz acquisition rate, yielding a Nyquist limit of 15 Hz; applying a 20% safety margin justified upper cutoffs of 12 Hz, while the 0.01 Hz lower bound removed slow drifts without discarding physiologically relevant fluctuations.

To minimize onset effect, the first 120 seconds and final 60 seconds were removed (*trim\_movie*), and spatial noise was reduced via Gaussian filtering (*spatialGaussFilt*,  $\sigma = 2$ ). The cortical surface was aligned to the Mouse Allen Brain Atlas top-projection mask (**Figure 1B**) using *ROImanager*, with dimensions adjusted to the acquisition's pixel-to-millimeter ratio and each ROI trimmed by 2 pixels to ensure conservative sampling of each ROI. Average time series from 20 right-hemisphere cortical areas (AC, RS, TEA, M1, M2, HL, TR, FL, BC, NO, MO, S2, PM, AM, A, V1, RL, AL, LM and AU) were extracted and subjected to spectral analysis using MATLAB's *pspectrum*

function (R2024b, The MathWorks, Inc., Natick, MA, USA). Group-level spectral power differences were then qualitatively compared between early-blind and sighted cohorts.

### ***Network Analysis***

For the network-construction acquisitions, hemodynamic signal correction was performed following the protocol of Valley et al. (2020) using the *run\_HemoCorrection* function implemented in UmIT. After detrending (*apply\_detrend*), global signal regression (*GSR*) was applied to remove non-neuronal fluctuations, including cardiac and respiratory components (Turley et al., 2017). Each recording was then aligned to a reference frame (*alignFrames*) to ensure intra- and inter-session spatial consistency, with alignment quality verified by an experienced observer.

Temporal band-pass filtering was then applied to isolate target frequency range, specifically 0.01–0.1 Hz for the infraslow frequency (*normalizeLPF*). A Gaussian spatial filter ( $\sigma = 2$ ) was used for spatial noise reduction (*spatialGaussFilt*). Acquisitions were trimmed, omitting the initial 120 seconds and final 60 seconds to avoid early habituation and late-session drift (*trim\_movie*). Examples of post-processed spontaneous activity waves are shown in **Figure 1D**.

For connectivity estimation, Pearson correlations were computed between the averaged activity of each of the 20 cortical regions across both hemispheres, using anatomical boundaries defined by the Mouse Allen Brain Atlas top-projection mask (**Figure 1B**). For every animal, four acquisitions yielded to individual correlation matrix which were transformed into Fisher z-scores (*genCorrelationMatrix*). Each z-score normalized correlation matrices obtained across the hemocorrected sessions were then averaged to produce a single subject-level weighted correlation matrix.

To derive a consistent network structure across animals within the same experimental group, we next computed a group-level mean correlation matrix by averaging the subject-level matrices. This group-average matrix was threshold between 0.1 and 0.4 (step = 0.05) to generate a common adjacency mask (**Supplementary Figure 1**). The resulting mask was applied back onto each subject's mean correlation matrix, yielding subject-specific weighted adjacency matrices that were subsequently used for graph-theoretical analyses (**Figure 1E**).

Graph metrics were computed using the Brain Connectivity Toolbox (Rubinov & Sporns, 2010), including density (*density\_und*), global efficiency (*efficiency\_wei*), strengths (*strengths\_und*), eigenvector centrality (*eigenvector\_centrality\_und*), community structure (*community\_louvain*), participation coefficient (*participation\_coef*), betweenness centrality (*betweenness\_wei*), module degree z-score (*module\_degree\_zscore*) and normalized mutual information between community partitions (*partition\_distance*). All graph visualizations were generated using in-house MATLAB code, except box plots, which were produced using OriginPro 2025b (OriginLab Corporation, Northampton, MA, USA).

### ***Rationale for Graph-Theoretical Metrics***

We characterized how early visual deprivation shapes large-scale cortical organization by selecting a set of graph-theoretical metrics that capture complementary dimensions of network structure. Global metrics, such as network density, global strength, global efficiency, and modularity, summarize the overall pattern of functional coupling and the balance between integration and segregation across the cortical network. These measures are relevant in the context of sensory deprivation, as large-scale coordination and modular differentiation may be selectively altered by the lack of early sensory input. By quantifying the connectivity load (Global strength and Network Density), the efficiency of information transfer (global efficiency), and the extent to which the network retains a modular architecture (Louvain modularity), these global descriptors provide the foundation upon which more localized reorganizations can be interpreted.

To assess how sensory deprivation alter the influence of specific cortical areas within this global framework, we examined for each area nodal quality, efficiency, and eigenvector centrality. These measures provide complementary insights into each region's contribution to large-scale cortical communication: nodal quality reflects the average weight of a region's connections, nodal efficiency characterizes its accessibility to the rest of the cortex, and eigenvector centrality identifies regions that hold influential positions within higher-order connectivity patterns. Together, these metrics allow us to determine whether early blindness reduces the hierarchical importance of primary visual cortex, enhances the prominence of associative or somatosensory areas, or distributes influence across high-order visual regions.

Community structure was identified using the Louvain algorithm, which does not require an a priori specification of the number of modules and is therefore well suited for detecting data-driven modular organization in cortical networks undergoing developmental configuration. Because functional reorganization also depends on how cortical areas are embedded within and between modules, we evaluated the structural roles of nodes through within-module degree centrality (WMC), participation coefficient (PC), and betweenness centrality (BeC). Each of these metrics was used to assess structural hubs in the network. The WMC identifies provincial hubs that coordinate processing within a functional community, while the PC highlights connector hubs that link distinct modules. BeC complements these measures by identifying intramodular heavily connected nodes that are also important bridges for intermodular communication.

By integrating global topology, nodal influence, and modular structure, this set of metrics provide a coherent and biologically meaningful framework for capturing the specific large-scale cortical organization induced by early visual loss. Their complementarity enabled the detection of both widespread network-level alterations and more localized shifts in cortical hierarchy or intermodular communication, offering a comprehensive view of how early retinal activity and visual activity shape the functional architecture of the developing cortex.

### ***Statistical Analysis***

Data analysis was performed using IBM SPSS Statistics (Version 29.0.2.0; IBM Corp., Armonk, NY, USA). Intra- and interhemispheric correlation distribution values were computed, and group differences were assessed using Mann–Whitney tests for sighted versus enucleated C57Bl/6J mice and Kruskal–Wallis tests for sighted, enucleated, and anophthalmic ZRDBA mice. Uncorrected Welch’s t-tests were performed on the correlation matrix to explore nodal connectivity alterations in early blind compared to sight mice.

Prior to inferential testing, all graph-derived metrics were evaluated for normality and variance homogeneity using Shapiro–Wilks and Levene’s tests. Most regions of interest satisfied these assumptions within each group, though occasional deviations were present. Because of these rare violations and the modest sample sizes, multivariate analyses based on Pillai’s trace was selected.



Statistical comparisons were performed separately within each strain. For global metrics (density, global strength, global efficiency, and modularity) MANOVA was used to assess the effect of visual status. When the multivariate test was significant, pairwise t-tests with Bonferroni correction ( $\alpha = 0.05$ ) were applied to identify the specific global properties modified by early blindness.

For nodal metrics, including measures of nodal influence (nodal quality, nodal efficiency, eigenvector centrality) and nodal structural role (WMC, PC, BeC), multivariate analyses examined the combined effect of the visual status and cortical region. Significant interactions were followed by additional univariate analysis across regions to determine which nodes and metrics combination were affected and Bonferroni-corrected pairwise t-tests ( $\alpha = 0.05$ ) were used to determine which metrics accounted for the observed differences. Nodes with values exceeding one standard deviation above the group mean across the six nodal metrics were classified as structurally or functionally prominent (hubs).

Strain-dependent effects were evaluated by comparing sighted and enucleated animals across the two genetic backgrounds, excluding anophthalmic ZRDBA mice to maintain comparable deprivation conditions. When a multivariate effect was identified, the specific global or regional nodal metrics responsible were determined using the Bonferroni-corrected pairwise t-test procedure.

## **Results**

### **Spectral analysis**

We compared regional power spectra between sighted and blind mice to identify frequency ranges most affected by visual deprivation and to determine whether cortical hubs exhibit preferential spectral alterations (Figure 2). Analyses focused on oscillations in the infraslow ( $<0.1$  Hz), delta (0.1–4 Hz), theta (4–7 Hz), and mu (8–12 Hz) bands, which support large-scale cortical processing and cross-frequency coordination. Moreover, anatomical hub regions play a crucial role in this integration and in driving the synchronization of functional modules (Schmidt *et al.*, 2015).



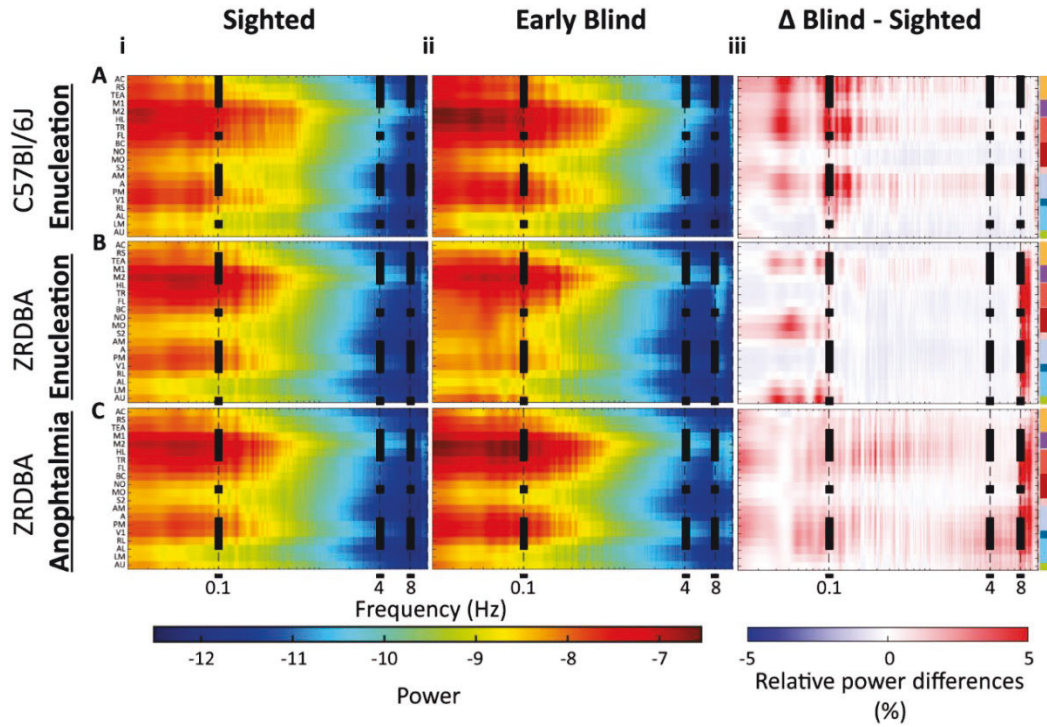


**Figure 2 – Resting state Cortical power Spectral Signatures in Sighted and Blind C57Bl/6J and ZRDBA Mice**

Influence of the perinatal enucleation on C57Bl/6J mice (A), on ZRDBA mice (B) and the anophthalmia on ZRDBA mice (C).

- (i) Smoothed  $\log_{10}$  spectral power in sighted control mice across 20 cortical ROIs on a logarithmic frequency axis.
- (ii) Corresponding spectral power profiles in early visually deprived mice.
- (iii) relative power difference maps (Blind – Sighted), highlighting increases (red) or decreases (blue) in power for each ROI. Dashed vertical lines indicate canonical frequency bands: infraslow (<0.1 Hz), delta (0.1–4 Hz), theta (4–8 Hz), and mu (8–12 Hz).

Across groups, spontaneous cortical activity within the recorded range was dominated by infraslow and delta frequencies, with minimal theta and mu contributions (**Figure 2**). Area-specific spectra across the measured range [0.01–12 Hz] revealed that visual deprivation induced its most pronounced effects in the 0.01–4 Hz frequency range in both strains (**Figure 2, columns i–iii**). Because the largest and most spatially structured changes occurred in the infraslow band (0.01–0.1 Hz), all subsequent connectivity analyses focused on this range.

In enucleated C57Bl/6J mice compared to sight one, infraslow power increased in associative (AC, RS, TEA), motor (M1, M2), dorsal column–related somatosensory (HL, FL, TR), S2, and medial visual areas (A, AM, PM). Decreases were observed in lateral visual regions (AL, LM), auditory cortex (AU), and somatosensory mouth/nose areas (MO, NO).

In enucleated ZRDBA mice compared to sight controls, infraslow power decreased in AC but increased in RS, TEA, dorsal column–related somatosensory areas (FL, HL, TR), and most visual areas (except AL and LM, which showed increased power). Auditory cortex, trigeminal-related somatosensory areas (BC, MO, NO), and S2 also showed increased power.

While in anophthalmic ZRDBA mice compared to sight controls, mild infraslow power increases occurred in associative (RS, TEA), somatosensory (except MO and NO), and all visual areas, with a slight decrease restricted to AC.

#### *Implications for Cortical Integration and Cross-Modal Plasticity*

Enucleated C57Bl/6J mice exhibited strong increases in infraslow and delta power across associative, motor, somatosensory, and medial visual hubs, consistent with enhanced large-scale integration. ZRDBA mice displayed more localized modifications, particularly in auditory and trigeminal-related regions. Notably, the infraslow profile of anophthalmic ZRDBA mice more closely resembled that of enucleated C57Bl/6J mice than that of enucleated ZRDBA mice, suggesting the lack of prenatal retinal activity as a stronger effect on the establishment of cortical network frequency profile than the lack of early visual input.

#### **Functional Connectivity Alterations**

We used resting-state spontaneous activity correlations between 20 dorsal cortical areas per hemisphere to generate z-score normalized inter- and intrahemispheric functional connectivity matrices for each experimental group (**Supplemental figure 1**).

### Inter- and Intrahemispheric Correlation Distribution

#### *C57Bl/6J Enucleated Mice*

Analysis of the infraslow connectivity matrix revealed significant alterations of both intrahemispheric (**Supplemental figure 2A**) and interhemispheric (**Supplemental figure 2B**) frequency distribution of correlation values. More negative intrahemispheric (Mann-Whitney's test,  $p = 0.0028$ ) and positive interhemispheric (Mann-Whitney test,  $p = 0.001$ ) correlations were observed in enucleated C57Bl/6J mice than in sighted controls.

#### *ZRDBA Anophthalmic and Enucleated Mice*

In ZRDBA mice, blindness did not significantly affect the frequency distribution of intrahemispheric correlations (**Supplemental figure 2C**; Kruskal-Wallis test,  $p = 0.402$ ) in neither enucleated nor anophthalmic group, but the interhemispheric correlation distribution was significantly altered in the blind mice (**Supplemental figure 2D**; Kruskal-Wallis test,  $p = 0.009$ ). Corrected multiple comparisons showed a shift towards more negative interhemispheric correlation in the enucleated mice ( $p = 0.007$ ) than in sighted mice. No significant difference was detected between sighted and anophthalmic mice ( $p = 0.166$ ) nor between enucleated and anophthalmic mice ( $p = 0.783$ ).

### Alteration of the Connectivity Patterns

To explore differences in cortical network dynamics, we initially applied an uncorrected Welch's t-test ( $p < 0.05$ ) to compare intra- and interhemispheric resting-state functional connectivity between sighted and early blind mice. This exploratory approach revealed a complex pattern of connectivity alterations, with both increases and decreases across various cortical regions (**Figure 3**).

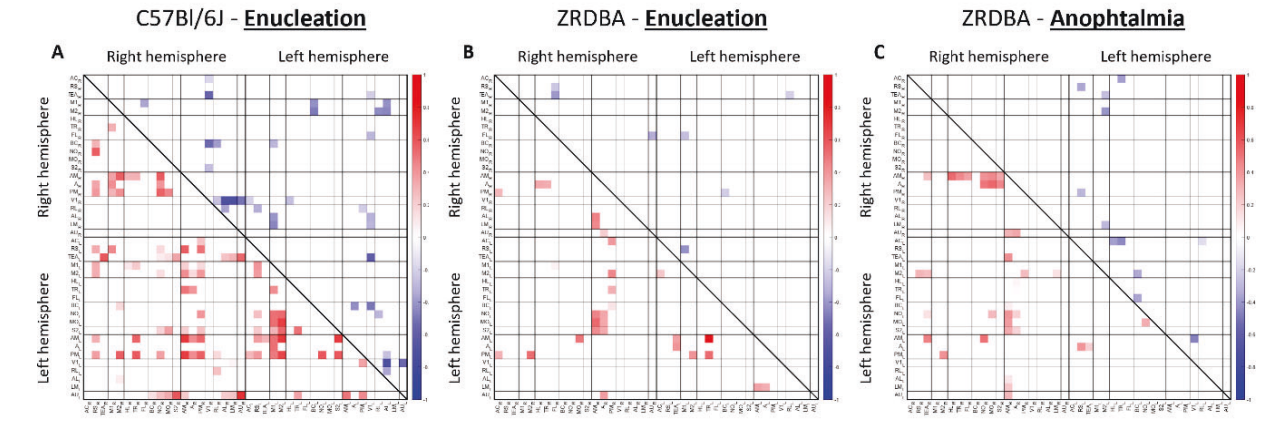


**Figure 3 - Altered functional connectivity following early visual deprivation.**

Significant inter-regional correlation differences (Welch's t-test,  $p < 0.05$ , uncorrected) between early visually deprived mice and sighted controls. Positive differences appear in the lower triangle, negative differences in the upper triangle. (A) C57Bl/6J mice sighted vs. enucleated, (B) ZRDBA mice sighted vs. enucleated and (C) ZRDBA mice sighted vs. anophthalmic. Regions are organized by hemisphere (right and left) and functional domains (associative, motor, somatosensory, visual and auditory).

#### *C57Bl/6J Enucleated Mice (Figure 3A)*

In C57Bl/6J enucleated mice, homotopic interhemispheric connectivity was increased across associative, visual, and auditory regions, with no observed decreases compared to sighted controls. The heterotopic interhemispheric connectivity also showed widespread enhancements, particularly between medial visual areas and somatosensory, motor, and associative cortices. Additionally, auditory area exhibited stronger interhemispheric connectivity with trigeminal-related and supplemental somatosensory, and lateral visual areas. In contrast, interhemispheric connectivity reductions were confined to motor-sensory interactions, notably between motor and sensory related (BC, AL and LM), and between V1 and lateral visual areas. Intrahemispheric connectivity showed notable increases between medial high- HVAs and associative, motor, and somatosensory cortices. In contrast, decreases were primarily confined to interactions between V1 and lateral visual, somatosensory, and associative regions.

### *ZRDBA Enucleated Mice (Figure 3B)*

In ZRDBA enucleated mice, homotopic interhemispheric connectivity was unchanged. Heterotopic interhemispheric alterations were restricted to connections between medial visual areas and trigeminal-related, supplemental somatosensory, associative, auditory, and motor cortices. Intrahemispheric increases were limited between high-order visual areas (HVAS) and associative, auditory and somatosensory areas. Mild decreases were observed between dorsal column-related and associative regions.

### *ZRDBA Anophthalmic Mice (Figure 3C)*

In ZRDBA anophthalmic mice, homotopic interhemispheric connectivity decreased in associative and motor cortices. Mild decreases of heterotopic connectivity were observed only between medial HVAs and trigeminal-related, supplemental somatosensory, associative, auditory, and motor areas, as well as between associative and motor regions. Increases of intrahemispheric connectivity were observed between HVAs and associative and somatosensory areas, with no observed reductions.

### **Circular Connectomes and Global Network Properties**

The impact of neonatal enucleation and anophthalmia on the cortical connectome was assessed by applying a correlation threshold of  $|r| \geq 0.3$ , thereby removing weak or potentially spurious edges and reducing variability driven by noise (**Supplementary Figure 3**). To quantify the large-scale network reorganization, four global graph metrics were extracted: global efficiency, network density, total connectivity strength, and modularity.

Global efficiency captures the average inverse shortest path length, reflecting the network's capacity for distributed information transfer (Rubinov & Sporns, 2010). Density measures the proportion of suprathreshold connections. Total strength represents the sum of all suprathreshold edge weights, indexing the network's functional robustness (van den Heuvel & Sporns, 2011). Finally, Louvain modularity quantifies the extent of community structure, with higher values indicating stronger functional segregation.

Because these metrics capture distinct yet non-redundant dimensions of global network organization, integration (efficiency), connectivity load (density and strength), and segregation



(modularity), their combined use within a multivariate framework enables the detection of coordinated, system-level shifts in cortical architecture that may not be apparent when metrics are analyzed separately.

### Intrahemispheric Network Alterations

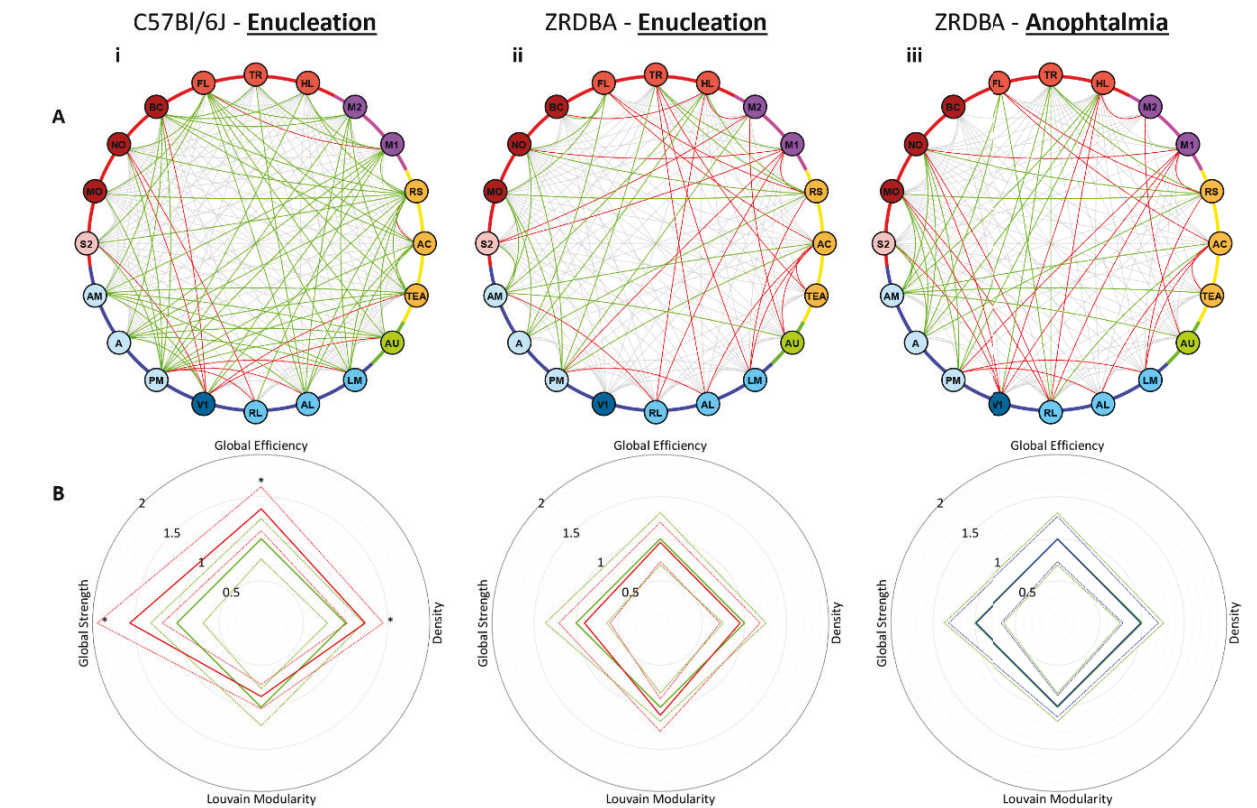


**Figure 4 – Differential Circular Connectome Diagram and Global Network Metrics**

Influence of the perinatal enucleation on C57Bl/6J mice (i), on ZRDBA mice (ii) and anophtalmia on ZRDBA mice (iii).

A. The circular connectome diagram of the connectivity patterns between cortical regions (nodes), Supratherreshold z-score (>0.3) connectivity between nodes is depicted with colored edges. Grey links represent connectivity present in both sighted and blind mice, green links indicate supratherreshold connections unique to the blind mice, and red links show connections lost in the blind mice. Perimeter colors represent functional modules as described in Figure 1 (Associative areas (AC, RS and TEA) are yellow. Motor areas (M1 and M2) are in purple, and somatosensory areas in shades of red. Trigeminal sensory regions (MO, NO, and BC) are in dark red, while dorsal column-related regions (FL, HL, and TR) are shown in salmon, with S2 in pink. Auditory area (AU) is represented in green.

Visual areas are in shades of blue: V1 in dark blue, lateral visual areas (AL, LM, and RL) in ocean blue, and medial visual areas (A, AM, and PM) in meltwater blue).

**B.** Comparison of global network metrics: Four global network metrics—global efficiency (North), network density (East), Louvain modularity (South), and global strength (West)—are compared between sighted (green) and blind groups (red: enucleated, blue: anophthalmic). Metrics are normalized to the mean values of the sighted group (centered at 1). Darker lines represent group means, and lighter lines indicate SEM. Statistically significant differences ( $p \leq 0.05$ , Bonferroni-corrected pairwise tests) are denoted by asterisks (\*).

#### *C57Bl/6J Enucleated Mice Connectome (Figure 4A-i)*

Compared to sighted mice, enucleated C57Bl/6J mice's V1 lost connections with the somatosensory and auditory cortices. However, V1 established new connections with associative (RS) and motor (M1) V1 maintained its connectivity with HVAs. Enucleation also resulted in the loss of connections between lateral HVAs (AL, LM, and RL) and the medial HVA, PM. Conversely, connectivity increased between other medial HVAs (A and AM) and lateral HVAs (AL and LM).

Both lateral and medial HVAs exhibited an overall increase in suprathreshold connections, forming stronger links with other functional domains, including associative, auditory, motor, and somatosensory areas. More specifically, medial HVAs predominantly gained sensory connections from auditory and trigeminal-related somatosensory areas, whereas lateral HVAs primarily integrated sensory inputs from dorsal column-related somatosensory areas. Finally, associative areas, particularly RS, increased its connectivity with all functional domains (associative, auditory, somatosensory, motor and visual).

#### *Global Network Metrics Alterations in Early Blind C57Bl/6J Mice (Figure 4B-i)*

A Pillai's trace multivariate test on global network metrics revealed significant differences based on visual status in C57Bl/6J mice ( $V = 0.872$ ,  $F [4,4] = 6.828$ ,  $p = 0.045$ ). Post hoc Bonferroni corrected pairwise comparisons indicated significant increases in network density ( $p = 0.050$ ), global efficiency ( $p = 0.015$ ), and global strength ( $p = 0.007$ ) in enucleated mice compared to sighted controls in the infraslow frequency range.

#### *ZRDBA Enucleated Mice connectome (Figure 4A-ii)*

In ZRDBA mice, enucleation impacted the cortical network structure differently than in C57Bl/6J mice. Indeed, enucleation did not alter V1 connectivity. However, lateral HVAs lost connections with associative, dorsal column-related somatosensory, and motor areas. In contrast, medial HVAs increased connectivity with trigeminal and dorsal column-related somatosensory areas, as well as with associative regions (AC and RS).

Other changes in connectivity were also observed in associative regions, AC lost connections with auditory areas, whereas RS strengthened its connections with dorsal column-related somatosensory areas.

#### *ZRDBA Anophthalmic Mice Connectome (Figure 4-iii)*

In anophthalmic ZRDBA mice compared to sighted controls, V1 exhibited a reduction in connections with some somatosensory areas (S2, MO, NO and HL), but contrary to what was observed in enucleated C57Bl/6J mice, it retained its connectivity with other sensory areas such as the barrel field cortex (BC) and auditory areas (AU).

Regarding medial HVAs, only PM showed connectivity losses, specifically with the anterior cingulate cortex (AC), the lateral HVAs (AL and LM), and motor area. However, concerning the medial HVAs, A, gained only a connection with RS, whereas AM, established several new connections with associative areas (AC and TEA), dorsal column-related (FL and HL) and trigeminal (MO and NO) somatosensory and auditory (AU) areas. Additionally, connectivity between lateral HVA (RL) and dorsal column-related somatosensory (FL and TR) and associative (AC) areas were enhanced. In contrast, the other lateral HVAs (AL and LM), demonstrated a decreased connectivity with associative areas (AC and RS).

Associative cortices showed other alterations. Notably, AC and RS lost connections with forelimb-related somatosensory areas (FL) and RS gained connections with somatosensory areas (FL, MO and NO).



### *Global Network Metrics Alterations in Early Blind ZRDBA Mice (Figure 4B-ii and 4B-iii)*

No significant multivariate effect of visual status was observed in ZRDBA mice ( $V = 0.385$ ,  $F [8,18] = 0.536$ ,  $p = 0.814$ ) for global network metrics. Additionally, Bonferroni-corrected pairwise comparisons revealed no significant differences when comparing sighted to enucleated mice, sighted to anophthalmic mice, or enucleated to anophthalmic mice.

### **Nodal Dynamics in Cortical Network Reorganization**

To evaluate cortical network reorganization following early visual deprivation, we examined node-level changes using three graph-theoretical metrics: nodal efficiency, connectivity quality, and eigenvector centrality. These metrics respectively capture each region's capacity for global communication, local connection strength, and integration within highly connected substructures (Lohmann et al., 2010; Rubinov & Sporns, 2010). Together, they provide a multidimensional profile of each node's functional prominence.

### *Reallocation of Cortical Nodal Influences Following Neonatal Enucleation in C57Bl/6J Mice (Figure 5)*

Multivariate analysis (Pillai's trace:  $V = 0.851$ ,  $F [57, 420] = 2.920$ ,  $p < 0.001$ ) confirmed that neonatal enucleation induces widespread reorganization of cortical influence in C57Bl/6J.

Nodes with scores exceeding one standard deviation above the group mean on any individual metric were classified as high-impact hubs. Based on their respective metrics, these hubs were categorized as efficient hubs (nodal efficiency), high-quality hubs (connectivity weight normalized by degree), and core hubs (eigenvector centrality). Among visual cortices of sighted C57Bl/6J mice network, AL and V1 were labelled as efficient hubs, while AL and LM were considered as high-quality and core hubs. In enucleated networks, all these areas demonstrated loss of their influential hubs' qualification. Lateral (AL, LM, RL) and primary (V1) visual regions demonstrated the most prominent loss, with V1 exhibiting significant reductions in both efficiency ( $p < 0.001$ ) and centrality ( $p < 0.001$ ), while AL exhibited a decline in centrality ( $p = 0.004$ ). RL also lost influence, with significant decreases in centrality ( $p < 0.001$ ) and connectivity quality ( $p = 0.020$ ). In contrast, medial HVAs (A, AM, PM) became more prominent. A showed increased quality ( $p = 0.002$ ) and centrality ( $p = 0.002$ ), while AM and PM exhibited significant gains across all three metrics (AM:

quality ( $p < 0.001$ ), centrality ( $p < 0.001$ ), and efficiency ( $p = 0.012$ ), PM: quality ( $p = 0.005$ ), centrality ( $p = 0.019$ ), and efficiency ( $p = 0.044$ )).

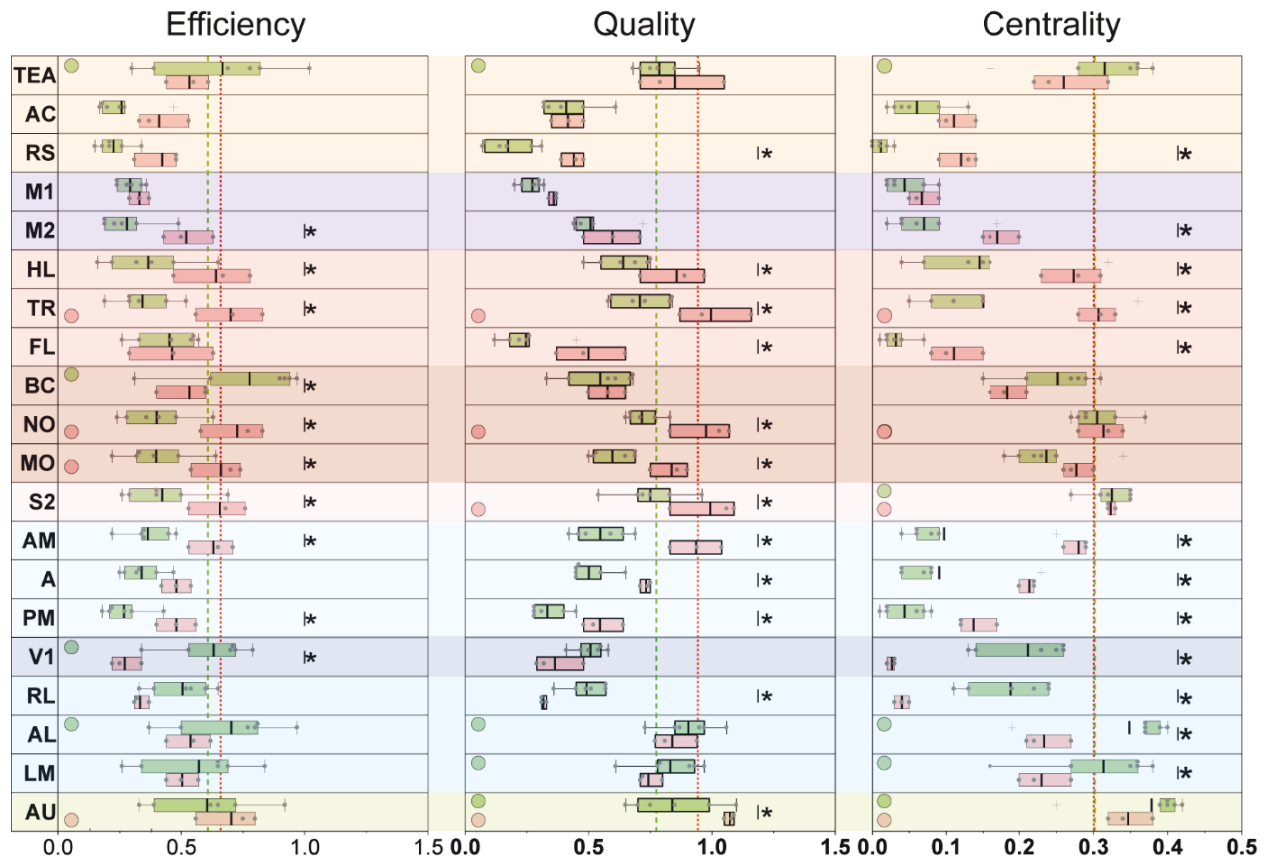


**Figure 5 – Effects of Early Visual Deprivation on Cortical Nodal Influence Metrics in C57Bl/6J Mice**

Cortical distributions of nodal influence metrics—namely nodal efficiency, connectivity strength, and eigenvector centrality—are shown for sighted (green) and enucleated (red) C57Bl/6J mice. Colored markers denote cortical hubs for each metric, defined as nodes with values exceeding one standard deviation above the network mean (threshold shown as dashed lines). Boxplots display the interquartile range (25th–75th percentiles), with whiskers corresponding to the 95% confidence interval; outliers are represented by crosses and were retained in the statistical analyses, as no methodological or biological justification supported their exclusion. The background color indicates the functional affiliation of each cortical area, following the functional grouping scheme presented in Figure 3. Statistically significant differences between groups, based on Bonferroni-corrected tests ( $p \leq 0.05$ ), are marked by asterisks (\*).

In sighted C57BL/6J mice, the barrel cortex (BC) was the only somatosensory region classified as an efficiency hub, whereas the supplemental somatosensory area (S2) qualified as a core hub. Notably, the nose region (NO) retained its designation as a core hub across both visual conditions. In enucleated C57BL/6J mice, BC lost its efficiency hub status, while multiple somatosensory regions exhibited marked increases in network prominence (MO, S2, TR). The trunk (TR) region emerged as a key driver of network influence post-enucleation, showing robust increases across all three metrics ( $p < 0.001$ ) and earning classification as efficient, high-quality and core hub. MO gained status as an efficiency hub through elevated nodal efficiency ( $p = 0.013$ ) and connectivity quality ( $p = 0.002$ ), while NO showed significant gains in efficiency ( $p = 0.002$ ) and quality ( $p < 0.001$ ), qualifying as both an efficient and high-quality hub. S2 maintained its role as a core hub and further gained designation as an efficient and high-quality hub, supported by increased efficiency ( $p = 0.026$ ) and connection quality ( $p = 0.001$ ). Hind limb (HL) regions exhibited consistent enhancements across all metrics, efficiency ( $p = 0.001$ ), quality ( $p = 0.004$ ), and centrality ( $p = 0.001$ ), while the forelimb (FL) demonstrated increased quality ( $p < 0.001$ ) and centrality ( $p = 0.048$ ). The secondary motor cortex (M2) also gained influence in the enucleated mice cortical network, with significant elevations in efficiency ( $p = 0.022$ ) and centrality ( $p = 0.012$ ).

Of the associative and auditory cortices of sighted mice, the temporal association area (TEA) was classified as an efficient, high-quality, and core hub, indicating prominent network integration. However, in the enucleated mice, non-significant decreases across all metrics led to the loss of these classifications. In contrast, the primary auditory cortex (AU) maintained its status as a high-quality and core hub across both visual conditions. While the increase in nodal efficiency in enucleated C57BL/6J mice did not reach significance, AU nonetheless gained designation as an efficient hub. Notably, AU exhibited a significant increase in connection quality in enucleated mice ( $p = 0.002$ ). Furthermore, the retrosplenial cortex (RS) demonstrated strengthened network influence in enucleated mice, with significant increase in connection quality ( $p < 0.001$ ) and centrality ( $p = 0.007$ ).

To summarize these observations, cross-metric ranking allowed for the descriptive identification of both the most and least influential nodes within each experimental group, as well as those demonstrating shifts in network influence following sensory deprivation. Nodes ranking highest

across the combination of all three metrics were designated as influential hubs, representing regions with the greatest overall network impact. In sighted C57BL/6J mice, cortical network influence was predominantly driven by influential hubs such as auditory (AU), associative (TEA), and lateral visual areas (AL, LM), whereas associative (AC, RS), motor (M1), and medial visual (PM) regions exhibited the lowest influence. Following enucleation, the auditory cortex (AU) remained a key driver, accompanied by increased contributions from somatosensory regions (NO, TR, S2). In contrast, associative (AC) and motor (M1) areas persisted among the least influential nodes, now joined by visual regions (V1, AL). Overall, somatosensory (NO, TR) and medial visual areas (AM, PM) demonstrated the greatest increase in nodal influence after visual deprivation, while associative (TEA), lateral visual (AL, RL, LM), and primary visual (V1) areas showed the most pronounced decline.

*Differential Reorganization of Cortical Nodal Influence in Anophthalmic and Enucleated ZRDBA Mice (Figure 6)*

In the sighted ZRDBA mice, cortical network influence was primarily driven by auditory (AU), somatosensory (NO, S2), and lateral visual (AL) regions (influential hubs), while associative (RS), motor (M1, M2), and somatosensory (FL) areas exhibited the lowest influence. In the enucleated ZRDBA mice, influential hubs were composed of auditory (AU) and somatosensory (BC, S2) areas, while associative (AC), motor (M1, M2) and somatosensory (FL) areas were among the least influential. In the anophthalmic ZRDBA mice, auditory (AU) cortex also retained its influential hub rank, accompanied by associative (TEA) and somatosensory (NO, S2) areas, whereas associative (RS) and somatomotor areas (FL, M1, and M2) ranked among the least influential. Cortical network comparison between sighted and enucleated ZRDBA mice revealed pronounced increases in nodal influence ranks for associative (RS) and visual (A, AM, RL) areas, and rank declines of associative (AC, TEA) and somatomotor areas (M1, M2, HL, MO). While comparing sighted and anophthalmic ZRDBA mice, associative (RS), medial visual (A, AM, PM) and somatosensory (TR) areas demonstrated the strongest influential rank gains, while associative (AC), motor (M2) and visual (RL, V1) areas showed the strongest influential rank reductions. Overall, early visual deprivation in ZRDBA mice induced significant although moderate cortical reorganization relative to C57BL/6J mice (Pillai's trace:  $V = 0.716$ ,  $F [114, 660] = 1.814$ ,  $p < 0.001$ ).

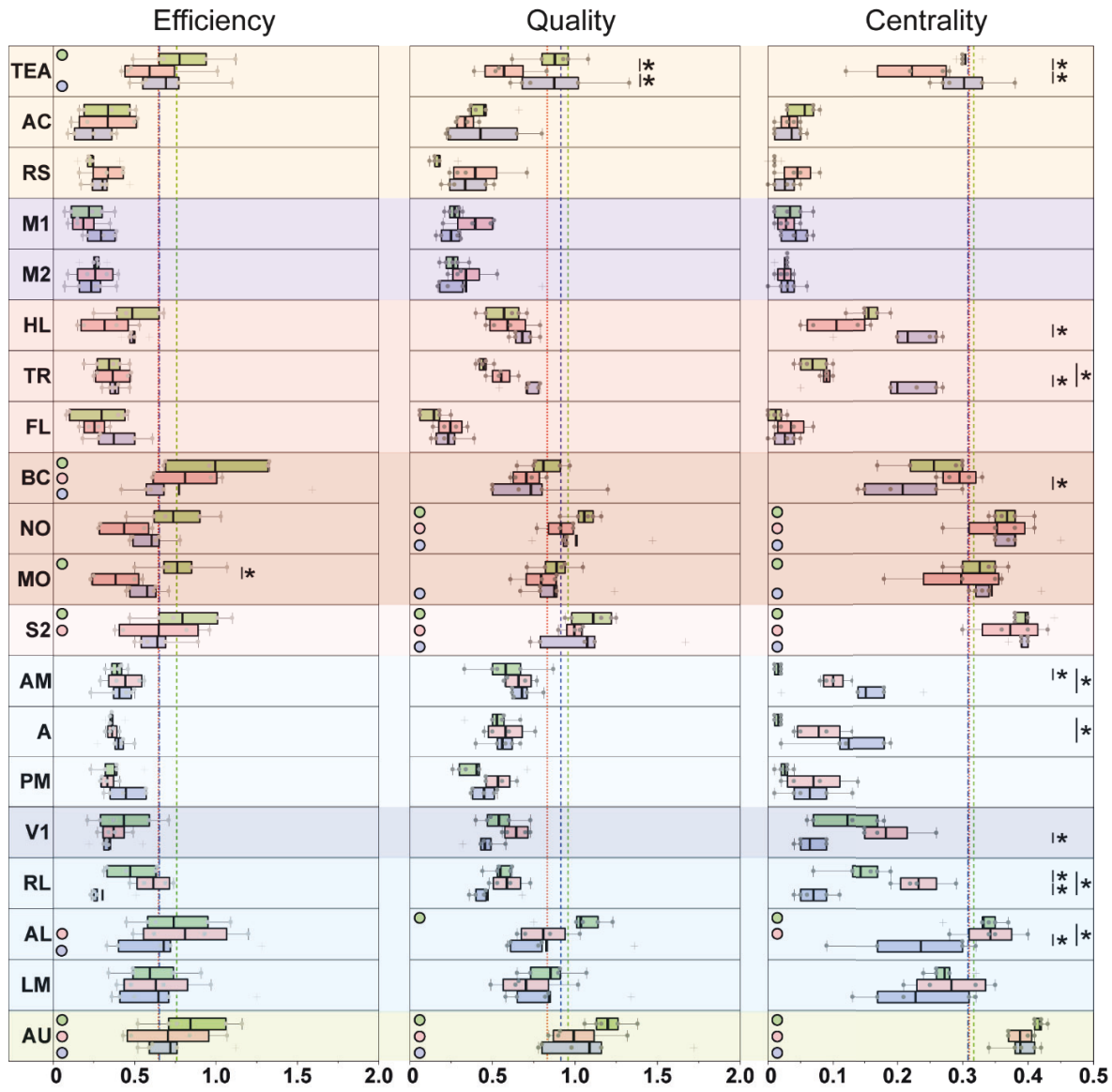


**Figure 6 – Effects of Early Visual Deprivation and Congenital Anophthalmia on Cortical Nodal Influence Metrics in ZRDBA Mice**

Cortical distributions of nodal influence metrics—namely nodal efficiency, connectivity strength, and eigenvector centrality—are presented for sighted (green), enucleated (red), and anophthalmic (blue) ZRDBA mice. Colored markers indicate cortical hubs for each metric, defined as nodes with values exceeding one standard deviation above the network mean (threshold shown as dashed lines). Boxplots display the interquartile range (25th–75th percentiles), with whiskers representing the 95% confidence interval; outliers are depicted as crosses and were retained in all statistical analyses, as no methodological or biological rationale justified their exclusion. The background color reflects the functional affiliation of each cortical area, following the functional grouping scheme described in

Figure 3. Statistically significant differences between groups, based on Bonferroni-corrected tests ( $p \leq 0.05$ ), are indicated by asterisks (\*).

In the visual cortex of sighted ZRDBA network, the anterolateral HVA (AL) was classified as both high-quality and core hub under sighted conditions. Although its high-quality hub status was lost in both enucleated and anophthalmic groups, its core hub designation was only lost in anophthalmic mice. Nonetheless, AL was maintained as an efficient hub in both early blindness models. Univariate analysis demonstrated that V1 centrality was significantly reduced in anophthalmic mice compared to enucleated animals ( $p < 0.001$ ). Lateral and medial visual areas exhibited divergent trajectories in the anophthalmic but not in the enucleated ZRDBA mice. Centrality of RL was increased in enucleated relative to sighted controls ( $p = 0.010$ ), whereas it was decreased in both AL and RL in anophthalmic compared to sighted mice ( $p = 0.001$  and  $p < 0.001$ ). In contrast, medial HVAs, A and AM, demonstrated increased nodal influence. Centrality in AM was significantly elevated in both enucleated ( $p = 0.016$ ) and anophthalmic ( $p < 0.001$ ) mice, while area A also showed a significant increase in centrality only in anophthalmic ( $p < 0.001$ ) compared to sighted mice.

In the somatosensory and motor cortices of sighted ZRDBA network, S2 qualified as an efficient, high-quality and core hub, MO as an efficient and core hub, BC as an efficient hub and NO as a high-quality hub. In the enucleated ZRDBA mice, BC, NO, and S2 retained their classifications, whereas MO lost both efficient and core hub status. In the anophthalmic mice, BC and NO preserved all designations, while S2 and MO showed a selective loss of efficient hub classification. BC showed reduced centrality in anophthalmic compared to enucleated mice ( $p = 0.012$ ). The most prominent reorganization was observed in the trunk-related area (TR), which exhibited significantly increased centrality in anophthalmic mice compared to both sighted and enucleated mice ( $p < 0.001$ ). The hind limb (HL) region also showed a significant increase in centrality in anophthalmic relative to enucleated mice ( $p < 0.001$ ).

In associative and auditory regions, the primary auditory cortex (AU) was the only area consistently classified as an efficient, high-quality and core hub across all visual conditions, underscoring its stable integrative role. The temporal association area (TEA) also functioned as an efficient hub in both sighted and anophthalmic ZRDBA mice. In enucleated animals, TEA exhibited significant reductions in connectivity quality ( $p = 0.025$ ) and centrality ( $p = 0.002$ ) compared to sighted

controls. Notably, anophthalmic mice showed significantly elevated values in both metrics relative to enucleated counterparts (quality:  $p = 0.027$ ; centrality:  $p = 0.025$ ).

#### *Differential Cortical Network Reorganization Following Neonatal Enucleation in C57BL/6J and ZRDBA Mice*

Multivariate analysis (excluding anophthalmic ZRDBA mice) revealed a significant interaction between strain and visual status (Pillai's trace:  $V = 0.064$ ,  $F [3, 354] = 8.065$ ,  $p < 0.001$ ). Enucleation led to strain-dependent changes in nodal efficiency ( $p = 0.005$ ) and quality metrics ( $p = 0.010$ ).

Neonatal enucleation produced distinct nodal influence patterns across strains. In C57BL/6J mice, reductions were observed in primary and lateral visual cortices, while medial visual, somatosensory, and motor areas showed increased influence. In ZRDBA mice, alterations were predominantly confined to visual cortical regions. Enucleated individuals from both strains demonstrated heightened centrality in high-order visual areas, whereas anophthalmic mice exhibited diminished nodal influence in lateral HVAs and enhanced connectivity in medial HVAs. Notably, the nodal influential profile of anophthalmic ZRDBA mice more closely aligned with that of enucleated C57BL/6J mice than with enucleated ZRDBA mice.

#### **Functional Network Architecture and Intermodular Connectivity Following Early Blindness Across Mouse Strains**

To investigate how early blindness altered the modular architecture of the cortical connectome, we applied Louvain community detection (Blondel et al., 2008) to identify modules based on intra- and interhemispheric correlation patterns. This method captures the balance between functional segregation and integration by maximizing the modularity. To quantify the similarity between modular structures between experimental groups, we used normalized mutual information (NMI), which measures the similarity between the allocation of nodes to each community, scaled from 0 (no similarity) to 1 (identical structure). To assess the role of individual nodes within this modular framework, we computed the same three complementary metrics: participation coefficient (PC), within-module centrality (WMC), and betweenness centrality (BeC). PC quantifies a node's connectivity across modules, identifying cross-community integrators (Guimera & Nunes Amaral,



2005). WMC reflects a node's importance within its own module, highlighting local hubs of cohesion. BeC measures how often a node lies on the shortest paths between others, indicating its role in global communication (van den Heuvel & Sporns, 2011). As above, nodes with values exceeding one standard deviation above the mean plus for a given metric was classified as provincial hubs (WMC), connector nodes (PC), or bridging nodes (BeC), respectively. Together, these metrics provide a detailed view of how cortical regions contribute to intra- and intermodular connectivity in the context of congenital and early acquired blindness.

### Neonatal Enucleation Induces Modular Reduction and Functional Reorganization of Structural Hubs in C57BL/6J Cortical Networks

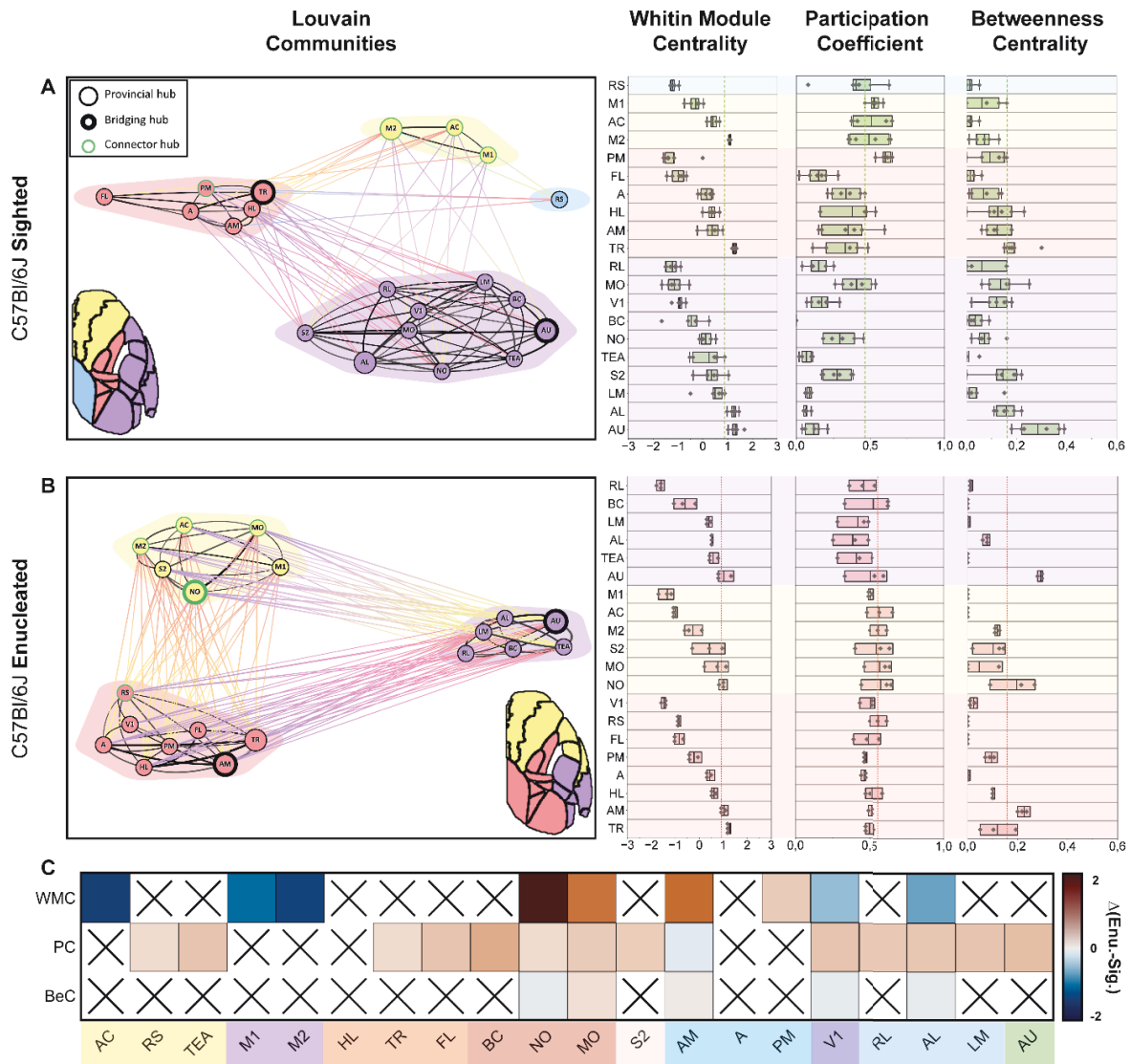




**Figure 7 – Network Community Structure and Structural Nodal Metrics in sighted (A), enucleated (B), and group-difference mapping (C) in C57Bl/6J mice**

**A.** Community structure of sighted C57Bl/6J mice obtained using Louvain modularity analysis. Community affiliations are color-coded, and the background color reflects the modular assignment of each cortical area. Provincial hubs are represented by enlarged markers, connector nodes by markers outlined in green, and bridging nodes by markers with thickened outlines. Edge thickness scales with correlation strength. Hubs are defined as nodes with values exceeding the group mean by more than one standard deviation (average + 1 STD). Structural nodal metrics—including within-module degree z-score, participation coefficient, and betweenness centrality—are shown as boxplots positioned beside the network representation. Boxplots indicate the 25th–75th percentiles, whiskers denote the 95% confidence interval, and dashed threshold lines correspond to hub-classification criteria. Outliers are displayed as crosses and were retained in the statistical analyses, as no methodological or biological justification supported their exclusion.

**B.** Community structure of enucleated C57Bl/6J mice, displayed using the same modular color-coding, marker conventions, and hub definitions as in A. Background color indicates modular affiliation. Structural nodal metrics for this group are presented as corresponding boxplots, following the same statistical and graphical conventions.

**C.** Heatmap depicting significantly between-group differences in structural nodal metrics across cortical areas. Cells with color indicate measures exhibiting statistically significant differences between sighted and enucleated mice, based on MANOVA followed by Bonferroni-corrected post-hoc comparisons ( $p \leq 0.05$ ). Crosses denote metrics for which no significant difference was detected.

In sighted C57Bl/6J mice, Louvain community detection revealed four distinct cortical intrahemispheric modules (**Figure 7A**). The first community (in blue) consisted solely of the associative region (RS) and had no structural hub. The second community (in yellow) included motor regions (M1, M2) and associative area (AC), anchored by M2 which served as both a provincial hub and a connector node; AC and M1 were also identified as connector nodes. The third community (in red) comprised dorsal column-related somatosensory areas (FL, HL, TR) and medial visual cortices (A, AM, PM). It was centered around TR, identified as both a provincial and bridging hub, while PM served as a connector node. The fourth community (in purple) encompassed trigeminal-related regions (BC, MO, NO), supplementary somatosensory area (S2), primary visual cortex (V1), lateral visual areas (AL, LM, RL), auditory region (AU), and associative cortex (TEA). AL and AU were identified as provincial hubs, with AU also acting as a bridging node.

In enucleated C57Bl/6J mice (**Figure 7B**), the cortical network reorganized into three communities. The first community (in yellow) included somatosensory regions (MO, NO, S2), associative area (AC), and motor regions (M1, M2). NO emerged as a provincial hub, a connector, and a bridging node, highlighting its prominent role in local and intermodular coordination. AC, MO, and M2 were also identified as connector nodes. The second community (in red) included dorsal column-related somatosensory areas (FL, HL, TR), medial visual cortices (A, AM, PM), primary visual cortex (V1), and associative region (RS). AM and TR were identified as provincial hubs, with AM also serving as a bridging node and RS as a connector node. The third community (in purple) was composed of the somatosensory region (BC), lateral visual cortices (AL, LM, RL), auditory area (AU), and the associative cortex (TEA). AU was identified as both a provincial hub and a bridging node.

#### *Cortical Community Reorganization and Node Role Shifts Following Enucleation in C57Bl/6J Mice*

Overall, NMI between cortical networks communities of sighted and enucleated mice reached 57.4%. Multivariate analysis revealed significant effects of enucleation on nodal structural metrics, including within-module centrality, participation coefficients, and betweenness centrality, with a strong interaction between visual status and cortical region (Pillai's trace:  $V = 1.274$ ,  $F [57, 420] = 5.436$ ,  $p < 0.001$ ). Nearly all regions were significantly affected (except for HL), reflecting a redistribution of local and intermodular influence and a profound reorganization of cortical network.

Univariate statistical analysis further highlighted significant nodal changes within the structural hubs of the enucleated C57Bl/6J mice cortical network. Among provincial hubs, AU and TR remained stable, whereas M2 ( $p < 0.001$ ) and AL ( $p = 0.003$ ) lost their hub designation. Conversely, AM ( $p = 0.007$ ) and NO ( $p < 0.001$ ) emerged as new provincial hubs, indicating an increased involvement of somatosensory and medial visual areas in cortical processing. Connector node dynamics followed a similar trend, with AC and M2 maintaining their roles, while MO ( $p = 0.022$ ), NO ( $p < 0.001$ ), and RS ( $p = 0.026$ ) were newly classified as connector nodes. Although M1 and PM lost their connector status, their changes in participation coefficients did not reach statistical significance. Modifications in bridging nodes further illustrated the network's reorganization. AU preserved its bridging role, whereas TR showed a nonsignificant increase in betweenness centrality

but lost its bridging node status. In contrast, AM ( $p = 0.004$ ) and NO ( $p < 0.001$ ) no longer served as bridging nodes due to significant reductions in betweenness centrality. These results point to a shift in long-range cortical communication, favoring distributed integration over centralized bottlenecks. To summarize, nodal structural reorganization supported by statistical analysis included a significant loss of provincial hub status for AL and M2, while AM and NO significantly emerged as new provincial hubs. Additionally, MO, NO, and RS gained connector node classification, each driven by statistically significant increases in participation coefficients. AM and NO also transitioned into bridging node roles, supported by significant elevations in betweenness centrality.

#### Visual Deprivation Models Reshape Cortical Architecture Through Modular Reduction and Nodal Structural Reclassification in ZRDBA Mice

In sighted ZRDBA mice (**Figure 8A**), Louvain analysis identified four distinct cortical communities. An anterior community (in yellow) was composed of AC and M2 and both were labelled as connector nodes. A second community (in blue) integrated dorsal column related somatosensory (FL, HL, TR) and motor (M1) areas. In this community, TR was identified as both connector and bridging node, while HL was also considered as a bridging node. A third community (in purple) incorporated trigeminal-related (BC, MO, NO) and supplemental somatosensory (S2), lateral (AL, LM, RL) and primary visual (V1) and auditory (AU) areas. In terms of nodal structure, AU and S2 functioned as provincial hubs, while AU was also identified as a bridging node. Additionally, AL was also considered as a bridging node. Finally, a fourth community (in red) was composed of associative (RS) and medial visual (A, AM, PM) areas. In this community, AM was a provincial node, while PM was a bridging node.

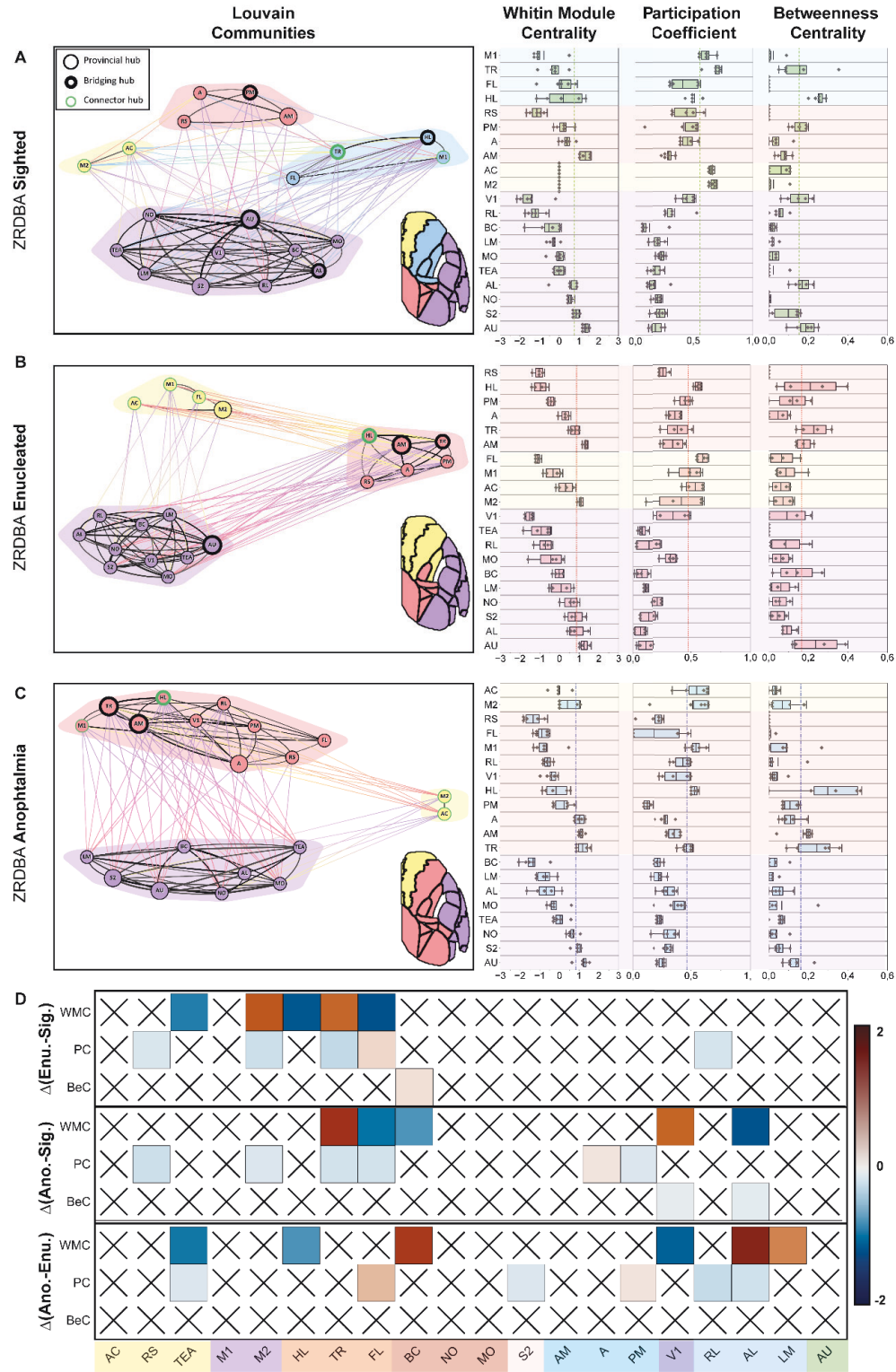


**Figure 8 – Network Community Structure and Structural Nodal Metrics in sighted (A), enucleated (B), anophthalmic (C), and group-difference mapping (D) in ZRDBA mice**

**A.** Community structure of sighted ZRDBA mice obtained using Louvain modularity analysis. Community affiliations are color-coded, and the background color reflects the modular assignment for each cortical area. Provincial hubs appear as enlarged markers, connector nodes as markers outlined in green, and bridging nodes as markers with thickened outlines. Edge thickness is proportional to connection strength. Hubs are defined as nodes whose values exceed the group mean by more than one standard deviation (average + 1 STD). Structural nodal metrics—including within-module degree z-score, participation coefficient, and betweenness centrality—are displayed as boxplots positioned beside the network representation. Boxplots show the interquartile range (25th–75th percentiles), whiskers represent the 95% confidence interval, and threshold dashed lines indicate the criteria for structural hub classification. Outliers are represented by crosses and were retained in the analyses, as no methodological or biological rationale justified their exclusion.

**B.** Community structure of enucleated ZRDBA mice, using the same modular color scheme and hub definitions as in **A**. Background color indicates modular affiliation. Structural nodal metrics for this group are shown as corresponding boxplots, with identical conventions for thresholds, whiskers, and outliers.

**C.** Community structure of anophthalmic ZRDBA mice, following the same analytical and graphical conventions as in **A**. and **B**. Background color reflects modular assignment. Boxplots for within-module degree z-score, participation coefficient, and betweenness centrality are displayed beside the network, with the same threshold lines and outlier representation.

**D.** Heatmap summarizing significant between-group differences in structural nodal metrics across cortical areas for the three ZRDBA conditions (sighted, enucleated, anophthalmic). Colored cells indicate metrics showing statistically significant differences based on MANOVA followed by Bonferroni-corrected post-hoc comparisons ( $p \leq 0.05$ ). Crosses denote cortical regions and metrics for which no significant difference was detected.

In the enucleated ZRDBA mice (**Figure 8B**), the cortical network was restructured into three communities. A first community (in yellow), which incorporated the somatomotor (FL, M1, M2) areas, in which M2 qualified as a provincial hub. Additionally, AC, FL and M1 were considered as connector nodes. A second community (in red) contained associative (RS), dorsal column-related somatosensory (HL, TR) and medial visual (A, AM, PM) areas. AM had both a provincial hub and a bridging node function. HL and TR were also considered as bridging nodes, additionally, HL was also qualified as a connector node. A third community (in purple) encompassed associative (TEA), auditory (AU), trigeminal-related (BC, MO, NO) and supplemental somatosensory (S2)

and lateral (AL, LM, RL) and primary visual (V1). AU acted as both a provincial hub and a bridging node.

In anophthalmic ZRDBA mice (**Figure 8C**), we observed three distinct cortical communities. A first community (in yellow), having a structure similar as to sighted mice was composed of AC and M2, which were both connector nodes. A second community (in purple) comprised associative (TEA), auditory (AU), trigeminal (BC, MO, NO) and supplemental somatosensory (S2) and lateral visual (AL and LM) areas with AU and S2 as provincial hubs. A third community (in red) was composed by associative (RS), motor (M1), dorsal column related somatosensory (FL, HL and TR) and visual (A, AM, PM, RL and V1) areas. AM served as a provincial hub alongside HL and TR. Together with TR, both AM and HL also acted as bridging nodes. Additionally, M1 and HL functioned as connector hubs.

#### *Cortical Community Structure and Nodal Function Modulation Following Early Blindness Across Distinct Visual Conditions in ZRDBA mice*

Comparative analysis of cortical network communities revealed moderate overlap in structural organization across visual conditions. In the ZRDBA mice, NMI values were 79.2% (sighted vs. enucleated), 64.1% (sighted vs. anophthalmic), and 56.2% (anophthalmic vs. enucleated). Multivariate analysis demonstrated significant effects of enucleation on nodal metrics including within-module centrality, participation coefficients, and betweenness centrality, with a robust interaction between visual status and cortical region (Pillai's trace:  $V = 1.079$ ,  $F [114, 660] = 3.254$ ,  $p < 0.001$ ). Early blindness significantly impacted associative (RS, TEA), motor (M2), somatosensory (BC, FL, HL, TR), visual (A, AL, PM, RL, V1), and auditory (AU) regions.

Univariate analysis comparing sighted and enucleated ZRDBA mice revealed notable shifts in nodal structural function across cortical communities. Among the identified provincial hubs, AU and AM maintained stable roles across conditions. M2 emerged as a new provincial hub, marked by a significant increase in WMC ( $p = 0.001$ ). Conversely, S2 lost its hub status despite exhibiting no significant change in WMC. For the connector nodes, AC and M1 retained their roles, with participation coefficients remaining unchanged. In contrast, M2 and TR lost their connector node classification, exhibiting a significant decrease in the participation coefficient (both  $p < 0.001$ ). Additionally, FL and HL gained connector node status, with FL showing a significant increase in



participation coefficient ( $p = 0.010$ ), whereas HL's rise did not reach statistical significance. For the bridging nodes, AU, HL and TR maintained their bridging roles, with betweenness centrality showing no significant changes. PM and AL, however, lost their classification as bridging nodes, though their betweenness centrality decreases were not statistically significant. AM, in contrast, gained bridging node status, yet this shift was not accompanied by a significant betweenness centrality increase. To summarize, nodal structural reorganization supported by statistical analysis between sighted and enucleated mice included M2's dual shift—emerging as a provincial hub while losing its connector node status. TR also lost connector classification due to a significant decline in participation coefficients, whereas FL gained connector node status, driven by a significant increase in participation coefficients.

Univariate analysis comparing sighted and anophthalmic ZRDBA mice revealed key shifts in nodal roles within cortical communities. Among provincial hubs, AM, AU and S2 maintained their hub status, showing no significant changes in WMC, while TR and A gained provincial hub classification, though only the WMC of TR was significantly increased ( $p < 0.001$ ). Changes in connector nodes followed a similar trend, with AC, M1, and M2 retaining their roles, as their participation coefficients remained unchanged (except for M2;  $p = 0.025$ ). In contrast, TR lost its connector node classification, through a participation coefficient significant decrease ( $p < 0.001$ ). In addition, HL gained the connector node status, yet its participation coefficient increase did not reach statistical significance. HL and TR consistently retained their roles as bridging nodes, with no significant changes of their betweenness centrality score. AU and PM lost their bridging status, although declines in betweenness centrality were not statistically significant. AL also lost its classification, accompanied by a significant reduction in betweenness centrality ( $p = 0.033$ ). AM gained bridging node status, though this reclassification was not supported by a significant increase in betweenness centrality.

To summarize, statistically supported nodal structural reorganization between sighted and anophthalmic mice included TR's emergence as a provincial hub alongside its loss of connector status, and AL's loss of bridging node classification driven by a significant decrease in betweenness centrality.

Univariate analysis comparing anophthalmic and enucleated ZRDBA mice revealed key differences in nodal roles across cortical communities. Among provincial hubs, AU and AM

maintained their classification, with no significant changes in WMC. Conversely, A, TR and S2 lost their provincial hub designation, though their WMC reductions were not statistically significant, while M2 gained provincial hub status without significant decrease of WMC. Having stable participation coefficients, AC, M1, and HL remained connector nodes. In contrast, M2 lost its connector node status without a significant decrease in participation coefficients, while FL emerged as a new connector node with a statistically significant increase in participation coefficient ( $p < 0.001$ ). For the bridging nodes, AM, HL and TR maintained their function with no significant alterations in betweenness centrality, whereas AU gained the classification, though its increase in betweenness centrality was not significant. Overall, the only statistically supported structural hub alteration between anophthalmia and enucleation was the emergence of FL as a connector node, driven by increased participation.

#### Visual Deprivation and Genetic Background Synergistically Reshape Cortical Network Modularity

Enucleated C57BL/6J and both early blind ZRDBA mice showed reduced cortical modularity, with the number of communities dropping from four to three, combined with increased intermodular connectivity. Between sighted C57BL/6J and ZRDBA mice NMI reached 77.6% but declined to 49.8% between their enucleated counterparts, indicating greater structural divergence after early enucleation. Multivariate analysis revealed a significant interaction between strain and visual status on network topology (Pillai's trace:  $V = 0.156$ ,  $F [3, 354] = 21.780$ ,  $p < 0.001$ ). Although WMC and betweenness centrality did not differ significantly across strains, participation coefficient values were significantly elevated in C57BL/6J mice ( $p < 0.001$ ), suggesting stronger intermodular integration compared to ZRDBA.

## **Discussion**

#### Alteration of the Infralow Oscillation Activity

Our findings demonstrate that early visual deprivation altered the spectral power of cortical activity, particularly in the infralow oscillation (ISO) range, across both mouse strains studied. In C57BL/6J mice, neonatal enucleation led to a generalized increase in ISO power, most prominently in associative, dorsal column-related somatosensory and medial visual cortices. In contrast, enucleated ZRDBA mice showed more limited enhancements, primarily in auditory and



trigeminal-related somatosensory cortices. These strain-specific patterns suggest distinct forms of large-scale cortical reorganization in response to early loss of vision.

Prior studies have reported that sensory deprivation alters ISOs in both mice and humans (Burton *et al.*, 2014; Heine *et al.*, 2015; Kraft *et al.*, 2017; Wang *et al.*, 2014). ISOs are recognized as markers of intrinsic large-scale cortical connectivity and excitability (Fox *et al.*, 2006; Fox *et al.*, 2005; Mitra *et al.*, 2014; Mitra *et al.*, 2015; Power *et al.*, 2011; Sforazzini *et al.*, 2014; Vanhatalo *et al.*, 2004). Our data reveal that the spatial pattern of ISO power increases in enucleated C57BL/6J mice closely resembles that observed in anophthalmic ZRDBA mice yet differs from the profile found in enucleated ZRDBA animals. This divergence likely reflects a genetic contribution to cortical plasticity. Such an interpretation is consistent with previously documented strain-dependent differences in cortical plasticity between C57BL/6 and DBA mice (Heimel *et al.*, 2008), as well as with our earlier findings showing strain-specific variations in the size and developmental trajectory of the visual cortex following either enucleation or anophthalmia in C57BL/6J and ZRDCT/An mice (Masse *et al.*, 2014). Notably, ZRDBA mice originate from a cross between DBA and ZRDCT/An strains, further supporting this genetic influence. Moreover, within the ZRDBA strain itself, we observed distinct ISO power profiles when comparing anophthalmic and enucleated animals. This intra-strain difference underscores the respective roles of prenatal and postnatal afferent activity in shaping cortical functional development (Masse *et al.*, 2014).

Human studies bear both similarities and differences with what we observe here in blind mice. In congenitally blind individuals, reorganization affects visual, auditory, frontal, and retrosplenial regions (Lubinus *et al.*, 2021), consistent with the territories modulated in our murine models. However, humans show more extensive spectral changes, including increased theta and beta power and reduced alpha activity (Gudi-Mindermann *et al.*, 2018; Hawellek *et al.*, 2013; Kriegseis *et al.*, 2006; Noebels *et al.*, 1978; Rimmele *et al.*, 2019; Schepers *et al.*, 2012; Schubert *et al.*, 2015). In contrast, our recordings revealed changes predominantly below 4 Hz, concentrated in the infraslow and delta bands. Although some signal extended into theta and alpha ranges, no consistent group differences emerged beyond 4 Hz. This discrepancy may be attributed to species-specific plasticity profiles, but methodological limitations such as the slow kinetics of calcium indicators (GCaMP6s) likely contributed as well. Additionally, our data does not capture the full spectral range, notably excluding beta and gamma oscillations.

### **Alteration of Interhemispheric Functional Connectivity**

Our analysis revealed strain-specific patterns of cortical network reorganizations following early visual deprivation. In C57Bl/6J enucleated mice, we observed widespread increases in both heterotopic and homotopic interhemispheric connectivity of associative, auditory, and visual regions, suggesting wide-ranging consequences of visual deprivation, well beyond the realm of visual cortical areas. ZRDBA enucleated mice exhibited subtler changes, with stable homotopic connectivity and selective heterotopic enhancements, particularly involving medial higher visual areas. In contrast, ZRDBA anophthalmic mice showed reduced homotopic connectivity in associative and motor cortices, while maintaining similar heterotopic enhancements of medial HVAs as observed in enucleated ZRDBA mice.

The widespread increases in homotopic and heterotopic interhemispheric connectivity in C57Bl/6J enucleated mice, notably involving associative and auditory mirror findings in congenitally blind humans, in whom non-visual networks exhibit enhanced cross-hemispheric integration (Bedny *et al.*, 2011; Burton *et al.*, 2014). However, increased interhemispheric functional connectivity between visual cortices diverges from human data (Bauer *et al.*, 2017; Burton *et al.*, 2014; Butt *et al.*, 2013; Liu *et al.*, 2007; Watkins *et al.*, 2012; Yu *et al.*, 2008), potentially reflecting species-specific effects.

structural MRI studies report thinning of the posterior corpus callosum in early blind individuals, which supports reduced visual interhemispheric transfer (Lepore *et al.*, 2010; Ptito *et al.*, 2008), and increases in the anterior and mid-body regions suggesting an enhanced integration across frontal, somatosensory, and auditory areas (Ptito *et al.*, 2008; Tomaiuolo *et al.*, 2014). However, other reports found no callosal changes in early blind or anophthalmic individuals (Bock *et al.*, 2013), indicating variability across cohorts. In contrast, animal models consistently show disrupted development of visual callosal projections following deprivation paradigms such as dark rearing, eyelid sutures, or optic chiasm sectioning (Boire *et al.*, 1995; Frost & Moy, 1989; Innocenti *et al.*, 1985; Lund & Mitchell, 1979). In rodents, enucleation and anophthalmia often produce broader callosal neuron distributions, extending beyond the typical boundaries of primary and extrastriate cortices (Olavarria *et al.*, 1988; Olavarria *et al.*, 1987; Olavarria & van Sluyters, 1984; Olavarria & Li, 1995; Rhoades *et al.*, 1984).

The targeted reorganization seen in ZRDBA enucleated mice, marked by stable homotopic connectivity and selective heterotopic increases, resembles the patchwork pattern of interhemispheric connectivity modifications described in other human studies (Bridge & Watkins, 2019; Qin et al., 2013), which highlight localized adaptations in the absence of vision.

### **Cortical Connectivity Modifications Following Early Visual Deprivation**

Resting-state functional connectivity analyses revealed similar intrahemispheric cortical network in the intact and enucleated ZRDBA mice. However more substantial differences were observed in the anophthalmic mice. This suggests a greater impact of prenatal than postnatal activity of the development of cortical functional. This contrasts with the significant differences we observed between the intact and enucleated C57Bl/6J mice which suggest that, in this strain, prenatal retinal activity does interfere with cortical development. This could be related to the superior visual cortex plasticity of the C57Bl/6J compared to the DBA mice (Heimel et al., 2008).

Enucleated ZRDBA mice retain residual prenatal retinal activity but fail to show substantial reorganization, suggesting this limited activity either lacks the strength to override pre-established spontaneous wiring or sufficiently preserves thalamocortical integrity. In contrast, complete absence of afferent retinal input in anophthalmic ZRDBA animals has a more pronounced effect on cortical development.

These results underscore a multifactorial influence, genetic background, developmental timing, and prenatal spontaneous activity, in shaping cortical reorganization trajectories. The C57Bl/6J strain, owing to its high plastic potential, enucleation reshapes cortical networks in a manner that converges toward genetically anchored configurations like those observed in congenitally blind ZRDBA mice.

