

Sciences cognitives

Institut de Psychologie

Neurosciences et systèmes sensoriels

Effets de la surdité totale et de la réhabilitation auditive par l'implant cochléaire sur l'organisation fonctionnelle du système auditif

Par Jeanne GUIRAUD

Thèse de doctorat de Sciences cognitives

Mention Neurosciences

Dirigée par Lionel COLLET

Présentée et soutenue publiquement le 1er Février 2007

Devant un jury composé de : Professeur Paul AVAN Professeur Lionel COLLET Docteur Steve MASON, Rapporteur Professeur Marco PELIZZONE, Rapporteur Professeur Eric TRUY Docteur Filiep Vanpoucke

Table des matières

- Résumé
- Chapitre 1. Introduction générale
 - ◆ I. Le système auditif
 - ◇ 1. Le système auditif périphérique
 - **1.1. Description anatomique**
 - 1.1.1. L'oreille externe et l'oreille moyenne
 - 1.1.2. L'oreille interne
 - **1.2. Le traitement de l'information sonore à la périphérie**
 - 1.2.1. Le codage de l'intensité
 - 1.2.2. Le codage de la fréquence
 - ◆ *Le codage temporel*
 - ◆ *Le codage tonotopique (spatial)*
 - ◆ *Un codage mixte*

◆ *Le noyau cochléaire (NC)*

- ◇ Description anatomique
- ◇ Rôles
- ◇ Tonotopie

◆ *Le Complexe de l'Olive Supérieure (COS)*

- ◇ Description anatomique
- ◇ Rôles
- ◇ Tonotopie

◆ *Le Lemnisque Latéral (LL)*

- ◇ Description anatomique et rôles
- ◇ Tonotopie

• 2.1.2. Centres mésencéphalo-thalamiques

◆ *Le colliculus inférieur (CI)*

- ◇ Description anatomique et rôles
- ◇ Tonotopie

◆ *Le thalamus*

- ◇ Description anatomique et rôles
- ◇ Tonotopie

2.2. Le cortex auditif

- 2.2.1. Aspects anatomiques
- 2.2.2. Organisation fonctionnelle autre que la tonotopie

- ◆ *Spécificités cellulaires*
- ◆ *Asymétrie fonctionnelle*

• 2.2.3. Tonotopie

◆ *Mise en évidence de la tonotopie par l'électrophysiologie*

- ◇ Travaux préliminaires de Bertrand et coll. (1988, 1991) et Wood et coll. (1993)
- ◇ L'étude de Verkindt et ses collègues (1995)
- ◇ Un codage temporel de la fréquence ?

◆ *Mise en évidence de la tonotopie par la magnétoencéphalographie*

- ◇ Le codage spatial de la fréquence
- ◇ Un codage temporel de la fréquence ?

- ◆ *Mise en évidence par la technique des potentiels intra-crâniens*
- ◆ *Mise en évidence de la tonotopie par l'imagerie par résonance magnétique*
- ◆ *Mise en évidence de la tonotopie par la tomographie*

◇ 3. Maturation et plasticité du système auditif central

· **3.1. La maturation des voies auditives**

- 3.1.1. Au niveau périphérique
- 3.1.2. Au niveau central
- 3.1.3. Mise en place de la tonotopie

· **3.2. Plasticité du système auditif central**

- 3.2.1. Introduction

- ◆ *Définitions*
- ◆ *Période critique*
- ◆ *Niveaux d'étude*

- 3.2.2. Quelques exemples de plasticité cérébrale

- ◆ *Après entraînement*
- ◆ *Après exposition passive à un stimulus sonore*
- ◆ *Après perte auditive*

- 3.2.3. Mécanismes sous-jacents

- ◆ *Etablissement de nouvelles connexions (plasticité à long terme)*
- ◆ *Modification de l'activité de connexions existantes (plasticité à court terme)*

- ◇ Diminution de l'activité neurale synaptique
- ◇ Démasquage de synapses excitatrices
- ◇ Renforcement de synapses (principe de Hebb)

◆ II. Surdité et réhabilitation auditive par l'implant cochléaire

◇ 1. La surdité

- **1.1. Classement en fonction de la gravité de la surdité**
- **1.2. Classement en fonction de la date et du délai d'apparition**
- **1.3. Classement selon l'origine anatomique**
 - 1.3.1. Les surdités de transmission
 - 1.3.2. Les surdités de perception
- **1.4. Les différents types de réhabilitation**

◇ 2. L'implant cochléaire

- **2.1. Description de l'implant cochléaire**
- **2.2. Fonctionnement de l'implant cochléaire**

- 2.2.1. La stimulation électrique du nerf auditif
- 2.2.2. Le codage du son

◆ *Le codage de la fréquence*

- ◇ Décomposition en plusieurs bandes de fréquences
- ◇ Analyse temporelle de la forme de l'onde

◆ *Codage de l'intensité*

- ◇ La plage dynamique
- ◇ Variation de la quantité de courant

◆ *La stimulation*

- ◇ Les différents types de présentations
- ◇ La fréquence de stimulation

- 2.2.3. Exemples de stratégies de codage

- ◆ *La stratégie CIS*
- ◆ *La stratégie SAS*
- ◆ *La stratégie HiRes*

◇ 3. La réhabilitation auditive par l'implant cochléaire

- **3.1. La perception de l'intensité**
- **3.2. La perception de la fréquence**
- **3.3. La perception de la parole**

- 3.3.1. Selon les caractéristiques de la stimulation

- ◆ *Influence du nombre de canaux*
- ◆ *Influence du champ dynamique*
- ◆ *Influence de la fréquence de stimulation*
- ◆ *Influence de la configuration*

- 3.3.2. Selon les caractéristiques de la personne implantée

◇ 4. Exploration fonctionnelle électrophysiologique dans le cadre de l'implantation

- **4.1. Les potentiels**

- 4.1.1. Potentiels évoqués auditifs précoces (PEAPs)
- 4.1.2. Potentiels évoqués auditifs tardifs (PEATs)

◆ *L'onde P1*

◆ *L'onde N1*

◆ *L'onde P2*

· **4.2. Rappels méthodologiques sur l'électrophysiologie**

- 4.2.1. L'Imagerie de la Réponse Neurale (Neural Response Imaging, NRI)

◆ *Potentiel d'Action Composite Electrique (ECAP)*

◆ *Extraction de la réponse neurale*

◇ Technique de la polarité alternée

◇ Méthode de soustraction

◆ *Deux types de mesures NRI*

◇ Fonction de croissance

◇ Dispersion spatiale

- 4.2.2. Les potentiels de surface

◆ *Enregistrement de l'activité neurale*

◆ *Analyse des potentiels évoqués*

· **4.3. Utilisation des potentiels en clinique**

- 4.3.1. Avant implantation

- 4.3.2. Après implantation

◆ *Utilisation des ECAPs*

◆ *Utilisation des potentiels évoqués de surface*

◆ III. Objectifs et organisation de la thèse

- Chapitre 2. La plasticité cérébrale liée à la surdité
- Chapitre 3. Mise en évidence des changements fonctionnels induits par l'utilisation de l'implant cochléaire

◆ I. Introduction

◇ 1. Modifications du codage fréquentiel

◇ 2. Raccourcissement des temps de conduction

◇ 3. Objectifs

◆ II. Mise en évidence de la relation entre la tonotopie et la dispersion spatiale

◇ 1. Revue de littérature

· **1.1. Etudes psychophysiques**

· **1.2. Etudes électrophysiologiques**

· **1.3. Paramètres favorisant la dispersion spatiale**

◇ 2. Partie expérimentale

- **2.1. Objectif**
- **2.2. Matériels et Méthodes**
- **2.3. Résultats et Discussion**

◆ III. Mise en évidence des modifications des temps de transmission

◇ 1. Modifications liées à la stimulation simultanée de différentes zones de la cochlée

- **1.1. Introduction**
- **1.2. Matériels et Méthodes**
- **1.3. Résultats et Discussion**

◇ 2. Modifications liées au positionnement du faisceau dans la cochlée

- **2.1. Introduction**
- **2.2. Matériels et Méthodes**
- **2.3. Résultats et Discussion**

◆ IV. Conclusion

• Chapitre 4. La plasticité cérébrale liée à la réhabilitation auditive par l'implant cochléaire

◆ I. Revue de littérature

◇ 1. Changements morphologiques et physiologiques

◇ 2. Changements fonctionnels

· **2.1. Chez l'animal**

- 2.1.1. Au niveau du colliculus inférieur
- 2.1.2. Au niveau cortical
- 2.1.3. Mécanismes

· **2.2. Chez l'humain**

- 2.2.1. Chez l'enfant
- 2.2.2. Chez l'adulte

◆ *Au niveau perceptif*

- ◇ Etudes TEP
- ◇ Etudes EEG
- ◇ Etudes MEG
- ◇ Etudes fMRI

◆ *Au niveau cognitif*

◇ 3. Changements perceptifs

- **3.1. Changements perceptifs liés à l'utilisation d'une prothèse classique**

- 3.1.1. Perception de l'intensité
- 3.1.2. Perception de la fréquence
- 3.1.3. L'effet de privation

· 3.2. Changements perceptifs liés à l'utilisation d'un implant cochléaire

◆ II. Partie expérimentale

◇ 1. Mise en évidence de réponses corticales semblables à celles du normo-entendant chez l'implanté expérimenté

· 1.1. Étude de la vitesse de transmission de l'information fréquentielle au niveau cortical

- 1.1.1. Introduction
- 1.1.2. Matériels et Méthodes
- 1.1.3. Résultats et Discussion

· 1.2. Mise en évidence de l'existence de cartes tonotopiques corticales

- Résumé
- Précisions méthodologiques sur la modélisation dipolaire
- Article soumis au Journal of Neurosciences
Evidence of a tonotopic organization of the auditory cortex in cochlear implant users

◆ *Abstract*

◆ *Introduction*

◆ *Materials and methods*

◇ Subjects (Table I)

◇ Stimuli

◇ ERP recording

◇ Topographical analysis

◇ Latency and amplitude analysis

◇ Dipole source modelling

◇ Relationship with psychophysical pitch scaling

◆ *Results*

◇ Topographical analysis

◇ Latency analysis

◇ Amplitude analysis

◇ Grand averaged stationary dipole modelling

◇ Relationship between pitch perception and cortical tonotopy

◆ *Discussion*

◇ Evidence of a tonotopic organization of the auditory cortex in cochlear implant recipients

◇ Further comparison with normal hearing subjects

◇ Relationship with pitch perception

◇ 2. Suivi longitudinal de la plasticité corticale chez cinq sujets

• **Résumé**

• **Première version de l'article (ébauche susceptible d'évoluer)**

Plasticity of the auditory cortex in cochlear implant users: A longitudinal study of tonotopic organization

- Abstract
- Introduction

- ◆ *Basic principles of cortical plasticity & tonotopy*
- ◆ *Deafness-induced plasticity of the cortical tonotopy*
- ◆ *Plasticity of the cortical tonotopy due to auditory rehabilitation*

- Materials and methods

- ◆ *Subjects (Table I)*
- ◆ *Stimuli*
- ◆ *ERP recording*
- ◆ *Topographical analysis*
- ◆ *Relationship with psychophysical pitch scaling*

- Results

- ◆ *Description of potential curves*
- ◆ *Description of N1 topographies*
- ◆ *Results of the pitch-scaling test*

- Discussion

- ◆ *Evidence of deafness induced alteration of tonotopy in prelingual subjects*
- ◆ *Evidence for deafness induced alteration of tonotopy in postlingual subjects*
- ◆ *Reorganization of tonotopic maps within one month of implant use*
- ◆ *Evolution of electrode pitch percept over time*
- ◆ *Relationship between N1 topography and pitch percept*
- ◆ *Relationship with cochlear implant benefit*

- Conclusion

◇ 3. Conclusion

- Conclusion
- Bibliographie
- Annexes

◆ **Annexe 1 :**

Effects of auditory pathway anatomy and deafness characteristics ? (1): on electrically evoked auditory brainstem responses

◇ Abstract

◇ Introduction

◇ Materials and Methods

- Subjects (Table I)
- The internal part of the cochlear implant
- Recording of EABRs
- Behavioral measures

◇ Results

- Description of the EABRs
- Influence of electrode site on EABR latency
- Influence of electrode site on M level
- Influence of M level on EABR latency
- Influence of pure tones audiometric threshold on EABR latency
- Effect of duration of deafness
- Do the above factors effects combine in a linear way to predict EABR latency?