These strain-specific and developmental differences have translational relevance, echoing findings on genetically mediated plasticity (Kaschube *et al.*, 2002; Missitzi *et al.*, 2011) and contributing to the understanding of variability in human responses to sensory deprivation. In anophthalmic mice, reallocation of subcortical projections might predominate (Chabot et al., 2008; Rhoades et al., 1985), whereas enucleation might favor cortical reorganization involving associative and higher-order visual areas.

### **Area-Specific Plasticity: Insights from V1**

Changes in connectivity were not uniform across the cortex. Notably, V1 in enucleated C57Bl/6J mice exhibited diminished intrahemispheric connectivity with somatosensory and auditory cortices, but increased connectivity with associative regions, such as the retrosplenial cortex. This reorganization echoes findings in early blind humans, where V1 becomes more tightly coupled to multimodal association areas and less connected to non-visual primary sensory and motor cortices (Abboud & Cohen, 2019; Bauer et al., 2017; Burton et al., 2014).

This shift may be driven by V1's newly acquired responsiveness to non-visual stimuli. Functional activation of the visual cortex by tactile and auditory inputs has been consistently reported in blind subjects (Cohen *et al.*, 1997; Hyvarinen *et al.*, 1981; Kujala *et al.*, 1997; Roder *et al.*, 1996; Sadato *et al.*, 1998; Sadato et al., 1996; Weeks *et al.*, 2000) and is often interpreted as evidence of enhanced crossmodal connectivity (Petrus et al., 2014; Petrus et al., 2015; Wittenberg *et al.*, 2004).

Other studies, however, document a decrease in connectivity between V1 and spared sensory cortices (Liu et al., 2007; Shu *et al.*, 2009; Yu et al., 2008), revealing the complexity of crossmodal plasticity and its dependence on developmental timing and network architecture.

### **Higher Visual Areas as Dynamic Network Hubs**

In our study, one of the most compelling observations was the emergence of medial HVAs, particularly area AM, as influential and structural hub within the reorganized cortical network of enucleated C57Bl/6J mice. These regions exhibited increased functional connectivity with non-visual sensory cortices, suggesting that medial HVAs play a central integrative role following early sensory loss. In contrast, primary and lateral visual cortices showed reduced nodal influence, highlighting a functional divergence among HVAs that may reflect differential specialization in crossmodal processing.

Anatomical studies in sighted mice support our findings, demonstrating that HVAs, particularly PM, LM, and AM, as well as the associative retrosplenial area, provide robust top-down projections to V1 (Morimoto et al., 2021; Oh et al., 2014; Zingg et al., 2014). Additionally, anatomical studies in visually deprived mice confirm that these projections remain structurally intact and may be functionally strengthened following sensory loss. This would agree with the connectivity

constrained experience dependency hypothesis (Saccone et al., 2024). In fact, it was demonstrated that HVAs maintain top-down projections to V1 in enucleated mice (Gilissen & Arckens, 2021; Laramée et al., 2011) and that V1 receives direct inputs from auditory and somatosensory in both enucleated and anophthalmic mice (Charbonneau et al., 2012), suggesting that crossmodal integration may rely on pre-existing corticocortical pathways.

Human studies support this organizational framework across both sighted and blind individuals. In sighted subjects, structural imaging has revealed intrinsic anatomical connectivity between visual and non-visual sensory cortices, supporting the potential for multisensory integration even in the presence of intact vision (Foxe & Schroeder, 2005; Macaluso, 2006; Macaluso & Driver, 2005; Ricciardi, Bonino, et al., 2014). In blind individuals, this system undergoes experience-dependent reorganization, with increased structural and functional coupling between occipital areas and auditory or tactile regions (Bedny et al., 2011; Collignon et al., 2009; Collignon *et al.*, 2013; Collignon et al., 2007; Collignon *et al.*, 2011; Klinge *et al.*, 2010; Noppeney et al., 2005). Activation of the occipital cortex during tactile and auditory tasks appears to be driven primarily by top-down feedback from dorsal and ventral HVAs (Murphy et al., 2016; Ricciardi, Tozzi, *et al.*, 2014), while direct connections from primary sensory cortices to V1 tend to diminish (Liu et al., 2007; Ortiz-Terán *et al.*, 2017). These pathways suggest that HVAs and associative regions are strategically positioned to influence V1 activity, even in the absence of visual input, reinforcing their potential importance in cross-modal recruitment of V1.

### **Retrosplenial Cortex: A Consistent Integrative Node**

Across all models, the retrosplenial cortex (RS) consistently gained influence within the functional network. Long considered a hub for spatial processing, the RS is increasingly recognized for its role in multisensory and unimodal integration (Alexander *et al.*, 2023; Fournier *et al.*, 2020; Hindley *et al.*, 2014). Its elevated centrality in enucleated mice suggests that associative regions play a crucial role in network dynamics after sensory loss. This supports the hypothesis that existing cortico-cortical projections are recruited during crossmodal plasticity (Barnes *et al.*, 2022; Smolders *et al.*, 2016), with RS serving as a bridge between deprived and active sensory regions. These results also support that the connectivity constrained hypothesis (Saccone et al., 2024) also applies to our murine models of visual deprivation.

## **Functional Reorganization Through Reweighted Pre-Existing Circuits**

The changes in functional connectivity we show here are likely not the reflections of the quite modest alterations in anatomical connectivity as shown by tract tracing studies in enucleated and anophthalmic mice (Charbonneau et al., 2012; Laramée et al., 2014; Laramée et al., 2011; Laramée et al., 2016). There is accumulating evidence that selective potentiation of pre-existing circuits through Hebbian and homeostatic mechanisms (Ewall et al., 2021; Lee & Whitt, 2015; Makin & Krakauer, 2023), notably descending multisensory projections and latent intracortical pathways (Meng et al., 2015; Petrus et al., 2015).

Following visual deprivation, the preserved sensory modalities exhibit enhanced local inhibition (Petrus et al., 2014), which sharpens unimodal processing and thwarts cross-modal interference. Simultaneously, the deprived visual cortex undergoes potentiation of corticocortical inputs (Lee, 2022; Petrus et al., 2015), increased excitatory drive. Experimental evidence has shown that blindness induces synaptic scaling, alterations in excitation–inhibition balance and heightened cortical excitability (Gainey & Feldman, 2017; Keck et al., 2013). In rodents, these adaptations include potentiated thalamocortical and intracortical connectivity in spared sensory pathways (Ewall et al., 2021; Gao et al., 2010; Gao et al., 2014; Petrus et al., 2014; Petrus et al., 2015), in agreement with reallocation of cortical processing. Moreover, our results further documents that such changes shape both local circuitry and whole-brain functional connectivity (Hellyer et al., 2016; Lambo & Turrigiano, 2013; Rocha et al., 2018).

## **Conclusion**

In conclusion, our study demonstrates that neonatal sensory deprivation profoundly alters cortical connectivity, with distinct patterns of reorganization depending on the timing of sensory loss and genetic background. The differential plasticity observed between C57Bl/6J and ZRDBA mice highlight the interplay between genetic factors and sensory experience in shaping cortical networks. By elucidating the mechanisms underlying crossmodal reorganization and the role of higher visual areas, our findings provide novel insights into the adaptive capacity of the brain following sensory deprivation.

While our study provides important insights into the large-scale cortical reorganization following neonatal sensory deprivation, a more granular understanding of the underlying cellular mechanisms is needed. Specifically, the role of distinct neuronal populations, excitatory and inhibitory, in these processes remains largely unexplored. Investigating how sensory deprivation alters the activity and connectivity of specific excitatory populations, such as pyramidal neurons, and inhibitory populations, such as interneurons, will be pivotal in elucidating the dynamics of cortical reorganization. Furthermore, it is crucial to explore how these alterations affect synaptic plasticity, neurotransmitter release, and the fine-tuned balance between excitation and inhibition that is critical for maintaining network stability.

## **Funding**

This work was supported by the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (NSERC) Discovery grant (RGPIN/6506-2018 to DB); Fonds de Recherche du Québec – Nature et Technologies (2019-PR-253727 to DB) and the Canadian Foundation for Innovation (12463 to DB). GL was supported by Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (NSERC) Canada Graduate Research Scholarship – Doctoral program (ES D - 569471 – 2022 to GL).

## **Acknowledgements**

We are grateful to the Animal Care Facilities staff: Nadia Desnoyers, Michel Demers, Christel Perron, and Vicky Renier-Tellier, for their support in animal care and maintenance. We also thank Professor Syrina Al Ain for providing access to the ZRDBA mouse colony.

## **References**

- Abboud S, Cohen L. 2019. Distinctive Interaction Between Cognitive Networks and the Visual Cortex in Early Blind Individuals. *Cereb Cortex*. 29:4725-4742.
- Ackman JB, Burbridge TJ, Crair MC. 2012. Retinal waves coordinate patterned activity throughout the developing visual system. *Nature*. 490:219-225.
- Alexander AS, Place R, Starrett MJ, Chrastil ER, Nitz DA. 2023. Rethinking retrosplenial cortex: Perspectives and predictions. *Neuron*. 111:150-175.



- Amedi A, Floel A, Knecht S, Zohary E, Cohen LG. 2004. Transcranial magnetic stimulation of the occipital pole interferes with verbal processing in blind subjects. *Nat Neurosci.* 7:1266-1270.
- Andelin AK, Olavarria JF, Fine I, Taber EN, Schwartz D, Kroenke CD, Stevens AA. 2018. The Effect of Onset Age of Visual Deprivation on Visual Cortex Surface Area Across-Species. *Cerebral Cortex.* 29:4321-4333.
- Andermann ML, Kerlin AM, Roumis DK, Glickfeld LL, Reid RC. 2011. Functional Specialization of Mouse Higher Visual Cortical Areas. *Neuron.* 72:10.1016/j.neuron.2011.1011.1013.
- Anton-Bolanos N, Sempere-Ferrandez A, Guillamon-Vivancos T, Martini FJ, Perez-Saiz L, Gezelius H, Filipchuk A, Valdeolmillos M, Lopez-Bendito G. 2019. Prenatal activity from thalamic neurons governs the emergence of functional cortical maps in mice. *Science.* 364:987-990.
- Barnes SJ, Keller GB, Keck T. 2022. Homeostatic regulation through strengthening of neuronal network-correlated synaptic inputs. *eLife.* 11:e81958.
- Bauer CM, Hirsch GV, Zajac L, Koo BB, Collignon O, Merabet LB. 2017. Multimodal MR-imaging reveals large-scale structural and functional connectivity changes in profound early blindness. *PLoS One.* 12:e0173064.
- Bedny M, Pascual-Leone A, Dodell-Feder D, Fedorenko E, Saxe R. 2011. Language processing in the occipital cortex of congenitally blind adults. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 108:4429-4434.
- Blankenship AG, Feller MB. 2010. Mechanisms underlying spontaneous patterned activity in developing neural circuits. *Nat Rev Neurosci.* 11:18-29.
- Blondel VD, Guillaume J-L, Lambiotte R, Lefebvre E. 2008. Fast unfolding of communities in large networks. *Journal of Statistical Mechanics: Theory and Experiment.* 2008:P10008.
- Bock AS, Saenz M, Tungaraza R, Boynton GM, Bridge H, Fine I. 2013. Visual callosal topography in the absence of retinal input. *Neuroimage.* 81:325-334.



- Boire D, Morris R, Ptito M, Lepore F, Frost DO. 1995. Effects of neonatal splitting of the optic chiasm on the development of feline visual callosal connections. *Exp Brain Res.* 104:275-286.
- Bonaventure N, Karli P. 1968. [Appearance in the visual cortex of evoked potentials of auditive origin in mice deprived of photoreceptors]. *J Physiol (Paris).* 60 Suppl 2:407.
- Bridge H, Watkins KE. 2019. Structural and functional brain reorganisation due to blindness: The special case of bilateral congenital anophthalmia. *Neurosci Biobehav Rev.* 107:765-774.
- Burton H, Snyder AZ, Raichle ME. 2014. Resting state functional connectivity in early blind humans. *Front Syst Neurosci.* 8:51.
- Butt OH, Benson NC, Datta R, Aguirre GK. 2013. The fine-scale functional correlation of striate cortex in sighted and blind people. *J Neurosci.* 33:16209-16219.
- Cang J, Rentería RC, Kaneko M, Liu X, Copenhagen DR, Stryker MP. 2005. Development of precise maps in visual cortex requires patterned spontaneous activity in the retina. *Neuron.* 48:797-809.
- Chabot N, Charbonneau V, Laramée ME, Tremblay R, Boire D, 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, Bronchti G. 2007. Audition differently activates the visual system in neonatally enucleated mice compared with anophthalmic mutants. *European Journal of Neuroscience.* 26:2334-2348.
- Chan KY, Jang MJ, Yoo BB, Greenbaum A, Ravi N, Wu WL, Sanchez-Guardado L, Lois C, Mazmanian SK, Deverman BE, Gradinaru V. 2017. Engineered AAVs for efficient noninvasive gene delivery to the central and peripheral nervous systems. *Nat Neurosci.* 20:1172-1179.
- Charbonneau V, Laramée ME, Boucher V, Bronchti G, Boire D. 2012. Cortical and subcortical projections to primary visual cortex in anophthalmic, enucleated and sighted mice. *Eur J Neurosci.* 36:2949-2963.

Chase HB. 1942. Studies on an Anophthalmic Strain of Mice. III. Results of Crosses with Other Strains. *Genetics*. 27:339-348.

Chase HB. 1944. Studies on an Anophthalmic Strain of Mice. IV. a Second Major Gene for Anophthalmia. *Genetics*. 29:264-269.

Chase HB, Chase EB. 1941. Studies on an anophthalmic strain of mice I. Embryology of the eye region. *Journal of Morphology*. 68:279-301.

Cohen LG, Celnik P, Pascual-Leone A, Corwell B, Falz L, Dambrosia J, Honda M, Sadato N, Gerloff C, Catala MD, Hallett M. 1997. Functional relevance of cross-modal plasticity in blind humans. *Nature*. 389:180-183.

Collignon O, Davare M, Olivier E, De Volder AG. 2009. Reorganisation of the right occipito-parietal stream for auditory spatial processing in early blind humans. A transcranial magnetic stimulation study. *Brain Topogr*. 21:232-240.

Collignon O, Dormal G, Albouy G, Vandewalle G, Voss P, Phillips C, Lepore F. 2013. Impact of blindness onset on the functional organization and the connectivity of the occipital cortex. *Brain*. 136:2769-2783.

Collignon O, Lassonde M, Lepore F, Bastien D, Veraart C. 2007. Functional cerebral reorganization for auditory spatial processing and auditory substitution of vision in early blind subjects. *Cereb Cortex*. 17:457-465.

Collignon O, Vandewalle G, Voss P, Albouy G, Charbonneau G, Lassonde M, Lepore F. 2011. Functional specialization for auditory-spatial processing in the occipital cortex of congenitally blind humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 108:4435-4440.

Colonnese MT. 2014. Rapid developmental emergence of stable depolarization during wakefulness by inhibitory balancing of cortical network excitability. *J Neurosci*. 34:5477-5485.

D'Souza RD, Wang Q, Ji W, Meier AM, Kennedy H, Knoblauch K, Burkhalter A. 2022. Hierarchical and nonhierarchical features of the mouse visual cortical network. *Nat Commun*. 13:503.

- Dupont E, Hanganu IL, Kilb W, Hirsch S, Luhmann HJ. 2006. Rapid developmental switch in the mechanisms driving early cortical columnar networks. *Nature*. 439:79-83.
- Ewall G, Parkins S, Lin A, Jaoui Y, Lee H-K. 2021. Cortical and Subcortical Circuits for Cross-Modal Plasticity Induced by Loss of Vision. *Frontiers in Neural Circuits*. 15.
- Finneran DJ, Njoku IP, Flores-Pazarin D, Ranabothu MR, Nash KR, Morgan D, Gordon MN. 2021. Toward Development of Neuron Specific Transduction After Systemic Delivery of Viral Vectors. *Frontiers in Neurology*. 12.
- Fournier DI, Monasch RR, Bucci DJ, Todd TP. 2020. Retrosplenial cortex damage impairs unimodal sensory preconditioning. *Behav Neurosci*. 134:198-207.
- Fox MD, Corbetta M, Snyder AZ, Vincent JL, Raichle ME. 2006. Spontaneous neuronal activity distinguishes human dorsal and ventral attention systems. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 103:10046-10051.
- Fox MD, Snyder AZ, Vincent JL, Corbetta M, Van Essen DC, Raichle ME. 2005. The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 102:9673-9678.
- Foxe JJ, Schroeder CE. 2005. The case for feedforward multisensory convergence during early cortical processing. *NeuroReport*. 16:419-423.
- Frost DO, Moy YP. 1989. Effects of dark rearing on the development of visual callosal connections. *Exp Brain Res*. 78:203-213.
- Gainey MA, Feldman DE. 2017. Multiple shared mechanisms for homeostatic plasticity in rodent somatosensory and visual cortex. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 372.
- Gamanut R, Kennedy H, Toroczka Z, Ercsey-Ravasz M, Van Essen DC, Knoblauch K, Burkhalter A. 2018. The Mouse Cortical Connectome, Characterized by an Ultra-Dense Cortical Graph, Maintains Specificity by Distinct Connectivity Profiles. *Neuron*. 97:698-715 e610.

- Gamanut R, Shimaoka D. 2022. Anatomical and functional connectomes underlying hierarchical visual processing in mouse visual system. *Brain Struct Funct.* 227:1297-1315.
- Gao E, DeAngelis GC, Burkhalter A. 2010. Parallel input channels to mouse primary visual cortex. *J Neurosci.* 30:5912-5926.
- Gao M, Maynard KR, Chokshi V, Song L, Jacobs C, Wang H, Tran T, Martinowich K, Lee HK. 2014. Rebound potentiation of inhibition in juvenile visual cortex requires vision-induced BDNF expression. *J Neurosci.* 34:10770-10779.
- Gilissen SR, Arckens L. 2021. Posterior parietal cortex contributions to cross-modal brain plasticity upon sensory loss. *Curr Opin Neurobiol.* 67:16-25.
- Glickfeld LL, Histed MH, Maunsell JH. 2013. Mouse primary visual cortex is used to detect both orientation and contrast changes. *J Neurosci.* 33:19416-19422.
- Glickfeld LL, Olsen SR. 2017. Higher-Order Areas of the Mouse Visual Cortex. *Annual Review of Vision Science.* 3:251-273.
- Godement P, Saillour P, Imbert M. 1979. Thalamic afferents to the visual cortex in congenitally anophthalmic mice. *Neurosci Lett.* 13:271-278.
- Goldreich D, Kanics IM. 2006. Performance of blind and sighted humans on a tactile grating detection task. *Percept Psychophys.* 68:1363-1371.
- Gudi-Mindermann H, Rimmele JM, Nolte G, Bruns P, Engel AK, Roder B. 2018. Working memory training in congenitally blind individuals results in an integration of occipital cortex in functional networks. *Behav Brain Res.* 348:31-41.
- Guimera R, Nunes Amaral LA. 2005. Functional cartography of complex metabolic networks. *Nature.* 433:895-900.
- Hanganu IL, Ben-Ari Y, Khazipov R. 2006. Retinal waves trigger spindle bursts in the neonatal rat visual cortex. *J Neurosci.* 26:6728-6736.

Harris JA, Mihalas S, Hirokawa KE, Whitesell JD, Choi H, Bernard A, Bohn P, Caldejon S, Casal L, Cho A, Feiner A, Feng D, Gaudreault N, Gerfen CR, Graddis N, Groblewski PA, Henry AM, Ho A, Howard R, Knox JE, Kuan L, Kuang X, Lecoq J, Lesnar P, Li Y, Luviano J, McConoughey S, Mortrud MT, Naeemi M, Ng L, Oh SW, Ouellette B, Shen E, Sorensen SA, Wakeman W, Wang Q, Wang Y, Williford A, Phillips JW, Jones AR, Koch C, Zeng H. 2019. Hierarchical organization of cortical and thalamic connectivity. *Nature*. 575:195-202.

Harris KD, Mrsic-Flogel TD. 2013. Cortical connectivity and sensory coding. *Nature*. 503:51-58.

Harris KD, Shepherd GM. 2015. The neocortical circuit: themes and variations. *Nat Neurosci*. 18:170-181.

Hawellek DJ, Schepers IM, Roeder B, Engel AK, Siegel M, Hipp JF. 2013. Altered intrinsic neuronal interactions in the visual cortex of the blind. *J Neurosci*. 33:17072-17080.

Heimel JA, Hermans JM, Sommeijer JP, Neuro-Bsik Mouse Phenomics c, Levelt CN. 2008. Genetic control of experience-dependent plasticity in the visual cortex. *Genes Brain Behav*. 7:915-923.

Heine L, Bahri MA, Cavaliere C, Soddu A, Laureys S, Ptito M, Kupers R. 2015. Prevalence of increases in functional connectivity in visual, somatosensory and language areas in congenital blindness. *Front Neuroanat*. 9:86.

Hellyer PJ, Jachs B, Clopath C, Leech R. 2016. Local inhibitory plasticity tunes macroscopic brain dynamics and allows the emergence of functional brain networks. *NeuroImage*. 124:85-95.

Hensch TK. 2005. Critical period mechanisms in developing visual cortex. *Curr Top Dev Biol*. 69:215-237.

Hindley EL, Nelson AJ, Aggleton JP, Vann SD. 2014. Dysgranular retrosplenial cortex lesions in rats disrupt cross-modal object recognition. *Learn Mem*. 21:171-179.

Hyvarinen J, Hyvarinen L, Linnankoski I. 1981. Modification of parietal association cortex and functional blindness after binocular deprivation in young monkeys. *Exp Brain Res*. 42:1-8.

- Innocenti GM, Frost DO, Illes J. 1985. Maturation of visual callosal connections in visually deprived kittens: a challenging critical period. *J Neurosci.* 5:255-267.
- Iurilli G, Ghezzi D, Olcese U, Lassi G, Nazzaro C, Tonini R, Tucci V, Benfenati F, Medini P. 2012. Sound-driven synaptic inhibition in primary visual cortex. *Neuron.* 73:814-828.
- Jin L, Lange W, Kempmann A, Maybeck V, Gunther A, Gruteser N, Baumann A, Offenhausser A. 2016. High-efficiency transduction and specific expression of ChR2opt for optogenetic manipulation of primary cortical neurons mediated by recombinant adeno-associated viruses. *J Biotechnol.* 233:171-180.
- Kanjlia S, Lane C, Feigenson L, Bedny M. 2016. Absence of visual experience modifies the neural basis of numerical thinking. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 113:11172-11177.
- Kaschube M, Wolf F, Geisel T, Löwel S. 2002. Genetic Influence on Quantitative Features of Neocortical Architecture. *The Journal of Neuroscience.* 22:7206-7217.
- Keck T, Keller GB, Jacobsen RI, Eysel UT, Bonhoeffer T, Hubener M. 2013. Synaptic scaling and homeostatic plasticity in the mouse visual cortex in vivo. *Neuron.* 80:327-334.
- Klinge C, Eippert F, Roder B, Buchel C. 2010. Corticocortical connections mediate primary visual cortex responses to auditory stimulation in the blind. *J Neurosci.* 30:12798-12805.
- Kraft AW, Mitra A, Bauer AQ, Snyder AZ, Raichle ME, Culver JP, Lee JM. 2017. Visual experience sculpts whole-cortex spontaneous infraslow activity patterns through an Arc-dependent mechanism. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 114:E9952-E9961.
- Kriegseis A, Hennighausen E, Rosler F, Roder B. 2006. Reduced EEG alpha activity over parieto-occipital brain areas in congenitally blind adults. *Clin Neurophysiol.* 117:1560-1573.
- Kugler S, Kilic E, Bahr M. 2003. Human synapsin 1 gene promoter confers highly neuron-specific long-term transgene expression from an adenoviral vector in the adult rat brain depending on the transduced area. *Gene Ther.* 10:337-347.

- Kujala T, Alho K, Huotilainen M, Ilmoniemi RJ, Lehtokoski A, Leinonen A, Rinne T, Salonen O, Sinkkonen J, Standertskjold-Nordenstam CG, Naatanen R. 1997. Electrophysiological evidence for cross-modal plasticity in humans with early- and late-onset blindness. *Psychophysiology*. 34:213-216.
- Lambo ME, Turrigiano GG. 2013. Synaptic and Intrinsic Homeostatic Mechanisms Cooperate to Increase L2/3 Pyramidal Neuron Excitability during a Late Phase of Critical Period Plasticity. *The Journal of Neuroscience*. 33:8810.
- Laramée ME, Bronchti G, Boire D. 2014. Primary visual cortex projections to extrastriate cortices in enucleated and anophthalmic mice. *Brain Struct Funct*. 219:2051-2070.
- Laramée ME, Kurotani T, Rockland KS, Bronchti G, Boire D. 2011. Indirect pathway between the primary auditory and visual cortices through layer V pyramidal neurons in V2L in mouse and the effects of bilateral enucleation. *Eur J Neurosci*. 34:65-78.
- Laramée ME, Smolders K, Hu TT, Bronchti G, Boire D, Arckens L. 2016. Congenital Anophthalmia and Binocular Neonatal Enucleation Differently Affect the Proteome of Primary and Secondary Visual Cortices in Mice. *PLoS One*. 11:e0159320.
- Lee H-K, Whitt JL. 2015. Cross-modal synaptic plasticity in adult primary sensory cortices. *Current opinion in neurobiology*. 35:119-126.
- Lee HK. 2022. Metaplasticity framework for cross-modal synaptic plasticity in adults. *Front Synaptic Neurosci*. 14:1087042.
- Lepore N, Voss P, Lepore F, Chou YY, Fortin M, Gougoux F, Lee AD, Brun C, Lassonde M, Madsen SK, Toga AW, Thompson PM. 2010. Brain structure changes visualized in early- and late-onset blind subjects. *Neuroimage*. 49:134-140.
- Lessard N, Pare M, Lepore F, Lassonde M. 1998. Early-blind human subjects localize sound sources better than sighted subjects. *Nature*. 395:278-280.
- Liu Y, Yu C, Liang M, Li J, Tian L, Zhou Y, Qin W, Li K, Jiang T. 2007. Whole brain functional connectivity in the early blind. *Brain*. 130:2085-2096.

- Lohmann G, Margulies DS, Horstmann A, Pleger B, Lepsien J, Goldhahn D, Schloegl H, Stumvoll M, Villringer A, Turner R. 2010. Eigenvector centrality mapping for analyzing connectivity patterns in fMRI data of the human brain. *PLoS One*. 5:e10232.
- Lopez-Bendito G, Anibal-Martinez M, Martini FJ. 2022. Cross-Modal Plasticity in Brains Deprived of Visual Input Before Vision. *Annu Rev Neurosci*. 45:471-489.
- Lubinus C, Orpella J, Keitel A, Gudi-Mindermann H, Engel AK, Roeder B, Rimmele JM. 2021. Data-Driven Classification of Spectral Profiles Reveals Brain Region-Specific Plasticity in Blindness. *Cereb Cortex*. 31:2505-2522.
- Lund RD, Mitchell DE. 1979. The effects of dark-rearing on visual callosal connections of cats. *Brain Res*. 167:172-175.
- Macaluso E. 2006. Multisensory Processing in Sensory-Specific Cortical Areas. *The Neuroscientist*. 12:327-338.
- Macaluso E, Driver J. 2005. Multisensory spatial interactions: a window onto functional integration in the human brain. *Trends in Neurosciences*. 28:264-271.
- Magrou L, Joyce MKP, Froudast-Walsh S, Datta D, Wang XJ, Martinez-Trujillo J, Arnsten AFT. 2024. The meso-connectomes of mouse, marmoset, and macaque: network organization and the emergence of higher cognition. *Cereb Cortex*. 34.
- Makin TR, Krakauer JW. 2023. Against cortical reorganisation. *Elife*. 12.
- Masse IO, Guillemette S, Laramee ME, Bronchti G, Boire D. 2014. Strain differences of the effect of enucleation and anophthalmia on the size and growth of sensory cortices in mice. *Brain Res*. 1588:113-126.
- Matsuzaki Y, Tanaka M, Hakoda S, Masuda T, Miyata R, Konno A, Hirai H. 2019. Neurotropic Properties of AAV-PHP.B Are Shared among Diverse Inbred Strains of Mice. *Mol Ther*. 27:700-704.



- Meister M, Wong RO, Baylor DA, Shatz CJ. 1991. Synchronous bursts of action potentials in ganglion cells of the developing mammalian retina. *Science*. 252:939-943.
- Meng X, Kao JP, Lee HK, Kanold PO. 2015. Visual Deprivation Causes Refinement of Intracortical Circuits in the Auditory Cortex. *Cell Rep*. 12:955-964.
- Meredith MA, Lomber SG. 2017. Species-dependent role of crossmodal connectivity among the primary sensory cortices. *Hear Res*. 343:83-91.
- Michelson NJ, Vanni MP, Murphy TH. 2019. Comparison between transgenic and AAV-PHP.eB-mediated expression of GCaMP6s using in vivo wide-field functional imaging of brain activity. *Neurophotonics*. 6:025014.
- Miller B, Chou L, Finlay BL. 1993. The early development of thalamocortical and corticothalamic projections. *J Comp Neurol*. 335:16-41.
- Missitzi J, Gentner R, Geladas N, Politis P, Karandreas N, Classen J, Klissouras V. 2011. Plasticity in human motor cortex is in part genetically determined. *J Physiol*. 589:297-306.
- Mitra A, Snyder AZ, Hacker CD, Raichle ME. 2014. Lag structure in resting-state fMRI. *J Neurophysiol*. 111:2374-2391.
- Mitra A, Snyder AZ, Tagliazucchi E, Laufs H, Raichle ME. 2015. Propagated infra-slow intrinsic brain activity reorganizes across wake and slow wave sleep. *eLife*. 4:e10781.
- Mooney R, Penn AA, Gallego R, Shatz CJ. 1996. Thalamic relay of spontaneous retinal activity prior to vision. *Neuron*. 17:863-874.
- Morimoto MM, Uchishiba E, Saleem AB. 2021. Organization of feedback projections to mouse primary visual cortex. *iScience*. 24:102450.
- Murphy MC, Nau AC, Fisher C, Kim SG, Schuman JS, Chan KC. 2016. Top-down influence on the visual cortex of the blind during sensory substitution. *Neuroimage*. 125:932-940.
- Noebels JL, Roth WT, Kopell BS. 1978. Cortical slow potentials and the occipital EEG in congenital blindness. *J Neurol Sci*. 37:51-58.

Noppeney U, Friston KJ, Ashburner J, Frackowiak R, Price CJ. 2005. Early visual deprivation induces structural plasticity in gray and white matter. *Curr Biol*. 15:R488-490.

Oh SW, Harris JA, Ng L, Winslow B, Cain N, Mihalas S, Wang Q, Lau C, Kuan L, Henry AM, Mortrud MT, Ouellette B, Nguyen TN, Sorensen SA, Slaughterbeck CR, Wakeman W, Li Y, Feng D, Ho A, Nicholas E, Hirokawa KE, Bohn P, Joines KM, Peng H, Hawrylycz MJ, Phillips JW, Hohmann JG, Wohnoutka P, Gerfen CR, Koch C, Bernard A, Dang C, Jones AR, Zeng H. 2014. A mesoscale connectome of the mouse brain. *Nature*. 508:207-214.

Olavarria J, Bravo H, Ruiz G. 1988. The pattern of callosal connections in posterior neocortex of congenitally anophthalmic rats. *Anat Embryol (Berl)*. 178:155-159.

Olavarria J, Malach R, Van Sluyters RC. 1987. Development of visual callosal connections in neonatally enucleated rats. *J Comp Neurol*. 260:321-348.

Olavarria J, van Sluyters RC. 1984. Callosal connections of the posterior neocortex in normal-eyed, congenitally anophthalmic, and neonatally enucleated mice. *J Comp Neurol*. 230:249-268.

Olavarria JF, Li CP. 1995. Effects of neonatal enucleation on the organization of callosal linkages in striate cortex of the rat. *J Comp Neurol*. 361:138-151.

Ortiz-Terán L, Diez I, Ortiz T, Perez DL, Aragón JI, Costumero V, Pascual-Leone A, El Fakhri G, Sepulcre J. 2017. Brain circuit-gene expression relationships and neuroplasticity of multisensory cortices in blind children. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 114:6830-6835.

Oude Lohuis MN, Marchesi P, Olcese U, Pennartz CMA. 2024. Triple dissociation of visual, auditory and motor processing in mouse primary visual cortex. *Nature Neuroscience*. 27:758-771.

Petrus E, Isaiah A, Jones Adam P, Li D, Wang H, Lee H-K, Kanold Patrick O. 2014. Crossmodal Induction of Thalamocortical Potentiation Leads to Enhanced Information Processing in the Auditory Cortex. *Neuron*. 81:664-673.

Petrus E, Isaiah A, Jones AP, Li D, Wang H, Lee HK, Kanold PO. 2014. Crossmodal induction of thalamocortical potentiation leads to enhanced information processing in the auditory cortex. *Neuron*. 81:664-673.

- Petrus E, Rodriguez G, Patterson R, Connor B, Kanold PO, Lee HK. 2015. Vision loss shifts the balance of feedforward and intracortical circuits in opposite directions in mouse primary auditory and visual cortices. *J Neurosci.* 35:8790-8801.
- Piché M, Robert S, Miceli D, Bronchti G. 2004. Environmental enrichment enhances auditory takeover of the occipital cortex in anophthalmic mice. *Eur J Neurosci.* 20:3463-3472.
- Poirier C, Collignon O, Scheiber C, Renier L, Vanlierde A, Tranduy D, Veraart C, De Volder AG. 2006. Auditory motion perception activates visual motion areas in early blind subjects. *Neuroimage.* 31:279-285.
- Power JD, Cohen AL, Nelson SM, Wig GS, Barnes KA, Church JA, Vogel AC, Laumann TO, Miezin FM, Schlaggar BL, Petersen SE. 2011. Functional network organization of the human brain. *Neuron.* 72:665-678.
- Ptito M, Matteau I, Zhi Wang A, Paulson OB, Siebner HR, Kupers R. 2012. Crossmodal recruitment of the ventral visual stream in congenital blindness. *Neural Plast.* 2012:304045.
- Ptito M, Schneider FC, Paulson OB, Kupers R. 2008. Alterations of the visual pathways in congenital blindness. *Exp Brain Res.* 187:41-49.
- Qin W, Liu Y, Jiang T, Yu C. 2013. The development of visual areas depends differently on visual experience. *PLoS One.* 8:e53784.
- Renier L, Cuevas I, Grandin CB, Dricot L, Plaza P, Lerens E, Rombaux P, De Volder AG. 2013. Right occipital cortex activation correlates with superior odor processing performance in the early blind. *PLoS One.* 8:e71907.
- Rhoades RW, Mooney RD, Fish SE. 1984. A comparison of visual callosal organization in normal, bilaterally enucleated and congenitally anophthalmic mice. *Exp Brain Res.* 56:92-105.
- Rhoades RW, Mooney RD, Fish SE. 1985. Subcortical projections of area 17 in the anophthalmic mouse. *Brain Res.* 349:171-181.

Ricciardi E, Bonino D, Pellegrini S, Pietrini P. 2014. Mind the blind brain to understand the sighted one! Is there a supramodal cortical functional architecture? *Neurosci Biobehav Rev.* 41:64-77.

Ricciardi E, Tozzi L, Leo A, Pietrini P. 2014. Modality dependent cross-modal functional reorganization following congenital visual deprivation within occipital areas: a meta-analysis of tactile and auditory studies. *Multisens Res.* 27:247-262.

Rimmele JM, Gudi-Mindermann H, Nolte G, Röder B, Engel AK. 2019. Working memory training integrates visual cortex into beta-band networks in congenitally blind individuals. *Neuroimage.* 194:259-271.

Rocha RP, Koçillari L, Suweis S, Corbetta M, Maritan A. 2018. Homeostatic plasticity and emergence of functional networks in a whole-brain model at criticality. *Scientific Reports.* 8:15682.

Roder B, Rosler F, Hennighausen E, Nacker F. 1996. Event-related potentials during auditory and somatosensory discrimination in sighted and blind human subjects. *Brain Res Cogn Brain Res.* 4:77-93.

Roder B, Teder-Salejarvi W, Sterr A, Rosler F, Hillyard SA, Neville HJ. 1999. Improved auditory spatial tuning in blind humans. *Nature.* 400:162-166.

Rubinov M, Sporns O. 2010. Complex network measures of brain connectivity: uses and interpretations. *Neuroimage.* 52:1059-1069.

Saccone EJ, Tian M, Bedny M. 2024. Developing cortex is functionally pluripotent: Evidence from blindness. *Dev Cogn Neurosci.* 66:101360.

Sadato N, Pascual-Leone A, Grafman J, Deiber MP, Ibanez V, 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, Hallett M. 1996. Activation of the primary visual cortex by Braille reading in blind subjects. *Nature.* 380:526-528.

Saleem AB. 2020. Two stream hypothesis of visual processing for navigation in mouse. *Curr Opin Neurobiol.* 64:70-78.

Schepers IM, Hipp JF, Schneider TR, Roder B, Engel AK. 2012. Functionally specific oscillatory activity correlates between visual and auditory cortex in the blind. *Brain.* 135:922-934.

Schmidt R, LaFleur KJ, de Reus MA, van den Berg LH, van den Heuvel MP. 2015. Kuramoto model simulation of neural hubs and dynamic synchrony in the human cerebral connectome. *BMC Neurosci.* 16:54.

Schubert JT, Buchholz VN, Focke J, Engel AK, Roder B, Heed T. 2015. Oscillatory activity reflects differential use of spatial reference frames by sighted and blind individuals in tactile attention. *Neuroimage.* 117:417-428.

Sforazzini F, Schwarz AJ, Galbusera A, Bifone A, Gozzi A. 2014. Distributed BOLD and CBV-weighted resting-state networks in the mouse brain. *Neuroimage.* 87:403-415.

Shu N, Liu Y, Li J, Li Y, Yu C, Jiang T. 2009. Altered anatomical network in early blindness revealed by diffusion tensor tractography. *PLoS One.* 4:e7228.

Smolders K, Vreysen S, Laramée M-E, Cuyvers A, Hu T-T, Van Brussel L, Eysel UT, Nys J, Arckens L. 2016. Retinal lesions induce fast intrinsic cortical plasticity in adult mouse visual system. *European Journal of Neuroscience.* 44:2165-2175.

Striem-Amit E, Ovadia-Caro S, Caramazza A, Margulies DS, Villringer A, Amedi A. 2015. Functional connectivity of visual cortex in the blind follows retinotopic organization principles. *Brain.* 138:1679-1695.

Tian M, Xiao X, Hu H, Cusack R, Bedny M. 2023. Visual experience shapes functional connectivity between occipital and non-visual networks. *bioRxiv.*

Tomaiuolo F, Campana S, Collins DL, Fonov VS, Ricciardi E, Sartori G, Pietrini P, Kupers R, Ptito M. 2014. Morphometric changes of the corpus callosum in congenital blindness. *PLoS One.* 9:e107871.

- Touj S, Tokunaga R, Al Ain S, Bronchti G, Piche M. 2019. Pain Hypersensitivity is Associated with Increased Amygdala Volume and c-Fos Immunoreactivity in Anophthalmic Mice. *Neuroscience*. 418:37-49.
- Tucker P, Laemle L, Munson A, Kanekar S, Oliver ER, Brown N, Schlecht H, Vetter M, Glaser T. 2001. The eyeless mouse mutation (ey1) removes an alternative start codon from the Rx/rax homeobox gene. *Genesis*. 31:43-53.
- Turley JA, Zalewska K, Nilsson M, Walker FR, Johnson SJ. 2017. An analysis of signal processing algorithm performance for cortical intrinsic optical signal imaging and strategies for algorithm selection. *Scientific Reports*. 7:7198.
- Valley MT, Moore MG, Zhuang J, Mesa N, Castelli D, Sullivan D, Reimers M, Waters J. 2020. Separation of hemodynamic signals from GCaMP fluorescence measured with wide-field imaging. *Journal of Neurophysiology*. 123:356-366.
- van den Heuvel MP, Sporns O. 2011. Rich-club organization of the human connectome. *J Neurosci*. 31:15775-15786.
- van der Heijden K, Formisano E, Valente G, Zhan M, Kupers R, de Gelder B. 2019. Reorganization of Sound Location Processing in the Auditory Cortex of Blind Humans. *Cerebral Cortex*. 30:1103-1116.
- Vanhatalo S, Palva JM, Holmes MD, Miller JW, Voipio J, Kaila K. 2004. Infralow oscillations modulate excitability and interictal epileptic activity in the human cortex during sleep. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 101:5053-5057.
- Wang D, Qin W, Liu Y, Zhang Y, Jiang T, Yu C. 2014. Altered resting-state network connectivity in congenital blind. *Hum Brain Mapp*. 35:2573-2581.
- Wang Q, Sporns O, Burkhalter A. 2012. Network Analysis of Corticocortical Connections Reveals Ventral and Dorsal Processing Streams in Mouse Visual Cortex. *The Journal of Neuroscience*. 32:4386-4399.

Watkins KE, Cowey A, Alexander I, Filippini N, Kennedy JM, Smith SM, Ragge N, Bridge H. 2012. Language networks in anophthalmia: maintained hierarchy of processing in 'visual' cortex. *Brain*. 135:1566-1577.

Weeks R, Horwitz B, Aziz-Sultan A, Tian B, Wessinger CM, Cohen LG, Hallett M, Rauschecker JP. 2000. A positron emission tomographic study of auditory localization in the congenitally blind. *J Neurosci*. 20:2664-2672.

Weliky M, Katz LC. 1999. Correlational structure of spontaneous neuronal activity in the developing lateral geniculate nucleus in vivo. *Science*. 285:599-604.

Wittenberg G, Werhahn K, Wassermann E, Herscovitch P, Cohen L. 2004. Functional connectivity between somatosensory and visual cortex in early blind humans. *European Journal of Neuroscience*.

Wong RO, Meister M, Shatz CJ. 1993. Transient period of correlated bursting activity during development of the mammalian retina. *Neuron*. 11:923-938.

Yu C, Liu Y, Li J, Zhou Y, Wang K, Tian L, Qin W, Jiang T, Li K. 2008. Altered functional connectivity of primary visual cortex in early blindness. *Hum Brain Mapp*. 29:533-543.

Zingg B, Hintiryan H, Gou L, Song MY, Bay M, Bienkowski MS, Foster NN, Yamashita S, Bowman I, Toga AW, Dong H-W. 2014. Neural networks of the mouse neocortex. *Cell*. 156:1096-1111.

## **Chapitre 5 : Dissecting Resting-State Plasticity: Mesoscale Calcium Imaging of Excitatory and Inhibitory Neuronal Population Network Reorganization in Early Blind Mice**

Le second article s'inscrit dans une continuité au premier article, en se focalisant davantage sur les altérations du réseau cortical consécutives à une perte précoce de la modalité visuelle, en particulier au niveau des populations neuronales du cortex, soit la population excitatrice glutamatergique et la population inhibitrice GABAergique. L'intérêt porté à ces populations repose sur leur rôle central dans l'établissement et la maturation de l'équilibre inhibition/excitation, un processus fondamental pour le développement fonctionnel des circuits corticaux. De plus, il est bien établi que l'activité sensorielle joue un rôle crucial dans la régulation de cet équilibre au cours des périodes critiques du développement. Il convient toutefois de souligner que la nature hautement interconnectée de ces populations neuronales implique que l'on observe essentiellement le même réseau, mais à travers des angles d'analyse distincts. Ainsi, cet article permet d'examiner les altérations de connectivité lors de la cécité précoce selon différentes perspectives populationnelles. Étant donné que la méthodologie utilisée dans ce manuscrit ressemble beaucoup à la méthodologie du premier article, nous avons pris la décision d'attendre les commentaires de réviseur avant de soumettre cet article. Il est également soumis au journal *Cerebral Cortex* et est déposé sur la plateforme BioRxiv.



# **Dissecting Resting-State Plasticity: Mesoscale Calcium Imaging of Excitatory and Inhibitory Neuronal Population Network Reorganization in Early Blind Mice**

Guillaume Laliberté and Denis Boire

Département d'anatomie, Université du Québec à Trois-Rivières, Trois-Rivières, Québec, Canada  
G9A 5H7

Corresponding author: Denis Boire, [denis.boire@uqtr.ca](mailto:denis.boire@uqtr.ca)

**Running title:** Excitatory/Inhibitory Network Remapping in Blind Mice

**Keywords:** Resting-state functional connectivity, Mesoscale calcium imaging, Excitatory–inhibitory network reorganization, Neonatal enucleation (early visual deprivation), cross-modal Cortical plasticity

## Abstract

Early sensory deprivation profoundly alters cortical organization, yet the cell-type-specific mechanisms driving large-scale functional reconfiguration remain poorly understood. Here, we combined wide-field mesoscale calcium imaging with cell-type-specific promoters (hSyn, Thy1, mDLX) to quantify resting-state functional connectivity across pan-neuronal, excitatory, and inhibitory networks in sighted and neonatally enucleated mice. Using graph-theoretic analyses of spontaneous cortical activity, we found that early visual deprivation induced a convergent pattern across neuronal populations in which medial higher visual and associative cortices strengthened connectivity with somatosensory and motor regions, while V1 and lateral higher visual areas lost network influence. However, reorganizations differed between neuronal population. Excitatory networks exhibited a reduced global efficiency and connection strength, revealing a selective vulnerability to sensory loss and a redistribution of hub architecture toward associative cortices. Global efficiency was preserved in the inhibitory network, but extensive hub reassignments and an increased cross-modular coupling were observed in this network, reflecting a reconfiguration of long-range inhibitory coordination. Pan-neuronal networks showed large-scale redistribution without global integration loss, suggesting a stabilized mesoscale balance between excitation and inhibition. Community detection revealed enhanced intermodular communication and population-specific reallocation of connector, provincial, and bridging hubs. These results demonstrate that early blindness evokes a coordinated yet cell-type-specific reorganization of cortical mesoscale networks, in which excitatory and inhibitory populations contribute distinctively to cortical integration and plasticity. This population-resolved approach bridges mesoscale dynamics in mice with human evidence of occipital recruitment following sensory deprivation, offering mechanistic insight into the cellular foundations of cortical resilience and cross-modal plasticity.

## Introduction

Spontaneous brain activity plays a critical role in maintaining functional connectivity across cortical regions during rest. This intrinsic activity is organized into resting-state networks (RSNs) that reflect functional relationships shaped by underlying anatomical connectivity (Gozzi & Schwarz, 2016; Greicius *et al.*, 2009; Honey *et al.*, 2009; Vincent *et al.*, 2007; Whitesell *et al.*, 2021). These networks show substantial overlap with task-evoked functional architectures, suggesting a continuity between rest and task-based brain organization (Deco *et al.*, 2013; Kim *et al.*, 2020; Lewis *et al.*, 2009). The correlation between resting-state connectivity and individual performance in cognitive and perceptual tasks underscores its behavioral relevance (Zhu *et al.*, 2011). Moreover, experience and perceptual learning can reshape these networks, indicating that spontaneous activity encodes internal representations shaped by memory and cognition (Lewis *et al.*, 2009).

Recent research has revealed that RSNs are not static but dynamically fluctuate over time (Oschmann & Gawryluk, 2020; Özalay *et al.*, 2024), exhibiting distinct connectivity states that correspond to changes in arousal and internal brain dynamics (Allen *et al.*, 2014; Foster *et al.*, 2016). This dynamic organization is further shaped by brain state and cell-type-specific properties, particularly through the distinct contributions of excitatory and inhibitory neural populations to functional brain architecture, as demonstrated in animal models (O'Connor *et al.*, 2022).

Importantly, this intrinsic functional architecture is sensitive to sensory experience. Alteration of functional networks in early sensory deprived individuals, such as following early blindness, provide compelling evidence that sensory input is required for their normal development. Studies in both humans and animals have shown that sensory loss can lead to large-scale reconfiguration of resting-state networks, reflecting cross-modal plasticity (Burton *et al.*, 2014; Chen *et al.*, 2024; Guerreiro *et al.*, 2021; Hou *et al.*, 2017; Huang *et al.*, 2019; Kraft *et al.*, 2017; Laliberté & Boire, 2026; Li *et al.*, 2019; Liu *et al.*, 2007; Pelland *et al.*, 2017; Shao *et al.*, 2018; Wang, Chen, *et al.*, 2022; Yu *et al.*, 2008) leading to the recruitment of visual cortical areas by non-visual modalities (Bedny *et al.*, 2011; Kanjlia *et al.*, 2016; Kanjlia *et al.*, 2021; Ptito *et al.*, 2012; van der Heijden *et al.*, 2020) and improved discrimination capabilities in the conserved modalities (Amedi *et al.*, 2004; Collignon *et al.*, 2009; Lazzouni *et al.*, 2012).

These observations support the hypothesis of a metamodal cortex dependent at least in part on optimal sensory input for its development (Bedny, 2017; Kanjlia *et al.*, 2019; Pascual-Leone &

Hamilton, 2001; Saccone et al., 2024). This reorganization does not rely on the emergence of new anatomical connections, but on the selective potentiation of pre-existing circuits through Hebbian and homeostatic mechanisms (Ewall et al., 2021; Lee & Whitt, 2015), notably descending multisensory projections and latent intracortical pathways (Meng et al., 2015; Petrus et al., 2015). In line with this view, recent review by Makin et Krakauer (2023) argues that such functional changes reflect the unmasking and amplification of pre-existing computational capacities rather than any genuine structural rewiring of cortical circuitry.

During critical periods of postnatal development, synaptic remodeling in sensory cortices is gated by the maturation of GABAergic interneurons and the establishment of excitation/inhibition (E/I) balance (Fagiolini & Hensch, 2000; Hensch, 2005a; Hensch et al., 1998; Sale *et al.*, 2010). Inhibitory microcircuits refine sensory responses locally (Iurilli et al., 2012; Li *et al.*, 2014), and regulate feedforward excitation within cortical networks (Tao & Poo, 2005; Wu *et al.*, 2022). Visual experience is known to shape E/I dynamics not only in visual cortex (Benevento *et al.*, 1992; Chattopadhyaya *et al.*, 2004; Cheng *et al.*, 2022; Desgent *et al.*, 2010; Gandhi et al., 2008; Hensch & Fagiolini, 2005; Kameyama et al., 2010; Kannan *et al.*, 2016; Levelt & Hubener, 2012; Morales *et al.*, 2002) but also in non-visual regions (Carriere *et al.*, 2007; Goel et al., 2006; Mowery *et al.*, 2016; Nakajima *et al.*, 2016). In humans, recent work has shown shifts in E/I balance in the visual cortex following long-term visual deprivation (Rączy *et al.*, 2022). Consistent with these observations, a recent multimodal MRS–EEG study demonstrates that transient congenital blindness leads to persistent reductions in visual cortical Glx/GABA+ ratio and altered aperiodic neural dynamics in individuals with restored sight, providing direct evidence for long-lasting E/I reorganization following early visual deprivation (Pant *et al.*, 2025). In the deprived cortex, excitatory connectivity is weakened (Cheetham *et al.*, 2007), while inhibitory circuits display reduced parvalbumin expression and diminished perisomatic inhibition (Jiao *et al.*, 2006).

Consequently, following visual deprivation the preserved sensory modalities exhibit enhanced local inhibition (Petrus et al., 2014), which sharpens unimodal processing and thwarts cross-modal interference. Simultaneously, the deprived visual cortex undergoes potentiation of corticocortical inputs (Lee, 2022; Petrus et al., 2015), increased excitatory drive (Goel et al., 2006), and reduced inhibitory control, resulting in a shift in E/I balance. This disrupted ratio fosters heightened plasticity and greater sensitivity to non-visual inputs, promoting network integration and hub-like recruitment of the deprived cortex. The studies on animals corroborate the increased excitability of

the visual cortex in congenitally blind subjects (Coullon, Emir, et al., 2015; Pant et al., 2025; Weaver et al., 2013) and a higher BOLD activity in their visual cortex (Bedny, 2017; Rączy et al., 2022; Röder *et al.*, 2002).

Together, these inhibitory-dominant adaptations in spared modalities (Froemke, 2015; Meng et al., 2015, 2017) and excitatory-driven remodeling that sensory deprivation induces asymmetric E/I remodeling across cortical networks: excitatory enhancement and disinhibition in the deprived cortex facilitate integrative plasticity, while preserved cortices undergo inhibitory reinforcement to preserve modality-specific processing. These asymmetric E/I adjustments may reflect a global reorganization driven not by new anatomical wiring but by Hebbian and homeostatic potentiation of pre-existing circuits, an interpretation aligned with the metamodal account of Saccone et al. (2024) and with Makin et Krakauer (2023)’s proposal that cortical reallocation emerges chiefly through the unmasking of latent pathways.

Despite this wealth of evidence, the cell-type-specific mechanisms behind RSN reorganization in sensory deprived individual remain poorly understood. In particular, it is unclear how cortical neuronal excitatory and inhibitory subpopulations each contribute to the large-scale network remodeling that follows early vision loss, and whether their differential engagement underlies shifts in integration, segregation, and hub architecture.

In this study, we address this issue with wide-field mesoscale calcium imaging targeted to pan-neuronal, glutamatergic, or GABAergic neuronal populations through specific neuronal promoters (hSyn, Thy1 and mDLX) following neonatal enucleation in mice. We quantified resting-state connectivity, graph-theoretic metrics, and modular organization across these neuronal populations. We hypothesized a neuronal cell type specific reorganization of cortical network following early visual deprivation. Specifically, we expected excitatory, inhibitory, and pan-neuronal populations to exhibit distinct mesoscale connectivity patterns following loss of visual input, reflecting their unique roles in shaping network integration and modularity during critical developmental windows.

## **Materials and Methods**

### ***Mice***

All experimental procedures were approved by the Animal Care Committee of the Université du Québec à Trois-Rivières (CBSA, protocol DB17) and adhered to the guidelines of the Canadian

Council on Animal Care. A total of 29 C57BL/6J-Tg (Thy1-GCaMP6s)GP4.3Dkim/J mice (JAX stock #024275) were used. Of these, 12 mice carried the Thy1-GCaMP6s transgene, enabling the expression of the calcium reporter selectively in projecting excitatory neurons (Dana et al., 2014; Porrero et al., 2010), and 17 were non-transgenic littermates.

Mice were divided into six experimental groups based on calcium indicator expression and visual condition: sighted (n=5) and enucleated (n=3) C57BL/6J hSyn-GCaMP6s mice, sighted (n=6) and enucleated (n=6) C57BL/6J Thy1-GCaMP6s mice, and sighted (n=5) and enucleated (n=7) C57BL/6J mDLX-GCaMP6s mice. Mice were weaned at three weeks of age, and, except for neonatal enucleation, experimental procedures begin at six weeks. Data collection occurred between three and six months of age. Animals were maintained under a 12-hour light/dark cycle with ad libitum access to food and water.

### ***Enucleation***

At parturition, dams received a subcutaneous injection of long-acting Buprenorphine SR-LAB (1.0 mg/kg; Chiron Compounding Pharmacy Inc., Guelph, ON). Within 24 hours postpartum, bilateral enucleation was performed on half of the pups under deep hypothermia-induced anesthesia. The palpebral fissure was carefully opened with a scalpel, and the optic nerve was severed to extract the eyeball. The ocular cavity was filled with hemostatic gel foam (Spongostan; Johnson & Johnson, New Brunswick, NJ, USA), and the eyelids were sealed with tissue adhesive (Vetbond; 3M, St. Paul, MN, USA). Pups were rewarmed until full recovery and returned to their home cage.

### ***Intravenous Viral Vector Injection***

To enable GCaMP6s expression in non-transgenic mice, adeno-associated viral vectors (AAV2/PHP.eB capsids) were used to deliver plasmids encoding the calcium reporter. Two promoter systems were employed: AAV-hSyn-GCaMP6s (construct-889-aavphp-eb), enabling broad neuronal expression under the human synapsin promoter, or AAV-mDLX-GCaMP6s (construct-880-aavphp-eb), driving expression in GABAergic interneurons under the mDLX enhancer. The synapsin promoter confers pan-neuronal expression in the cortex while avoiding glial transduction (Finneran et al., 2021; Jin et al., 2016; Kugler et al., 2003). The mDLX enhancer ensures forebrain-specific expression in inhibitory interneurons (Dimidschstein et al., 2016). Moreover, mDLX allows targeting interneurons broadly and uniformly as PV, SST and VIP

GABAergic neuronal populations can be labeled in proportions corresponding to these three populations in cortex (Dimidschstein et al., 2016).

Viral vectors were provided by the Canadian Neurophotonics Platform Viral Vector Core Facility (RRID:SCR\_016477) and injected intravenously into the caudal vein of 6–8-week-old C57BL/6J mice. Each injection consisted of 300  $\mu$ L of sterile phosphate-buffered saline (PBS) containing  $6.0 \times 10^{11}$  genome copies. The AAV-PHP.eB serotype facilitates efficient, widespread neuronal transduction across the cortex by enhancing blood-brain barrier penetration (Chan, Singh, *et al.*, 2017; Matsuzaki et al., 2019; Michelson et al., 2019).

### ***Implantation of Chronic Imaging Chambers***

At 8–10 weeks of age, mice received a subcutaneous injection of long-acting Buprenorphine SR-LAB (1.0 mg/kg), followed by anesthesia induction with isoflurane (5% induction, 2% maintenance in medical grade O<sub>2</sub>). Animals were positioned in a stereotaxic frame, and body temperature was maintained at 37°C with a heating pad and monitored with a rectal thermometer. Eyes were protected from corneal dehydration using veterinary ophthalmic gel (Aventix Pet Eye Lube, Aventix Animal Health, Burlington, ON, Canada), as needed.

The scalp was shaved and disinfected using sequential application of 2% chlorhexidine, 70% ethanol, and 16% iodine. Local anesthesia was provided by subcutaneous injections of Lidocaine 2% (7 mg/kg) combined with Bupivacaine 0.25% (3.5 mg/kg). The skull was covered with transparent dental cement (C&B MetaBond; Parkell, Edgewood, NY, USA), sealed with a glass coverslip (Carolina; Burlington, NC, USA), and affixed with a titanium head bar (1.1 g, 25  $\times$  3.2  $\times$  3.2 mm; SKU: 515301; Labeo Technologies Inc.).

Following surgery, animals received subcutaneous carprofen (0.5 mg/kg) and were housed individually for recovery. Additional doses of carprofen (0.5 mg/kg) were administered at 24-, 48-, and 72-hour post-surgery. After 5 days, females were housed in groups of 3–5, and males were paired in cages separated by clear plexiglass dividers to promote social interaction while preventing aggression.

### ***Mesoscale Calcium Imaging Recordings***

To minimize circadian variability, all imaging sessions were conducted between 8:00 AM and 2:00 PM. Mice were habituated to the head-fixation apparatus over five consecutive days: Day 1

involved 5 minutes on the setup without head fixation; Days 2–5 introduced increasing duration of the head fixation (5, 10, 20, and 40 minutes). Brain illumination remained off for the first four days and was activated during the final session. This protocol minimized behavioral stress, as evidenced by reduced movement while head-fixed, normal grooming behavior, and stable body weight.

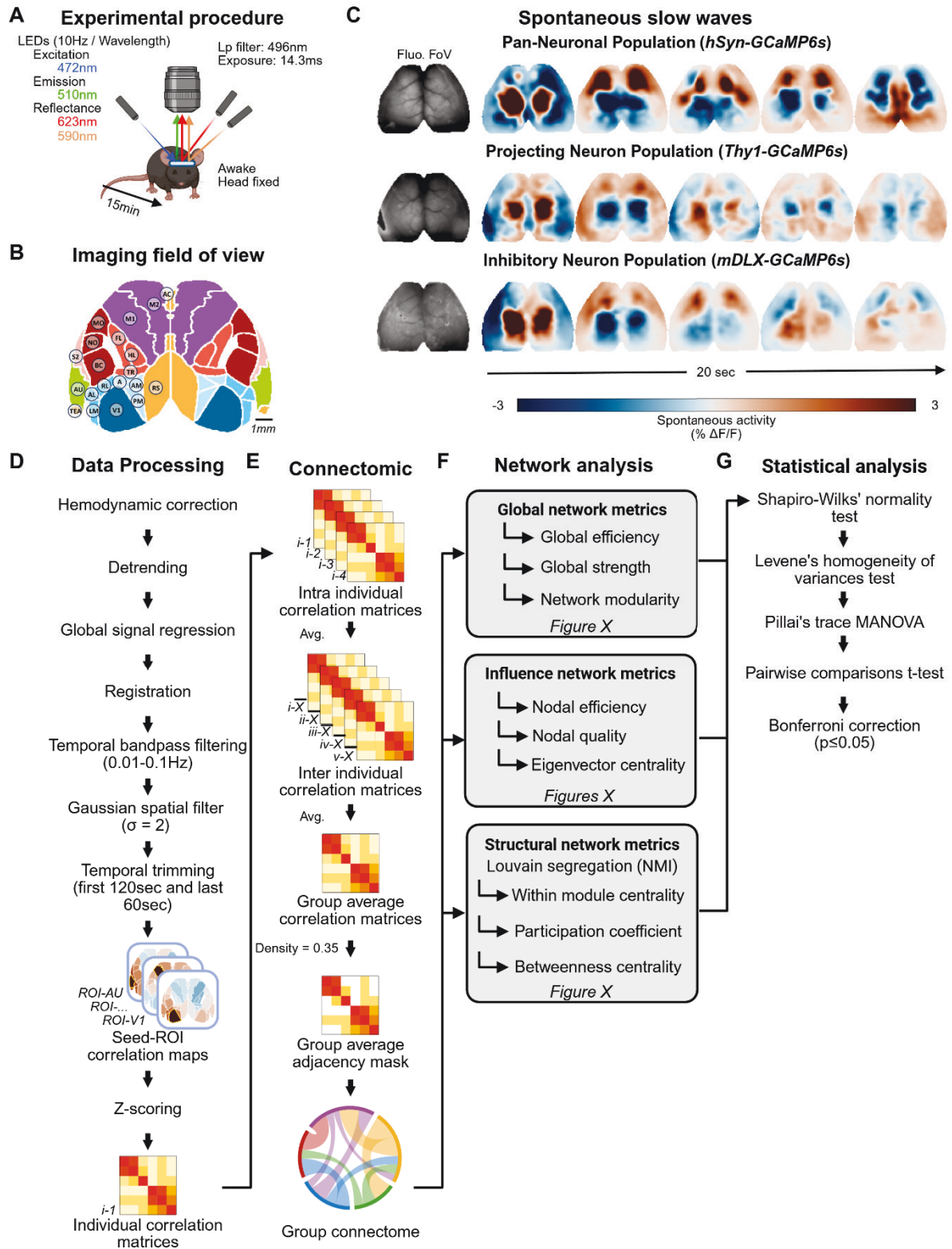
Recordings were performed under a wide-field mesoscale imaging system (OiS200; Labeo Technologies Inc.) in complete darkness. Calcium signals were captured using a vertically mounted CCD camera (NIKKOR 50 mm f/1.2 lenses; Nikon, Minato, Tokyo, Japan). The hemodynamic correction was performed using sequential illumination at 472, 590, and 623 nm. To prevent the excitation light from reaching the mouse's eyes and to reduce potential confounding effects, an opaque black occluder was strategically positioned, and the illumination was confined within the chronic imaging chamber border. GCaMP6s indicators were excited with 472 nm blue light (Cree XLamp XP-E2; Cree, Durham, NC, USA), while the 590 nm (Amber LED, LZ4-00MA00) and 623 nm (Red LED, LZ4-00MA00; OSRAM, Markham, ON, Canada) channels captured oxy- and deoxyhemoglobin-related signals (Valley et al., 2020) (**Figure 1A**).

Image acquisition occurred at 30 Hz (10 Hz per wavelength to support hemodynamic correction) with a resolution of  $512 \times 512$  pixels and 14.33 ms exposure time. A 496 nm long-pass filter was mounted to the objective to prevent spectral crosstalk. Each mouse underwent four 15-minute resting-state recordings in a quiet, dark environment, spaced across 4 to 6 weeks (**Figure 1C**).

### ***Data Processing and Analysis of Calcium Signals***

Data preprocessing was performed using the Universal Mesoscale Imaging Toolbox (UmIT Bipolar-v2.0.0; available at [labeotech.github.io/Umit](https://labeotech.github.io/Umit)). Wavelength-sorted image stacks were spatially downsampled to  $128 \times 128$  pixels (10.7  $\mu\text{m}/\text{pixel}$ ) using the `run_ImagesClassification` function.





## Figure 1 – Summary of the experimental design, preprocessing workflow, and network analysis pipeline for wide field calcium imaging in awake mice

**A.** Schematic of the imaging setup illustrating head fixation, dual-wavelength LED illumination, and the mesoscope used to acquire hemodynamically corrected calcium signals during 15-minute awake recordings. **B.** Cortical parcellation used for region-of-interest (ROI) extraction, based on the Allen Brain Institute Common Coordinate Framework (CCF), depicting all recorded regions within the wide field of view. Functional domains are color-coded as follows: associative areas in yellow, motor areas in purple, somatosensory areas (including dorsal column– and trigeminal-related regions as well as S2) in shades of red, visual areas (primary, lateral and medial) in shades of blue, and auditory areas in green. **C.** Examples of cross-session spatial alignment for each mouse spontaneous activity epochs followed by the generation of daily correlation maps and group-level averages. **D.** Overview of the preprocessing stream: hemodynamic correction, detrending, global-signal regression, spatial registration across days, temporal band-pass filtering (0.01–0.1 Hz), Gaussian spatial smoothing, and temporal trimming before construction of individual connectivity matrices. **E.** Summary of the connectomic workflow: seed-based correlation mapping, intra- and inter-individual correlation matrices, group average adjacency matrices, and derivation of the group functional connectome. **F.** Network analysis pipeline showing computation of global metrics, nodal influence metrics, and structural community measures obtained from Louvain segmentation, follow-up by **G.** MANOVA statistical procedures (Created in BioRender. LALIBERTÉ, G. (2026) <https://BioRender.com/jfmfjcb>).

Cortical regions were defined by aligning the Mouse Allen Brain Atlas top projection mask (**Figure 1B**) to the imaged cortical surface using ROImanager. Masks were scaled to the pixel/mm ratio and trimmed by 5 pixels for specificity. Twenty cortical ROIs were identified per hemisphere and classified by functional domains: associative (AC, RS, TEA), motor (M1, M2), dorsal column related (HL, TR, FL), trigeminal related (BC, NO, MO) and supplemental somatosensory (S2), medial (PM, AM, A), primary (V1), lateral visuals (RL, AL, LM) and primary auditory (AU) areas.

### *Network Analysis*

Functional connectivity matrices were generated by computing means of Pearson correlation coefficients between the time series of all ROI pairs across both hemispheres. These matrices were then normalized using Fisher Z-transformation (genCorrelationMatrix). For graph-theoretical analysis, 20 ROIs from the right hemisphere were retained to produce the network across

conditions. Z-score matrices were thresholded across a range of network densities, from 10% to 40% in 5% increments, to generate weighted adjacency matrices. A density threshold of 35% was selected as it represented the lowest value at which every node maintained at least one connection to another node across all visual conditions and neuronal populations (**Figure 1E**). Network metrics were computed using the Brain Connectivity Toolbox (Rubinov & Sporns, 2010), including global efficiency (efficiency\_wei), nodal strength (strengths\_und), eigenvector centrality (eigenvector\_centrality\_und), community structure and modularity (community\_louvain), participation coefficient (participation\_coef), betweenness centrality (betweenness\_wei), and module degree z-score (module\_degree\_zscore) (**Figure 1F**).

### ***Rationale for Graph-Theoretical Metrics***

To characterize the impact of early visual deprivation on large-scale cortical organization, we employed a graph-theoretical framework previously validated for mesoscale functional networks (Laliberté & Boire, 2026). This approach enables a principled quantification of the network topology across complementary spatial scales, from global integration to regional influence and modular organization.

At the global level, network density, global strength, global efficiency, and modularity were used to summarize overall functional coupling and the balance between integration and segregation. These metrics are well suited to capture the experience-dependent reorganization of cortical networks, particularly under conditions of early sensory deprivation where large-scale coordination and modular differentiation may be altered.

To assess region-specific contributions within this global architecture, we quantified nodal strength, nodal efficiency, and eigenvector centrality. Together, these measures index the relative influence, accessibility, and hierarchical embedding of individual cortical areas, allowing evaluation of how early blindness redistributes network prominence across primary sensory, associative, and higher-order visual regions.

Finally, mesoscale organization was examined through community detection using the Louvain algorithm (Blondel et al., 2008), followed by characterization of node roles using within-module degree centrality (WMC), participation coefficient (PC), and betweenness centrality (BeC). These

metrics distinguish provincial, connector, and bridging hubs, thereby capturing how cortical regions contribute to intra- and intermodular communication.

By integrating global, nodal, and modular metrics within a unified framework, this analysis provides a biologically interpretable description of large-scale cortical reorganization induced by early visual deprivation, while ensuring methodological continuity with prior work (Laliberté & Boire, 2026).

### ***Statistical Analysis***

Graph-theoretical analysis was used to characterize the large-scale structural and functional organization of cortical networks derived from mesoscale calcium imaging data. Undirected weighted graphs were constructed from resting-state functional connectivity matrices, and both global and nodal network metrics were evaluated, as detailed in the *Global Network Metrics* and *Nodal Influences and Community Structure* results sections. All statistical analyses were performed using IBM SPSS Statistics (Version 29.0.2.0; IBM Corp., Armonk, NY, USA).

Comparisons between sighted and enucleated conditions were performed independently for each neuronal population. Prior to inferential testing, all graph-derived metrics were evaluated for normality and homogeneity of variance within each group using Shapiro–Wilk and Levene’s tests, respectively. Most regions of interest satisfied these assumptions, although occasional deviations were observed. Given these limited violations and the modest sample sizes, multivariate analyses of variance (MANOVA) using Pillai’s trace were selected, as this statistic is robust to departures from normality and variance homogeneity (**Figure 1G**).

For each neuronal population, MANOVAs were applied separately to sets of global network metrics (network density, global strength, global efficiency, and modularity) to assess the effect of visual status. When a significant multivariate effect was detected, Bonferroni-corrected post hoc comparisons ( $\alpha = 0.05$ ) were conducted to identify the specific global metrics significantly altered by early visual deprivation.

For nodal influence and community-structure analyses, additional MANOVAs tested for interactions between visual condition and cortical region. Significant multivariate effects were followed by region-wise analyses to determine which cortical areas drove these interactions. To define structurally or functionally influential nodes, six nodal metrics were considered: three

indexing nodal influence (nodal efficiency, connection quality, and eigenvector centrality) and three capturing structural integration (within-module centrality, participation coefficient, and betweenness centrality). Nodes exceeding one standard deviation above the group means on any of these measures were classified as network hubs, following the criteria of Oldham et Fornito (2019). Bonferroni-corrected pairwise comparisons were then used to determine which nodal metrics were significantly impacted by early visual deprivation.

To evaluate whether the network reorganization differed across neuronal subtypes, we compared the three expression groups (Thy1, hSyn, and mDLX) under both visual conditions. This analysis tested whether early visual deprivation induced distinct patterns of network remodeling depending on the targeted neuronal population.

Figures illustrating circular connectomes, global metric radar plots, and connectivity matrices were generated using custom MATLAB functions (version 2024.2; The MathWorks, Inc., Natick, MA, USA). While other graphs were visualized using OriginPro 2025b (OriginLab Corporation, Northampton, MA, USA).

## **Results**

In this study, we investigated resting state spontaneous cortical activity in awake mice expressing the calcium indicator GCaMP6s across three neuronal populations: pan-neuronal (hSyn promoter), excitatory neurons (Thy1 promoter), and inhibitory neurons (mDLX mini promoter). Across all groups in sighted mice, the power spectrum exhibited a similar pattern, with most of the activity concentrated in the infraslow oscillation range ( $< 0.1$  Hz).

In enucleated mice, the power also peaked in the infraslow range across all neuronal populations. Notably, the pan-neuronal and excitatory neuron populations displayed power curves comparable to those observed in sighted mice. However, the inhibitory neuron population showed a distinct increase in power below 0.01 Hz and a relative decrease in power between 0.01 Hz and 0.1 Hz (Supplementary Figure 1).

### **Alteration of the Connectivity Patterns**

To probe differences in cortical network dynamics, we first applied an exploratory Welch's t-test (uncorrected  $p < 0.05$ ) to compare both intra- and interhemispheric resting-state functional connectivity between sighted and early blind mice. This analysis uncovered a complex patchwork

of increases and decreases across the cortex, suggesting that visual deprivation reshapes both local and long-range coupling (**Figure 2**).

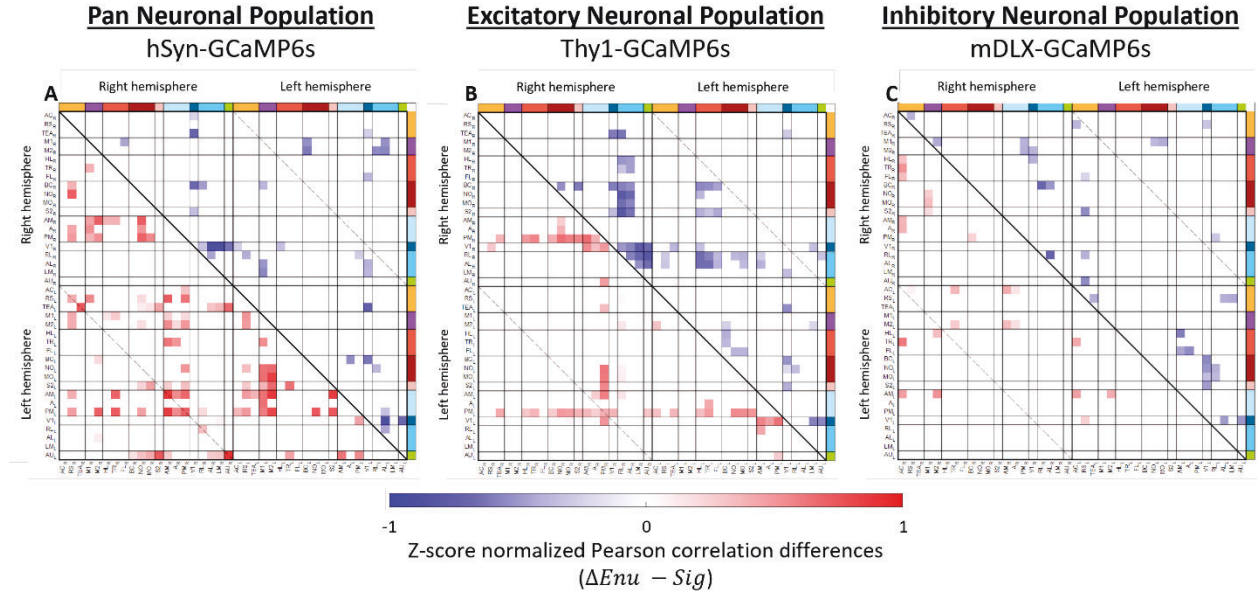


**Figure 2 – Altered Functional Connectivity Following Early Visual Deprivation**

Significant inter-regional correlation differences (Welch's t-test,  $p < 0.05$ , uncorrected) between early visually deprived and sighted mice. Positive differences (red shades) are shown in the lower triangle, negative differences (blue shades) in the upper triangle. Panels depict: **A.** pan-neuronal population (hSyn-GCaMP6s), **B.** projecting (excitatory) neuronal population (Thy1-GCaMP6s), and **C.** inhibitory neuronal population (mDLX-GCaMP6s), comparing sighted and enucleated mice. Brain regions are organized by hemisphere (right, left) and by functional domains—associative, motor, somatosensory, visual, and auditory, color-coded as described in **Figure 1B**.

#### Pan-Neuronal Population (hSyn-GCaMP6s)

Within the pan-neuronal population, homotopic interhemispheric connectivity rose uniformly across associative, visual, and auditory regions, no homotopic decreases were detected (**Figure 2A**). Some heterotopic interhemispheric links were also broadly strengthened, most prominently between medial visual areas and somatosensory, motor, and associative cortices. Auditory cortex exhibited enhanced cross-hemispheric coupling with trigeminal-related and supplemental somatosensory regions as well as lateral visual areas. By contrast, most interhemispheric



connectivity reductions involved motor–sensory interactions, notably between motor cortex and BC, AL, and LM, and between V1 and lateral visual fields.

Intrahemispheric connectivity within the pan-neuronal network showed marked increases between medial higher-order visual areas (e.g. AM, PM) and associative, motor, and somatosensory cortices. Decreases were largely confined to V1’s interactions with lateral visual, somatosensory, and associative regions.

#### *Projecting (Excitatory) Neuronal Population (Thy1-GCaMP6s)*

Within the excitatory neuronal population, homotopic interhemispheric connectivity increased exclusively in the medial visual area PM, with no significant decreases observed elsewhere (**Figure 2B**). Heterotopic interhemispheric enhancements were similarly driven by PM, which strengthened its cross-hemispheric links to associative, auditory, dorsal somatosensory, trigeminal-related, supplemental somatosensory, and other visual cortices, but notably not to lateral visual areas. By contrast, the few interhemispheric connectivity reductions that emerged involved interactions between trigeminal-related or lateral visual regions and dorsal-related somatosensory areas.

Intrahemispheric connectivity within the excitatory network likewise underwent selective reorganization. Medial visual areas, particularly PM, exhibited marked increases in coupling with virtually every functional domain except motor and auditory cortices. V1 also showed significantly enhanced intrahemispheric connectivity with associative and medial visual regions. Conversely, V1’s connections to lateral visual areas, to somatosensory regions such as BC and S2, and to associative zones including TEA were all significantly weakened.

#### *Inhibitory Neuronal Population (mDLX-GCaMP6s)*

In the inhibitory network, homotopic interhemispheric connectivity remained unchanged after enucleation (**Figure 2C**). Heterotopic interhemispheric coupling increased almost exclusively between associative cortex (AC) and motor cortex (M2) on one side, and dorsal-related somatosensory and medial visual regions on the other. By contrast, the only significant heterotopic decreases involved retrosplenial cortex with auditory, somatosensory, and lateral visual areas, and primary motor cortex with trigeminal-associated somatosensory regions.

Within-hemisphere connectivity in the inhibitory network showed robust strengthening of AC’s links to both dorsal-related somatosensory and medial visual cortices, as well as enhanced coupling

of M1 with supplemental and trigeminal-related somatosensory areas. Decreases in intrahemispheric connectivity were largely confined to visual cortices and their interactions with motor (M1, M2) and trigeminal-related somatosensory regions.

### Global and Cell-Type–Specific Network Reorganization Following Early Visual Deprivation

To examine the effects of early bilateral enucleation on large-scale cortical connectivity, we analyzed circularized functional connectomes thresholded to the 35% strongest correlations. Three global graph-theoretic metrics, global efficiency (a proxy for integration, Rubinov & Sporns, 2010), modularity (segregation, Blondel et al., 2008), and total connectivity strength (overall coupling, van den Heuvel & Sporns, 2011), were computed separately for networks derived from three genetically distinct neuronal populations: the pan-neuronal hSyn line, the excitatory glutamatergic Thy1 line, and the inhibitory GABAergic mDLX line (**Figure 3**).

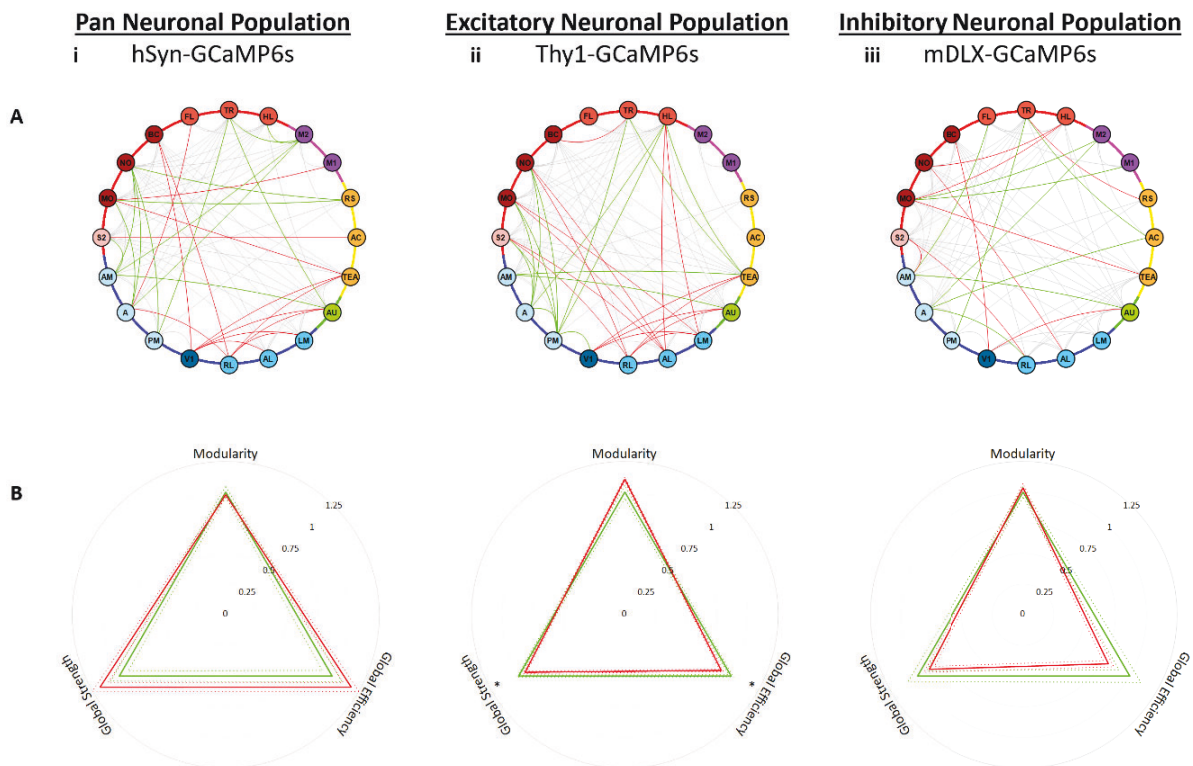


**Figure 3 – Differential Circular Connectome Diagram and Global Network Metrics**

Effect of perinatal enucleation on (i) pan-neuronal, (ii) excitatory, and (iii) inhibitory cortical populations in C57Bl/6J mice. **A.** Circular connectome diagrams illustrate suprathreshold



connectivity patterns (network density = 0.35) between cortical regions (nodes). Grey edges indicate connections present in both sighted and blind mice; green edges indicate suprathreshold connections unique to blind mice; red edges indicate connections lost in blind mice. Node colors correspond to functional modules as defined in **Figure 1B**. **B**. Global network metric comparisons for sighted (green) and enucleated (red) groups, normalized to the mean values of the sighted group (centered at 1). Metrics include Louvain modularity (North), global efficiency (Southeast), and global strength (Southwest). Darker lines represent group means; lighter dashed lines, SEM. Asterisks (\*) denote statistically significant differences ( $p \leq 0.05$ , Bonferroni-corrected pairwise tests).

### Neuronal Population and Visual Deprivation Selectively Modulate Global Efficiency of Spontaneous Cortical Networks

Multivariate analysis of global network metrics derived from spontaneous cortical activity revealed highly significant main effects of neuronal populations ( $V = 1.027$ ,  $F(6,52) = 9.15$ ,  $p < 0.001$ ) and visual status ( $V = 0.483$ ,  $F(3,25) = 7.78$ ,  $p < 0.001$ ), whereas their interaction did not reach significance.

Univariate tests showed that the combined predictors failed to explain variance in modularity and global strength but accounted for a significant portion of variance in global efficiency ( $F(5,27) = 2.65$ ,  $p = 0.045$ ). Among the three metrics, only neuronal population exerted a significant main effect on global efficiency ( $F(2,27) = 4.82$ ,  $p = 0.016$ ), while visual status and the neuronal population  $\times$  visual status interaction did not. Pairwise comparison within enucleated animals revealed that pan-neuronal networks were more efficient than excitatory networks ( $\Delta = 0.172$ ,  $p = 0.016$ ), with no other significant neuronal population pairwise differences. Additionally, no promoter-based differences emerged in sighted subjects.

These findings indicate that neuronal subtype and sensory deprivation converge to reshape spontaneous cortical network integration (Global Efficiency) without appreciably altering network segregation (Modularity) or overall connection strength (Global Strength).

### Pan-Neuronal Population (*hSyn-GCaMP6s*)

Intrahemispheric functional reorganization of cortical networks was observed in enucleated mice expressing GCaMP6s under the *hSyn* promotor (**Figure 3A-i**). Early visual deprivation resulted in a marked disconnection of the primary visual cortex (V1) from multiple regions, including the associative cortex (TEA), somatosensory barrel field (BC), auditory cortex (AU), and lateral visual

areas (AL, LM). V1 retained functional connectivity exclusively with posterior medial (PM) and rostrolateral (RL) visual areas, and no novel functional connections arose from V1.

Within the lateral visual stream, RL exhibited disconnection from TEA, BC, AU, and other visual areas such as A and LM, resulting in a functional decoupling between lateral and medial visual cortices. In contrast, all other connections of AL and LM were preserved despite the absence of evoked visual input.

Conversely, the medial visual areas (AM, A, PM) demonstrated significantly strengthened connectivity, namely with several somatosensory regions, including supplementary somatosensory (S2), dorsal column related (HL, TR) and trigeminal related somatosensory areas (MO, NO) as well as with the secondary motor cortex (M2).

In associative and motor regions, the retrosplenial cortex (RS) maintained its link with visual cortex, while showing increased coupling with MO and NO. The anterior cingulate cortex (AC) lost its connectivity with S2, and TEA's residual functional connection to MO was abolished. Novel connections emerged between M2 and dorsal column-associated somatosensory areas (HL, TR), whereas the primary motor cortex (M1) lost its connectivity with MO.

Despite upward trends in global network efficiency and total connectivity strength, these changes failed to reach statistical significance within the pan-neuronal network (**Figure 3B-i**).

#### *Projecting (Excitatory) Neurons (Thy1-GCaMP6s)*

In Thy1-expressing enucleated mice (**Figure 3A-ii**), primary visual cortex (V1) exhibited marked alterations in intrahemispheric functional connectivity. As in the pan neuronal network connectome, V1 lost its connections with the associative cortex (TEA), the auditory cortex (AU), and lateral visual area LM, however, retaining links with AL and RL. Notably, V1 established a novel connection with the posterior medial visual area (PM).

Lateral visual areas (RL, AL, LM) displayed reductions in connectivity with somatosensory cortices, particularly those related to secondary somatosensory processing (S2) and trigeminal domains (MO, NO), as well as hindlimb representation (HL). RL additionally lost connectivity with AU and TEA, reflecting a broader sensory decoupling pattern consistent with changes observed in V1.

In contrast, medial visual regions (AM, A, PM) demonstrated increased coupling with multiple somatosensory areas, including S2, MO, NO, TR, and HL. Furthermore, AM formed novel functional connections with AU and TEA.

No significant changes in connectivity were detected in associative areas RS and AC or motor cortices M1 and M2. However, TEA exhibited enhanced connectivity with dorsal column-related somatosensory targets TR and HL.

At the global level, multivariate analysis did reveal a significant effect of enucleation on network topology ( $V = 0.694$ ,  $F(3, 8) = 6.062$ ,  $p = 0.019$ ). Post hoc comparisons showed a small but significant reduction of global strength ( $p = 0.014$ ) and global efficiency ( $p = 0.044$ ) in enucleated animals, indicating a weakened excitatory coupling in the absence of visual input (**Figure 3B-ii**).

#### *Inhibitory Neurons (mDLX-GCaMP6s)*

In the enucleated mice -expressing GCaMP6s under the mDLX promotor (**Figure 3A-iii**), V1 lost connections with the primary auditory cortex (AU) and somatosensory barrel cortex (BC) and retained connectivity with higher visual areas.

Among lateral visual areas (AL, LM, RL), AL and RL showed connectivity losses to NO and S2, respectively. RL also formed a new connection with medial visual area A, while LM connections were preserved.

Medial visual areas (AM, A, PM) gained new connections with somatosensory areas FL and TR. AM also established a novel connection with AU and lost its prior link with S2. Region A gained new connectivity with both M2 and AC.

Associative and motor areas were also affected. RS lost its connection to TR, while AC gained a new link to the same region. Motor cortices M1 and M2 developed novel connections with mouth-related somatosensory area (MO).

Reflecting these changes, multivariate analysis indicated a significant effect of visual deprivation ( $V = 0.617$ ,  $F(3, 8) = 4.3$ ,  $p = 0.044$ ). However, univariate analysis showed that the alterations in enucleated mice network did not exhibit significant alteration of their global metrics (**Figure 3B-iii**).

## **Population-Specific Reorganization of Cortical Node Influence Induced by Early Visual Deprivation**

To assess how early bilateral enucleation reshapes cortical nodes across neuronal populations, we computed three graph indices: nodal efficiency (identifies efficient hubs), connectivity quality (marks quality hubs), and eigenvector centrality (flags central hubs) (Lohmann et al., 2010; Rubinov & Sporns, 2010). Nodal efficiency measures a region's capacity for global information transfer, connectivity quality captures the stability of its network contributions, and eigenvector centrality weights connections by neighbor importance to index integrative roles. Regions exceeding one standard deviation above the group metric mean were classified as high-impact nodes, mapping how deprivation reallocates topological influence in pan-neuronal, excitatory, and inhibitory networks (**Figure 4 to 6**).

### **Neuronal Identity and Sensory Deprivation Differentially Shape Spontaneous Cortical Network Influence**

Multivariate analysis of influence metrics derived from spontaneous cortical activity confirmed highly significant main effects of neuronal populations, visual status, and cortical regions, as well as all two-way and three-way interactions (all  $p < 0.001$ ).

Efficiency showed robust modulation by neuronal populations, visual status, cortical regions, and all interactions (all  $p < 0.001$ ). In enucleated animals, pan-neuronal networks were more efficient than inhibitory ( $\Delta = 0.154$ ,  $p < 0.001$ ) and excitatory ( $\Delta = 0.074$ ,  $p = 0.038$ ) populations, and excitatory exceeded inhibitory ( $\Delta = 0.079$ ,  $p = 0.002$ ). In sighted subjects, excitatory networks were less efficient than pan-neuronal ( $\Delta = -0.077$ ,  $p = 0.005$ ) and inhibitory ( $\Delta = -0.067$ ,  $p = 0.025$ ) networks.

Quality was significantly affected by visual status ( $p = 0.017$ ), cortical regions ( $p < 0.001$ ), and the neuronal population  $\times$  visual status interaction ( $p < 0.001$ ), but not by the population alone. Among enucleates, pan-neuronal quality exceeded inhibitory ( $\Delta = 0.215$ ,  $p < 0.001$ ) and excitatory ( $\Delta = 0.126$ ,  $p = 0.001$ ) networks, and excitatory exceeded inhibitory ( $\Delta = 0.089$ ,  $p = 0.004$ ). In sighted animals, pan-neuronal quality was lower than inhibitory ( $\Delta = -0.176$ ,  $p < 0.001$ ) and excitatory ( $\Delta = -0.083$ ,  $p = 0.013$ ), while inhibitory exceeded excitatory ( $\Delta = 0.093$ ,  $p = 0.007$ ).

Centrality was driven almost exclusively by cortical regions and its interactions with neuronal populations and visual status (all  $p < 0.001$ ). Neither neuronal population nor visual status alone reached significance, and Bonferroni-adjusted pairwise contrasts within each visual-status group revealed no promoter-type differences.

Overall, these results demonstrate that spontaneous-activity network efficiency and quality undergo cell-type-specific and experience-dependent remodeling across cortical areas, whereas centrality remains largely stable across neuronal populations.

#### *Pan-Neuronal Population (hSyn-GCaMP6s)*

Multivariate analysis ( $V = 1.330$ ,  $F [57, 420] = 5.867$ ,  $p < 0.001$ ) revealed widespread reorganization of nodal influence following neonatal enucleation in the pan-neuronal population (**Figure 4**). Ranking based on influential metrics identified somatosensory regions (HL, MO) and medial visual areas (A, AM) showed the greatest increase in network influence. In contrast, primary visual cortex (V1) and lateral visual areas (AL, RL) exposed the most pronounced reductions.

In visual cortices of sighted mice networks, AL and LM were classified as efficient and quality hubs within the lateral visual network, with AL additionally serving as a central hub. Following enucleation, AL lost both its central and quality hub status, while LM conserved them. Every visual area (except for PM), demonstrated significant multivariate alteration of their network influence. The primary visual cortex demonstrated a significant decrease in both centrality ( $p < 0.001$ ) and efficiency ( $p < 0.001$ ). For the lateral visual areas (AL, LM, RL), centrality was significantly reduced for every node (AL:  $p = 0.004$ ; LM:  $p = 0.002$ ; RL:  $p < 0.001$ ), and reduction in efficiency was only significant for RL ( $p < 0.001$ ). Conversely, medial visual areas (PM, AM, A) underwent efficiency increases in enucleated mice (PM:  $p = 0.041$ , AM/A:  $p < 0.001$ ). Notably, AM and A also showed strengthened centrality (AM:  $p = 0.0038$ , A:  $p = 0.002$ ).

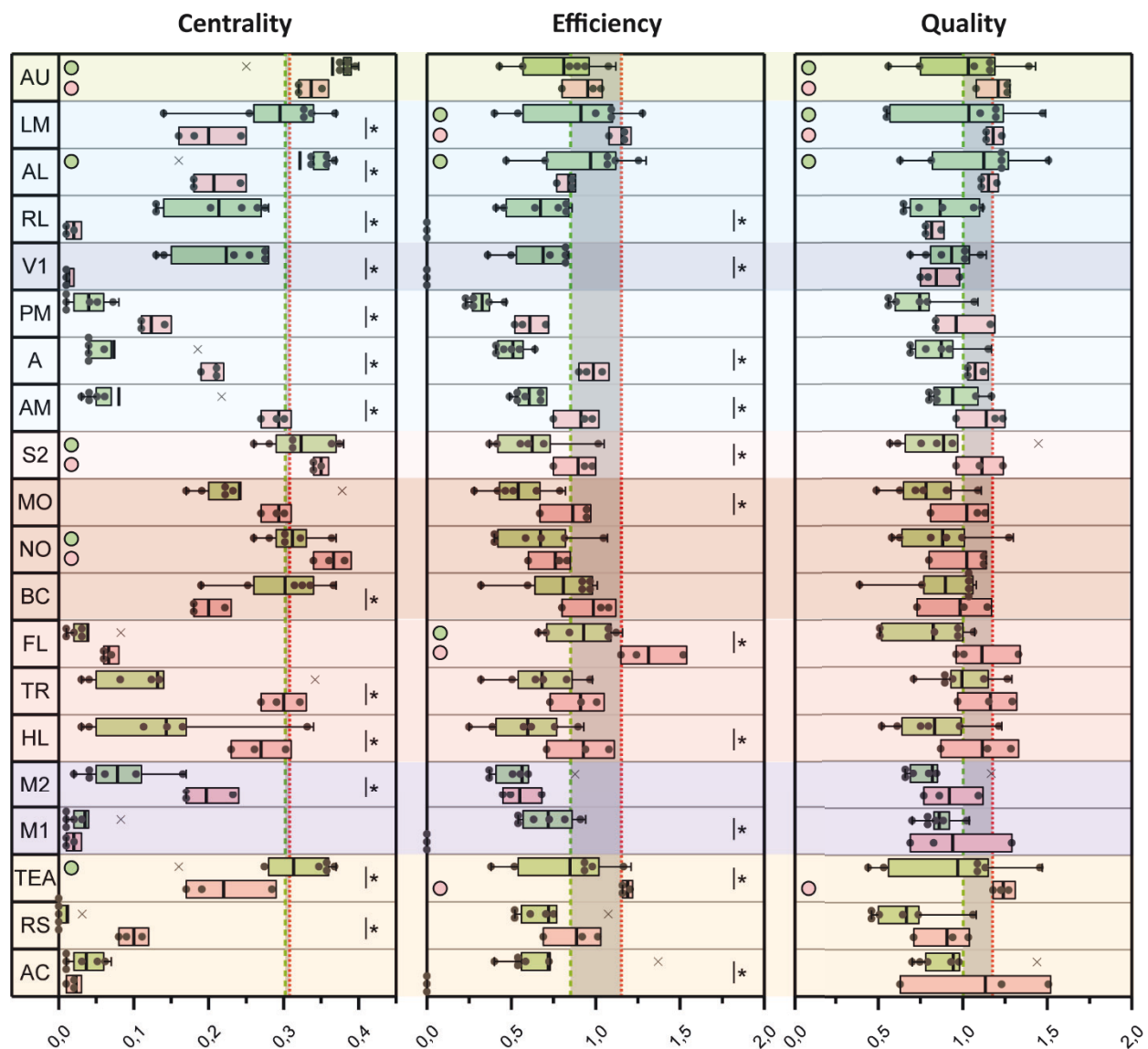


**Figure 4 – Effects of Early Visual Deprivation on Cortical Nodal Influence Metrics in Pan-Neuronal Population (hSyn-GCaMP6s) of C57Bl/6J Mice**

Cortical maps illustrate nodal efficiency, connectivity strength, and eigenvector centrality in sighted (green) and enucleated (red) C57Bl/6J mice. Hub nodes, identified as values exceeding one standard deviation above the network mean (dashed thresholds), are highlighted with colored markers. Boxplots depict the interquartile range with whiskers representing the 95% confidence interval of the mean; outliers (shown as crosses) were retained due to the absence of methodological or biological grounds for exclusion. Background colors indicate the functional domain of each cortical region, following the grouping scheme in **Figure 1B**. Significant group differences after Bonferroni correction ( $p \leq 0.05$ ) are denoted by asterisks (\*).

Within the somatosensory and motor cortices of sighted mice network, BC, NO and S2 were considered as central hubs, while FL was an efficient hub. In enucleated mice network, only BC loses its rank as a central hub, while FL, NO and S2 preserved their significant influence over the network. Many somatosensory areas (FL, HL, MO) showed a significant increase in efficiency (FL:  $p=0.01$ ; HL:  $p=0.027$ ; MO:  $p=0.033$ ), possibly due to increased reliance on somatosensory inputs following vision loss. On the other hand, the primary motor cortex (M1) presented a significant decrease in efficiency ( $p<0.001$ ). In terms of centrality, HL and TR demonstrated significant increases (HL:  $p=0.002$ ; TR:  $p<0.001$ ), additionally, a similar increase in centrality was observed in the motor area M2 ( $p=0.005$ ). In contrast, the decreased centrality of BC ( $p=0.013$ ) suggests a shift in somatosensory information flow.

Within the auditory and associative cortices of sighted mice network, the primary auditory area (AU) was classified both as a central and quality hub, while the temporal associative area (TEA) has the rank of a central hub. In enucleated mice network, the primary auditory area (AU) keeps both its rank as central and quality hub while the associative area TEA loses its central hub status but gain efficient and quality hubs rank. Among associative areas (AC, RS, and TEA), AC suffered a marked decrease in efficiency ( $p<0.001$ ), while TEA demonstrated an increased efficiency ( $p=0.023$ ). Additionally, connectivity quality was significantly enhanced in RS ( $p=0.038$ ) and decreased in TEA ( $p=0.022$ ).

#### Projecting (Excitatory) Neurons (*Thy1-GCaMP6s*)

Multivariate analysis ( $V = 1.582$ ,  $F [57, 600] = 11.743$ ,  $p < 0.001$ ) revealed substantial reorganization of cortical nodal influence within the excitatory neuronal population following neonatal enucleation (**Figure 5**). Based on rank shifts in influential metrics, associative (RS), medial visuals (AM), somatosensory (TR), and motor (M2) areas exhibited the greatest increases in network influence. In contrast, somatosensory barrel field (BC) and lateral and primary visual cortices (V1, RL, AL) showed pronounced significant reductions, indicating a redistribution of cortical control away from early sensory input toward multimodal and integrative regions.



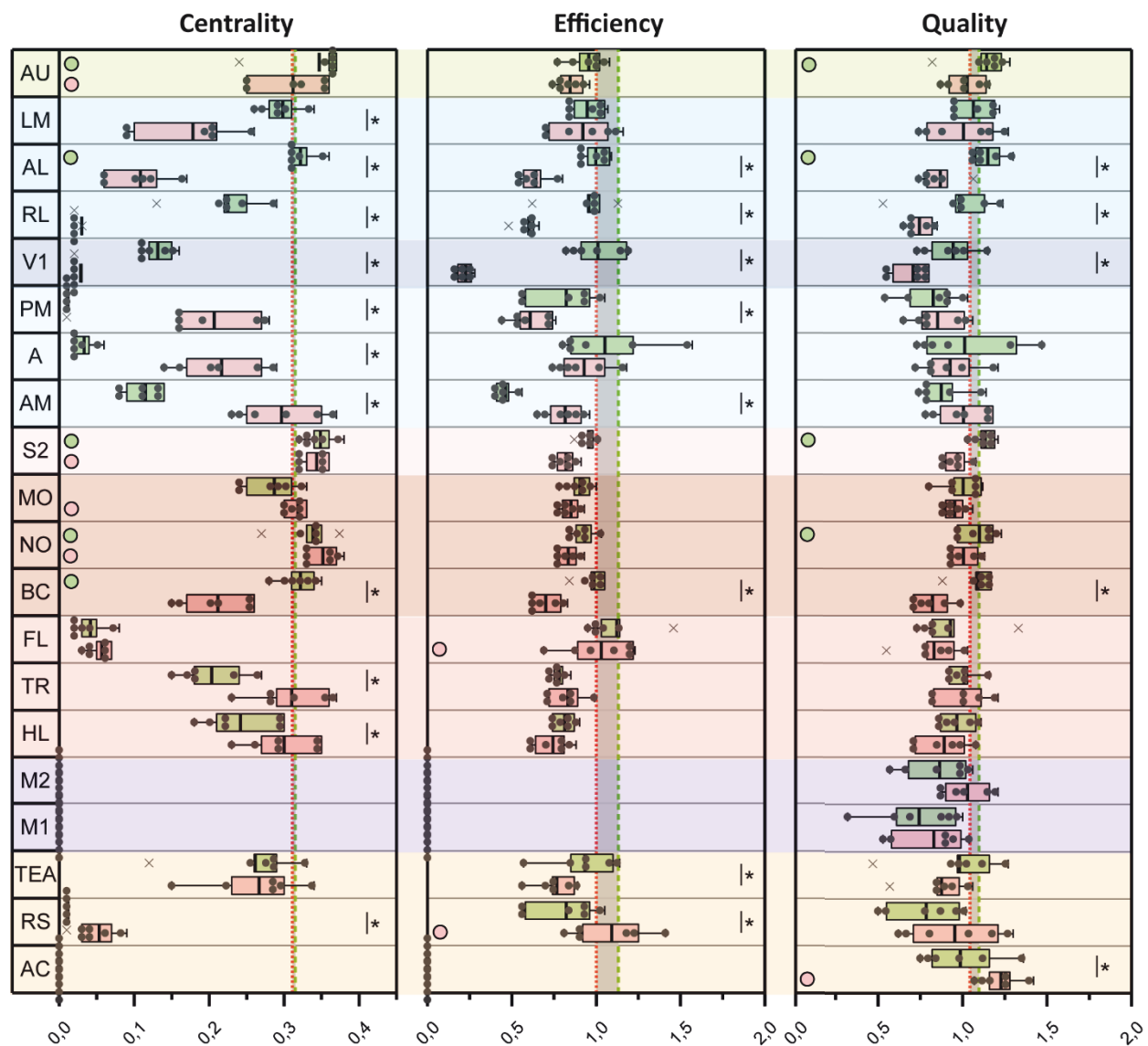


**Figure 5 – Effects of Early Visual Deprivation on Cortical Nodal Influence Metrics in Projecting (Excitatory) Neuronal Population (thy1-GCaMP6s) of C57Bl/6J Mice**  
Cortical maps illustrate nodal efficiency, connectivity strength, and eigenvector centrality in sighted (green) and enucleated (red) C57Bl/6J mice. Here, analyses target excitatory projection neurons expressing thy1-GCaMP6s. All methodological details, statistical criteria, and region annotations follow those reported in **Figure 4**.

In visual cortices of sighted mice network, the anterolateral (AL) visual cortex stood out as a key hub, exhibiting central and quality hub classification, underscoring its strong integrative role within the visual network. However, these influences do not persist in the absence of visual evoked input.



In enucleated mice excitatory population, all areas demonstrated significant multivariate alteration ( $p < 0.001$ ), the primary visual cortex (V1) showed a significant reduction in centrality ( $p < 0.001$ ), efficiency ( $p < 0.001$ ) and quality ( $p = 0.018$ ). Lateral visual cortices (AL, LM, RL) mirror the general decreased observed in V1. AL and RL areas exhibited significant decreases across all metrics: centrality (both  $p < 0.001$ ), efficiency (both  $p < 0.001$ ) and connection quality (AL:  $p = 0.004$ ; RL:  $p = 0.017$ ), and LM showed a significant drop in centrality ( $p < 0.001$ ). For the medial visual areas (A, AM, PM), centrality increased significantly in all areas ( $p < 0.001$ ) as well as the efficiency of AM ( $p < 0.001$ ), while a significant decreased of efficiency in PM was observed ( $p < 0.001$ ).

In the motor and somatosensory cortical networks of sighted mice, the barrel-field cortex (BC) was classified as a central hub, while nose-related (NO) and secondary somatosensory (S2) areas were identified as both central and quality hubs. In the enucleated mice group, NO and S2 retained their central hub status but no longer met criteria for quality hubs. BC also lost its central classification, which was replaced by the mouth-related somatosensory area (MO). Additionally, the forelimb area (FL) gained designation as an efficient hub, indicating a redistribution of sensorimotor hub architecture.

Multivariate nodal analysis revealed that secondary motor cortex (M2) was significantly influenced by visual status in the excitatory network ( $p = 0.016$ ), although no univariate metric reached significance. Dorsal column-related regions (HL, TR;  $p < 0.001$ ) and trigeminal-related areas (BC:  $p < 0.001$ ; MO:  $p = 0.049$ ) showed significant multivariate alterations in influence. HL and TR exhibited increased centrality (HL:  $p = 0.009$ ; TR:  $p < 0.001$ ), while BC showed consistent decreases across all metrics of influence (centrality and efficiency:  $p < 0.001$ ; quality:  $p = 0.006$ ).

Within the auditory and associative cortices, the primary auditory (AU) region consistently maintained its rank as one of the most central nodes, regardless of visual status. Additionally, in sighted mice excitatory network, it reached quality hub rank. In the enucleated mice network, the retrosplenial cortex (RS) emerged as an efficient hub and the anterior cingulate cortex (AC) gained quality hub classification. Despite its loss of quality hub rank, the AU cortex exhibited no multivariate significant alteration in enucleated mice. In contrast, all associative areas (AC, RS, TEA) showed significant multivariate influential alterations (AC, RS:  $p < 0.001$ ; TEA:  $p = 0.009$ ). In univariate analysis we observed significant increases in centrality and efficiency of RS

(respectively  $p=0.038$  and  $p<0.001$ ) and a significant increase in quality for AC ( $p=0.015$ ). Conversely, early enucleation also led to decrease efficiency in TEA ( $p=0.023$ ).

#### Inhibitory Neurons (*mDLX-GCaMP6s*)

Multivariate analysis ( $V = 1.010$ ,  $F [57, 600] = 5.345$ ,  $p < 0.001$ ) confirmed that neonatal enucleation induced extensive reorganization of nodal influences within the inhibitory neuronal population (**Figure 6**). Based on shifts in influential rank metrics, the hind limb-related somatosensory area (HL) showed the strongest increase in network influence, whereas the mouth-related somatosensory cortex (MO) and the lateral visual area RL exhibited the most pronounced reductions.

In the inhibitory network of sighted mice, anterolateral (AL), lateromedial (LM), and rostromedial (RL) visual cortices were all classified as efficient hubs. AL and LM further met criteria for quality hubs, with AL additionally ranked as a central hub. In the enucleated mice group, AL and LM retained their influential classifications (AL: central, quality, and efficient; LM: quality and efficient), whereas RL lost its previous efficiency hub designation, indicating a selective disruption in lateral visual hub architecture. Multivariate statistical analysis revealed significant alterations in cortical influence triggered by early enucleation, notably in regions A ( $p < 0.001$ ), PM ( $p = 0.002$ ), LM ( $p = 0.016$ ), and RL ( $p < 0.001$ ). Among these, only the centrality of A showed a significant increase ( $p = 0.04$ ). In contrast, a reduction in the efficiency of A ( $p = 0.004$ ), the centrality of LM ( $p = 0.013$ ) and RL ( $p < 0.001$ ), and the quality hub classification of RL ( $p = 0.014$ ) was observed.

In the somatosensory and motor cortical network of sighted mice, the secondary somatosensory cortex (S2) was classified as a central hub, while the secondary motor cortex (M2) met criteria for quality hub status. In the enucleated mice group, both classifications were lost. Multivariate nodal analysis revealed significant alterations in inhibitory network influence for both motor cortices, M1 and M2 ( $p < 0.001$ ), as well as for the mouth-related somatosensory area (MO;  $p < 0.001$ ). Univariate analysis showed a significant decrease in the quality of M2's connectivity ( $p < 0.001$ ) and in the efficiency of MO ( $p < 0.001$ ), suggesting that early blindness impacts both motor integration and trigeminal sensory processing within the inhibitory circuit.

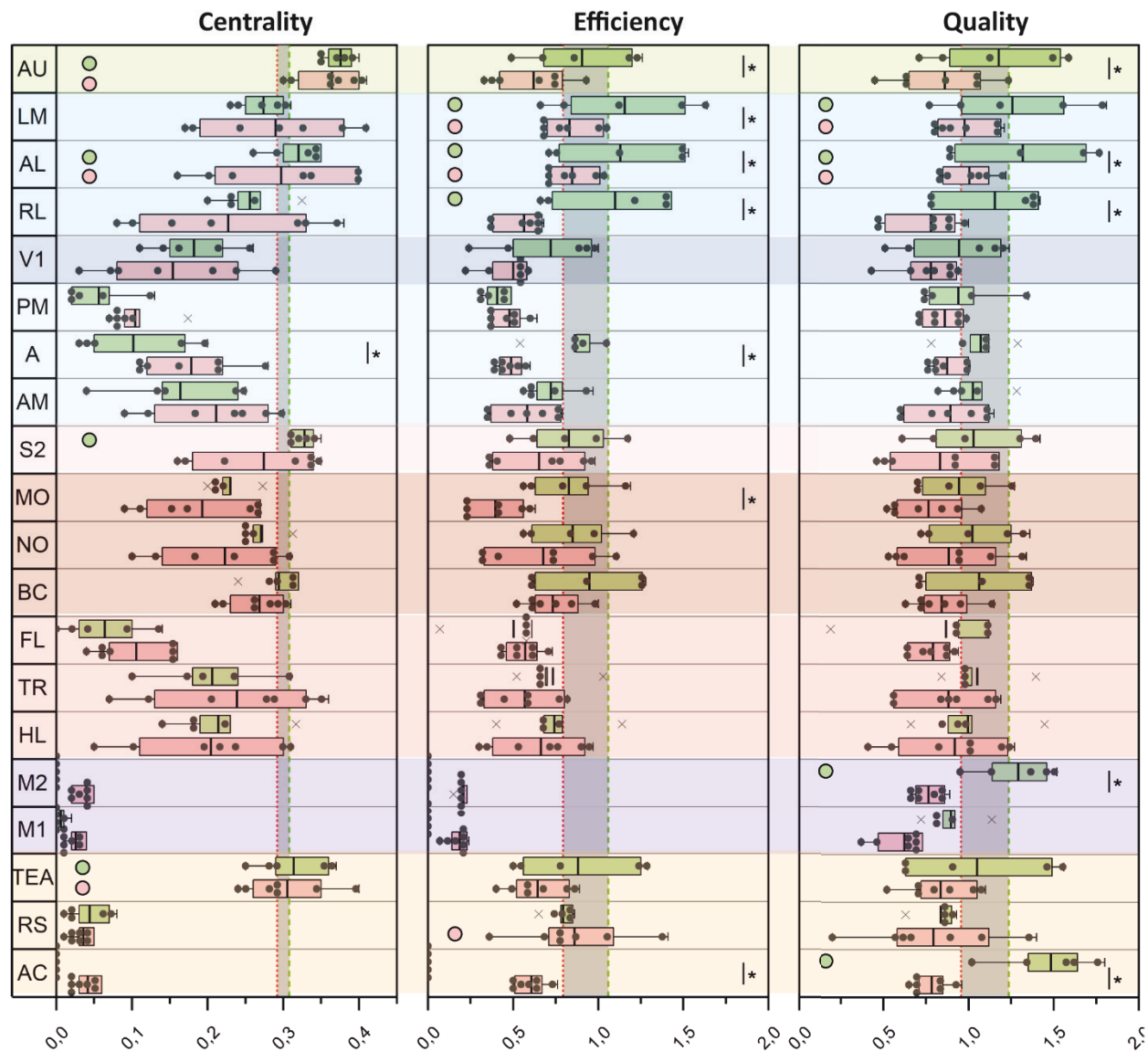


**Figure 6 – Effects of Early Visual Deprivation on Cortical Nodal Influence Metrics in Inhibitory Neuronal Population (mDLX-GCaMP6s) of C57Bl/6J Mice**

Cortical maps illustrate nodal efficiency, connectivity strength, and eigenvector centrality in sighted (green) and enucleated (red) C57Bl/6J mice. This figure focuses on inhibitory interneurons labeled with mDLX-GCaMP6s. All methodological details, statistical criteria, and region annotations correspond to those presented in **Figure 4**.

In both sighted and enucleated mouse networks, the primary auditory cortex (AU) and the associative cortex TEA were consistently classified as central hubs within the auditory and associative cortical systems. In sighted mice, the anterior cingulate cortex (AC) was additionally

designated as a quality hub; however, this classification was not retained in the enucleated mice group. Multivariate statistical analysis indicated that AC was the only region among the assessed auditory and associative cortices significantly affected by early visual deprivation. Univariate analysis further revealed a significant increase in AC's efficiency ( $p < 0.001$ ), accompanied by a significant decrease in its quality metric ( $p < 0.001$ ).

### **Spontaneous Cortical Activity Reveals Modular Reorganization Across Pan-Neuronal, Excitatory, and Inhibitory Networks in Early Blind Mice**

To map how early blindness reorganizes cortical modules, we first applied Louvain community detection (Blondel et al., 2008) to identify functional clusters. Within each module, we computed participation coefficient (PC) to flag connector hubs, within-module centrality (WMC) to identify provincial hubs, and betweenness centrality (BeC) to pinpoint bridging nodes (Guimera & Nunes Amaral, 2005; van den Heuvel & Sporns, 2011). Nodes exceeding one standard deviation above the mean for a given metric were labeled accordingly. This combined modularity and hub analysis illustrate how early visual loss reshapes both local cohesion and global integration in the cortical connectome within multiple neuronal populations (pan-, projecting (excitatory) and inhibitory neuronal populations; **Figures 7 to 9**).

#### **Cell-Type and Visual Status Shape Module Centrality and Network Integration**

Multivariate analysis of WMC, PC, and BeC derived from spontaneous cortical activity confirmed highly significant main effects of neuronal populations ( $V = 0.180$ ,  $F(6,1078) = 17.73$ ,  $p < 0.001$ ), visual status ( $V = 0.303$ ,  $F(3,538) = 77.92$ ,  $p < 0.001$ ), and cortical regions ( $V = 1.826$ ,  $F(57,1620) = 44.20$ ,  $p < 0.001$ ). All higher-order interactions were significant, neuronal populations  $\times$  visual status ( $p = 0.004$ ), neuronal populations  $\times$  cortical areas ( $p < 0.001$ ), visual status  $\times$  cortical areas ( $p < 0.001$ ), and the three-way interaction ( $p < 0.001$ ).

WMC did not differ by neuronal populations or visual status but varied strongly across cortical regions and in their interactions with neuronal populations and status (all  $p < 0.001$ ). No neuronal population-related differences emerged in either sighted or enucleated subjects. PC showed main effects of neuronal populations ( $p = 0.001$ ), visual status ( $p < 0.001$ ), cortical regions ( $p < 0.001$ ), and all interactions (all  $p < 0.001$ ). In sighted animals, pan-neuronal networks exhibited higher PC than inhibitory ( $\Delta = 0.034$ ,  $p = 0.004$ ) and excitatory networks ( $\Delta = 0.061$ ,  $p < 0.001$ ), and excitatory exceeded inhibitory ( $\Delta = 0.026$ ,  $p = 0.037$ ). In enucleated animals, no pairwise differences reached

significance. BeC was significantly modulated by neuronal populations ( $p < 0.001$ ), visual status ( $p = 0.001$ ), cortical regions ( $p < 0.001$ ), and all higher-order interactions except neuronal populations  $\times$  visual status. In sighted animals, excitatory networks had greater BeC than pan- ( $\Delta = 0.035$ ,  $p < 0.001$ ) and inhibitory ( $\Delta = 0.052$ ,  $p < 0.001$ ) neuronal population networks. In enucleated animals, excitatory population again showed higher BeC than pan- ( $\Delta = 0.023$ ,  $p = 0.014$ ) and inhibitory ( $\Delta = 0.034$ ,  $p < 0.001$ ) neuronal populations.

These results indicate that, across cortical territories, participation coefficient and betweenness centrality undergo cell-type-specific and experience-dependent remodeling, whereas within-module centrality remains primarily regionally defined and stable across promoter types.

#### *Pan-Neuronal Population (hSyn-GCaMP6s)*

A multivariate analysis of WMC, PC, and BeC confirmed highly significant main effects of visual status ( $V = 0.133$ ,  $F(3,138) = 7.06$ ,  $p < 0.001$ ), cortical regions ( $V = 1.900$ ,  $F(57,420) = 12.73$ ,  $p < 0.001$ ), and their interaction ( $V = 1.542$ ,  $F(57,420) = 7.80$ ,  $p < 0.001$ ).

In the sighted mice (**Figure 7A**), Louvain community detection partitioned the cortex into three modules. Module 1 comprised associative and motor areas (AC; M1, M2), with M2 serving as both provincial and connector hub and M1 as a connector hub. Module 2 grouped associative, dorsal column-related somatosensory, and medial visual regions (RS; FL, HL, TR; A, AM, PM); within this module TR served as a provincial hub and PM as a connector hub. Module 3 encompassed primary and lateral visual, auditory, trigeminal-related/supplemental somatosensory, and associative territories (TEA; AU; BC, MO, NO S2, V1; AL, LM, RL); AL and AU served as provincial hubs, AU, MO, and S2 as bridging hubs, and MO as a connector hub.

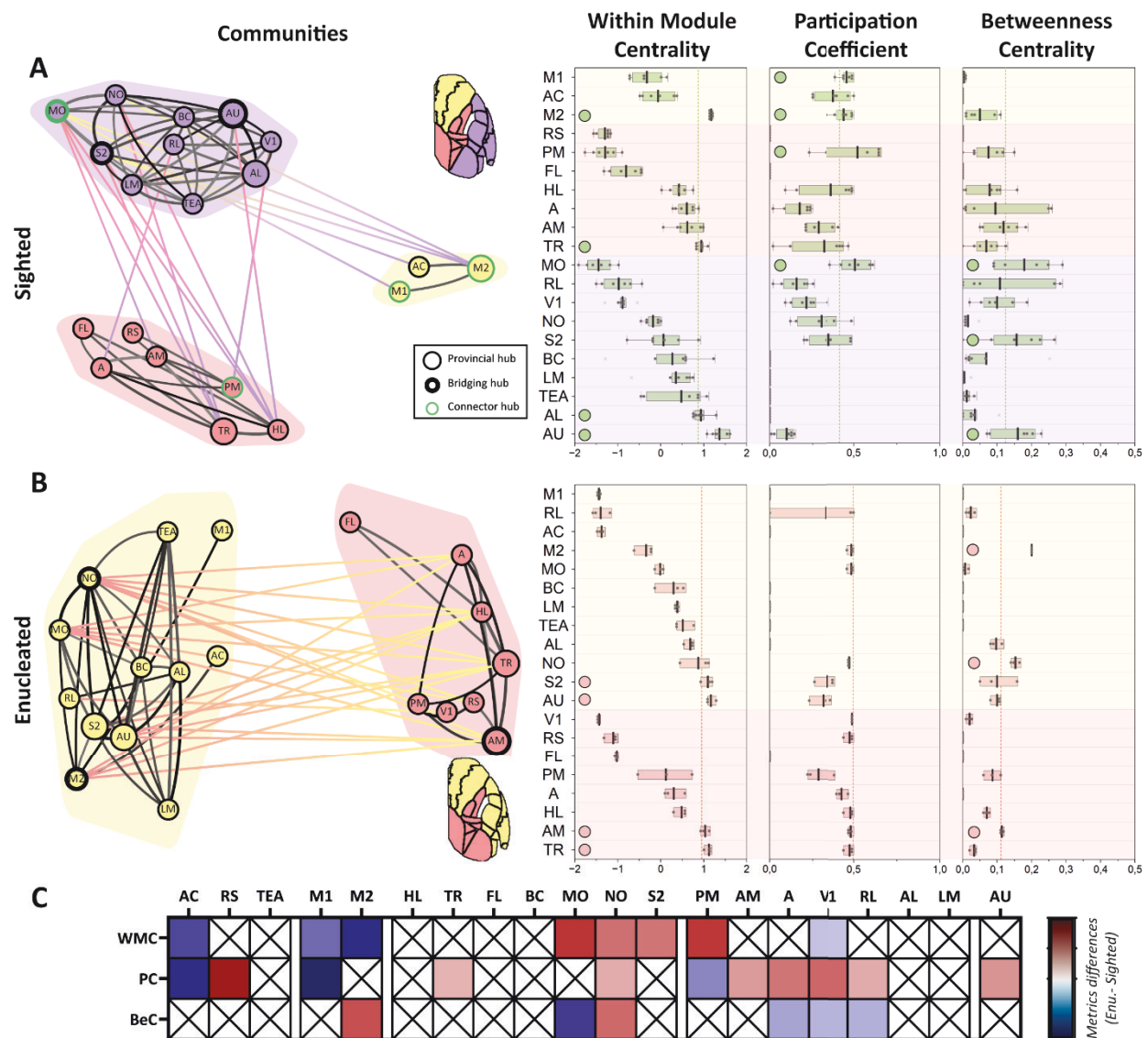


**Figure 7 – Network Community Structure and Structural Nodal Metrics in Pan-Neuronal Population (hSyn-GCaMP6s) C57Bl/6J Mice**

**A.** Community structure in sighted mice derived from Louvain modularity analysis. In the left panel, the community affiliations are color-coded, and background shading reflects the modular assignment of each cortical area. Provincial hubs are marked with enlarged symbols, connector nodes with green-outlined symbols, and bridging nodes with thickened outlines. Edge thickness scales with correlation strength. Hubs are defined as nodes exceeding the group mean by more than one standard deviation. In the right panel, the structural nodal metrics (within-module degree z-score, participation coefficient, and betweenness centrality) are shown as adjacent boxplots. Boxplots represent the 25th–



75th percentiles, whiskers denote the 95% confidence interval of the mean, and dashed lines indicate hub-classification thresholds. Outliers (crosses) were retained due to the absence of methodological or biological grounds for exclusion. Hub nodes, identified as values exceeding one standard deviation above the network mean (dashed line thresholds), are highlighted with colored markers in the boxplot graph. **B.** Community structure of enucleated mice displayed using the same modular color-coding and node-type conventions as in panel **A**. Corresponding nodal metrics are presented as boxplots following identical statistical and graphical criteria. **C.** Heatmap showing significant between-group differences in structural nodal metrics across cortical areas. Colored cells denote measures with significant group effects (MANOVA followed by Bonferroni-corrected post-hoc tests,  $p \leq 0.05$ ). Crosses indicate metrics for which no significant differences were observed.

In the enucleated mice (**Figure 7B**), two modules emerged. Normalized mutual information between sighted and enucleated mice communities was 0.611, indicating moderate module realignment. Module 1 included associative, motor, trigeminal-related/supplemental somatosensory, and lateral visual areas (AC, TEA; M1, M2; BC, MO, NO, S2; AL, LM, RL); AU and S2 served as provincial hubs, while M2 and NO served as bridging hubs. Module 2 comprised associative, dorsal column-related somatosensory, and medial visual regions (RS; FL, HL, TR; A, AM, PM); AM and TR served as provincial hubs, and AM also served as a bridging hub.

Univariate contrasts revealed region-specific reorganization across functional systems. These significant effects are summarized in **Figure 7C**, which presents a heatmap of metric-by-region differences organized by functional systems. For WMC ( $R^2 = 0.885$ ,  $F(39,140) = 27.55$ ,  $p < 0.001$ ), sighted mice exhibited higher centrality in the associative area AC, the motor areas M1 and M2, and the visual area V1, whereas enucleated mice showed greater centrality in the somatosensory areas MO, NO, and S2 and in the visual area PM. For PC ( $R^2 = 0.846$ ,  $F(39,140) = 19.69$ ,  $p < 0.001$ ), sighted mice surpassed enucleated mice in the associative area AC, the motor area M1 and the visual area PM. In contrast, enucleated mice exhibited higher integration in the associative area RS, the somatosensory areas TR, and NO, the visual areas V1, RL, A, and AM and the auditory area AU. For BeC ( $R^2 = 0.584$ ,  $F(39,140) = 5.03$ ,  $p < 0.001$ ), sighted mice showed higher values in the somatosensory area MO, as well as in the visual areas V1, RL, and A, whereas enucleated mice displayed greater values in the motor area M2 and the somatosensory area NO.

Analysis of hub reassignments and significant network alterations revealed that, in enucleated subjects, only AU and TR retained their provincial-hub status. M2 lost, and S2 gained, provincial

classification in accordance with significant changes in WMC. The connector-hub status of M1 and PM was revoked, driven by a significant decrease in PC and by a global rise in PC values that elevated the threshold for hub designation. Finally, M2 and NO emerged as new bridging hubs in the enucleated cortex, associated with significant increases in BeC, whereas MO lost its bridging-hub status due to a significant decrease in this metric. In the pan-neuronal population, these shifts reflect a coordinated reorganization of both excitatory and inhibitory subnetworks, where local changes in WMC and BeC, combined with global PC increases, redistribute cross-module communication roles. Biologically, this suggests that early visual deprivation triggers a network-wide plasticity response which preserved integration and functional balance despite the loss of visual input.

#### Projecting (Excitatory) Neuronal Population (Thy1-GCaMP6s)

A multivariate analysis of WMC, PC, and BeC confirmed highly significant main effects of visual status ( $V = 0.580$ ,  $F(3,198) = 91.23$ ,  $p < 0.001$ ), cortical regions ( $V = 2.330$ ,  $F(57,600) = 36.57$ ,  $p < 0.001$ ), and their interaction ( $V = 1.708$ ,  $F(57,600) = 13.92$ ,  $p < 0.001$ ).

In the sighted mice (**Figure 8A**), Louvain community detection delineated three modules. Module 1 comprised associative and motor areas (AC; M1, M2), with M2 serving as a provincial hub. Module 2 grouped associative, dorsal-related somatosensory, and medial visual regions (RS; FL, HL, TR; A, AM, PM); within it, AM and TR served as provincial and connector hubs and HL as an additional bridging hub. Module 3 encompassed associative, auditory, trigeminal-related and supplemental somatosensory, and primary/lateral visual territories (TEA; AU; BC, MO, NO, S2; V1; AL, LM, RL), designating AU as provincial and bridging hub, and MO as a connector hub.

In enucleated mice network (**Figure 8B**), normalized mutual information between sighted and enucleated excitatory communities was 0.844, indicating modest module realignment, only V1 changed functional communities. In this population, three modules persisted but hub roles shifted. In Module 1 (AC; M1, M2), M2 retained its provincial-hub status. In Module 2 (RS; FL, HL, TR; V1; A, AM, PM), AM maintained both provincial and bridging roles, HL gained connector and bridging status, and PM acquired a bridging-hub designation. In Module 3 (TEA; AU; BC, MO, NO, S2; AL, LM, RL), AU continued as both provincial and bridging hub.



Univariate contrasts revealed region-specific reorganization across functional systems. These significant effects are summarized in **Figure 8C**, which presents a heatmap of metric-by-region differences organized by functional systems. For WMC ( $R^2 = 0.889$ ,  $F(39,200) = 40.99$ ,  $p < 0.001$ ), sighted mice exhibited higher values in the visual areas AL, LM, and RL, whereas enucleated mice showed greater centrality in the associative area TEA, the somatosensory area MO and the visual areas V1, A, and PM. For PC ( $R^2 = 0.943$ ,  $F(39,200) = 85.26$ ,  $p < 0.001$ ), sighted mice surpassed enucleated mice in the associative area RS, the somatosensory area BC and the visual area LM. In contrast, enucleated mice exhibited higher integration in the associative area TEA, the somatosensory areas MO, NO, and S2, the visual areas V1, AL, RL, A, and PM and the auditory area AU. For BeC ( $R^2 = 0.828$ ,  $F(39,200) = 24.69$ ,  $p < 0.001$ ), sighted mice showed higher values in the somatosensory areas TR and S2 and the visual area AM, whereas enucleated mice displayed greater values in the visual areas V1 and PM.

Considering both significant structural alterations and hub reassignments, we found that AM, AU, and M2 retained their provincial-hub status. HL persisted as a connector hub, whereas MO lost this designation despite an increase in PC; in TR and AM, which were connector hub in sighted mice, the loss of hub status was attributable to a global rise in mean PC values that elevated the hub-designation threshold, rather than to significant local changes in PC. AM and AU maintained their bridging roles, while TR lost its bridging-hub classification following a significant decrease in BeC, and PM acquired this status after a significant BeC increase. Notably, under the applied density threshold, module 1 of the excitatory networks became fully segregated, lacking inter-module connections in both sighted and enucleated networks. Beyond these hub-level changes, WMC was significantly altered in nearly half cortical areas, indicating that early visual deprivation impacts intra-module cohesion in a substantial portion of the network. In parallel, BeC showed targeted increases and decreases across regions, reflecting a selective reallocation of cross-module communication. Biologically, this pattern suggests that excitatory circuits respond to the loss of visual input through a dual strategy: reorganizing local connectivity within modules while adaptively rerouting long-range projections to preserve global integration.

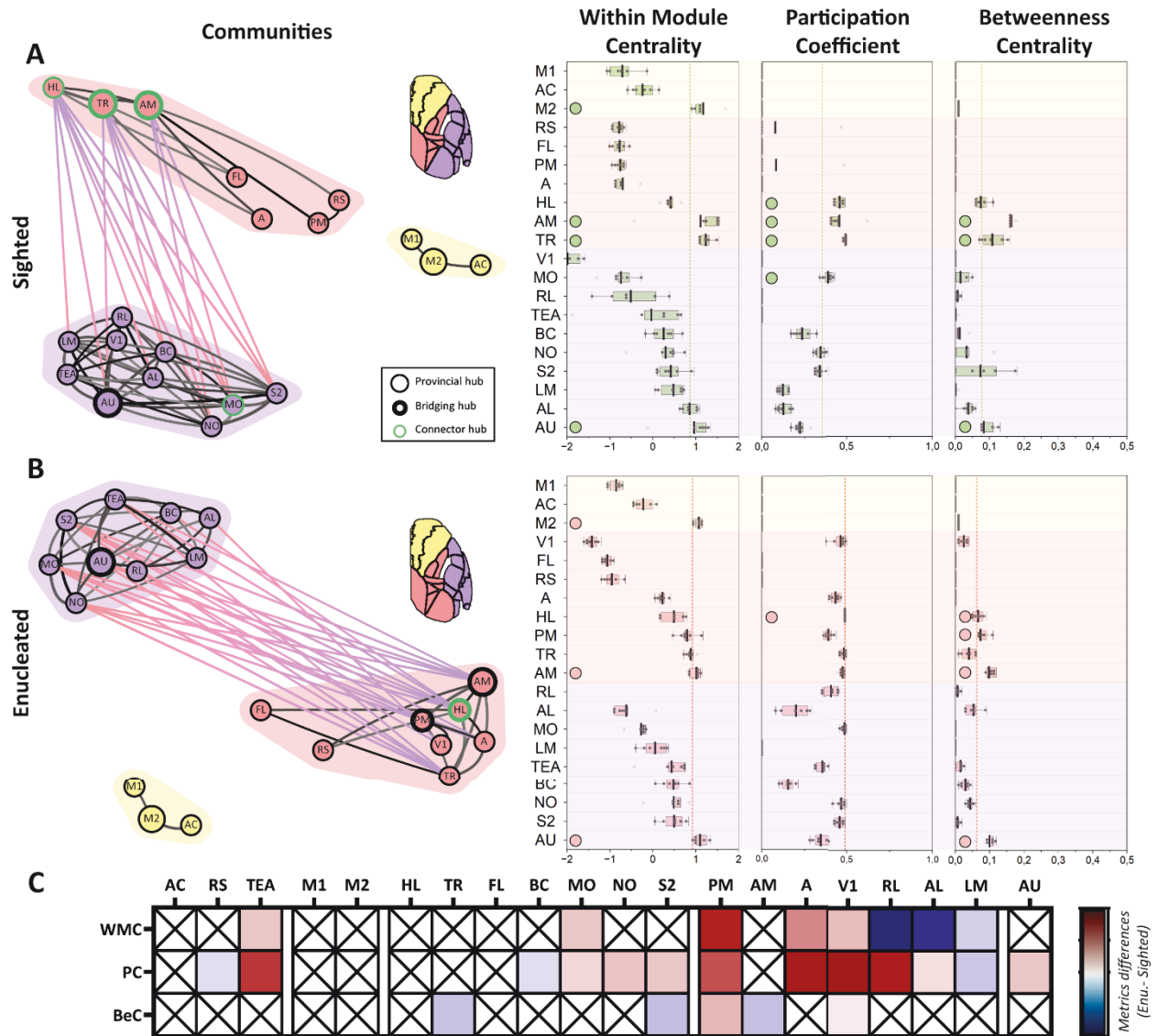


**Figure 8 – Network Community Structure and Structural Nodal Metrics in Projecting (Excitatory) Neuronal Population (Thy1-GCaMP6s) C57Bl/6J Mice**

**A.** Community structure in sighted mice derived from Louvain modularity analysis, here applied to excitatory projection neurons expressing Thy1-GCaMP6s. **B.** Community structure of enucleated mice using the same module color-coding and node-type conventions. **C.** Heatmap summarizing between-group differences in structural nodal metrics across cortical areas. All methodological, statistical, and graphical procedures correspond to those detailed in **Figure 7**.

### Inhibitory Neuronal Population (mDLX-GCaMP6s)

A multivariate analysis of WMC, PC and BeC revealed highly significant effects of visual status ( $V = 0.299$ ,  $F(3,198) = 28.18$ ,  $p < 0.001$ ), cortical regions ( $V = 1.996$ ,  $F(57,600) = 20.94$ ,  $p < 0.001$ ), and their interaction ( $V = 1.071$ ,  $F(57,600) = 5.84$ ,  $p < 0.001$ ).

Louvain community detection in sighted mice identified three modules (**Figure 9A**). Module 1 comprised associative and motor regions (AC; M1, M2) featuring M2 as a provincial hub and M1 as a connector hub. Module 2, composed of associative, dorsal column-related somatosensory and medial visual areas (RS; FL, HL, TR; A, AM, PM) included AM and TR as provincial hubs, Areas TR and HL qualified as connector hubs and FL and HL as bridging hubs for this module. Finally, Module 3, comprising associative, auditory, trigeminal-related/supplemental somatosensory and primary/lateral visual regions (TEA; AU; BC, MO, NO, S2; V1; AL, LM, RL) included AL and AU as provincial hubs and AU as a bridging hub.

In the cortical network of enucleated mice (**Figure 9B**), normalized mutual information between sighted and enucleated inhibitory communities was 1.0, confirming that the same three modules persisted albeit shifts in hub allocation. In Module 1 (AC; M1, M2), M2 remained a provincial hub, and all three regions functioned as connector hubs. In Module 2 (RS; FL, HL, TR; A, AM, PM), AM and TR remained provincial hubs, with AM and A also assuming a bridging role. In Module 3 (TEA; AU; BC, MO, NO, S2; V1; AL, LM, RL), AU continued as provincial and bridging hub, RL emerged as an additional bridging hub, and MO served as a connector hub.

Univariate contrasts revealed region-specific network changes across functional systems. These significant effects are summarized in **Figure 9C**, which presents a heatmap of metric-by-region differences organized by functional systems. For WMC ( $R^2 = 0.841$ ,  $F(39,200) = 27.07$ ,  $p < 0.001$ ), sighted mice exhibited higher values in the associative area RS and in the visual area LM. For PC ( $R^2 = 0.841$ ,  $F(39,200) = 27.05$ ,  $p < 0.001$ ), enucleation was associated with increased cross-module integration in the associative area AC, the motor areas M1 and M2, the somatosensory areas MO, and the visual areas A and RL. For BeC ( $R^2 = 0.552$ ,  $F(39,200) = 6.31$ ,  $p < 0.001$ ), sighted mice displayed higher values in the motor area M1 and in the somatosensory areas FL and HL, whereas enucleated mice showed higher values in the visual areas A and RL.

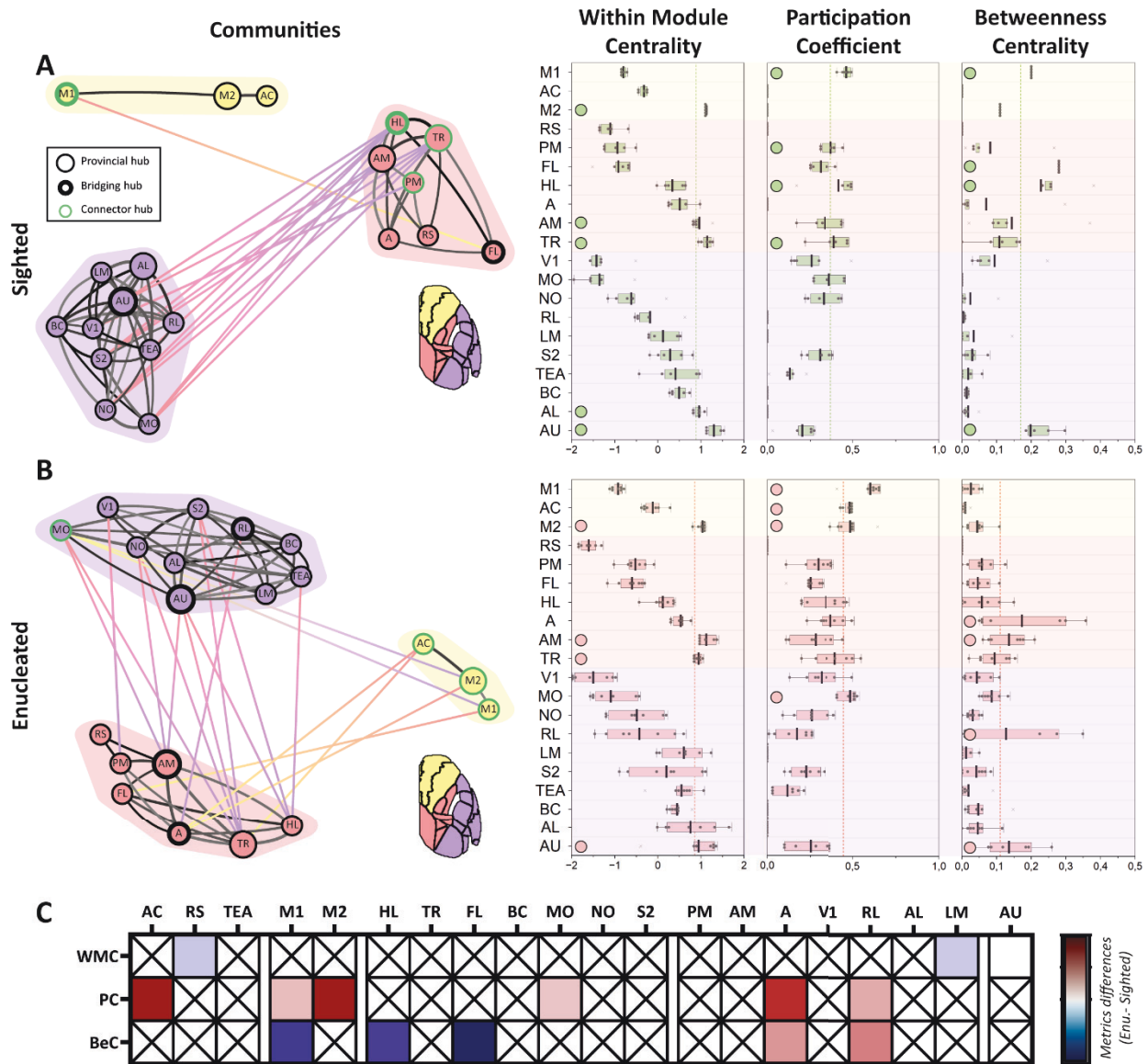


**Figure 9 – Network Community Structure and Structural Nodal Metrics in Inhibitory Neuronal Population (mDLX-GCaMP6s) C57Bl/6J Mice**

**A.** Community structure in sighted mice derived from Louvain modularity analysis, focusing here on inhibitory interneurons labeled with mDLX-GCaMP6s. **B.** Community structure of enucleated mice following the same modular and nodal-type conventions. **C.** Heatmap showing between-group differences in structural nodal metrics across cortical areas. All methodological, statistical, and graphical procedures follow those described in **Figure 7**.

Juxtaposing significant alterations and hub reallocation, we observed that provincial-hub designations were mostly unchanged, with no significant WMC shifts. Connector-hub recruitment

expanded: M1 persisted and was joined by AC, MO, and M2, each showing significant PC increases. Bridging-hub roles underwent selective turnover: AU retained bridging status, while M1, HL and FL lose their bridging status following significant decrease of its BeC, and both A and RL gained bridging-hub classification after significant increase of their BeC. Biologically, this pattern suggests that inhibitory circuits maintain local processing integrity while flexibly redistributing long-range inhibitory interactions when visual input is lacking, thereby preserving global network integration through alternative inter-areal synchronicity.

## **Discussion**

The aim of this study was to investigate the large-scale functional reorganization of cortical networks following early-onset blindness. We examined resting-state spontaneous cortical activity to characterize how projecting (excitatory), inhibitory, and pan-neuronal populations establish functional cortical networks and how they reorganize following early visual deprivation. We show here that the early onset and sustained lack of visual experience differentially shape the maturation and large-scale integration of cortical functional networks through neuronal population-specific alterations.

Previous investigations have primarily described mesoscopic cortical connectivity in excitatory population, such as those expressing Thy1 or CaMKIIa (Cramer *et al.*, 2019; Vanni *et al.*, 2017; Vanni & Murphy, 2014; Xiao *et al.*, 2017). To date, we are aware of only one study reporting mesoscale cortical functional connectivity based on the spontaneous resting state activity of inhibitory neuronal populations (PV, SST, VIP) (O'Connor *et al.*, 2022). In our study, we in the functional connectivity and community structures of projecting (excitatory; Thy1) and inhibitory (mDLX) networks. Our work provides the first population-resolved mesoscale characterization of functional connectivity after early sensory deprivation. This approach offers new insight on the role of early visual input in shaping cell-type-specific cortical dynamics.

## **Similarities Between Neuronal Populations**

In sighted controls, all populations showed a common modular scaffold that supports cortical integration. However, within this shared modular framework, each population maintained differential structural connector and bridging hubs, while conserving similar provincial hubs. These results indicate that excitatory and inhibitory neurons contribute differently but cooperatively to the same mesoscale modular architecture. Additionally, despite their distinct cellular identities and

connectivity rules (Cardin, 2018; Harris & Shepherd, 2015; Karnani *et al.*, 2014; Ma et al., 2021), excitatory and inhibitory networks exhibited several shared mesoscale reorganization patterns following early blindness.

In early visually deprived mice, all neuronal populations exhibited convergent network-level adjustments. Specifically, we found reduced functional connectivity and diminished nodal influence within V1 and lateral higher visual areas (AL, LM, RL), consistent with their dependence on visual experience for the maturation of integrative control. In contrast, medial HVAs (AM, PM, A) and associative cortices (AC, RS) showed increased functional connectivity and strengthened network influence, indicating that their integrative role is not only preserved but actively enhanced despite the absence of visual input.

Across neuronal populations, participation coefficients increase was observed, reflecting enhanced intermodular integration in early blindness. In the excitatory network, this increase was widely distributed across cortical territories, whereas in the inhibitory network it remained more spatially confined, predominantly affecting frontal regions such as the anterior cingulate and motor cortices. This dissociation suggests complementary modes of network integration: excitation supports a broad reinforcement of interareal communication, whereas inhibition contributes to a more focal, frontal-driven coordination of mesoscale dynamics.

These findings indicate that early loss of visual input selectively weakens the integrative capacity of lateral HVAs, whose development might relay more on early visual drive, while simultaneously promoting a reallocation of network resources toward medial HVAs and associative cortices, whose integrative network functions appear resilient and are even strengthened in the absence of vision.

The posterior parietal cortex (PPC), encompassing areas A, AM, and RL and as well as the retrosplenial cortex consistently gained in influence across neuronal populations. The PPC is a multisensory relay and which is anatomically positioned between cortical territories dedicated to vision, audition, and somatosensation (Gilissen & Arckens, 2021). Its enhanced nodal influence (observed in A and AM) in all populations reflects its role in multisensory and sensorimotor integration, in line with its involvement in spatial navigation, motor planning, spatial attention, and transformations between egocentric and allocentric reference frames (Whitlock, 2017).



Similarly, the RS exhibited a strong and consistent increase in integrative metrics across populations. This area is recognized for its role in spatial navigation, contextual memory, and multimodal integration (Mitchell *et al.*, 2017; Vann *et al.*, 2009) and its strengthened network influence in both populations suggests a reorientation of integrative flow toward retrosplenial–parietal circuits. Together, these findings identify RS and PPC as shared hubs of integration that anchor the reorganized cortical network in early blindness.

These convergent reconfigurations align with previous reports of widespread remodeling in vision deprived cortices, including alterations in the excitatory–inhibitory balance (Ossandón *et al.*, 2023; Petrus *et al.*, 2015; Rączy *et al.*, 2022) and the enhanced recruitment of associative areas during cross-modal processing (Bedny, 2017; Collignon *et al.*, 2011). Notably, the increased influence of the medial HVAs and associative hubs (RS, PM, PPC) observed here mirrors effective connectivity patterns described in early blind humans during complex task reliant on heteromodal stimulation (Fiehler *et al.*, 2009; Röder *et al.*, 2002). This cross-species convergence supports the view that early sensory experience governs how cortical networks organize leading to sustained integration and functional communication even in the absence of a primary sensory input.

Finally, these nodal and hub-level reorganizations collectively indicate that cortical resilience emerges from the redistribution of central roles among associative and parietal hubs. This interpretation is conceptually consistent with models of connectome robustness (Rubinov & Sporns, 2010; van den Heuvel & Sporns, 2011), where reallocation of hub influence supports the preservation of global integration despite structural perturbation.

### **Stream-Specific Remodeling**

Across all neuronal populations, early visual deprivation induced a pronounced stream-specific reorganization of cortical connectivity. Functional connectivity consistently decreased within the ventral visual stream, encompassing lateral HVAs, whereas dorsal-stream regions, the medial HVAs, preserved or strengthened their integrative roles. This dissociation mirrors human findings showing that, under congenital blindness, ventral occipitotemporal regions remain functionally involved in object and category recognition, while dorsal occipitoparietal regions maintain spatial and sensorimotor processing functions (Bonino *et al.*, 2008; Striem-Amit *et al.*, 2012). Structurally, this duality between both visual stream was also observed, blind individuals exhibit cortical

thinning and gray-matter reorganization in ventral territories, with relative preservation of dorsal areas (Qin et al., 2013; Reislev *et al.*, 2016).

Mechanistically, this asymmetry reflects the distinct thalamocortical and corticothalamic architecture of the murine lateral posterior (LP) nucleus, the homolog of the primate pulvinar (Bennett *et al.*, 2019; Juavinett *et al.*, 2020; Kaas & Lyon, 2007). The LP is subdivided into regions with complementary inputs and outputs, its posterior subdivisions receive dominant driving input from the superior colliculus and provide strong feed-forward projections to lateral HVAs (Bennett et al., 2019; Leow *et al.*, 2022; Zhou et al., 2017). Consequently, the loss of visual drive through this tecto–thalamo–cortical route, could explain the reduced integration observed in the ventral-stream, lateral HVAs. In contrast, anterior and medial LP subdivisions receive substantial corticothalamic input from associative and somato-motor cortices (Bennett et al., 2019; Leow et al., 2022; Roth et al., 2016), and project to medial HVAs, embedding them within cortico–LP–cortical loops that integrate multimodal and feedback information.

Within this framework, medial HVAs retained or even enhanced their integrative role under visual deprivation, supported by the potentiation of multisensory cortico–LP–cortical circuits. Experimental evidence reinforces this interpretation. It was observed that lateral HVAs (Por) remain responsive after V1 silencing but lose activity when the superior colliculus is inhibited, demonstrating their reliance on colliculo–LP drive (Beltramo & Scanziani, 2019). In contrast, LP neurons projecting to medial HVAs receive a greater proportion of associative cortico-thalamic input (Leow et al., 2022; Roth et al., 2016), which likely becomes potentiated when ascending excitatory drive from geniculo-cortical and collicular visual inputs are lost. This enhanced associative influence would strengthen top-down modulation through cortico-thalamo-cortical loops, consolidating the contribution of medial HVAs to large-scale cortical integration. Although all visual input is eliminated in the present model, extrageniculo-cortical pathways (Tohmi et al., 2014; Zhou et al., 2017) likely provide the structural substrate through which multimodal and associative signals propagate, enabling the nonvisual reorganization of the medial HVAs.

### **Differential Effect of Early Blindness on Specific Neuronal Populations**

While convergent reorganization patterns were observed across neuronal populations, early blindness induced population-specific network alterations that reflected the distinct functional roles of excitatory and inhibitory systems.



In the excitatory networks, we observed focally confined alterations of the functional connectivity related to the visual areas. The spatial confinement of these effects indicates that excitatory networks are preferentially reorganized within unimodal visual domains, highlighting their sensitivity to the absence of afferent visual activity. This focal pattern is in line with previous mesoscale imaging studies showing that excitatory networks are organized around topographically restricted functional modules (Vanni *et al.*, 2017; Vanni & Murphy, 2014; Xiao *et al.*, 2017).

In contrast, inhibitory networks showed functional connectivity changes that were more extensive and spread across the cortex. These alterations were not restricted to visual regions but affected all functional modules, indicating that inhibitory circuits influence network organization at a global scale. This broad redistribution is consistent with the known role of inhibition in regulating both local synchrony and long-range coordination (Isaacson & Scanziani, 2011; Sohal *et al.*, 2009). The pattern we observe aligns with evidence that inhibitory connectivity provides a stabilizing framework that shapes inter-areal interactions and contributes to maintaining network balance and temporal precision during sensory deprivation (Karnani *et al.*, 2014; Petrus *et al.*, 2015).

Finally, the pan-neuronal network, which integrates both excitatory and inhibitory activity, did not exhibit a simple additive pattern of connectivity changes. Instead, it revealed a nonlinear and synergistic reorganization, suggesting that excitation and inhibition interact dynamically to sustain cortical communication (Karnani *et al.*, 2016; Okun & Lampl, 2008; Sadeh & Clopath, 2021).

This apparent synergy, however, may partly reflect an experimental limitation of the mDLX promoter, which labels a mixed population of PV+, SST+, and VIP+ GABAergic interneurons. These GABAergic subtypes play distinct but complementary roles in regulating network excitability and stability (Karnani *et al.*, 2014; Karnani *et al.*, 2016; Tremblay *et al.*, 2016). As such, the inhibitory contribution observed in the pan-neuronal network likely represents the aggregate influence of multiple inhibitory mechanisms, yielding a composite yet functionally coherent form of reorganization rather than a linear sum of excitatory and inhibitory effects.

Together, these findings indicate that early visual deprivation alters cortical functional connectivity through population-specific modifications that target distinct cortical territories. Excitatory networks show changes that remain largely confined to visually dominated regions, reflecting the preferential impact of sensory loss on their typical domains of interaction. In contrast, inhibitory networks exhibit connectivity alterations that extend across all functional modules, a pattern

consistent with the well-established role of inhibition in regulating gain, coordinating synchrony, and stabilizing large-scale interactions. Within this framework, the pan-neuronal network captures the combined outcome of these population-specific effects: focal excitatory reorganization in visual circuits and distributed inhibitory adjustments that help preserve overall network balance. Rather than reflecting an additive mixture of both systems, the pan-neuronal pattern represents the integrated influence of excitatory changes and the stabilizing contribution of inhibition in sustaining cortical communication in the absence of visual input.

### **Projecting (Excitatory; Thy1) Neuronal Population: Vision-Centric Functional Connectivity Vulnerability**

Early visual deprivation induced the most pronounced alterations within the excitatory network, underscoring its strong dependence on sensory experience. Global network metrics of efficiency and connection strength were markedly reduced, indicating an overall degradation of long-range functional integration among glutamatergic cortical neurons. This finding is consistent with the loss of early excitatory visual drive, which deprives the cortical hierarchy of a primary sensory input and with the known sensitivity of global efficiency to the disruption of excitatory hub regions (Tu *et al.*, 2021). Inactivation of cortical hubs in awake rodents has been shown to produce network-wide decreases in efficiency and modularity, together with the emergence of compensatory integrators such as the retrosplenial cortex (Tu *et al.*, 2021).

Similarly, in the absence of early visual input, our data reveal a degradation of network integration accompanied by a redistribution of nodal influence: primary and lateral visual areas lose their dominant role, whereas medial HVAs and RS increase their centrality. These medial HVAs and RS, which have extensive reciprocal projections to V1 in sighted mice networks (Morimoto *et al.*, 2021; Stehberg *et al.*, 2014), become particularly influential, suggesting that in early blindness, cortical integration may rely more heavily on these preexisting feedback and associative pathways rather than on direct thalamocortical drive (Lee, 2022).

At the modular level, V1 shifted toward increased alignment with medial HVAs and RS cortices, strengthening its integration within the associative pathway mediated by these regions. The enhanced coupling between visual and somatosensory–associative modules indicates that the loss of visual input amplifies the influence of preexisting multisensory pathways, allowing cortical interactions to be supported through nonvisual projections (Henschke, Oelschlegel, *et al.*, 2018).

Functionally, this reorganization aligns with models of activity-dependent synaptic plasticity describing strengthening of heteromodal and feedback pathways alongside the weakening of deprived excitatory circuits. Long-range excitatory synapses are known to undergo both short-term potentiation and homeostatic scaling following sensory deprivation (Goel & Lee, 2007; Keck et al., 2013; Lee & Whitt, 2015). This provides a mechanistic explanation for the observed asymmetric reorganization in which the regions most dependent on direct visual drive lose influence, whereas associative and medial HVAs strengthen their integrative roles through feedback and cortico-cortical connectivity.

These findings are consistent with anatomical and imaging studies reporting large-scale reallocation of excitatory networks following early visual deprivation. In mice, deprivation leads to structural and functional reorganization of intracortical connectivity (Petrus et al., 2015), while human neuroimaging studies demonstrate enhanced occipital connectivity with associative and sensorimotor cortices in early blind individuals (Bauer et al., 2017; Bock & Fine, 2014; Collignon et al., 2011; Shimony *et al.*, 2006; Shu et al., 2009; Striem-Amit et al., 2012).

Collectively, these findings demonstrate that early visual deprivation profoundly disrupts the functional architecture of excitatory cortical networks. The loss of visual drive is associated with localized disruptions in functional connectivity within vision-dominant territories, such as V1 and lateral HVAs, along with a pronounced reduction in their nodal influence. In parallel, medial HVAs and associative cortices, including the retrosplenial region, exhibit strengthened long-range connectivity and increased network influence. This redistribution is consistent with synaptic weakening in deprived visual circuits and greater engagement of preexisting heteromodal and feedback pathways that support cortical integration through nonvisual inputs.

Through these combined structural and influence-level modifications, large-scale communication becomes preferentially routed through medial and associative pathways, enabling deprived visual regions to participate in broader multimodal networks. Within this framework, excitatory circuits emerge as both particularly susceptible to the loss of sensory drive and pivotal in shaping how visual areas are incorporated into alternative cross-modal processing streams.

## **Inhibitory (mDLX) Neuronal Population: Resilience with Associative Influence Enhancement**

At the global level, inhibitory networks showed moderate and spatially distributed alterations compared to excitatory networks. In this population no single global metric (modularity, global efficiency, or global strength) reached our significance threshold, indicating that inhibitory circuits maintain large-scale integration despite visual deprivation. Functional connectivity alterations were distributed across cortical areas rather than confined to visual cortices, in contrast to the excitatory population network. These differences between populations are consistent with the established role of inhibitory neurons as regulators of local dynamics (Avermann *et al.*, 2012; Oswald *et al.*, 2009) rather than a major driver of the large-scale reorganization. This relative global stability reflects the dependence of inhibitory networks on the long-range structure of excitatory pathways, which provide the framework within which inhibitory activity is embedded at the mesoscale (Harris & Shepherd, 2015).

Beyond this global stability, inhibitory circuits also exert blanket inhibition, a scaffold for widespread gain control in which interneuron activity modulates the overall excitability of cortical networks (Karnani *et al.*, 2014). This mechanism contributes to stabilizing population dynamics by constraining excessive excitatory drive and maintaining excitation–inhibition balance, in line with established evidence showing that inhibitory networks play a central role in preserving network stability and temporal precision (Haider & McCormick, 2009; Isaacson & Scanziani, 2011; Sohal *et al.*, 2009).

At the regional level, inhibitory contributions to long-range modulation also arise indirectly through excitatory inputs that recruit local disinhibitory circuits. In V1, excitatory projections from auditory and motor cortices drive VIP-mediated disinhibition, thereby enabling cross-modal influences on visual processing (Fu *et al.*, 2014; Iurilli *et al.*, 2012). Together with the sparse population of long-range GABAergic projections that can synchronize distant cortical sites (Melzer *et al.*, 2012; Tamamaki & Tomioka, 2010), these circuit motifs illustrate the multiple routes through which inhibitory neurons participate in distributed cortical interactions. Within this framework, the enhanced functional connectivity observed between medial HVAs and frontal associative and motor regions may reflect a greater engagement of these excitatory-driven disinhibitory pathways and related multisensory influences across cortical modules.