◇ Discussion

◆ Annexe 2:

Effects of auditory pathway anatomy and deafness characteristics? (2): On electrically evoked late auditory responses

◇ Abstract

◇ Introduction

◇ Materials and Methods

- Subjects (table I)
- Recording of behavioural data
- Recording of electrophysiological data
- Statistical analysis

◇ Results

- Description of the ELARs
- Influence of electrode site on ELAR latency
- Influence of electrode site on M level
- Influence of M level on ELAR latency
- Influence of pure tone audiometric threshold on ELAR latency
- Effect of duration of deafness on ELAR latency
- Do the above factors' effects combine in a linear way to predict ELAR latency?

◇ Discussion

- Description of ELAR latency

- Effect of electrode site on the ELAR latency
- Comparisons of ELAR latency and M levels
- Global effect of deafness on the ELAR latency

Résumé

La plasticité de notre système nerveux joue un rôle très important dans notre vie : elle nous permet de nous adapter aux changements qui se produisent dans notre environnement. Une atteinte des récepteurs de l'un de nos cinq sens modifie notre perception de l'environnement et entraîne des phénomènes de plasticité. Inversement, une exposition répétée à une stimulation particulière peut générer des phénomènes de plasticité et modifier notre perception de l'environnement. Par exemple, la perte des deux mains modifie l'organisation des cartes corticales somesthésiques (Roricht et coll., 1999), tandis que la greffe de deux mains inverse l'organisation fonctionnelle induite par l'amputation (Giroux et coll., 2001). On parle de plasticité de perte et de plasticité secondaire de réhabilitation. Dans la modalité auditive, de nombreuses études mettent en évidence une plasticité de perte lorsque l'ouïe se dégrade et une plasticité secondaire lors de la réhabilitation par une prothèse. L'organisation fonctionnelle du système auditif est modifiée au niveau des temps de transmission de l'influx nerveux le long des voies auditives. Des modifications sont également observées au niveau des cartes tonotopiques, qui permettent un codage de l'information fréquentielle selon un agencement ordonné. Cette réorganisation des cartes entraîne des changements de la perception des sons. Dans le cadre de l'implant cochléaire qui est posé chirurgicalement chez les personnes sourdes profondes bilatérales et permet une réhabilitation partielle de l'audition, il est fort probable que les mêmes types de phénomènes interviennent. Ainsi, la modification de l'organisation fonctionnelle par la réhabilitation auditive influencera le bénéfice de l'implant. Cette plasticité secondaire dépendra très fortement de l'impact que la surdité aura eu au préalable et de la faculté d'adaptation au nouveau type de stimulation électrique du nerf auditif. Cependant, les modifications de l'organisation fonctionnelle des voies auditives liées à une surdité totale et à la réhabilitation de l'audition par stimulation électrique restent mal connues chez l'homme.

Les travaux de recherche de ce doctorat ont consisté à étudier à l'aide de mesures électrophysiologiques et psychophysiques, la plasticité de réhabilitation auditive chez l'implanté cochléaire. L'organisation de la thèse est tripartite :

- Un premier objectif était de mettre en évidence les effets de la surdité totale sur l'organisation fonctionnelle du système auditif. Nous avons montré une désorganisation des cartes tonotopiques corticales le jour où l'implant a été activé (l'implant permet alors la stimulation auditive nécessaire au recueil de données qui reflètent l'activation de structures auditives d'une personne sourde). Une étude menée chez des sujets ayant plusieurs mois d'expérience de l'implant a aussi montré que la surdité laisse un impact sur la vitesse de transmission de l'information auditive qui est ralentie. Cette première étape a permis de montrer que la réhabilitation auditive devrait faire appel à des processus de plasticité pour inverser la réorganisation fonctionnelle générée par la surdité et s'adapter aux effets irréversibles de la surdité totale.
- Un second objectif était de mettre en évidence comment les différences qui existent entre une stimulation acoustique normale et une stimulation électrique du modiulus de la cochlée peuvent affecter la plasticité de réhabilitation auditive. Une étude a montré que plus une électrode génère de dispersion spatiale, plus il est difficile de la distinguer de ces voisines. Ce lien entre la perception de la tonie et la dispersion spatiale autour des électrodes de l'implant permet de supposer que l'organisation tonotopique corticale pourrait être altérée par une stimulation périphérique trop diffuse. Une autre étude a montré que la vitesse de transmission de l'influx nerveux au tronc cérébral est plus rapide pour une stimulation avec des sons graves qu'avec des sons aigus, alors que l'inverse est observé chez le normo-entendant. Cette inversion de gradient baso-apical est susceptible de nécessiter une adaptation de la rapidité avec laquelle l'information fréquentielle est transmise le long des voies auditives chez l'implanté. Cette étape a permis de mettre en évidence de quelle façon le système auditif aurait à s'adapter à l'utilisation de l'implant cochléaire lors de la réhabilitation auditive.

- Un troisième objectif était d'étudier la plasticité cérébrale secondaire. Une étude a mis en évidence le fait que l'organisation fonctionnelle (cartes tonotopiques corticales, vitesse de transmission de l'information fréquentielle) de sujets ayant une expérience de plusieurs mois de l'implant est similaire à celle de sujets normo-entendants. Une organisation fonctionnelle « normale » peut ainsi être retrouvée par des personnes sourdes profondes dont l'audition est réhabilitée par l'implant. La plasticité de perte mise en évidence précédemment peut donc être inversée. Cependant, comme il était également possible que ces sujets utilisaient une organisation pré-existante, nous avons mené une étude longitudinale chez cinq sujets. Nous avons ainsi pu montrer que les cartes tonotopiques corticales étaient désorganisées le jour où l'implant était activé mais qu'une organisation similaire à celle des implantés expérimentés et des normo-entendants était trouvée après un mois d'utilisation de l'implant chez quatre d'entre eux. La cinquième personne présentant la particularité d'être la plus âgée, il est probable que son système nerveux était moins plastique et qu'il n'a pu se réorganiser comme chez les plus jeunes. Cette dernière étape a donc permis de mettre en évidence que les propriétés plastiques du système auditif des implantés jeunes permettent d'inverser les effets de la surdité totale malgré les différences qui existent entre les stimulations électriques et acoustiques.

Les études présentées dans cette thèse apportent donc de nouvelles informations sur l'impact de la surdité totale et de l'utilisation de l'implant cochléaire sur l'organisation fonctionnelle des voies auditives. Elles mettent en évidence la remarquable plasticité du système auditif face aux changements qui se produisent dans l'environnement auditif. Ces travaux soulignent à quel point notre cerveau évolue en fonction du monde qui nous entoure.

Chapitre 1. Introduction générale

I. Le système auditif

L'implant cochléaire, dont le principe de fonctionnement reproduit le codage naturel des sons par l'oreille, est proposé aux personnes souffrant d'une surdité profonde de la périphérie du système nerveux auditif. Il est donc primordial de présenter dans un premier temps le système auditif périphérique d'un point de vue anatomique et fonctionnel pour comprendre les types de surdité impliqués et le principe de l'implant cochléaire que l'on présentera dans la partie II. Nous décrirons également l'anatomie et l'organisation fonctionnelle du système auditif central afin que puissent être mieux compris par la suite les effets de la surdité et de la réhabilitation auditive sur le fonctionnement de ce système. Enfin, nous présenterons les propriétés de maturation et de plasticité du système nerveux auditif qui jouent un rôle prépondérant dans la réhabilitation auditive.

1. Le système auditif périphérique

La partie périphérique transforme le signal acoustique en un code neural que le cerveau peut reconnaître, traiter et interpréter. Cette section est un résumé des caractéristiques de l'anatomie et du fonctionnement du système auditif périphérique qui sont pertinentes pour la compréhension de nos protocoles.

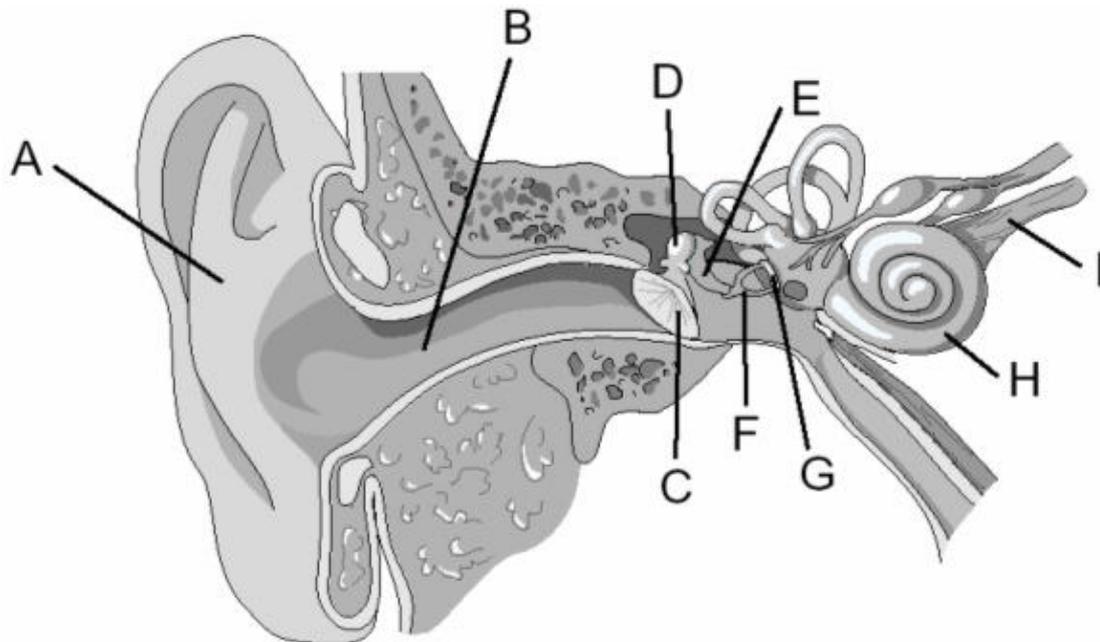
1.1. Description anatomique

1.1.1. L'oreille externe et l'oreille moyenne

L'oreille externe (Figure 1) est constituée du pavillon (A) et du conduit auditif externe (B), qui capturent les ondes sonores, filtrent le signal de manière à augmenter la pression des fréquences allant de 2 à 7 kHz et aident à la résolution de certaines tâches perceptives telles que la localisation du son (Rice et coll., 1992). L'oreille moyenne comprend la membrane tympanique (C) et la chaîne ossiculaire. Attaché à la face interne du tympan, le marteau (D) est connecté à l'enclume (E), elle-même reliée à l'étrier (F). L'étrier est attaché à la

fenêtre ovale (G) de la cochlée (H). Quand la membrane tympanique vibre, le marteau et l'enclume vont pivoter et transférer l'énergie du son à l'étrier qui fera bouger la fenêtre ovale (Green, 1970). Le rôle de l'oreille moyenne est d'adapter l'impédance entre l'oreille externe (milieu aérien) et l'oreille interne (milieu liquidien). Il existe également un muscle connecté à l'étrier et qui se contracte lorsqu'un son très fort entre dans la cochlée, ce qui permet d'atténuer son intensité. Il s'agit d'un mécanisme automatique appelé réflexe stapédien.