Although inhibitory functional networks appeared relatively stable at global and modular scales, nodal-level analyses revealed subtle shifts in connector nodes (M2, AC) and bridging nodes (A, AM). These localized adjustments indicate that inhibitory circuits participate in sustaining modular organization when visual experience is absent and cannot guide the maturation of large-scale cortical structure. Inhibitory circuits are critical for preserving modular integrity and constraining excitatory spread (Froemke, 2015; Isaacson & Scanziani, 2011). Thus, rather than representing strict stability, we proposed that inhibitory remodeling might reflect a targeted rebalancing of connectivity, maintaining local regulation within sensory areas while strengthening long-range couplings from associative cortices. This configuration illustrates the dual role of inhibitory networks as local stabilizers and global synchronizers, buffering excitatory perturbations and supporting cortical resilience under deprivation (Petrus et al., 2015).

At the cellular level, these population-specific patterns are consistent with known mechanisms of inhibitory plasticity. The inhibitory circuits may undergo subtype-specific adjustments, such as reduced PV activity and reinforcement of SST/VIP-mediated modulation (Hensch, 2005b; Kuhlman et al., 2013; Tremblay et al., 2016), supporting adaptive modulation of inhibitory tone. These molecular and circuit-level mechanisms likely converge to sustain the inhibitory organization observed here, maintaining excitation–inhibition balance across cortical modules.

Finally, functional coupling between frontal and visual cortices increased within the inhibitory network, consistent with neuroimaging evidence of enhanced fronto-occipital connectivity in blind participants (Abboud & Cohen, 2019; Ortiz-Terán et al., 2017). This cross-species correspondence might indicate that inhibitory populations contribute to long-range synchrony and top-down regulation under early visual deprivation in both human and mice. Together, these findings show that inhibitory networks display resilience not through immobility, but through selective redistribution, resulting in the preservation of local stability and the maintenance of large-scale cortical integration in early blindness.

### **Pan-neuronal (hSyn) Population: Global Stability with Experience-Dependent Redistribution of Connectivity**

In the pan-neuronal network, as previously shown in Laliberté et Boire (2026), visual deprivation induced a large-scale redistribution of connectivity while preserving global network metrics. This apparent stability is consistent with models of homeostatic structural plasticity, in which reorganization arises primarily through the reassignment of existing connections rather than the

creation of new ones (Makin & Krakauer, 2023; Marder & Goaillard, 2006; Saccone et al., 2024; Yin & Yuan, 2015). Because hSyn expression encompasses all neuronal classes (Nathanson et al., 2009), these patterns likely resemble whole-brain activity measured by BOLD fMRI or EEG, as both lack cell-type specificity. The preservation of global integration may further reflect metabolic and structural constraints, cortical networks must balance wiring cost, energy expenditure, and computational efficiency (Herculano-Houzel & Rothman, 2022; Karbowski, 2014; Roberts *et al.*, 2014). Under sensory deprivation, large-scale remodeling therefore occurs within strict energetic limits, favoring redistribution of existing pathways over costly expansion.

At the modular level, the reorganization was most pronounced, characterized by partial fusion of formerly distinct modules, a pattern reminiscent of the convergence between visual and language networks reported in blind humans (Hasson *et al.*, 2016). This large-scale integrative shift suggests that sensory deprivation promotes the emergence of broader, multimodal associative communities, in which functional boundaries are reorganized.

Notably, homotopic interhemispheric connectivity was enhanced in blind mice, contrasting with the reduced homotopic interhemispheric connectivity of occipital visual cortices consistently reported in blind humans (Butt et al., 2015; Hou et al., 2017). This divergence likely reflects the denser callosal projections in rodents compared to primates (Ypma & Bullmore, 2016), suggesting that the stronger bilateral scaffolding preserves or even amplifies interhemispheric coupling under visual deprivation.

These findings are consistent with the connectivity-constrained, experience-dependent hypothesis, which posits that functional connectivity emerges from the joint influence of anatomical architecture and sensory input (Saccone et al., 2024). In this framework, the pan-neuronal topology captures the synergistic interplay between excitation and inhibition populations, a nonlinear rebalancing that stabilizes global communication despite focal reorganization within excitatory and inhibitory subsystems. Thus, the apparent global stability of the hSyn network reflects not a lack of plasticity, but an energy-efficient redistribution of integrative roles across neuronal populations to sustain cortical coherence in the absence of vision.

## **Conclusion**

Our findings show that early blindness drives cortical reorganization through both shared motifs and cell class-specific pattern of reorganization. A consistent medial-gain/lateral-loss pattern

emerged across populations, but global integration diverged across cell classes: preserved in pan-neuronal networks, reduced in excitatory networks, and unchanged globally yet shifted in multivariate profiles in inhibitory networks. These results parallel human evidence of occipital embedding into associative networks (Collignon et al., 2011) and are consistent with studies linking resting-state activity to underlying structural remodeling (Honey et al., 2009; Vincent et al., 2007). Together, they underscore the translational value of the mouse model and show that neuronal identity critically shapes cortical network plasticity under sensory deprivation.

## **Funding**

This work was supported by the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (NSERC) Discovery grant (RGPIN/6506-2018 to DB); Fonds de Recherche du Québec – Nature et Technologies (2019-PR-253727 to DB) and the Canadian Foundation for Innovation (12463 to DB). GL was supported by Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (NSERC) Canada Graduate Research Scholarship – Doctoral program (ES D - 569471 – 2022 to GL).

## **Acknowledgements**

We are grateful to the Animal Care Facilities staff: Nadia Desnoyers, Michel Demers, Christel Perron, and Vicky Renier-Tellier, for their support in animal care and maintenance. We also thank Professor Syrina Al Ain for providing access to the ZRDBA mouse colony.

## **References**

- Abboud, S. et Cohen, L. (2019). Distinctive Interaction Between Cognitive Networks and the Visual Cortex in Early Blind Individuals. *Cereb Cortex*, 29(11), 4725-4742. doi: 10.1093/cercor/bhz006
- Allen, E. A., Damaraju, E., Plis, S. M., Erhardt, E. B., Eichele, T. et Calhoun, V. D. (2014). Tracking whole-brain connectivity dynamics in the resting state. *Cereb Cortex*, 24(3), 663-676. doi: 10.1093/cercor/bhs352
- Amedi, A., Floel, A., Knecht, S., Zohary, E. et Cohen, L. G. (2004). Transcranial magnetic stimulation of the occipital pole interferes with verbal processing in blind subjects. *Nat Neurosci*, 7(11), 1266-1270. doi: 10.1038/nn1328



- Avermann, M., Tomm, C., Mateo, C., Gerstner, W. et Petersen, C. C. H. (2012). Microcircuits of excitatory and inhibitory neurons in layer 2/3 of mouse barrel cortex. *Journal of Neurophysiology*, 107(11), 3116-3134. doi: 10.1152/jn.00917.2011
- Bauer, C. M., Hirsch, G. V., Zajac, L., Koo, B. B., Collignon, O. et Merabet, L. B. (2017). Multimodal MR-imaging reveals large-scale structural and functional connectivity changes in profound early blindness. *PLOS ONE*, 12(3), e0173064. doi: 10.1371/journal.pone.0173064
- Bedny, M. (2017). Evidence from Blindness for a Cognitively Pluripotent Cortex. *Trends in cognitive sciences*, 21(9), 637-648. doi: 10.1016/j.tics.2017.06.003
- Bedny, M., Pascual-Leone, A., Dodell-Feder, D., Fedorenko, E. et Saxe, R. (2011). Language processing in the occipital cortex of congenitally blind adults. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 108(11), 4429-4434. doi: 10.1073/pnas.1014818108
- Beltramo, R. et Scanziani, M. (2019). A collicular visual cortex: Neocortical space for an ancient midbrain visual structure. *Science*, 363(6422), 64-69. doi: doi:10.1126/science.aau7052
- Benevento, L. A., Bakkum, B. W., Port, J. D. et Cohen, R. S. (1992). The effects of dark-rearing on the electrophysiology of the rat visual cortex. *Brain Res*, 572(1-2), 198-207. doi: 10.1016/0006-8993(92)90470-t
- Bennett, C., Gale, S. D., Garrett, M. E., Newton, M. L., Callaway, E. M., Murphy, G. J. et Olsen, S. R. (2019). Higher-Order Thalamic Circuits Channel Parallel Streams of Visual Information in Mice. *Neuron*, 102(2), 477-492.e475. doi: 10.1016/j.neuron.2019.02.010
- Blondel, V. D., Guillaume, J.-L., Lambiotte, R. et Lefebvre, E. (2008). Fast unfolding of communities in large networks. *Journal of Statistical Mechanics: Theory and Experiment*, 2008(10), P10008. doi: 10.1088/1742-5468/2008/10/p10008
- Bock, A. S. et Fine, I. (2014). Anatomical and functional plasticity in early blind individuals and the mixture of experts architecture. *Frontiers in Human Neuroscience, Volume 8 - 2014*. doi: 10.3389/fnhum.2014.00971
- Bonino, D., Ricciardi, E., Sani, L., Gentili, C., Vanello, N., Guazzelli, M., . . . Pietrini, P. (2008). Tactile spatial working memory activates the dorsal extrastriate cortical pathway in congenitally blind individuals. *Arch Ital Biol*, 146(3-4), 133-146.
- Burton, H., Snyder, A. Z. et Raichle, M. E. (2014). Resting state functional connectivity in early blind humans. *Front Syst Neurosci*, 8, 51. doi: 10.3389/fnsys.2014.00051



- Butt, O. H., Benson, N. C., Datta, R. et Aguirre, G. K. (2015). Hierarchical and homotopic correlations of spontaneous neural activity within the visual cortex of the sighted and blind. *Front Hum Neurosci*, 9, 25. doi: 10.3389/fnhum.2015.00025
- Cardin, J. A. (2018). Inhibitory Interneurons Regulate Temporal Precision and Correlations in Cortical Circuits. *Trends Neurosci*, 41(10), 689-700. doi: 10.1016/j.tins.2018.07.015
- Carriere, B. N., Royal, D. W., Perrault, T. J., Morrison, S. P., Vaughan, J. W., Stein, B. E. et Wallace, M. T. (2007). Visual Deprivation Alters the Development of Cortical Multisensory Integration. *Journal of Neurophysiology*, 98(5), 2858-2867. doi: 10.1152/jn.00587.2007
- Chan, W., Singh, S., Keshav, T., Dewan, R., Eberly, C., Maurer, R., . . . Araneda, R. C. (2017). Mice Lacking M1 and M3 Muscarinic Acetylcholine Receptors Have Impaired Odor Discrimination and Learning. *Frontiers in Synaptic Neuroscience*, 9, 4-4. doi: 10.3389/fnsyn.2017.00004
- Chattopadhyaya, B., Di Cristo, G., Higashiyama, H., Knott, G. W., Kuhlman, S. J., Welker, E. et Huang, Z. J. (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. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1851-04.2004
- Cheetham, C. E. J., Hammond, M. S. L., Edwards, C. E. J. et Finnerty, G. T. (2007). Sensory Experience Alters Cortical Connectivity and Synaptic Function Site Specifically. *The Journal of Neuroscience*, 27(13), 3456-3465. doi: 10.1523/jneurosci.5143-06.2007
- Chen, S., Rahn, R. M., Bice, A. R., Bice, S. H., Padawer-Curry, J. A., Hengen, K. B., . . . Culver, J. P. (2024). Visual Deprivation during Mouse Critical Period Reorganizes Network-Level Functional Connectivity. *The Journal of Neuroscience*, 44(19), e1019232024. doi: 10.1523/jneurosci.1019-23.2024
- Cheng, S., Butrus, S., Tan, L., Xu, R., Sagireddy, S., Trachtenberg, J. T., . . . Zipursky, S. L. (2022). Vision-dependent specification of cell types and function in the developing cortex. *Cell*, 185(2), 311-327 e324. doi: 10.1016/j.cell.2021.12.022
- Collignon, O., Davare, M., Olivier, E. et De Volder, A. G. (2009). Reorganisation of the right occipito-parietal stream for auditory spatial processing in early blind humans. A transcranial magnetic stimulation study. *Brain Topogr*, 21(3-4), 232-240. doi: 10.1007/s10548-009-0075-8

- Collignon, O., Vandewalle, G., Voss, P., Albouy, G., Charbonneau, G., Lassonde, M. et Lepore, F. (2011). Functional specialization for auditory-spatial processing in the occipital cortex of congenitally blind humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 108(11), 4435-4440. doi: 10.1073/pnas.1013928108
- Coullon, G. S., Emir, U. E., Fine, I., Watkins, K. E. et Bridge, H. (2015). Neurochemical changes in the pericalcarine cortex in congenital blindness attributable to bilateral anophthalmia. *J Neurophysiol*, 114(3), 1725-1733. doi: 10.1152/jn.00567.2015
- Cramer, J. V., Gesierich, B., Roth, S., Dichgans, M., During, M. et Liesz, A. (2019). In vivo widefield calcium imaging of the mouse cortex for analysis of network connectivity in health and brain disease. *NeuroImage*, 199, 570-584. doi: 10.1016/j.neuroimage.2019.06.014
- Dana, H., Chen, T. W., Hu, A., Shields, B. C., Guo, C., Looger, L. L., . . . Svoboda, K. (2014). Thy1-GCaMP6 transgenic mice for neuronal population imaging in vivo. *PLOS ONE*, 9(9), e108697. doi: 10.1371/journal.pone.0108697
- Deco, G., Jirsa, V. K. et McIntosh, A. R. (2013). Resting brains never rest: computational insights into potential cognitive architectures. *Trends in Neurosciences*, 36(5), 268-274. doi: 10.1016/j.tins.2013.03.001
- Desgent, S., Boire, D. et Ptito, M. (2010). Altered expression of parvalbumin and calbindin in interneurons within the primary visual cortex of neonatal enucleated hamsters. *Neuroscience*, 171(4), 1326-1340. doi: 10.1016/j.neuroscience.2010.10.016
- Dimidschstein, J., Chen, Q., Tremblay, R., Rogers, S. L., Saldi, G. A., Guo, L., . . . Fishell, G. (2016). A viral strategy for targeting and manipulating interneurons across vertebrate species. *Nat Neurosci*, 19(12), 1743-1749. doi: 10.1038/nn.4430
- Ewall, G., Parkins, S., Lin, A., Jaoui, Y. et Lee, H.-K. (2021). Cortical and Subcortical Circuits for Cross-Modal Plasticity Induced by Loss of Vision. *Frontiers in Neural Circuits*, 15(39). doi: 10.3389/fncir.2021.665009
- Fagiolini, M. et Hensch, T. K. (2000). Inhibitory threshold for critical-period activation in primary visual cortex. *Nature*, 404(6774), 183-186. doi: 10.1038/35004582
- Fiehler, K., Burke, M., Bien, S., Roder, B. et Rosler, F. (2009). The human dorsal action control system develops in the absence of vision. *Cereb Cortex*, 19(1), 1-12. doi: 10.1093/cercor/bhn067

- Finneran, D. J., Njoku, I. P., Flores-Pazarin, D., Ranabothu, M. R., Nash, K. R., Morgan, D. et Gordon, M. N. (2021). Toward Development of Neuron Specific Transduction After Systemic Delivery of Viral Vectors. *Frontiers in Neurology*, 12. doi: 10.3389/fneur.2021.685802
- Foster, B. L., He, B. J., Honey, C. J., Jerbi, K., Maier, A. et Saalman, Y. B. (2016). Spontaneous Neural Dynamics and Multi-scale Network Organization. *Front Syst Neurosci*, 10, 7. doi: 10.3389/fnsys.2016.00007
- Froemke, R. C. (2015). Plasticity of cortical excitatory-inhibitory balance. *Annu Rev Neurosci*, 38, 195-219. doi: 10.1146/annurev-neuro-071714-034002
- Fu, Y., Tucciarone, J. M., Espinosa, J. S., Sheng, N., Darcy, D. P., Nicoll, R. A., . . . Stryker, M. P. (2014). A cortical circuit for gain control by behavioral state. *Cell*, 156(6), 1139-1152. doi: 10.1016/j.cell.2014.01.050
- Gandhi, S. P., Yanagawa, Y. et Stryker, M. P. (2008). Delayed plasticity of inhibitory neurons in developing visual cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 105(43), 16797-16802. doi: 10.1073/pnas.0806159105
- Gilissen, S. R. et Arckens, L. (2021). Posterior parietal cortex contributions to cross-modal brain plasticity upon sensory loss. *Curr Opin Neurobiol*, 67, 16-25. doi: 10.1016/j.conb.2020.07.001
- Goel, A., Jiang, B., Xu, L. W., Song, L., Kirkwood, A. et Lee, H. K. (2006). Cross-modal regulation of synaptic AMPA receptors in primary sensory cortices by visual experience. *Nat Neurosci*, 9(8), 1001-1003. doi: 10.1038/nn1725
- Goel, A. et Lee, H. K. (2007). Persistence of experience-induced homeostatic synaptic plasticity through adulthood in superficial layers of mouse visual cortex. *J Neurosci*, 27(25), 6692-6700. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5038-06.2007
- Gozzi, A. et Schwarz, A. J. (2016). Large-scale functional connectivity networks in the rodent brain. *NeuroImage*, 127, 496-509. doi: 10.1016/j.neuroimage.2015.12.017
- Greicius, M. D., Supekar, K., Menon, V. et Dougherty, R. F. (2009). Resting-state functional connectivity reflects structural connectivity in the default mode network. *Cereb Cortex*, 19(1), 72-78. doi: 10.1093/cercor/bhn059

- Guerreiro, M. J. S., Linke, M., Lingareddy, S., Kekunnaya, R. et Röder, B. (2021). The effect of congenital blindness on resting-state functional connectivity revisited. *Sci Rep*, 11(1), 12433. doi: 10.1038/s41598-021-91976-9
- Guimera, R. et Nunes Amaral, L. A. (2005). Functional cartography of complex metabolic networks. *Nature*, 433(7028), 895-900. doi: 10.1038/nature03288
- Haider, B. et McCormick, D. A. (2009). Rapid neocortical dynamics: cellular and network mechanisms. *Neuron*, 62(2), 171-189. doi: 10.1016/j.neuron.2009.04.008
- Harris, K. D. et Shepherd, G. M. (2015). The neocortical circuit: themes and variations. *Nat Neurosci*, 18(2), 170-181. doi: 10.1038/nn.3917
- Hasson, U., Andric, M., Atilgan, H. et Collignon, O. (2016). Congenital blindness is associated with large-scale reorganization of anatomical networks. *NeuroImage*, 128, 362-372. doi: 10.1016/j.neuroimage.2015.12.048
- Hensch, T. K. (2005a). Critical period mechanisms in developing visual cortex. *Curr Top Dev Biol*, 69, 215-237. doi: 10.1016/S0070-2153(05)69008-4
- Hensch, T. K. (2005b). Critical period plasticity in local cortical circuits. *Nat Rev Neurosci*, 6(11), 877-888. doi: 10.1038/nrn1787
- Hensch, T. K. et Fagiolini, M. (2005). Excitatory-inhibitory balance and critical period plasticity in developing visual cortex. *Prog Brain Res*, 147, 115-124. doi: 10.1016/S0079-6123(04)47009-5
- Hensch, T. K., Fagiolini, M., Mataga, N., Stryker, M. P., Baekkeskov, S. et Kash, S. F. (1998). Local GABA circuit control of experience-dependent plasticity in developing visual cortex. *Science*, 282(5393), 1504-1508. doi: 10.1126/science.282.5393.1504
- Henschke, J. U., Oelschlegel, A. M., Angenstein, F., Ohl, F. W., Goldschmidt, J., Kanold, P. O. et Budinger, E. (2018). Early sensory experience influences the development of multisensory thalamocortical and intracortical connections of primary sensory cortices. *Brain Struct Funct*, 223(3), 1165-1190. doi: 10.1007/s00429-017-1549-1
- Herculano-Houzel, S. et Rothman, D. L. (2022). From a Demand-Based to a Supply-Limited Framework of Brain Metabolism. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, 16. doi: 10.3389/fnint.2022.818685

- Honey, C. J., Sporns, O., Cammoun, L., Gigandet, X., Thiran, J. P., Meuli, R. et Hagmann, P. (2009). Predicting human resting-state functional connectivity from structural connectivity. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 106(6), 2035-2040. doi: 10.1073/pnas.0811168106
- Hou, F., Liu, X., Zhou, Z., Zhou, J. et Li, H. (2017). Reduction of Interhemispheric Functional Brain Connectivity in Early Blindness: A Resting-State fMRI Study. *Biomed Res Int*, 2017, 6756927. doi: 10.1155/2017/6756927
- Huang, X., Li, H. J., Peng, D. C., Ye, L., Yang, Q. C., Zhong, Y. L., . . . Shao, Y. (2019). Altered brain network centrality in patients with late monocular blindness: a resting-state fMRI study. *Arch Med Sci*, 15(5), 1301-1307. doi: 10.5114/aoms.2019.87133
- Isaacson, J. S. et Scanziani, M. (2011). How inhibition shapes cortical activity. *Neuron*, 72(2), 231-243. doi: 10.1016/j.neuron.2011.09.027
- Iurilli, G., Ghezzi, D., Olcese, U., Lassi, G., Nazzaro, C., Tonini, R., . . . Medini, P. (2012). Sound-driven synaptic inhibition in primary visual cortex. *Neuron*, 73(4), 814-828. doi: 10.1016/j.neuron.2011.12.026
- Jiao, Y., Zhang, C., Yanagawa, Y. et Sun, Q.-Q. (2006). Major Effects of Sensory Experiences on the Neocortical Inhibitory Circuits. *The Journal of Neuroscience*, 26(34), 8691-8701. doi: 10.1523/jneurosci.2478-06.2006
- Jin, L., Lange, W., Kempmann, A., Maybeck, V., Gunther, A., Gruteser, N., . . . Offenhausser, A. (2016). High-efficiency transduction and specific expression of ChR2opt for optogenetic manipulation of primary cortical neurons mediated by recombinant adeno-associated viruses. *J Biotechnol*, 233, 171-180. doi: 10.1016/j.jbiotec.2016.07.001
- Juavinett, A. L., Kim, E. J., Collins, H. C. et Callaway, E. M. (2020). A systematic topographical relationship between mouse lateral posterior thalamic neurons and their visual cortical projection targets. *J Comp Neurol*, 528(1), 95-107. doi: 10.1002/cne.24737
- Kaas, J. H. et Lyon, D. C. (2007). Pulvinar contributions to the dorsal and ventral streams of visual processing in primates. *Brain Research Reviews*, 55(2), 285-296. doi: <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2007.02.008>
- Kameyama, K., Sohya, K., Ebina, T., Fukuda, A., Yanagawa, Y. et Tsumoto, T. (2010). Difference in binocularity and ocular dominance plasticity between GABAergic and excitatory cortical neurons. *J Neurosci*, 30(4), 1551-1559. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5025-09.2010

- Kanjlia, S., Lane, C., Feigenson, L. et Bedny, M. (2016). Absence of visual experience modifies the neural basis of numerical thinking. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 113(40), 11172-11177. doi: doi:10.1073/pnas.1524982113
- Kanjlia, S., Loiotile, R. E., Harhen, N. et Bedny, M. (2021). 'Visual' cortices of congenitally blind adults are sensitive to response selection demands in a go/no-go task. *NeuroImage*, 236, 118023. doi: 10.1016/j.neuroimage.2021.118023
- Kanjlia, S., Pant, R. et Bedny, M. (2019). Sensitive Period for Cognitive Repurposing of Human Visual Cortex. *Cereb Cortex*, 29(9), 3993-4005. doi: 10.1093/cercor/bhy280
- Kannan, M., Gross, G. G., Arnold, D. B. et Higley, M. J. (2016). Visual Deprivation During the Critical Period Enhances Layer 2/3 GABAergic Inhibition in Mouse V1. *J Neurosci*, 36(22), 5914-5919. doi: 10.1523/jneurosci.0051-16.2016
- Karbowsky, J. (2014). Constancy and trade-offs in the neuroanatomical and metabolic design of the cerebral cortex. *Frontiers in Neural Circuits*, 8. doi: 10.3389/fncir.2014.00009
- Karnani, M. M., Agetsuma, M. et Yuste, R. (2014). A blanket of inhibition: functional inferences from dense inhibitory connectivity. *Curr Opin Neurobiol*, 26, 96-102. doi: 10.1016/j.conb.2013.12.015
- Karnani, Mahesh M., Jackson, J., Ayzenshtat, I., Tucciarone, J., Manoocheri, K., Snider, William G. et Yuste, R. (2016). Cooperative Subnetworks of Molecularly Similar Interneurons in Mouse Neocortex. *Neuron*, 90(1), 86-100. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.02.037>
- Keck, T., Keller, G. B., Jacobsen, R. I., Eysel, U. T., Bonhoeffer, T. et Hubener, M. (2013). Synaptic scaling and homeostatic plasticity in the mouse visual cortex in vivo. *Neuron*, 80(2), 327-334. doi: 10.1016/j.neuron.2013.08.018
- Kim, D., Livne, T., Metcalf, N. V., Corbetta, M. et Shulman, G. L. (2020). Spontaneously emerging patterns in human visual cortex and their functional connectivity are linked to the patterns evoked by visual stimuli. *Journal of Neurophysiology*, 124(5), 1343-1363. doi: 10.1152/jn.00630.2019
- Kraft, A. W., Mitra, A., Bauer, A. Q., Snyder, A. Z., Raichle, M. E., Culver, J. P. et Lee, J. M. (2017). Visual experience sculpts whole-cortex spontaneous infraslow activity patterns through an Arc-dependent mechanism. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 114(46), E9952-E9961. doi: 10.1073/pnas.1711789114

- Kugler, S., Kilic, E. et Bahr, M. (2003). Human synapsin 1 gene promoter confers highly neuron-specific long-term transgene expression from an adenoviral vector in the adult rat brain depending on the transduced area. *Gene Ther*, 10(4), 337-347. doi: 10.1038/sj.gt.3301905
- Kuhlman, S. J., Olivas, N. D., Tring, E., Ikrar, T., Xu, X. et Trachtenberg, J. T. (2013). A disinhibitory microcircuit initiates critical-period plasticity in the visual cortex. *Nature*, 501(7468), 543-546. doi: 10.1038/nature12485
- Laliberté, G. et Boire, D. (2025). Cortical Functional Connectivity in Mouse Models of Early Blindness: Enucleation vs. Anophthalmia. *bioRxiv*, 2025.2007.2017.665343. doi: 10.1101/2025.07.17.665343
- Lazzouni, L., Voss, P. et Lepore, F. (2012). Short-term crossmodal plasticity of the auditory steady-state response in blindfolded sighted individuals. *Eur J Neurosci*, 35(10), 1630-1636. doi: 10.1111/j.1460-9568.2012.08088.x
- Lee, H. K. (2022). Metaplasticity framework for cross-modal synaptic plasticity in adults. *Front Synaptic Neurosci*, 14, 1087042. doi: 10.3389/fnsyn.2022.1087042
- Lee, H. K. et Whitt, J. L. (2015). Cross-modal synaptic plasticity in adult primary sensory cortices. *Curr Opin Neurobiol*, 35, 119-126. doi: 10.1016/j.conb.2015.08.002
- Leow, Y. N., Zhou, B., Sullivan, H. A., Barlowe, A. R., Wickersham, I. R. et Sur, M. (2022). Brain-wide mapping of inputs to the mouse lateral posterior (LP/Pulvinar) thalamus-anterior cingulate cortex network. *J Comp Neurol*, 530(11), 1992-2013. doi: 10.1002/cne.25317
- Levelt, C. N. et Hubener, M. (2012). Critical-period plasticity in the visual cortex. *Annu Rev Neurosci*, 35, 309-330. doi: 10.1146/annurev-neuro-061010-113813
- Lewis, C. M., Baldassarre, A., Committeri, G., Romani, G. L. et Corbetta, M. (2009). Learning sculpts the spontaneous activity of the resting human brain. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 106(41), 17558-17563. doi: 10.1073/pnas.0902455106
- Li, L.-y., Ji, X.-y., Liang, F., Li, Y.-t., Xiao, Z., Tao, H. W. et Zhang, L. I. (2014). A Feedforward Inhibitory Circuit Mediates Lateral Refinement of Sensory Representation in Upper Layer 2/3 of Mouse Primary Auditory Cortex. *The Journal of Neuroscience*, 34(41), 13670-13683. doi: 10.1523/jneurosci.1516-14.2014
- Li, X., Wang, A., Xu, J., Sun, Z., Xia, J., Wang, P., . . . Tian, J. (2019). Reduced Dynamic Interactions Within Intrinsic Functional Brain Networks in Early Blind Patients. *Front Neurosci*, 13, 268. doi: 10.3389/fnins.2019.00268



- Liu, Y., Yu, C., Liang, M., Li, J., Tian, L., Zhou, Y., . . . Jiang, T. (2007). Whole brain functional connectivity in the early blind. *Brain*, 130(Pt 8), 2085-2096. doi: 10.1093/brain/awm121
- Lohmann, G., Margulies, D. S., Horstmann, A., Pleger, B., Lepsien, J., Goldhahn, D., . . . Turner, R. (2010). Eigenvector centrality mapping for analyzing connectivity patterns in fMRI data of the human brain. *PLOS ONE*, 5(4), e10232. doi: 10.1371/journal.pone.0010232
- Ma, G., Liu, Y., Wang, L., Xiao, Z., Song, K., Wang, Y., . . . Zhang, S. (2021). Hierarchy in sensory processing reflected by innervation balance on cortical interneurons. *Sci Adv*, 7(20). doi: 10.1126/sciadv.abf5676
- Makin, T. R. et Krakauer, J. W. (2023). Against cortical reorganisation. *Elife*, 12. doi: 10.7554/eLife.84716
- Marder, E. et Goaillard, J. M. (2006). Variability, compensation and homeostasis in neuron and network function. *Nature reviews. Neuroscience*, 7. doi: 10.1038/nrn1949
- Matsuzaki, Y., Tanaka, M., Hakoda, S., Masuda, T., Miyata, R., Konno, A. et Hirai, H. (2019). Neurotropic Properties of AAV-PHP.B Are Shared among Diverse Inbred Strains of Mice. *Mol Ther*, 27(4), 700-704. doi: 10.1016/j.ymthe.2019.02.016
- Melzer, S., Michael, M., Caputi, A., Eliava, M., Fuchs, E. C., Whittington, M. A. et Monyer, H. (2012). Long-range-projecting GABAergic neurons modulate inhibition in hippocampus and entorhinal cortex. *Science*, 335(6075), 1506-1510. doi: 10.1126/science.1217139
- Meng, X., Kao, J. P., Lee, H. K. et Kanold, P. O. (2015). Visual Deprivation Causes Refinement of Intracortical Circuits in the Auditory Cortex. *Cell Rep*, 12(6), 955-964. doi: 10.1016/j.celrep.2015.07.018
- Meng, X., Kao, J. P., Lee, H. K. et Kanold, P. O. (2017). Intracortical Circuits in Thalamorecipient Layers of Auditory Cortex Refine after Visual Deprivation. *eNeuro*, 4(2). doi: 10.1523/ENEURO.0092-17.2017
- Michelson, N. J., Vanni, M. P. et Murphy, T. H. (2019). Comparison between transgenic and AAV-PHP.eB-mediated expression of GCaMP6s using in vivo wide-field functional imaging of brain activity. *Neurophotronics*, 6(2), 025014. doi: 10.1117/1.NPh.6.2.025014
- Mitchell, A., Czajkowski, R., Zhang, N., Jeffery, K. et Nelson, A. (2017). Retrosplenial cortex and its role in spatial cognition. *Brain and Neuroscience Advances*, 2, 1-33.



- Morales, B., Choi, S. Y. et Kirkwood, A. (2002). Dark rearing alters the development of GABAergic transmission in visual cortex. *J Neurosci*, 22(18), 8084-8090. doi: 10.1523/JNEUROSCI.22-18-08084.2002
- Morimoto, M. M., Uchishiba, E. et Saleem, A. B. (2021). Organization of feedback projections to mouse primary visual cortex. *iScience*, 24(5), 102450. doi: 10.1016/j.isci.2021.102450
- Mowery, T. M., Kotak, V. C. et Sanes, D. H. (2016). The onset of visual experience gates auditory cortex critical periods. *Nature Communications*, 7(1), 10416. doi: 10.1038/ncomms10416
- Nakajima, W., Jitsuki, S., Sano, A. et Takahashi, T. (2016). Sustained Enhancement of Lateral Inhibitory Circuit Maintains Cross Modal Cortical Reorganization. *PLOS ONE*, 11(2), e0149068. doi: 10.1371/journal.pone.0149068
- Nathanson, J. L., Yanagawa, Y., Obata, K. et Callaway, E. M. (2009). Preferential labeling of inhibitory and excitatory cortical neurons by endogenous tropism of adeno-associated virus and lentivirus vectors. *Neuroscience*, 161(2), 441-450. doi: 10.1016/j.neuroscience.2009.03.032
- O'Connor, D., Mandino, F., Shen, X., Horien, C., Ge, X., Herman, P., . . . Constable, R. T. (2022). Functional network properties derived from wide-field calcium imaging differ with wakefulness and across cell type. *NeuroImage*, 264, 119735. doi: 10.1016/j.neuroimage.2022.119735
- Okun, M. et Lampl, I. (2008). Instantaneous correlation of excitation and inhibition during ongoing and sensory-evoked activities. *Nature Neuroscience*, 11(5), 535-537. doi: 10.1038/nn.2105
- Oldham, S. et Fornito, A. (2019). The development of brain network hubs. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 36, 100607. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2018.12.005>
- Ortiz-Terán, L., Diez, I., Ortiz, T., Perez, D. L., Aragón, J. I., Costumero, V., . . . Sepulcre, J. (2017). Brain circuit-gene expression relationships and neuroplasticity of multisensory cortices in blind children. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 114(26), 6830-6835. doi: 10.1073/pnas.1619121114
- Oschmann, M. et Gawryluk, J. R. (2020). A Longitudinal Study of Changes in Resting-State Functional Magnetic Resonance Imaging Functional Connectivity Networks During Healthy Aging. *Brain Connectivity*, 10(7), 377-384. doi: 10.1089/brain.2019.0724
- Ossandón, J. P., Stange, L., Gudi-Mindermann, H., Rimmele, J. M., Sourav, S., Bottari, D., . . . Röder, B. (2023). The development of oscillatory and aperiodic resting state activity is

- linked to a sensitive period in humans. *NeuroImage*, 275, 120171. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2023.120171>
- Oswald, A.-M. M., Doiron, B., Rinzel, J. et Reyes, A. D. (2009). Spatial Profile and Differential Recruitment of GABA<sub>B</sub> Modulate Oscillatory Activity in Auditory Cortex. *The Journal of Neuroscience*, 29(33), 10321-10334. doi: 10.1523/jneurosci.1703-09.2009
- Özalay, Ö., Mediavilla, T., Giacobbo, B. L., Pedersen, R., Marcellino, D., Orädd, G., . . . Sultan, F. (2024). Longitudinal monitoring of the mouse brain reveals heterogenous network trajectories during aging. *Communications Biology*, 7(1), 210. doi: 10.1038/s42003-024-05873-8
- Pant, R., Pitchaimuthu, K., Ossandón, J., Shareef, I., Lingareddy, S., Finsterbusch, J., . . . Röder, B. (2025). Altered visual cortex excitatory/inhibitory ratio following transient congenital visual deprivation in humans: eLife Sciences Publications, Ltd.
- Pascual-Leone, A. et Hamilton, R. (2001). The metamodal organization of the brain. *Prog Brain Res*, 134, 427-445. doi: 10.1016/s0079-6123(01)34028-1
- Pelland, M., Orban, P., Dansereau, C., Lepore, F., Bellec, P. et Collignon, O. (2017). State-dependent modulation of functional connectivity in early blind individuals. *NeuroImage*, 147, 532-541. doi: 10.1016/j.neuroimage.2016.12.053
- Petrus, E., Isaiah, A., Jones, A. P., Li, D., Wang, H., Lee, H. K. et Kanold, P. O. (2014). Crossmodal induction of thalamocortical potentiation leads to enhanced information processing in the auditory cortex. *Neuron*, 81(3), 664-673. doi: 10.1016/j.neuron.2013.11.023
- Petrus, E., Rodriguez, G., Patterson, R., Connor, B., Kanold, P. O. et Lee, H. K. (2015). Vision loss shifts the balance of feedforward and intracortical circuits in opposite directions in mouse primary auditory and visual cortices. *J Neurosci*, 35(23), 8790-8801. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4975-14.2015
- Porrero, C., Rubio-Garrido, P., Avendano, C. et Clasca, F. (2010). Mapping of fluorescent protein-expressing neurons and axon pathways in adult and developing Thy1-eYFP-H transgenic mice. *Brain Res*, 1345, 59-72. doi: 10.1016/j.brainres.2010.05.061
- Ptito, M., Matteau, I., Zhi Wang, A., Paulson, O. B., Siebner, H. R. et Kupers, R. (2012). Crossmodal recruitment of the ventral visual stream in congenital blindness. *Neural Plast*, 2012, 304045. doi: 10.1155/2012/304045

- Qin, W., Liu, Y., Jiang, T. et Yu, C. (2013). The development of visual areas depends differently on visual experience. *PLOS ONE*, 8(1), e53784. doi: 10.1371/journal.pone.0053784
- Raczy, K., Hölig, C., Guerreiro, M. J. S., Lingareddy, S., Kekunnaya, R. et Röder, B. (2022). Typical resting-state activity of the brain requires visual input during an early sensitive period. *Brain Communications*, 4(4). doi: 10.1093/braincomms/fcac146
- Reislev, N. L., Kupers, R., Siebner, H. R., Ptito, M. et Dyrby, T. B. (2016). Blindness alters the microstructure of the ventral but not the dorsal visual stream. *Brain Struct Funct*, 221(6), 2891-2903. doi: 10.1007/s00429-015-1078-8
- Roberts, J. A., Iyer, K. K., Vanhatalo, S. et Breakspear, M. (2014). Critical role for resource constraints in neural models. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 8. doi: 10.3389/fnsys.2014.00154
- Röder, B., Stock, O., Bien, S., Neville, H. et Rösler, F. (2002). Speech processing activates visual cortex in congenitally blind humans. *Eur J Neurosci*, 16(5), 930-936. doi: 10.1046/j.1460-9568.2002.02147.x
- Roth, M. M., Dahmen, J. C., Muir, D. R., Imhof, F., Martini, F. J. et Hofer, S. B. (2016). Thalamic nuclei convey diverse contextual information to layer 1 of visual cortex. *Nat Neurosci*, 19(2), 299-307. doi: 10.1038/nn.4197
- Rubinov, M. et Sporns, O. (2010). Complex network measures of brain connectivity: uses and interpretations. *NeuroImage*, 52(3), 1059-1069. doi: 10.1016/j.neuroimage.2009.10.003
- Saccone, E. J., Tian, M. et Bedny, M. (2024). Developing cortex is functionally pluripotent: Evidence from blindness. *Dev Cogn Neurosci*, 66, 101360. doi: 10.1016/j.dcn.2024.101360
- Sadeh, S. et Clopath, C. (2021). Excitatory-inhibitory balance modulates the formation and dynamics of neuronal assemblies in cortical networks. *Sci Adv*, 7(45), eabg8411. doi: 10.1126/sciadv.abg8411
- Sale, A., Berardi, N., Spolidoro, M., Baroncelli, L. et Maffei, L. (2010). GABAergic inhibition in visual cortical plasticity. *Frontiers in cellular neuroscience*, 4. doi: 10.3389/fncel.2010.00010
- Shao, Y., Bao, J., Huang, X., Zhou, F. Q., Ye, L., Min, Y. L., . . . Zhou, Q. (2018). Comparative study of interhemispheric functional connectivity in left eye monocular blindness versus right eye monocular blindness: a resting-state functional MRI study. *Oncotarget*, 9(18), 14285-14295. doi: 10.18632/oncotarget.24487

- Shimony, J., Burton, H., Adrian, A. E., McLaren, D., Shu-wei, S. et Snyder, A. (2006). Diffusion tensor imaging reveals white matter reorganization in early blind humans. *Cerebral Cortex*, 16(11), 1653-1661. doi: 10.1093/cercor/bhj102
- Shu, N., Liu, Y., Li, J., Li, Y., Yu, C. et Jiang, T. (2009). Altered anatomical network in early blindness revealed by diffusion tensor tractography. *PLOS ONE*, 4(9), e7228. doi: 10.1371/journal.pone.0007228
- Sohal, V. S., Zhang, F., Yizhar, O. et Deisseroth, K. (2009). Parvalbumin neurons and gamma rhythms enhance cortical circuit performance. *Nature*, 459(7247), 698-702. doi: 10.1038/nature07991
- Stehberg, J., Dang, P. T. et Frostig, R. D. (2014). Unimodal primary sensory cortices are directly connected by long-range horizontal projections in the rat sensory cortex. *Front Neuroanat*, 8, 93. doi: 10.3389/fnana.2014.00093
- Striem-Amit, E., Dakwar, O., Reich, L. et Amedi, A. (2012). The large-scale organization of "visual" streams emerges without visual experience. *Cereb Cortex*, 22(7), 1698-1709. doi: 10.1093/cercor/bhr253
- Tamamaki, N. et Tomioka, R. (2010). Long-Range GABAergic Connections Distributed throughout the Neocortex and their Possible Function. *Frontiers in Neuroscience*, 4, 202-202. doi: 10.3389/fnins.2010.00202
- Tao, H. W. et Poo, M. M. (2005). Activity-dependent matching of excitatory and inhibitory inputs during refinement of visual receptive fields. *Neuron*, 45(6), 829-836. doi: 10.1016/j.neuron.2005.01.046
- Tohmi, M., Meguro, R., Tsukano, H., Hishida, R. et Shibuki, K. (2014). The extrageniculate visual pathway generates distinct response properties in the higher visual areas of mice. *Curr Biol*, 24(6), 587-597. doi: 10.1016/j.cub.2014.01.061
- Tremblay, R., Lee, S. et Rudy, B. (2016). GABAergic Interneurons in the Neocortex: From Cellular Properties to Circuits. *Neuron*, 91(2), 260-292. doi: 10.1016/j.neuron.2016.06.033
- Tu, W., Ma, Z. et Zhang, N. (2021). Brain network reorganization after targeted attack at a hub region. *NeuroImage*, 237, 118219. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2021.118219>
- Turley, J. A., Zalewska, K., Nilsson, M., Walker, F. R. et Johnson, S. J. (2017). An analysis of signal processing algorithm performance for cortical intrinsic optical signal imaging and strategies for algorithm selection. *Scientific Reports*, 7(1), 7198. doi: 10.1038/s41598-017-06864-y

- Valley, M. T., Moore, M. G., Zhuang, J., Mesa, N., Castelli, D., Sullivan, D., . . . Waters, J. (2020). Separation of hemodynamic signals from GCaMP fluorescence measured with wide-field imaging. *Journal of Neurophysiology*, 123(1), 356-366. doi: 10.1152/jn.00304.2019
- van den Heuvel, M. P. et Sporns, O. (2011). Rich-club organization of the human connectome. *J Neurosci*, 31(44), 15775-15786. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3539-11.2011
- van der Heijden, K., Formisano, E., Valente, G., Zhan, M., Kupers, R. et de Gelder, B. (2020). Reorganization of Sound Location Processing in the Auditory Cortex of Blind Humans. *Cereb Cortex*, 30(3), 1103-1116. doi: 10.1093/cercor/bhz151
- Vann, S. D., Aggleton, J. P. et Maguire, E. A. (2009). What does the retrosplenial cortex do? *Nat Rev Neurosci*, 10(11), 792-802. doi: 10.1038/nrn2733
- Vanni, M. P., Chan, A. W., Balbi, M., Silasi, G. et Murphy, T. H. (2017). Mesoscale Mapping of Mouse Cortex Reveals Frequency-Dependent Cycling between Distinct Macroscale Functional Modules. *J Neurosci*, 37(31), 7513-7533. doi: 10.1523/jneurosci.3560-16.2017
- Vanni, M. P. et Murphy, T. H. (2014). Mesoscale transcranial spontaneous activity mapping in GCaMP3 transgenic mice reveals extensive reciprocal connections between areas of somatomotor cortex. *J Neurosci*, 34(48), 15931-15946. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1818-14.2014
- Vincent, J. L., Patel, G. H., Fox, M. D., Snyder, A. Z., Baker, J. T., Van Essen, D. C., . . . Raichle, M. E. (2007). Intrinsic functional architecture in the anaesthetized monkey brain. *Nature*, 447(7140), 83-86. doi: 10.1038/nature05758
- Wang, Y., Chen, L., Cai, F., Gao, J., Ouyang, F., Chen, Y., . . . Zeng, X. (2022). Altered functional connectivity of the thalamus in primary angle-closure glaucoma patients: A resting-state fMRI study. *Front Neurol*, 13, 1015758. doi: 10.3389/fneur.2022.1015758
- Weaver, K. E., Richards, T. L., Saenz, M., Petropoulos, H. et Fine, I. (2013). Neurochemical changes within human early blind occipital cortex. *Neuroscience*, 252, 222-233. doi: 10.1016/j.neuroscience.2013.08.004
- Whitesell, J. D., Liska, A., Coletta, L., Hirokawa, K. E., Bohn, P., Williford, A., . . . Harris, J. A. (2021). Regional, Layer, and Cell-Type-Specific Connectivity of the Mouse Default Mode Network. *Neuron*, 109(3), 545-559 e548. doi: 10.1016/j.neuron.2020.11.011
- Whitlock, J. R. (2017). Posterior parietal cortex. *Current Biology*, 27(14), R691-R695. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cub.2017.06.007>

- Wu, Y. K., Miehl, C. et Gjorgjieva, J. (2022). Regulation of circuit organization and function through inhibitory synaptic plasticity. *Trends Neurosci*, 45(12), 884-898. doi: 10.1016/j.tins.2022.10.006
- Xiao, D., Vanni, M. P., Mitelut, C. C., Chan, A. W., LeDue, J. M., Xie, Y., . . . Murphy, T. H. (2017). Mapping cortical mesoscopic networks of single spiking cortical or sub-cortical neurons. *Elife*, 6. doi: 10.7554/eLife.19976
- Yin, J. et Yuan, Q. (2015). Structural homeostasis in the nervous system: a balancing act for wiring plasticity and stability. *Frontiers in cellular neuroscience*, 8. doi: 10.3389/fncel.2014.00439
- Ypma, R. J. et Bullmore, E. T. (2016). Statistical Analysis of Tract-Tracing Experiments Demonstrates a Dense, Complex Cortical Network in the Mouse. *PLoS Comput Biol*, 12(9), e1005104. doi: 10.1371/journal.pcbi.1005104
- Yu, C., Liu, Y., Li, J., Zhou, Y., Wang, K., Tian, L., . . . Li, K. (2008). Altered functional connectivity of primary visual cortex in early blindness. *Hum Brain Mapp*, 29(5), 533-543. doi: 10.1002/hbm.20420
- Zhou, N. A., Maire, P. S., Masterson, S. P. et Bickford, M. E. (2017). The mouse pulvinar nucleus: Organization of the tectorecipient zones. *Visual neuroscience*, 34, E011. doi: 10.1017/S0952523817000050
- Zhu, Q., Zhang, J., Luo, Y. L. L., Dilks, D. D. et Liu, J. (2011). Resting-State Neural Activity across Face-Selective Cortical Regions Is Behaviorally Relevant. *The Journal of Neuroscience*, 31(28), 10323-10330. doi: 10.1523/jneurosci.0873-11.2011

## **Chapitre 6 : Stereological Analysis of Cholinergic and Catecholaminergic Projections to Frontal and Visual Cortex in Early Enucleated and Anophthalmic Mice**

Finalement, le troisième article aborde une problématique complémentaire, soit l'influence de l'activité sensorielle dans le développement cortical des systèmes neuromodulateur. En particulier, les systèmes cholinergique et catécholaminergique, connus pour moduler l'excitabilité corticale, l'attention, et la plasticité synaptique, mais qui reste mal définie dans le contexte de la cécité développementale. Cette étude examine les altérations de la neuromodulation dans le cortex visuel primaire et dans les régions frontales, en comparant trois modèles murins distincts: anophtalmes, énucléés néonataux et voyants. L'objectif est de déterminer dans quelle mesure la privation sensorielle visuelle influence l'organisation des systèmes neuromodulateurs, et si ces modifications varient selon le moment où la cécité survient. Cette approche permet d'explorer le rôle potentiel des neuromodulateurs comme facteurs permissifs ou limitants dans la réorganisation intermodale du cerveau privé de vision. Cet article sera publié peu après le dépôt de cette thèse, des difficultés de reproduction pour le modèle ZRDBA qui a perduré plus d'un an à limiter le nombre de souris utilisé par groupe dans le présent manuscrit. Ce problème est maintenant résolu, le traitement histologique pour obtenir cinq souris par groupe est en cours.

# **Stereological Analysis of Cholinergic and Catecholaminergic Projections to Frontal and Visual Cortex in Early Enucleated and Anophthalmic Mice**

Guillaume Laliberté, Keven Lapointe, Denis Boire

Département d'anatomie, Université du Québec à Trois-Rivières, Trois-Rivières, Québec, Canada  
G9A 5H7

Corresponding author: Denis Boire, [denis.boire@uqtr.ca](mailto:denis.boire@uqtr.ca)

**Running title:** Cholinergic Remodeling After Early Blindness

**Keywords:** Early blindness, anophthalmia, neonatal bilateral enucleation, cortical neuromodulation, cholinergic system, catecholaminergic system, plasticity, visual cortex



## Abstract

The neuromodulators systems are essential for the normal development and plasticity of sensory cortices. Cholinergic and catecholaminergic (dopaminergic and noradrenergic) afferents contribute to cortical maturation and cross-modal reorganization following sensory deprivation. However, the extent to which early loss of sensory input affects the structural organization of these systems remains poorly understood. The aim of this study was to determine how early visual deprivation influences the anatomical distribution and density of cholinergic and catecholaminergic projections in sensory and associative cortical areas. We used immunohistochemical labelling of the vesicular acetylcholine transporter (vAChT) and tyrosine hydroxylase (TH), combined with unbiased stereological methods, to estimate total axonal length and varicosity density in the primary visual cortex (V1), infralimbic (IL) and prelimbic (PL) cortices of sighted, neonatally enucleated, and congenitally anophthalmic mice. Early blindness produced a significant reduction in cortical volume within V1, while frontal regions volumes were stable. The density of cholinergic axons increased markedly in V1 and moderately in PL, without a change in the total number of varicosities. In contrast, catecholaminergic innervation showed no significant alteration across conditions. These results indicate that early sensory deprivation induces a selective remodeling of the cholinergic system, reflecting compensatory mechanisms secondary to cortical shrinkage and contributing to cross-modal plasticity. Conversely, the stability of catecholaminergic projections suggests that dopaminergic and noradrenergic afferents are less dependent on sensory experience during development. Together, these findings provide quantitative anatomical evidence that early blindness selectively alters cholinergic, but not catecholaminergic, innervation of cortical networks, offering a structural basis for the enhanced multisensory integration observed in the absence of visual input.

## Introduction

Blind individuals demonstrate better performance in a variety of non-visual related behavioral tasks than their sighted counterpart (Niemeyer and Starlinger 1981; Starlinger and Niemeyer 1981; Van Boven *et al.* 2000; Amedi *et al.* 2003; Goldreich and Kanics 2003; Gougoux *et al.* 2004; Arcos *et al.* 2022). These superior capabilities have been related to the recruitment of visual cortical areas by the spared sensory modalities (Lazzouni and Lepore 2014; Fine and Park 2018). Moreover, functional neuroimaging studies revealed enhanced connectivity between visual cortices and higher-order frontal and parietal regions in the blind (Burton *et al.* 2014; Wang *et al.* 2014; Striem-Amit *et al.* 2015). However, this increased connectivity with cognitive and attentional networks contrasts with the decreased connectivity observed between the visual cortex and other sensory cortices such as the primary auditory or somatosensory regions (Liu *et al.* 2007; Yu *et al.* 2008; Shu *et al.* 2009; Burton *et al.* 2014; Froemke 2015), underscoring the importance of visual experience in shaping visual pathways.

Neuromodulator afferents to the cerebral cortex participate in the normal development and plasticity of sensory networks (see Bear and Singer 1986; Gu 2002; and Gu 2003 for reviews). Nevertheless, whether the maturation of neuromodulators systems depends on afferent sensory information remains poorly understood. Evidence from the olfactory system provides evidence that sensory activity influences the neuromodulators organization. In this system, sensory-evoked input is necessary for the normal development of noradrenergic (Baker *et al.* 1993; Gomez *et al.* 2006), serotonergic and dopaminergic systems (Gomez *et al.* 2007). Specifically, a significant decrease of tyrosine hydroxylase (TH) immunolabelled has been reported in the glomerular layer of the deprived olfactory bulbs, accompanied by an increased density of serotonergic (5HT+) immunolabelled fibers within the infraglomerular layers of deprived olfactory bulbs (Gomez *et al.* 2007; Salcedo *et al.* 2011). Similarly, cholinergic innervation and dopamine synthesis are downregulated following naris occlusion during development (Baker 1990; Cho *et al.* 1996; Brinon *et al.* 2001; Salcedo *et al.* 2011). Conversely, neonatal olfactory deprivation led to an increase in noradrenaline levels (Kawano and Margolis 1982; Wilson and Wood 1992; Gomez *et al.* 2006).

There are only few studies on the direct effects of sensory deprivation on neuromodulators systems within the cerebral cortex. Visual deprivation in kittens reduces serotonin levels in the visual cortex (Kossut *et al.* 1981), while postnatal whisker trimming modifies the expression of dopaminergic

signalling transcription factors in the somatosensory barrel cortex, indicating experience-dependent dopaminergic regulation (Jamal *et al.* 2024). This dopaminergic modulation by sensory activity appears to interact with other neuromodulators systems as whisker trimming altered the expression of the *Dbh* gene, which encodes dopamine  $\beta$ -hydroxylase, the enzyme converting dopamine into norepinephrine, and the *Chrn2* gene, which encodes a cholinergic nicotinic receptor (Jamal *et al.* 2024). In addition, neonatal enucleation induces a serotonergic turnover in the lateral geniculate nucleus (dLGN) and as well as a catecholamine turnover in the primary visual cortex (V1) of adult rats (Vizuete *et al.* 1992). Taken together, these studies suggest that sensory experience jointly modulates both cholinergic and catecholaminergic pathways development.

Among these neuromodulator systems, the cholinergic pathway exerts a prominent influence on cortical plasticity (Sillito 1983; Bear and Singer 1986; Bakin and Weinberger 1996; Kilgard and Merzenich 1998; Froemke *et al.* 2007; Kang and Vaucher 2009; Froemke 2015; Kasamatsu and Imamura 2020). Acetylcholine (ACh) regulates neuronal excitability by modulating membrane potential dynamics (see Hasselmo and Sarter 2011; Picciotto *et al.* 2012; Colangelo *et al.* 2019). Moreover, elevated choline concentration in occipital cortex of anophthalmic and early blind individuals (Weaver *et al.* 2013; Coullon *et al.* 2015) suggest that enhance cholinergic activity may facilitate cross-modal plasticity. Increased ACh signaling could shift the cortical excitatory-inhibitory balance towards excitation, consistent with the decreased GABAergic activity reported in dark-reared animals (Fosse *et al.* 1989; Benevento *et al.* 1995). This enhanced excitatory tone observed in the visual cortices of visually deprived individuals (Movshon and Van Sluyters 1981; Coullon *et al.* 2015) may facilitate the cortical plasticity and the unmasking of cross-modal responses. Furthermore, functional connectivity between the nucleus basalis of Meynert (NBM), the main cholinergic input to the cortex (Picciotto *et al.* 2012), and the visual and language networks, is enhanced in early but not late blind individuals (Bang *et al.* 2023). These cortical regions are known anatomical targets of cholinergic projections from the NBM (Mesulam *et al.* 1983; Liu *et al.* 2015), suggesting that blindness may potentiate pre-existing cholinergic pathways rather than establish novel ones. Such upregulation of the cholinergic influence observed in the early blind individuals could be related to their better performance in auditory, tactile, and language-related tasks compared to sighted and late blind individuals.

Additionally, early blind individuals also show an increased functional connectivity between the NBM and frontal cortex (Bang *et al.* 2023), a major hub of the default mode network (Buckner and DiNicola 2019). Cholinergic neuromodulation of the prefrontal cortex (PFC) activity may also indirectly regulate ACh release in other cortical areas, as the PFC maintains reciprocal connections with NBM in both rats and primates (Gaykema *et al.* 1991; Zaborszky *et al.* 1997). These feedback projections from the PFC areas to the NBM may therefore enhance or coordinate cholinergic release across multiple cortical areas (see Galvin *et al.* 2018), providing an additional mechanism through which early blindness could amplify cholinergic influence on large-scale cortical networks.

There is also compelling evidence that developmental plasticity in sensory cortices depends not only on the integrity of cholinergic pathways but also on that of noradrenergic innervation (Kasamatsu and Pettigrew 1976, 1979; Kasamatsu *et al.* 1979; Bear and Singer 1986; Gu and Singer 1995; Siciliano *et al.* 1997; Gu 2002). Cortical depletion of noradrenaline by 6-hydroxydopamine (6-OHDA) prevents or reduces ocular dominance plasticity induced by visual deprivation (Kasamatsu and Pettigrew 1976, 1979), whereas noradrenaline (NE) infusion restores it (Kasamatsu *et al.* 1979, 1981). Catecholamines, including dopamine (DA) and NE, function as key regulators and gating factors of synaptic plasticity across sensory cortices (Choi *et al.* 2005; Seol *et al.* 2007; He *et al.* 2015). Alterations in monoaminergic signalling following sensory deprivation have been reported in several systems. For instance, decreased tyrosine-hydroxylase (TH) expression occurs in the olfactory bulb following peripheral damage (Nadi *et al.* 1981; Baker *et al.* 1983; Byrne *et al.* 2022), while prenatal bilateral enucleation in monkeys selectively increases D1 receptor density in V1 without affecting noradrenergic or serotonergic receptor distributions (Rakic and Lidow 1995). These findings indicate that both DA and NE contribute to experience-dependent cortical remodeling during development.

The dLGN and visual cortex receive abundant noradrenergic projections from the locus coeruleus (LC) (Ungerstedt 1971; Maeda and Shimizu 1972; Lindvall *et al.* 1974; Leger *et al.* 1975; Jones *et al.* 1977; Morrison *et al.* 1978; Kromer and Moore 1980; Itakura *et al.* 1981; McBurney-Lin *et al.* 2019). Activation of the LC-noradrenergic pathway exerts a layer-specific modulation of sensory processing, contributing to sensory gating and suppression of spontaneous activity (see McBurney-Lin *et al.* 2019 for review). Following monocular enucleation, LC neurons exhibit greater

antidromic responses to stimulation of either the dLGN or V1 in rats deprived at postnatal day 30 (P30), but not in those deprived at P60 (Stenevi *et al.* 1972; Nakamura *et al.* 1984). This developmental specificity suggests that LC projections undergo experience-dependent expansion by increasing their number or by strengthening their terminal density within visual targets during a restricted postnatal period.

Although functional imaging studies have revealed enhanced neuromodulator connectivity in blind individuals, the structural basis of these adaptations remains poorly understood. It is unclear whether early visual deprivation leads to anatomical remodeling of cholinergic and catecholaminergic projections within cortical networks. No quantitative study has yet compared how congenital (anophthalmic) and early onset (enucleated) blindness differentially affects these neuromodulator systems.

Here, we aimed to determine whether early loss of visual input modifies the structural organization of cholinergic and catecholaminergic innervation in cortical areas. We quantified the length and varicosity density of vesicular acetylcholine transporter (vAChT)- and tyrosine hydroxylase (TH)-immunolabeled axons in the primary visual cortex and frontal cortices (prelimbic and infralimbic regions) of anophthalmic and bilaterally enucleated mice. This comparative approach allowed us to test whether the complete absence of visual experience, versus its early loss, differentially modulates the development of neuromodulator pathways to the cortex, thereby providing anatomical evidence for experience-dependent regulation of cholinergic and catecholaminergic systems.

## **Materials and Methods**

### ***Mice***

All procedures were approved by the Animal Care Committee of the University of Quebec at Trois-Rivières (CBSA, protocol DB17) and adhered to the guidelines of the Canadian Council on Animal Care (CCAC).

This study used two mouse strains: C57Bl/6J and ZRDBA, both bred in the UQTR animal facility. The ZRDBA strain (Touj *et al.* 2019) was produced by crossbreeding sighted DBA-6 with ZRDCT anophthalmic (ZRDCT/An) mice (Chase and Chase 1941), which carries a critical mutation at the

eyl locus on chromosome 18, essential for retinal development (Tucker *et al.* 2001). Offspring from this crossbreeding can be either sighted or anophthalmic, depending on the inheritance of this mutation.

Dams received Buprenorphine SR-LAB (1.0 mg/kg, Chiron Compounding Pharmacy Inc., Guelph, ON) upon delivery. Within 24 hours after birth, half of the sighted pups underwent bilateral enucleation under deep hypothermic anesthesia. The procedure involved opening the palpebral fissure with a scalpel, carefully extracting the eyeball, and severing the optic nerve. The ocular orbits were filled with Gelfoam (Spongostan, Johnson & Johnson, New Brunswick, NJ, USA), and the eyelids were sealed with tissue adhesive (Vetbond, 3M, St. Paul, MN, USA). Pups were warmed up until they fully recovered and then returned to their home cage.

A total of 20 mice were analyzed, divided into five experimental groups based on genetic background and ocular status: C57Bl/6J sighted (n=4), enucleated (n=4), ZRDBA sighted (n=4), enucleated (VACHT labelling n=3; TH labelling n=2), and anophthalmic (n=4). Mice were weaned at three weeks of age and were housed under a 12-hour light/dark cycle with *ad libitum* access to food and water.

### ***Histological Processing***

Brains were harvested between five and six months of age, following intracardiac perfusion with saline phosphate buffer (PBS 0.1M – NaCl 0.9%) and paraformaldehyde (PFA 4%) under deep anesthesia (isoflurane 5% in medical air). Brains were postfixed in fresh 4% PFA solution for 1 hour and cryoprotected in 30% sucrose overnight, frozen, and then stored at -80°C until processed.

Brains were coronally sectioned at -19°C using a cryostat (50 µm thickness). Sections were collected in three series: one for Nissl staining, one for vACHT immunohistochemistry (IHC), and another for TH IHC processing. All sections were mounted on gelatin-coated slides (2% gelatin) and cover slipped with Eukitt (Milipore Sigma).

### ***Nissl Staining***

Nissl staining was performed using a modified Cresyl Violet protocol. Sections were rehydrated through graded ethanol solutions (100%, 95%, and 70%, 1 min each) and distilled water (1 min).

Staining was conducted in a 0.01% Cresyl Violet solution (pH 3.5) for 5 min. Staining intensity was monitored for optimal contrast between neuronal cell bodies and the neuropil. Sections were rinsed in distilled water and differentiated through graded ethanol dehydration (70%, 95%, and 100%), followed by two xylene baths (2–5 min each). Finally, sections were cover slipped using Eukitt.

### ***Immunohistochemistry***

Mounted brain sections were rinsed three times for 15 minutes in PBS (0.1M, pH 7.3). Endogenous peroxidases were quenched by incubating sections for 20 minutes in a solution containing 20% methanol, 0.5% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, and 0.3% Triton X-100 in 0.1M PBS. After three additional rinses in 0.1M PBS, sections were blocked for 2 hours at room temperature in a solution of 10% normal goat serum (NGS), 1% BSA, and 0.3% Triton X-100 in 0.1M PBS.

Slides were then incubated for three days at 4°C in primary antibodies rabbit anti Anti-TH (Abcam AB152; 1:1000) and rabbit anti vAChT (synaptic systems, 139103; 1:1000). After three washes, slides were incubated for 2 hours at room temperature with a biotinylated secondary antibody (donkey goat anti-rabbit; 1:500; Molecular Probes) in blocking solution.

Following three washes in PBS, sections were incubated for 30 minutes in an avidin–biotin complex solution (Elite Vectastain, Vector Laboratories, PK4000 Standard kit) for 30 minutes in the ABC solution, then washed in Tris-buffered saline (TBS, 0.05M, 0.9% NaCl, pH 7.6). Revelation was performed using 0.025% DAB and 0.004% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> in TBS for up to 10 minutes, with reaction time adjusted based on staining intensity. Slides were then rinsed, dehydrated through graded alcohols (70%, 95%, 100% X2) and xylene (X2), and cover slipped with Eukitt.

### ***Microscopy***

The Nissl-stained sections were used to delineate cortical areas. Images were acquired using optical microscopy at 10X magnification. Virtual sections were registered to the Allen Brain Atlas common coordinate framework using the NeuroInfo platform (MBF Bioscience). The cortical borders of V1, IL, and PL were identified based on cytoarchitectonic features of stained cells (see Caviness 1975) and confirmed by experienced observers. These regions were used as reference



ROIs for analyses in adjacent IHC-stained sections. The volume of each area (Tables 1-6) was determined by multiplying the total surface area of these sections by the spacing between sections.

### ***Stereological Estimation of Total Axon Length***

Total axonal lengths were estimated using systematic unbiased stereological sampling with spaceball probes (Calhoun and Mouton 2001; Mouton *et al.* 2002; Schmitz and Hof 2005; West 2018). The total number of intersections of fibers with hemispheric the Spaceball's virtual surface (Stereo investigator, MBF Biosciences) (**Q**) were used to calculate an estimated total length of labelled axons within the volume of each region of interest. Fibers which intersected with the bottom edge of the Spaceball's probe surface were counted as 0,5 intersection for the calculation of the total fiber length estimates. Serial sections (1:3) through the regions of interest were used for quantification. Sampling parameters were determined in a preliminary pilot sampling to obtain approximately 3 to 5 intersections for each sampling site, and no less than 100 samples for each region. A hemispheric Spaceball probe (radius 5µm) was used distributed in a sampling grid of area (**Astep**). Contours of cortical areas boundaries were drawn at lower magnifications (4X) and stereological sampling was performed under higher power magnifications (100X oil objective). Tissue thickness was measured at each sampled site. Coefficient errors (CE) were calculated for each cortical area and were considered acceptable when lower than 0.1 (Gundersen *et al.* 1999; Mouton 2002; Mouton *et al.* 2002).

The estimated total length of labelled axons with a region was calculated using the fractionator sampling principle (West 2018). The total estimated length ( $\hat{L}$ ) was calculated considering the *total sampling fraction* (**tsf**) which is derived from the *section sampling fraction* (**ssf**), and the *volume sampling fraction* ( $v/a$ ) where  $v$  is the volume of tissue sampled by the probe and  $a$  is the surface area ( $2\pi r^2$ ) of the probe of diameter  $r$ .

$$\hat{L}=2* \sum Q * \left(1/ssf\right) * (v/a)$$

Where,

$$(v/a) = \left(|A_{step} * t|/a\right)$$



The *section sampling fraction* is the ratio of the *number of sections sampled* over the *total number of sections* and was one-third for the prelimbic (PL) and infralimbic (IL) cortices as every mounted labelled section for either vAChT or TH in which these areas were identified were sampled. The *section sampling fraction* for the primary visual cortex (V1) was one-sixth, as one every two mounted sections were used for sampling this structure. For all areas, the *area* of the Spaceball probes was that of a hemisphere of 5µm in diameter. The *volume sampling fraction* is determined by the movement steps required to the displacement between sampling sites and the mounted thickness of the sections, *t*. The XY displacement was 250X250µm for the primary visual cortex, 150X150µm for the infralimbic cortex and 200X200µm for the prelimbic cortex. For all estimates the thickness, *t*, was measured at sampling sites and the number weighted mean section thickness as given by Stereo investigator (MBF Bioscience) was used. The *total sampling fraction* (***TSF*** was:

$$TSF = 2 * 1 /_{ssf} * (v/a)$$

and given for each structure, case, and marker in Tables 1 to 6. The product of the inverse of ***TSF*** ( $1/TSF$ ) and the number of counted intersections on the spaceball's surface ( $\Sigma Q$ ) returns the total estimated length of axons ( $\widehat{L}$ ) comprised in the given structures. Gundersen coefficients of error (m=1) were reported (see Tables 1-6) for each estimated value (Gundersen *et al.* 1999). Pilot samplings were conducted to find optimal sampling parameters that would produce consistently as CE values inferior to 0.1.

### ***Number of Varicosities***

The *total number of varicosities* ( $\widehat{N}$ ) was estimated using the stereological systematic random optical fractionator sampling scheme using optical disector probes (West *et al.* 1991). The stereological samplings performed to estimate the number of varicosities were performed on the same cases and same sections as the samplings to obtain estimates of the total axon length. The sampling scheme was designed to obtain no less than one hundred sampling sites, and the size of the disector probe was chosen for each to contain, on average 2-3 counted objects. All the optical disectors for both the vAChT and TH labelling were 100µm<sup>2</sup> (10 X 10µm) squares. All the disector probes were 5µm in height. The *area of the counting frame* was determined by the spacing between

probes were 250µmX 250µm grid for the primary visual cortex, 200µm X 200µm for the prelimbic cortex and 150µm X 150µm for the infralimbic cortex.

The *estimated total number of varicosities* was calculated using the fractionator sampling principle (West *et al.* 1991; Mouton 2002). The estimated total number of varicosities within each ROI,  $\hat{N}$  was derived from the *total sampling fraction (TSF)* which was obtained considering the *section sampling fraction (ssf)* the *area sampling fraction (asf)* and the *thickness sampling fraction (tsf)*.

$$\hat{N} = \sum Q \times 1 / TSF$$

Where,

$$TSF = ssf \times asf \times tsf$$

The *section sampling fraction* for each ROI was the same as the one applied to the Spaceball probes for the estimation of axonal lengths. The *area sampling fraction* was the ratio of the area of the dissector probe over the area of the counting frame described above. The *thickness sampling fraction* is the ratio of the height of the dissectors over the section mounted thickness. Section mounted thickness was measured at each sampling site.

### ***Statistics***

Statistical analyses were performed with SPSS (v31. IBM). Analyses were performed separately for the two mouse strains. Mann-Whitney tests were performed to compare the effects of the visual status on each dependent variable for each cortical area for both groups of C57Bl/6J mice. Kruskal-Wallis tests were applied for the comparison of the three groups of ZRDBA mice. When between groups comparison reached significance, paired comparisons were performed, and Bonferroni corrections were applied to significance levels. Small sample sizes require that exact p-values to be considered throughout all tests.

## Results

### Qualitative observations of the neuromodulators' immunolabelling

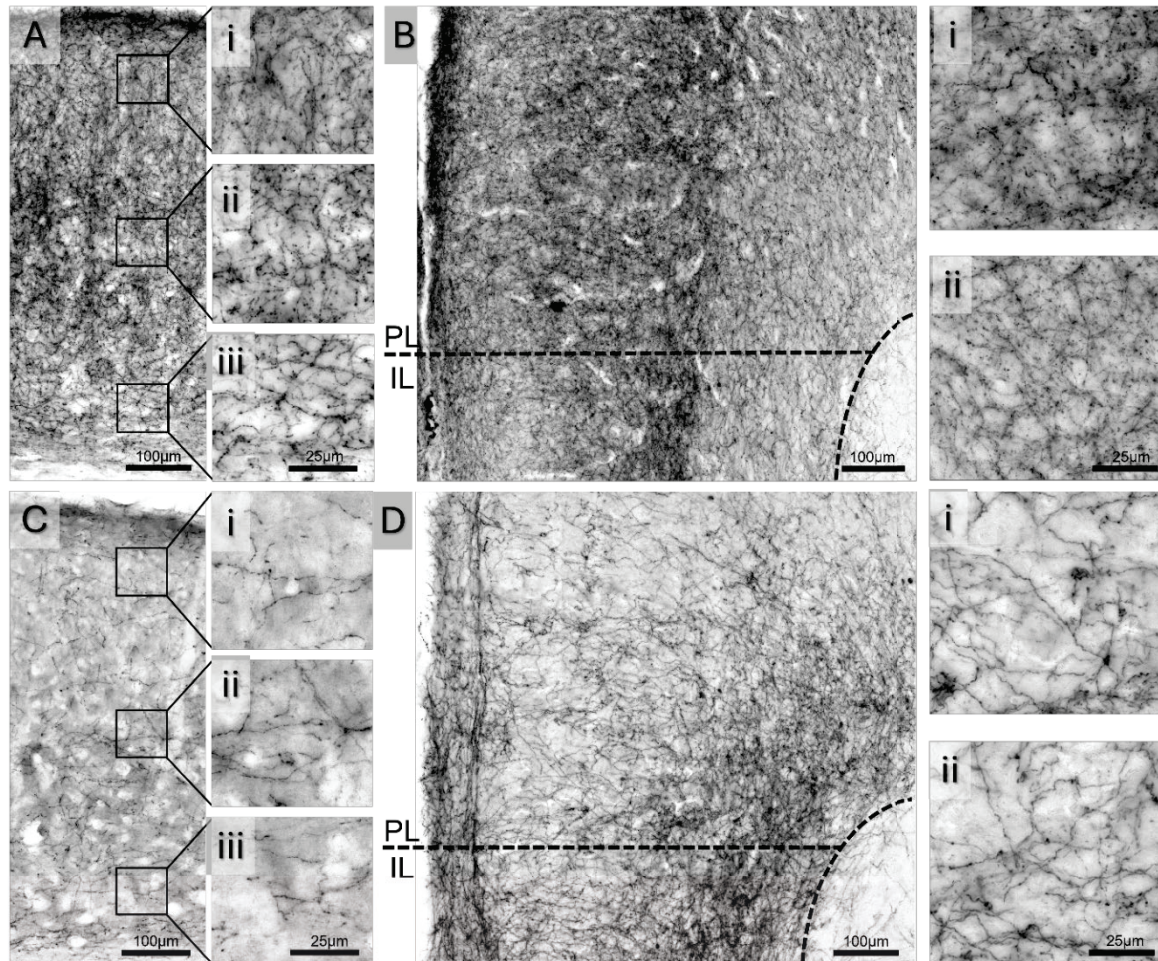


**Figure 1. High-power photomicrograph of vAChT- (panels A and B) and TH-labelled (panels C and D) axons in the primary visual (A-C), prelimbic and infralimbic frontal (B-D) cortices in a sighted C57Bl/6J mouse.**

High-power image stacks (5 images in 5µm thickness) were acquired under bright field illumination with an Olympus spinning disk microscope using a monochrome Hamamatsu camera. Images were stitched and minimum density projections were tiled to produce the photomontage which are taken from this larger high resolution stack projection to show details for axonal and varicosities in layers 2/3 (A-C i), 4 (A-C ii) and 5 (A-C iii). The same procedure was applied for their acquisition of images in IL (B-D i) and PL (B-D ii).

### Qualitative vAChT Labelling Description in the Primary Visual Cortex (Figure 1A)

Immunohistochemical staining using antibodies against the vesicular acetyl choline transporter (vAChT) produced extensive labelling of cholinergic axons throughout the cortical mantle, as well as of neuronal cell bodies in the basal forebrain and cholinergic brainstem nuclei. In V1, we observed a dense lattice of labelled axons throughout all cortical layers, with a slightly higher density in the superficial layer I, granular layer IV and infragranular layer V. Lower densities were noted apparent in layers II/III and in the deeper portion of layer VI. Labelled axons were typically very thin and bore numerous localized swellings identified as varicosities, although occasional thicker axons and larger swellings were also present.

### Qualitative vAChT Labelling Description in the Frontal Cortices (Figure 1B)

In both the frontal prelimbic (PL) and infralimbic (IL) cortices, the distribution of vAChT-labelled fibers shared general features with that observed in V1. Thin axons bearing numerous varicosities forming a dense plexus throughout all cortical layers. Fibre density was higher in layers I and V and lower in layers II and VI. The laminar organization in the IL cortex was comparable with in the PL area, though layer I displayed distinctly weaker labelling in IL. As in V1, most labelled axons were fine, with occasional thicker segments, and varicosities were clearly discernible along their length.

### Qualitative TH Labelling Description in the Primary Visual Cortex (Figure 1C)

In V1, TH<sup>+</sup> labelled axons were distributed throughout the cortical depth, with slightly greater density in the superficial layer I and layer V compared to layers II/III and VI. Many labelled axons exhibited a predominantly horizontal orientation, parallel to the pial surface, often extending for approximately 100  $\mu$ m within a single section. High-magnification inspection showed a sparse lattice of very thin, minimally branched axons, displaying small, localized swellings interpreted as varicosities. These varicosities were quantified when their diameter clearly exceeded that of the parent axon.

### Qualitative TH Labelling Description in the Frontal Cortices (Figure 1D)

TH immunostaining in the frontal cortices differed from that in V1 but maintained a consistent laminar organization. In both PL and IL cortices, labelled axons were present across all layers, with the highest density in layer I, forming a dense superficial plexus. A conspicuous vertical bundle of thin, compact fibers were observed at the border between layers I and II. Axon density increased progressively in layers II/III and reached its peak in layers V and VI, with slightly reduced labelling in layer VIb compared to VIa. Overall, the distribution pattern suggests a laminar-specific organization of catecholaminergic innervation across the frontal cortical areas.

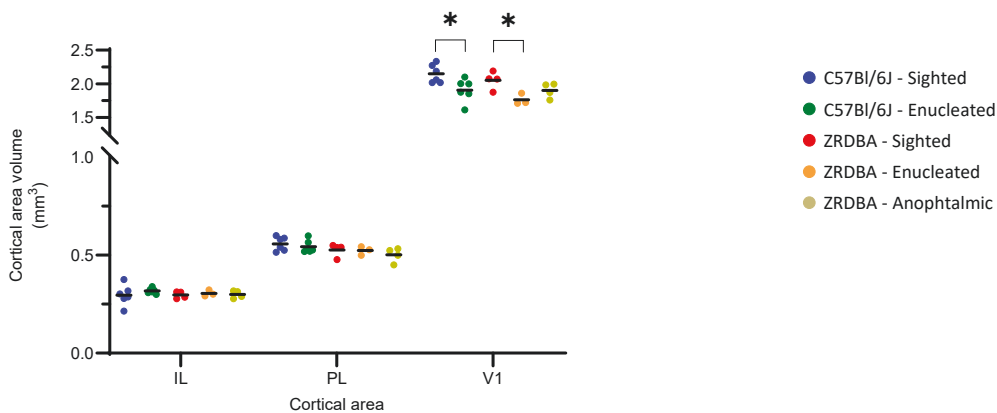


**Figure 2. Estimated volume of the three cortical areas (IL, PL and V1) for each visual status in C57Bl/6J and ZRDBA mice.**

The estimated values are plotted for each individual case to show the distributions within each group. Significant differences ( $p \leq 0.05$ ) are indicated by \*. Significant differences ( $p \leq 0.05$ ) using nonparametric statistical analysis; Mann Whitney for C57Bl/6J and Kruskal-Wallis for ZRDBA, are indicated by \*.