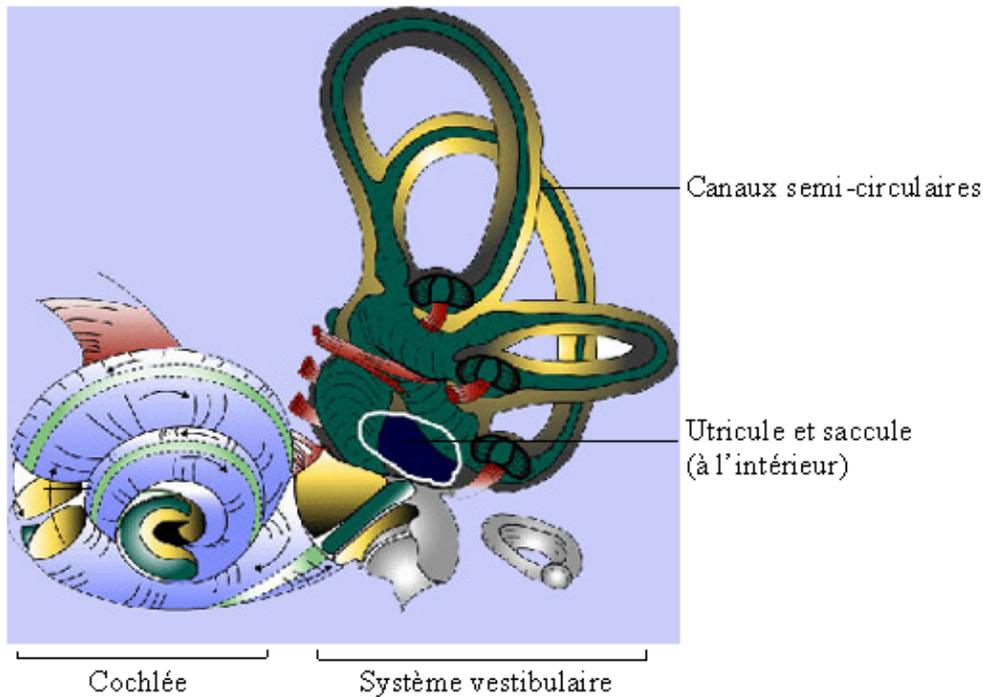
Figure 1. Anatomie de l'oreille humaine: (A) pavillon; (B) conduit auditif externe; (C) membrane tympanique; (D) marteau; (E) enclume; (F) étrier; (G) fenêtre ovale ; (H) cochlée; (I) nerf auditif.



1.1.2. L'oreille interne

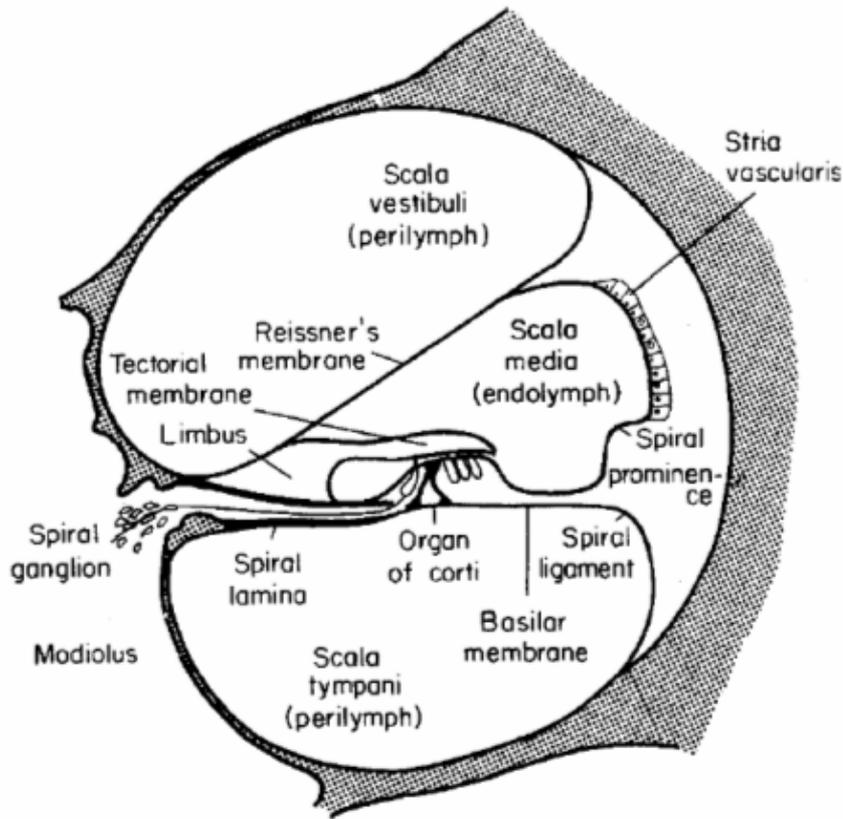
L'oreille interne est composée de la cochlée et du système vestibulaire, qui intervient dans le maintien de l'équilibre grâce aux canaux semi-circulaires et aux structures otolithiques (utricle et saccule). La Figure 2 montre un schéma de l'oreille interne.

Figure 2. L'oreille interne est constituée de la cochlée (impliquée dans l'audition) et du système vestibulaire (impliqué dans l'équilibre).



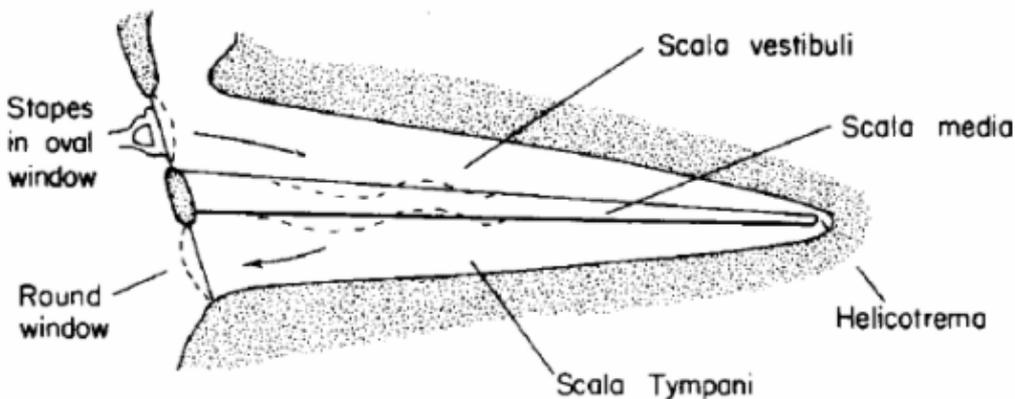
La cochlée est une structure osseuse de 35 mm enroulée sur elle-même. Elle fait deux tours trois-quarts. Comme cela est montré schématiquement sur la Figure 3, elle est divisée longitudinalement en trois espaces remplis de fluide : le canal vestibulaire (scala vestibuli), le canal tympanique (scala tympani), et le canal cochléaire (scala media). Les canaux externes (vestibulaire et tympanique) communiquent à son sommet par une ouverture, l'hélicotrème. Ils sont remplis de périlymphe qui est riche en ions sodium et pauvre en ions potassium. Le canal cochléaire forme un compartiment interne clos, qui est séparé du canal vestibulaire par la membrane de Reissner et du canal tympanique par la membrane basilaire. Il contient de l'endolymphe, riche en potassium et pauvre en sodium.

Figure 3. Coupe transversale de la cochlée (Pickles, 1982).



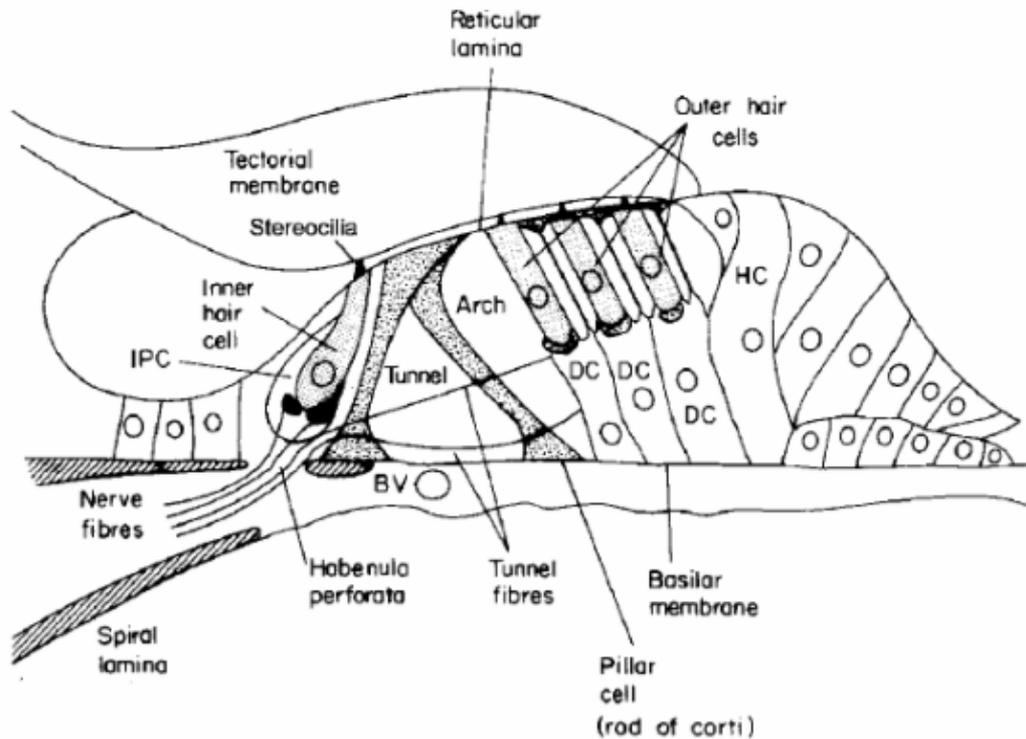
Les mouvements de la fenêtre ovale, située à la base du canal vestibulaire, entraînent un déplacement des fluides de la cochlée, sous forme d'ondes qui vont faire bouger une seconde ouverture de la cochlée, la fenêtre ronde, à la base du canal tympanique. Cette vibration des membranes de la cochlée est indiquée par les pointillées sur la Figure 4.