### Quantitative analysis of the neuromodulators' immunolabelling

#### *Cortical Volume (Tables 1-3; Figure 2)*

The total volume of the frontal cortical areas did not differ significantly between sighted and enucleated C57Bl/6J mice (IL,  $p = 0.240$ ; PL,  $p = 0.589$ ), nor among sighted, enucleated, and anophthalmic ZRDBA mice (IL,  $p = 0.654$ ; PL,  $p = 0.302$ ). In contrast, the volume of the primary



visual cortex was significantly reduced in enucleated compared to sighted mice in both strains (C57Bl/6J,  $p = 0.015$ ; ZRDBA,  $p = 0.025$ ). Although V1 volume was also reduced in anophthalmic ZRDBA mice relative to sighted controls, this difference was not statistically significant ( $p = 0.497$ ) and did not differ from that of enucleated animals ( $p = 0.532$ ).

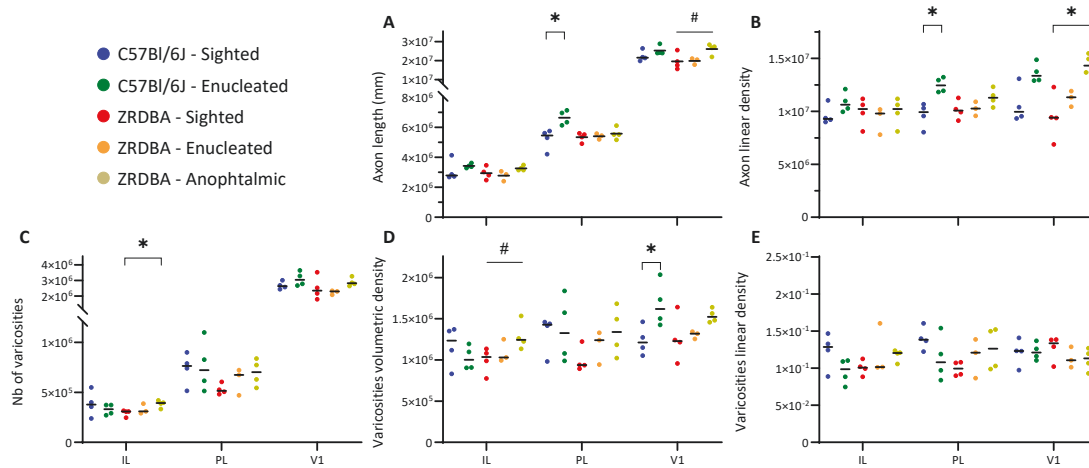


**Figure 3. Quantitative analysis of the vAChT-labelled axons (axon length (A), axon linear density (B)) and varicosities (total number (C), volumetric density (D) and linear density (E)) in IL, PL and V1 for each visual status in C57Bl/6J and ZRDBA mice.**

Estimated values plotted for each individual case to show the distributions within each group. Significant differences ( $p \leq 0.05$ ) using nonparametric statistical analysis; Mann Whitney for C57Bl/6J and Kruskal-Wallis for ZRDBA, are indicated by \*. In some instances, significant differences occurred before but not after the application of Bonferroni corrections. These are indicated by #.

#### *vAChT Labelled Axons (Table 1-3; Figure 3)*

In both strains, the total length of vAChT-labelled axons showed no significant difference between sighted and enucleated mice (C57Bl/6J: IL,  $p = 0.343$ ; V1,  $p = 0.200$ ; ZRDBA: IL,  $p = 0.100$ ; PL,  $p = 0.931$ ). A significant difference in total axon length was observed in V1 of ZRDBA mice ( $p = 0.046$ ), but this difference did not remain significant after pairwise Bonferroni correction.

Axonal density in IL was comparable between groups in both strains (C57Bl/6J,  $p = 0.200$ ; ZRDBA,  $p = 0.183$ ). However, a significant increase in axonal density was found in the PL of

enucleated C57Bl/6J mice ( $p = 0.029$ ), reflecting increased total axon length with unchanged cortical volume. Similarly, V1 density tended to be higher in enucleated C57Bl/6J mice, consistent with reduced cortical volume, although this trend did not reach significance ( $p = 0.114$ ).

In ZRDBA mice, the significant reduction of V1 volume in the anophthalmic group resulted in a greater density of vAChT-labelled axons compared to sighted controls ( $p = 0.023$ ), while differences between enucleated and sighted ( $p = 1.00$ ) or anophthalmic ( $p = 0.227$ ) groups were not significant.

The total number of varicosities was similar across groups in both strains, although more variable in PL. No significant differences were found between sighted and enucleated C57Bl/6J mice (IL,  $p = 0.686$ ; PL,  $p = 1.00$ ; V1,  $p = 0.200$ ). In ZRDBA mice, the total number of varicosities in IL differed significantly across groups ( $p = 0.041$ ), driven by higher values in anophthalmic mice ( $p = 0.043$ ). No significant pairwise differences were found among the other groups. A non-significant trend toward higher varicosity density was observed in V1 of blind animals (C57Bl/6J,  $p = 0.057$ ; ZRDBA,  $p = 0.160$ ).

Linear varicosity density did not differ significantly across cortical areas in either strain (C57Bl/6J: IL,  $p = 0.114$ ; PL,  $p = 0.200$ ; V1,  $p = 1.00$ ; ZRDBA: IL,  $p = 0.159$ ; PL,  $p = 0.441$ ; V1,  $p = 0.231$ ).

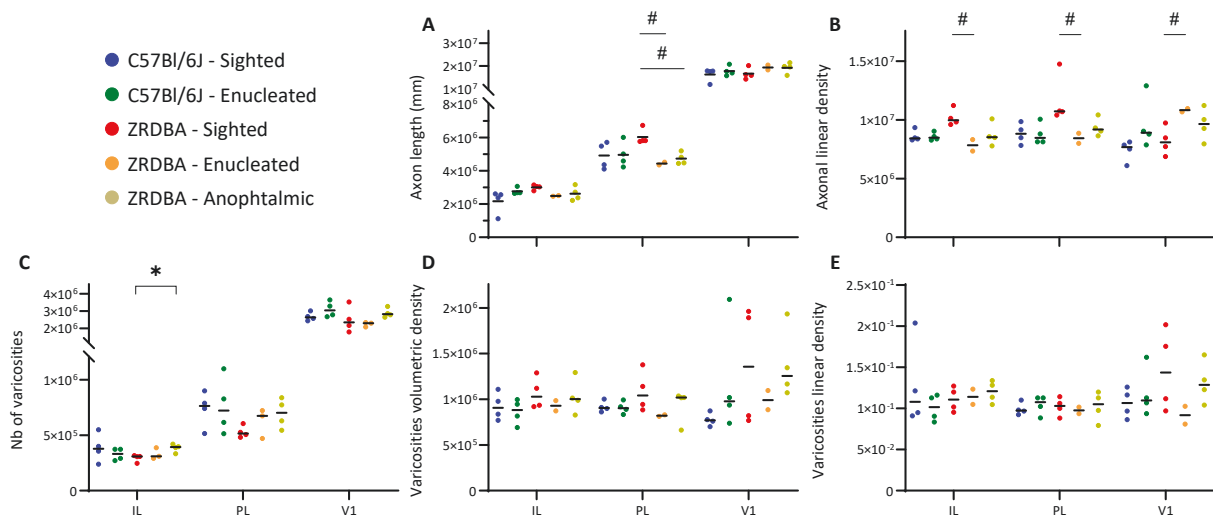


**Figure 4. Quantitative analysis of the TH-labelled axons (axon length (A), axon linear density (B)) and varicosities (total number (C), volumetric density (D) and linear density (E)) in IL, PL and V1 for each visual status in C57Bl/6J and ZRDBA mice.**

Estimated values plotted for each individual case to show the distributions within each group. Significant differences ( $p \leq 0.05$ ) using nonparametric statistical analysis; Mann Whitney for C57Bl/6J and Kruskal-Wallis for ZRDBA, are indicated by \*. In some instances, significant differences occurred before but not after the application of Bonferroni corrections. These are indicated by #.

*TH Labelled Axons (Table 4-6; Figure 4)*

Quantitative analysis of TH-immunolabelled axons revealed few significant differences between sighted and blind mice. Total axon length did not differ between groups in IL or V1 for either strain (C57Bl/6J,  $p = 1.00$ ; ZRDBA,  $p = 0.110$ ). In PL, TH-labelled axon length differed across ZRDBA groups ( $p = 0.032$ ), being lower in both enucleated ( $p = 0.022$ ) and anophthalmic ( $p = 0.036$ ) mice than in sighted controls, however, these effects were not significant after Bonferroni correction. The axon length was not significantly different between enucleated and anophthalmic ZRDBA mice ( $p = 1.00$ ).

Across groups, TH-labelled axon density did not differ between sighted and blind C57Bl/6J mice ( $p = 1.00$ ) and showed only a trend in ZRDBA mice ( $p = 0.059$ ). Although densities were lower in both enucleated and anophthalmic ZRDBA groups, the sighted–enucleated comparison did not remain significant after Bonferroni correction (uncorrected  $p = 0.022$ ; corrected  $p = 0.066$ ).

In the PL, density was not different between sighted and enucleated C57Bl/6J mice ( $p = 1.00$ ). A group effect was detected in ZRDBA ( $p = 0.041$ ), driven by lower density in enucleated versus sighted mice, however, this contrast did not survive Bonferroni correction (uncorrected  $p = 0.017$ ; corrected  $p = 0.051$ ). No differences were observed for sighted vs. anophthalmic ( $p = 0.240$ ) or enucleated vs. anophthalmic ( $p = 1.00$ ).

In V1, density did not differ between sighted and blind C57Bl/6J ( $p = 0.57$ ) or ZRDBA mice ( $p = 0.110$ ), although both strains showed a tendency toward higher density in blind groups. In ZRDBA, the sighted–enucleated contrast reached nominal significance but not after Bonferroni adjustment (uncorrected  $p = 0.045$ ; corrected  $p = 0.136$ ).



No significant differences were observed in the total number of TH-labelled varicosities across the three cortical regions in either mouse strain (C57Bl/6J: IL,  $p = 0.486$ ; PL,  $p = 0.486$ ; V1,  $p = 0.686$ ; ZRDBA: IL,  $p = 0.520$ ; PL,  $p = 0.077$ ; V1,  $p = 0.453$ ). Similarly, the density of TH-labelled varicosities did not differ significantly between sighted and blind animals in any region (C57Bl/6J: IL,  $p = 0.686$ ; PL,  $p = 0.886$ ; V1,  $p = 0.200$ ; ZRDBA: IL,  $p = 0.580$ ; PL,  $p = 0.229$ ; V1,  $p = 0.620$ ). A few outlier cases were detected in V1 varicosity-density estimates. Careful inspection of the histological labelling and quantification procedures revealed no anomalies, and these data points were therefore retained in the final analysis.

Finally, there were no significant differences in the linear density of TH-labelled varicosities along axons in any cortical region of either strain (C57Bl/6J: IL,  $p = 0.343$ ; PL,  $p = 0.486$ ; V1,  $p = 1.00$ ; ZRDBA: IL,  $p = 0.506$ ; PL,  $p = 0.873$ ; V1,  $p = 0.187$ ).

## **Discussion**

### **Cortical Volume**

Our results show a significant reduction of the size of the visual cortex in blind mice, but no such difference in the size of the frontal cortices. This indicates that early loss of sight affected the visual cortex without impacting all cortical areas. Our results are commensurate with previous studies on enucleated and anophthalmic mice (Masse *et al.* 2014). In that previous study, we have shown that the size of the whole cortical mantle was not different in enucleated and intact sighted C57Bl/6J mice. The size of the whole cortex was significantly smaller in the original strain of ZRDCT/An anophthalmic mice, but no differences remained after four generations of backcrossing between C57Bl/6J and ZRDCT/An mice. The ZRDBA mice used in the present study resulted from extensive crossbreeding between ZRDCT/An anophthalmic and sighted DBA mice, producing litters with both normal-eyed and anophthalmic offspring. This genetic design ensured that volumetric differences reflect the absence of visual input rather than strain-related variability, which was evident in comparisons between ZRDCT/An and C57Bl/6J mice (Masse *et al.* 2014).

Previous work on fourth-generation ZRDCT/C57Bl/6J hybrids demonstrated an increased auditory cortical volume and no difference in somatosensory cortical size, suggesting that early blindness can selectively affect nonvisual sensory cortices. In the present study, however, we found that

frontal cortical regions (PL and IL cortices) were not significantly altered by early visual loss in either C57Bl/6J or ZRDBA mice.

In both strains, V1 volume was significantly reduced in enucleated mice compared to sighted controls. The volumes reported here align closely with those described in C57Bl/6J–ZRDCT hybrid mice, and the magnitude of reduction is comparable to that previously observed (Masse *et al.* 2014). Although V1 in anophthalmic ZRDBA mice was not significantly smaller than in sighted controls, it was reduced to a level commensurate to that of their enucleated counterparts. This observation is consistent with the findings of Touj *et al.* (2021), who reported a comparable reduction in V1 volume in anophthalmic ZRDBA mice.

The similar magnitude of V1 shrinkage observed in both enucleated and anophthalmic mice suggests that the absence of prenatal retinal activity in anophthalmic animal does not exacerbate cortical volume loss beyond that produced by early postnatal deprivation. Comparable reductions in visual cortical volume have also been documented in other early blind mammals (Berman 1991; Rakic *et al.* 1991; Dehay *et al.* 1996; Karlen and Krubitzer 2009) including humans (Noppeney 2007; Pan *et al.* 2007; Ptito *et al.* 2008), supporting the conserved nature of this developmental effect across species.

### **Cholinergic Innervation Density in Visual and Prefrontal Cortices**

The laminar pattern of vAChT immunolabelling in V1 was consistent with previous descriptions of ChAT+ fibres in the mouse, showing higher fibre density in layers I, IV, V, and the upper portion of layer VI (Kitt *et al.* 1994). In the medial prefrontal cortex, the organization of vAChT-labelled axons closely matched prior reports (Bloem *et al.* 2014). In both the PL and IL cortices, labelled fibres were most prominent in layer 1, forming horizontal trajectories parallel to the pial surface. These axons likely originate from neurons of the vertical and horizontal limbs of the diagonal band, which course anterior to the genu of the corpus callosum before ascending dorsally to innervate medial prefrontal regions. These thicker axons, characterized by fewer varicosities, contrasted with the finer, hyper varicose fibers forming a dense lattice throughout deeper layers (Bloem *et al.* 2014).

Stereological data on axonal length density in mouse prefrontal cortex are scarce. Using viral tracer approaches, Bloem *et al.* (2014) reported fibre length density around  $3.7 \text{ m/mm}^3$ , a value comparable to our stereological estimates ( $\sim 10 \text{ m/mm}^3$ ) when accounting for incomplete tracer filling. These results are consistent with fibre density reported in the rat ( $\approx 13 \text{ m/mm}^3$ ) (Mechawar *et al.* 2000), suggesting comparable cholinergic innervation density across rodent frontal cortices. Similarly, our estimates of varicosity density in mouse prefrontal areas ( $\approx 1.3 \times 10^6 \text{ varicosities/mm}^3$ ) were of the same order of magnitude as those reported for rat frontal primary motor cortex ( $5.4 \times 10^6 \text{ varicosities/mm}^3$ ) (Mechawar *et al.* 2000). In V1, our axonal and varicosity density estimates ( $\sim 11 \text{ m/mm}^3$  and  $1.3 \times 10^6 \text{ varicosities/mm}^3$ , respectively) closely match stereological data from the occipital cortex of the rat (Mechawar and Descarries 2001), validating the quantitative reliability of our vAChT labelling. However, differences may occur due to different methodologies. Here we performed a stereological study whereas (Mechawar and Descarries 2001) performed the quantification based on line-drawings of axons and varicosities in sampling windows distributed throughout the cortical thickness. Assumptions were made on the orientation of axons whereas Spaceball probes ensure that all fibers orientations are equally sampled. Moreover, the quantifications are based on different antibodies and species differences cannot be excluded.

We found increased density of vAChT-labelled axons in V1 of both enucleated C57Bl/6J and anophthalmic ZRDBA mice. This increase was not associated with an increased total axonal length, suggesting that the higher density primarily resulted from a reduced cortical volume rather than an expansion of cholinergic projections. The total number of varicosities was also unchanged, although a mild, non-significant increase paralleled the modest rise in total axonal length. Linear varicosity density remained constant across all cortical areas and groups, indicating that local activity-dependent regulation of varicosity formation is unlikely.

These observations are consistent with the reported elevated levels of choline in the visual cortex of early blind (Weaver *et al.* 2013) and anophthalmic individuals (Coullon *et al.* 2015), as well as increased ChAT activity in dark-reared kittens (Fosse *et al.* 1989). Similar increases in cortical choline levels have been observed following neonatal optic nerve transection in primates (Wu *et al.* 2013), supporting the interpretation that higher cholinergic tone accompanies early visual deprivation. In our study, however, the greater vAChT axon and varicosities density likely reflect a preserved number of projections distributed within a reduced cortical volume rather than a true

upregulation of cholinergic input. Thus, in both mice and humans, the elevated choline levels in V1 may arise from increased local cholinergic axonal density secondary to V1 shrinkage rather than enhanced cholinergic fibre ingrowth. This densification could nevertheless enhance cortical cholinergic tone and contribute to the elevated V1 choline concentrations and increased functional connectivity between the basal nucleus of Meynert and occipital cortex reported in early blind individuals (Bang *et al.* 2023).

Conversely, reduced choline levels have been described in the visual cortex of adult rats following glaucoma-induced vision loss (Chan *et al.* 2009), suggesting that cholinergic tone declines when deprivation occurs slowly even after the critical period. Visual activity also modulates cholinergic receptor expression (Kumar and Schliebs 1992; Rossner *et al.* 1993; Liu *et al.* 1994; Rossner *et al.* 1994; Gu *et al.* 1998; Gu 2003), and unilateral enucleation in adults reduces ACh and muscarinic receptor levels in V1 (Kim *et al.* 1995). Together, these observations suggest that the effects of vision loss on cortical cholinergic tone depend critically on the developmental timing (early or late blindness) of the visual deprivation.

In addition to the cholinergic projections, the basal forebrain also contributes non-cholinergic (GABAergic, glutamatergic and peptidergic) projections to the cortex (Freund and Gulyas 1991; Gritti *et al.* 2003; Gyengesi *et al.* 2013; Do *et al.* 2016). Non-cholinergic projections are proportionally more abundant in limbic cortical regions (Kondo and Zaborszky 2016) than in primary sensory areas (Baskerville *et al.* 1993; Chavez and Zaborszky 2017). Consequently, the increased functional connectivity between the NBM and occipital cortices reported in early blind subjects reflects selective potentiation of cholinergic projections, consistent with our observed increase in vAChT-labelled axon density in V1.

No significant changes were observed in cholinergic or catecholaminergic innervation of the IL cortex, but a moderate increase in cholinergic axonal density was found in the PL cortex of enucleated C57Bl/6J mice. This pattern was absent in ZRDBA mice, which instead showed a slight reduction in catecholaminergic axon density. These findings indicate that the effects of early blindness on neuromodulators innervation are both strain- and region-dependent. The lack of volumetric changes in IL and PL cortices suggests that increased axonal density in PL reflects genuine alterations in neuromodulators input rather than cortical shrinkage.

Whereas the axonal density increased in V1 could be explained by the reduction of its size in the blind mice, there were no significant differences of the volume of neither IL nor PL cortices. The increased total number of axons translated into a greater axonal density; however, we did not detect a significant increase in varicosities numbers or density. The highly variable values pertaining to quantification of varicosities explains why the increased number of axons did not translate in a superior number of varicosities considering that linear density of varicosities remained constant throughout groups.

The increased cholinergic axon length and density in PL are consistent with enhanced functional connectivity between the basal forebrain and prefrontal cortex in blind humans (Bang *et al.* 2023). Although the IL and PL cortices are not directly implicated in visual processing, they are reciprocally connected with high visual areas (Conde *et al.* 1995; Kim *et al.* 2003; Oh *et al.* 2014) and send projections to basal forebrain cholinergic neurons (Do *et al.* 2016). Thus, sensory-driven modulation of these pathways may occur indirectly through association networks. The differential impact of visual deprivation on PL and IL innervation further supports the idea that only specific subdivisions of the medial prefrontal cortex may be sensitive to the sensory experience-dependent modulation of cholinergic input.

Finally, these alterations may also relate to broader limbic adaptations following early vision loss. Increased amygdala volume and activity have been reported in ZRDBA anophthalmic mice (Touj *et al.* 2019; Touj *et al.* 2021), and the central amygdala projects to basal forebrain cholinergic neurons that innervate prefrontal cortex (Gielow and Zaborszky 2017). Given the role of cholinergic input from the MBN to PL in pain modulation (Naser and Kuner 2018; Oswald *et al.* 2022), these interconnections may provide a substrate linking sensory deprivation, limbic hyperactivity, and altered cortical cholinergic tone in early blindness.

### **Catecholaminergic and TH Innervation Patterns in Visual and Frontal Cortices**

TH is the rate-limiting enzyme in catecholamine synthesis and is expressed in dopaminergic, noradrenergic, and adrenergic neurons. Since adrenergic fibers are absent in the cerebral cortex, TH-positive fibers therein are of dopaminergic or noradrenergic origin. Previous histochemical and ultrastructural studies in rodents have indicated that cortical TH immunolabelling primarily reflects dopaminergic axons, as these fibers contain higher TH concentrations than noradrenergic terminals

(Pickel *et al.* 1975; Hokfelt *et al.* 1977; Emson and Koob 1978; Schmidt and Bhatnagar 1979). Similar patterns have been described in primate cortex, where TH immunostaining reveals dopaminergic projections (Lewis *et al.* 1987).

Across both strains (C57Bl/6J and ZRDBA), we found no significant differences in the volumetric density of TH-labelled varicosities between sighted and blind mice. Stereological quantification of catecholaminergic innervation in cortex remain scarce. However, dopamine  $\beta$ -hydroxylase immunostaining in rats has shown higher density of noradrenergic varicosities in prefrontal cortices compared with motor and somatosensory regions (Agster *et al.* 2013). We found no apparent differences between the cortical areas studied, volumetric density of varicosities in prefrontal areas were of the same magnitude as that observed in V1. Considering that there was a significant reduction in the volume of V1 cortex in early blind mice, they maintained total axon length did translate, as was the case for cholinergic innervation, into an increased density of axons in V1. However, there is a visible trend for such an increase in axonal density in both the blind C57Bl/6J and ZRDBA mice.

Although we observed a clear volumetric reduction in V1 of early blind mice, total TH-labelled axonal length was maintained. Consequently, as with cholinergic projections, this preserved axonal length within a smaller cortical volume resulted in a mild, though nonsignificant, trend toward increased axonal density in V1 of both enucleated C57Bl/6J and anophthalmic ZRDBA mice. This pattern is consistent with previous studies showing that monocular enucleation at birth or on P30 enhances projections from the LC to both the LGNd and V1 (Nakamura *et al.* 1984, 1984). In these studies, antidromic activation thresholds of LC neurons were unchanged despite higher response probabilities, suggesting that increased excitability was unlikely to explain the results. Rather, the data were interpreted as evidence of increased projection density from LC to visual targets. Our findings of a trend of denser TH-labelled axons in the reduced visual cortex of early blind mice are in line with this interpretation.

Whether early blindness induces a genuine reduction of catecholaminergic innervation in frontal areas remains uncertain. Although we observed modest decreases in axonal length and density in both the prelimbic and infralimbic cortices, these effects did not reach statistical significance after Bonferroni correction. The small sample sizes in each experimental group limit the statistical power to detect subtle alterations. Nonetheless, the observed trends suggest that neuromodulator

reorganization following early visual deprivation may be more pronounced in sensory cortices than in higher-order frontal areas.

## **Conclusion**

Using unbiased stereological quantification, we demonstrate that early blindness induces a selective increase in the density of cholinergic axons within the primary visual cortex and the prelimbic frontal cortex of mice. In contrast, catecholaminergic axon length and varicosity estimates remained unchanged across both visual and frontal cortical regions. These findings provide structural evidence that complements previous functional neuroimaging studies reporting enhanced connectivity between the basal forebrain and both visual and prefrontal cortices in early blind individuals.

Taken together, our results suggest that early sensory experience exerts a stronger modulatory influence on cholinergic than on catecholaminergic cortical innervation. While the development of cholinergic projections appears to be sensitive to visual input and may undergo reorganization following early sensory deprivation, catecholaminergic afferents seem comparatively resilient to the loss of vision. This differential susceptibility highlights the system-specific nature of cortical neuromodulator plasticity and suggests that cholinergic mechanisms play a predominant role in mediating experience-dependent cortical reorganization in early blindness.

## **Funding**

This work was supported by the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (NSERC) Discovery grant (RGPIN/6506-2018 to DB); Fonds de Recherche du Québec – Nature et Technologies (2019-PR-253727 to DB) and the Canadian Foundation for Innovation (12463 to DB). GL was supported by Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (NSERC) Canada Graduate Research Scholarship – Doctoral program (ES D - 569471 – 2022 to GL).



## Acknowledgements

We are grateful to the Animal Care Facilities staff: Nadia Desnoyers, Michel Demers, Christel Perron, and Vicky Renier-Tellier, for their support in animal care and maintenance. We also thank Professor Syrina Al Ain for providing access to the ZRDBA mouse colony.

## References

- Agster KL, Mejias-Aponte CA, Clark BD, Waterhouse BD. 2013. Evidence for a regional specificity in the density and distribution of noradrenergic varicosities in rat cortex. *J Comp Neurol.* 521:2195-2207.
- Amedi A, Raz N, Pianka P, Malach R, Zohary E. 2003. Early 'visual' cortex activation correlates with superior verbal memory performance in the blind. *Nat Neurosci.* 6:758-766.
- Arcos K, Harhen N, Loiotile R, Bedny M. 2022. Superior verbal but not nonverbal memory in congenital blindness. *Exp Brain Res.* 240:897-908.
- Baker H. 1990. Unilateral, neonatal olfactory deprivation alters tyrosine hydroxylase expression but not aromatic amino acid decarboxylase or GABA immunoreactivity. *Neuroscience.* 36:761-771.
- Baker H, Kawano T, Margolis FL, Joh TH. 1983. Transneuronal regulation of tyrosine hydroxylase expression in olfactory bulb of mouse and rat. *J Neurosci.* 3:69-78.
- Baker H, Morel K, Stone DM, Maruniak JA. 1993. Adult naris closure profoundly reduces tyrosine hydroxylase expression in mouse olfactory bulb. *Brain Res.* 614:109-116.
- Bakin JS, Weinberger NM. 1996. Induction of a physiological memory in the cerebral cortex by stimulation of the nucleus basalis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 93:11219-11224.
- Bang JW, Chan RW, Parra C, Murphy MC, Schuman JS, Nau AC, Chan KC. 2023. Diverging patterns of plasticity in the nucleus basalis of Meynert in early- and late-onset blindness. *Brain Commun.* 5:fcad119.



- Baskerville KA, Chang HT, Herron P. 1993. Topography of cholinergic afferents from the nucleus basalis of Meynert to representational areas of sensorimotor cortices in the rat. *J Comp Neurol.* 335:552-562.
- Bear MF, Singer W. 1986. Modulation of visual cortical plasticity by acetylcholine and noradrenaline. *Nature.* 320:172-176.
- Benevento LA, Bakkum BW, Cohen RS. 1995. gamma-Aminobutyric acid and somatostatin immunoreactivity in the visual cortex of normal and dark-reared rats. *Brain Res.* 689:172-182.
- Berman NE. 1991. Alterations of visual cortical connections in cats following early removal of retinal input. *Brain Res Dev Brain Res.* 63:163-180.
- Bloem B, Schoppink L, Rotaru DC, Faiz A, Hendriks P, Mansvelder HD, van de Berg WD, Wouterlood FG. 2014. Topographic mapping between basal forebrain cholinergic neurons and the medial prefrontal cortex in mice. *J Neurosci.* 34:16234-16246.
- Brinon JG, Crespo C, Weruaga E, Martinez-Guijarro FJ, Aijon J, Alonso JR. 2001. Bilateral olfactory deprivation reveals a selective noradrenergic regulatory input to the olfactory bulb. *Neuroscience.* 102:1-10.
- Buckner RL, DiNicola LM. 2019. The brain's default network: updated anatomy, physiology and evolving insights. *Nat Rev Neurosci.* 20:593-608.
- Burton H, Snyder AZ, Raichle ME. 2014. Resting state functional connectivity in early blind humans. *Front Syst Neurosci.* 8:51.
- Byrne DJ, Lipovsek M, Crespo A, Grubb MS. 2022. Brief sensory deprivation triggers plasticity of dopamine-synthesising enzyme expression in genetically labelled olfactory bulb dopaminergic neurons. *Eur J Neurosci.* 56:3591-3612.
- Calhoun ME, Mouton PR. 2001. Length measurement: new developments in neurostereology and 3D imagery. *J Chem Neuroanat.* 21:257-265.

Caviness VS, Jr. 1975. Architectonic map of neocortex of the normal mouse. *J Comp Neurol.* 164:247-263.

Chan KC, So KF, Wu EX. 2009. Proton magnetic resonance spectroscopy revealed choline reduction in the visual cortex in an experimental model of chronic glaucoma. *Exp Eye Res.* 88:65-70.

Chase HB, Chase EB. 1941. Studies on an anophthalmic strain of mice I. Embryology of the eye region. *Journal of Morphology.* 68:279-301.

Chavez C, Zaborszky L. 2017. Basal Forebrain Cholinergic-Auditory Cortical Network: Primary Versus Nonprimary Auditory Cortical Areas. *Cereb Cortex.* 27:2335-2347.

Cho JY, Min N, Franzen L, Baker H. 1996. Rapid down-regulation of tyrosine hydroxylase expression in the olfactory bulb of naris-occluded adult rats. *J Comp Neurol.* 369:264-276.

Choi SY, Chang J, Jiang B, Seol GH, Min SS, Han JS, Shin HS, Gallagher M, Kirkwood A. 2005. Multiple receptors coupled to phospholipase C gate long-term depression in visual cortex. *J Neurosci.* 25:11433-11443.

Colangelo C, Shichkova P, Keller D, Markram H, Ramaswamy S. 2019. Cellular, Synaptic and Network Effects of Acetylcholine in the Neocortex. *Front Neural Circuits.* 13:24.

Conde F, Maire-Lepoivre E, Audinat E, Crepel F. 1995. Afferent connections of the medial frontal cortex of the rat. II. Cortical and subcortical afferents. *J Comp Neurol.* 352:567-593.

Coullon GS, Emir UE, Fine I, Watkins KE, Bridge H. 2015. Neurochemical changes in the pericalcarine cortex in congenital blindness attributable to bilateral anophthalmia. *J Neurophysiol.* 114:1725-1733.

Dehay C, Giroud P, Berland M, Killackey H, Kennedy H. 1996. 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.

Do JP, Xu M, Lee SH, Chang WC, Zhang S, Chung S, Yung TJ, Fan JL, Miyamichi K, Luo L, Dan Y. 2016. Cell type-specific long-range connections of basal forebrain circuit. *Elife*. 5.

Emson PC, Koob GF. 1978. The origin and distribution of dopamine-containing afferents to the rat frontal cortex. *Brain Res*. 142:249-267.

Fine I, Park JM. 2018. Blindness and Human Brain Plasticity. *Annu Rev Vis Sci*. 4:337-356.

Fosse VM, Heggelund P, Fonnum F. 1989. Postnatal development of glutamatergic, GABAergic, and cholinergic neurotransmitter phenotypes in the visual cortex, lateral geniculate nucleus, pulvinar, and superior colliculus in cats. *J Neurosci*. 9:426-435.

Freund TF, Gulyas AI. 1991. GABAergic interneurons containing calbindin D28K or somatostatin are major targets of GABAergic basal forebrain afferents in the rat neocortex. *J Comp Neurol*. 314:187-199.

Froemke RC. 2015. Plasticity of cortical excitatory-inhibitory balance. *Annu Rev Neurosci*. 38:195-219.

Froemke RC, Merzenich MM, Schreiner CE. 2007. A synaptic memory trace for cortical receptive field plasticity. *Nature*. 450:425-429.

Galvin VC, Arnsten AFT, Wang M. 2018. Evolution in Neuromodulation-The Differential Roles of Acetylcholine in Higher Order Association vs. Primary Visual Cortices. *Front Neural Circuits*. 12:67.

Gaykema RP, van Weeghel R, Hersh LB, Luiten PG. 1991. Prefrontal cortical projections to the cholinergic neurons in the basal forebrain. *J Comp Neurol*. 303:563-583.

Gielow MR, Zaborszky L. 2017. The Input-Output Relationship of the Cholinergic Basal Forebrain. *Cell Rep*. 18:1817-1830.

Goldreich D, Kanics IM. 2003. Tactile acuity is enhanced in blindness. *J Neurosci*. 23:3439-3445.

- Gomez C, Brinon JG, Colado MI, Orio L, Vidal M, Barbado MV, Alonso JR. 2006. Differential effects of unilateral olfactory deprivation on noradrenergic and cholinergic systems in the main olfactory bulb of the rat. *Neuroscience*. 141:2117-2128.
- Gomez C, Brinon JG, Orio L, Colado MI, Lawrence AJ, Zhou FC, Vidal M, Barbado MV, Alonso JR. 2007. Changes in the serotonergic system in the main olfactory bulb of rats unilaterally deprived from birth to adulthood. *J Neurochem*. 100:924-938.
- Gougoux F, Lepore F, Lassonde M, Voss P, Zatorre RJ, Belin P. 2004. Neuropsychology: pitch discrimination in the early blind. *Nature*. 430:309.
- Gritti I, Manns ID, Mainville L, Jones BE. 2003. Parvalbumin, calbindin, or calretinin in cortically projecting and GABAergic, cholinergic, or glutamatergic basal forebrain neurons of the rat. *J Comp Neurol*. 458:11-31.
- Gu Q. 2002. Neuromodulatory transmitter systems in the cortex and their role in cortical plasticity. *Neuroscience*. 111:815-835.
- Gu Q. 2003. Contribution of acetylcholine to visual cortex plasticity. *Neurobiol Learn Mem*. 80:291-301.
- Gu Q, Liu Y, Dyck RH, Booth V, Cynader MS. 1998. Effects of tetrodotoxin treatment in LGN on neuromodulatory receptor expression in developing visual cortex. *Brain Res Dev Brain Res*. 106:93-99.
- Gu Q, Singer W. 1995. Involvement of serotonin in developmental plasticity of kitten visual cortex. *Eur J Neurosci*. 7:1146-1153.
- Gundersen HJ, Jensen EB, Kieu K, Nielsen J. 1999. The efficiency of systematic sampling in stereology--reconsidered. *J Microsc*. 193:199-211.
- Gyengesi E, Andrews ZB, Paxinos G, Zaborszky L. 2013. Distribution of secretagogin-containing neurons in the basal forebrain of mice, with special reference to the cholinergic corticopetal system. *Brain Res Bull*. 94:1-8.

Hasselmo ME, Sarter M. 2011. Modes and models of forebrain cholinergic neuromodulation of cognition. *Neuropsychopharmacology*. 36:52-73.

He K, Huertas M, Hong SZ, Tie X, Hell JW, Shouval H, Kirkwood A. 2015. Distinct Eligibility Traces for LTP and LTD in Cortical Synapses. *Neuron*. 88:528-538.

Hokfelt T, Johansson O, Fuxe K, Goldstein M, Park D. 1977. Immunohistochemical studies on the localization and distribution of monoamine neuron systems in the rat brain II. Tyrosine hydroxylase in the telencephalon. *Med Biol*. 55:21-40.

Itakura T, Kasamatsu T, Pettigrew JD. 1981. Norepinephrine-containing terminals in kitten visual cortex: laminar distribution and ultrastructure. *Neuroscience*. 6:159-175.

Jamal T, Yan X, Lantyer ADS, Ter Horst JG, Celikel T. 2024. Experience-dependent regulation of dopaminergic signaling in the somatosensory cortex. *Prog Neurobiol*. 239:102630.

Jones BE, Halaris AE, McIlhenny M, Moore RY. 1977. Ascending projections of the locus coeruleus in the rat. I. Axonal transport in central noradrenaline neurons. *Brain Res*. 127:1-21.

Kang JI, Vaucher E. 2009. Cholinergic pairing with visual activation results in long-term enhancement of visual evoked potentials. *PLoS One*. 4:e5995.

Karlen SJ, Krubitzer L. 2009. Effects of bilateral enucleation on the size of visual and nonvisual areas of the brain. *Cereb Cortex*. 19:1360-1371.

Kasamatsu T, Imamura K. 2020. Ocular dominance plasticity: Molecular mechanisms revisited. *J Comp Neurol*. 528:3039-3074.

Kasamatsu T, Pettigrew JD. 1976. Depletion of brain catecholamines: failure of ocular dominance shift after monocular occlusion in kittens. *Science*. 194:206-209.

Kasamatsu T, Pettigrew JD. 1979. Preservation of binocularity after monocular deprivation in the striate cortex of kittens treated with 6-hydroxydopamine. *J Comp Neurol*. 185:139-161.

Kasamatsu T, Pettigrew JD, Ary M. 1979. Restoration of visual cortical plasticity by local microperfusion of norepinephrine. *J Comp Neurol*. 185:163-181.

- Kasamatsu T, Pettigrew JD, Ary M. 1981. Cortical recovery from effects of monocular deprivation: acceleration with norepinephrine and suppression with 6-hydroxydopamine. *J Neurophysiol.* 45:254-266.
- Kawano T, Margolis FL. 1982. Transsynaptic regulation of olfactory bulb catecholamines in mice and rats. *J Neurochem.* 39:342-348.
- Kilgard MP, Merzenich MM. 1998. Cortical map reorganization enabled by nucleus basalis activity. *Science.* 279:1714-1718.
- Kim MJ, Chun SK, Kim YB, Mook-Jung I, Jung MW. 2003. Long-term potentiation in visual cortical projections to the medial prefrontal cortex of the rat. *Neuroscience.* 120:283-289.
- Kim YH, Pae YS, Cho BC. 1995. The Effect of Unilateral Orbital Enucleation on Acetylcholine and Muscarinic Receptors in Visual Pathway, and Physical Activity of Rats. *Journal of the Korean Ophthalmological Society.* 36:855-867.
- Kitt CA, Hohmann C, Coyle JT, Price DL. 1994. Cholinergic innervation of mouse forebrain structures. *J Comp Neurol.* 341:117-129.
- Kondo H, Zaborszky L. 2016. Topographic organization of the basal forebrain projections to the perirhinal, postrhinal, and entorhinal cortex in rats. *J Comp Neurol.* 524:2503-2515.
- Kossut M, Wojcik M, Skangiel-Kramska J. 1981. Dynamic changes of serotonin levels during the first visual experience of binocularly deprived kittens. *J Neurochem.* 37:1077-1080.
- Kromer LF, Moore RY. 1980. A study of the organization of the locus coeruleus projections to the lateral geniculate nuclei in the albino rat. *Neuroscience.* 5:255-271.
- Kumar A, Schliebs R. 1992. Postnatal laminar development of cholinergic receptors, protein kinase C and dihydropyridine-sensitive calcium antagonist binding in rat visual cortex. Effect of visual deprivation. *Int J Dev Neurosci.* 10:491-504.
- Lazzouni L, Lepore F. 2014. Compensatory plasticity: time matters. *Frontiers in Human Neuroscience.*

- Leger L, Sakai K, Salvert D, Touret M, Jouvet M. 1975. Delineation of dorsal lateral geniculate afferents from the cat brain stem as visualized by the horseradish peroxidase technique. *Brain Res.* 93:490-496.
- Lewis DA, Campbell MJ, Foote SL, Goldstein M, Morrison JH. 1987. The distribution of tyrosine hydroxylase-immunoreactive fibers in primate neocortex is widespread but regionally specific. *J Neurosci.* 7:279-290.
- Lindvall O, Bjorklund A, Nobin A, Stenevi U. 1974. The adrenergic innervation of the rat thalamus as revealed by the glyoxylic acid fluorescence method. *J Comp Neurol.* 154:317-347.
- Liu AK, Chang RC, Pearce RK, Gentleman SM. 2015. Nucleus basalis of Meynert revisited: anatomy, history and differential involvement in Alzheimer's and Parkinson's disease. *Acta Neuropathol.* 129:527-540.
- Liu Y, Jia W, Gu Q, Cynader M. 1994. Involvement of muscarinic acetylcholine receptors in regulation of kitten visual cortex plasticity. *Brain Res Dev Brain Res.* 79:63-71.
- Liu Y, Yu C, Liang M, Li J, Tian L, Zhou Y, Qin W, Li K, Jiang T. 2007. Whole brain functional connectivity in the early blind. *Brain.* 130:2085-2096.
- Maeda T, Shimizu N. 1972. [Ascending projections from the locus coeruleus and other aminergic pontine neurons at the level of the rat prosencephalon]. *Brain Res.* 36:19-35.
- Masse IO, Guillemette S, Laramée ME, Bronchti G, Boire D. 2014. Strain differences of the effect of enucleation and anophthalmia on the size and growth of sensory cortices in mice. *Brain Res.* 1588:113-126.
- McBurney-Lin J, Lu J, Zuo Y, Yang H. 2019. Locus coeruleus-norepinephrine modulation of sensory processing and perception: A focused review. *Neurosci Biobehav Rev.* 105:190-199.
- Mechawar N, Cozzari C, Descarries L. 2000. Cholinergic innervation in adult rat cerebral cortex: a quantitative immunocytochemical description. *J Comp Neurol.* 428:305-318.

Mechawar N, Descarries L. 2001. The cholinergic innervation develops early and rapidly in the rat cerebral cortex: a quantitative immunocytochemical study. *Neuroscience*. 108:555-567.

Mesulam MM, Mufson EJ, Levey AI, Wainer BH. 1983. Cholinergic innervation of cortex by the basal forebrain: cytochemistry and cortical connections of the septal area, diagonal band nuclei, nucleus basalis (substantia innominata), and hypothalamus in the rhesus monkey. *J Comp Neurol*. 214:170-197.

Morrison JH, Grzanna R, Molliver ME, Coyle JT. 1978. The distribution and orientation of noradrenergic fibers in neocortex of the rat: an immunofluorescence study. *J Comp Neurol*. 181:17-39.

Mouton PR. 2002. Principles and practices of unbiased stereology. An introduction for bioscientists. Baltimore and London: the Johns Hopkins University Press.

Mouton PR, Gokhale AM, Ward NL, West MJ. 2002. Stereological length estimation using spherical probes. *J Microsc*. 206:54-64.

Movshon JA, Van Sluyters RC. 1981. Visual neural development. *Annu Rev Psychol*. 32:477-522.

Nadi NS, Head R, Grillo M, Hempstead J, Grannot-Reisfeld N, Margolis FL. 1981. Chemical deafferentation of the olfactory bulb: plasticity of the levels of tyrosine hydroxylase, dopamine and norepinephrine. *Brain Res*. 213:365-377.

Nakamura S, Shirokawa T, Sakaguchi T. 1984. Increased adrenergic projection from the locus coeruleus to the lateral geniculate nucleus of rats following one-eye-removal at birth. *Brain Res*. 317:283-285.

Nakamura S, Shirokawa T, Sakaguchi T. 1984. Increased projection from the locus coeruleus to the lateral geniculate nucleus and visual cortex in young adult rats following unilateral enucleation. *Neurosci Lett*. 49:77-80.

Naser PV, Kuner R. 2018. Molecular, Cellular and Circuit Basis of Cholinergic Modulation of Pain. *Neuroscience*. 387:135-148.



- Niemeyer W, Starlinger I. 1981. Do the blind hear better? Investigations on auditory processing in congenital or early acquired blindness. II. Central functions. *Audiology*. 20:510-515.
- Noppeney U. 2007. The effects of visual deprivation on functional and structural organization of the human brain. *Neurosci Biobehav Rev*. 31:1169-1180.
- Oh SW, Harris JA, Ng L, Winslow B, Cain N, Mihalas S, Wang Q, Lau C, Kuan L, Henry AM, Mortrud MT, Ouellette B, Nguyen TN, Sorensen SA, Slaughterbeck CR, Wakeman W, Li Y, Feng D, Ho A, Nicholas E, Hirokawa KE, Bohn P, Joines KM, Peng H, Hawrylycz MJ, Phillips JW, Hohmann JG, Wohnoutka P, Gerfen CR, Koch C, Bernard A, Dang C, Jones AR, Zeng H. 2014. A mesoscale connectome of the mouse brain. *Nature*. 508:207-214.
- Oswald MJ, Han Y, Li H, Marashli S, Oglo DN, Ojha B, Naser PV, Gan Z, Kuner R. 2022. Cholinergic basal forebrain nucleus of Meynert regulates chronic pain-like behavior via modulation of the prefrontal cortex. *Nat Commun*. 13:5014.
- Pan WJ, Wu G, Li CX, Lin F, Sun J, 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.
- Picciotto MR, Higley MJ, Mineur YS. 2012. Acetylcholine as a neuromodulator: cholinergic signaling shapes nervous system function and behavior. *Neuron*. 76:116-129.
- Pickel VM, Joh TH, Field PM, Becker CG, Reis DJ. 1975. Cellular localization of tyrosine hydroxylase by immunohistochemistry. *J Histochem Cytochem*. 23:1-12.
- Ptito M, Schneider FC, Paulson OB, Kupers R. 2008. Alterations of the visual pathways in congenital blindness. *Exp Brain Res*. 187:41-49.
- Rakic P, Lidow MS. 1995. Distribution and density of monoamine receptors in the primate visual cortex devoid of retinal input from early embryonic stages. *J Neurosci*. 15:2561-2574.
- Rakic P, Suner I, Williams RW. 1991. A novel cytoarchitectonic area induced experimentally within the primate visual cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 88:2083-2087.

- Rossner S, Kues W, Witzemann V, Schliebs R. 1993. Laminar expression of m1-, m3- and m4-muscarinic cholinergic receptor genes in the developing rat visual cortex using in situ hybridization histochemistry. Effect of monocular visual deprivation. *Int J Dev Neurosci.* 11:369-378.
- Rossner S, Schliebs R, Bigl V. 1994. Ibotenic acid lesion of nucleus basalis magnocellularis differentially affects cholinergic, glutamatergic and GABAergic markers in cortical rat brain regions. *Brain Res.* 668:85-99.
- Salcedo E, Tran T, Ly X, Lopez R, Barbica C, Restrepo D, Vijayaraghavan S. 2011. Activity-dependent changes in cholinergic innervation of the mouse olfactory bulb. *PLoS One.* 6:e25441.
- Schmidt RH, Bhatnagar RK. 1979. Assessment of the effects of neonatal subcutaneous 6-hydroxydopamine on noradrenergic and dopaminergic innervation of the cerebral cortex. *Brain Res.* 166:309-319.
- Schmitz C, Hof PR. 2005. Design-based stereology in neuroscience. *Neuroscience.* 130:813-831.
- Seol GH, Ziburkus J, Huang S, Song L, Kim IT, Takamiya K, Huganir RL, Lee HK, Kirkwood A. 2007. Neuromodulators control the polarity of spike-timing-dependent synaptic plasticity. *Neuron.* 55:919-929.
- Shu N, Liu Y, Li J, Li Y, Yu C, Jiang T. 2009. Altered anatomical network in early blindness revealed by diffusion tensor tractography. *PLoS One.* 4:e7228.
- Siciliano R, Fontanesi G, Casamenti F, Berardi N, Bagnoli P, Domenici L. 1997. Postnatal development of functional properties of visual cortical cells in rats with excitotoxic lesions of basal forebrain cholinergic neurons. *Vis Neurosci.* 14:111-123.
- Sillito AM. 1983. Plasticity in the visual cortex. *Nature.* 303:477-478.
- Starlinger I, Niemeyer W. 1981. Do the blind hear better? Investigations on auditory processing in congenital or early acquired blindness. I. Peripheral functions. *Audiology.* 20:503-509.
- Stenevi U, Bjorklund A, Moore RY. 1972. Growth of intact central adrenergic axons in the denervated lateral geniculate body. *Exp Neurol.* 35:290-299.

- Striem-Amit E, Ovadia-Caro S, Caramazza A, Margulies DS, Villringer A, Amedi A. 2015. Functional connectivity of visual cortex in the blind follows retinotopic organization principles. *Brain*. 138:1679-1695.
- Touj S, Gallino D, Chakravarty MM, Bronchti G, Piche M. 2021. Structural brain plasticity induced by early blindness. *Eur J Neurosci*. 53:778-795.
- Touj S, Tokunaga R, Al Ain S, Bronchti G, Piche M. 2019. Pain Hypersensitivity is Associated with Increased Amygdala Volume and c-Fos Immunoreactivity in Anophthalmic Mice. *Neuroscience*. 418:37-49.
- Tucker P, Laemle L, Munson A, Kanekar S, Oliver ER, Brown N, Schlecht H, Vetter M, Glaser T. 2001. The eyeless mouse mutation (*ey1*) removes an alternative start codon from the *Rx/rax* homeobox gene. *Genesis*. 31:43-53.
- Ungerstedt U. 1971. Stereotaxic mapping of the monoamine pathways in the rat brain. *Acta Physiol Scand Suppl*. 367:1-48.
- Van Boven RW, Hamilton RH, Kauffman T, Keenan JP, Pascual-Leone A. 2000. Tactile spatial resolution in blind braille readers. *Neurology*. 54:2230-2236.
- Vizuete ML, Steffen V, Machado A, Cano J. 1992. Effects of neonatal enucleation on catecholamine and serotonin turnover and amino acid levels in lateral geniculate nucleus and visual cortex of the adult rat. *Brain Res*. 575:231-237.
- Wang D, Qin W, Liu Y, Zhang Y, Jiang T, Yu C. 2014. Altered resting-state network connectivity in congenital blind. *Hum Brain Mapp*. 35:2573-2581.
- Weaver KE, Richards TL, Saenz M, Petropoulos H, Fine I. 2013. Neurochemical changes within human early blind occipital cortex. *Neuroscience*. 252:222-233.
- West MJ. 2018. Space Balls Revisited: Stereological Estimates of Length With Virtual Isotropic Surface Probes. *Front Neuroanat*. 12:49.

West MJ, Slomianka L, 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.

Wilson DA, Wood JG. 1992. Functional consequences of unilateral olfactory deprivation: time-course and age sensitivity. *Neuroscience.* 49:183-192.

Wu L, Tang Z, Sun X, Feng X, Qian W, Wang J, Jin L. 2013. Metabolic changes in the visual cortex of binocular blindness macaque monkeys: a proton magnetic resonance spectroscopy study. *PLoS One.* 8:e80073.

Yu C, Liu Y, Li J, Zhou Y, Wang K, Tian L, Qin W, Jiang T, Li K. 2008. Altered functional connectivity of primary visual cortex in early blindness. *Hum Brain Mapp.* 29:533-543.

Zaborszky L, Gaykema RP, Swanson DJ, Cullinan WE. 1997. Cortical input to the basal forebrain. *Neuroscience.* 79:1051-1078.

Tableau 1. – Stereological sampling of VAchT labeled axons and varicosities in infralimbic cortex.

| Cases    | $\hat{V}$<br>(mm <sup>3</sup> ) | Axon length |         |                   |          |                                            |            | Varicosities |                                      |         |                                 |                              |      |       |
|----------|---------------------------------|-------------|---------|-------------------|----------|--------------------------------------------|------------|--------------|--------------------------------------|---------|---------------------------------|------------------------------|------|-------|
|          |                                 | $\Sigma Q$  | $1/TSF$ | $\hat{L}$<br>(mm) | CE       | Density<br>$\mu\text{m}/1000\mu\text{m}_3$ | $\Sigma Q$ | $1/TSF$      | $\hat{N}_{var}$<br>( $\times 10^6$ ) | CE      | $\frac{var}{1000\mu\text{m}^3}$ | $\frac{var}{100\mu\text{m}}$ |      |       |
| C57Bl/6J | Sighted                         | GL118       | 0.296   | 182.5             | 14916.27 | 2.7222                                     | 0.08       | 9.21         | 177                                  | 2257.93 | 0.3997                          | 0.09                         | 1.35 | 14.68 |
|          |                                 | GL120       | 0.318   | 229               | 12478.99 | 2.8577                                     | 0.07       | 8.99         | 186                                  | 1911.67 | 0.3556                          | 0.08                         | 1.12 | 12.44 |
|          |                                 | GL154       | 0.287   | 236.5             | 11342.81 | 2.6826                                     | 0.09       | 9.35         | 137                                  | 1741.25 | 0.2386                          | 0.11                         | 0.83 | 8.89  |
|          |                                 | GL155       | 0.375   | 303.0             | 13641.64 | 4.1334                                     | 0.08       | 11.04        | 256                                  | 2144.63 | 0.5490                          | 0.07                         | 1.37 | 13.28 |
|          | Enucleated                      | GL127       | 0.299   | 301.5             | 11994.02 | 3.6162                                     | 0.07       | 12.10        | 156                                  | 1733.36 | 0.2704                          | 0.08                         | 0.90 | 7.48  |
|          |                                 | GL131       | 0.339   | 248.0             | 13613.37 | 3.3761                                     | 0.07       | 9.95         | 185                                  | 2012.18 | 0.3723                          | 0.07                         | 1.10 | 11.03 |
|          |                                 | GL132       | 0.319   | 273.5             | 11994.88 | 3.2806                                     | 0.07       | 10.27        | 163                                  | 1781.38 | 0.2904                          | 0.09                         | 0.91 | 8.85  |
|          |                                 | GL133       | 0.312   | 262.0             | 13079.77 | 3.4269                                     | 0.08       | 10.98        | 189                                  | 1975.62 | 0.3734                          | 0.08                         | 1.20 | 10.90 |
| ZRDBA    | Sighted                         | GL139       | 0.310   | 285.0             | 12168.48 | 3.4680                                     | 0.12       | 11.17        | 166                                  | 1849.38 | 0.3070                          | 0.09                         | 0.99 | 8.85  |
|          |                                 | GL145       | 0.285   | 249.5             | 11246.74 | 2.8061                                     | 0.08       | 9.84         | 176                                  | 1796.57 | 0.3162                          | 0.13                         | 1.14 | 11.27 |
|          |                                 | GL160       | 0.306   | 260.5             | 9504.35  | 2.4759                                     | 0.07       | 8.10         | 177                                  | 1390.19 | 0.2461                          | 0.08                         | 0.77 | 9.94  |
|          |                                 | GL165       | 0.285   | 235.5             | 12829.71 | 3.0214                                     | 0.07       | 10.60        | 152                                  | 2027.50 | 0.3082                          | 0.1                          | 1.08 | 10.20 |
|          | Enucleated                      | GL140       | 0.309   | 195.0             | 12338.50 | 2.4060                                     | 0.09       | 7.80         | 199                                  | 1941.87 | 0.3864                          | 0.08                         | 1.25 | 16.06 |
|          |                                 | GL141       | 0.292   | 249.5             | 11460.39 | 2.8594                                     | 0.08       | 9.80         | 177                                  | 1641.82 | 0.2906                          | 0.12                         | 1.00 | 10.16 |
|          |                                 | GL179       | 0.301   | 232.5             | 13163.02 | 3.0604                                     | 0.08       | 10.18        | 152                                  | 2038.35 | 0.3098                          | 0.09                         | 1.03 | 10.12 |
|          | Anophtalmic                     | GL159       | 0.293   | 283.0             | 11108.78 | 3.1438                                     | 0.08       | 10.73        | 200                                  | 1663.07 | 0.3326                          | 0.07                         | 1.13 | 10.58 |
|          |                                 | GL166       | 0.317   | 307.0             | 10236.86 | 3.1427                                     | 0.06       | 9.90         | 242                                  | 1606.67 | 0.3888                          | 0.07                         | 1.23 | 12.37 |
|          |                                 | GL300       | 0.314   | 296.0             | 11055.02 | 3.2723                                     | 0.08       | 10.43        | 233                                  | 1698.75 | 0.3958                          | 0.1                          | 1.26 | 12.10 |
|          |                                 | GL301       | 0.273   | 305.5             | 11415.96 | 3.4876                                     | 0.08       | 12.78        | 240                                  | 1744.27 | 0.4186                          | 0.09                         | 1.53 | 12.00 |

Tableau 2. – Stereological sampling of VAchT labeled axons and varicosities in prelimbic cortex.

| Cases    | $\hat{V}$<br>(mm <sup>3</sup> ) | Axon length |         |                   |          |                                            |            | Varicosities |                                         |         |                                 |                              |       |       |
|----------|---------------------------------|-------------|---------|-------------------|----------|--------------------------------------------|------------|--------------|-----------------------------------------|---------|---------------------------------|------------------------------|-------|-------|
|          |                                 | $\Sigma Q$  | $1/TSF$ | $\hat{L}$<br>(mm) | CE       | Density<br>$\mu\text{m}/1000\mu\text{m}_3$ | $\Sigma Q$ | $1/TSF$      | $\hat{N}_{var}$<br>(X 10 <sup>6</sup> ) | CE      | $\frac{var}{1000\mu\text{m}^3}$ | $\frac{var}{100\mu\text{m}}$ |       |       |
| C57Bl/6J | Sighted                         | GL118       | 0.515   | 182.0             | 29102.35 | 5.2966                                     | 0.08       | 10.29        | 162                                     | 4571.99 | 0.7407                          | 0.08                         | 1.44  | 13.98 |
|          |                                 | GL120       | 0.540   | 253.5             | 22703.91 | 5.7554                                     | 0.07       | 10.66        | 219                                     | 3598.53 | 0.7881                          | 0.08                         | 1.46  | 13.69 |
|          |                                 | GL154       | 0.524   | 205.5             | 20466.80 | 4.2059                                     | 0.07       | 8.02         | 160                                     | 3217.50 | 0.5148                          | 0.09                         | 0.98  | 12.24 |
|          |                                 | GL155       | 0.586   | 225.5             | 24850.30 | 5.6037                                     | 0.09       | 9.57         | 233                                     | 3859.57 | 0.8993                          | 0.08                         | 1.42  | 16.05 |
|          | Enucleated                      | GL127       | 0.518   | 326.5             | 18766.24 | 6.1272                                     | 0.09       | 11.82        | 165                                     | 3110.69 | 0.5133                          | 0.09                         | 0.99  | 8.38  |
|          |                                 | GL131       | 0.598   | 297.0             | 24023.11 | 7.1349                                     | 0.08       | 11.94        | 288                                     | 3815.29 | 1.0988                          | 0.07                         | 1.84  | 15.40 |
|          |                                 | GL132       | 0.489   | 282.5             | 22416.00 | 6.3325                                     | 0.07       | 12.95        | 180                                     | 3416.93 | 0.6150                          | 0.09                         | 1.08  | 9.71  |
|          |                                 | GL133       | 0.526   | 296.0             | 23497.63 | 6.9553                                     | 0.08       | 13.22        | 231                                     | 3582.93 | 0.8277                          | 0.10                         | 1.57  | 11.90 |
| ZRDBA    | Sighted                         | GL139       | 0.540   | 252.5             | 21842.78 | 5.5153                                     | 0.09       | 10.21        | 147                                     | 3439.80 | 0.5057                          | 0.11                         | 0.94  | 9.17  |
|          |                                 | GL145       | 0.497   | 271.5             | 20611.82 | 5.5961                                     | 0.07       | 11.26        | 190                                     | 3181.27 | 0.6044                          | 0.08                         | 1.22  | 10.80 |
|          |                                 | GL160       | 0.538   | 277.0             | 17719.93 | 4.9084                                     | 0.07       | 9.12         | 213                                     | 2468.33 | 0.5258                          | 0.09                         | 0.94  | 10.71 |
|          |                                 | GL165       | 0.538   | 239.0             | 22364.33 | 5.3451                                     | 0.08       | 9.93         | 135                                     | 3560.75 | 0.4807                          | 0.09                         | 0.89  | 8.99  |
|          | Enucleated                      | GL140       | 0.543   | 227.0             | 22883.79 | 5.1946                                     | 0.07       | 9.57         | 203                                     | 3555.49 | 0.7218                          | 0.08                         | 1.33  | 13.89 |
|          |                                 | GL141       | 0.499   | 253.0             | 21504.07 | 5.4405                                     | 0.07       | 10.91        | 158                                     | 2979.58 | 0.4708                          | 0.10                         | 0.94  | 8.65  |
|          |                                 | GL179       | 0.543   | 232.0             | 24025.00 | 5.5738                                     | 0.08       | 10.26        | 173                                     | 3895.06 | 0.6738                          | 0.09                         | 1.24  | 12.09 |
|          | Anophtalmic                     | GL159       | 0.531   | 301.5             | 20264.88 | 6.1099                                     | 0.07       | 11.51        | 202                                     | 3115.31 | 0.6293                          | 0.08                         | 1.18  | 10.30 |
|          |                                 | GL166       | 0.532   | 284.0             | 19416.27 | 5.5142                                     | 0.08       | 10.36        | 176                                     | 3094.03 | 0.5445                          | 0.09                         | 1.02  | 9.88  |
|          |                                 | GL300       | 0.498   | 262.5             | 20984.53 | 5.5084                                     | 0.08       | 11.05        | 246                                     | 3408.83 | 0.8386                          | 0.12                         | 1.68  | 15.22 |
|          | GL301                           | 0.419       | 240.0   | 21499.81          | 5.1600   | 0.08                                       | 12.32      | 244          | 3170.15                                 | 0.7735  | 0.07                            | 1.50                         | 14.99 |       |

Tableau 3. – Stereological sampling of VAchT labeled axons and varicosities in primary visual cortex.

|          |              | Axon length                     |            |         |                   |         |                                            |            | Varicosities |                                      |        |                                 |                              |       |
|----------|--------------|---------------------------------|------------|---------|-------------------|---------|--------------------------------------------|------------|--------------|--------------------------------------|--------|---------------------------------|------------------------------|-------|
| Case     |              | $\hat{V}$<br>(mm <sup>3</sup> ) | $\Sigma Q$ | $1/TSF$ | $\hat{L}$<br>(mm) | CE      | Density<br>$\mu\text{m}/1000\mu\text{m}_3$ | $\Sigma Q$ | $1/TSF$      | $\hat{N}_{var}$<br>( $\times 10^6$ ) | CE     | $\frac{var}{1000\mu\text{m}^3}$ | $\frac{var}{100\mu\text{m}}$ |       |
| C57Bl/6J | Sighted      | GL118                           | 2.334      | 253     | 85960.08          | 21.7479 | 0.07                                       | 9.32       | 196          | 13691.87                             | 2.6836 | 0.09                            | 1.15                         | 12.34 |
|          |              | GL120                           | 2.059      | 262     | 81592.13          | 21.3771 | 0.09                                       | 10.38      | 240          | 12545.18                             | 3.0108 | 0.1                             | 1.46                         | 14.08 |
|          |              | GL154                           | 2.079      | 281     | 70539.80          | 19.8217 | 0.07                                       | 9.53       | 205          | 11890.41                             | 2.4375 | 0.11                            | 1.05                         | 12.30 |
|          |              | GL155                           | 2.018      | 312     | 84618.27          | 26.4009 | 0.06                                       | 13.08      | 208          | 12367.78                             | 2.5725 | 0.08                            | 1.27                         | 9.74  |
|          | Enucleated   | GL127                           | 2.101      | 402.5   | 71703.77          | 28.8608 | 0.06                                       | 13.74      | 477          | 7632.38                              | 3.6406 | 0.1                             | 1.73                         | 12.61 |
|          |              | GL131                           | 1.875      | 289     | 83713.81          | 24.1933 | 0.08                                       | 12.90      | 211          | 12676.46                             | 2.6747 | 0.09                            | 1.43                         | 11.06 |
|          |              | GL132                           | 1.612      | 320     | 74893.11          | 23.9658 | 0.07                                       | 14.86      | 316          | 10387.04                             | 3.2823 | 0.07                            | 2.04                         | 13.70 |
|          |              | GL133                           | 1.852      | 287.5   | 83462.73          | 23.9955 | 0.08                                       | 12.96      | 217          | 12832.69                             | 2.7847 | 0.1                             | 1.50                         | 11.61 |
| ZRDBA    | Sighted      | GL139                           | 2.072      | 262.5   | 74414.02          | 19.5337 | 0.09                                       | 9.43       | 224          | 11253.77                             | 2.5208 | 0.09                            | 1.22                         | 12.91 |
|          |              | GL145                           | 2.076      | 394     | 64752.14          | 25.5123 | 0.06                                       | 12.29      | 431          | 8183.94                              | 3.5273 | 0.08                            | 1.64                         | 13.83 |
|          |              | GL160                           | 2.276      | 254     | 61573.55          | 15.6397 | 0.1                                        | 6.87       | 326          | 6654.10                              | 2.1692 | 0.09                            | 1.24                         | 13.87 |
|          |              | GL165                           | 1.876      | 233.5   | 75263.08          | 17.5739 | 0.1                                        | 9.37       | 155          | 11577.10                             | 1.7945 | 0.12                            | 0.96                         | 10.21 |
|          | Enucleated   | GL140                           | 1.711      | 235     | 75959.57          | 17.8505 | 0.08                                       | 10.43      | 197          | 11666.31                             | 2.2983 | 0.09                            | 1.34                         | 12.88 |
|          |              | GL141                           | 1.722      | 313     | 65529.04          | 20.5106 | 0.09                                       | 11.91      | 286          | 7264.01                              | 2.0775 | 0.14                            | 1.32                         | 10.13 |
|          |              | GL179                           | 1.859      | 256.5   | 82119.04          | 21.0635 | 0.08                                       | 11.33      | 179          | 13037.65                             | 2.3337 | 0.12                            | 1.26                         | 11.08 |
|          | Anophthalmic | GL159                           | 1.788      | 384.5   | 69458.54          | 26.7068 | 0.07                                       | 14.94      | 280          | 10187.42                             | 2.8525 | 0.08                            | 1.48                         | 10.68 |
|          |              | GL166                           | 1.836      | 420.5   | 67489.57          | 28.3794 | 0.09                                       | 15.46      | 324          | 8147.83                              | 2.6399 | 0.08                            | 1.56                         | 9.30  |
|          |              | GL300                           | 1.994      | 343.5   | 79492.51          | 27.3057 | 0.07                                       | 13.69      | 253          | 12928.02                             | 3.2708 | 0.1                             | 1.64                         | 11.98 |
|          |              | GL301                           | 1.605      | 297     | 73886.64          | 21.9443 | 0.1                                        | 13.68      | 237          | 11752.25                             | 2.7853 | 0.08                            | 1.46                         | 12.69 |

Tableau 4. – Stereological sampling of TH labeled axons and varicosities in infralimbic cortex.

| Cases    |             | $\hat{V}$<br>(mm <sup>3</sup> ) | Axon length |         |                   |        |                                      | Varicosities |         |                                      |        |                           |                        |       |
|----------|-------------|---------------------------------|-------------|---------|-------------------|--------|--------------------------------------|--------------|---------|--------------------------------------|--------|---------------------------|------------------------|-------|
|          |             |                                 | $\Sigma Q$  | $1/TSF$ | $\hat{L}$<br>(mm) | CE     | Density<br>$\mu m/1000$<br>$\mu m^3$ | $\Sigma Q$   | $1/TSF$ | $\hat{N}_{var}$<br>( $\times 10^6$ ) | CE     | $\frac{var}{1000\mu m^3}$ | $\frac{var}{100\mu m}$ |       |
| C57Bl/6J | Sighted     | GL118                           | 0.134       | 92.5    | 12107.81          | 1.1200 | 0.16                                 | 8.38         | 72      | 3170.66                              | 0.2283 | 0.16                      | 0.98                   | 20.38 |
|          |             | GL120                           | 0.279       | 250.5   | 10409.28          | 2.6075 | 0.09                                 | 9.34         | 154     | 1607.76                              | 0.2476 | 0.11                      | 0.84                   | 9.50  |
|          |             | GL154                           | 0.302       | 278.0   | 9184.96           | 2.5534 | 0.08                                 | 8.46         | 154     | $\frac{1506}{\Sigma Q.18}$           | 0.2320 | 0.09                      | 0.77                   | 9.08  |
|          |             | GL155                           | 0.287       | 184.0   | 12916.50          | 2.3766 | 0.07                                 | 8.28         | 150     | 1921.70                              | 0.2883 | 0.09                      | 1.11                   | 12.13 |
|          | Enucleated  | GL127                           | 0.324       | 203.5   | 13184.13          | 2.6830 | 0.07                                 | 8.27         | 109     | 2056.10                              | 0.2241 | 0.1                       | 0.69                   | 8.35  |
|          |             | GL131                           | 0.339       | 222.5   | 13768.44          | 3.0635 | 0.07                                 | 9.03         | 142     | 1951.31                              | 0.2771 | 0.08                      | 0.82                   | 9.04  |
|          |             | GL132                           | 0.319       | 272.0   | 9845.26           | 2.6779 | 0.07                                 | 8.39         | 220     | 1373.87                              | 0.3023 | 0.08                      | 0.95                   | 11.29 |
|          |             | GL133                           | 0.308       | 230.0   | 11481.57          | 2.6408 | 0.10                                 | 8.58         | 177     | 1732.95                              | 0.3067 | 0.10                      | 1.00                   | 11.62 |
| ZRDBA    | Sighted     | GL139                           | 0.310       | 259.0   | 12137.95          | 3.1437 | 0.13                                 | 10.13        | 208     | 1922.73                              | 0.3999 | 0.13                      | 1.29                   | 12.72 |
|          |             | GL145                           | 0.270       | 273.0   | 11095.02          | 3.0289 | 0.06                                 | 11.23        | 225     | 1612.92                              | 0.3629 | 0.07                      | 1.12                   | 11.98 |
|          |             | GL160                           | 0.318       | 296.5   | 10283.85          | 3.0492 | 0.07                                 | 9.60         | 243     | 1277.64                              | 0.3105 | 0.08                      | 0.92                   | 10.18 |
|          |             | GL165                           | 0.285       | 204.0   | 13711.78          | 2.7972 | 0.07                                 | 9.82         | 125     | 2133.02                              | 0.2666 | 0.09                      | 0.94                   | 9.53  |
|          | Enu.        | GL141                           | 0.336       | 202.0   | 12201.09          | 2.4646 | 0.10                                 | 7.34         | 164     | 1854.72                              | 0.3042 | 0.08                      | 0.99                   | 12.34 |
|          |             | GL179                           | 0.301       | 177.0   | 14140.98          | 2.5030 | 0.08                                 | 8.33         | 122     | 2149.94                              | 0.2623 | 0.10                      | 0.87                   | 10.48 |
|          | Anophtalmic | GL159                           | 0.261       | 225.5   | 9848.49           | 2.2208 | 0.09                                 | 8.50         | 203     | 1463.88                              | 0.2972 | 0.09                      | 1.01                   | 13.38 |
|          |             | GL166                           | 0.317       | 316.5   | 8583.81           | 2.7168 | 0.06                                 | 8.56         | 207     | 1372.83                              | 0.2842 | 0.11                      | 0.83                   | 10.46 |
|          |             | GL300                           | 0.314       | 273.0   | 11601.16          | 3.1671 | 0.08                                 | 10.09        | 222     | 1827.92                              | 0.4058 | 0.08                      | 1.29                   | 12.81 |
|          |             | GL301                           | 0.305       | 197.5   | 12021.27          | 2.3742 | 0.14                                 | 7.78         | 157     | 1719.80                              | 0.2700 | 0.14                      | 0.99                   | 11.37 |



Tableau 5. – Stereological sampling of TH labeled axons and varicosities in prelimbic cortex.

| Cases    |             | $\hat{V}$<br>(mm <sup>3</sup> ) |            |         |                   |        |                                            |            |         |                                      |        |                                 |                              |       |
|----------|-------------|---------------------------------|------------|---------|-------------------|--------|--------------------------------------------|------------|---------|--------------------------------------|--------|---------------------------------|------------------------------|-------|
|          |             |                                 | $\Sigma Q$ | $1/TSF$ | $\hat{L}$<br>(mm) | CE     | Density<br>$\mu\text{m}/1000\mu\text{m}^3$ | $\Sigma Q$ | $1/TSF$ | $\hat{N}_{var}$<br>( $\times 10^6$ ) | CE     | $\frac{var}{1000\mu\text{m}^3}$ | $\frac{var}{100\mu\text{m}}$ |       |
| C57Bl/6J | Sighted     | GL118                           | 0.515      | 194.5   | 22420.18          | 4.3607 | 0.09                                       | 8.48       | 127     | 3366.35                              | 0.4275 | 0.09                            | 0.90                         | 9.80  |
|          |             | GL120                           | 0.580      | 328.5   | 17376.35          | 5.7081 | 0.06                                       | 9.85       | 187     | 2821.78                              | 0.5277 | 0.10                            | 0.91                         | 9.24  |
|          |             | GL154                           | 0.599      | 337.0   | 16264.92          | 5.4813 | 0.06                                       | 9.16       | 203     | 2610.75                              | 0.5300 | 0.10                            | 1.00                         | 9.67  |
|          |             | GL155                           | 0.524      | 187.5   | 21872.44          | 4.1011 | 0.08                                       | 7.82       | 127     | 3555.04                              | 0.4515 | 0.09                            | 0.86                         | 11.01 |
|          | Enucleated  | GL127                           | 0.520      | 182.5   | 23161.99          | 4.2271 | 0.09                                       | 8.13       | 119     | 3636.00                              | 0.4327 | 0.11                            | 0.83                         | 10.24 |
|          |             | GL131                           | 0.598      | 241.5   | 24877.65          | 6.0080 | 0.08                                       | 10.05      | 137     | 3878.14                              | 0.5313 | 0.09                            | 0.89                         | 8.84  |
|          |             | GL132                           | 0.570      | 315.5   | 15887.78          | 5.0126 | 0.09                                       | 8.79       | 229     | 2470.11                              | 0.5657 | 0.07                            | 0.99                         | 11.28 |
|          |             | GL133                           | 0.564      | 229.0   | 20038.76          | 4.5889 | 0.07                                       | 8.14       | 168     | 3081.86                              | 0.5178 | 0.08                            | 0.92                         | 11.28 |
| ZRDBA    | Sighted     | GL139                           | 0.540      | 260.5   | 22306.46          | 5.8108 | 0.08                                       | 10.75      | 186     | 3312.93                              | 0.6162 | 0.11                            | 1.14                         | 10.60 |
|          |             | GL145                           | 0.456      | 341.0   | 19718.91          | 6.7241 | 0.08                                       | 14.76      | 258     | 2976.79                              | 0.7680 | 0.08                            | 1.38                         | 11.42 |
|          |             | GL160                           | 0.559      | 317.5   | 18318.93          | 5.8163 | 0.08                                       | 10.41      | 242     | 2404.31                              | 0.5818 | 0.08                            | 0.88                         | 10.00 |
|          |             | GL165                           | 0.538      | 238.5   | 24147.32          | 5.7591 | 0.08                                       | 10.70      | 140     | 3630.59                              | 0.5083 | 0.09                            | 0.94                         | 8.83  |
|          | Enu.        | GL141                           | 0.543      | 191.0   | 22749.91          | 4.3452 | 0.09                                       | 8.00       | 130     | 3393.85                              | 0.4412 | 0.1                             | 0.81                         | 10.15 |
|          |             | GL179                           | 0.510      | 182.0   | 24832.66          | 4.5195 | 0.12                                       | 8.86       | 110     | 3848.57                              | 0.4233 | 0.12                            | 0.83                         | 9.37  |
|          | Anophtalmic | GL159                           | 0.515      | 252.5   | 17609.84          | 4.4465 | 0.08                                       | 8.64       | 146     | 2414.22                              | 0.3525 | 0.09                            | 0.66                         | 7.93  |
|          |             | GL166                           | 0.532      | 279.5   | 17218.42          | 4.8125 | 0.08                                       | 9.04       | 209     | 2596.20                              | 0.5426 | 0.08                            | 1.02                         | 11.27 |
|          |             | GL300                           | 0.498      | 242.5   | 21411.79          | 5.1924 | 0.09                                       | 10.42      | 156     | 3249.89                              | 0.5070 | 0.11                            | 1.02                         | 9.76  |
|          |             | GL301                           | 0.480      | 214.0   | 20890.60          | 4.4706 | 0.09                                       | 9.31       | 164     | 3265.91                              | 0.5356 | 0.08                            | 1.04                         | 11.98 |

Tableau 6. – Stereological sampling of TH labeled axons and varicosities in primary visual cortex.

| Cases    |              | $\hat{V}$<br>(mm <sup>3</sup> ) | Axon length |         |                   |        |                                            | Varicosities |         |                                      |        |                                 |                              |       |
|----------|--------------|---------------------------------|-------------|---------|-------------------|--------|--------------------------------------------|--------------|---------|--------------------------------------|--------|---------------------------------|------------------------------|-------|
|          |              |                                 | $\Sigma Q$  | $1/TSF$ | $\hat{L}$<br>(mm) | CE     | Density<br>$\mu\text{m}/1000\mu\text{m}^3$ | $\Sigma Q$   | $1/TSF$ | $\hat{N}_{var}$<br>( $\times 10^6$ ) | CE     | $\frac{var}{1000\mu\text{m}^3}$ | $\frac{var}{100\mu\text{m}}$ |       |
| C57Bl/6J | Sighted      | GL118                           | 0.515       | 194.5   | 22420.18          | 4.3607 | 0.09                                       | 8.48         | 127     | 3366.35                              | 0.4275 | 0.09                            | 0.90                         | 9.80  |
|          |              | GL120                           | 0.580       | 328.5   | 17376.35          | 5.7081 | 0.06                                       | 9.85         | 187     | 2821.78                              | 0.5277 | 0.1                             | 0.91                         | 9.24  |
|          |              | GL154                           | 0.599       | 337     | 16264.92          | 5.4813 | 0.06                                       | 9.16         | 203     | 2610.75                              | 0.5300 | 0.1                             | 1.00                         | 9.67  |
|          |              | GL155                           | 0.524       | 187.5   | 21872.44          | 4.1011 | 0.08                                       | 7.82         | 127     | 3555.04                              | 0.4515 | 0.09                            | 0.86                         | 11.01 |
|          | Enucleated   | GL127                           | 0.520       | 182.5   | 23161.99          | 4.2271 | 0.09                                       | 8.13         | 119     | 3636.00                              | 0.4327 | 0.11                            | 0.83                         | 10.24 |
|          |              | GL131                           | 0.598       | 241.5   | 24877.65          | 6.0080 | 0.08                                       | 10.05        | 137     | 3878.14                              | 0.5313 | 0.09                            | 0.89                         | 8.84  |
|          |              | GL132                           | 0.570       | 315.5   | 15887.78          | 5.0126 | 0.09                                       | 8.79         | 229     | 2470.11                              | 0.5657 | 0.07                            | 0.99                         | 11.28 |
|          |              | GL133                           | 0.564       | 229     | 20038.76          | 4.5889 | 0.07                                       | 8.14         | 168     | 3081.86                              | 0.5178 | 0.08                            | 0.92                         | 11.28 |
| ZRDBA    | Sighted      | GL139                           | 0.540       | 260.5   | 22306.46          | 5.8108 | 0.08                                       | 10.75        | 186     | 3312.93                              | 0.6162 | 0.11                            | 1.14                         | 10.60 |
|          |              | GL145                           | 0.456       | 341     | 19718.91          | 6.7241 | 0.08                                       | 14.76        | 258     | 2976.79                              | 0.7680 | 0.08                            | 1.38                         | 11.42 |
|          |              | GL160                           | 0.559       | 317.5   | 18318.93          | 5.8163 | 0.08                                       | 10.41        | 242     | 2404.31                              | 0.5818 | 0.08                            | 0.88                         | 10.00 |
|          |              | GL165                           | 0.538       | 238.5   | 24147.32          | 5.7591 | 0.08                                       | 10.70        | 140     | 3630.59                              | 0.5083 | 0.09                            | 0.94                         | 8.83  |
|          | Enu.         | GL141                           | 0.543       | 191     | 22749.91          | 4.3452 | 0.09                                       | 8.00         | 130     | 3393.85                              | 0.4412 | 0.1                             | 0.81                         | 10.15 |
|          |              | GL179                           | 0.510       | 182     | 24832.66          | 4.5195 | 0.12                                       | 8.86         | 110     | 3848.57                              | 0.4233 | 0.12                            | 0.83                         | 9.37  |
|          | Anophthalmic | GL159                           | 0.515       | 252.5   | 17609.84          | 4.4465 | 0.08                                       | 8.64         | 146     | 2414.22                              | 0.3525 | 0.09                            | 0.66                         | 7.93  |
|          |              | GL166                           | 0.532       | 279.5   | 17218.42          | 4.8125 | 0.08                                       | 9.04         | 209     | 2596.20                              | 0.5426 | 0.08                            | 1.02                         | 11.27 |
|          |              | GL300                           | 0.498       | 242.5   | 21411.79          | 5.1924 | 0.09                                       | 10.42        | 156     | 3249.89                              | 0.5070 | 0.11                            | 1.02                         | 9.76  |
|          |              | GL301                           | 0.480       | 214     | 20890.60          | 4.4706 | 0.09                                       | 9.31         | 164     | 3265.91                              | 0.5356 | 0.08                            | 1.04                         | 11.98 |



## Chapitre 7 : Discussion générale

### 7.1. Originalité et pertinence de la thèse

Cette thèse aborde l'influence de l'expérience et des entrées visuelles précoces sur l'établissement des réseaux de connectivité cérébrale, ainsi que les conséquences de leur absence sur le développement et l'organisation fonctionnelle du cortex. Ce travail apporte une contribution significative dans ce domaine en combinant des mesures fonctionnelles pan-neuronales et populations spécifiques, visant à caractériser les réseaux de connectivité corticale, avec la quantification des afférences neuromodulatrices dans des régions corticales clés. Cette approche méthodologique a permis d'explorer les principes fondamentaux de la plasticité du cortex privé précocement de la vision et les mécanismes qui favorisent le recrutement intermodal des aires visuelles. L'originalité de ce travail repose sur trois innovations conceptuelles et méthodologiques, il permet :

- i. **Une approche globale et directe de l'activité néocorticale :** Cette thèse aborde la plasticité cérébrale à l'échelle du réseau néocortical complet, en s'appuyant sur des mesures directes de l'activité neuronale obtenues par imagerie calcique mésoscopique. L'enregistrement de l'activité spontanée pan neuronale, ainsi que celle des populations excitatrices et inhibitrices, permet d'examiner la coordination fonctionnelle intrinsèque du cortex dans selon des statuts visuels distincts. En comparant ces dynamiques dans des modèles voyants et de cécité précoce, cette approche révèle comment la perte précoce de la vision modifie la structure fonctionnelle du néocortex dans son ensemble, bien au-delà des aires visuelles primaires.
- ii. **De distinguer les contributions développementales de la vision prénatale et postnatale :** L'étude conjointe de l'anophtalmie congénitale et de l'énucléation néonatale permet de différencier les effets des vagues spontanées rétinienne prénatales de l'expérience sensorielle postnatale sur la maturation des réseaux corticaux. Cette distinction met en lumière le rôle instructif des signaux visuels intrinsèques dans l'organisation fonctionnelle du cortex et ses altérations en absence de vision.
- iii. **De relier les niveaux mésoscopique et microscopique de la plasticité :** En comparant des approches d'imagerie mésoscopique pan-neuronale et population spécifique avec une

analyse microscopique de la stéréologie neuromodulatrice, cette thèse relie les réseaux fonctionnels de grande échelle à leurs fondements cellulaires et neurochimiques. Cette intégration multiniveau permet de comprendre comment les ajustements neurochimiques soutiennent la plasticité observée au niveau des réseaux corticaux.