Figure 4. Schéma illustrant les vibrations dans le conduit cochléaire déroulé (Pickles, 1982).



L'organe de Corti (Figure 5), situé sur la membrane basilaire permet la transduction de l'énergie du son convoyée par l'onde vibratoire en activité neurale dans le nerf auditif (nerf crânien VIII) grâce à ses cellules ciliées. Il contient environ 20 000 cellules ciliées externes (trois rangées) et 3000 cellules ciliées internes (une rangée) (Goldstein, 1994). Les cellules ciliées sont innervées par les neurones de type I du système auditif qui sont au nombre de 30 000. Les corps cellulaires des neurones auditifs primaires sont situés dans le ganglion spiral, dans le modiolus.

Figure 5. Coupe transversale de l'organe de Corti (Pickles, 1982).



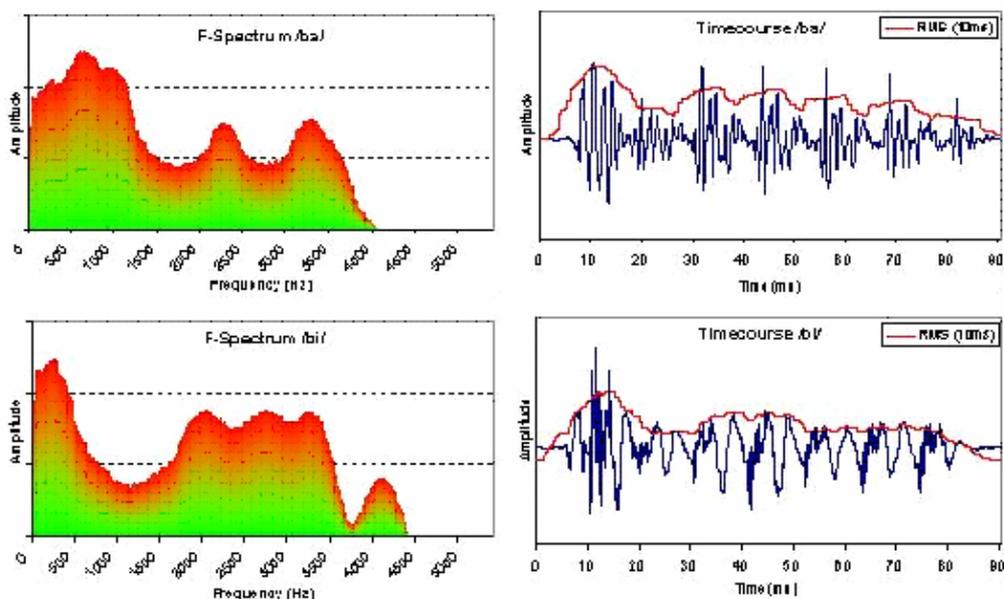
La transduction de l'énergie du son en activité neurale dans le nerf auditif est principalement effectuée de manière passive par l'intermédiaire des cellules ciliées internes et des synapses du nerf auditif qui sont situées dans l'organe de Corti. Les stéréocils des cellules ciliées internes s'étendent vers la membrane tectoriale, comme ceux des cellules ciliées externes. Bien qu'ils ne soient pas incrustés dans la membrane tectoriale comme les cils des cellules ciliées externes, les cils des cellules ciliées internes sont tout de même penchés lorsque la membrane bouge, soit parce qu'ils ont tout de même des attaches lâches avec la membrane tectoriale, soit parce que le liquide entre l'organe de Corti et la membrane tectoriale bouge et exerce une force latérale sur eux. Sous l'effet d'un son, la membrane basilaire vibre au point de résonance correspondant à la fréquence du son avec une énergie suffisante pour mettre en contact les stéréocils des cellules ciliées internes et la membrane tectoriale située au-dessus. Le fait que les cils soient inclinés ouvre les canaux ioniques, entraînant une entrée d'ions sodium dans les cellules ciliées internes, ce qui libère des neurotransmetteurs (glutamate) au niveau des synapses cellules ciliées / nerf auditif. Environ 95 % des fibres nerveuses auditives afférentes, de type I (myélinisées et donc à conduction rapide), forment des synapses avec les cellules ciliées internes. Dix à trente fibres sont connectées sur une seule cellule ciliée interne.

Les stéréocils, situés sur les cellules ciliées externes, sont pris dans la membrane tectoriale qui est opposée à la membrane basilaire. La membrane tectoriale est seulement attachée d'un côté tandis que la membrane basilaire est suspendue entre une lame spirale osseuse (spiral lamina) et le ligament spiral. En conséquence, les déplacements de la membrane basilaire selon les ondes de propagation vont faire pencher les stéréocils. Les cellules ciliées externes sont préférentiellement mobilisées par la déformation, mais seulement 5 % des fibres afférentes (dendrites des neurones auditifs primaires), de type II (non myélinisées, à conduction lente) établissent des contacts synaptiques avec elles. Ces cellules « à bas seuil » agissent comme des intermédiaires en amplifiant les mouvements de la membrane tectoriale au profit des cellules ciliées internes « à haut seuil » permettant un gain de 40 à 50 dB, ce qui facilite la détection des sons de faible et de moyenne intensité. Les cellules ciliées externes changeraient également activement les vibrations de la membrane basilaire augmentant ainsi sa sensibilité et sa sélectivité fréquentielle lors du codage spatial de la fréquence (décrit plus bas). Cette réponse active mise en évidence par Kemp (1978) pourrait aussi être modulée par des fibres nerveuses efférentes provenant du noyau cochléaire et reçues par les cellules ciliées externes.

1.2. Le traitement de l'information sonore à la périphérie

Les sons sont des phénomènes vibratoires qui peuvent être apériodique (impulsionnel ou continu) ou périodique (simple ou complexe). Un son périodique simple peut être représenté par une courbe sinusoïdale, un son périodique complexe par une courbe complexe régulière. L'analyse fréquentielle par transformé de Fourier permet de décomposer une onde périodique complexe en ses composantes sinusoïdales, les harmoniques, caractérisés chacun par une fréquence ou hauteur (exprimée en hertz, Hz) et une amplitude ou intensité (exprimée en décibels, dB). Les fréquences des harmoniques sont des multiples entiers d'une fréquence de base : le fondamental.

Figure 6. Spectrogrammes et représentations temporelles pour les signaux de parole /ba/ et /bi/.

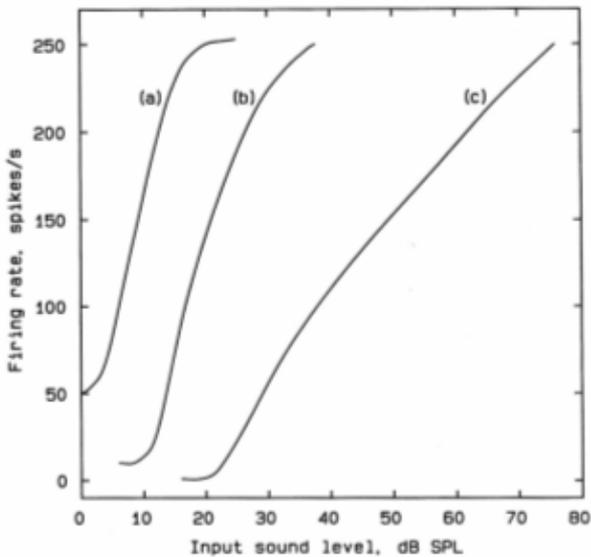


Des études physiologiques et/ou psychophysiologiques ou encore des études impliquant des modèles ont expliqué divers aspects de l'activité du nerf auditif susceptibles de coder pour les différentes caractéristiques du son. Cependant, il reste beaucoup de points à éclaircir (pour revue, Delgutte, 1996). C'est pourquoi, seul un résumé des principales théories relatives au codage fréquentiel spatial et temporel du son est proposé ici, la façon dont ces principes sont exploités par l'implant cochléaire étant décrite plus bas.

1.2.1. Le codage de l'intensité

Le système auditif utilise plusieurs méthodes complémentaires pour coder les variations d'intensité des sons purs. Le taux moyen de décharge d'une fibre ou d'une population de fibres coderait en partie l'intensité d'un stimulus (par ex., Winter & Palmer, 1991; Hellman & Hellman, 1990; Viemeister, 1988; Viemeister, 1983; Evans, 1981). Lorsque pour une fibre donnée du nerf auditif on accroît l'intensité du stimulus, la fréquence de décharge des potentiels d'action augmente suivant une courbe sigmoïde pour toutes les hauteurs tonales (Figure 7). La fonction d'intensité (nombre de potentiels d'action en fonction de l'intensité) est typique avec un seuil, suivi d'une augmentation progressive du nombre de potentiels d'action et une saturation.

Figure 7. Exemples schématiques de taux de décharge de neurones auditifs en fonction de l'intensité. Les courbes (a), (b), et (c) sont typiques de ce qui est observé pour les neurones avec des taux de fréquences spontanées élevés, moyens et bas respectivement (Moore, 2003).



Le champ dynamique des fibres (l'augmentation de l'amplitude du stimulus nécessaire pour que le taux de décharge moyen augmente depuis son seuil jusqu'à saturation) est généralement compris entre 20-50 dB, alors que la dynamique acoustique est de 100 à 120 dB. Pour expliquer comment l'activité de ces fibres peut couvrir toute la dynamique acoustique, Liberman (1978) montre qu'il existe deux types de fibres de type I au niveau de la cochlée. Ils se différencient par leur diamètre et leur taux de décharge spontanée. D'un point de vue fonctionnel, les fibres ayant un petit diamètre et un taux de décharge spontanée élevé ont un seuil de déclenchement (défini comme étant l'intensité à laquelle le taux de décharge moyen augmente au-dessus du taux spontané) bas de 0 dB HL. Les fibres ayant un gros diamètre et un taux de décharge spontanée inférieur ont un seuil de déclenchement plus haut, vers 40-50 dB HL. Le premier type de fibres code les intensités entre 0 et 40-50 dB HL et le deuxième type de fibres code les intensités plus élevées, les fibres à seuils bas étant alors saturées. Le degré de coïncidence entre les décharges dans une population de fibres serait également utilisé pour coder l'intensité (Carney, 1994).

Les caractéristiques temporelles de la réponse du nerf auditif en fonction de la vibration de la membrane basilaire ne doivent pas faire oublier cependant que ces vibrations sont différentes selon la position sur la membrane, ce qui génère également un codage tonotopique/spatial. Un modèle spatial permettrait donc également d'expliquer le codage de l'intensité. Une théorie propose en effet que l'intensité du stimulus soit codée par la dispersion spatiale de l'excitation neurale générée par le stimulus acoustique (par ex., Sacks & Abbas, 1974 ; Zwicker & Scharf, 1965).

1.2.2. Le codage de la fréquence

Le codage temporel

Même au repos (sans vibration de la membrane basilaire), les cellules ciliées internes ont une activité spontanée. Elles génèrent en moyenne 18 potentiels d'action par seconde et déchargent parfois même jusqu'à 100 fois par seconde. En présence d'une stimulation acoustique, la membrane basilaire vibre et les stéréocils des cellules ciliées internes se penchent en avant et en arrière comme cela est décrit plus haut. Cela fait varier la quantité de neurotransmetteurs libérés de manière à ce que les potentiels d'action aient de plus grandes chances d'être générés pour une phase du stimulus plutôt que pour une autre. Ce principe de synchronisation en fonction d'une fréquence de prédilection ou fréquence caractéristique est appelé « phase-locking ». Lorsque l'amplitude des vibrations de la membrane basilaire augmente, les quantités de neurotransmetteurs libérés augmentent également. Les taux de décharge moyens et la synchronisation des décharges évoluent à peu près en fonction de l'amplitude de la vibration. Le taux de décharge cependant n'augmente pas linéairement, parce que le processus de transduction n'est pas linéaire lui-même.

1.2.1. Le codage de l'intensité

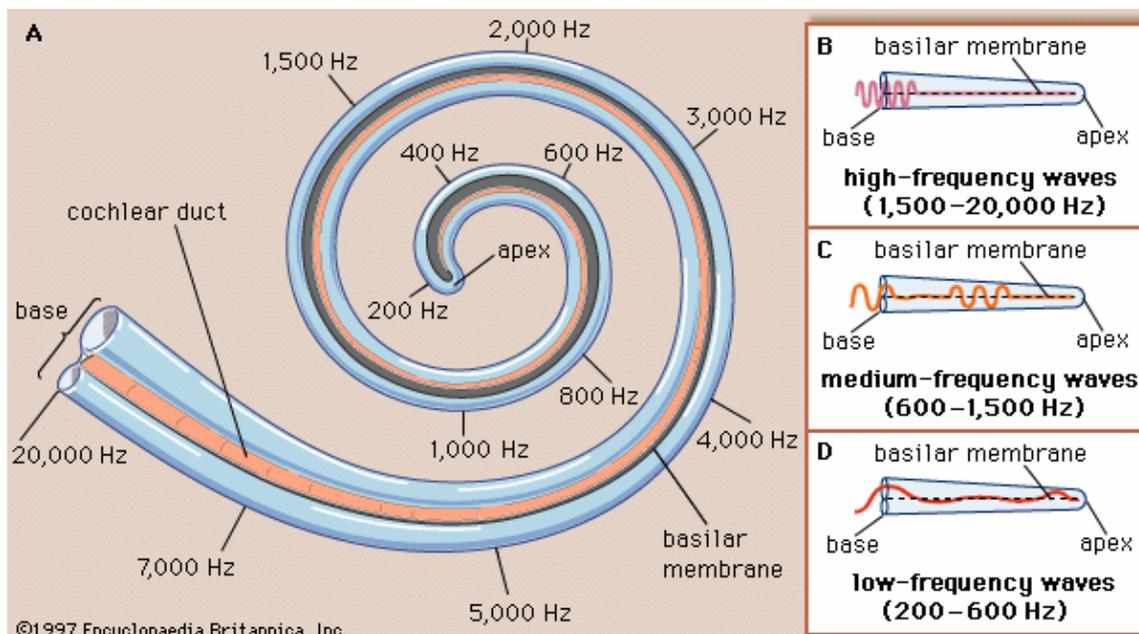
Dans les théories sur le codage temporel de la fréquence, il est fait l'hypothèse que les informations sur le stimulus acoustique sont codées par le rythme des réponses des fibres nerveuses. Par exemple, une théorie du codage fréquentiel temporel (pitch rate) propose que la fréquence soit codée par les intervalles inter-pics de chaque fibre ou d'une population de fibres (on parle alors de « volleying ») (par ex., Clark et coll., 1995; Rose et coll., 1967). Cependant, il existe des périodes réfractaires qui limitent la rapidité avec laquelle une fibre qui vient de décharger peut se trouver à nouveau dans un état qui lui permette de décharger. Le taux de décharge est ainsi limité à un maximum de 1000 pics par seconde. Il est donc généralement reconnu que ce codage est limité aux fréquences de stimulation inférieures à 4000 Hz (Moller, 1999).

Le codage tonotopique (spatial)

L'analyse fréquentielle est effectuée via des mécanismes passifs de la membrane basilaire selon la théorie de l'onde propagée décrite par von Békésy (il reçut en 1961 le Prix Nobel de Physiologie en Médecine pour ses recherches). La distance parcourue par l'onde propagée le long de la membrane basilaire dépendrait de la fréquence du son. En effet, la structure de la membrane basilaire n'est pas identique à la base et à l'apex de la cochlée. A la base, la membrane est moins large, d'environ un facteur 5, mais également plus rigide, d'environ un facteur 100. Ainsi, lorsqu'un son de haute fréquence atteint l'oreille, la base de la membrane vibre beaucoup, en dépensant beaucoup d'énergie et l'onde ne se propage pas très loin. Pour les basses fréquences, l'onde peut se déplacer de la base jusqu'à l'apex de la membrane basilaire, avant que toute l'énergie soit épuisée. Ce mécanisme est décrit schématiquement sur la Figure 8. La membrane basilaire peut ainsi être présentée comme étant une série continue de filtres à bande passante, la fréquence centrale de chaque filtre diminuant de manière monotone avec la distance depuis la base.

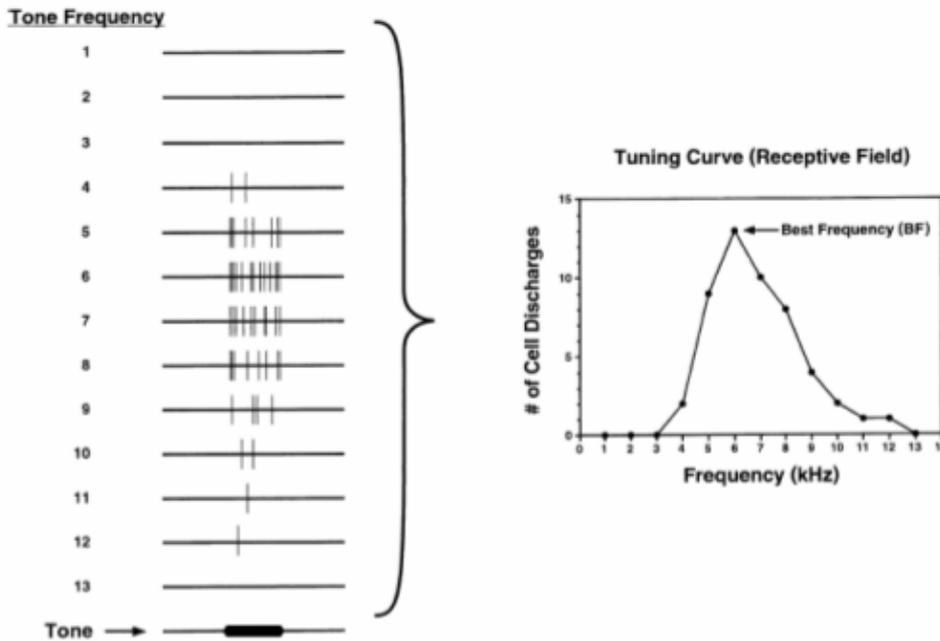
Cette relation qui lie la fréquence du son (de 20 à 20 000 Hz) et la localisation entre la base et l'apex du codage est nommée carte cochléaire fréquentielle par Liberman (1982). Il s'agit de l'organisation tonotopique de la cochlée: les fréquences aiguës sont localisées vers la base, les fréquences graves vers l'apex. Greenwood (1990) a proposé une carte de la cochlée associant position et fréquence : la carte qu'il a décrit contient 35 bandes critiques de 1 mm chacune et est souvent utilisée comme référence dans les articles scientifiques.

Figure 8. Organisation tonotopique cochléaire (A) et réponse de la membrane basilaire aux stimulations acoustiques (B, C, D). Les sons de haute fréquence font vibrer uniquement la partie basale de la cochlée (B) alors que les sons de basse fréquence induisent une vibration jusqu'à l'apex (D).



Le taux de décharge des neurones est plus important à la fréquence caractéristique et diminue lorsque l'on s'éloigne de la zone de résonance comme cela est montré sur la Figure 9. En réponse à des stimulations sonores, la membrane basilaire va ainsi vibrer en décrivant une courbe d'accord (« tuning curve ») (von Bekesy, 1949). Cela signifie que les cellules de la cochlée codent préférentiellement une certaine fréquence, mais également les fréquences voisines de façon moins spécifique. Les cellules ciliées externes changent également activement les vibrations de la membrane basilaire augmentant ainsi sa sensibilité et sa sélectivité fréquentielle.

Figure 9. Nombre de décharges de potentiels d'action de cellules de la cochlée pour des sons purs de différentes fréquences. La fréquence qu'une cellule va coder de manière spécifique (plus grand nombre de potentiels d'action) s'appelle la fréquence caractéristique (Weinberger, 2001).



Les neurones afférents de type I (Kiang et coll., 1965) présentent également une spécificité fréquentielle. L'analyse fréquentielle tonotopique réalisée au niveau de la cochlée va ainsi pouvoir être projetée vers des niveaux plus centraux comme nous le décrivons ultérieurement.

Un codage mixte

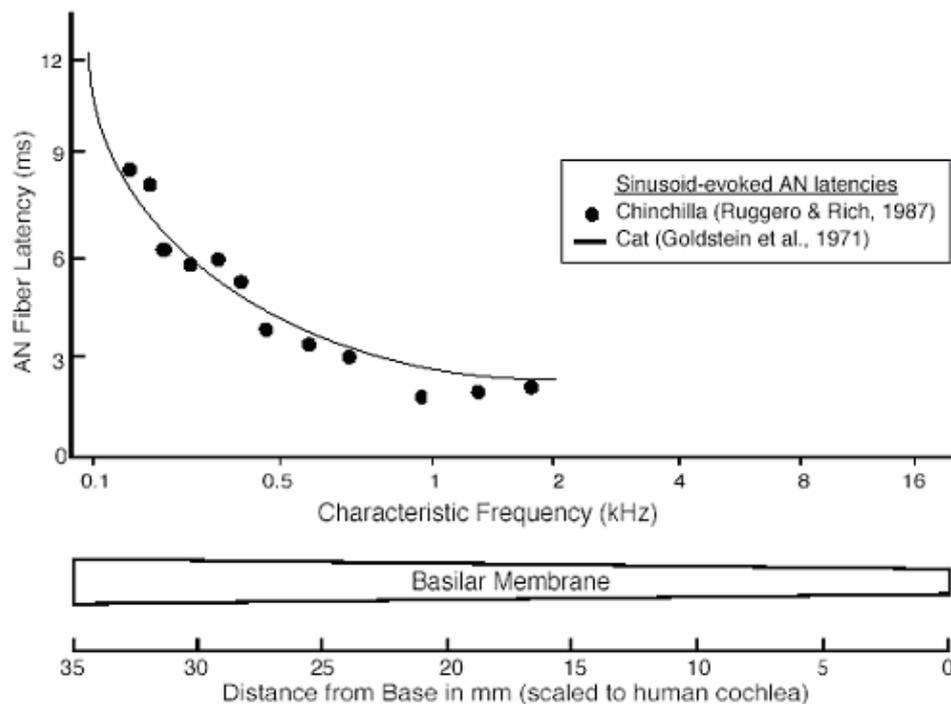
En réalité, les théories temporelles et spatiales sont complémentaires et le codage des sons au niveau de la cochlée suit un mécanisme temps-place (Licklider, 1954). Un mécanisme temporel est particulièrement important pour le traitement des basses fréquences, alors qu'un mécanisme selon la place est essentiel pour les hautes fréquences (Wever, 1949).