Ce travail de recherche novateur dans le champ des neurosciences du développement et de la réhabilitation sensorielle offre un cadre de compréhension unifié du phénomène de la réorganisation intermodale observé chez les individus atteints de privation sensorielle précoce et jette les bases d'une neurobiologie translationnelle de la plasticité, essentielle au développement des thérapies de restauration visuelle.

Au cours des dernières décennies, de nombreuses approches innovantes ont été développées pour restaurer la vision chez les individus atteints de cécité ou de pathologies visuelles dégénératives. Les progrès en biotechnologie, en génie tissulaire et en neurotechnologie ont permis l'émergence de traitement prometteur pour permettre la restauration de la capacité visuelle, tels que la thérapie génique, la transplantation de cellules souches, l'optogénétique, la bio-impression ou encore l'implantation de dispositifs bioniques corticaux et rétiniens (Menon & Vijayavenkataraman, 2022). Ces technologies visent à rétablir une perception visuelle fonctionnelle en remplaçant ou en contournant les photorécepteurs dégénérés, ou encore en stimulant directement les circuits corticaux visuels.

Bien que certaines de ces approches soient encore à un stade expérimental, plusieurs ont désormais atteint un niveau de succès permettant l'application clinique. Les essais cliniques récents en thérapie génique (Jacobson *et al.*, 2012) et en transplantation de cellules souches (Schwartz *et al.*, 2015) ont démontré des améliorations significatives des facultés visuelles chez certains patients aveugles. Parallèlement, des dispositifs bioniques rétiniens (da Cruz *et al.*, 2016) et des transductions de protéines optogéniques (Sahel *et al.*, 2021) ont atteint des niveaux de sécurité et d'efficacité suffisants pour envisager une utilisation élargie. Cette convergence entre neurobiologie et ingénierie biomédicale permet désormais de faire passer la restauration visuelle du domaine expérimental à une réalité thérapeutique tangible.

Cependant, la vaste majorité de ces études ont été réalisées chez des individus atteints d'une cécité acquise tardivement, c'est-à-dire après la période critique du développement visuel. Ces

patients ont donc bénéficié de l'activité rétinienne spontanée prénatale (Ackman et al., 2012) et d'une exposition visuelle durant la maturation corticale (Hensch, 2005a). Cela suggère que leur circuiterie visuelle possède déjà une architecture fonctionnelle avant la perte sensorielle, et que les améliorations observées post-traitement pourraient reposer sur ces circuits matures toujours présents. Toutefois, dans les cas de cécité congénitale ou de privation sensorielle précoce, l'absence prolongée de stimulation visuelle pendant les étapes critiques de la maturation du cortex visuel entraîne des altérations structurelles et fonctionnelles profondes, qui sont souvent irréversibles, même après la restauration de la vision (Hölig *et al.*, 2023). Les études issues de la chirurgie du strabisme montrent que les bénéfices fonctionnels demeurent plus marqués lorsque la pathologie apparaît après la période critique de l'enfance, plutôt qu'en cas de strabisme infantile (Kushner, 2018). Ces observations soulignent l'importance de l'état de plasticité du réseau cortical dans le succès des interventions de rétablissement des capacités visuelles.

Dans ce contexte, les modèles animaux de privation visuelle précoce offrent un cadre expérimental unique pour comprendre les mécanismes neurobiologiques susceptibles de limiter ou de favoriser la restauration de la fonction visuelle. La cécité précoce, en particulier, constitue un modèle d'exploration privilégié de la capacité du cerveau à remodeler ses réseaux corticaux en l'absence d'entrée visuelle. Chez ces individus, le cortex visuel privé de stimulation ne reste pas inactif, il semble plutôt recruté par des modalités sensorielles persistantes, comme l'audition et le toucher, et participe au traitement et à l'intégration de l'information cognitive supérieure (Bedny, 2017; Collignon et al., 2009; Kanjlia et al., 2016). Ce phénomène de plasticité intermodale démontre la résilience du cortex sensoriel et son potentiel de réaffectation fonctionnelle.

Comprendre ces mécanismes de réorganisation corticale est essentiel pour maximiser l'efficacité des thérapies émergentes de restauration sensorielle. En effet, ces interventions cliniques doivent être envisagées non seulement en prenant en compte le rétablissement des capacités fonctionnelles des récepteurs sensoriels, mais également la potentialisation de la plasticité corticale et le développement de protocole de neuro-réadaptation ciblé à la nature de la perte visuelle. Nous explorons dans la présente thèse, à travers des modèles murins d'anophtalmie et d'énucléation néonatale, les dynamiques fonctionnelles et neuromodulateur qui régissent l'organisation fonctionnelle observée dans un cortex privé de vision.

## **7.2. Retour sur les objectifs**

Cette thèse s'inscrit dans une démarche visant à comprendre les mécanismes de la plasticité corticale induite par une privation visuelle précoce, qu'elle soit congénitale ou acquise. Elle repose sur principaux objectifs complémentaires :

- i. Distinguer les principes organisationnels de la connectivité fonctionnelle corticale en absence ou en perte précoce de vision, à partir de mesures directes d'activité neuronale.
- ii. Caractériser les mécanismes de la plasticité du réseau de connectivité au repos, à travers l'analyse mésoscopique dissociée des populations neuronales excitatrices et inhibitrices.
- iii. Évaluer l'impact du manque d'activité visuelle précoce sur le développement des afférences corticales neuromodulatrices cholinergique et catécholaminergique.

Ces trois objectifs permettent d'appréhender la plasticité du réseau de connectivité fonctionnelle corticale d'individu privé de vision selon une logique intégrée, reliant les dynamiques fonctionnelles globales, les signatures populationnelles et les ajustements neurochimiques qui en résultent.

### **7.2.1. Objectif 1: Plasticité mésoscopique des réseaux fonctionnels corticaux**

Le premier objectif de cette thèse visait à caractériser la réorganisation macroscopique de la connectivité fonctionnelle corticale induite par la privation visuelle précoce, en tenant compte du degré de maturation du système visuel au moment de la perte sensorielle (Chapitre 3 et 4). La littérature décrit en effet le développement du système visuel comme un processus hiérarchique et séquentiel. Il débute par l'établissement de patrons endogènes guidés par des gradients moléculaires (Cadwell et al., 2019), se poursuit par une phase d'activité rétinienne spontanée prénatale essentielle à la mise en place des projections thalamocorticales (Ackman et al., 2012), puis s'achève avec la stabilisation des circuits corticaux dépendante de l'expérience sensorielle postnatale (Hensch, 2005a).

Afin de dissocier le rôle relatif de ces étapes sur l'organisation des réseaux corticaux, nous avons comparé la circuiterie fonctionnelle et structurale chez des souris de la lignée ZRDBA, qui présente trois statuts visuels contrastés : (i) des souris voyantes, (ii) des souris énucléées

bilatéralement à la naissance et (iii) des souris anophtalmes congénitales dépourvues de globe oculaire. Ce design expérimental permet de distinguer l'effet de l'absence d'expérience visuelle postnatale (énucléation) de celui de la suppression complète de l'activité rétinienne prénatale (anophtalmie).

Pour assurer la comparabilité avec la littérature scientifique et confirmer la translation de nos observations, ces analyses ont été étendues à la lignée C57Bl/6J, modèle de référence en neurosciences visuelles, incluant également des groupes (iv) voyants et (v) énucléés à la naissance. Ce double modèle (ZRDBA et C57Bl/6J) offre ainsi un cadre d'analyse robuste pour explorer la plasticité de la connectivité fonctionnelle et structurelle selon la temporalité de la privation sensorielle et le fond génétique.

#### **7.2.1.1. Altération de la connectivité fonctionnelle dans des modèles de cécité précoce**

Les analyses d'imagerie calcique à large champ présentées dans les chapitres 3 et 4 de cette thèse démontrent que la privation visuelle précoce entraîne une réorganisation systématique de la connectivité fonctionnelle corticale chez la souris exprimant le rapporteur calcique sous le contrôle du promoteur pan-neuronal ubiquitaire hSyn. L'utilisation de ce promoteur constitue un choix méthodologique essentiel, car il permet de mesurer l'activité de l'ensemble des populations neuronales corticales sans distinction de type cellulaire, facilitant ainsi une comparaison directe entre les effets de la cécité précoce observés chez le modèle murin et les altérations rapportées par l'IRM chez l'humain.

Cette réorganisation ne correspond pas à une perte globale d'intégration cérébrale, mais plutôt à une redistribution des connexions fonctionnelles entre les régions sensorielles, associatives et multimodales. Le réseau cortical conserve sa cohérence globale tout en présentant une augmentation de l'intégration intermodulaire, traduite par l'augmentation globale du coefficient de participation et de la diminution du nombre de modules observé dans les réseaux de connectivité des aveugles précoces. Plus spécifiquement, la cécité précoce s'accompagne d'un affaiblissement des interactions entre les aires visuelles primaire et latérales avec les autres cortex sensoriels, parallèlement à une augmentation de la connectivité fonctionnelle entre les aires visuelles médiales et les cortex somatosensoriels et associatifs, qui sont également plus étroitement intégrés au sein du réseau cortical.



### 7.2.1.2. Altérations au sein du cortex visuel primaire

Dans V1, la perte d'afférences visuelles génère une reconfiguration de la connectivité fonctionnelle. Chez les souris aveugles précoces, on observe une diminution marquée et reproductible entre les individus de la connectivité intrahémisphérique entre V1 et les cortex somatosensoriels et auditifs primaires. Cette redistribution reflète un phénomène déjà rapporté chez les humains aveugles précoces, où V1 se découple des aires sensorielles primaires et se reconnecte préférentiellement à des régions multimodales (Abboud & Cohen, 2019; Bauer et al., 2017; Bedny et al., 2011; Burton et al., 2014).

Sur le plan fonctionnel, cette reconfiguration s'accompagne d'un recrutement de V1 par des stimuli non visuels, notamment tactiles et auditifs (Bedny et al., 2011; Chabot et al., 2007; Sadato et al., 1996; van der Heijden et al., 2020; Weeks et al., 2000). Malgré cela, les altérations de la connectivité structurelle de V1 chez ces individus semblent plutôt modestes (Charbonneau et al., 2012; Henschke, Oelschlegel, et al., 2018), des études ont même décrit une diminution notable des connexions entre V1 et les cortex sensoriels épargnés (Bock & Fine, 2014; Shu et al., 2009). Ces observations suggèrent que le recrutement hétéromodal observé dans V1 serait probablement médié par la préservation et la potentialisation de projections corticocorticales préexistantes (Petrus et al., 2014; Petrus et al., 2015; Theoret et al., 2004).

Chez la souris, la majorité des projections cortico-corticales descendantes vers V1 proviennent des HVAs et du cortex rétrosplénial (Morimoto et al., 2021; Oh et al., 2014). Nos expérimentations de traçage à l'aide du traceur viral rabique conditionnel (en préparation pour publication, voir Fig.), ont mis en évidence que ces HVAs reçoivent des projections corticales issues d'aires non visuelles distinctes et qu'elles transmettent à leur tour ces informations à V1 via des connexions monosynaptiques. Ces projections descendantes des HVAs vers V1 semblent conservées après l'énucléation (Laramée et al., 2011), suggérant que la privation visuelle n'altère pas leur structure de base et que ces circuits monosynaptiques pourraient être impliqués dans le recrutement hétéromodal de V1. Dans cette perspective, nos résultats soutiennent l'hypothèse d'une plasticité contrainte par la connectivité anatomique préexistante (Bedny, 2017; Saccone et al., 2024), selon laquelle la réorganisation fonctionnelle observée découle principalement de la redirection de circuits corticaux déjà établis, plutôt que de la formation de nouvelles voies de communication (Qin & Yu, 2013).

### 7.2.1.3. Remodelage spécifique des voies visuelles : asymétrie ventrale–dorsale

La privation visuelle précoce entraîne une reconfiguration asymétrique de l'organisation fonctionnelle et structurelle du système visuel. Elle affecte à la fois la connectivité et l'importance relative des aires au sein du réseau cortical. Dans nos analyses, la voie ventrale, qui comprend les aires visuelles latérales (LM, AL, RL), présente une réduction marquée de sa connectivité fonctionnelle et une diminution de son influence nodale, traduisant une perte de rôle intégratif au sein du réseau global. À l'inverse, la voie dorsale/médiale (A, AM, PM) conserve ou renforce, sa connectivité avec les cortex associatifs et sensorimoteurs, tout en gagnant en centralité structurelle. Ces résultats indiquent que la privation visuelle n'altère pas uniquement les flux d'information, mais reconfigure la hiérarchie et la distribution des rôles fonctionnels au sein du système visuel. Ce schéma correspond aux observations chez l'humain aveugle congénital, où les régions occipito-temporales ventrales se réorganisent structurellement, alors que les territoires occipito-pariétaux dorsaux conservent leurs fonctions spatiales et sensorielles (Bonino et al., 2008; Qin et al., 2013; Reisle et al., 2016; Striem-Amit et al., 2012). De plus, des analyses de connectivité fonctionnelle ont montré que la connectivité intra voie visuelle est préservée, voire renforcée, tandis que la connectivité entre les voies ventrale et dorsale est significativement réduite chez les individus aveugles précoces, renforçant l'idée d'une spécialisation fonctionnelle accrue et différentielle entre ces deux systèmes (Heine et al., 2015).

Ces différences peuvent s'expliquer par l'organisation du noyau latéral postérieur, homologue du pulvinar chez le primate. Les sous-régions postérieures du LP, alimentées par le collicule supérieur, projettent vers les aires visuelles latérales, formant une voie tecto-thalamus-corticale abolie par la perte de signal visuel (Bennett et al., 2019; Leow et al., 2022; Zhou et al., 2017). À l'inverse, les sous-régions antérieures et médiales reçoivent des entrées corticothalamiques associatives (Bennett et al., 2019; Roth et al., 2016) et se projettent préférentiellement vers les HVAs médiales, soutenant que ces aires médiales possèdent une prédisposition multisensorielle supérieure par la potentialisation de cette boucle cortico-LP-corticale intégrative. Ainsi, les HVAs médiales deviennent des nœuds d'intégration multimodale exploitant les signaux non visuels pour maintenir la cohésion du réseau, tandis que les HVAs latérales, dépendantes du drive sensoriel colliculaire et géniculaire, s'effondrent fonctionnellement (Beltramo & Scanziani, 2019; Tohmi et al., 2014). Ce déséquilibre illustre une reconfiguration

hiérarchique du système visuel, favorisant la conservation des circuits visuels de la voie dorsale et associatifs face à la privation sensorielle.

#### **7.2.1.4. Intégration des cortex non visuels et régions associatives**

En parallèle des altérations observées dans les aires visuelles, les cortex somatosensoriels, pariétaux postérieurs (PPC) et rétrosplénial présentent une augmentation marquée de leur influence nodale et structurale, témoignant d'une réorganisation hiérarchique profonde du réseau cortical. Ces régions acquièrent une centralité fonctionnelle accrue, s'imposant comme de véritables hubs intégrateurs au sein du connectome des souris aveugles précoces.

Plus spécifiquement, les régions somatosensorielles lemniscales, montrent une hausse notable de leur influence nodale, reflétant probablement une sollicitation accrue des afférences tactiles et proprioceptives liée à l'usage renforcé des pattes pour l'exploration et la navigation en absence de vision. Des observations comparables ont été rapportées chez l'humain aveugle, où l'augmentation de l'usage tactile entraîne une réorganisation topographique du cortex somatosensoriel (Sterr *et al.*, 1998) particulièrement par une modification de la représentation corporelle de la main (Rakesh Kottu & Lazar, 2025). Ces altérations perceptivo-motrices illustrent comment l'augmentation de l'usage tactile s'accompagne d'une reconfiguration structurelle et fonctionnelle des circuits somatosensoriels.

Le cortex rétrosplénial se distingue également par une augmentation marquée de sa centralité fonctionnelle et structurale, faisant de lui un pivot stratégique de la connectivité corticale réorganisée. Longtemps associé à la navigation spatiale et à la mémoire contextuelle, le RS est aujourd'hui reconnu pour son rôle essentiel dans l'intégration multisensorielle et la coordination intermodale (Alexander *et al.*, 2023; Fournier *et al.*, 2020; Hindley *et al.*, 2014). Dans nos modèles, il apparaît comme un nœud de convergence majeur entre les régions privées de vision et les cortex actifs, notamment somatosensoriels, soutenant la continuité du traitement spatial et contextuel. Ce renforcement appuie l'hypothèse selon laquelle les projections cortico-corticales préexistantes sont réactivées et amplifiées pour maintenir la cohérence fonctionnelle du réseau.

Finalement, les aires du PPC, composé des aires visuelles A, AM et RL, complètent cette architecture en se positionnant comme de véritables interfaces d'intégration multimodale, reliant

les modules somatomoteurs, associatifs et visuels résiduels. Par sa position anatomique stratégique entre les territoires dévolus à la vision, à l'audition et à la somesthésie, le PPC constitue une région multisensorielle capable de médier la convergence des informations sensorielles et motrices (Gilissen et al., 2021). L'augmentation parallèle de son influence nodale et de sa participation intermodulaire, particulièrement marquée dans les aires A et AM, traduit une redistribution hiérarchique du contrôle intégratif vers ces régions à vocation associative. Ce renforcement est cohérent avec le rôle bien établi du PPC dans la navigation spatiale, la planification motrice, l'attention spatiale et la transformation des repères égocentriques en référentiels allocentriques (Whitlock, 2017), confirmant son importance comme hub central de l'intégration sensorimotrice dans le réseau cortical des souris aveugles précoces (Gilissen & Arckens, 2021).

Dans l'ensemble, les résultats présentés dans cette section démontrent que la privation visuelle précoce ne se traduit pas par une désintégration du réseau cortical, mais par une restructuration hiérarchique et fonctionnelle qui préserve l'efficacité globale du traitement de l'information corticale. Cette plasticité se manifeste par une redistribution des rôles intégratifs au sein du connectome: les aires visuelles primaires et latérales perdent leur position centrale, tandis que les aires médiales, somatosensorielles et associatives, comme le PPC et le RS, gagnent en influence nodale et structurale. Ces régions assurent la stabilité et la cohérence du réseau cortical en devenant des pivots de l'intégration multimodale et sensorimotrice.

Les observations issues de nos modèles murins rejoignent ainsi les données obtenues chez l'humain aveugle précoce, où la connectivité intra voie visuelle demeure préservée, mais où la communication inter voie et les liens avec les autres modalités sensorielles sont profondément remaniés (Bonino et al., 2008; Heine et al., 2015; Reislev et al., 2016). Cette convergence inter espèces confirme que la plasticité cérébrale, induite par la perte précoce de la vision, s'appuie principalement sur la réutilisation et la potentialisation de circuits corticaux préexistants, conformément à l'hypothèse de la plasticité contrainte par la connectivité anatomique (Saccone et al., 2024). En redirigeant les flux d'information vers les aires associatives et multisensorielles, le cortex parvient ainsi à maintenir un équilibre fonctionnel et énergétique stable, garantissant la continuité des capacités intégratives malgré la perte d'une entrée sensorielle majeure.

### 7.2.1.5. Anophtalmie vs. Énucléation néonatale

La comparaison entre l'anophtalmie et l'énucléation néonatale met en évidence des différences notables dans la nature et l'ampleur des adaptations corticales et sous-corticales consécutives à la privation visuelle précoce (Chapitre 3). Nos analyses de connectivité fonctionnelle et structurelle révèlent que les souris anophtalmes ZRDBA présente des altérations plus profondes et plus diffuses du réseau cortical que les souris énucléées à la naissance (Voir la discussion générale des objectifs 2 et 3), suggérant que l'absence totale d'activité rétinienne prénatale perturbe plus sévèrement la mise en place des réseaux de connectivité (voir Chapitre 3) et l'influence cholinergique dans V1 (voir Chapitre 5). Ces observations concordent avec celles de Laramée et al. (2014), qui ont montré que l'anophtalmie provoque des perturbations topographiques plus marquées des projections de V1 vers les HVAs comparativement à l'énucléation néonatale. Les travaux de Charbonneau et al. (2012) ont montré que, malgré le maintien de connexions directes entre V1 et les aires sensorielles primaires (auditives, somatosensorielles, cingulaires), leur organisation diffère selon le modèle. Les souris anophtalmes ZRDCT/An présentent une densité accrue d'afférences dans les cortex rétrosplénial, tandis que les C57BL/6J énucléées montrent une réduction des projections somatosensorielles et cingulaires. Les projections thalamiques vers V1 demeurent globalement similaires, bien que la contribution du noyau latéral dorsal (LD) soit plus marquée chez les énucléées et que la répartition des afférences issues des noyaux LP et LD varie selon la souche et la nature de la privation. De plus, cette distinction se reflète également sur le plan fonctionnel, Chabot et al. (2007) ont mis en évidence une dissociation fonctionnelle hétéromodale entre les deux modèles, les souris anophtalmes présentent une activation auditive dans le CGLd et V1, tandis que les souris énucléées manifestent un recrutement prédominant des HVAs, traduisant des modes de plasticité intermodale distincts. Ainsi, l'ensemble de ces résultats suggère que les différences observées entre l'anophtalmie et l'énucléation résultent à la fois de la temporalité de la privation sensorielle et des spécificités génétiques propres aux lignées utilisées, les premières induisant des remaniements structuraux précoces, les secondes modulant la dynamique fonctionnelle de la plasticité corticale.

Les travaux du laboratoire du laboratoire Krubitzer, sur des marsupiaux, offrent un parallèle développemental éclairant sur cette distinction. L'énucléation néonatale chez l'opossum induit une augmentation notable des projections thalamocorticales et corticocorticales impliquant V1,

traduisant une réorganisation structurelle majeure du réseau visuel (Karlen et al., 2006; Karlen & Krubitzer, 2009). Étant donné que les marsupiaux naissent à un stade embryonnaire extrêmement précoce, avant la mise en place des projections rétinothalamiques (Dunn *et al.*, 2001) et donc de l'influence de vague d'activité spontanée rétinienne, ce modèle expérimental s'apparente davantage à celui de l'anophtalmie murine qu'à l'énucléation postnatale classique. Ainsi, les altérations observées dans ce modèle soulignent que l'absence totale d'activité rétinienne endogène favorise une réorganisation structurelle profonde, alors que les réorganisations observées après énucléation néonatale chez les rongeurs semblent plutôt résulter d'une potentialisation des afférences multisensorielles corticocorticales préexistantes.

Il convient toutefois de souligner que, dans ces études, les comparaisons ont été effectuées entre des souris C57BL/6J (voyantes et énucléées) et ZRDCT/An (anophtalmes). Par conséquent, certaines différences rapportées pourraient découler d'effets de lignée génétique plutôt que de la seule nature de la privation visuelle. Cette hypothèse est appuyée par Masse et al. (2014), qui ont montré que l'hybridation entre les lignées C57BL/6J et ZRDCT/An permet d'obtenir, au sein d'un même fond génétique, des individus voyants, énucléés et anophtalmes, permettant ainsi d'isoler les effets spécifiques de la privation sensorielle de ceux liés à la souche. Un effet comparable de la lignée génétique a également été observé dans nos travaux, où les altérations de connectivité fonctionnelle et neuromodulatrices associées à l'énucléation différaient entre les lignées C57BL/6J et ZRDBA. Ces différences suggèrent que les capacités de plasticité corticale varient selon le patrimoine génétique. En effet, Heimel et al. (2008) ont démontré que la lignée C57BL/6J présente une meilleure plasticité de la dominance oculaire que les souris DBA, une lignée parente de nos ZRDBA, ce qui pourrait expliquer la moindre réorganisation induite par l'énucléation néonatale observée chez ces dernières.

Un autre aspect notable de nos résultats est que les modifications de la connectivité fonctionnelle observées chez les C57BL/6J énucléées présentent plusieurs similarités avec celles induites par l'anophtalmie chez les ZRDBA, indiquant que des organisations fonctionnelles comparables peuvent émerger malgré des origines développementales distinctes. Les deux modèles présentent des modifications corticales efficaces comparables, caractérisées par le recrutement des aires visuelles par des modalités sensorielles non visuelles (Chabot et al., 2007), suggérant une

réorganisation fonctionnelle convergente malgré des origines structurelles distinctes (Charbonneau et al., 2012; Laramée et al., 2014).

Chez les anophtalmes, les changements semblent principalement d'origine thalamocorticale, résultant d'une perturbation précoce du développement des afférences issues des noyaux thalamiques. À l'inverse, chez les souris énucléées néonatales, les réorganisations paraissent davantage liées à un renforcement des connexions corticocorticales dans un cortex qui démontre déjà l'aptitude à recevoir l'activité visuelle. Ces connexions sont normalement stabilisées par l'information afférente rétinienne durant la période critique, moment où s'établit la dominance de la modalité visuelle sur les territoires corticaux impliqués dans l'intégration sensorielle visuelle. L'absence de cette activité empêche la consolidation de cette hiérarchie fonctionnelle et favorise le démasquage de projections issues d'autres modalités sensorielles, induisant une redistribution des interactions intermodales au sein du réseau cortical.

Ainsi, l'anophtalmie et l'énucléation néonatale pourraient utiliser des approches distinctes dans leur plasticité: la première favorise une intégration structurelle multisensorielle d'origine sous-corticale, alors que la seconde induit une redistribution inter corticale de la machinerie intégrative. Cette distinction concorde avec les principes du développement cortical, selon lesquels les projections thalamocorticales, guidées par des gradients moléculaires et stabilisés par l'activité des vagues rétiniennes, sont modulées différemment selon le moment de la privation.

### **7.2.2. Objectif 2: Plasticité mésoscopique différenciée des réseaux excitateurs et inhibiteurs**

Le second objectif de cette thèse visait quant à lui à caractériser les mécanismes de la plasticité du réseau de connectivité fonctionnelle au repos, en distinguant les contributions respectives des populations neuronales excitatrices et inhibitrices (voir chapitre 4). À cette fin, une approche d'imagerie fonctionnelle mésoscopique en calcium combinée à une analyse de réseaux fondée sur la théorie des graphes a été utilisée pour explorer la dynamique corticale chez des souris voyantes et énucléées à la naissance. Cette méthodologie a permis de comparer trois réseaux complémentaires, pan-neuronal (hSyn), excitateur (Thy1) et inhibiteur (mDLX), et de comparer les particularités des altérations induites par la privation visuelle précoce à leur réseau fonctionnel cortical. L'objectif était de déterminer si les mécanismes de plasticité mésoscopique reposent sur

une réorganisation uniforme du cortex ou, au contraire, sur des ajustements population-spécifique reflétant la complémentarité fonctionnelle des systèmes excitateurs et inhibiteurs.

L'analyse a révélé que, chez les souris voyantes, les modules fonctionnels présentent une organisation identique entre les trois populations neuronales, témoignant d'une architecture corticale intégrée et équilibrée entre excitation et inhibition. En revanche, chez les souris énucléées précocement, cette organisation commune est altérée de manière différenciée, illustrant la spécificité des mécanismes de plasticité au sein de chaque population. Les réseaux excitateurs présentent une réorganisation (pertes et gains) focalisée autour des aires visuelles, alors que les réseaux inhibiteurs manifestent une plasticité plus distribuée, impliquant plusieurs modules fonctionnels et reflétant la fonction stabilisatrice de cette population. Ces résultats soulignent que la plasticité du réseau fonctionnel repose sur une synergie dynamique entre réorganisations excitatrices et stabilisation inhibitrice, garantissant la résilience fonctionnelle du cortex en l'absence d'afférences visuelles précoces. En comparant les réseaux excitateurs/inhibiteurs avec le réseau pan-neuronal, intégrant l'ensemble des interactions E/I, nos résultats révèlent une plasticité synergique et non linéaire. En fait, les changements observés ne résultent pas d'une sommation directe des effets excitateurs et inhibiteurs, mais traduisent une coopération plus complexe entre ces deux systèmes et dont les bases demeurent inconnues. Cette synergie suggère que la stabilité corticale émerge d'une interaction équilibrée: les altérations plus marquées de la connectivité excitatrice sont compensées par l'ajustement inhibiteur, assurant le maintien de la communication à large échelle et de la temporalité du réseau (Karnani et al., 2016; Okun & Lampl, 2008; Sadeh & Clopath, 2021).

#### **7.2.2.1. Altérations du réseau fonctionnel cortical excitateur**

Selon nos résultats le réseau fonctionnel excitateur est le plus vulnérable à la perte de l'entrée visuelle. La cécité précoce induit une diminution marquée de l'efficacité et de la force globales du réseau, reflétant une altération de l'intégration fonctionnelle des projections glutamatergiques à longue portée (Harris & Shepherd, 2015). Ce déficit traduit la forte dépendance du réseau excitateur à l'expérience sensorielle et souligne son rôle central dans le maintien de la connectivité interrégionale et de l'efficacité corticale globale.



Cette vulnérabilité initiale s'accompagne d'une redistribution topologique de l'influence nodale: l'aire visuelle primaire et les HVAs latérales perdent de leur efficacité, tandis que les HVAs médiales et le cortex rétrosplénial gagnent en influence. Ce basculement reflète une transition d'un modèle dominé par les circuits ascendants visuels vers une architecture fondée sur des voies descendantes et associatives. En d'autres termes, la perte du *drive* visuel favorise le recrutement de circuits hétéromodaux à longue distance capable de maintenir la cohésion du réseau cortical en l'absence d'afférences directes.

Sur le plan mécanistique, ces réorganisations s'accordent avec les modèles de plasticité synaptique hébbienne et homéostatique (Goel & Lee, 2007; Keck et al., 2013; Turrigiano, 2011). La privation visuelle induirait une réduction de l'efficacité des connexions ascendantes sous-stimulées, compensée par un renforcement adaptatif des voies descendantes et associatives. Cette interaction entre plasticité dépendante de l'activité et ajustements homéostatiques du gain synaptique permettrait de préserver la stabilité fonctionnelle tout en réorientant la connectivité vers des circuits alternatifs pertinents.

De précédentes études ont montré que l'inactivation de régions hub excitatrices, telles que le cortex cingulaire antérieur, provoque une chute comparable de l'efficacité et de la modularité fonctionnelle, accompagnée de l'émergence de voies compensatoires impliquant notamment le cortex rétrosplénial (Tu et al., 2021). Bien que notre manipulation ne cible pas directement un hub cortical, le retrait de l'entrée visuelle induit des réorganisations fonctionnelles analogues, suggérant qu'une privation sensorielle peut également perturber la dynamique d'intégration au sein des réseaux excitateurs.

Nos observations rejoignent celles obtenues chez l'humain et l'animal, confirmant que la privation visuelle précoce entraîne une réorganisation profonde des réseaux corticaux. Chez la souris, cette plasticité se traduit par une restructuration intra corticale étendue (Petrus et al., 2015), tandis que les études d'imagerie humaine révèlent une augmentation de la connectivité entre les régions occipitales et les cortex associatifs ou sensorimoteurs chez les aveugles précoces (Bauer et al., 2017; Bock & Fine, 2014; Collignon et al., 2013). La concordance entre ces modèles suggère que les altérations fonctionnelles observées ici reproduisent, à une autre échelle, celles décrites chez l'humain, probablement soutenues par la plasticité des projections excitatrices à longue distance. Ainsi, la dynamique du réseau excitateur apparaît comme un mécanisme conservé de

maintien de l'intégration corticale, reposant sur la redistribution des ressources connectives vers des voies hétéromodales et associatives.

#### **7.2.2.2. Altérations du réseau fonctionnel cortical inhibiteur**

À l'inverse du réseau exciteur, les circuits inhibiteurs présentent une plus grande résilience face à la privation visuelle précoce. Aucun indicateur global d'intégration du réseau (efficacité, modularité, force) ne montre d'altération significative, suggérant une stabilité du réseau inhibiteur à l'échelle corticale. Cette robustesse fonctionnelle concorde avec le rôle de l'inhibition comme régulateur local de la dynamique neuronale, plutôt que comme moteur principal de la communication à large échelle (Avermann et al., 2012; Oswald et al., 2009). Cette stabilité se traduit par le maintien de la composition modulaire du réseau, alors que les modules fonctionnels restent inchangés entre les souris voyantes et les souris privées de vision. Cependant, des modifications apparaissent au niveau des hubs structurels, indiquant une redistribution subtile de l'influence nodale de la population inhibitrice à l'intérieur d'une architecture globale préservée. Contrairement au réseau exciteur, où toutes les altérations de connectivité impliquent des aires visuelles, les changements observés dans le réseau inhibiteur sont plus distribués à travers le cortex, incluant des connexions entre régions sans fonction visuelle directe. Cette dispersion suggère une coordination transmodulaire accrue et un rôle plus global de la population inhibitrice dans l'ajustement de la dynamique corticale.

Parmi ces redistributions, un renforcement sélectif de la connectivité est observé entre les HVAs médiales et les aires fronto-motrices. Cette configuration suggère que les circuits inhibiteurs participent activement à la coordination intermodulaire et à la synchronisation à distance, soutenues par des projections GABAergiques à longue portée, peu nombreuses, mais fonctionnellement significatives (Fu et al., 2014; Melzer et al., 2012), ainsi que sur des interactions monosynaptiques avec des projections glutamatergiques assurant la majeure partie de la communication entre les aires corticales. Ces ajustements reposeraient sur des mécanismes de plasticité inhibitrice spécifique, impliquant la modulation différentielle des sous-types GABAergique PV, SST et VIP (Kuhlman et al., 2013; Tremblay et al., 2016), assurant ainsi le maintien de l'équilibre excitation-inhibition et la stabilité dynamique du réseau mature.

Ainsi, la plasticité inhibitrice ne se traduit pas par une réorganisation massive, mais par un recalibrage fonctionnel sélectif garantissant la stabilité de l'équilibre E/I du réseau fonctionnel global. Le réseau inhibiteur agit donc à la fois comme stabilisateur local et synchronisateur global, limitant la propagation des perturbations tout en soutenant la coordination entre les modules fonctionnels (Froemke, 2015; Isaacson & Scanziani, 2011).

Dans l'ensemble, ces résultats démontrent que la plasticité mésoscopique corticale ne découle pas d'une simple addition des dynamiques excitatrices et inhibitrices, mais d'une interaction synergique et non linéaire entre elles. Les circuits excitateurs expriment une plasticité de réallocation fonctionnelle, démontrant l'amplification fonctionnelle de connexion vers des voies associatives, tandis que les circuits inhibiteurs exercent plutôt une fonction de stabilisation et de régulation, préservant la cohérence et l'équilibre global du réseau.

L'approche mésoscopique déployée ici révèle ainsi le lien entre les ajustements locaux de la connectivité et les principes globaux d'intégration, mettant en évidence la nature distribuée, équilibrée et résiliente de la plasticité corticale à large échelle. Cette complémentarité entre vulnérabilité expérience-dépendante (excitation) et résilience intégrative (inhibition) garantit la continuité de l'intégration corticale malgré la perte d'afférences visuelles. Elle illustre un principe fondamental de la plasticité corticale: la coadaptation dynamique entre excitation et inhibition comme moteur de stabilité et d'adaptation fonctionnelle.

### **7.2.3. Objectif 3: Impact du manque d'activité visuelle précoce sur le développement des afférences neuromodulatrices cholinergiques et catécholaminergiques**

Le troisième objectif de cette thèse visait à caractériser l'impact de la privation visuelle précoce sur la maturation et l'organisation des afférences neuromodulatrices corticales, en se concentrant sur les systèmes cholinergique (marqué par la vAChT) et catécholaminergique (marqué par la TH). L'enjeu était de déterminer dans quelle mesure l'absence d'activité visuelle, qu'elle survienne avant la naissance via les vagues d'activité spontanée rétinienne ou via l'expérience sensorielle survenant lors des périodes critiques du développement postnatal, influence la densité axonale et la distribution des varicosités axonales, indicatrice du potentiel de perfusion neuromodulatrice locale, dans les aires corticales visuelle et préfrontale.

### 7.2.3.1. Plasticité des afférences cholinergiques

Les analyses ont révélé une augmentation significative de la densité des fibres cholinergiques dans le cortex visuel primaire chez les souris aveugles précoces, autant parmi les énucléées que les anophtalmes. Cette densification n'était pas associée à une augmentation du nombre total d'axones, mais d'une quantité constante distribuée dans un volume cortical de V1 réduit. Cette observation suggère donc une augmentation du tonus cholinergique local, corroborant les augmentations de choline corticale et de l'expression du marqueur ChAT rapportées dans les modèles de cécité précoce chez l'animal et l'humain (Fosse *et al.*, 1989; Weaver *et al.*, 2013; Wu *et al.*, 2013).

Sur le plan fonctionnel, ces adaptations pourraient renforcer la modulation cholinergique de l'excitabilité et de la plasticité synaptique dans les circuits corticaux privés d'entrée visuelle, facilitant la compensation par les voies associatives et multimodales. Cette interprétation s'accorde avec les observations d'une connectivité accrue entre le noyau basal de Meynert et le cortex occipital chez les aveugles précoces (Bang *et al.*, 2023), indiquant que l'augmentation de la densité axonale cholinergique dans V1 pourrait refléter une potentialisation des afférences basales en réponse à la privation sensorielle.

Dans le cortex préfrontal, les effets étaient souche-dépendants : une légère augmentation de la densité cholinergique a été observée dans le cortex prélimbique des souris énucléées C57Bl/6J, tandis qu'aucune modification n'était détectée dans le cortex infralimbique. Ces ajustements sélectifs suggèrent que seules certaines subdivisions du cortex préfrontal conservent une sensibilité à la modulation sensorielle de l'innervation cholinergique. Bien que les cortex IL et PL ne soient pas directement impliqués dans le traitement unimodal visuel, ils présentent des connexions réciproques avec les HVAs (Condé *et al.*, 1995; Oh *et al.*, 2014) et envoient des projections vers les neurones cholinergiques du prosencéphale basal (Do *et al.*, 2016). Ainsi, une modulation sensorielle indirecte de ces voies pourrait survenir via des réseaux d'association, reliant la privation visuelle à une réorganisation secondaire de l'innervation cholinergique frontale. Le caractère différentiel de l'impact de la privation visuelle sur l'innervation des régions PL et IL renforce l'idée que seules certaines subdivisions du cortex préfrontal médian demeurent sensibles à la modulation expérience-dépendante des afférences cholinergiques.

### **7.2.3.2. Plasticité des afférences catécholaminergiques**

Les afférences catécholaminergiques, identifiées par la TH, ont montré une stabilité globale dans les deux souches étudiées. Aucune modification significative du nombre total d'axones ou de varicosités n'a été observée ni dans V1 ni dans les régions préfrontales, bien qu'une tendance à l'augmentation de la densité axonale ait été détectée dans le cortex visuel des souris aveugles précoces. Cette tendance est cohérente avec les travaux antérieurs montrant une augmentation des projections du locus coeruleus vers V1 après énucléation néonatale (Nakamura *et al.*, 1984).

Ces résultats indiquent que le système catécholaminergique conserve une organisation robuste face à la privation sensorielle, avec un maintien d'un tonus neuromodulateur fonctionnel. Cette stabilité relative, contrastant avec la réactivité cholinergique, suggère que les afférences dopaminergiques et noradrénergiques participent surtout au contrôle global de la vigilance et de la plasticité corticale, sans remodelage structurel sensoriel-dépendante majeur.

Dans l'ensemble, les résultats mettent en évidence une plasticité sélective des systèmes neuromodulateurs : le système cholinergique présente de légères altérations en réponse à la perte d'activité visuelle, se traduisant par une densification axonale locale et une augmentation probable du tonus cortical, tandis que le système catécholaminergique demeure structurellement stable, maintenant la continuité du support neuromodulateur global.

Cette dissociation souligne la complémentarité fonctionnelle entre les deux systèmes : l'adaptation cholinergique soutient la plasticité synaptique et la réorganisation intracorticale, alors que la stabilité catécholaminergique contribue au maintien de la cohérence neuromodulatrice et à la régulation à large échelle de la dynamique corticale.

### **Modèle intégré de la plasticité corticale en absence précoce de vision**

Les résultats de cette thèse permettent de proposer un modèle intégré de la plasticité corticale en réponse à une privation visuelle précoce. L'organisation fonctionnelle du cortex résulte de l'interaction entre la structure anatomique du connectome, la régulation de l'efficacité synaptique, la dynamique E/I et la modulation neuromodulatrice. Lors d'une atteinte sensorielle précoce, ces dimensions ne conduisent pas à la formation de nouveaux circuits, mais à une

modulation hiérarchiquement contrainte de la connectivité existante selon les cadres imposés par la structure des projections et la maturation développementale.

L'activité spontanée rétinienne, présente avant la naissance, joue un rôle déterminant dans l'organisation initiale des projections thalamo-corticales et prépare la différenciation fonctionnelle des aires visuelles. En son absence, comme dans le cas de l'anophtalmie, ces projections ascendantes sont vraisemblablement plus altérées, leur organisation n'étant pas encore consolidée au moment de la privation. À l'inverse, dans le contexte d'une énucléation néonatale, ces projections sont déjà établies lors de la perte du récepteur sensoriel, limitant leur remaniement direct. Dans ce modèle, les ajustements concernent les projections cortico-corticales et les projections descendantes, dont la maturation dépend étroitement de l'expérience sensorielle postnatale. Dans les deux conditions, la perte d'activité afférente visuelle entraîne une réorganisation hiérarchique comparable: les HVAs latérales perdent leur intégration, tandis que les HVAs médiales, le PPC et le RS acquièrent une centralité fonctionnelle accrue.

L'analyse de la dynamique E/I révèle que la plasticité corticale s'exprime selon des modalités différentielles. Les réseaux excitateurs présentent des altérations ciblées, concentrées sur les aires visuelles où l'entrée sensorielle fragilise la connectivité à longue portée. En revanche, la connectivité inhibitrice manifeste des ajustements plus diffus, redistribuant la coordination intermodulaire ce qui aura pour effet de préserver la stabilité et la cohérence du réseau global. Cette asymétrie reflète également leur trajectoire développementale distincte, le réseau inhibiteur, qui se met en place plus tardivement au cours de la maturation corticale, s'organise principalement en fonction des entrées sensorielles persistantes plutôt qu'en réponse directe à la modalité perdue. Ainsi, en l'absence d'activité visuelle, l'inhibition se structure autour des modalités préservées, soutenant leur intégration renforcée et la stabilité du réseau cortical global. La plasticité mésoscopique ne repose donc pas sur un déséquilibre, mais sur une adaptation dynamique entre désinhibition locale et recalibrage global de la synchronisation inhibitrice.

Cet ajustement est amplifié dans V1 par l'augmentation du tonus cholinergique, qui peut moduler le gain synaptique et abaisser localement les seuils d'excitabilité. L'activation de boucles de désinhibition favorise alors la potentialisation des afférences descendantes hétéromodales ou multisensorielles, soutenant sa résilience fonctionnelle. Les informations multisensorielles participant au recrutement de V1 pourraient transiter par les HVAs médiales (A, AM, PM), dont la

connectivité fonctionnelle avec V1 demeure préservée après la privation visuelle précoce. Ces régions se distinguent par leurs vastes afférences cortico-corticales issues des cortex associatifs et sensoriels (pariétal, somatosensoriel, cingulaire et rétrosplénial) et par leurs boucles cortico-thalamo-corticales impliquant le noyau latéral postérieur du thalamus. Alimentées par des signaux non visuels, ces voies assurent la transmission de flux sensoriels alternatifs vers les aires visuelles médiales, qui relaient ensuite cette information vers V1. La réorganisation corticale observée ne se traduit donc pas par la création de nouveaux circuits, mais par une redistribution contrainte et fonctionnellement efficiente du flux d'information à travers les voies médiales préexistantes.

Finalement, la conservation de la connectivité fonctionnelle à travers les voies visuelles s'inscrit dans le cadre de l'hypothèse du cortex pluripotent, selon laquelle les circuits corticaux de haut niveau conservent une organisation computationnelle stable, indépendante de la modalité sensorielle des entrées. Le fait que ces aires spécialisées restent fortement liées suggère que la privation visuelle précoce ne supprime pas les fonctions propres aux voies ventrale et dorsale, mais modifie la nature des signaux traités, ainsi la voie ventrale maintient sa prédisposition pour l'analyse de l'identité des stimuli, tandis que la voie dorsale conserve sa spécialisation spatiale et sensorimotrice.

L'ensemble de ces résultats soutiennent une conception hiérarchique et structuralement contrainte de la plasticité corticale, où la structure anatomique fixe les limites de la réorganisation, la dynamique E/I en assure la stabilité fonctionnelle, et la neuromodulation ajuste la sensibilité et la synchronie des réseaux. La plasticité observée correspond à un processus émergent et distribué, façonné par l'interaction entre structure, activité et régulation. Ce cadre offre une base conceptuelle pour comprendre la persistance des fonctions perceptives et cognitives dans la cécité précoce, et oriente vers une approche de la réhabilitation sensorielle centrée sur la réactivation coordonnée des dynamiques corticales et neuromodulatrices, plutôt que sur la seule restauration périphérique.

### **7.3. Limites et perspectives**

Comme tout travail expérimental, cette thèse comporte des limites techniques et conceptuelles qu'il convient de reconnaître pour situer la portée de ses conclusions. Celles-ci concernent principalement les modèles expérimentaux, les méthodes d'acquisition et d'analyse, et l'interprétation fonctionnelle des données.

### 7.3.1. Limites méthodologiques

Premièrement, les modèles murins utilisés permettent un contrôle précis de la nature et du moment de la privation visuelle, tout en offrant un accès à des outils génétiques et des mesures à haute résolution spatiale et temporelle. Néanmoins, des différences interspécifiques subsistent qui pourraient affecter la transposition de ces découvertes vers l'humain, par exemple le modèle murin démontre une proportion accrue de fibres rétino-thalamiques décussées (Seabrook et al., 2017), un réseau cortical plus densément connecté (Ypma & Bullmore, 2016), une hiérarchie visuelle plus condensée (Harris et al., 2019) et une taille relative de V1 plus petite que chez les humains. Ces divergences limitent la transposition directe des résultats, bien que les principes mécanistiques observés dans les travaux réalisés pour cette thèse, connectivité intermodale sensorielle, équilibre E/I, plasticité intermodale, modulation cholinergique, soient hautement conservés.

Deuxièmement, l'imagerie calcique à large champ constitue un outil puissant pour appréhender la dynamique corticale à une échelle intégrée, mais elle présente également plusieurs limites méthodologiques importantes. D'une part, cette approche ne permet pas une résolution unitaire des neurones, le signal mesuré correspond à une fluorescence diffuse, résultant de l'activation concertée d'ensembles cellulaires plutôt que d'unités individuelles. D'autre part, son champ d'observation se restreint aux couches superficielles du cortex, excluant les contributions des structures plus profondes. Enfin, bien que sa fréquence d'acquisition soit optimisée pour l'étude des dynamiques lentes caractéristiques de l'état de repos, elle ne permet pas d'explorer les échanges synaptiques rapides ni les bandes de fréquences plus élevées associées à la transmission fine de l'information. Ces limites soulignent la nécessité de combiner cette approche mésoscopique avec des méthodes complémentaires telles que l'électrophysiologie multi unités, la photométrie ou l'imagerie calcique biphotonique, qui permettraient d'accéder à la microdynamique neuronale et synaptique. Maintenant que certaines régions corticales se révèlent particulièrement altérées par la privation sensorielle précoce, il serait pertinent d'examiner leurs microcircuits locaux, en portant une attention spécifique à l'activité des différentes populations neuronales et à la nature de leurs afférences synaptiques, notamment en distinguant les contributions corticocorticales et thalamo-corticales, afin de relier la plasticité mésoscopique observée à ses fondements cellulaires.

Troisièmement, les quantifications stéréologiques réalisées sur des coupes sériées couvrant l'ensemble du cerveau ont permis de caractériser, avec une résolution microscopique, les réseaux



cholinergiques et catécholaminergiques. Bien que cette approche fournisse une description anatomique robuste, elle ne renseigne pas sur la libération effective des neuromodulateurs ni sur la dynamique fonctionnelle locale. Les variations observées doivent ainsi être interprétées comme des indices de potentiel d'ajustement plutôt que comme des mesures directes d'activité tonique. Ces résultats ouvrent la voie à des investigations complémentaires combinant imagerie optique fonctionnelle et biosenseurs fluorescents, tels que GRAB-ACh, afin de corrélérer directement la densité anatomique mesurée ici avec la dynamique cholinergique *in vivo*. Par ailleurs, puisque l'approche stéréologique adoptée est plutôt exhaustive, l'analyse a été restreinte à trois cortex considérés comme des régions cibles prioritaires pour la détection d'altérations neuromodulatrices par la perte de modalité visuelle précoce. Il serait particulièrement pertinent d'étendre cette exploration aux HVAs médiales et latérales, ainsi qu'au cortex rétrosplénial, où les altérations fonctionnelles observées sont les plus marquées, afin de relier plus finement les réorganisations anatomiques et fonctionnelles des systèmes neuromodulateurs aux dynamiques de plasticité corticale décrites dans cette thèse.

Enfin, l'étude des réseaux fonctionnels au repos par imagerie calcique à large champs offre un aperçu privilégié des principes d'organisation intrinsèque, mais ne permet pas de relier directement ces dynamiques à des performances perceptuelles ou comportementales ou encore à des analyses de causalité. L'intégration de paradigmes sensoriels ou cognitifs au sein d'expériences d'imagerie sur des modèles de cécité précoces permettra de mieux relier les signatures de connectivité aux fonctions corticales effectives.

### **7.3.2. Travaux complémentaires réalisés durant le doctorat**

Parallèlement aux expériences incluses dans le corps de la thèse, plusieurs études complémentaires ont été réalisées et sont actuellement en processus d'analyse et de rédaction pour une publication prochaine. Ces travaux prolongent les questions soulevées ici et élargissent les perspectives sur la plasticité intermodale et la dynamique corticale.

Une première étude explore la réponse du cortex visuel à des stimulations non visuelles (auditives et olfactives, simple, complexe ou naturelle) chez des souris voyantes, énucléées et anophtalmes. L'imagerie calcique des populations pan-neuronales, excitatrices et inhibitrices révèle une amplification marquée des réponses hétéromodales chez les aveugles précoces.

L'application d'une analyse de causalité de Granger sur les séries temporelles permettra de localiser les épices d'activation et de retracer les trajectoires d'activation corticale convergeant vers V1, contribuant ainsi à déchiffrer les circuits de la réorganisation multisensorielle.

Une deuxième étude a permis de mettre au point un modèle de scotome focal réversible, basé sur l'injection intravitreuse d'un vecteur viral exprimant le récepteur inhibiteur hM4Di dans un quadrant rétinien. L'administration orale de deschloroclozapine permet d'inhiber temporairement les cellules ganglionnaires rétiniennes, induisant une cécité transitoire. Ce modèle vise à établir une plate-forme expérimentale pour des études longitudinales, permettant de suivre la dynamique de la plasticité corticale pendant la perte visuelle, puis après la restauration de l'information rétinienne. L'imagerie calcique à large champ a confirmé une réduction focale de l'activité corticale, validant la faisabilité de ce paradigme réversible et non invasif.

Une troisième étude a permis d'examiner l'impact de l'inactivation chimio génétique de la population excitatrice de V1 par expression spécifique de hM4Di. L'imagerie calcique, effectuée à la fois au repos et lors de stimulations visuelles évoquées, documente les effets sur les populations pan-neuronales, excitatrices et inhibitrices. Les analyses visent à révéler les modifications rapides de la connectivité fonctionnelle et de la synchronisation interrégionale, mettant en évidence la plasticité dynamique du réseau mésocortical face à une perturbation transitoire corticale.

Enfin, une quatrième étude a combiné un traçage viral rabique conditionnel afin de cartographier les afférences descendantes vers trois HVAs et d'évaluer leur retransmission monosynaptique vers V1. Les résultats révèlent une spécificité marquée des projections descendantes propres à chaque HVA, mettant en évidence l'hétérogénéité des boucles de rétroaction corticale et la diversité fonctionnelle des voies visuelles de haut niveau. Ces observations ouvrent la voie à une comparaison future entre individus voyants et énucléés, dans le but d'identifier les circuits relais distincts des HVAs médiales et latérales vers V1 et de caractériser les altérations potentielles de ces boucles en contexte de privation visuelle. Dans cette continuité, l'expression chimio génétique d'activateurs hM3Dq dans V1 de souris énucléées a été développée afin de remédier à l'absence d'atlas stéréotaxique fonctionnel pour les modèles aveugles, qui rend difficile la localisation précise des aires visuelles. Cette approche permet d'induire transitoirement une activité contrôlée de V1, servant ainsi de repère fonctionnel interne pour identifier la position des HVAs par imagerie optique. Elle vise à vérifier la persistance éventuelle de l'organisation

rétinotopique et à établir une base de référence fiable pour de futures manipulations anatomiques complexes, comme lors des protocoles de traçage rétrograde conditionnel utilisés chez les animaux voyants. Si cette méthode se révèle efficace, elle constituera une plateforme expérimentale clé pour l'étude comparative des réseaux corticaux visuels en condition de vision normale ou de privation sensorielle précoce.

## Chapitre 8 : Conclusion

Les travaux présentés dans cette thèse apportent une contribution significative à la compréhension des mécanismes mésoscopiques de la plasticité corticale en contexte de privation sensorielle précoce. En articulant l'observation des altérations dans les différentes populations neuronales sur un réseau cortical étendu, nous pouvons proposer une vision intégrée de la réorganisation du cortex visuel privé de vision tôt dans le développement.

Les résultats de l'imagerie calcique pan-neuronale (chapitre 4) révèlent un motif topologique stable de plasticité, marqué par un renforcement des aires visuelles médiales et associatives au détriment des aires visuelles primaires et latérales. Cette redistribution fonctionnelle démontre que la plasticité suit les contraintes structurelles du connectome et résulte de l'interaction entre activité rétinienne prénatale et expérience sensorielle postnatale.

L'imagerie population-spécifique (chapitre 5) met en évidence un rééquilibrage fonctionnel entre excitation et inhibition, traduisant une désinhibition adaptative qui soutient la synchronisation interrégionale sans déstabiliser le réseau. Ce phénomène souligne le rôle central de la balance E/I dans la régulation de la plasticité mésoscopique.

Enfin, l'analyse stéréologique (chapitre 6) révèle un remaniement des projections neuromodulateur cholinergiques des cortex visuel et frontal, suggérant que la plasticité du cortex aveugle s'accompagne d'une modulation du gain cortical et d'une facilitation de la synchronie fonctionnelle.

L'ensemble de ces résultats conduit à un modèle hiérarchique et intégré de la plasticité corticale, dans lequel la réorganisation émerge de l'interaction entre trois composantes complémentaires:

- i. La contrainte structurelle, qui fixe les cadres possibles de réorganisation fonctionnelle.
- ii. L'équilibre dynamique E/I, garantissant la flexibilité du réseau sans perte de stabilité.
- iii. La régulation neuromodulatrice, qui module l'excitabilité et la cohérence des interactions à grande échelle.

Ces trois niveaux exercent des influences complémentaires qui aboutissent à un environnement favorable au remaniement de la connectivité fonctionnelle et de la modulation de la dynamique cellulaire du réseau en absence de vision. Ce modèle ne conçoit plus la plasticité comme un simple processus compensatoire, mais plutôt comme une propriété émergente qui est façonnée par la nature et la dynamique des expériences sensorielles entrantes.

Sur le plan translationnel, cette thèse souligne que la restauration de la vision ne dépend pas seulement de la réparation périphérique, mais aussi de l'état de plasticité du cortex. Les futures interventions, qu'il s'agisse d'implants, d'approches optogénétiques ou de thérapies géniques, devront être accompagnées de protocoles de stimulation neuromodulatrice et de rééducation corticale destinés à réactiver la plasticité fonctionnelle. Des stratégies combinant neuromodulation, désinhibition contrôlée et apprentissage perceptif multimodal pourraient renforcer la réintégration des signaux visuels.

Ainsi, cette thèse contribue à établir les bases d'intégration de la plasticité, où la compréhension des interactions entre connectivité, neuromodulation et équilibre E/I devient essentielle tant pour la science fondamentale que pour l'application clinique en réhabilitation.

En plaçant la plasticité au cœur de l'organisation cérébrale, cette thèse propose un changement de paradigme, elle ne conçoit plus le cortex aveugle comme un territoire réaffecté, mais comme un système intrinsèquement dynamique, capable de redéfinir sa cohérence fonctionnelle face à la privation sensorielle.

## Références bibliographiques

- Abboud, S. et Cohen, L. (2019). Distinctive Interaction Between Cognitive Networks and the Visual Cortex in Early Blind Individuals. *Cereb Cortex*, 29(11), 4725-4742. doi: 10.1093/cercor/bhz006
- Ackman, J. B., Burbridge, T. J. et Crair, M. C. (2012). Retinal waves coordinate patterned activity throughout the developing visual system. *Nature*, 490(7419), 219-225. doi: 10.1038/nature11529
- Ackman, J. B. et Crair, M. C. (2014). Role of emergent neural activity in visual map development. *Curr Opin Neurobiol*, 24(1), 166-175. doi: 10.1016/j.conb.2013.11.011
- Adrien, J., Blanc, G., Buisseret, P., Fregnac, Y., Gary-Bobo, E., Imbert, M., . . . Trotter, Y. (1985). Noradrenaline and functional plasticity in kitten visual cortex: a re-examination. *J Physiol*, 367(1), 73-98. doi: 10.1113/jphysiol.1985.sp015815
- Agetsuma, M., Hamm, J. P., Tao, K., Fujisawa, S. et Yuste, R. (2018). Parvalbumin-Positive Interneurons Regulate Neuronal Ensembles in Visual Cortex. *Cereb Cortex*, 28(5), 1831-1845. doi: 10.1093/cercor/bhx169
- Aguirre, G. K., Datta, R., Benson, N. C., Prasad, S., Jacobson, S. G., Cideciyan, A. V., . . . Gennatas, E. D. (2016). Patterns of Individual Variation in Visual Pathway Structure and Function in the Sighted and Blind. *PLOS ONE*, 11(11), e0164677. doi: 10.1371/journal.pone.0164677
- Akrouh, A. et Kerschensteiner, D. (2013). Intersecting circuits generate precisely patterned retinal waves. *Neuron*, 79(2), 322-334. doi: 10.1016/j.neuron.2013.05.012
- Aleman, A., Rutten, G. J., Sitskoorn, M. M., Dautzenberg, G. et Ramsey, N. F. (2001). Activation of striate cortex in the absence of visual stimulation: an fMRI study of synesthesia. *NeuroReport*, 12(13), 2827-2830. doi: 10.1097/00001756-200109170-00015

- Alexander, A. S., Place, R., Starrett, M. J., Chrastil, E. R. et Nitz, D. A. (2023). Rethinking retrosplenial cortex: Perspectives and predictions. *Neuron*, 111(2), 150-175. doi: 10.1016/j.neuron.2022.11.006
- Allen, E. A., Damaraju, E., Plis, S. M., Erhardt, E. B., Eichele, T. et Calhoun, V. D. (2014). Tracking whole-brain connectivity dynamics in the resting state. *Cereb Cortex*, 24(3), 663-676. doi: 10.1093/cercor/bhs352
- Amedi, A., Floel, A., Knecht, S., Zohary, E. et Cohen, L. G. (2004). Transcranial magnetic stimulation of the occipital pole interferes with verbal processing in blind subjects. *Nat Neurosci*, 7(11), 1266-1270. doi: 10.1038/nm1328
- Andelin, A. K., Olavarria, J. F., Fine, I., Taber, E. N., Schwartz, D., Kroenke, C. D. et Stevens, A. A. (2018). The Effect of Onset Age of Visual Deprivation on Visual Cortex Surface Area Across-Species. *Cerebral Cortex*, 29(10), 4321-4333. doi: 10.1093/cercor/bhy315
- Andermann, M. L., Kerlin, A. M., Roumis, D. K., Glickfeld, L. L. et Reid, R. C. (2011). Functional Specialization of Mouse Higher Visual Cortical Areas. *Neuron*, 72(6), 10.1016/j.neuron.2011.1011.1013. doi: 10.1016/j.neuron.2011.11.013
- Andersen, R. A. (1997). Neural mechanisms of visual motion perception in primates. *Neuron*, 18(6), 865-872. doi: 10.1016/s0896-6273(00)80326-8
- Anderson, S., Mione, M., Yun, K. et Rubenstein, J. L. (1999). Differential origins of neocortical projection and local circuit neurons: role of Dlx genes in neocortical interneuronogenesis. *Cereb Cortex*, 9(6), 646-654. doi: 10.1093/cercor/9.6.646
- Anton-Bolanos, N., Sempere-Ferrandez, A., Guillamon-Vivancos, T., Martini, F. J., Perez-Saiz, L., Gezelius, H., . . . Lopez-Bendito, G. (2019). Prenatal activity from thalamic neurons governs the emergence of functional cortical maps in mice. *Science*, 364(6444), 987-990. doi: 10.1126/science.aav7617
- Araneda, R., Renier, L. A., Rombaux, P., Cuevas, I. et De Volder, A. G. (2016). Cortical Plasticity and Olfactory Function in Early Blindness. *Front Syst Neurosci*, 10, 75. doi: 10.3389/fnsys.2016.00075

- Arvidsson, U., Riedl, M., Elde, R. et Meister, B. (1997). Vesicular acetylcholine transporter (VACht) protein: A novel and unique marker for cholinergic neurons in the central and peripheral nervous systems. *Journal of Comparative Neurology*, 378(4), 454-467. doi: [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9861\(19970224\)378:4<454::AID-CNE2>3.0.CO;2-1](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9861(19970224)378:4<454::AID-CNE2>3.0.CO;2-1)
- Assimacopoulos, S., Kao, T., Issa, N. P. et Grove, E. A. (2012). Fibroblast growth factor 8 organizes the neocortical area map and regulates sensory map topography. *J Neurosci*, 32(21), 7191-7201. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0071-12.2012
- Aston-Jones, G. et Cohen, J. D. (2005). Adaptive gain and the role of the locus coeruleus-norepinephrine system in optimal performance. *J Comp Neurol*, 493(1), 99-110. doi: 10.1002/cne.20723
- Avalos, A. M., Labra, C. V., Quest, A. F. et Leyton, L. (2002). Signaling triggered by Thy-1 interaction with beta 3 integrin on astrocytes is an essential step towards unraveling neuronal Thy-1 function. *Biol Res*, 35(2), 231-238. doi: 10.4067/s0716-97602002000200015
- Avermann, M., Tömm, C., Mateo, C., Gerstner, W. et Petersen, C. C. H. (2012). Microcircuits of excitatory and inhibitory neurons in layer 2/3 of mouse barrel cortex. *Journal of Neurophysiology*, 107(11), 3116-3134. doi: 10.1152/jn.00917.2011
- Baker, H., Morel, K., Stone, D. M. et Maruniak, J. A. (1993). Adult naris closure profoundly reduces tyrosine hydroxylase expression in mouse olfactory bulb. *Brain Res*, 614(1-2), 109-116. doi: 10.1016/0006-8993(93)91023-1
- Bang, J. W., Chan, R. W., Parra, C., Murphy, M. C., Schuman, J. S., Nau, A. C. et Chan, K. C. (2023). Diverging patterns of plasticity in the nucleus basalis of Meynert in early- and late-onset blindness. *Brain Commun*, 5(2), fcad119. doi: 10.1093/braincomms/fcad119
- Bansal, A., Singer, J. H., Hwang, B. J., Xu, W., Beaudet, A. et Feller, M. B. (2000). Mice lacking specific nicotinic acetylcholine receptor subunits exhibit dramatically altered spontaneous activity patterns and reveal a limited role for retinal waves in forming ON and OFF circuits



- in the inner retina. *J Neurosci*, 20(20), 7672-7681. doi: 10.1523/JNEUROSCI.20-20-07672.2000
- Bansal, M., Kumar, A. et Yella, V. R. (2014). Role of DNA sequence based structural features of promoters in transcription initiation and gene expression. *Curr Opin Struct Biol*, 25, 77-85. doi: 10.1016/j.sbi.2014.01.007
- Barker, T. H. et Hagood, J. S. (2009). Getting a grip on Thy-1 signaling. *Biochim Biophys Acta*, 1793(5), 921-923. doi: 10.1016/j.bbamcr.2008.10.004
- Barnes, S. J., Keller, G. B. et Keck, T. (2022). Homeostatic regulation through strengthening of neuronal network-correlated synaptic inputs. *Elife*, 11, e81958. doi: 10.7554/eLife.81958
- Barone, P., Lacassagne, L. et Kral, A. (2013). Reorganization of the connectivity of cortical field DZ in congenitally deaf cat. *PLOS ONE*, 8(4), e60093. doi: 10.1371/journal.pone.0060093
- Bastos, A. M., Usrey, W. M., Adams, R. A., Mangun, G. R., Fries, P. et Friston, K. J. (2012). Canonical microcircuits for predictive coding. *Neuron*, 76(4), 695-711. doi: 10.1016/j.neuron.2012.10.038
- Bauer, C. M., Hirsch, G. V., Zajac, L., Koo, B. B., Collignon, O. et Merabet, L. B. (2017). Multimodal MR-imaging reveals large-scale structural and functional connectivity changes in profound early blindness. *PLOS ONE*, 12(3), e0173064. doi: 10.1371/journal.pone.0173064
- Bavelier, D. et Neville, H. J. (2002). Cross-modal plasticity: where and how? *Nat Rev Neurosci*, 3(6), 443-452. doi: 10.1038/nrn848
- Bear, M. F. et Singer, W. (1986). Modulation of visual cortical plasticity by acetylcholine and noradrenaline. *Nature*, 320(6058), 172-176. doi: 10.1038/320172a0
- Bedny, M. (2017). Evidence from Blindness for a Cognitively Pluripotent Cortex. *Trends in cognitive sciences*, 21(9), 637-648. doi: 10.1016/j.tics.2017.06.003

- Bedny, M., Pascual-Leone, A., Dodell-Feder, D., Fedorenko, E. et Saxe, R. (2011). Language processing in the occipital cortex of congenitally blind adults. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 108(11), 4429-4434. doi: 10.1073/pnas.1014818108
- Beltramo, R. et Scanziani, M. (2019). A collicular visual cortex: Neocortical space for an ancient midbrain visual structure. *Science*, 363(6422), 64-69. doi: doi:10.1126/science.aau7052
- Benevento, L. A., Bakkum, B. W., Port, J. D. et Cohen, R. S. (1992). The effects of dark-rearing on the electrophysiology of the rat visual cortex. *Brain Res*, 572(1-2), 198-207. doi: 10.1016/0006-8993(92)90470-t
- Bennett, C., Gale, S. D., Garrett, M. E., Newton, M. L., Callaway, E. M., Murphy, G. J. et Olsen, S. R. (2019). Higher-Order Thalamic Circuits Channel Parallel Streams of Visual Information in Mice. *Neuron*, 102(2), 477-492.e475. doi: 10.1016/j.neuron.2019.02.010
- Bernard, A., Lubbers, L. S., Tanis, K. Q., Luo, R., Podtelezchnikov, A. A., Finney, E. M., . . . Lein, E. S. (2012). Transcriptional architecture of the primate neocortex. *Neuron*, 73(6), 1083-1099. doi: 10.1016/j.neuron.2012.03.002
- Berridge, M. J., Bootman, M. D. et Roderick, H. L. (2003). Calcium signalling: dynamics, homeostasis and remodelling. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 4(7), 517-529. doi: 10.1038/nrm1155
- Bianciardi, M., Fukunaga, M., van Gelderen, P., Horovitz, S. G., de Zwart, J. A., Shmueli, K. et Duyn, J. H. (2009). Sources of functional magnetic resonance imaging signal fluctuations in the human brain at rest: a 7 T study. *Magn Reson Imaging*, 27(8), 1019-1029. doi: 10.1016/j.mri.2009.02.004
- Bishop, K. M., Goudreau, G. et O'Leary, D. D. (2000). Regulation of area identity in the mammalian neocortex by Emx2 and Pax6. *Science*, 288(5464), 344-349. doi: 10.1126/science.288.5464.344
- Bishop, K. M., Rubenstein, J. L. et O'Leary, D. D. (2002). Distinct actions of Emx1, Emx2, and Pax6 in regulating the specification of areas in the developing neocortex. *J Neurosci*, 22(17), 7627-7638. doi: 10.1523/JNEUROSCI.22-17-07627.2002

- Biswal, B., Deyoe, E. A. et Hyde, J. S. (1996). Reduction of physiological fluctuations in fMRI using digital filters. *Magnetic Resonance in Medicine*, 35(1), 107-113. doi: <https://doi.org/10.1002/mrm.1910350114>
- Blankenship, A. G. et Feller, M. B. (2010). Mechanisms underlying spontaneous patterned activity in developing neural circuits. *Nat Rev Neurosci*, 11(1), 18-29. doi: 10.1038/nrn2759
- Blankenship, A. G., Ford, K. J., Johnson, J., Seal, R. P., Edwards, R. H., Copenhagen, D. R. et Feller, M. B. (2009). Synaptic and extrasynaptic factors governing glutamatergic retinal waves. *Neuron*, 62(2), 230-241. doi: 10.1016/j.neuron.2009.03.015
- Blondel, V. D., Guillaume, J.-L., Lambiotte, R. et Lefebvre, E. (2008). Fast unfolding of communities in large networks. *Journal of Statistical Mechanics: Theory and Experiment*, 2008(10), P10008. doi: 10.1088/1742-5468/2008/10/p10008
- Blot, A., Roth, M. M., Gasler, I., Javadzadeh, M., Imhof, F. et Hofer, S. B. (2021). Visual intracortical and transthalamic pathways carry distinct information to cortical areas. *Neuron*, 109(12), 1996-2008 e1996. doi: 10.1016/j.neuron.2021.04.017
- Blue, M. E. et Parnavelas, J. G. (1982). The effect of neonatal 6-hydroxydopamine treatment on synaptogenesis in the visual cortex of the rat. *J Comp Neurol*, 205(2), 199-205. doi: 10.1002/cne.902050211
- Bock, A. S. et Fine, I. (2014). Anatomical and functional plasticity in early blind individuals and the mixture of experts architecture. *Frontiers in Human Neuroscience*, Volume 8 - 2014. doi: 10.3389/fnhum.2014.00971
- Bock, A. S., Saenz, M., Tungaraza, R., Boynton, G. M., Bridge, H. et Fine, I. (2013). Visual callosal topography in the absence of retinal input. *NeuroImage*, 81, 325-334. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.05.038
- Bodea, G. O., Spille, J. H., Abe, P., Andersson, A. S., Acker-Palmer, A., Stumm, R., . . . Blaess, S. (2014). Reelin and CXCL12 regulate distinct migratory behaviors during the development of the dopaminergic system. *Development*, 141(3), 661-673. doi: 10.1242/dev.099937

- Boire, D., Morris, R., Ptito, M., Lepore, F. et Frost, D. O. (1995). Effects of neonatal splitting of the optic chiasm on the development of feline visual callosal connections. *Exp Brain Res*, 104(2), 275-286. doi: 10.1007/BF00242013
- Bonaventure, N. et Karli, P. (1968). [Appearance in the visual cortex of evoked potentials of auditive origin in mice deprived of photoreceptors]. *J Physiol (Paris)*, 60 Suppl 2, 407.
- Bonin, V., Histed, M. H., Yurgenson, S. et Reid, R. C. (2011). Local diversity and fine-scale organization of receptive fields in mouse visual cortex. *J Neurosci*, 31(50), 18506-18521. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2974-11.2011
- Bonino, D., Ricciardi, E., Sani, L., Gentili, C., Vanello, N., Guazzelli, M., . . . Pietrini, P. (2008). Tactile spatial working memory activates the dorsal extrastriate cortical pathway in congenitally blind individuals. *Arch Ital Biol*, 146(3-4), 133-146.
- Bottari, D., Heimler, B., Caclin, A., Dalmolin, A., Giard, M. H. et Pavani, F. (2014). Visual change detection recruits auditory cortices in early deafness. *NeuroImage*, 94, 172-184. doi: 10.1016/j.neuroimage.2014.02.031
- Braendgaard, H. et Gundersen, H. J. (1986). The impact of recent stereological advances on quantitative studies of the nervous system. *J Neurosci Methods*, 18(1-2), 39-78. doi: 10.1016/0165-0270(86)90112-3
- Bridge, H., Leopold, D. A. et Bourne, J. A. (2016). Adaptive Pulvinar Circuitry Supports Visual Cognition. *Trends in cognitive sciences*, 20(2), 146-157. doi: 10.1016/j.tics.2015.10.003
- Bridge, H. et Watkins, K. E. (2019). Structural and functional brain reorganisation due to blindness: The special case of bilateral congenital anophthalmia. *Neurosci Biobehav Rev*, 107, 765-774. doi: 10.1016/j.neubiorev.2019.10.006
- Brown, R. M., Crane, A. M. et Goldman, P. S. (1979). Regional distribution of monoamines in the cerebral cortex and subcortical structures of the rhesus monkey: concentrations and in vivo synthesis rates. *Brain Res*, 168(1), 133-150. doi: 10.1016/0006-8993(79)90132-x

- Bullmore, E. et Sporns, O. (2009). Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nat Rev Neurosci*, 10(3), 186-198. doi: 10.1038/nrn2575
- Burkhalter, A. (1993). Development of forward and feedback connections between areas V1 and V2 of human visual cortex. *Cereb Cortex*, 3(5), 476-487. doi: 10.1093/cercor/3.5.476
- Burkhalter, A., D'Souza, R. D., Ji, W. et Meier, A. M. (2023). Integration of Feedforward and Feedback Information Streams in the Modular Architecture of Mouse Visual Cortex. *Annu Rev Neurosci*, 46(1), 259-280. doi: 10.1146/annurev-neuro-083122-021241
- Burton, H., Snyder, A. Z. et Raichle, M. E. (2014). Resting state functional connectivity in early blind humans. *Front Syst Neurosci*, 8, 51. doi: 10.3389/fnsys.2014.00051
- Butt, O. H., Benson, N. C., Datta, R. et Aguirre, G. K. (2013). The fine-scale functional correlation of striate cortex in sighted and blind people. *J Neurosci*, 33(41), 16209-16219. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0363-13.2013
- Butt, O. H., Benson, N. C., Datta, R. et Aguirre, G. K. (2015). Hierarchical and homotopic correlations of spontaneous neural activity within the visual cortex of the sighted and blind. *Front Hum Neurosci*, 9, 25. doi: 10.3389/fnhum.2015.00025
- Cadwell, C. R., Bhaduri, A., Mostajo-Radji, M. A., Keefe, M. G. et Nowakowski, T. J. (2019). Development and Arealization of the Cerebral Cortex. *Neuron*, 103(6), 980-1004. doi: 10.1016/j.neuron.2019.07.009
- Callaway, E. M. et Katz, L. C. (1990). Emergence and refinement of clustered horizontal connections in cat striate cortex. *J Neurosci*, 10(4), 1134-1153. doi: 10.1523/JNEUROSCI.10-04-01134.1990
- Campi, K. L., Bales, K. L., Grunewald, R. et Krubitzer, L. (2009). Connections of Auditory and Visual Cortex in the Prairie Vole (*Microtus ochrogaster*): Evidence for Multisensory Processing in Primary Sensory Areas. *Cerebral Cortex*, 20(1), 89-108. doi: 10.1093/cercor/bhp082