Il est généralement reconnu que le codage selon la place est inadapté pour les fréquences en dessous de 300-400 Hz et voire même au-delà. En effet, le seuil de discrimination de fréquence à 2000 Hz est 0.2 % (Traux, 1999), alors que cette différence de fréquence perçue est égale à la distance entre deux cellules ciliées internes voisines. Le codage par la place, selon lequel une fréquence active préférentiellement certaines cellules mais également les cellules voisines de manière moins spécifique, ne peut par conséquent expliquer à lui seul le codage de la fréquence des sons graves. D'un autre côté, le codage des fréquences supérieures à 4000-5000 Hz ne peut être temporel, car cela demanderait des décharges trop rapides aux neurones, par rapport à la durée de leur période réfractaire.

Loeb et coll. (1983) ont proposé un modèle impliquant trois types de mécanismes pour la perception de la fréquence. Le premier mécanisme utilise le codage spatial pour les fréquences allant de 5000 à 20 000 Hz, le deuxième utilise le « volleying » pour les fréquences entre 500 et 5000 Hz (Kiang, 1965), et le troisième le codage temporel pour les fréquences allant de 300 à 500 Hz où les nerfs sont capables de décharger à chaque cycle (Rose et coll., 1967).

Une théorie, basée sur la latence de l'activité cochléaire et sur son expansion au niveau du cortex auditif, a été développée par Greenberg et coll. (1998). Elle intégrerait la notion de délai fréquence-dépendant lié au passage de l'onde acoustique dans la cochlée au codage par la place et le rythme. Les sons graves stimuleraient ainsi le tronc cérébral (Greenberg, 1980) et le cortex auditif (Woods et coll., 1993) plus tardivement que les sons aigus qui transitent très rapidement par la cochlée (le délai est de l'ordre de dizaines ou centaines de microsecondes pour des fréquences supérieures à 4 kHz). Le temps total pour aller de la base à l'apex serait de 10 ms au moins chez l'animal (Goldstein et coll., 1971 ; Ruggero & Rich, 1987). Il peut être estimé par la latence de l'activité du nerf auditif (Figure 10).

Figure 10 . Latence de l'excitation des fibres nerveuses auditives en fonction de la fréquence du signal sinusoïdal. Les données sont issues de Ruggero & Rich (1987) et Goldstein et coll. (1971) et adaptées selon Greenberg (1997). AN, Auditory Nerve (nerf auditif).

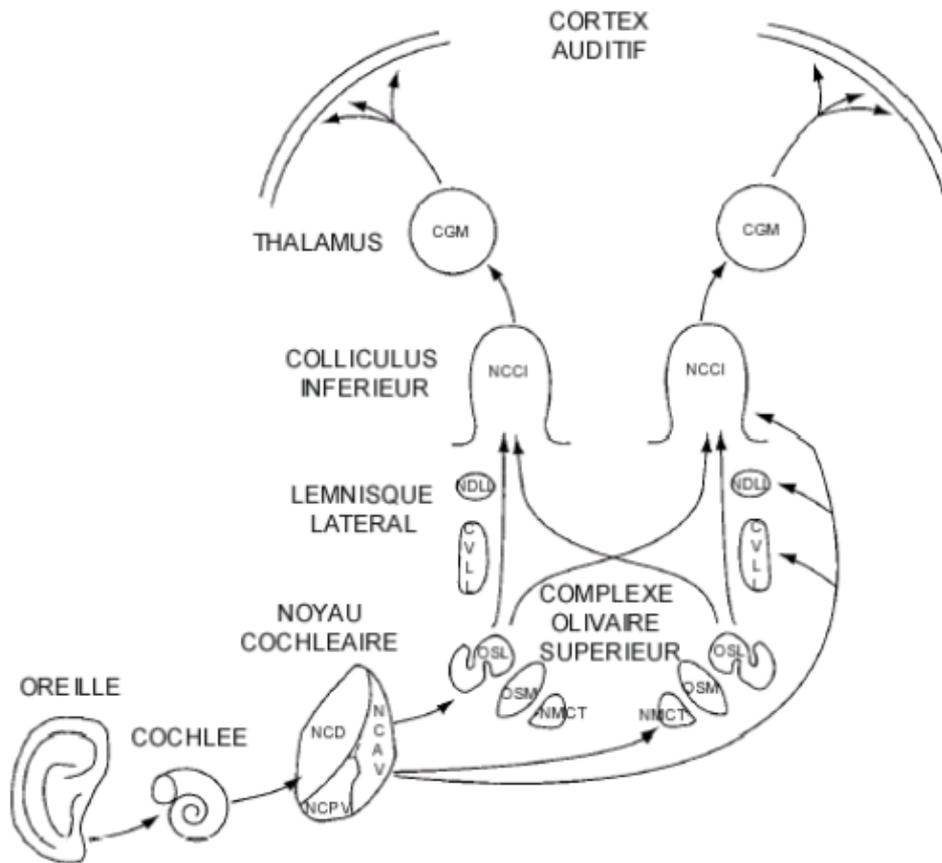


2. Le système auditif central

Les caractéristiques physiques du signal acoustique, telles que la fréquence, l'intensité, les indices temporels, sont préservées à tous les niveaux le long des voies auditives. La description du trajet parcouru par l'information auditive ascendante à partir de la cochlée jusqu'au cortex (Figure 11) peut être décrit très schématiquement de la façon suivante. À partir de la cochlée, les fibres afférentes primaires constituant le nerf auditif vont pénétrer dans le tronc cérébral au niveau de la jonction bulboprotubérantielle. L'information auditive provenant des cellules ciliées aboutit ainsi dans le complexe olivo-cochléaire (noyaux cochléaires et complexe olivaire). De nouveaux relais s'effectuent dans le lemnisque latéral et le colliculus inférieur. Les fibres gagnent ensuite les corps genouillés médians du diencephale, puis les radiations thalamo-corticales gagnent le cortex auditif primaire et les aires associatives. Environ 90 % des fibres ont croisé la ligne médiane au niveau thalamique. Il est cependant à noter que la complexité du cheminement de l'information en vue de son traitement est bien plus importante. Il existe des voies qui ne traversent pas toutes les structures, des voies

parallèles et des voies qui vont du côté contralatéral à la stimulation à différents niveaux (Kaas et Hackett, 2000). Ce chapitre décrit succinctement l'organisation anatomique et fonctionnelle des relais jalonnant le trajet de l'information auditive.

Figure 11. Représentation schématique des dix noyaux principaux présents le long des voies auditives (Glendenning et Hutson, 1998).



Remarque : le système auditif est également riche en voies efférentes, qui permettent un contrôle en retour d'un relais donné sur le relais précédent (« feedback ») et qui vont agir sur la transmission afférente à des niveaux inférieurs et supérieurs. Ainsi, les noyaux périolivaires reçoivent des afférences venant du colliculus inférieur et sont l'origine de projections descendantes sur les noyaux cochléaires (système efférent « olivo-cochléaire ») ce qui contribuerait à améliorer la discrimination de signaux acoustiques en présence de signaux interférents. Des projections du cortex au corps genouillé ipsilatéral et aux colliculi inférieurs ipsi- et contralatéraux ont été identifiées. Le corps genouillé médian jouerait également un rôle dans le système de régulation descendant, avec des projections centrifuges vers le colliculus inférieur, le noyau du lemme latéral, le corps trapézoïde, et le noyau olivaire supérieur.

2.1. Les voies auditives

2.1.1. Centres bulbo-protubérantiels

Le noyau cochléaire (NC)

Description anatomique

Le noyau cochléaire est le premier relais sous-cortical. Il est localisé sur la face dorso-latérale du tronc cérébral, à la jonction du pont et de la medula. Le NC peut se décomposer en deux régions principales qui sont le noyau cochléaire dorsal (NCD) et le noyau cochléaire ventral (NCV), ce dernier étant lui-même subdivisé en noyau cochléaire antero-ventral (NCAV) et noyau cochléaire postero-ventral (NCPV). Les nerfs auditifs pénètrent dans le tronc cérébral au niveau de la jonction bulboprotubérantielle et transmettent l'information aux neurones auditifs secondaires dans le noyau cochléaire. Un lien direct existe ainsi entre les cellules ciliées internes et le tronc cérébral. Les fibres basales du nerf auditif vont pénétrer dans la partie dorsale du noyau cochléaire. La majorité des fibres apicales va aboutir dans le noyau cochléaire ventral, et quelques unes dans le noyau cochléaire dorsal (Lewy et Kobrak, 1936).

Rôles

Toute l'information provenant de la cochlée doit obligatoirement traverser ce noyau. Le rôle principal du noyau cochléaire est de traiter les informations en provenance de la cochlée, et de les distribuer vers les centres nerveux supérieurs. Les différents types de cellules qui le composent présentent des types de réponse aux sons purs distincts (Romand et coll., 1997). Si dans la partie ventrale du noyau cochléaire les propriétés rencontrées au niveau des neurones auditifs primaires sont bien conservées (par exemple le codage de l'intensité par le taux de décharge de potentiels d'action), la partie dorsale a pour rôle de modifier les informations par des systèmes d'inhibition qui vont permettre d'accentuer les contrastes pour la mise en forme du message sensoriel.

Tonotopie

Les trois régions principales du noyau cochléaire sont organisées de manière tonotopique. Chez l'animal, les stimuli de haute fréquence activent des régions dans la portion médiale du NCD alors que les basses fréquences activent des régions situées plus latéralement (Ryan et coll., 1982 ; Ryan et Woolf, 1988 ; Ryan et coll., 1988 ; Yajima et Hayashi, 1989 ; Willott et coll., 1983 ; Kaltenbach et Saunders, 1987). Au niveau du NCPV et du NCAV, une augmentation de la fréquence a été corrélée à une expression de plus en plus dorsomédiane du gène c-fos (Saint-Marie et coll., 1999a). D'autres études ont montré une organisation tonotopique semblable des trois noyaux, les fibres innervant les régions ventrales se déplaçant dorsalement lorsque la FC augmente (Fekete et coll., 1984 ; Rouiller & Ryugo, 1988 ; Leake & Snyder, 1989).