- Cang, J., Rentería, R. C., Kaneko, M., Liu, X., Copenhagen, D. R. et Stryker, M. P. (2005). Development of precise maps in visual cortex requires patterned spontaneous activity in the retina. *Neuron*, 48(5), 797-809. doi: 10.1016/j.neuron.2005.09.015
- Cardin, J. A. (2018). Inhibitory Interneurons Regulate Temporal Precision and Correlations in Cortical Circuits. *Trends Neurosci*, 41(10), 689-700. doi: 10.1016/j.tins.2018.07.015
- Cardin, J. A., Crair, M. C. et Higley, M. J. (2020). Mesoscopic Imaging: Shining a Wide Light on Large-Scale Neural Dynamics. *Neuron*, 108(1), 33-43. doi: 10.1016/j.neuron.2020.09.031
- Carriere, B. N., Royal, D. W., Perrault, T. J., Morrison, S. P., Vaughan, J. W., Stein, B. E. et Wallace, M. T. (2007). Visual Deprivation Alters the Development of Cortical Multisensory Integration. *Journal of Neurophysiology*, 98(5), 2858-2867. doi: 10.1152/jn.00587.2007
- Caviness, V. S., Jr. (1975). Architectonic map of neocortex of the normal mouse. *J Comp Neurol*, 164(2), 247-263. doi: 10.1002/cne.901640207
- Cha, K., Rangel Olguin, A. G., Sharif-Naini, R., Cook, E. P. et Krishnaswamy, A. (2025). Visual field specializations in mouse dLGN. *bioRxiv*, 2025.2001.2003.631238. doi: 10.1101/2025.01.03.631238
- Chabot, N., Butler, B. E. et Lomber, S. G. (2015). Differential Modification of Cortical and Thalamic Projections to Cat Primary Auditory Cortex Following Early- and Late-Onset Deafness. *J Comp Neurol*, 523(15), 2297-2320. doi: 10.1002/cne.23790
- Chabot, N., Charbonneau, V., Laramée, M. E., Tremblay, R., Boire, D. et Bronchti, G. (2008). Subcortical auditory input to the primary visual cortex in anophthalmic mice. *Neurosci Lett*, 433(2), 129-134. doi: 10.1016/j.neulet.2008.01.003
- Chabot, N., Robert, S., Tremblay, R., Miceli, D., Boire, D. et Bronchti, G. (2007). Audition differently activates the visual system in neonatally enucleated mice compared with anophthalmic mutants. *European Journal of Neuroscience*, 26(8), 2334-2348. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2007.05854.x>

- Chan, K. Y., Jang, M. J., Yoo, B. B., Greenbaum, A., Ravi, N., Wu, W. L., . . . Gradinaru, V. (2017). Engineered AAVs for efficient noninvasive gene delivery to the central and peripheral nervous systems. *Nat Neurosci*, 20(8), 1172-1179. doi: 10.1038/nn.4593
- Chan, W., Singh, S., Keshav, T., Dewan, R., Eberly, C., Maurer, R., . . . Araneda, R. C. (2017). Mice Lacking M1 and M3 Muscarinic Acetylcholine Receptors Have Impaired Odor Discrimination and Learning. *Frontiers in Synaptic Neuroscience*, 9, 4-4. doi: 10.3389/fnsyn.2017.00004
- Chandler, D. J., Lamperski, C. S. et Waterhouse, B. D. (2013). Identification and distribution of projections from monoaminergic and cholinergic nuclei to functionally differentiated subregions of prefrontal cortex. *Brain Res*, 1522, 38-58. doi: 10.1016/j.brainres.2013.04.057
- Charbonneau, V., Laramée, M. E., Boucher, V., Bronchti, G. et Boire, D. (2012). Cortical and subcortical projections to primary visual cortex in anophthalmic, enucleated and sighted mice. *Eur J Neurosci*, 36(7), 2949-2963. doi: 10.1111/j.1460-9568.2012.08215.x
- Chase, H. B. (1942). Studies on an Anophthalmic Strain of Mice. III. Results of Crosses with Other Strains. *Genetics*, 27(3), 339-348. doi: 10.1093/genetics/27.3.339
- Chase, H. B. (1944). Studies on an Anophthalmic Strain of Mice. IV. a Second Major Gene for Anophthalmia. *Genetics*, 29(3), 264-269. doi: 10.1093/genetics/29.3.264
- Chase, H. B. et Chase, E. B. (1941). Studies on an anophthalmic strain of mice I. Embryology of the eye region. *Journal of Morphology*, 68(2), 279-301. doi: 10.1002/jmor.1050680205
- Chattopadhyaya, B., Di Cristo, G., Higashiyama, H., Knott, G. W., Kuhlman, S. J., Welker, E. et Huang, Z. J. (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. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1851-04.2004
- Cheetham, C. E. J., Hammond, M. S. L., Edwards, C. E. J. et Finnerty, G. T. (2007). Sensory Experience Alters Cortical Connectivity and Synaptic Function Site Specifically. *The Journal of Neuroscience*, 27(13), 3456-3465. doi: 10.1523/jneurosci.5143-06.2007



- Chen, B. R., Kozberg, M. G., Bouchard, M. B., Shaik, M. A. et Hillman, E. M. (2014). A critical role for the vascular endothelium in functional neurovascular coupling in the brain. *J Am Heart Assoc*, 3(3), e000787. doi: 10.1161/JAHA.114.000787
- Chen, S., Rahn, R. M., Bice, A. R., Bice, S. H., Padawer-Curry, J. A., Hengen, K. B., . . . Culver, J. P. (2024). Visual Deprivation during Mouse Critical Period Reorganizes Network-Level Functional Connectivity. *The Journal of Neuroscience*, 44(19), e1019232024. doi: 10.1523/jneurosci.1019-23.2024
- Chen, T. W., Wardill, T. J., Sun, Y., Pulver, S. R., Renninger, S. L., Baohan, A., . . . Kim, D. S. (2013). Ultrasensitive fluorescent proteins for imaging neuronal activity. *Nature*, 499(7458), 295-300. doi: 10.1038/nature12354
- Chen, W., Natan, R. G., Yang, Y., Chou, S. W., Zhang, Q., Isacoff, E. Y. et Ji, N. (2021). In vivo volumetric imaging of calcium and glutamate activity at synapses with high spatiotemporal resolution. *Nat Commun*, 12(1), 6630. doi: 10.1038/s41467-021-26965-7
- Chen, Y., Magnani, D., Theil, T., Pratt, T. et Price, D. J. (2012). Evidence that descending cortical axons are essential for thalamocortical axons to cross the pallial-subpallial boundary in the embryonic forebrain. *PLOS ONE*, 7(3), e33105. doi: 10.1371/journal.pone.0033105
- Cheng, S., Butrus, S., Tan, L., Xu, R., Sagireddy, S., Trachtenberg, J. T., . . . Zipursky, S. L. (2022). Vision-dependent specification of cell types and function in the developing cortex. *Cell*, 185(2), 311-327 e324. doi: 10.1016/j.cell.2021.12.022
- Clavagnier, S., Falchier, A. et 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. doi: 10.3758/cabn.4.2.117
- Cobb, S. R. et MacDonald, C. F. (1978). Resolution acuity in astigmats: evidence for a critical period in the human visual system. *Br J Physiol Opt*, 32, 38-49.
- Cohen, L. G., Celnik, P., Pascual-Leone, A., Corwell, B., Falz, L., Dambrosia, J., . . . Hallett, M. (1997). Functional relevance of cross-modal plasticity in blind humans. *Nature*, 389(6647), 180-183. doi: 10.1038/38278



- Collignon, O., Davare, M., Olivier, E. et De Volder, A. G. (2009). Reorganisation of the right occipito-parietal stream for auditory spatial processing in early blind humans. A transcranial magnetic stimulation study. *Brain Topogr*, 21(3-4), 232-240. doi: 10.1007/s10548-009-0075-8
- Collignon, O., Dormal, G., Albouy, G., Vandewalle, G., Voss, P., Phillips, C. et Lepore, F. (2013). Impact of blindness onset on the functional organization and the connectivity of the occipital cortex. *Brain*, 136(Pt 9), 2769-2783. doi: 10.1093/brain/awt176
- Collignon, O., Lassonde, M., Lepore, F., Bastien, D. et Veraart, C. (2007). Functional cerebral reorganization for auditory spatial processing and auditory substitution of vision in early blind subjects. *Cereb Cortex*, 17(2), 457-465. doi: 10.1093/cercor/bhj162
- Collignon, O., Vandewalle, G., Voss, P., Albouy, G., Charbonneau, G., Lassonde, M. et Lepore, F. (2011). Functional specialization for auditory-spatial processing in the occipital cortex of congenitally blind humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 108(11), 4435-4440. doi: 10.1073/pnas.1013928108
- Colonnese, M. T. (2014). Rapid developmental emergence of stable depolarization during wakefulness by inhibitory balancing of cortical network excitability. *J Neurosci*, 34(16), 5477-5485. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3659-13.2014
- Colonnese, M. T. et Phillips, M. A. (2018). Thalamocortical function in developing sensory circuits. *Curr Opin Neurobiol*, 52, 72-79. doi: 10.1016/j.conb.2018.04.019
- Condé, F., Maire-Lepoivre, E., Audinat, E. et Crépel, F. (1995). Afferent connections of the medial frontal cortex of the rat. II. Cortical and subcortical afferents. *J Comp Neurol*, 352(4), 567-593. doi: 10.1002/cne.903520407
- Coppola, J. J. et Disney, A. A. (2018). Is There a Canonical Cortical Circuit for the Cholinergic System? Anatomical Differences Across Common Model Systems. *Front Neural Circuits*, 12, 8. doi: 10.3389/fncir.2018.00008

- Cordes, D., Haughton, V. M., Arfanakis, K., Carew, J. D., Turski, P. A., Moritz, C. H., . . . Meyerand, M. E. (2001). Frequencies contributing to functional connectivity in the cerebral cortex in "resting-state" data. *AJNR Am J Neuroradiol*, 22(7), 1326-1333.
- Coullon, G. S., Emir, U. E., Fine, I., Watkins, K. E. et Bridge, H. (2015). Neurochemical changes in the pericalcarine cortex in congenital blindness attributable to bilateral anophthalmia. *J Neurophysiol*, 114(3), 1725-1733. doi: 10.1152/jn.00567.2015
- Coullon, G. S., Jiang, F., Fine, I., Watkins, K. E. et Bridge, H. (2015). Subcortical functional reorganization due to early blindness. *J Neurophysiol*, 113(7), 2889-2899. doi: 10.1152/jn.01031.2014
- Cramer, J. V., Gesierich, B., Roth, S., Dichgans, M., During, M. et Liesz, A. (2019). In vivo widefield calcium imaging of the mouse cortex for analysis of network connectivity in health and brain disease. *NeuroImage*, 199, 570-584. doi: 10.1016/j.neuroimage.2019.06.014
- D'Souza, R. D., Wang, Q., Ji, W., Meier, A. M., Kennedy, H., Knoblauch, K. et Burkhalter, A. (2022). Hierarchical and nonhierarchical features of the mouse visual cortical network. *Nat Commun*, 13(1), 503. doi: 10.1038/s41467-022-28035-y
- D'Souza, S. et Lang, R. A. (2020). Retinal ganglion cell interactions shape the developing mammalian visual system. *Development*, 147(23). doi: 10.1242/dev.196535
- da Cruz, L., Dorn, J. D., Humayun, M. S., Dagnelie, G., Handa, J., Barale, P. O., . . . Greenberg, R. J. (2016). Five-Year Safety and Performance Results from the Argus II Retinal Prosthesis System Clinical Trial. *Ophthalmology*, 123(10), 2248-2254. doi: 10.1016/j.opthta.2016.06.049
- Dana, H., Chen, T. W., Hu, A., Shields, B. C., Guo, C., Looger, L. L., . . . Svoboda, K. (2014). Thy1-GCaMP6 transgenic mice for neuronal population imaging in vivo. *PLOS ONE*, 9(9), e108697. doi: 10.1371/journal.pone.0108697
- Daw, N., Rao, Y., Wang, X. F., Fischer, Q. et Yang, Y. (2004). LTP and LTD vary with layer in rodent visual cortex. *Vision Res*, 44(28), 3377-3380. doi: 10.1016/j.visres.2004.09.004

- Deco, G., Jirsa, V. K. et McIntosh, A. R. (2011). Emerging concepts for the dynamical organization of resting-state activity in the brain. *Nat Rev Neurosci*, 12(1), 43-56. doi: 10.1038/nrn2961
- Deco, G., Jirsa, V. K. et McIntosh, A. R. (2013). Resting brains never rest: computational insights into potential cognitive architectures. *Trends in Neurosciences*, 36(5), 268-274. doi: 10.1016/j.tins.2013.03.001
- Dehay, C., Kennedy, H. et Kosik, K. S. (2015). The outer subventricular zone and primate-specific cortical complexification. *Neuron*, 85(4), 683-694. doi: 10.1016/j.neuron.2014.12.060
- Deiner, M. S., Kennedy, T. E., Fazeli, A., Serafini, T., Tessier-Lavigne, M. et Sretavan, D. W. (1997). Netrin-1 and DCC mediate axon guidance locally at the optic disc: loss of function leads to optic nerve hypoplasia. *Neuron*, 19(3), 575-589. doi: 10.1016/s0896-6273(00)80373-6
- Demyanenko, G. P., Riday, T. T., Tran, T. S., Dalal, J., Darnell, E. P., Brennaman, L. H., . . . Maness, P. F. (2011). NrCAM deletion causes topographic mistargeting of thalamocortical axons to the visual cortex and disrupts visual acuity. *J Neurosci*, 31(4), 1545-1558. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4467-10.2011
- Desai, N. S., Cudmore, R. H., Nelson, S. B. et Turrigiano, G. G. (2002). Critical periods for experience-dependent synaptic scaling in visual cortex. *Nat Neurosci*, 5(8), 783-789. doi: 10.1038/nn878
- Desgent, S., Boire, D. et Ptito, M. (2010). Altered expression of parvalbumin and calbindin in interneurons within the primary visual cortex of neonatal enucleated hamsters. *Neuroscience*, 171(4), 1326-1340. doi: 10.1016/j.neuroscience.2010.10.016
- Dhande, O. S., Stafford, B. K., Lim, J. A. et Huberman, A. D. (2015). Contributions of Retinal Ganglion Cells to Subcortical Visual Processing and Behaviors. *Annu Rev Vis Sci*, 1(1), 291-328. doi: 10.1146/annurev-vision-082114-035502
- Diamond, J. S. (2017). Inhibitory Interneurons in the Retina: Types, Circuitry, and Function. *Annu Rev Vis Sci*, 3, 1-24. doi: 10.1146/annurev-vision-102016-061345

- Dimidschstein, J., Chen, Q., Tremblay, R., Rogers, S. L., Saldi, G. A., Guo, L., . . . Fishell, G. (2016). A viral strategy for targeting and manipulating interneurons across vertebrate species. *Nat Neurosci*, 19(12), 1743-1749. doi: 10.1038/nn.4430
- Dinopoulos, A., Eadie, L. A., Dori, I. et Parnavelas, J. G. (1989). The development of basal forebrain projections to the rat visual cortex. *Exp Brain Res*, 76(3), 563-571. doi: 10.1007/BF00248913
- Disney, A. A., Aoki, C. et Hawken, M. J. (2007). Gain modulation by nicotine in macaque v1. *Neuron*, 56(4), 701-713. doi: 10.1016/j.neuron.2007.09.034
- Do, J. P., Xu, M., Lee, S. H., Chang, W. C., Zhang, S., Chung, S., . . . Dan, Y. (2016). Cell type-specific long-range connections of basal forebrain circuit. *Elife*, 5. doi: 10.7554/eLife.13214
- Dong, H., Shao, Z., Nerbonne, J. M. et Burkhalter, A. (2004). Differential depression of inhibitory synaptic responses in feedforward and feedback circuits between different areas of mouse visual cortex. *J Comp Neurol*, 475(3), 361-373. doi: 10.1002/cne.20164
- Dooley, J. C. et Krubitzer, L. A. (2019). Alterations in cortical and thalamic connections of somatosensory cortex following early loss of vision. *J Comp Neurol*, 527(10), 1675-1688. doi: 10.1002/cne.24582
- Dorn, A. L., Yuan, K., Barker, A. J., Schreiner, C. E. et Froemke, R. C. (2010). Developmental sensory experience balances cortical excitation and inhibition. *Nature*, 465(7300), 932-936. doi: 10.1038/nature09119
- Drew, P. J. (2019). Vascular and neural basis of the BOLD signal. *Curr Opin Neurobiol*, 58, 61-69. doi: 10.1016/j.conb.2019.06.004
- Dunn, C., Kahn, D. et Krubitzer, L. (2001). *Development of retinal connections in the short-tailed opossum (Monodelphis domestica)*. Communication présentée Soc Neurosci Abstr.

- Dupont, E., Hanganu, I. L., Kilb, W., Hirsch, S. et Luhmann, H. J. (2006). Rapid developmental switch in the mechanisms driving early cortical columnar networks. *Nature*, 439(7072), 79-83. doi: 10.1038/nature04264
- Eid, L., Parent, A. et Parent, M. (2016). Asynaptic feature and heterogeneous distribution of the cholinergic innervation of the globus pallidus in primates. *Brain Struct Funct*, 221(2), 1139-1155. doi: 10.1007/s00429-014-0960-0
- El Danaf, R. N. et Huberman, A. D. (2012). Wiring visual circuits, one eye at a time. *Nat Neurosci*, 15(2), 172-174. doi: 10.1038/nm.3034
- Elias, H., Hennig, A. et Schwartz, D. E. (1971). Stereology: applications to biomedical research. *Physiological Reviews*, 51(1), 158-200. doi: 10.1152/physrev.1971.51.1.158
- Elston, G. N., Oga, T. et Fujita, I. (2009). Spinogenesis and pruning scales across functional hierarchies. *J Neurosci*, 29(10), 3271-3275. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5216-08.2009
- Elston, G. N., Oga, T., Okamoto, T. et Fujita, I. (2010). Spinogenesis and pruning from early visual onset to adulthood: an intracellular injection study of layer III pyramidal cells in the ventral visual cortical pathway of the macaque monkey. *Cereb Cortex*, 20(6), 1398-1408. doi: 10.1093/cercor/bhp203
- Engel, T. A., Schölvinc, M. L. et Lewis, C. M. (2021). The diversity and specificity of functional connectivity across spatial and temporal scales. *NeuroImage*, 245, 118692. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2021.118692>
- Epihova, G. et Astle, D. E. (2024). What is developmental about developmental prosopagnosia? *Cortex*, 173, 333-338. doi: 10.1016/j.cortex.2024.02.006
- Eriskén, S., Vaiceliunaite, A., Jurjut, O., Fiorini, M., Katzner, S. et Busse, L. (2014). Effects of locomotion extend throughout the mouse early visual system. *Curr Biol*, 24(24), 2899-2907. doi: 10.1016/j.cub.2014.10.045

- Erskine, L., Reijntjes, S., Pratt, T., Denti, L., Schwarz, Q., Vieira, J. M., . . . Ruhrberg, C. (2011). VEGF signaling through neuropilin 1 guides commissural axon crossing at the optic chiasm. *Neuron*, 70(5), 951-965. doi: 10.1016/j.neuron.2011.02.052
- Espinosa, J. S. et Stryker, M. P. (2012). Development and plasticity of the primary visual cortex. *Neuron*, 75(2), 230-249. doi: 10.1016/j.neuron.2012.06.009
- Ewall, G., Parkins, S., Lin, A., Jaoui, Y. et Lee, H.-K. (2021). Cortical and Subcortical Circuits for Cross-Modal Plasticity Induced by Loss of Vision. *Frontiers in Neural Circuits*, 15(39). doi: 10.3389/fncir.2021.665009
- Fagiolini, M. et Hensch, T. K. (2000). Inhibitory threshold for critical-period activation in primary visual cortex. *Nature*, 404(6774), 183-186. doi: 10.1038/35004582
- Falchier, A., Clavagnier, S., Barone, P. et Kennedy, H. (2002). Anatomical evidence of multimodal integration in primate striate cortex. *J Neurosci*, 22(13), 5749-5759. doi: 10.1523/JNEUROSCI.22-13-05749.2002
- Felleman, D. J. et Van Essen, D. C. (1991). Distributed hierarchical processing in the primate cerebral cortex. *Cereb Cortex*, 1(1), 1-47. doi: 10.1093/cercor/1.1.1-a
- Feller, M. B., Wellis, D. P., Stellwagen, D., Werblin, F. S. et Shatz, C. J. (1996). Requirement for cholinergic synaptic transmission in the propagation of spontaneous retinal waves. *Science*, 272(5265), 1182-1187. doi: 10.1126/science.272.5265.1182
- Feng, J., Zhang, C., Lischinsky, J. E., Jing, M., Zhou, J., Wang, H., . . . Li, Y. (2019). A Genetically Encoded Fluorescent Sensor for Rapid and Specific In Vivo Detection of Norepinephrine. *Neuron*, 102(4), 745-761.e748. doi: 10.1016/j.neuron.2019.02.037
- Fernandes, D. et Carvalho, A. L. (2016). Mechanisms of homeostatic plasticity in the excitatory synapse. *J Neurochem*, 139(6), 973-996. doi: 10.1111/jnc.13687
- Fiehler, K., Burke, M., Bien, S., Roder, B. et Rosler, F. (2009). The human dorsal action control system develops in the absence of vision. *Cereb Cortex*, 19(1), 1-12. doi: 10.1093/cercor/bhn067

- Fietz, S. A., Kelava, I., Vogt, J., Wilsch-Brauninger, M., Stenzel, D., Fish, J. L., . . . Huttner, W. B. (2010). OSVZ progenitors of human and ferret neocortex are epithelial-like and expand by integrin signaling. *Nat Neurosci*, 13(6), 690-699. doi: 10.1038/nn.2553
- Fine, I. et Park, J. M. (2018). Blindness and Human Brain Plasticity. *Annu Rev Vis Sci*, 4, 337-356. doi: 10.1146/annurev-vision-102016-061241
- Finneran, D. J., Njoku, I. P., Flores-Pazarin, D., Ranabothu, M. R., Nash, K. R., Morgan, D. et Gordon, M. N. (2021). Toward Development of Neuron Specific Transduction After Systemic Delivery of Viral Vectors. *Frontiers in Neurology*, 12. doi: 10.3389/fneur.2021.685802
- Fornito, A., Zalesky, A. et Bullmore, E. T. (2016). *Fundamentals of brain network analysis*. Amsterdam ;: Elsevier/Academic Press.
- Fosse, V. M., Heggelund, P. et Fonnum, F. (1989). Postnatal development of glutamatergic, GABAergic, and cholinergic neurotransmitter phenotypes in the visual cortex, lateral geniculate nucleus, pulvinar, and superior colliculus in cats. *J Neurosci*, 9(2), 426-435. doi: 10.1523/jneurosci.09-02-00426.1989
- Foster, B. L., He, B. J., Honey, C. J., Jerbi, K., Maier, A. et Saalman, Y. B. (2016). Spontaneous Neural Dynamics and Multi-scale Network Organization. *Front Syst Neurosci*, 10, 7. doi: 10.3389/fnsys.2016.00007
- Fournier, D. I., Monasch, R. R., Bucci, D. J. et Todd, T. P. (2020). Retrosplenial cortex damage impairs unimodal sensory preconditioning. *Behav Neurosci*, 134(3), 198-207. doi: 10.1037/bne0000365
- Fox, M. D., Corbetta, M., Snyder, A. Z., Vincent, J. L. et Raichle, M. E. (2006). Spontaneous neuronal activity distinguishes human dorsal and ventral attention systems. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 103(26), 10046-10051. doi: 10.1073/pnas.0604187103
- Fox, M. D., Snyder, A. Z., Vincent, J. L., Corbetta, M., Van Essen, D. C. et Raichle, M. E. (2005). The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 102(27), 9673-9678. doi: 10.1073/pnas.0504136102

- Foxe, J. J. et Schroeder, C. E. (2005). The case for feedforward multisensory convergence during early cortical processing. *NeuroReport*, 16(5), 419-423.
- Frasnelli, J., Collignon, O., Voss, P. et Lepore, F. (2011). Crossmodal plasticity in sensory loss. *Prog Brain Res*, 191, 233-249. doi: 10.1016/B978-0-444-53752-2.00002-3
- Friston, K. (2010). The free-energy principle: a unified brain theory? *Nat Rev Neurosci*, 11(2), 127-138. doi: 10.1038/nrn2787
- Friston, K. (2018). Does predictive coding have a future? *Nat Neurosci*, 21(8), 1019-1021. doi: 10.1038/s41593-018-0200-7
- Friston, K., Moran, R. et Seth, A. K. (2013). Analysing connectivity with Granger causality and dynamic causal modelling. *Curr Opin Neurobiol*, 23(2), 172-178. doi: 10.1016/j.conb.2012.11.010
- Friston, K. J. (2011). Functional and effective connectivity: a review. *Brain Connect*, 1(1), 13-36. doi: 10.1089/brain.2011.0008
- Froemke, R. C. (2015). Plasticity of cortical excitatory-inhibitory balance. *Annu Rev Neurosci*, 38, 195-219. doi: 10.1146/annurev-neuro-071714-034002
- Frost, D. O. et Moy, Y. P. (1989). Effects of dark rearing on the development of visual callosal connections. *Exp Brain Res*, 78(1), 203-213. doi: 10.1007/BF00230700
- Frostig, R. D., Lieke, E. E., Ts'o, D. et Grinvald, A. (1990). Cortical functional architecture and local coupling between neuronal activity and the microcirculation revealed by in vivo high-resolution optical imaging of intrinsic signals. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 87, 6082 - 6086.
- Fu, Y., Tucciarone, J. M., Espinosa, J. S., Sheng, N., Darcy, D. P., Nicoll, R. A., . . . Stryker, M. P. (2014). A cortical circuit for gain control by behavioral state. *Cell*, 156(6), 1139-1152. doi: 10.1016/j.cell.2014.01.050



- Gainey, M. A. et Feldman, D. E. (2017). Multiple shared mechanisms for homeostatic plasticity in rodent somatosensory and visual cortex. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 372(1715). doi: 10.1098/rstb.2016.0157
- Galarreta, M. et Hestrin, S. (1999). A network of fast-spiking cells in the neocortex connected by electrical synapses. *Nature*, 402(6757), 72-75. doi: 10.1038/47029
- Galarreta, M. et Hestrin, S. (2002). Electrical and chemical synapses among parvalbumin fast-spiking GABAergic interneurons in adult mouse neocortex. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 99(19), 12438-12443. doi: 10.1073/pnas.192159599
- Gale, S. D. et Murphy, G. J. (2014). Distinct representation and distribution of visual information by specific cell types in mouse superficial superior colliculus. *J Neurosci*, 34(40), 13458-13471. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2768-14.2014
- Galli, L. et Maffei, L. (1988). Spontaneous impulse activity of rat retinal ganglion cells in prenatal life. *Science*, 242(4875), 90-91. doi: 10.1126/science.3175637
- Gamanut, R., Kennedy, H., Toroczkai, Z., Ercsey-Ravasz, M., Van Essen, D. C., Knoblauch, K. et Burkhalter, A. (2018). The Mouse Cortical Connectome, Characterized by an Ultra-Dense Cortical Graph, Maintains Specificity by Distinct Connectivity Profiles. *Neuron*, 97(3), 698-715 e610. doi: 10.1016/j.neuron.2017.12.037
- Gamanut, R. et Shimaoka, D. (2022). Anatomical and functional connectomes underlying hierarchical visual processing in mouse visual system. *Brain Struct Funct*, 227(4), 1297-1315. doi: 10.1007/s00429-021-02415-4
- Gandhi, S. P., Yanagawa, Y. et Stryker, M. P. (2008). Delayed plasticity of inhibitory neurons in developing visual cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 105(43), 16797-16802. doi: 10.1073/pnas.0806159105
- Gao, E., DeAngelis, G. C. et Burkhalter, A. (2010). Parallel input channels to mouse primary visual cortex. *J Neurosci*, 30(17), 5912-5926. doi: 10.1523/JNEUROSCI.6456-09.2010

- Gao, M., Maynard, K. R., Chokshi, V., Song, L., Jacobs, C., Wang, H., . . . Lee, H. K. (2014). Rebound potentiation of inhibition in juvenile visual cortex requires vision-induced BDNF expression. *J Neurosci*, *34*(32), 10770-10779. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5454-13.2014
- Garner, A. R. et Keller, G. B. (2022). A cortical circuit for audio-visual predictions. *Nat Neurosci*, *25*(1), 98-105. doi: 10.1038/s41593-021-00974-7
- Ge, X., Zhang, K., Gribizis, A., Hamodi, A. S., Sabino, A. M. et Crair, M. C. (2021). Retinal waves prime visual motion detection by simulating future optic flow. *Science*, *373*(6553). doi: 10.1126/science.abd0830
- Ghosh, A. et Greenberg, M. E. (1995). Calcium signaling in neurons: molecular mechanisms and cellular consequences. *Science*, *268*(5208), 239-247. doi: 10.1126/science.7716515
- Ghosh, A. et Shatz, C. J. (1993). A role for subplate neurons in the patterning of connections from thalamus to neocortex. *Development*, *117*(3), 1031-1047. doi: 10.1242/dev.117.3.1031
- Giannakopoulos, M., Kouvelas, E. D. et Mitsacos, A. (2010). Experience-dependent regulation of NMDA receptor subunit composition and phosphorylation in the retina and visual cortex. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, *51*(4), 1817-1822. doi: 10.1167/iovs.09-4438
- Gilissen, S. R. et Arckens, L. (2021). Posterior parietal cortex contributions to cross-modal brain plasticity upon sensory loss. *Curr Opin Neurobiol*, *67*, 16-25. doi: 10.1016/j.conb.2020.07.001
- Gilissen, S. R. J., Farrow, K., Bonin, V. et Arckens, L. (2021). Reconsidering the Border between the Visual and Posterior Parietal Cortex of Mice. *Cereb Cortex*, *31*(3), 1675-1692. doi: 10.1093/cercor/bhaa318
- Gilmor, M., Nash, N., Roghani, A., Edwards, R., Yi, H., Hersch, S. et Levey, A. (1996). Expression of the putative vesicular acetylcholine transporter in rat brain and localization in cholinergic synaptic vesicles. *The Journal of Neuroscience*, *16*(7), 2179-2190. doi: 10.1523/jneurosci.16-07-02179.1996

- Glickfeld, L. L., Andermann, M. L., Bonin, V. et Reid, R. C. (2013). Cortico-cortical projections in mouse visual cortex are functionally target specific. *Nat Neurosci*, 16(2), 219-226. doi: 10.1038/nn.3300
- Glickfeld, L. L., Histed, M. H. et Maunsell, J. H. (2013). Mouse primary visual cortex is used to detect both orientation and contrast changes. *J Neurosci*, 33(50), 19416-19422. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3560-13.2013
- Glickfeld, L. L. et Olsen, S. R. (2017). Higher-Order Areas of the Mouse Visual Cortex. *Annual Review of Vision Science*, 3(1), 251-273. doi: 10.1146/annurev-vision-102016-061331
- Godement, P., Saillour, P. et Imbert, M. (1979). Thalamic afferents to the visual cortex in congenitally anophthalmic mice. *Neurosci Lett*, 13(3), 271-278. doi: 10.1016/0304-3940(79)91506-4
- Goel, A., Jiang, B., Xu, L. W., Song, L., Kirkwood, A. et Lee, H. K. (2006). Cross-modal regulation of synaptic AMPA receptors in primary sensory cortices by visual experience. *Nat Neurosci*, 9(8), 1001-1003. doi: 10.1038/nn1725
- Goel, A. et Lee, H. K. (2007). Persistence of experience-induced homeostatic synaptic plasticity through adulthood in superficial layers of mouse visual cortex. *J Neurosci*, 27(25), 6692-6700. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5038-06.2007
- Goldreich, D. et Kanics, I. M. (2006). Performance of blind and sighted humans on a tactile grating detection task. *Percept Psychophys*, 68(8), 1363-1371. doi: 10.3758/bf03193735
- Gomez, C., Brinon, J. G., Colado, M. I., Orio, L., Vidal, M., Barbado, M. V. et Alonso, J. R. (2006). Differential effects of unilateral olfactory deprivation on noradrenergic and cholinergic systems in the main olfactory bulb of the rat. *Neuroscience*, 141(4), 2117-2128. doi: 10.1016/j.neuroscience.2006.05.046
- Gomez, C., Brinon, J. G., Orio, L., Colado, M. I., Lawrence, A. J., Zhou, F. C., . . . Alonso, J. R. (2007). Changes in the serotonergic system in the main olfactory bulb of rats unilaterally deprived from birth to adulthood. *J Neurochem*, 100(4), 924-938. doi: 10.1111/j.1471-4159.2006.04229.x

- Gonchar, Y. et 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. doi: 10.1523/JNEUROSCI.23-34-10904.2003
- Gonchar, Y., Wang, Q. et Burkhalter, A. (2008). Multiple distinct subtypes of GABAergic neurons in mouse visual cortex identified by triple immunostaining. *Frontiers in Neuroanatomy*, 1, 3-3. doi: 10.3389/neuro.05.003.2007
- Gordon, J. A., Cioffi, D., Silva, A. J. et Stryker, M. P. (1996). Deficient plasticity in the primary visual cortex of alpha-calcium/calmodulin-dependent protein kinase II mutant mice. *Neuron*, 17(3), 491-499. doi: 10.1016/s0896-6273(00)80181-6
- Gozzi, A. et Schwarz, A. J. (2016). Large-scale functional connectivity networks in the rodent brain. *NeuroImage*, 127, 496-509. doi: 10.1016/j.neuroimage.2015.12.017
- Greicius, M. D., Krasnow, B., Reiss, A. L. et Menon, V. (2003). Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 100(1), 253-258. doi: 10.1073/pnas.0135058100
- Greicius, M. D., Supekar, K., Menon, V. et Dougherty, R. F. (2009). Resting-state functional connectivity reflects structural connectivity in the default mode network. *Cereb Cortex*, 19(1), 72-78. doi: 10.1093/cercor/bhn059
- Greiner, J. V. et Weidman, T. A. (1981). Histogenesis of the ferret retina. *Exp Eye Res*, 33(3), 315-332. doi: 10.1016/s0014-4835(81)80055-3
- Grinvald, A., Lieke, E., Frostig, R. D., Gilbert, C. D. et Wiesel, T. N. (1986). Functional architecture of cortex revealed by optical imaging of intrinsic signals. *Nature*, 324(6095), 361-364. doi: 10.1038/324361a0
- Grunert, U. et Martin, P. R. (2021). Morphology, Molecular Characterization, and Connections of Ganglion Cells in Primate Retina. *Annu Rev Vis Sci*, 7(Volume 7, 2021), 73-103. doi: 10.1146/annurev-vision-100419-115801

- Gu, Q. (2002). Neuromodulatory transmitter systems in the cortex and their role in cortical plasticity. *Neuroscience*, 111(4), 815-835. doi: 10.1016/s0306-4522(02)00026-x
- Gudi-Mindermann, H., Rimmele, J. M., Nolte, G., Bruns, P., Engel, A. K. et Roder, B. (2018). Working memory training in congenitally blind individuals results in an integration of occipital cortex in functional networks. *Behav Brain Res*, 348, 31-41. doi: 10.1016/j.bbr.2018.04.002
- Guerreiro, M. J. S., Linke, M., Lingareddy, S., Kekunnaya, R. et Röder, B. (2021). The effect of congenital blindness on resting-state functional connectivity revisited. *Sci Rep*, 11(1), 12433. doi: 10.1038/s41598-021-91976-9
- Guimera, R. et Nunes Amaral, L. A. (2005). Functional cartography of complex metabolic networks. *Nature*, 433(7028), 895-900. doi: 10.1038/nature03288
- Gundersen, H. J. G., Bagger, P., Bendtsen, T. F., Evans, S. M., Korbo, L., Marcussen, N., . . . West, M. J. (1988). The new stereological tools: Disector, fractionator, nucleator and point sampled intercepts and their use in pathological research and diagnosis. *APMIS*, 96(7-12), 857-881. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1699-0463.1988.tb00954.x>
- Haggerty, D. L., Grecco, G. G., Reeves, K. C. et Atwood, B. (2020). Adeno-Associated Viral Vectors in Neuroscience Research. *Mol Ther Methods Clin Dev*, 17, 69-82. doi: 10.1016/j.omtm.2019.11.012
- Hahamy, A., Macdonald, S. N., van den Heiligenberg, F., Kieliba, P., Emir, U., Malach, R., . . . Makin, T. R. (2017). Representation of Multiple Body Parts in the Missing-Hand Territory of Congenital One-Handers. *Curr Biol*, 27(9), 1350-1355. doi: 10.1016/j.cub.2017.03.053
- Haider, B. et McCormick, D. A. (2009). Rapid neocortical dynamics: cellular and network mechanisms. *Neuron*, 62(2), 171-189. doi: 10.1016/j.neuron.2009.04.008
- Hanganu, I. L., Ben-Ari, Y. et Khazipov, R. (2006). Retinal waves trigger spindle bursts in the neonatal rat visual cortex. *J Neurosci*, 26(25), 6728-6736. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0752-06.2006

- Hanganu, I. L., Staiger, J. F., Ben-Ari, Y. et Khazipov, R. (2007). Cholinergic modulation of spindle bursts in the neonatal rat visual cortex in vivo. *J Neurosci*, 27(21), 5694-5705. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5233-06.2007
- Hansen, D. V., Lui, J. H., Parker, P. R. et Kriegstein, A. R. (2010). Neurogenic radial glia in the outer subventricular zone of human neocortex. *Nature*, 464(7288), 554-561. doi: 10.1038/nature08845
- Harauzov, A., Spolidoro, M., DiCristo, G., De Pasquale, R., Cancedda, L., Pizzorusso, T., . . . Maffei, L. (2010). Reducing intracortical inhibition in the adult visual cortex promotes ocular dominance plasticity. *J Neurosci*, 30(1), 361-371. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2233-09.2010
- Harris, J. A., Mihalas, S., Hirokawa, K. E., Whitesell, J. D., Choi, H., Bernard, A., . . . Zeng, H. (2019). Hierarchical organization of cortical and thalamic connectivity. *Nature*, 575(7781), 195-202. doi: 10.1038/s41586-019-1716-z
- Harris, K. D. et Mrsic-Flogel, T. D. (2013). Cortical connectivity and sensory coding. *Nature*, 503(7474), 51-58. doi: 10.1038/nature12654
- Harris, K. D. et Shepherd, G. M. (2015). The neocortical circuit: themes and variations. *Nat Neurosci*, 18(2), 170-181. doi: 10.1038/nn.3917
- Hasselmo, M. E., Linster, C., Patil, M., Ma, D. et Cekic, M. (1997). Noradrenergic suppression of synaptic transmission may influence cortical signal-to-noise ratio. *J Neurophysiol*, 77(6), 3326-3339. doi: 10.1152/jn.1997.77.6.3326
- Hasson, U., Andric, M., Atilgan, H. et Collignon, O. (2016). Congenital blindness is associated with large-scale reorganization of anatomical networks. *NeuroImage*, 128, 362-372. doi: 10.1016/j.neuroimage.2015.12.048
- Hawellek, D. J., Schepers, I. M., Roeder, B., Engel, A. K., Siegel, M. et Hipp, J. F. (2013). Altered intrinsic neuronal interactions in the visual cortex of the blind. *J Neurosci*, 33(43), 17072-17080. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1625-13.2013

- He, K., Petrus, E., Gammon, N. et Lee, H. K. (2012). Distinct sensory requirements for unimodal and cross-modal homeostatic synaptic plasticity. *J Neurosci*, 32(25), 8469-8474. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1424-12.2012
- He, S., Li, Z., Ge, S., Yu, Y. C. et Shi, S. H. (2015). Inside-Out Radial Migration Facilitates Lineage-Dependent Neocortical Microcircuit Assembly. *Neuron*, 86(5), 1159-1166. doi: 10.1016/j.neuron.2015.05.002
- Heimel, J. A., Hermans, J. M., Sommeijer, J. P., Neuro-Bsik Mouse Phenomics, c. et Levelt, C. N. (2008). Genetic control of experience-dependent plasticity in the visual cortex. *Genes Brain Behav*, 7(8), 915-923. doi: 10.1111/j.1601-183X.2008.00431.x
- Heine, L., Bahri, M. A., Cavaliere, C., Soddu, A., Laureys, S., Ptito, M. et Kupers, R. (2015). Prevalence of increases in functional connectivity in visual, somatosensory and language areas in congenital blindness. *Front Neuroanat*, 9, 86. doi: 10.3389/fnana.2015.00086
- Hellyer, P. J., Jachs, B., Clopath, C. et Leech, R. (2016). Local inhibitory plasticity tunes macroscopic brain dynamics and allows the emergence of functional brain networks. *NeuroImage*, 124, 85-95. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.08.069>
- Hensch, T. K. (2005a). Critical period mechanisms in developing visual cortex. *Curr Top Dev Biol*, 69, 215-237. doi: 10.1016/S0070-2153(05)69008-4
- Hensch, T. K. (2005b). Critical period plasticity in local cortical circuits. *Nat Rev Neurosci*, 6(11), 877-888. doi: 10.1038/nrn1787
- Hensch, T. K. et Bilimoria, P. M. (2012). Re-opening Windows: Manipulating Critical Periods for Brain Development. *Cerebrum*, 2012, 11.
- Hensch, T. K. et Fagiolini, M. (2005). Excitatory-inhibitory balance and critical period plasticity in developing visual cortex. *Prog Brain Res*, 147, 115-124. doi: 10.1016/S0079-6123(04)47009-5

- Hensch, T. K., Fagiolini, M., Mataga, N., Stryker, M. P., Baekkeskov, S. et Kash, S. F. (1998). Local GABA circuit control of experience-dependent plasticity in developing visual cortex. *Science*, 282(5393), 1504-1508. doi: 10.1126/science.282.5393.1504
- Hensch, T. K. et Quinlan, E. M. (2018). Critical periods in amblyopia. *Visual neuroscience*, 35, E014-E014. doi: 10.1017/S0952523817000219
- Henschke, J. U., Noesselt, T., Scheich, H. et Budinger, E. (2015). Possible anatomical pathways for short-latency multisensory integration processes in primary sensory cortices. *Brain Struct Funct*, 220(2), 955-977. doi: 10.1007/s00429-013-0694-4
- Henschke, J. U., Oelschlegel, A. M., Angenstein, F., Ohl, F. W., Goldschmidt, J., Kanold, P. O. et Budinger, E. (2018). Early sensory experience influences the development of multisensory thalamocortical and intracortical connections of primary sensory cortices. *Brain Struct Funct*, 223(3), 1165-1190. doi: 10.1007/s00429-017-1549-1
- Henschke, J. U., Ohl, F. W. et Budinger, E. (2018). Crossmodal Connections of Primary Sensory Cortices Largely Vanish During Normal Aging. *Frontiers in aging neuroscience*, 10, 52. doi: 10.3389/fnagi.2018.00052
- Herculano-Houzel, S. et Rothman, D. L. (2022). From a Demand-Based to a Supply-Limited Framework of Brain Metabolism. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, 16. doi: 10.3389/fnint.2022.818685
- Herrero, J. L., Gieselmann, M. A. et Thiele, A. (2017). Muscarinic and Nicotinic Contribution to Contrast Sensitivity of Macaque Area V1 Neurons. *Front Neural Circuits*, 11, 106. doi: 10.3389/fncir.2017.00106
- Herrero, J. L., Roberts, M. J., Delicato, L. S., Gieselmann, M. A., Dayan, P. et Thiele, A. (2008). Acetylcholine contributes through muscarinic receptors to attentional modulation in V1. *Nature*, 454(7208), 1110-1114. doi: 10.1038/nature07141
- Hevner, R. F. (2000). Development of connections in the human visual system during fetal mid-gestation: a DiI-tracing study. *J Neuropathol Exp Neurol*, 59(5), 385-392. doi: 10.1093/jnen/59.5.385



- Hickey, T. L. (1981). The developing visual system. *Trends in Neurosciences*, 4, 41-44. doi: 10.1016/0166-2236(81)90015-1
- Hindley, E. L., Nelson, A. J., Aggleton, J. P. et Vann, S. D. (2014). Dysgranular retrosplenial cortex lesions in rats disrupt cross-modal object recognition. *Learning & memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)*, 21(3), 171-179. doi: 10.1101/lm.032516.113
- Hoerder-Suabedissen, A., Hayashi, S., Upton, L., Nolan, Z., Casas-Torremocha, D., Grant, E., . . . Molnar, Z. (2018). Subset of Cortical Layer 6b Neurons Selectively Innervates Higher Order Thalamic Nuclei in Mice. *Cereb Cortex*, 28(5), 1882-1897. doi: 10.1093/cercor/bhy036
- Hoffmeyer, H. W., Enager, P., Thomsen, K. J. et Lauritzen, M. J. (2007). Nonlinear neurovascular coupling in rat sensory cortex by activation of transcallosal fibers. *J Cereb Blood Flow Metab*, 27(3), 575-587. doi: 10.1038/sj.jcbfm.9600372
- Hölig, C., Guerreiro, M. J. S., Lingareddy, S., Kekunnaya, R. et Röder, B. (2023). Sight restoration in congenitally blind humans does not restore visual brain structure. *Cereb Cortex*, 33(5), 2152-2161. doi: 10.1093/cercor/bhac197
- Honey, C. J., Sporns, O., Cammoun, L., Gigandet, X., Thiran, J. P., Meuli, R. et Hagmann, P. (2009). Predicting human resting-state functional connectivity from structural connectivity. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 106(6), 2035-2040. doi: 10.1073/pnas.0811168106
- Hosford, P. S., Wells, J. A., Nizari, S., Christie, I. N., Theparambil, S. M., Castro, P. A., . . . Gourine, A. V. (2022). CO(2) signaling mediates neurovascular coupling in the cerebral cortex. *Nat Commun*, 13(1), 2125. doi: 10.1038/s41467-022-29622-9
- Hou, F., Liu, X., Zhou, Z., Zhou, J. et Li, H. (2017). Reduction of Interhemispheric Functional Brain Connectivity in Early Blindness: A Resting-State fMRI Study. *Biomed Res Int*, 2017, 6756927. doi: 10.1155/2017/6756927
- Huang, X., Li, H. J., Peng, D. C., Ye, L., Yang, Q. C., Zhong, Y. L., . . . Shao, Y. (2019). Altered brain network centrality in patients with late monocular blindness: a resting-state fMRI study. *Arch Med Sci*, 15(5), 1301-1307. doi: 10.5114/aoms.2019.87133

- Huang, Z., Khaled, H. G., Kirschmann, M., Gobes, S. M. et Hahnloser, R. H. (2018). Excitatory and inhibitory synapse reorganization immediately after critical sensory experience in a vocal learner. *Elife*, 7. doi: 10.7554/eLife.37571
- Hubel, D. H. et Wiesel, T. N. (1968). Receptive fields and functional architecture of monkey striate cortex. *J Physiol*, 195(1), 215-243. doi: 10.1113/jphysiol.1968.sp008455
- Hubel, D. H. et Wiesel, T. N. (1972). Laminar and columnar distribution of geniculo-cortical fibers in the macaque monkey. *J Comp Neurol*, 146(4), 421-450. doi: 10.1002/cne.901460402
- Hubel, D. H. et Wiesel, T. N. (1974). Sequence regularity and geometry of orientation columns in the monkey striate cortex. *J Comp Neurol*, 158(3), 267-293. doi: 10.1002/cne.901580304
- Huberman, A. D., Feller, M. B. et Chapman, B. (2008). Mechanisms underlying development of visual maps and receptive fields. *Annu Rev Neurosci*, 31, 479-509. doi: 10.1146/annurev.neuro.31.060407.125533
- Huberman, A. D. et Niell, C. M. (2011). What can mice tell us about how vision works? *Trends Neurosci*, 34(9), 464-473. doi: 10.1016/j.tins.2011.07.002
- Huerga-Gomez, I., Martini, F. J. et Lopez-Bendito, G. (2023). Building thalamic neuronal networks during mouse development. *Front Neural Circuits*, 17, 1098913. doi: 10.3389/fncir.2023.1098913
- Huppe-Gourgues, F., Jegouic, K. et Vaucher, E. (2018). Topographic Organization of Cholinergic Innervation From the Basal Forebrain to the Visual Cortex in the Rat. *Front Neural Circuits*, 12, 19. doi: 10.3389/fncir.2018.00019
- Hyvarinen, J., Hyvarinen, L. et Linnankoski, I. (1981). Modification of parietal association cortex and functional blindness after binocular deprivation in young monkeys. *Exp Brain Res*, 42(1), 1-8. doi: 10.1007/BF00235723
- Ibbotson, M. et Jung, Y. J. (2020). Origins of Functional Organization in the Visual Cortex. *Front Syst Neurosci*, 14, 10. doi: 10.3389/fnsys.2020.00010

- Ibrahim, L. A., Mesik, L., Ji, X. Y., Fang, Q., Li, H. F., Li, Y. T., . . . Tao, H. W. (2016). Cross-Modality Sharpening of Visual Cortical Processing through Layer-1-Mediated Inhibition and Disinhibition. *Neuron*, 89(5), 1031-1045. doi: 10.1016/j.neuron.2016.01.027
- Ichikawa, T., Ajiki, K., Matsuura, J. et Misawa, H. (1997). Localization of two cholinergic markers, choline acetyltransferase and vesicular acetylcholine transporter in the central nervous system of the rat: in situ hybridization histochemistry and immunohistochemistry. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, 13(1), 23-39. doi: [https://doi.org/10.1016/S0891-0618\(97\)00021-5](https://doi.org/10.1016/S0891-0618(97)00021-5)
- Innocenti, G. M., Frost, D. O. et Illes, J. (1985). Maturation of visual callosal connections in visually deprived kittens: a challenging critical period. *J Neurosci*, 5(2), 255-267. doi: 10.1523/jneurosci.05-02-00255.1985
- Isaacson, J. S. et Scanziani, M. (2011). How inhibition shapes cortical activity. *Neuron*, 72(2), 231-243. doi: 10.1016/j.neuron.2011.09.027
- Islam, K. U. S., Meli, N. et Blaess, S. (2021). The Development of the Mesoprefrontal Dopaminergic System in Health and Disease. *Front Neural Circuits*, 15, 746582. doi: 10.3389/fncir.2021.746582
- Issa, N. P., Trepel, C. et Stryker, M. P. (2000). Spatial frequency maps in cat visual cortex. *J Neurosci*, 20(22), 8504-8514. doi: 10.1523/JNEUROSCI.20-22-08504.2000
- Iurilli, G., Ghezzi, D., Olcese, U., Lassi, G., Nazzaro, C., Tonini, R., . . . Medini, P. (2012). Sound-driven synaptic inhibition in primary visual cortex. *Neuron*, 73(4), 814-828. doi: 10.1016/j.neuron.2011.12.026
- J Priebe, N. et McGee, A. (2014). Mouse vision as a gateway for understanding how experience shapes neural circuits. *Frontiers in Neural Circuits*, 8, 123. doi: 10.3389/fncir.2014.00123
- Jacob, S. N. et Nienborg, H. (2018). Monoaminergic Neuromodulation of Sensory Processing. *Front Neural Circuits*, 12, 51. doi: 10.3389/fncir.2018.00051

- Jacob, S. N., Ott, T. et Nieder, A. (2013). Dopamine regulates two classes of primate prefrontal neurons that represent sensory signals. *J Neurosci*, 33(34), 13724-13734. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0210-13.2013
- Jacobson, S. G., Cideciyan, A. V., Ratnakaram, R., Heon, E., Schwartz, S. B., Roman, A. J., . . . Hauswirth, W. W. (2012). Gene therapy for leber congenital amaurosis caused by RPE65 mutations: safety and efficacy in 15 children and adults followed up to 3 years. *Arch Ophthalmol*, 130(1), 9-24. doi: 10.1001/archophthalmol.2011.298
- Jeong, S. G., Choi, I. S., Cho, J. H. et Jang, I. S. (2013). Cholinergic modulation of primary afferent glutamatergic transmission in rat medullary dorsal horn neurons. *Neuropharmacology*, 75, 295-303. doi: 10.1016/j.neuropharm.2013.07.030
- Jiang, J., Zhu, W., Shi, F., Liu, Y., Li, J., Qin, W., . . . Jiang, T. (2009). Thick visual cortex in the early blind. *J Neurosci*, 29(7), 2205-2211. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5451-08.2009
- Jiao, Y., Zhang, C., Yanagawa, Y. et Sun, Q.-Q. (2006). Major Effects of Sensory Experiences on the Neocortical Inhibitory Circuits. *The Journal of Neuroscience*, 26(34), 8691-8701. doi: 10.1523/jneurosci.2478-06.2006
- Jin, L., Lange, W., Kempmann, A., Maybeck, V., Gunther, A., Gruteser, N., . . . Offenhausser, A. (2016). High-efficiency transduction and specific expression of ChR2opt for optogenetic manipulation of primary cortical neurons mediated by recombinant adeno-associated viruses. *J Biotechnol*, 233, 171-180. doi: 10.1016/j.jbiotec.2016.07.001
- Jing, M., Li, Y., Zeng, J., Huang, P., Skirzewski, M., Kljakic, O., . . . Li, Y. (2020). An optimized acetylcholine sensor for monitoring in vivo cholinergic activity. *Nat Methods*, 17(11), 1139-1146. doi: 10.1038/s41592-020-0953-2
- Jitsuki, S., Takemoto, K., Kawasaki, T., Tada, H., Takahashi, A., Becamel, C., . . . Takahashi, T. (2011). Serotonin mediates cross-modal reorganization of cortical circuits. *Neuron*, 69(4), 780-792. doi: 10.1016/j.neuron.2011.01.016

- Johnson, R. R. et Burkhalter, A. (1996). Microcircuitry of forward and feedback connections within rat visual cortex. *J Comp Neurol*, 368(3), 383-398. doi: 10.1002/(SICI)1096-9861(19960506)368:3<383::AID-CNE5>3.0.CO;2-1
- Juavinett, A. L., Kim, E. J., Collins, H. C. et Callaway, E. M. (2020). A systematic topographical relationship between mouse lateral posterior thalamic neurons and their visual cortical projection targets. *J Comp Neurol*, 528(1), 95-107. doi: 10.1002/cne.24737
- Juavinett, A. L., Nauhaus, I., Garrett, M. E., Zhuang, J. et Callaway, E. M. (2017). Automated identification of mouse visual areas with intrinsic signal imaging. *Nat Protoc*, 12(1), 32-43. doi: 10.1038/nprot.2016.158
- Kaas, J. H. et Lyon, D. C. (2007). Pulvinar contributions to the dorsal and ventral streams of visual processing in primates. *Brain Research Reviews*, 55(2), 285-296. doi: <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2007.02.008>
- Kalatsky, V. A. et Stryker, M. P. (2003). New paradigm for optical imaging: temporally encoded maps of intrinsic signal. *Neuron*, 38(4), 529-545. doi: 10.1016/s0896-6273(03)00286-1
- Kameyama, K., Sohya, K., Ebina, T., Fukuda, A., Yanagawa, Y. et Tsumoto, T. (2010). Difference in binocularity and ocular dominance plasticity between GABAergic and excitatory cortical neurons. *J Neurosci*, 30(4), 1551-1559. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5025-09.2010
- Kaneda, M. (2013). Signal processing in the mammalian retina. *J Nippon Med Sch*, 80(1), 16-24. doi: 10.1272/jnms.80.16
- Kang, J. I., Huppe-Gourgues, F. et Vaucher, E. (2014). Boosting visual cortex function and plasticity with acetylcholine to enhance visual perception. *Front Syst Neurosci*, 8, 172. doi: 10.3389/fnsys.2014.00172
- Kang, J. I., Huppe-Gourgues, F. et Vaucher, E. (2015). Pharmacological Mechanisms of Cortical Enhancement Induced by the Repetitive Pairing of Visual/Cholinergic Stimulation. *PLOS ONE*, 10(10), e0141663. doi: 10.1371/journal.pone.0141663

- Kang, J. I. et Vaucher, E. (2009). Cholinergic pairing with visual activation results in long-term enhancement of visual evoked potentials. *PLOS ONE*, 4(6), e5995. doi: 10.1371/journal.pone.0005995
- Kanjlia, S., Lane, C., Feigenson, L. et Bedny, M. (2016). Absence of visual experience modifies the neural basis of numerical thinking. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 113(40), 11172-11177. doi: doi:10.1073/pnas.1524982113
- Kanjlia, S., Loiotile, R. E., Harhen, N. et Bedny, M. (2021). 'Visual' cortices of congenitally blind adults are sensitive to response selection demands in a go/no-go task. *NeuroImage*, 236, 118023. doi: 10.1016/j.neuroimage.2021.118023
- Kanjlia, S., Pant, R. et Bedny, M. (2019). Sensitive Period for Cognitive Repurposing of Human Visual Cortex. *Cereb Cortex*, 29(9), 3993-4005. doi: 10.1093/cercor/bhy280
- Kannan, M., Gross, G. G., Arnold, D. B. et Higley, M. J. (2016). Visual Deprivation During the Critical Period Enhances Layer 2/3 GABAergic Inhibition in Mouse V1. *J Neurosci*, 36(22), 5914-5919. doi: 10.1523/jneurosci.0051-16.2016
- Kanold, P. O. (2009). Subplate neurons: crucial regulators of cortical development and plasticity. *Front Neuroanat*, 3, 16. doi: 10.3389/neuro.05.016.2009
- Kanold, P. O. et Luhmann, H. J. (2010). The subplate and early cortical circuits. *Annu Rev Neurosci*, 33(Volume 33, 2010), 23-48. doi: 10.1146/annurev-neuro-060909-153244
- Karbowsky, J. (2014). Constancy and trade-offs in the neuroanatomical and metabolic design of the cerebral cortex. *Frontiers in Neural Circuits*, 8. doi: 10.3389/fncir.2014.00009
- Karlen, S. J., Kahn, D. M. et Krubitzer, L. (2006). Early blindness results in abnormal corticocortical and thalamocortical connections. *Neuroscience*, 142(3), 843-858. doi: 10.1016/j.neuroscience.2006.06.055
- Karlen, S. J. et Krubitzer, L. (2009). Effects of bilateral enucleation on the size of visual and nonvisual areas of the brain. *Cereb Cortex*, 19(6), 1360-1371. doi: 10.1093/cercor/bhn176

- Karnani, M. M., Agetsuma, M. et Yuste, R. (2014). A blanket of inhibition: functional inferences from dense inhibitory connectivity. *Curr Opin Neurobiol*, 26, 96-102. doi: 10.1016/j.conb.2013.12.015
- Karnani, Mahesh M., Jackson, J., Ayzenshtat, I., Tucciarone, J., Manoocheri, K., Snider, William G. et Yuste, R. (2016). Cooperative Subnetworks of Molecularly Similar Interneurons in Mouse Neocortex. *Neuron*, 90(1), 86-100. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.02.037>
- Kaschube, M., Wolf, F., Geisel, T. et Löwel, S. (2002). Genetic Influence on Quantitative Features of Neocortical Architecture. *The Journal of Neuroscience*, 22(16), 7206-7217. doi: 10.1523/jneurosci.22-16-07206.2002
- Keck, T., Keller, G. B., Jacobsen, R. I., Eysel, U. T., Bonhoeffer, T. et Hubener, M. (2013). Synaptic scaling and homeostatic plasticity in the mouse visual cortex in vivo. *Neuron*, 80(2), 327-334. doi: 10.1016/j.neuron.2013.08.018
- Kefalov, V. J. (2012). Rod and cone visual pigments and phototransduction through pharmacological, genetic, and physiological approaches. *J Biol Chem*, 287(3), 1635-1641. doi: 10.1074/jbc.R111.303008
- Keller, A. J., Roth, M. M. et Scanziani, M. (2020). Feedback generates a second receptive field in neurons of the visual cortex. *Nature*, 582(7813), 545-549. doi: 10.1038/s41586-020-2319-4
- Kim, D., Livne, T., Metcalf, N. V., Corbetta, M. et Shulman, G. L. (2020). Spontaneously emerging patterns in human visual cortex and their functional connectivity are linked to the patterns evoked by visual stimuli. *Journal of Neurophysiology*, 124(5), 1343-1363. doi: 10.1152/jn.00630.2019
- Kim, E. J., Jacobs, M. W., Ito-Cole, T. et Callaway, E. M. (2016). Improved Monosynaptic Neural Circuit Tracing Using Engineered Rabies Virus Glycoproteins. *Cell Rep*, 15(4), 692-699. doi: 10.1016/j.celrep.2016.03.067

- Kim, J. H., Jung, A. H., Jeong, D., Choi, I., Kim, K., Shin, S., . . . Lee, S. H. (2016). Selectivity of Neuromodulatory Projections from the Basal Forebrain and Locus Ceruleus to Primary Sensory Cortices. *J Neurosci*, 36(19), 5314-5327. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4333-15.2016
- Kim, T., Hendrich, K. S., Masamoto, K. et Kim, S. G. (2007). Arterial versus total blood volume changes during neural activity-induced cerebral blood flow change: implication for BOLD fMRI. *J Cereb Blood Flow Metab*, 27(6), 1235-1247. doi: 10.1038/sj.jcbfm.9600429
- Kirkwood, A., Rioult, M. C. et Bear, M. F. (1996). Experience-dependent modification of synaptic plasticity in visual cortex. *Nature*, 381(6582), 526-528. doi: 10.1038/381526a0
- Klinge, C., Eippert, F., Roder, B. et Buchel, C. (2010). Corticocortical connections mediate primary visual cortex responses to auditory stimulation in the blind. *J Neurosci*, 30(38), 12798-12805. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2384-10.2010
- Kocharyan, A., Fernandes, P., Tong, X. K., Vaucher, E. et Hamel, E. (2008). Specific subtypes of cortical GABA interneurons contribute to the neurovascular coupling response to basal forebrain stimulation. *J Cereb Blood Flow Metab*, 28(2), 221-231. doi: 10.1038/sj.jcbfm.9600558
- Kosaka, T., Hama, K. et Nagatsu, I. (1987). Tyrosine hydroxylase-immunoreactive intrinsic neurons in the rat cerebral cortex. *Experimental Brain Research*, 68(2), 393-405. doi: 10.1007/BF00248804
- Kostovic, I. et Judas, M. (2010). The development of the subplate and thalamocortical connections in the human foetal brain. *Acta Paediatr*, 99(8), 1119-1127. doi: 10.1111/j.1651-2227.2010.01811.x
- Kraft, A. W., Mitra, A., Bauer, A. Q., Snyder, A. Z., Raichle, M. E., Culver, J. P. et Lee, J. M. (2017). Visual experience sculpts whole-cortex spontaneous infraslow activity patterns through an Arc-dependent mechanism. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 114(46), E9952-E9961. doi: 10.1073/pnas.1711789114



- Kriegseis, A., Hennighausen, E., Rosler, F. et Roder, B. (2006). Reduced EEG alpha activity over parieto-occipital brain areas in congenitally blind adults. *Clin Neurophysiol*, 117(7), 1560-1573. doi: 10.1016/j.clinph.2006.03.030
- Kriegstein, A., Noctor, S. et Martinez-Cerdeno, V. (2006). Patterns of neural stem and progenitor cell division may underlie evolutionary cortical expansion. *Nat Rev Neurosci*, 7(11), 883-890. doi: 10.1038/nrn2008
- Kuczewski, N., Aztiria, E., Leanza, G. et Domenici, L. (2005). Selective cholinergic immunolesioning affects synaptic plasticity in developing visual cortex. *Eur J Neurosci*, 21(7), 1807-1814. doi: 10.1111/j.1460-9568.2005.04014.x
- Kugler, S., Kilic, E. et Bahr, M. (2003). Human synapsin 1 gene promoter confers highly neuron-specific long-term transgene expression from an adenoviral vector in the adult rat brain depending on the transduced area. *Gene Ther*, 10(4), 337-347. doi: 10.1038/sj.gt.3301905
- Kuhlman, S. J., Olivas, N. D., Tring, E., Ikrar, T., Xu, X. et Trachtenberg, J. T. (2013). A disinhibitory microcircuit initiates critical-period plasticity in the visual cortex. *Nature*, 501(7468), 543-546. doi: 10.1038/nature12485
- Kujala, T., Alho, K., Huottilainen, M., Ilmoniemi, R. J., Lehtokoski, A., Leinonen, A., . . . Naatanen, R. (1997). Electrophysiological evidence for cross-modal plasticity in humans with early- and late-onset blindness. *Psychophysiology*, 34(2), 213-216. doi: 10.1111/j.1469-8986.1997.tb02134.x
- Kunnath, A. J., Gifford, R. H. et Wallace, M. T. (2023). Cholinergic modulation of sensory perception and plasticity. *Neurosci Biobehav Rev*, 152, 105323. doi: 10.1016/j.neubiorev.2023.105323
- Kupers, R. et Ptito, M. (2014a). Compensatory plasticity and cross-modal reorganization following early visual deprivation. *Neurosci Biobehav Rev*, 41, 36-52. doi: 10.1016/j.neubiorev.2013.08.001

- Kupers, R. et Ptito, M. (2014b). Compensatory plasticity and cross-modal reorganization following early visual deprivation. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 41, 36-52. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.08.001>
- Kushner, B. J. (2018). The Functional Benefits of Strabismus Surgery. *Journal of Binocular Vision and Ocular Motility*, 68(2), 59-62. doi: 10.1080/2576117X.2018.1460972
- Laliberté, G. et Boire, D. (2026). Cortical Functional Connectivity in Mouse Models of Early Blindness: Enucleation vs. Anophthalmia. *Cereb Cortex [Accepted]*, 2025.2007.2017.665343. doi: 10.1101/2025.07.17.665343
- Lambo, M. E. et Turrigiano, G. G. (2013). Synaptic and Intrinsic Homeostatic Mechanisms Cooperate to Increase L2/3 Pyramidal Neuron Excitability during a Late Phase of Critical Period Plasticity. *The Journal of Neuroscience*, 33(20), 8810. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4502-12.2013
- Laramée, M. E., Bronchti, G. et Boire, D. (2014). Primary visual cortex projections to extrastriate cortices in enucleated and anophthalmic mice. *Brain Struct Funct*, 219(6), 2051-2070. doi: 10.1007/s00429-013-0623-6
- Laramée, M. E., Kurotani, T., Rockland, K. S., Bronchti, G. et Boire, D. (2011). Indirect pathway between the primary auditory and visual cortices through layer V pyramidal neurons in V2L in mouse and the effects of bilateral enucleation. *Eur J Neurosci*, 34(1), 65-78. doi: 10.1111/j.1460-9568.2011.07732.x
- Laramée, M. E., Smolders, K., Hu, T. T., Bronchti, G., Boire, D. et Arckens, L. (2016). Congenital Anophthalmia and Binocular Neonatal Enucleation Differently Affect the Proteome of Primary and Secondary Visual Cortices in Mice. *PLOS ONE*, 11(7), e0159320. doi: 10.1371/journal.pone.0159320
- Lazzouni, L. et Lepore, F. (2014). Compensatory plasticity: time matters. *Frontiers in Human Neuroscience*. doi: 10.3389/fnhum.2014.00340

- Lazzouni, L., Voss, P. et Lepore, F. (2012). Short-term crossmodal plasticity of the auditory steady-state response in blindfolded sighted individuals. *Eur J Neurosci*, 35(10), 1630-1636. doi: 10.1111/j.1460-9568.2012.08088.x
- Lecrux, C. et Hamel, E. (2011). The neurovascular unit in brain function and disease. *Acta Physiol (Oxf)*, 203(1), 47-59. doi: 10.1111/j.1748-1716.2011.02256.x
- Lee, H. K. (2022). Metaplasticity framework for cross-modal synaptic plasticity in adults. *Front Synaptic Neurosci*, 14, 1087042. doi: 10.3389/fnsyn.2022.1087042
- Lee, H. K. et Whitt, J. L. (2015). Cross-modal synaptic plasticity in adult primary sensory cortices. *Curr Opin Neurobiol*, 35, 119-126. doi: 10.1016/j.conb.2015.08.002
- Lee, K. F., Soares, C. et Beique, J. C. (2014). Tuning into diversity of homeostatic synaptic plasticity. *Neuropharmacology*, 78, 31-37. doi: 10.1016/j.neuropharm.2013.03.016
- Lee, S. H. et Dan, Y. (2012). Neuromodulation of brain states. *Neuron*, 76(1), 209-222. doi: 10.1016/j.neuron.2012.09.012
- Leow, Y. N., Zhou, B., Sullivan, H. A., Barlowe, A. R., Wickersham, I. R. et Sur, M. (2022). Brain-wide mapping of inputs to the mouse lateral posterior (LP/Pulvinar) thalamus-anterior cingulate cortex network. *J Comp Neurol*, 530(11), 1992-2013. doi: 10.1002/cne.25317
- Lepore, N., Voss, P., Lepore, F., Chou, Y. Y., Fortin, M., Gougoux, F., . . . Thompson, P. M. (2010). Brain structure changes visualized in early- and late-onset blind subjects. *NeuroImage*, 49(1), 134-140. doi: 10.1016/j.neuroimage.2009.07.048
- Lessard, N., Pare, M., Lepore, F. et Lassonde, M. (1998). Early-blind human subjects localize sound sources better than sighted subjects. *Nature*, 395(6699), 278-280. doi: 10.1038/26228
- Levelt, C. N. et Hubener, M. (2012). Critical-period plasticity in the visual cortex. *Annu Rev Neurosci*, 35, 309-330. doi: 10.1146/annurev-neuro-061010-113813

- Levitt, P., Rakic, P. et Goldman-Rakic, P. (1984). Region-specific distribution of catecholamine afferents in primate cerebral cortex: a fluorescence histochemical analysis. *J Comp Neurol*, 227(1), 23-36. doi: 10.1002/cne.902270105
- Lewis, C. M., Baldassarre, A., Committeri, G., Romani, G. L. et Corbetta, M. (2009). Learning sculpts the spontaneous activity of the resting human brain. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 106(41), 17558-17563. doi: 10.1073/pnas.0902455106
- Lewis, D. A., Campbell, M. J., Foote, S. L., Goldstein, M. et Morrison, J. H. (1987). The distribution of tyrosine hydroxylase-immunoreactive fibers in primate neocortex is widespread but regionally specific. *J Neurosci*, 7(1), 279-290. doi: 10.1523/JNEUROSCI.07-01-00279.1987
- Leyton, L. et Hagood, J. S. (2014). Thy-1 Modulates Neurological Cell–Cell and Cell–Matrix Interactions Through Multiple Molecular Interactions. Dans V. Berezin & P. S. Walmod (dir.), *Cell Adhesion Molecules: Implications in Neurological Diseases* (p. 3-20). New York, NY: Springer New York.
- Li, J. Y., Hass, C. A., Matthews, I., Kristl, A. C. et Glickfeld, L. L. (2021). Distinct recruitment of feedforward and recurrent pathways across higher-order areas of mouse visual cortex. *Curr Biol*, 31(22), 5024-5036 e5025. doi: 10.1016/j.cub.2021.09.042
- Li, L.-y., Ji, X.-y., Liang, F., Li, Y.-t., Xiao, Z., Tao, H. W. et Zhang, L. I. (2014). A Feedforward Inhibitory Circuit Mediates Lateral Refinement of Sensory Representation in Upper Layer 2/3 of Mouse Primary Auditory Cortex. *The Journal of Neuroscience*, 34(41), 13670-13683. doi: 10.1523/jneurosci.1516-14.2014
- Li, X., Wang, A., Xu, J., Sun, Z., Xia, J., Wang, P., . . . Tian, J. (2019). Reduced Dynamic Interactions Within Intrinsic Functional Brain Networks in Early Blind Patients. *Front Neurosci*, 13, 268. doi: 10.3389/fnins.2019.00268
- Lindvall, O., Bjorklund, A. et Divac, I. (1978). Organization of catecholamine neurons projecting to the frontal cortex in the rat. *Brain Res*, 142(1), 1-24. doi: 10.1016/0006-8993(78)90173-7

- Liu, Y., Yu, C., Liang, M., Li, J., Tian, L., Zhou, Y., . . . Jiang, T. (2007). Whole brain functional connectivity in the early blind. *Brain*, 130(Pt 8), 2085-2096. doi: 10.1093/brain/awm121
- Lo, S. Q., Sng, J. C. G. et Augustine, G. J. (2017). Defining a critical period for inhibitory circuits within the somatosensory cortex. *Sci Rep*, 7(1), 7271. doi: 10.1038/s41598-017-07400-8
- Lohmann, G., Margulies, D. S., Horstmann, A., Pleger, B., Lepsien, J., Goldhahn, D., . . . Turner, R. (2010). Eigenvector centrality mapping for analyzing connectivity patterns in fMRI data of the human brain. *PLOS ONE*, 5(4), e10232. doi: 10.1371/journal.pone.0010232
- Loomba, S., Straehle, J., Gangadharan, V., Heike, N., Khalifa, A., Motta, A., . . . Helmstaedter, M. (2022). Connectomic comparison of mouse and human cortex. *Science*, 377(6602), eabo0924. doi: doi:10.1126/science.abo0924
- Lopez-Bendito, G., Anibal-Martinez, M. et Martini, F. J. (2022). Cross-Modal Plasticity in Brains Deprived of Visual Input Before Vision. *Annu Rev Neurosci*, 45, 471-489. doi: 10.1146/annurev-neuro-111020-104222
- Loughlin, S. E. et Fallon, J. H. (1984). Substantia nigra and ventral tegmental area projections to cortex: topography and collateralization. *Neuroscience*, 11(2), 425-435. doi: 10.1016/0306-4522(84)90034-4
- Lowel, S. et Singer, W. (1992). Selection of intrinsic horizontal connections in the visual cortex by correlated neuronal activity. *Science*, 255(5041), 209-212. doi: 10.1126/science.1372754
- Lubinus, C., Orpella, J., Keitel, A., Gudi-Mindermann, H., Engel, A. K., Roeder, B. et Rimmele, J. M. (2021). Data-Driven Classification of Spectral Profiles Reveals Brain Region-Specific Plasticity in Blindness. *Cereb Cortex*, 31(5), 2505-2522. doi: 10.1093/cercor/bhaa370
- Luck, S. J., Chelazzi, L., Hillyard, S. A. et Desimone, R. (1997). Neural mechanisms of spatial selective attention in areas V1, V2, and V4 of macaque visual cortex. *J Neurophysiol*, 77(1), 24-42. doi: 10.1152/jn.1997.77.1.24
- Lund, R. D. et Mitchell, D. E. (1979). The effects of dark-rearing on visual callosal connections of cats. *Brain Res*, 167(1), 172-175. doi: 10.1016/0006-8993(79)90273-7

- Luo, L., Callaway, E. M. et Svoboda, K. (2008). Genetic dissection of neural circuits. *Neuron*, 57(5), 634-660. doi: 10.1016/j.neuron.2008.01.002
- Luo, L., Callaway, E. M. et Svoboda, K. (2018). Genetic Dissection of Neural Circuits: A Decade of Progress. *Neuron*, 98(2), 256-281. doi: 10.1016/j.neuron.2018.03.040
- Luskin, M. B. et Shatz, C. J. (1985). Neurogenesis of the cat's primary visual cortex. *J Comp Neurol*, 242(4), 611-631. doi: 10.1002/cne.902420409
- Ma, G., Liu, Y., Wang, L., Xiao, Z., Song, K., Wang, Y., . . . Zhang, S. (2021). Hierarchy in sensory processing reflected by innervation balance on cortical interneurons. *Sci Adv*, 7(20). doi: 10.1126/sciadv.abf5676
- Macaluso, E. (2006). Multisensory Processing in Sensory-Specific Cortical Areas. *The Neuroscientist*, 12(4), 327-338. doi: 10.1177/1073858406287908
- Macaluso, E. et Driver, J. (2005). Multisensory spatial interactions: a window onto functional integration in the human brain. *Trends in Neurosciences*, 28(5), 264-271. doi: 10.1016/j.tins.2005.03.008
- Macey, P. M., Macey, K. E., Kumar, R. et Harper, R. M. (2004). A method for removal of global effects from fMRI time series. *NeuroImage*, 22(1), 360-366. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2003.12.042>
- Maffei, A., Lambo, M. E. et Turrigiano, G. G. (2010). Critical period for inhibitory plasticity in rodent binocular V1. *J Neurosci*, 30(9), 3304-3309. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5340-09.2010
- Magrou, L., Barone, P., Markov, N. T., Killackey, H. P., Giroud, P., Berland, M., . . . Kennedy, H. (2018). How Areal Specification Shapes the Local and Interareal Circuits in a Macaque Model of Congenital Blindness. *Cereb Cortex*, 28(8), 3017-3034. doi: 10.1093/cercor/bhy125
- Magrou, L., Joyce, M. K. P., Froudust-Walsh, S., Datta, D., Wang, X. J., Martinez-Trujillo, J. et Arnsten, A. F. T. (2024). The meso-connectomes of mouse, marmoset, and macaque:

- network organization and the emergence of higher cognition. *Cereb Cortex*, 34(5). doi: 10.1093/cercor/bhae174
- Makin, T. R. et Krakauer, J. W. (2023). Against cortical reorganisation. *Elife*, 12. doi: 10.7554/eLife.84716
- Malonek, D., Dirnagl, U., Lindauer, U., Yamada, K., Kanno, I. et Grinvald, A. (1997). Vascular imprints of neuronal activity: relationships between the dynamics of cortical blood flow, oxygenation, and volume changes following sensory stimulation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 94(26), 14826-14831. doi: 10.1073/pnas.94.26.14826
- Marder, E. et Goaillard, J. M. (2006). Variability, compensation and homeostasis in neuron and network function. *Nature reviews. Neuroscience*, 7. doi: 10.1038/nrn1949
- Marins, T. F., Russo, M., Rodrigues, E. C., Monteiro, M., Moll, J., Felix, D., . . . Tovar-Moll, F. (2023). Reorganization of thalamocortical connections in congenitally blind humans. *Hum Brain Mapp*, 44(5), 2039-2049. doi: 10.1002/hbm.26192
- Markello, R. D., Spreng, R. N., Luh, W. M., Anderson, A. K. et De Rosa, E. (2018). Segregation of the human basal forebrain using resting state functional MRI. *NeuroImage*, 173, 287-297. doi: 10.1016/j.neuroimage.2018.02.042
- Markov, N. T., Ercsey-Ravasz, M., Van Essen, D. C., Knoblauch, K., Toroczkai, Z. et Kennedy, H. (2013). Cortical high-density counterstream architectures. *Science*, 342(6158), 1238406. doi: 10.1126/science.1238406
- Markov, N. T. et Kennedy, H. (2013). The importance of being hierarchical. *Current Opinion in Neurobiology*, 23(2), 187-194. doi: <https://doi.org/10.1016/j.conb.2012.12.008>
- Markov, N. T., Vezoli, J., Chameau, P., Falchier, A., Quilodran, R., Huissoud, C., . . . Kennedy, H. (2014). Anatomy of hierarchy: feedforward and feedback pathways in macaque visual cortex. *J Comp Neurol*, 522(1), 225-259. doi: 10.1002/cne.23458

- Marshel, J. H., Garrett, M. E., Nauhaus, I. et Callaway, E. M. (2011). Functional specialization of seven mouse visual cortical areas. *Neuron*, 72(6), 1040-1054. doi: 10.1016/j.neuron.2011.12.004
- Martersteck, E. M., Hirokawa, K. E., Evarts, M., Bernard, A., Duan, X., Li, Y., . . . Harris, J. A. (2017). Diverse Central Projection Patterns of Retinal Ganglion Cells. *Cell Rep*, 18(8), 2058-2072. doi: 10.1016/j.celrep.2017.01.075
- Masse, I. O., Guillemette, S., Laramée, M. E., Bronchti, G. et Boire, D. (2014). Strain differences of the effect of enucleation and anophthalmia on the size and growth of sensory cortices in mice. *Brain Res*, 1588, 113-126. doi: 10.1016/j.brainres.2014.09.025
- Masse, I. O., Ross, S., Bronchti, G. et Boire, D. (2017). Asymmetric Direct Reciprocal Connections Between Primary Visual and Somatosensory Cortices of the Mouse. *Cereb Cortex*, 27(9), 4361-4378. doi: 10.1093/cercor/bhw239
- Mataga, N., Mizuguchi, Y. et Hensch, T. K. (2004). Experience-dependent pruning of dendritic spines in visual cortex by tissue plasminogen activator. *Neuron*, 44(6), 1031-1041. doi: 10.1016/j.neuron.2004.11.028
- Matsuzaki, Y., Tanaka, M., Hakoda, S., Masuda, T., Miyata, R., Konno, A. et Hirai, H. (2019). Neurotropic Properties of AAV-PHP.B Are Shared among Diverse Inbred Strains of Mice. *Mol Ther*, 27(4), 700-704. doi: 10.1016/j.ymthe.2019.02.016
- McConnell, S. K., Ghosh, A. et Shatz, C. J. (1989). Subplate neurons pioneer the first axon pathway from the cerebral cortex. *Science*, 245(4921), 978-982. doi: 10.1126/science.2475909
- McLaughlin, T., Hindges, R. et O'Leary, D. D. (2003). Regulation of axial patterning of the retina and its topographic mapping in the brain. *Curr Opin Neurobiol*, 13(1), 57-69. doi: 10.1016/s0959-4388(03)00014-x
- McLaughlin, T., Torborg, C. L., Feller, M. B. et O'Leary, D. D. (2003). Retinotopic map refinement requires spontaneous retinal waves during a brief critical period of development. *Neuron*, 40(6), 1147-1160. doi: 10.1016/s0896-6273(03)00790-6



- McLean, J. R., Smith, G. A., Rocha, E. M., Hayes, M. A., Beagan, J. A., Hallett, P. J. et Isacson, O. (2014). Widespread neuron-specific transgene expression in brain and spinal cord following synapsin promoter-driven AAV9 neonatal intracerebroventricular injection. *Neurosci Lett*, 576, 73-78. doi: 10.1016/j.neulet.2014.05.044
- Mechawar, N. et Descarries, L. (2001). The cholinergic innervation develops early and rapidly in the rat cerebral cortex: a quantitative immunocytochemical study. *Neuroscience*, 108(4), 555-567. doi: 10.1016/s0306-4522(01)00389-x
- Meijer, G. T., Mertens, P. E. C., Pennartz, C. M. A., Olcese, U. et Lansink, C. S. (2019). The circuit architecture of cortical multisensory processing: Distinct functions jointly operating within a common anatomical network. *Progress in Neurobiology*, 174, 1-15. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2019.01.004>
- Meijer, G. T., Montijn, J. S., Pennartz, C. M. A. et Lansink, C. S. (2017). Audiovisual Modulation in Mouse Primary Visual Cortex Depends on Cross-Modal Stimulus Configuration and Congruency. *J Neurosci*, 37(36), 8783-8796. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0468-17.2017
- Meister, M., Wong, R. O., Baylor, D. A. et Shatz, C. J. (1991). Synchronous bursts of action potentials in ganglion cells of the developing mammalian retina. *Science*, 252(5008), 939-943. doi: 10.1126/science.2035024
- Melzer, S., Michael, M., Caputi, A., Eliava, M., Fuchs, E. C., Whittington, M. A. et Monyer, H. (2012). Long-range-projecting GABAergic neurons modulate inhibition in hippocampus and entorhinal cortex. *Science*, 335(6075), 1506-1510. doi: 10.1126/science.1217139
- Meng, X., Kao, J. P., Lee, H. K. et Kanold, P. O. (2015). Visual Deprivation Causes Refinement of Intracortical Circuits in the Auditory Cortex. *Cell Rep*, 12(6), 955-964. doi: 10.1016/j.celrep.2015.07.018
- Meng, X., Kao, J. P., Lee, H. K. et Kanold, P. O. (2017). Intracortical Circuits in Thalamorecipient Layers of Auditory Cortex Refine after Visual Deprivation. *eNeuro*, 4(2). doi: 10.1523/ENEURO.0092-17.2017

- Menon, A. et Vijayavenkataraman, S. (2022). Novel vision restoration techniques: 3D bioprinting, gene and stem cell therapy, optogenetics, and the bionic eye. *Artif Organs*, 46(8), 1463-1474. doi: 10.1111/aor.14241
- Merabet, L. B. et Pascual-Leone, A. (2010). Neural reorganization following sensory loss: the opportunity of change. *Nat Rev Neurosci*, 11(1), 44-52. doi: 10.1038/nrn2758
- Meredith, M. A. et Allman, B. L. (2012). Early hearing-impairment results in crossmodal reorganization of ferret core auditory cortex. *Neural Plast*, 2012, 601591. doi: 10.1155/2012/601591
- Meredith, M. A. et Lomber, S. G. (2017). Species-dependent role of crossmodal connectivity among the primary sensory cortices. *Hearing research*, 343, 83-91. doi: 10.1016/j.heares.2016.05.014
- Mesulam, M. M., Mufson, E. J., Wainer, B. H. et Levey, A. I. (1983). Central cholinergic pathways in the rat: an overview based on an alternative nomenclature (Ch1-Ch6). *Neuroscience*, 10(4), 1185-1201. doi: 10.1016/0306-4522(83)90108-2
- Michelson, N. J., Vanni, M. P. et Murphy, T. H. (2019). Comparison between transgenic and AAV-PHP.eB-mediated expression of GCaMP6s using in vivo wide-field functional imaging of brain activity. *Neurophotonics*, 6(2), 025014. doi: 10.1117/1.NPh.6.2.025014
- Miller, B., Chou, L. et Finlay, B. L. (1993). The early development of thalamocortical and corticothalamic projections. *J Comp Neurol*, 335(1), 16-41. doi: 10.1002/cne.903350103
- Minetti, A. (2024). Unlocking the potential of adeno-associated virus in neuroscience: a brief review. *Mol Biol Rep*, 51(1), 563. doi: 10.1007/s11033-024-09521-6
- Mishkin, M., Lewis, M. E. et Ungerleider, L. G. (1982). Equivalence of parieto-preoccipital subareas for visuospatial ability in monkeys. *Behav Brain Res*, 6(1), 41-55. doi: 10.1016/0166-4328(82)90080-8

- Mishkin, M., Ungerleider, L. G. et Macko, K. A. (1983). Object vision and spatial vision: two cortical pathways. *Trends in Neurosciences*, 6, 414-417. doi: 10.1016/0166-2236(83)90190-x
- Mishra, A., Reynolds, J. P., Chen, Y., Gourine, A. V., Rusakov, D. A. et Attwell, D. (2016). Astrocytes mediate neurovascular signaling to capillary pericytes but not to arterioles. *Nat Neurosci*, 19(12), 1619-1627. doi: 10.1038/nn.4428
- Misic, B., Betzel, R. F., de Reus, M. A., van den Heuvel, M. P., Berman, M. G., McIntosh, A. R. et Sporns, O. (2016). Network-Level Structure-Function Relationships in Human Neocortex. *Cereb Cortex*, 26(7), 3285-3296. doi: 10.1093/cercor/bhw089
- Missitzi, J., Gentner, R., Geladas, N., Politis, P., Karandreas, N., Classen, J. et Klissouras, V. (2011). Plasticity in human motor cortex is in part genetically determined. *J Physiol*, 589(Pt 2), 297-306. doi: 10.1113/jphysiol.2010.200600
- Mitchell, A., Czajkowski, R., Zhang, N., Jeffery, K. et Nelson, A. (2017). Retrosplenial cortex and its role in spatial cognition. *Brain and Neuroscience Advances*, 2, 1-33.
- Mitra, A., Snyder, A. Z., Hacker, C. D. et Raichle, M. E. (2014). Lag structure in resting-state fMRI. *J Neurophysiol*, 111(11), 2374-2391. doi: 10.1152/jn.00804.2013
- Mitra, A., Snyder, A. Z., Tagliazucchi, E., Laufs, H. et Raichle, M. E. (2015). Propagated infra-slow intrinsic brain activity reorganizes across wake and slow wave sleep. *Elife*, 4, e10781. doi: 10.7554/eLife.10781
- Miyawaki, A., Llopis, J., Heim, R., McCaffery, J. M., Adams, J. A., Ikura, M. et Tsien, R. Y. (1997). Fluorescent indicators for Ca<sup>2+</sup> based on green fluorescent proteins and calmodulin. *Nature*, 388(6645), 882-887. doi: 10.1038/42264
- Molnár, F., Horvát, S., Ribeiro Gomes, A. R., Ercsey-Ravasz, M., Knoblauch, K., Kennedy, H. et Toroczkai, Z. (2020). Predictability of cortico-cortical connections in the mammalian brain. *bioRxiv*, 2020.2012.2003.410803. doi: 10.1101/2020.12.03.410803

- Molnar, Z., Adams, R., Goffinet, A. M. et Blakemore, C. (1998). The role of the first postmitotic cortical cells in the development of thalamocortical innervation in the reeler mouse. *J Neurosci*, 18(15), 5746-5765. doi: 10.1523/JNEUROSCI.18-15-05746.1998
- Molnár, Z. et Blakemore, C. (1995). How do thalamic axons find their way to the cortex? *Trends in Neurosciences*, 18(9), 389-397. doi: [https://doi.org/10.1016/0166-2236\(95\)93935-Q](https://doi.org/10.1016/0166-2236(95)93935-Q)
- Molnar, Z., Clowry, G. J., Sestan, N., Alzu'bi, A., Bakken, T., Hevner, R. F., . . . Kriegstein, A. (2019). New insights into the development of the human cerebral cortex. *Journal of anatomy*, 235(3), 432-451. doi: 10.1111/joa.13055
- Molnar, Z., Garel, S., Lopez-Bendito, G., Maness, P. et Price, D. J. (2012). Mechanisms controlling the guidance of thalamocortical axons through the embryonic forebrain. *Eur J Neurosci*, 35(10), 1573-1585. doi: 10.1111/j.1460-9568.2012.08119.x
- Molnar, Z. et Kwan, K. Y. (2024). Development and Evolution of Thalamocortical Connectivity. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 16(1). doi: 10.1101/cshperspect.a041503
- Molnár, Z. et Rockland, K. S. (2020). Cortical columns. Dans J. Rubenstein, P. Rakic, B. Chen & K. Y. Kwan (dir.), *Neural Circuit and Cognitive Development* (p. 103-126): Academic Press.
- Monto, S., Palva, S., Voipio, J. et Palva, J. M. (2008). Very slow EEG fluctuations predict the dynamics of stimulus detection and oscillation amplitudes in humans. *Journal of Neuroscience*, 28(33), 8268-8272. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1910-08.2008
- Mooney, R., Penn, A. A., Gallego, R. et Shatz, C. J. (1996). Thalamic relay of spontaneous retinal activity prior to vision. *Neuron*, 17(5), 863-874. doi: 10.1016/s0896-6273(00)80218-4
- Morales, B., Choi, S. Y. et Kirkwood, A. (2002). Dark rearing alters the development of GABAergic transmission in visual cortex. *J Neurosci*, 22(18), 8084-8090. doi: 10.1523/JNEUROSCI.22-18-08084.2002
- Morimoto, M. M., Uchishiba, E. et Saleem, A. B. (2021). Organization of feedback projections to mouse primary visual cortex. *iScience*, 24(5), 102450. doi: 10.1016/j.isci.2021.102450

- Morin, L. P. et Studholme, K. M. (2014). Retinofugal projections in the mouse. *J Comp Neurol*, 522(16), 3733-3753. doi: 10.1002/cne.23635
- Morris, R. (1985). Thy-1 in developing nervous tissue. *Dev Neurosci*, 7(3), 133-160. doi: 10.1159/000112283
- Mouton, P. R., Gokhale, A. M., Ward, N. L. et West, M. J. (2002). Stereological length estimation using spherical probes. *J Microsc*, 206(Pt 1), 54-64. doi: 10.1046/j.1365-2818.2002.01006.x
- Mowery, T. M., Kotak, V. C. et Sanes, D. H. (2016). The onset of visual experience gates auditory cortex critical periods. *Nature Communications*, 7(1), 10416. doi: 10.1038/ncomms10416
- Muckli, L., De Martino, F., Vizioli, L., Petro, L. S., Smith, F. W., Ugurbil, K., . . . Yacoub, E. (2015). Contextual Feedback to Superficial Layers of V1. *Curr Biol*, 25(20), 2690-2695. doi: 10.1016/j.cub.2015.08.057
- Murakami, T., Matsui, T., Uemura, M. et Ohki, K. (2022). Modular strategy for development of the hierarchical visual network in mice. *Nature*, 608(7923), 578-585. doi: 10.1038/s41586-022-05045-w
- Murakami, T. et Ohki, K. (2023). Thalamocortical circuits for the formation of hierarchical pathways in the mammalian visual cortex. *Front Neural Circuits*, 17, 1155195. doi: 10.3389/fncir.2023.1155195
- Muranishi, Y., Terada, K. et Furukawa, T. (2012). An essential role for Rax in retina and neuroendocrine system development. *Development, Growth & Differentiation*, 54(3), 341-348. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1440-169X.2012.01337.x>
- Murphy, K. et Fox, M. D. (2017). Towards a consensus regarding global signal regression for resting state functional connectivity MRI. *NeuroImage*, 154, 169-173. doi: 10.1016/j.neuroimage.2016.11.052

- Murphy, M. C., Nau, A. C., Fisher, C., Kim, S. G., Schuman, J. S. et Chan, K. C. (2016). Top-down influence on the visual cortex of the blind during sensory substitution. *NeuroImage*, 125, 932-940. doi: 10.1016/j.neuroimage.2015.11.021
- Nagakura, I. (2022). Cortical Feedback to the Thalamus. Dans L. M. Chalupa & J. S. Werner (dir.), *The New Visual Neurosciences* (p. 1333–1346). Cambridge, MA: The MIT Press.
- Nakai, J., Ohkura, M. et Imoto, K. (2001). A high signal-to-noise Ca(2+) probe composed of a single green fluorescent protein. *Nat Biotechnol*, 19(2), 137-141. doi: 10.1038/84397
- Nakajima, W., Jitsuki, S., Sano, A. et Takahashi, T. (2016). Sustained Enhancement of Lateral Inhibitory Circuit Maintains Cross Modal Cortical Reorganization. *PLOS ONE*, 11(2), e0149068. doi: 10.1371/journal.pone.0149068
- Nakamura, S., Shirokawa, T. et Sakaguchi, T. (1984). Increased projection from the locus coeruleus to the lateral geniculate nucleus and visual cortex in young adult rats following unilateral enucleation. *Neurosci Lett*, 49(1-2), 77-80. doi: 10.1016/0304-3940(84)90139-3
- Nathanson, J. L., Yanagawa, Y., Obata, K. et Callaway, E. M. (2009). Preferential labeling of inhibitory and excitatory cortical neurons by endogenous tropism of adeno-associated virus and lentivirus vectors. *Neuroscience*, 161(2), 441-450. doi: 10.1016/j.neuroscience.2009.03.032
- Nauhaus, I. et Nielsen, K. J. (2014). Building maps from maps in primary visual cortex. *Curr Opin Neurobiol*, 24(1), 1-6. doi: 10.1016/j.conb.2013.08.007
- Nauhaus, I., Nielsen, K. J., Disney, A. A. et Callaway, E. M. (2012). Orthogonal micro-organization of orientation and spatial frequency in primate primary visual cortex. *Nat Neurosci*, 15(12), 1683-1690. doi: 10.1038/nn.3255
- Neske, G. T. (2015). The Slow Oscillation in Cortical and Thalamic Networks: Mechanisms and Functions. *Front Neural Circuits*, 9, 88. doi: 10.3389/fncir.2015.00088
- Nieuwenhuis, B., Haenzi, B., Hilton, S., Carnicer-Lombarte, A., Hobo, B., Verhaagen, J. et Fawcett, J. W. (2021). Optimization of adeno-associated viral vector-mediated transduction

- of the corticospinal tract: comparison of four promoters. *Gene Ther*, 28(1-2), 56-74. doi: 10.1038/s41434-020-0169-1
- Noebels, J. L., Roth, W. T. et Kopell, B. S. (1978). Cortical slow potentials and the occipital EEG in congenital blindness. *J Neurol Sci*, 37(1-2), 51-58. doi: 10.1016/0022-510x(78)90227-7
- Noesselt, T., Rieger, J. W., Schoenfeld, M. A., Kanowski, M., Hinrichs, H., Heinze, H. J. et Driver, J. (2007). Audiovisual temporal correspondence modulates human multisensory superior temporal sulcus plus primary sensory cortices. *J Neurosci*, 27(42), 11431-11441. doi: 10.1523/jneurosci.2252-07.2007
- Noppeney, U. (2007). The effects of visual deprivation on functional and structural organization of the human brain. *Neurosci Biobehav Rev*, 31(8), 1169-1180. doi: 10.1016/j.neubiorev.2007.04.012
- Noppeney, U., Friston, K. J., Ashburner, J., Frackowiak, R. et Price, C. J. (2005). Early visual deprivation induces structural plasticity in gray and white matter. *Curr Biol*, 15(13), R488-490. doi: 10.1016/j.cub.2005.06.053
- Noudoost, B. et Moore, T. (2011). Control of visual cortical signals by prefrontal dopamine. *Nature*, 474(7351), 372-375. doi: 10.1038/nature09995
- Nys, J., Aerts, J., Ytebrouck, E., Vreysen, S., Laeremans, A. et Arckens, L. (2014). The cross-modal aspect of mouse visual cortex plasticity induced by monocular enucleation is age dependent. *J Comp Neurol*, 522(4), 950-970. doi: 10.1002/cne.23455
- O'Connor, D., Mandino, F., Shen, X., Horien, C., Ge, X., Herman, P., . . . Constable, R. T. (2022). Functional network properties derived from wide-field calcium imaging differ with wakefulness and across cell type. *NeuroImage*, 264, 119735. doi: 10.1016/j.neuroimage.2022.119735
- O'Leary, D. D., Chou, S. J. et Sahara, S. (2007). Area patterning of the mammalian cortex. *Neuron*, 56(2), 252-269. doi: 10.1016/j.neuron.2007.10.010

- Oh, S. W., Harris, J. A., Ng, L., Winslow, B., Cain, N., Mihalas, S., . . . Zeng, H. (2014). A mesoscale connectome of the mouse brain. *Nature*, *508*(7495), 207-214. doi: 10.1038/nature13186
- Ohyama, K., Tan-Takeuchi, K., Kutsche, M., Schachner, M., Uyemura, K. et Kawamura, K. (2004). Neural cell adhesion molecule L1 is required for fasciculation and routing of thalamocortical fibres and corticothalamic fibres. *Neuroscience research*, *48*(4), 471-475. doi: 10.1016/j.neures.2003.12.011
- Okun, M. et Lampl, I. (2008). Instantaneous correlation of excitation and inhibition during ongoing and sensory-evoked activities. *Nature Neuroscience*, *11*(5), 535-537. doi: 10.1038/nn.2105
- Olavarria, J., Bravo, H. et Ruiz, G. (1988). The pattern of callosal connections in posterior neocortex of congenitally anophthalmic rats. *Anat Embryol (Berl)*, *178*(2), 155-159. doi: 10.1007/BF02463649
- Olavarria, J., Malach, R. et Van Sluyters, R. C. (1987). Development of visual callosal connections in neonatally enucleated rats. *J Comp Neurol*, *260*(3), 321-348. doi: 10.1002/cne.902600302
- Olavarria, J. et van Sluyters, R. C. (1984). Callosal connections of the posterior neocortex in normal-eyed, congenitally anophthalmic, and neonatally enucleated mice. *J Comp Neurol*, *230*(2), 249-268. doi: 10.1002/cne.902300209
- Olavarria, J. F. et Li, C. P. (1995). Effects of neonatal enucleation on the organization of callosal linkages in striate cortex of the rat. *J Comp Neurol*, *361*(1), 138-151. doi: 10.1002/cne.903610111
- Oldham, S. et Fornito, A. (2019). The development of brain network hubs. *Developmental Cognitive Neuroscience*, *36*, 100607. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2018.12.005>
- Ortiz-Terán, L., Diez, I., Ortiz, T., Perez, D. L., Aragón, J. I., Costumero, V., . . . Sepulcre, J. (2017). Brain circuit-gene expression relationships and neuroplasticity of multisensory cortices in blind children. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *114*(26), 6830-6835. doi: 10.1073/pnas.1619121114



- Oschmann, M. et Gawryluk, J. R. (2020). A Longitudinal Study of Changes in Resting-State Functional Magnetic Resonance Imaging Functional Connectivity Networks During Healthy Aging. *Brain Connectivity*, 10(7), 377-384. doi: 10.1089/brain.2019.0724
- Ossandón, J. P., Stange, L., Gudi-Mindermann, H., Rimmele, J. M., Sourav, S., Bottari, D., . . . Röder, B. (2023). The development of oscillatory and aperiodic resting state activity is linked to a sensitive period in humans. *NeuroImage*, 275, 120171. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2023.120171>
- Oswald, A.-M. M., Doiron, B., Rinzel, J. et Reyes, A. D. (2009). Spatial Profile and Differential Recruitment of GABA<sub>B</sub> Modulate Oscillatory Activity in Auditory Cortex. *The Journal of Neuroscience*, 29(33), 10321-10334. doi: 10.1523/jneurosci.1703-09.2009
- Ott, T., Jacob, S. N. et Nieder, A. (2014). Dopamine receptors differentially enhance rule coding in primate prefrontal cortex neurons. *Neuron*, 84(6), 1317-1328. doi: 10.1016/j.neuron.2014.11.012
- Oude Lohuis, M. N., Marchesi, P., Olcese, U. et Pennartz, C. M. A. (2024). Triple dissociation of visual, auditory and motor processing in mouse primary visual cortex. *Nature Neuroscience*, 27(4), 758-771. doi: 10.1038/s41593-023-01564-5
- Özalay, Ö., Mediavilla, T., Giacobbo, B. L., Pedersen, R., Marcellino, D., Orädd, G., . . . Sultan, F. (2024). Longitudinal monitoring of the mouse brain reveals heterogenous network trajectories during aging. *Communications Biology*, 7(1), 210. doi: 10.1038/s42003-024-05873-8
- Packer, A. M. et Yuste, R. (2011). Dense, unspecific connectivity of neocortical parvalbumin-positive interneurons: a canonical microcircuit for inhibition? *J Neurosci*, 31(37), 13260-13271. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3131-11.2011
- Pagani, M., Gutierrez-Barragan, D., de Guzman, A. E., Xu, T. et Gozzi, A. (2023). Mapping and comparing fMRI connectivity networks across species. *Commun Biol*, 6(1), 1238. doi: 10.1038/s42003-023-05629-w

- Pak, A., Ryu, E., Li, C. et Chubykin, A. A. (2020). Top-Down Feedback Controls the Cortical Representation of Illusory Contours in Mouse Primary Visual Cortex. *J Neurosci*, 40(3), 648-660. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1998-19.2019
- Palagina, G., Meyer, J. F. et Smirnakis, S. M. (2017). Complex Visual Motion Representation in Mouse Area V1. *J Neurosci*, 37(1), 164-183. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0997-16.2017
- Palva, J. M. et Palva, S. (2018). Functional integration across oscillation frequencies by cross-frequency phase synchronization. *Eur J Neurosci*, 48(7), 2399-2406. doi: 10.1111/ejn.13767
- Pant, R., Pitchaimuthu, K., Ossandón, J., Shareef, I., Lingareddy, S., Finsterbusch, J., . . . Röder, B. (2025). Altered visual cortex excitatory/inhibitory ratio following transient congenital visual deprivation in humans: eLife Sciences Publications, Ltd.
- Park, H. J., Lee, J. D., Kim, E. Y., Park, B., Oh, M. K., Lee, S. et Kim, J. J. (2009). Morphological alterations in the congenital blind based on the analysis of cortical thickness and surface area. *NeuroImage*, 47(1), 98-106. doi: 10.1016/j.neuroimage.2009.03.076
- Pascual-Leone, A., Amedi, A., Fregni, F. et Merabet, L. B. (2005). The plastic human brain cortex. *Annu Rev Neurosci*, 28, 377-401. doi: 10.1146/annurev.neuro.27.070203.144216
- Pascual-Leone, A. et Hamilton, R. (2001). The metamodal organization of the brain. *Prog Brain Res*, 134, 427-445. doi: 10.1016/s0079-6123(01)34028-1
- Peel, A. L. et Klein, R. L. (2000). Adeno-associated virus vectors: activity and applications in the CNS. *J Neurosci Methods*, 98(2), 95-104. doi: 10.1016/s0165-0270(00)00183-7
- Pelland, M., Orban, P., Dansereau, C., Lepore, F., Bellec, P. et Collignon, O. (2017). State-dependent modulation of functional connectivity in early blind individuals. *NeuroImage*, 147, 532-541. doi: 10.1016/j.neuroimage.2016.12.053
- Pennartz, C. M. A., Dora, S., Muckli, L. et Lorteije, J. A. M. (2019). Towards a Unified View on Pathways and Functions of Neural Recurrent Processing. *Trends Neurosci*, 42(9), 589-603. doi: 10.1016/j.tins.2019.07.005

- Peterson, D. A. (1999). Quantitative histology using confocal microscopy: implementation of unbiased stereology procedures. *Methods*, 18(4), 493-507. doi: 10.1006/meth.1999.0818
- Petro, L. S., Paton, A. T. et Muckli, L. (2017). Contextual modulation of primary visual cortex by auditory signals. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 372(1714), 20160104. doi: 10.1098/rstb.2016.0104
- Petros, T. J., Rebsam, A. et Mason, C. A. (2008). Retinal axon growth at the optic chiasm: to cross or not to cross. *Annu Rev Neurosci*, 31(Volume 31, 2008), 295-315. doi: 10.1146/annurev.neuro.31.060407.125609
- Petrus, E., Isaiah, A., Jones, A. P., Li, D., Wang, H., Lee, H. K. et Kanold, P. O. (2014). Crossmodal induction of thalamocortical potentiation leads to enhanced information processing in the auditory cortex. *Neuron*, 81(3), 664-673. doi: 10.1016/j.neuron.2013.11.023
- Petrus, E., Rodriguez, G., Patterson, R., Connor, B., Kanold, P. O. et Lee, H. K. (2015). Vision loss shifts the balance of feedforward and intracortical circuits in opposite directions in mouse primary auditory and visual cortices. *J Neurosci*, 35(23), 8790-8801. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4975-14.2015
- Petzold, G. C., Albeanu, D. F., Sato, T. F. et Murthy, V. N. (2008). Coupling of neural activity to blood flow in olfactory glomeruli is mediated by astrocytic pathways. *Neuron*, 58(6), 897-910. doi: 10.1016/j.neuron.2008.04.029
- Picchioni, D., Horovitz, S. G., Fukunaga, M., Carr, W. S., Meltzer, J. A., Balkin, T. J., . . . Braun, A. R. (2011). Infraslow EEG oscillations organize large-scale cortical-subcortical interactions during sleep: A combined EEG/fMRI study. *Brain Research*, 1374, 63-72. doi: <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2010.12.035>
- Piché, M., Robert, S., Miceli, D. et Bronchti, G. (2004). Environmental enrichment enhances auditory takeover of the occipital cortex in anophthalmic mice. *Eur J Neurosci*, 20(12), 3463-3472. doi: 10.1111/j.1460-9568.2004.03823.x
- Pietersz, K. L., Plessis, F. D., Pouw, S. M., Liefhebber, J. M., van Deventer, S. J., Martens, G. J. M., . . . Blits, B. (2021). PhP.B Enhanced Adeno-Associated Virus Mediated-Expression

- Following Systemic Delivery or Direct Brain Administration. *Front Bioeng Biotechnol*, 9, 679483. doi: 10.3389/fbioe.2021.679483
- Poirier, C., Collignon, O., Devolder, A. G., Renier, L., Vanlierde, A., Tranduy, D. et Scheiber, C. (2005). Specific activation of the V5 brain area by auditory motion processing: an fMRI study. *Brain Res Cogn Brain Res*, 25(3), 650-658. doi: 10.1016/j.cogbrainres.2005.08.015
- Poirier, C., Collignon, O., Scheiber, C., Renier, L., Vanlierde, A., Tranduy, D., . . . De Volder, A. G. (2006). Auditory motion perception activates visual motion areas in early blind subjects. *NeuroImage*, 31(1), 279-285. doi: 10.1016/j.neuroimage.2005.11.036
- Polack, P. O., Friedman, J. et Golshani, P. (2013). Cellular mechanisms of brain state-dependent gain modulation in visual cortex. *Nat Neurosci*, 16(9), 1331-1339. doi: 10.1038/nn.3464
- Poluch, S. et Juliano, S. L. (2015). Fine-tuning of neurogenesis is essential for the evolutionary expansion of the cerebral cortex. *Cereb Cortex*, 25(2), 346-364. doi: 10.1093/cercor/bht232
- Porrero, C., Rubio-Garrido, P., Avendano, C. et Clasca, F. (2010). Mapping of fluorescent protein-expressing neurons and axon pathways in adult and developing Thy1-eYFP-H transgenic mice. *Brain Res*, 1345, 59-72. doi: 10.1016/j.brainres.2010.05.061
- Power, J. D., Cohen, A. L., Nelson, S. M., Wig, G. S., Barnes, K. A., Church, J. A., . . . Petersen, S. E. (2011). Functional network organization of the human brain. *Neuron*, 72(4), 665-678. doi: 10.1016/j.neuron.2011.09.006
- Prusky, G. T., Alam, N. M., Beekman, S. et Douglas, R. M. (2004). Rapid quantification of adult and developing mouse spatial vision using a virtual optomotor system. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 45(12), 4611-4616. doi: 10.1167/iovs.04-0541
- Ptito, M., Matteau, I., Zhi Wang, A., Paulson, O. B., Siebner, H. R. et Kupers, R. (2012). Crossmodal recruitment of the ventral visual stream in congenital blindness. *Neural Plast*, 2012, 304045. doi: 10.1155/2012/304045
- Ptito, M., Schneider, F. C., Paulson, O. B. et Kupers, R. (2008). Alterations of the visual pathways in congenital blindness. *Exp Brain Res*, 187(1), 41-49. doi: 10.1007/s00221-008-1273-4

- Qin, W., Liu, Y., Jiang, T. et Yu, C. (2013). The development of visual areas depends differently on visual experience. *PLOS ONE*, 8(1), e53784. doi: 10.1371/journal.pone.0053784
- Qin, W. et Yu, C. (2013). Neural pathways conveying novisual information to the visual cortex. *Neural Plast*, 2013, 864920. doi: 10.1155/2013/864920
- Quinlan, E. M., Olstein, D. H. et Bear, M. F. (1999). Bidirectional, experience-dependent regulation of N-methyl-D-aspartate receptor subunit composition in the rat visual cortex during postnatal development. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 96(22), 12876-12880. doi: 10.1073/pnas.96.22.12876
- Raczy, K., Hölig, C., Guerreiro, M. J. S., Lingareddy, S., Kekunnaya, R. et Röder, B. (2022). Typical resting-state activity of the brain requires visual input during an early sensitive period. *Brain Communications*, 4(4). doi: 10.1093/braincomms/fcac146
- Radhiyanti, P. T., Konno, A., Matsuzaki, Y. et Hirai, H. (2021). Comparative study of neuron-specific promoters in mouse brain transduced by intravenously administered AAV-PHP.eB. *Neurosci Lett*, 756, 135956. doi: 10.1016/j.neulet.2021.135956
- Ragge, N. K., Brown, A. G., Poloschek, C. M., Lorenz, B., Henderson, R. A., Clarke, M. P., . . . Hanson, I. M. (2005). Heterozygous mutations of OTX2 cause severe ocular malformations. *Am J Hum Genet*, 76(6), 1008-1022. doi: 10.1086/430721
- Raichle, M. E. (2015). The restless brain: how intrinsic activity organizes brain function. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 370(1668). doi: 10.1098/rstb.2014.0172
- Raichle, M. E., MacLeod, A. M., Snyder, A. Z., Powers, W. J., Gusnard, D. A. et Shulman, G. L. (2001). A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 98(2), 676-682. doi: 10.1073/pnas.98.2.676
- Rakesh Kottu, S. et Lazar, L. (2025). Lack of visual experience leads to severe distortions in the hand representation of the body model. *Cortex*, 183, 38-52. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2024.09.015>

- Rao, R. P. et Ballard, D. H. (1999). Predictive coding in the visual cortex: a functional interpretation of some extra-classical receptive-field effects. *Nat Neurosci*, 2(1), 79-87. doi: 10.1038/4580
- Redolfi, N., García-Casas, P., Fornetto, C., Sonda, S., Pizzo, P. et Pendin, D. (2021). Lighting Up Ca(2+) Dynamics in Animal Models. *Cells*, 10(8). doi: 10.3390/cells10082133
- Reich, L., Szwed, M., Cohen, L. et Amedi, A. (2011). A ventral visual stream reading center independent of visual experience. *Curr Biol*, 21(5), 363-368. doi: 10.1016/j.cub.2011.01.040
- Reijneveld, J. C., Ponten, S. C., Berendse, H. W. et Stam, C. J. (2007). The application of graph theoretical analysis to complex networks in the brain. *Clin Neurophysiol*, 118(11), 2317-2331. doi: 10.1016/j.clinph.2007.08.010
- Reislev, N. L., Kupers, R., Siebner, H. R., Ptito, M. et Dyrby, T. B. (2016). Blindness alters the microstructure of the ventral but not the dorsal visual stream. *Brain Struct Funct*, 221(6), 2891-2903. doi: 10.1007/s00429-015-1078-8
- Renier, L., Cuevas, I., Grandin, C. B., Dricot, L., Plaza, P., Lerens, E., . . . De Volder, A. G. (2013). Right occipital cortex activation correlates with superior odor processing performance in the early blind. *PLOS ONE*, 8(8), e71907. doi: 10.1371/journal.pone.0071907
- Resulaj, A. (2021). Projections of the Mouse Primary Visual Cortex. *Front Neural Circuits*, 15(133), 751331. doi: 10.3389/fncir.2021.751331
- Rhoades, R. W., Mooney, R. D. et Fish, S. E. (1984). A comparison of visual callosal organization in normal, bilaterally enucleated and congenitally anophthalmic mice. *Exp Brain Res*, 56(1), 92-105. doi: 10.1007/bf00237445
- Rhoades, R. W., Mooney, R. D. et Fish, S. E. (1985). Subcortical projections of area 17 in the anophthalmic mouse. *Brain Res*, 349(1-2), 171-181. doi: 10.1016/0165-3806(85)90141-5

- Ricciardi, E., Bonino, D., Pellegrini, S. et Pietrini, P. (2014). Mind the blind brain to understand the sighted one! Is there a supramodal cortical functional architecture? *Neurosci Biobehav Rev*, 41, 64-77. doi: 10.1016/j.neubiorev.2013.10.006
- Ricciardi, E. et Pietrini, P. (2011). New light from the dark: what blindness can teach us about brain function. *Curr Opin Neurol*, 24(4), 357-363. doi: 10.1097/WCO.0b013e328348bdf
- Ricciardi, E., Tozzi, L., Leo, A. et Pietrini, P. (2014). Modality dependent cross-modal functional reorganization following congenital visual deprivation within occipital areas: a meta-analysis of tactile and auditory studies. *Multisens Res*, 27(3-4), 247-262. doi: 10.1163/22134808-00002454
- Rimmele, J. M., Gudi-Mindermann, H., Nolte, G., Röder, B. et Engel, A. K. (2019). Working memory training integrates visual cortex into beta-band networks in congenitally blind individuals. *NeuroImage*, 194, 259-271. doi: 10.1016/j.neuroimage.2019.03.003
- Roberts, J. A., Iyer, K. K., Vanhatalo, S. et Breakspear, M. (2014). Critical role for resource constraints in neural models. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 8. doi: 10.3389/fnsys.2014.00154
- Rocha, R. P., Koçillari, L., Suweis, S., Corbetta, M. et Maritan, A. (2018). Homeostatic plasticity and emergence of functional networks in a whole-brain model at criticality. *Scientific Reports*, 8(1), 15682. doi: 10.1038/s41598-018-33923-9
- Rockland, K. S. et Ojima, H. (2003). Multisensory convergence in calcarine visual areas in macaque monkey. *Int J Psychophysiol*, 50(1-2), 19-26. doi: 10.1016/s0167-8760(03)00121-1
- Rockland, K. S. et Pandya, D. N. (1979). Laminar origins and terminations of cortical connections of the occipital lobe in the rhesus monkey. *Brain Res*, 179(1), 3-20. doi: 10.1016/0006-8993(79)90485-2
- Röder, B. et Kekunnaya, R. (2021). Visual experience dependent plasticity in humans. *Curr Opin Neurobiol*, 67, 155-162. doi: 10.1016/j.conb.2020.11.011

- Roder, B., Rosler, F., Hennighausen, E. et Nacker, F. (1996). Event-related potentials during auditory and somatosensory discrimination in sighted and blind human subjects. *Brain Res Cogn Brain Res*, 4(2), 77-93.
- Röder, B., Stock, O., Bien, S., Neville, H. et Rösler, F. (2002). Speech processing activates visual cortex in congenitally blind humans. *Eur J Neurosci*, 16(5), 930-936. doi: 10.1046/j.1460-9568.2002.02147.x
- Roder, B., Teder-Salejarvi, W., Sterr, A., Rosler, F., Hillyard, S. A. et Neville, H. J. (1999). Improved auditory spatial tuning in blind humans. *Nature*, 400(6740), 162-166. doi: 10.1038/22106
- Roth, B. L. (2016). DREADDs for Neuroscientists. *Neuron*, 89(4), 683-694. doi: 10.1016/j.neuron.2016.01.040
- Roth, M. M., Dahmen, J. C., Muir, D. R., Imhof, F., Martini, F. J. et Hofer, S. B. (2016). Thalamic nuclei convey diverse contextual information to layer 1 of visual cortex. *Nat Neurosci*, 19(2), 299-307. doi: 10.1038/nn.4197
- Rubinov, M. et Sporns, O. (2010). Complex network measures of brain connectivity: uses and interpretations. *NeuroImage*, 52(3), 1059-1069. doi: 10.1016/j.neuroimage.2009.10.003
- Runyan, C. A., Schummers, J., Van Wart, A., Kuhlman, S. J., Wilson, N. R., Huang, Z. J. et Sur, M. (2010). Response features of parvalbumin-expressing interneurons suggest precise roles for subtypes of inhibition in visual cortex. *Neuron*, 67(5), 847-857. doi: 10.1016/j.neuron.2010.08.006
- Saccone, E. J., Tian, M. et Bedny, M. (2024). Developing cortex is functionally pluripotent: Evidence from blindness. *Dev Cogn Neurosci*, 66, 101360. doi: 10.1016/j.dcn.2024.101360
- Sadato, N., Pascual-Leone, A., Grafman, J., Deiber, M. P., Ibanez, V. et Hallett, M. (1998). Neural networks for Braille reading by the blind. *Brain*, 121 ( Pt 7), 1213-1229. doi: 10.1093/brain/121.7.1213



- Sadato, N., Pascual-Leone, A., Grafman, J., Ibanez, V., Deiber, M. P., Dold, G. et Hallett, M. (1996). Activation of the primary visual cortex by Braille reading in blind subjects. *Nature*, 380(6574), 526-528. doi: 10.1038/380526a0
- Sadeh, S. et Clopath, C. (2021). Excitatory-inhibitory balance modulates the formation and dynamics of neuronal assemblies in cortical networks. *Sci Adv*, 7(45), eabg8411. doi: 10.1126/sciadv.abg8411
- Sahel, J.-A., Boulanger-Scemama, E., Pagot, C., Arleo, A., Galluppi, F., Martel, J. N., . . . Roska, B. (2021). Partial recovery of visual function in a blind patient after optogenetic therapy. *Nature Medicine*, 27(7), 1223-1229. doi: 10.1038/s41591-021-01351-4
- Salcedo, E., Tran, T., Ly, X., Lopez, R., Barbica, C., Restrepo, D. et Vijayaraghavan, S. (2011). Activity-dependent changes in cholinergic innervation of the mouse olfactory bulb. *PLOS ONE*, 6(10), e25441. doi: 10.1371/journal.pone.0025441
- Sale, A., Berardi, N., Spolidoro, M., Baroncelli, L. et Maffei, L. (2010). GABAergic inhibition in visual cortical plasticity. *Frontiers in cellular neuroscience*, 4. doi: 10.3389/fncel.2010.00010
- Saleem, A. B. (2020). Two stream hypothesis of visual processing for navigation in mouse. *Curr Opin Neurobiol*, 64, 70-78. doi: 10.1016/j.conb.2020.03.009
- Salgado, H., Garcia-Oscos, F., Patel, A., Martinolich, L., Nichols, J. A., Dinh, L., . . . Atzori, M. (2011). Layer-specific noradrenergic modulation of inhibition in cortical layer II/III. *Cereb Cortex*, 21(1), 212-221. doi: 10.1093/cercor/bhq081
- Salgado, H., Trevino, M. et Atzori, M. (2016). Layer- and area-specific actions of norepinephrine on cortical synaptic transmission. *Brain Res*, 1641(Pt B), 163-176. doi: 10.1016/j.brainres.2016.01.033
- Sanchez-Vives, M. V., Nowak, L. G., Descalzo, V. F., Garcia-Velasco, J. V., Gallego, R. et 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. doi: 10.1016/S0079-6123(06)55017-4

- Sansom, S. N. et Livesey, F. J. (2009). Gradients in the brain: the control of the development of form and function in the cerebral cortex. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 1(2), a002519. doi: 10.1101/cshperspect.a002519
- Sarter, M. et Bruno, J. P. (1997). Cognitive functions of cortical acetylcholine: toward a unifying hypothesis. *Brain Res Brain Res Rev*, 23(1-2), 28-46. doi: 10.1016/s0165-0173(96)00009-4
- Sato, H., Fox, K. et Daw, N. W. (1989). Effect of electrical stimulation of locus coeruleus on the activity of neurons in the cat visual cortex. *J Neurophysiol*, 62(4), 946-958. doi: 10.1152/jn.1989.62.4.946
- Schepers, I. M., Hipp, J. F., Schneider, T. R., Roder, B. et Engel, A. K. (2012). Functionally specific oscillatory activity correlates between visual and auditory cortex in the blind. *Brain*, 135(Pt 3), 922-934. doi: 10.1093/brain/aws014
- Schmidt, R., LaFleur, K. J., de Reus, M. A., van den Berg, L. H. et van den Heuvel, M. P. (2015). Kuramoto model simulation of neural hubs and dynamic synchrony in the human cerebral connectome. *BMC Neurosci*, 16, 54. doi: 10.1186/s12868-015-0193-z
- Scholvinck, M. L., Maier, A., Ye, F. Q., Duyn, J. H. et Leopold, D. A. (2010). Neural basis of global resting-state fMRI activity. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 107(22), 10238-10243. doi: 10.1073/pnas.0913110107
- Schubert, J. T., Buchholz, V. N., Focker, J., Engel, A. K., Roder, B. et Heed, T. (2015). Oscillatory activity reflects differential use of spatial reference frames by sighted and blind individuals in tactile attention. *NeuroImage*, 117, 417-428. doi: 10.1016/j.neuroimage.2015.05.068
- Schultz, W. (2007). Multiple dopamine functions at different time courses. *Annu Rev Neurosci*, 30(Volume 30, 2007), 259-288. doi: 10.1146/annurev.neuro.28.061604.135722
- Schwartz, S. D., Regillo, C. D., Lam, B. L., Elliott, D., Rosenfeld, P. J., Gregori, N. Z., . . . Lanza, R. (2015). Human embryonic stem cell-derived retinal pigment epithelium in patients with age-related macular degeneration and Stargardt's macular dystrophy: follow-up of two

- open-label phase 1/2 studies. *Lancet*, 385(9967), 509-516. doi: 10.1016/s0140-6736(14)61376-3
- Schwiedrzik, C. M. et Freiwald, W. A. (2017). High-Level Prediction Signals in a Low-Level Area of the Macaque Face-Processing Hierarchy. *Neuron*, 96(1), 89-97 e84. doi: 10.1016/j.neuron.2017.09.007
- Seabrook, T. A., Burbridge, T. J., Crair, M. C. et Huberman, A. D. (2017). Architecture, Function, and Assembly of the Mouse Visual System. *Annu Rev Neurosci*, 40(1), 499-538. doi: 10.1146/annurev-neuro-071714-033842
- Sekine, K., Honda, T., Kawauchi, T., Kubo, K. et Nakajima, K. (2011). The outermost region of the developing cortical plate is crucial for both the switch of the radial migration mode and the Dab1-dependent "inside-out" lamination in the neocortex. *J Neurosci*, 31(25), 9426-9439. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0650-11.2011
- Sereno, M. I., McDonald, C. T. et Allman, J. M. (1994). Analysis of retinotopic maps in extrastriate cortex. *Cereb Cortex*, 4(6), 601-620. doi: 10.1093/cercor/4.6.601
- Sforazzini, F., Schwarz, A. J., Galbusera, A., Bifone, A. et Gozzi, A. (2014). Distributed BOLD and CBV-weighted resting-state networks in the mouse brain. *NeuroImage*, 87, 403-415. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.09.050
- Shao, Y., Bao, J., Huang, X., Zhou, F. Q., Ye, L., Min, Y. L., . . . Zhou, Q. (2018). Comparative study of interhemispheric functional connectivity in left eye monocular blindness versus right eye monocular blindness: a resting-state functional MRI study. *Oncotarget*, 9(18), 14285-14295. doi: 10.18632/oncotarget.24487
- Shatz, C. J. (1996). Emergence of order in visual system development. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 93(2), 602-608. doi: 10.1073/pnas.93.2.602
- Shen, S., Jiang, X., Scala, F., Fu, J., Fahey, P., Kobak, D., . . . Tolias, A. S. (2022). Distinct organization of two cortico-cortical feedback pathways. *Nat Commun*, 13(1), 6389. doi: 10.1038/s41467-022-33883-9

- Sheth, S. A., Nemoto, M., Guiou, M. W., Walker, M. A. et Toga, A. W. (2005). Spatiotemporal evolution of functional hemodynamic changes and their relationship to neuronal activity. *J Cereb Blood Flow Metab*, 25(7), 830-841. doi: 10.1038/sj.jcbfm.9600091
- Shimony, J., Burton, H., Adrian, A. E., McLaren, D., Shu-wei, S. et Snyder, A. (2006). Diffusion tensor imaging reveals white matter reorganization in early blind humans. *Cerebral Cortex*, 16(11), 1653-1661. doi: 10.1093/cercor/bhj102
- Shu, N., Liu, Y., Li, J., Li, Y., Yu, C. et Jiang, T. (2009). Altered anatomical network in early blindness revealed by diffusion tensor tractography. *PLOS ONE*, 4(9), e7228. doi: 10.1371/journal.pone.0007228
- Siciliano, R., Fontanesi, G., Casamenti, F., Berardi, N., Bagnoli, P. et Domenici, L. (1997). Postnatal development of functional properties of visual cortical cells in rats with excitotoxic lesions of basal forebrain cholinergic neurons. *Visual neuroscience*, 14(1), 111-123. doi: 10.1017/s0952523800008816
- Siciliano, R., Fornai, F., Bonaccorsi, I., Domenici, L. et Bagnoli, P. (1999). Cholinergic and noradrenergic afferents influence the functional properties of the postnatal visual cortex in rats. *Visual neuroscience*, 16(6), 1015-1028. doi: 10.1017/s0952523899166045
- Sidorov, M. S., Kaplan, E. S., Osterweil, E. K., Lindemann, L. et Bear, M. F. (2015). Metabotropic glutamate receptor signaling is required for NMDA receptor-dependent ocular dominance plasticity and LTD in visual cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 112(41), 12852-12857. doi: 10.1073/pnas.1512878112
- Silasi, G., Xiao, D., Vanni, M. P., Chen, A. C. N. et Murphy, T. H. (2016). Intact skull chronic windows for mesoscopic wide-field imaging in awake mice. *Journal of Neuroscience Methods*, 267, 141-149. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2016.04.012>
- Silver, J., Puck, S. M. et Albert, D. M. (1984). Development and aging of the eye in mice with inherited optic nerve aplasia: histopathological studies. *Exp Eye Res*, 38(3), 257-266. doi: 10.1016/0014-4835(84)90164-7

- Slimani, H., Plaghki, L., Ptito, M. et Kupers, R. (2016). Pain hypersensitivity in congenital blindness is associated with faster central processing of C-fibre input. *Eur J Pain*, 20(9), 1519-1529. doi: 10.1002/ejp.876
- Smolders, K., Vreysen, S., Laramée, M.-E., Cuyvers, A., Hu, T.-T., Van Brussel, L., . . . Arckens, L. (2016). Retinal lesions induce fast intrinsic cortical plasticity in adult mouse visual system. *European Journal of Neuroscience*, 44(5), 2165-2175. doi: 10.1111/ejn.13143
- Sohal, V. S., Zhang, F., Yizhar, O. et Deisseroth, K. (2009). Parvalbumin neurons and gamma rhythms enhance cortical circuit performance. *Nature*, 459(7247), 698-702. doi: 10.1038/nature07991
- Sokhadze, G., Seabrook, T. A. et Guido, W. (2018). The absence of retinal input disrupts the development of cholinergic brainstem projections in the mouse dorsal lateral geniculate nucleus. *Neural Dev*, 13(1), 27. doi: 10.1186/s13064-018-0124-7
- Sokoloff, L., Reivich, M., Kennedy, C., Des Rosiers, M. H., Patlak, C. S., Pettigrew, K. D., . . . Shinohara, M. (1977). The [14C]deoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilization: theory, procedure, and normal values in the conscious and anesthetized albino rat. *J Neurochem*, 28(5), 897-916. doi: 10.1111/j.1471-4159.1977.tb10649.x
- Soma, S., Shimegi, S., Suematsu, N. et Sato, H. (2013). Cholinergic modulation of response gain in the rat primary visual cortex. *Sci Rep*, 3, 1138. doi: 10.1038/srep01138
- Sorokowska, A., Sorokowski, P., Karwowski, M., Larsson, M. et Hummel, T. (2019). Olfactory perception and blindness: a systematic review and meta-analysis. *Psychological research*, 83(8), 1595-1611. doi: 10.1007/s00426-018-1035-2
- Southwell, D. G., Froemke, R. C., Alvarez-Buylla, A., Stryker, M. P. et Gandhi, S. P. (2010). Cortical plasticity induced by inhibitory neuron transplantation. *Science*, 327(5969), 1145-1148. doi: 10.1126/science.1183962

- Sperdin, H. F., Cappe, C., Foxe, J. J. et Murray, M. M. (2009). Early, low-level auditory-somatosensory multisensory interactions impact reaction time speed. *Front Integr Neurosci*, 3, 2. doi: 10.3389/neuro.07.002.2009
- Sporns, O. (2010). *Networks of the Brain*. The MIT Press.
- Sporns, O. (2011). *Networks of the brain*. Repéré à <http://site.ebrary.com/id/10453046>
- Sporns, O. et Betzel, R. F. (2016). Modular Brain Networks. *Annu Rev Psychol*, 67(Volume 67, 2016), 613-640. doi: 10.1146/annurev-psych-122414-033634
- Sporns, O., Honey, C. J. et Kotter, R. (2007). Identification and classification of hubs in brain networks. *PLOS ONE*, 2(10), e1049. doi: 10.1371/journal.pone.0001049
- Sporns, O., Tononi, G. et Kotter, R. (2005). The human connectome: A structural description of the human brain. *PLoS Comput Biol*, 1(4), e42. doi: 10.1371/journal.pcbi.0010042
- Stefanovic, B., Schwindt, W., Hoehn, M. et Silva, A. C. (2007). Functional uncoupling of hemodynamic from neuronal response by inhibition of neuronal nitric oxide synthase. *J Cereb Blood Flow Metab*, 27(4), 741-754. doi: 10.1038/sj.jcbfm.9600377
- Stehberg, J., Dang, P. T. et Frostig, R. D. (2014). Unimodal primary sensory cortices are directly connected by long-range horizontal projections in the rat sensory cortex. *Front Neuroanat*, 8, 93. doi: 10.3389/fnana.2014.00093
- Stein, B. E. et Stanford, T. R. (2008). Multisensory integration: current issues from the perspective of the single neuron. *Nature Reviews Neuroscience*, 9(4), 255-266. doi: 10.1038/nrn2331
- Sterr, A., Müller, M. M., Elbert, T., Rockstroh, B., Pantev, C. et Taub, E. (1998). Perceptual Correlates of Changes in Cortical Representation of Fingers in Blind Multifinger Braille Readers. *The Journal of Neuroscience*, 18, 4417 - 4423.
- Stettler, D. D., Das, A., Bennett, J. et Gilbert, C. D. (2002). Lateral connectivity and contextual interactions in macaque primary visual cortex. *Neuron*, 36(4), 739-750. doi: 10.1016/s0896-6273(02)01029-2

- Striem-Amit, E., Dakwar, O., Reich, L. et Amedi, A. (2012). The large-scale organization of "visual" streams emerges without visual experience. *Cereb Cortex*, 22(7), 1698-1709. doi: 10.1093/cercor/bhr253
- Striem-Amit, E., Ovadia-Caro, S., Caramazza, A., Margulies, D. S., Villringer, A. et Amedi, A. (2015). Functional connectivity of visual cortex in the blind follows retinotopic organization principles. *Brain*, 138(Pt 6), 1679-1695. doi: 10.1093/brain/awv083
- Sugiyama, S., Di Nardo, A. A., Aizawa, S., Matsuo, I., Volovitch, M., Prochiantz, A. et Hensch, T. K. (2008). Experience-dependent transfer of Otx2 homeoprotein into the visual cortex activates postnatal plasticity. *Cell*, 134(3), 508-520. doi: 10.1016/j.cell.2008.05.054
- Sun, F., Zeng, J., Jing, M., Zhou, J., Feng, J., Owen, S. F., . . . Li, Y. (2018). A Genetically Encoded Fluorescent Sensor Enables Rapid and Specific Detection of Dopamine in Flies, Fish, and Mice. *Cell*, 174(2), 481-496.e419. doi: 10.1016/j.cell.2018.06.042
- Swindale, N. V., Shoham, D., Grinvald, A., Bonhoeffer, T. et Hubener, M. (2000). Visual cortex maps are optimized for uniform coverage. *Nat Neurosci*, 3(8), 822-826. doi: 10.1038/77731
- Syed, M. M., Lee, S., Zheng, J. et Zhou, Z. J. (2004). Stage-dependent dynamics and modulation of spontaneous waves in the developing rabbit retina. *J Physiol*, 560(Pt 2), 533-549. doi: 10.1113/jphysiol.2004.066597
- Takesian, A. E., Bogart, L. J., Lichtman, J. W. et Hensch, T. K. (2018). Inhibitory circuit gating of auditory critical-period plasticity. *Nat Neurosci*, 21(2), 218-227. doi: 10.1038/s41593-017-0064-2
- Tamamaki, N. et Tomioka, R. (2010). Long-Range GABAergic Connections Distributed throughout the Neocortex and their Possible Function. *Frontiers in Neuroscience*, 4, 202-202. doi: 10.3389/fnins.2010.00202
- Tamietto, M., Cauda, F., Corazzini, L. L., Savazzi, S., Marzi, C. A., Goebel, R., . . . de Gelder, B. (2010). Collicular vision guides nonconscious behavior. *J Cogn Neurosci*, 22(5), 888-902. doi: 10.1162/jocn.2009.21225

- Tao, H. W. et Poo, M. M. (2005). Activity-dependent matching of excitatory and inhibitory inputs during refinement of visual receptive fields. *Neuron*, 45(6), 829-836. doi: 10.1016/j.neuron.2005.01.046
- Tatti, R., Swanson, O. K., Lee, M. S. E. et Maffei, A. (2017). Layer-specific Developmental Changes in Excitation and Inhibition in Rat Primary Visual Cortex. *eNeuro*, 4(6). doi: 10.1523/ENEURO.0402-17.2017
- Taymourtash, A., Schwartz, E., Nenning, K. H., Sobotka, D., Licandro, R., Glatter, S., . . . Langs, G. (2023). Fetal development of functional thalamocortical and cortico-cortical connectivity. *Cereb Cortex*, 33(9), 5613-5624. doi: 10.1093/cercor/bhac446
- Thaler, L., Arnott, S. R. et Goodale, M. A. (2011). Neural correlates of natural human echolocation in early and late blind echolocation experts. *PLOS ONE*, 6(5), e20162. doi: 10.1371/journal.pone.0020162
- Theoret, H., Merabet, L. et Pascual-Leone, A. (2004). Behavioral and neuroplastic changes in the blind: evidence for functionally relevant cross-modal interactions. *J Physiol Paris*, 98(1-3), 221-233. doi: 10.1016/j.jphysparis.2004.03.009
- Thompson, H., Camand, O., Barker, D. et Erskine, L. (2006). Slit proteins regulate distinct aspects of retinal ganglion cell axon guidance within dorsal and ventral retina. *J Neurosci*, 26(31), 8082-8091. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1342-06.2006
- Tian, M., Xiao, X., Hu, H., Cusack, R. et Bedny, M. (2023). Visual experience shapes functional connectivity between occipital and non-visual networks. *bioRxiv*. doi: 10.1101/2023.02.21.528939
- Tohmi, M., Meguro, R., Tsukano, H., Hishida, R. et Shibuki, K. (2014). The extrageniculate visual pathway generates distinct response properties in the higher visual areas of mice. *Curr Biol*, 24(6), 587-597. doi: 10.1016/j.cub.2014.01.061
- Tomaiuolo, F., Campana, S., Collins, D. L., Fonov, V. S., Ricciardi, E., Sartori, G., . . . Ptito, M. (2014). Morphometric changes of the corpus callosum in congenital blindness. *PLOS ONE*, 9(9), e107871. doi: 10.1371/journal.pone.0107871



- Tononi, G. et Sporns, O. (2003). Measuring information integration. *BMC Neurosci*, 4, 31. doi: 10.1186/1471-2202-4-31
- Toudji, I., Toumi, A., Chamberland, E. et Rossignol, E. (2023). Interneuron odyssey: molecular mechanisms of tangential migration. *Front Neural Circuits*, 17, 1256455. doi: 10.3389/fncir.2023.1256455
- Touj, S., Gallino, D., Chakravarty, M. M., Bronchti, G. et Piche, M. (2021). Structural brain plasticity induced by early blindness. *Eur J Neurosci*, 53(3), 778-795. doi: 10.1111/ejn.15028
- Touj, S., Paquette, T., Bronchti, G. et Piche, M. (2021). Early and late visual deprivation induce hypersensitivity to mechanical and thermal noxious stimuli in the ZRDBA mouse. *Eur J Pain*, 25(10), 2257-2265. doi: 10.1002/ejp.1839
- Touj, S., Tokunaga, R., Al Ain, S., Bronchti, G. et Piche, M. (2019). Pain Hypersensitivity is Associated with Increased Amygdala Volume and c-Fos Immunoreactivity in Anophthalmic Mice. *Neuroscience*, 418, 37-49. doi: 10.1016/j.neuroscience.2019.08.035
- Tremblay, R., Lee, S. et Rudy, B. (2016). GABAergic Interneurons in the Neocortex: From Cellular Properties to Circuits. *Neuron*, 91(2), 260-292. doi: 10.1016/j.neuron.2016.06.033
- Tseng, K. Y. et O'Donnell, P. (2004). Dopamine-glutamate interactions controlling prefrontal cortical pyramidal cell excitability involve multiple signaling mechanisms. *J Neurosci*, 24(22), 5131-5139. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1021-04.2004
- Tu, W., Ma, Z. et Zhang, N. (2021). Brain network reorganization after targeted attack at a hub region. *NeuroImage*, 237, 118219. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2021.118219>
- Tucker, P., Laemle, L., Munson, A., Kanekar, S., Oliver, E. R., Brown, N., . . . Glaser, T. (2001). The eyeless mouse mutation (ey1) removes an alternative start codon from the Rx/rax homeobox gene. *Genesis (New York, N.Y. : 2000)*, 31(1), 43-53. doi: 10.1002/gene.10003
- Turley, J. A., Zalewska, K., Nilsson, M., Walker, F. R. et Johnson, S. J. (2017). An analysis of signal processing algorithm performance for cortical intrinsic optical signal imaging and

- strategies for algorithm selection. *Scientific Reports*, 7(1), 7198. doi: 10.1038/s41598-017-06864-y
- Turrigiano, G. (2011). Too Many Cooks? Intrinsic and Synaptic Homeostatic Mechanisms in Cortical Circuit Refinement. *Annual Review of Neuroscience*, 34(Volume 34, 2011), 89-103. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-060909-153238>
- Usrey, W. M. et Sherman, S. M. (2019). Corticofugal circuits: Communication lines from the cortex to the rest of the brain. *J Comp Neurol*, 527(3), 640-650. doi: 10.1002/cne.24423
- Valley, M. T., Moore, M. G., Zhuang, J., Mesa, N., Castelli, D., Sullivan, D., . . . Waters, J. (2020). Separation of hemodynamic signals from GCaMP fluorescence measured with wide-field imaging. *Journal of Neurophysiology*, 123(1), 356-366. doi: 10.1152/jn.00304.2019
- van den Heuvel, M. P. et Sporns, O. (2011). Rich-club organization of the human connectome. *J Neurosci*, 31(44), 15775-15786. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3539-11.2011
- van der Heijden, K., Formisano, E., Valente, G., Zhan, M., Kupers, R. et de Gelder, B. (2020). Reorganization of Sound Location Processing in the Auditory Cortex of Blind Humans. *Cereb Cortex*, 30(3), 1103-1116. doi: 10.1093/cercor/bhz151
- Vanhatalo, S., Palva, J. M., Holmes, M. D., Miller, J. W., Voipio, J. et Kaila, K. (2004). Infralow oscillations modulate excitability and interictal epileptic activity in the human cortex during sleep. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 101(14), 5053-5057. doi: 10.1073/pnas.0305375101
- Vann, S. D., Aggleton, J. P. et Maguire, E. A. (2009). What does the retrosplenial cortex do? *Nat Rev Neurosci*, 10(11), 792-802. doi: 10.1038/nrn2733
- Vanni, M. P., Chan, A. W., Balbi, M., Silasi, G. et Murphy, T. H. (2017). Mesoscale Mapping of Mouse Cortex Reveals Frequency-Dependent Cycling between Distinct Macroscale Functional Modules. *J Neurosci*, 37(31), 7513-7533. doi: 10.1523/jneurosci.3560-16.2017
- Vanni, M. P. et Murphy, T. H. (2014). Mesoscale transcranial spontaneous activity mapping in GCaMP3 transgenic mice reveals extensive reciprocal connections between areas of

- somatomotor cortex. *J Neurosci*, 34(48), 15931-15946. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1818-14.2014
- Vanzetta, I., Hildesheim, R. et Grinvald, A. (2005). Compartment-resolved imaging of activity-dependent dynamics of cortical blood volume and oximetry. *J Neurosci*, 25(9), 2233-2244. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3032-04.2005
- Vaucher, E. et Hamel, E. (1995). Cholinergic basal forebrain neurons project to cortical microvessels in the rat: electron microscopic study with anterogradely transported Phaseolus vulgaris leucoagglutinin and choline acetyltransferase immunocytochemistry. *J Neurosci*, 15(11), 7427-7441. doi: 10.1523/JNEUROSCI.15-11-07427.1995
- Vazquez, A. L., Fukuda, M., Crowley, J. C. et Kim, S. G. (2014). Neural and hemodynamic responses elicited by forelimb- and photo-stimulation in channelrhodopsin-2 mice: insights into the hemodynamic point spread function. *Cereb Cortex*, 24(11), 2908-2919. doi: 10.1093/cercor/bht147
- Veraart, C., De Volder, A. G., Wanet-Defalque, M. C., Bol, A., Michel, C. et Goffinet, A. M. (1990). Glucose utilization in human visual cortex is abnormally elevated in blindness of early onset but decreased in blindness of late onset. *Brain Res*, 510(1), 115-121. doi: 10.1016/0006-8993(90)90735-t
- Vetter, P., Smith, Fraser W. et Muckli, L. (2014). Decoding Sound and Imagery Content in Early Visual Cortex. *Current Biology*, 24(11), 1256-1262. doi: 10.1016/j.cub.2014.04.020
- Vezoli, J., Magrou, L., Goebel, R., Wang, X. J., Knoblauch, K., Vinck, M. et Kennedy, H. (2021). Cortical hierarchy, dual counterstream architecture and the importance of top-down generative networks. *NeuroImage*, 225, 117479. doi: 10.1016/j.neuroimage.2020.117479
- Villringer, A., Planck, J., Hock, C., Schleinkofer, L. et Dirnagl, U. (1993). Near infrared spectroscopy (NIRS): a new tool to study hemodynamic changes during activation of brain function in human adults. *Neurosci Lett*, 154(1-2), 101-104. doi: 10.1016/0304-3940(93)90181-j

- Vincent, J. L., Patel, G. H., Fox, M. D., Snyder, A. Z., Baker, J. T., Van Essen, D. C., . . . Raichle, M. E. (2007). Intrinsic functional architecture in the anaesthetized monkey brain. *Nature*, 447(7140), 83-86. doi: 10.1038/nature05758
- Voss, P. (2019). Brain (re)organization following visual loss. *Wiley Interdiscip Rev Cogn Sci*, 10(1), e1468. doi: 10.1002/wcs.1468
- Voss, P., Thomas, M., Chou, Y. C., Cisneros-Franco, J. M., Ouellet, L. et de Villers-Sidani, E. (2016). Pairing Cholinergic Enhancement with Perceptual Training Promotes Recovery of Age-Related Changes in Rat Primary Auditory Cortex. *Neural Plast*, 2016, 1801979. doi: 10.1155/2016/1801979
- Wallace, M. T., Ramachandran, R. et Stein, B. E. (2004). A revised view of sensory cortical parcellation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 101(7), 2167-2172. doi: 10.1073/pnas.0305697101
- Wang, D., Qin, W., Liu, Y., Zhang, Y., Jiang, T. et Yu, C. (2014). Altered resting-state network connectivity in congenital blind. *Hum Brain Mapp*, 35(6), 2573-2581. doi: 10.1002/hbm.22350
- Wang, H., Dey, O., Lagos, W. N. et Callaway, E. M. (2022). Diversity in spatial frequency, temporal frequency, and speed tuning across mouse visual cortical areas and layers. *J Comp Neurol*, 530(18), 3226-3247. doi: 10.1002/cne.25404
- Wang, L., Guo, X., Sun, J., Jin, Z. et Tong, S. (2012). Cortical networks of hemianopia stroke patients: a graph theoretical analysis of EEG signals at resting state. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*, 2012, 49-52. doi: 10.1109/EMBC.2012.6345868
- Wang, L. V. et Wu, H.-i. (2007). Biomedical optics : principles and imaging.
- Wang, Q. et Burkhalter, A. (2007). Area map of mouse visual cortex. *J Comp Neurol*, 502(3), 339-357. doi: 10.1002/cne.21286
- Wang, Q., Sporns, O. et Burkhalter, A. (2012). Network Analysis of Corticocortical Connections Reveals Ventral and Dorsal Processing Streams in Mouse Visual Cortex. *The Journal of Neuroscience*, 32(13), 4386-4399. doi: 10.1523/jneurosci.6063-11.2012

- Wang, Y., Chen, L., Cai, F., Gao, J., Ouyang, F., Chen, Y., . . . Zeng, X. (2022). Altered functional connectivity of the thalamus in primary angle-closure glaucoma patients: A resting-state fMRI study. *Front Neurol*, *13*, 1015758. doi: 10.3389/fneur.2022.1015758
- Wang, Y., Dye, C. A., Sohal, V., Long, J. E., Estrada, R. C., Roztocil, T., . . . Rubenstein, J. L. (2010). Dlx5 and Dlx6 regulate the development of parvalbumin-expressing cortical interneurons. *J Neurosci*, *30*(15), 5334-5345. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5963-09.2010
- Washbourne, P. et McAllister, A. K. (2002). Techniques for gene transfer into neurons. *Curr Opin Neurobiol*, *12*(5), 566-573. doi: 10.1016/s0959-4388(02)00365-3
- Waterhouse, B. D. et Navarra, R. L. (2019). The locus coeruleus-norepinephrine system and sensory signal processing: A historical review and current perspectives. *Brain Res*, *1709*, 1-15. doi: 10.1016/j.brainres.2018.08.032
- Watkins, K. E., Cowey, A., Alexander, I., Filippini, N., Kennedy, J. M., Smith, S. M., . . . Bridge, H. (2012). Language networks in anophthalmia: maintained hierarchy of processing in 'visual' cortex. *Brain*, *135*(Pt 5), 1566-1577. doi: 10.1093/brain/aws067
- Watkins, S., Shams, L., Tanaka, S., Haynes, J. D. et Rees, G. (2006). Sound alters activity in human V1 in association with illusory visual perception. *NeuroImage*, *31*(3), 1247-1256. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.01.016>
- Watson, B. O. (2018). Cognitive and Physiologic Impacts of the Infralow Oscillation. *Frontiers in Systems Neuroscience*, *12*. doi: 10.3389/fnsys.2018.00044
- Weaver, K. E., Richards, T. L., Saenz, M., Petropoulos, H. et Fine, I. (2013). Neurochemical changes within human early blind occipital cortex. *Neuroscience*, *252*, 222-233. doi: 10.1016/j.neuroscience.2013.08.004
- Weeks, R., Horwitz, B., Aziz-Sultan, A., Tian, B., Wessinger, C. M., Cohen, L. G., . . . Rauschecker, J. P. (2000). A positron emission tomographic study of auditory localization in the congenitally blind. *J Neurosci*, *20*(7), 2664-2672. doi: 10.1523/JNEUROSCI.20-07-02664.2000

- Weihe, E., Tao-Cheng, J. H., Schäfer, M. K., Erickson, J. D. et Eiden, L. E. (1996). Visualization of the vesicular acetylcholine transporter in cholinergic nerve terminals and its targeting to a specific population of small synaptic vesicles. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 93(8), 3547-3552. doi: 10.1073/pnas.93.8.3547
- Weiler, S., Rahmati, V., Isstas, M., Wutke, J., Stark, A. W., Franke, C., . . . Teichert, M. (2024). A primary sensory cortical interareal feedforward inhibitory circuit for tacto-visual integration. *Nat Commun*, 15(1), 3081. doi: 10.1038/s41467-024-47459-2
- Weliky, M. et Katz, L. C. (1999). Correlational structure of spontaneous neuronal activity in the developing lateral geniculate nucleus in vivo. *Science*, 285(5427), 599-604. doi: 10.1126/science.285.5427.599
- Wertz, A., Trenholm, S., Yonehara, K., Hillier, D., Raics, Z., Leinweber, M., . . . Roska, B. (2015). PRESYNAPTIC NETWORKS. Single-cell-initiated monosynaptic tracing reveals layer-specific cortical network modules. *Science*, 349(6243), 70-74. doi: 10.1126/science.aab1687
- West, M. J. (2002). Design-based stereological methods for counting neurons (*Progress in Brain Research* (Vol. 135, p. 43-51): Elsevier.
- West, M. J. (2018). Space Balls Revisited: Stereological Estimates of Length With Virtual Isotropic Surface Probes. *Front Neuroanat*, 12, 49. doi: 10.3389/fnana.2018.00049
- Whitesell, J. D., Liska, A., Coletta, L., Hirokawa, K. E., Bohn, P., Williford, A., . . . Harris, J. A. (2021). Regional, Layer, and Cell-Type-Specific Connectivity of the Mouse Default Mode Network. *Neuron*, 109(3), 545-559 e548. doi: 10.1016/j.neuron.2020.11.011
- Whitlock, J. R. (2017). Posterior parietal cortex. *Current Biology*, 27(14), R691-R695. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cub.2017.06.007>
- Wierenga, C. J., Ibata, K. et Turrigiano, G. G. (2005). Postsynaptic expression of homeostatic plasticity at neocortical synapses. *J Neurosci*, 25(11), 2895-2905. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5217-04.2005

- Williams, S. E., Mann, F., Erskine, L., Sakurai, T., Wei, S., Rossi, D. J., . . . Henkemeyer, M. (2003). Ephrin-B2 and EphB1 mediate retinal axon divergence at the optic chiasm. *Neuron*, 39(6), 919-935. doi: 10.1016/j.neuron.2003.08.017
- Wilson, H. R. et Wilkinson, F. (2015). From orientations to objects: Configural processing in the ventral stream. *J Vis*, 15(7), 4. doi: 10.1167/15.7.4
- Wittenberg, G., Werhahn, K., Wassermann, E., Herscovitch, P. et Cohen, L. (2004). Functional connectivity between somatosensory and visual cortex in early blind humans. *European Journal of Neuroscience*.
- Wong, R. O., Meister, M. et Shatz, C. J. (1993). Transient period of correlated bursting activity during development of the mammalian retina. *Neuron*, 11(5), 923-938. doi: 10.1016/0896-6273(93)90122-8
- Wong, W. T., Myhr, K. L., Miller, E. D. et Wong, R. O. (2000). Developmental changes in the neurotransmitter regulation of correlated spontaneous retinal activity. *J Neurosci*, 20(1), 351-360. doi: 10.1523/JNEUROSCI.20-01-00351.2000
- Wu, L., Tang, Z., Sun, X., Feng, X., Qian, W., Wang, J. et Jin, L. (2013). Metabolic changes in the visual cortex of binocular blindness macaque monkeys: a proton magnetic resonance spectroscopy study. *PLOS ONE*, 8(11), e80073. doi: 10.1371/journal.pone.0080073
- Wu, Y. K., Miehl, C. et Gjorgjieva, J. (2022). Regulation of circuit organization and function through inhibitory synaptic plasticity. *Trends Neurosci*, 45(12), 884-898. doi: 10.1016/j.tins.2022.10.006
- Xiao, D., Vanni, M. P., Mitelut, C. C., Chan, A. W., LeDue, J. M., Xie, Y., . . . Murphy, T. H. (2017). Mapping cortical mesoscopic networks of single spiking cortical or sub-cortical neurons. *Elife*, 6. doi: 10.7554/eLife.19976
- Xue, M., Atallah, B. V. et Scanziani, M. (2014). Equalizing excitation-inhibition ratios across visual cortical neurons. *Nature*, 511(7511), 596-600. doi: 10.1038/nature13321



- Yamagishi, S., Bando, Y. et Sato, K. (2020). Involvement of Netrins and Their Receptors in Neuronal Migration in the Cerebral Cortex. *Frontiers in cell and developmental biology*, 8, 590009. doi: 10.3389/fcell.2020.590009
- Yang, W., Carrasquillo, Y., Hooks, B. M., Nerbonne, J. M. et Burkhalter, A. (2013). Distinct balance of excitation and inhibition in an interareal feedforward and feedback circuit of mouse visual cortex. *J Neurosci*, 33(44), 17373-17384. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2515-13.2013
- Yao, S., Wang, Q., Hirokawa, K. E., Ouellette, B., Ahmed, R., Bomben, J., . . . Zeng, H. (2023). A whole-brain monosynaptic input connectome to neuron classes in mouse visual cortex. *Nat Neurosci*, 26(2), 350-364. doi: 10.1038/s41593-022-01219-x
- Ye, Y., Mastwal, S., Cao, V. Y., Ren, M., Liu, Q., Zhang, W., . . . Wang, K. H. (2017). Dopamine is Required for Activity-Dependent Amplification of Arc mRNA in Developing Postnatal Frontal Cortex. *Cereb Cortex*, 27(7), 3600-3608. doi: 10.1093/cercor/bhw181
- Yildirim, M., Sugihara, H., So, P. T. C. et Sur, M. (2019). Functional imaging of visual cortical layers and subplate in awake mice with optimized three-photon microscopy. *Nat Commun*, 10(1), 177. doi: 10.1038/s41467-018-08179-6
- Yin, J. et Yuan, Q. (2015). Structural homeostasis in the nervous system: a balancing act for wiring plasticity and stability. *Frontiers in cellular neuroscience*, 8. doi: 10.3389/fncel.2014.00439
- Ypma, R. J. et Bullmore, E. T. (2016). Statistical Analysis of Tract-Tracing Experiments Demonstrates a Dense, Complex Cortical Network in the Mouse. *PLoS Comput Biol*, 12(9), e1005104. doi: 10.1371/journal.pcbi.1005104
- Yu, C., Liu, Y., Li, J., Zhou, Y., Wang, K., Tian, L., . . . Li, K. (2008). Altered functional connectivity of primary visual cortex in early blindness. *Hum Brain Mapp*, 29(5), 533-543. doi: 10.1002/hbm.20420
- Zaborszky, L., Csordas, A., Mosca, K., Kim, J., Gielow, M. R., Vadasz, C. et Nadasdy, Z. (2015). Neurons in the basal forebrain project to the cortex in a complex topographic organization



- that reflects corticocortical connectivity patterns: an experimental study based on retrograde tracing and 3D reconstruction. *Cereb Cortex*, 25(1), 118-137. doi: 10.1093/cercor/bht210
- Zhang, J., Ackman, J. B., Xu, H. P. et Crair, M. C. (2011). Visual map development depends on the temporal pattern of binocular activity in mice. *Nat Neurosci*, 15(2), 298-307. doi: 10.1038/nn.3007
- Zhou, N. A., Maire, P. S., Masterson, S. P. et Bickford, M. E. (2017). The mouse pulvinar nucleus: Organization of the tectorecipient zones. *Visual neuroscience*, 34, E011. doi: 10.1017/S0952523817000050
- Zhu, Q., Zhang, J., Luo, Y. L. L., Dilks, D. D. et Liu, J. (2011). Resting-State Neural Activity across Face-Selective Cortical Regions Is Behaviorally Relevant. *The Journal of Neuroscience*, 31(28), 10323-10330. doi: 10.1523/jneurosci.0873-11.2011
- Zhuang, J., Ng, L., Williams, D., Valley, M., Li, Y., Garrett, M. et Waters, J. (2017). An extended retinotopic map of mouse cortex. *Elife*, 6, e18372. doi: 10.7554/eLife.18372
- Zingg, B., Hintiryan, H., Gou, L., Song, M. Y., Bay, M., Bienkowski, M. S., . . . Dong, H.-W. (2014). Neural networks of the mouse neocortex. *Cell*, 156(5), 1096-1111. doi: 10.1016/j.cell.2014.02.023
- Znamenskiy, P., Kim, M. H., Muir, D. R., Iacaruso, M. F., Hofer, S. B. et Mrsic-Flogel, T. D. (2024). Functional specificity of recurrent inhibition in visual cortex. *Neuron*, 112(6), 991-1000 e1008. doi: 10.1016/j.neuron.2023.12.013