Le Complexe de l'Olive Supérieure (COS)

Description anatomique

Le COS est le premier relais des voies auditives recevant l'information convergente issue des deux oreilles. Il reçoit les informations depuis l'une des trois voies du noyau cochléaire : la strie acoustique ventrale (SAV) ou corps trapézoïde. Il est constitué de neuf noyaux situés dans la région ventrale du tegmentum protubérantielle. Les noyaux principaux sont : le Noyau Médian du Corps Trapézoïde (NMCT), l'Olive Supérieure Latérale (OSL), l'Olive Supérieure Médiane (OSM) et le Noyau Paraolive Supérieur (NPS).

Rôles

Le COS joue un rôle important dans la localisation spatiale des sources sonores et est impliqué dans les processus de distinction entre plusieurs stimuli interférant entre eux (en situation d'ambiance de type cocktail party par exemple). L'OSL est impliquée dans l'analyse des différences d'intensité et de fréquence interauriculaires, deux indices primordiaux pour localiser les sons (Tsuchitani & Bodreau, 1969; Tsuchitani, 1977). L'OSM est responsable du traitement des différences temporelles interauriculaires, notamment des différences de phase (Spitzer & Semple, 1995). Enfin, l'un des rôles principaux du NPS concernerait

l'encodage des composantes temporelles des sons complexes (Kulesza et coll., 2003).

Tonotopie

Cette structure permet également le transfert de l'information fréquentielle selon un codage spatial aux centres supérieurs. Les quatre noyaux principaux du COS présentent en effet une tonotopie chez l'animal. La fréquence caractéristique des neurones du NMCT serait élevée dans les régions ventro-médianes et basse en position dorso-latérale (Spangler et coll., 1985 ; Saint-Marie et coll., 1999b). Dans l'OSL, les basses fréquences sont représentées latéralement et les hautes fréquences codées dans les régions médianes (Guinan et coll., 1972; Tsuchitani, 1977; Kelly et coll., 1998). Les cellules à basse fréquence caractéristique de l'OSM sont situées à un niveau dorsal, tandis que les neurones à fréquence caractéristique plus élevée sont localisés plus ventralement. (Goldberg & Brown, 1968; Guinan et coll., 1972; Kelly et coll., 1998). Enfin, il semblerait que les hautes fréquences soient représentées médialement et les basses fréquences latéralement dans le NPS (Kelly et coll., 1998; Saldaña & Berrebi, 2000; Kulesza et coll., 2003).

Le Lemnisque Latéral (LL)

Description anatomique et rôles

Le lemnisque latéral est bordé dorsalement par le Colliculus Inférieur (CI) et ventralement par le COS. Il reçoit des afférences bilatérales de ces deux structures (via les stries acoustiques intermédiaires (SAI) et dorsales, dites de Monakow (SAD) pour le COS). Sur le plan de la cytoarchitecture, le LL est divisé en deux zones distinctes : le Noyau Dorsal (NDLL) et le Complexe Ventral (CVLL), dont les neurones sont sensibles à des variations de durée inter-auriculaire et aux différences d'intensité. Les neurones du NDLL se projettent bilatéralement vers le Noyau Central du Colliculus Inférieur (NCCI), controlatéralement vers le NDLL opposé et ipsilatéralement vers le thalamus auditif. Le noyau du lemnisque latéral aurait ainsi un rôle dans la localisation spatiale. Il pourrait avoir des connexions avec les centres susceptibles de déclencher des mouvements de la tête et être impliqué dans les réflexes auditifs.

Tonotopie

La représentation tonotopique du NDLL serait disposée selon un axe dorso-ventral chez l'animal: les neurones qui répondent aux basses fréquences sont localisés dorsalement et les neurones qui répondent aux hautes fréquences ventralement (Aitkin et coll, 1970; Roth et coll, 1978; Bajo et coll, 1999; Malmierca et coll., 1996). Les résultats concernant la tonotopie du CVLL sont contradictoires. Certaines études n'ont pu mettre en évidence une quelconque tonotopie (Guinan et coll., 1972; Adams, 1979; Friauf, 1992; Glendening & Hutson, 1998; Glendening & Hutson, 1998), alors que d'autres ont observé une carte tonotopique avec les basses fréquences à un niveau dorsal et les hautes fréquences à un niveau ventral (Aitkin et coll., 1970) ou encore une représentation des basses fréquences en périphérie du CVLL et des hautes fréquences au centre (Merchàn & Berbel, 1996; Malmierca et coll., 1997; Merchàn et coll., 1997). La présence de plusieurs cartes tonotopiques pourrait expliquer de telles contradictions (Friauf, 1992).

2.1.2. Centres mésencéphalo-thalamiques

Le colliculus inférieur (CI)

Description anatomique et rôles

Le colliculus inférieur (ou tubercule quadrijumeau postérieur) se situe dans la partie médiane du tronc cérébral, au niveau du toit du mésencéphale. Il est le relais mésencéphalique obligatoire des voies auditives (pour revue : Ehret, 1997). La strie acoustique dorsale (SAD) du noyau cochléaire va faire synapse dans le colliculus inférieur controlatéral (qui va ensuite se projeter sur le CI ipsilatéral) et les deux autres voies

ascendantes distinctes issues du noyau cochléaire convergent finalement bilatéralement au niveau du CI (via le COS et le LL). D'un point de vue anatomique, le CI est constitué d'un Noyau Central volumineux (NCCI), coiffé d'une calotte formée par le noyau péricentral ou Noyau Dorsal (NDCI), et par le Noyau Externe (NECI). Le CI est un site important pour l'intégration de l'information véhiculée par les voies auditives descendantes et ascendantes (Irvine, 1986, 1992; Spangler & Warr, 1991; Huffman & Henson, 1990). Il fournit des informations vers les noyaux situés plus bas dans le tronc cérébral, notamment le NCD, le NDLL, le NMCT, et peut-être le NVLL (Syka et coll., 1988; Shore et coll., 1991; Malmierca et coll., 1995). Il envoie également des informations ascendantes dans le corps genouillé médian ipsilatéral et controlatéral (via la commissure intercolliculaire) du thalamus. Le colliculus inférieur a une action dans l'analyse des sons en terme de niveau sonore, de variation de fréquence et de position dans l'espace. Une comparaison entre l'information auditive et ses variations et entre l'information visuelle et ses variations s'effectuerait à ce niveau où il y aurait un échange d'informations visuelles et auditives entre les deux côtés.

Tonotopie

Dans le NCCI du singe, l'organisation des fréquences suivrait la forme de couches empilées (Merzenich & Reid, 1974; Semple & Aitkin, 1979). La tonotopie est dite ascendante : les basses fréquences sont codées à un niveau dorsal et latéral, alors que les hautes fréquences sont plutôt traitées à un niveau ventral et médian (Rose et coll., 1963; Aitkin et coll., 1975 ; Adams, 1995). Ces résultats n'ont pas été retrouvés chez la gerbille (Melzer, 1984), le rat (Huang & Fex, 1986), le cochon d'Inde (Martin et coll., 1988), et le chat (Brown et coll., 1997). Le NECI et le NDCI reçoivent des informations principalement multisensorielles et moins de la moitié des neurones répondent aux stimulations auditives (Pieper & Jürgens, 2003). Ces noyaux agissent certainement comme des centres de plus haut niveau dans le traitement de l'information auditive (Huffman & Henson, 1990; Casheday & Covey, 1996). A notre connaissance, aucune trace d'organisation tonotopique n'a pu être observée.

Le thalamus

Description anatomique et rôles

Le thalamus est le dernier relais avant l'entrée dans le cortex pour à peu près toute l'information sensorielle, qu'elle soit auditive, visuelle ou somatosensorielle. Il reçoit principalement ses afférences du CI et joue un rôle important dans la transformation et l'intégration de l'information ascendante avec des interactions synaptiques activatrices et inhibitrices complexes (Winer et coll., 1996 ; Yan et Suga, 1996). Il est constitué de trois structures. Le noyau principal est le corps genouillé médian (CGM) qui est situé sur la partie caudale du thalamus et qui est lui-même subdivisé en trois zones cytoarchitecturales distinctes : la division ventrale (ou vCGM, constituée d'une partie ventrale et d'une partie ovoïde), la division dorsale (dCGM) et la division médiane (mCGM). La principale projection du corps genouillé médian est la convolution temporelle supérieure ou gyrus de Heschl transverse via les radiations géniculitemporales (auditives). Le corps genouillé médian envoie aussi des fibres à d'autres noyaux thalamiques. A côté du CGM, deux autres structures thalamiques appartiennent au système auditif : la partie latérale du groupe postérieur du thalamus (PO) et le secteur auditif du noyau réticulé du thalamus.

La division médiane du corps genouillé médian appartient au système polysensoriel et reçoit des informations visuelles, vestibulaires, somesthésiques en plus des afférences auditives et jouerait un rôle dans l'éveil. Le rôle de la division dorsale pourrait être de participer à la reconnaissance rapide d'aspects globaux du stimulus. La partie latérale du groupe postérieur du thalamus jouerait un rôle dans la localisation des sons, notamment dans les mesures temporelles interauriculaires (Fitzpatrick et coll., 1997). Le rôle du noyau réticulé du thalamus serait enfin de contrôler le régime de fonctionnement du thalamus selon l'état d'éveil.

Tonotopie

L'organisation tonotopique du thalamus est principalement présente au niveau de la vCGM qui est caractérisée par une organisation lamellaire, support anatomique de l'organisation tonotopique de cette zone (Imig & Morel, 1985a). Ses afférences proviennent essentiellement de la région tonotopique du CI (Andersen et coll., 1980a; Calford & Aitkin, 1983; Rouiller & Ribaupierre, 1985). Les basses fréquences de la région ventrale sont situées à un niveau latéral et dorsal alors que les hautes fréquences sont localisées à un niveau plus médian et ventral (Rose & Woosley, 1949; Morel et coll., 1987; Cetas et coll., 2001). Les basses et les hautes fréquences sont respectivement codées en ventro-latéral et dorso-médial dans la région ovoïde du vCGM (Morel et coll., 1987 ; Rodrigues-Dagaëff et coll., 1989). La division médiane présente également une organisation tonotopique semblable à celle trouvée dans le vCGM dont elle reçoit des afférences (Rouiller et coll., 1989). La division dorsale ne présente pas d'organisation tonotopique bien définie (Andersen et coll., 1980b).

La partie latérale du groupe postérieur du thalamus présente également une organisation tonotopique, les hautes fréquences étant codées dans sa partie caudale, et les basses fréquences dans sa partie rostrale. Elle pourrait aussi être formée de lamelles d'isofréquence empilées les unes sur les autres (Imig et Morel, 1985b, 1988).

Des travaux conduits chez l'humain sur le thalamus dans son ensemble, utilisant la tomographie par émission de positron (TEP) ont mis en évidence une différence de 2 mm entre la zone d'activation pour des stimulations de 500 Hz et celle pour des stimulations de 4000 Hz au niveau du corps genouillé médian (Lockwood et coll., 1999). Toutefois, les auteurs signalent que cet écart est tellement réduit que cela ne reflète pas forcément la présence d'une organisation tonotopique.

2.2. Le cortex auditif

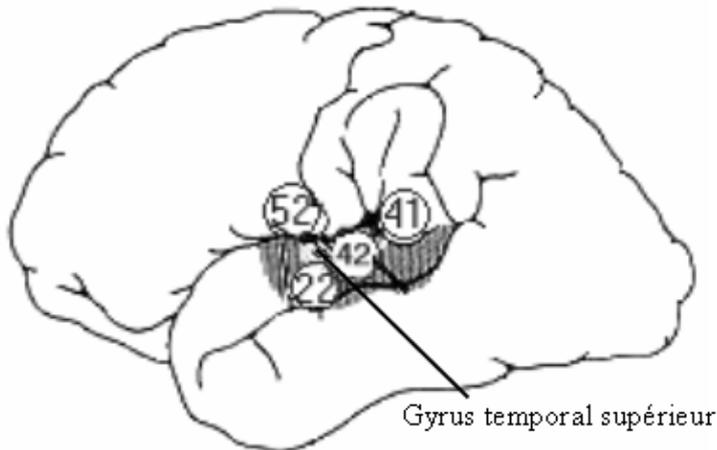
2.2.1. Aspects anatomiques

Le cortex auditif peut être défini comme la partie du néocortex impliquée dans l'audition. Les aires auditives chez l'homme reçoivent principalement des projections venant du corps genouillé médian. Elles sont situées au niveau de la première circonvolution temporale (T1) ou gyrus temporal supérieur dont la face supérieure est profondément enfouie dans la scissure de Sylvius. Ce gyrus présente dans sa partie postérieure une circonvolution transverse appelée gyrus transverse ou gyrus de Heschl (GH) (Liegeois-Chauvel et coll., 1991; Rademacher et coll., 2001). Les aires auditives se prolongent jusqu'au niveau du planum temporale, structure en forme de triangle dont la base externe est comprise entre, en avant le gyrus de Heschl, en dehors de la berge supéro-latérale de T1, en arrière la partie postérieure de la scissure de Sylvius. L'organisation anatomique du cortex auditif chez l'homme a fait l'objet d'études conduisant à la description de quatre aires auditives reposant sur des considérations cyto-architectoniques (Brodmann, 1909):

- l'aire 52 située à la pointe du GH ;
- l'aire 41 au contact de la précédente (cortex sensoriel primaire ou aire auditive primaire) qui est située dans le plan supratemporal et qui occupe les deux tiers du GH ;
- l'aire 42 (cortex associatif secondaire), qui entoure le cortex sensoriel primaire et se situe dans le planum temporale;
- l'aire 22 (aire secondaire) qui occupe le gyrus temporal supérieur (GTS) et une partie du planum temporale.

La Figure 12 illustre schématiquement ces quatre aires auditives.

Figure 12. Vue latérale du cortex auditif : les aires auditives 22, 41, 42 et 52, situées dans le plan supra-temporal dans la scissure de Sylvius sont indiquées.



Les aires auditives primaires et associatives sont connectées entre elles de façon réciproque. Les aires secondaires se projettent sur les cortex occipital et pariétal, ainsi que sur certaines portions de l'insula (Rivier et Clarke, 1997). Elles sont ainsi liées à d'autres aires d'association sensorielles de la vision et du toucher. Ces aires sont également connectées aux aires pariéto-temporales du langage (Galaburda et Sanides, 1980) et à l'aire motrice du langage (aire de Broca ou aire 44 de Brodmann) (Brugge & Reale, 1985). Elles se projettent enfin sur des zones multimodales, comme le gyrus temporal moyen ou le sulcus temporal supérieur qui peuvent intégrer à la fois l'information auditive et l'information visuelle (pour revue : Pandya & Seltzer, 1982).

Chaque aire corticale auditive est connectée à une aire homotypique dans l'hémisphère contralatéral via le corpus callosum. La position et la forme des aires auditives, notamment l'aire auditive primaire, est particulièrement variable (Hackett et coll, 2001 ; Rademacher et coll, 2001). Le gyrus de Heschl droit est ainsi localisé plus en avant que le GH gauche, d'environ 6 mm (Penhume et coll., 1996). Le GH peut également être constitué de deux voire trois circonvolutions en raison de l'apparition de sillons transverses supplémentaires. Les variations les plus fréquentes sont la présence de deux gyri dans l'hémisphère droit et d'un seul gyrus dans l'hémisphère gauche.

2.2.2. Organisation fonctionnelle autre que la tonotopie

Spécificités cellulaires

Les cellules corticales offrent une très grande variabilité de types réactionnels à des stimulations diverses. Outre un rôle de discrimination des fréquences que permet l'organisation tonotopique (décrite plus bas), le cortex auditif peut, de par son organisation interne et les propriétés spécifiques de ses cellules, intervenir dans la discrimination des intensités (organisation amplitopique : Pantev et coll., 1989), dans la localisation des sources (propriétés d'interaction binaurale) et dans le contrôle des entrées auditives grâce aux voies efférentes retournant vers la périphérie (pour revue : Ribaupierre, 1997). Certaines de ces cellules corticales répondent plus spécifiquement à des stimuli complexes, tels que les cris de vocalisation de l'espèce chez l'animal (Wolberg & Newman, 1972). Chez l'humain, le cortex auditif joue également un rôle clé dans la perception du langage, puisque celui-ci passe par l'intégration et la compréhension des messages auditifs, chaque hémisphère pouvant montrer une spécialisation fonctionnelle.

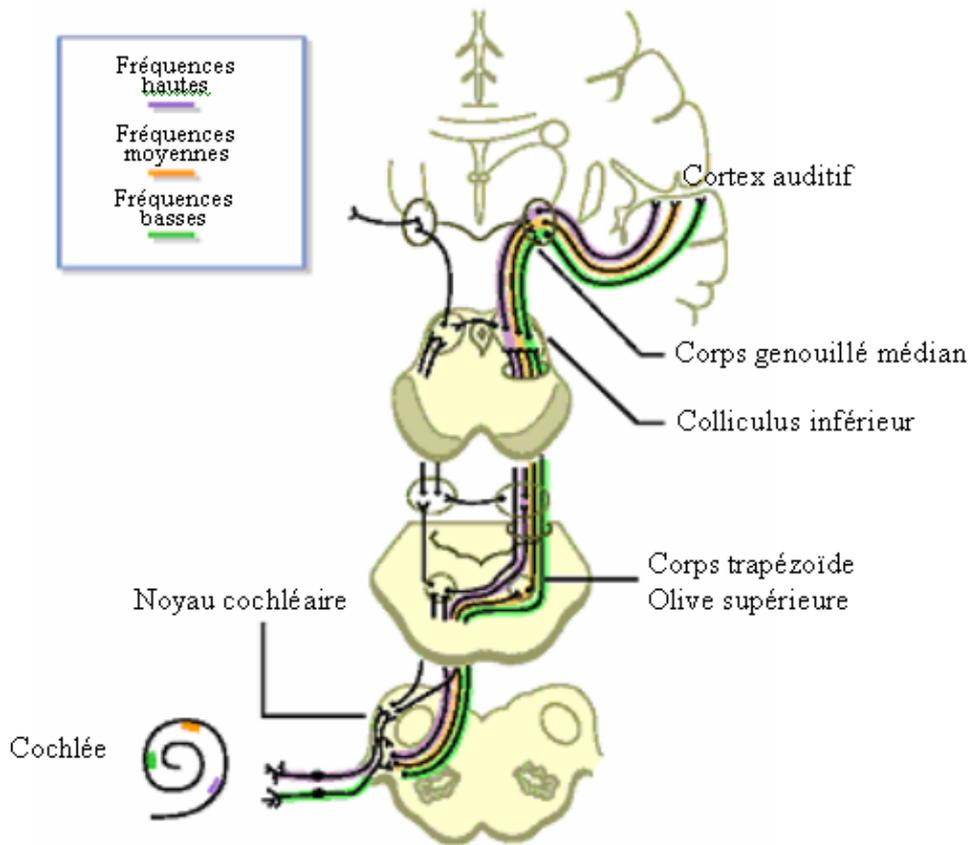
Asymétrie fonctionnelle

On attribue une spécialisation hémisphérique au cerveau humain. Chaque hémisphère traite ainsi différemment l'information liée au langage et serait spécialisé. Traditionnellement, la compréhension de la parole est associée à l'hémisphère gauche (Wernicke, 1874), mais les études de neuroimagerie sur les lésions montrent qu'il faut différencier traitement perceptif et traitement cognitif du langage (pour revue, Price, 2004). La reconnaissance du langage serait en effet latéralisée à gauche (Scott et coll., 2000) mais l'analyse purement acoustique de la parole est bilatérale (Auerbach et coll., 1982; Buchman et coll., 1986 ; Scott & Wise, 2004). Chez les droitiers aphasiques, l'hémisphère gauche serait prédominant pour les indices phonétiques de durée longue et les voyelles (Ladefoged, 2000). De même il existerait une latéralisation hémisphérique pour les indices phonétiques brefs tels que les consonnes, les messages verbaux avec un contenu affectif, les sons musicaux et les bruits familiers de l'environnement, leur traitement dépendant du côté droit (Kimmura, 1967 ; pour revue : Chevrie-Muller, 1996). D'un point de vue anatomique, l'asymétrie la plus nette est sans doute celle du planum temporale qui est en général plus développé dans l'hémisphère gauche (Geschwind & Levitsky, 1968), ce qui rejoint les données trouvées chez les aphasiques puisque cette structure coïncide pour l'essentiel avec l'aire corticale de Wernicke (pour revue : Geschwind & Galaburda, 1987).

2.2.3. Tonotopie

De nombreuses études menées chez l'animal ont montré que l'organisation tonotopique de la cochlée se maintient tout au long des voies auditives ascendantes jusqu'au cortex auditif (Figure 13) où il y aurait plusieurs cartes (Merzenich & Brugge, 1973 ; Merzenich et coll., 1975 ; Imig et coll., 1977 ; Reale & Imig, 1980). Certaines cartes seraient adjacentes (Lee et coll. 2004) et en miroir les unes par rapport aux autres (Morel et Kaas, 1992 ; Morel et coll., 1993 ; Kosaki et coll., 1997 ; Rauschecker et coll., 1995).

Figure 13. L'organisation tonotopique est préservée le long des voies auditives.



Mise en évidence de la tonotopie par l'électrophysiologie

L'effet de la fréquence sur l'organisation corticale auditive a également été étudié en utilisant les potentiels électriques enregistrés sur le scalp. Aucun changement de topographie en fonction de la fréquence n'a été montré pour l'onde P2 (Wood et coll., 1993), tandis que l'onde N1 présente une organisation tonotopique certaine (Wood et coll., 1993 ; Bertrand et coll., 1991 ; Verkindt et coll., 1995). Les caractéristiques de ces ondes générées par le cortex auditif sont décrites en détail dans la deuxième partie de ce chapitre.

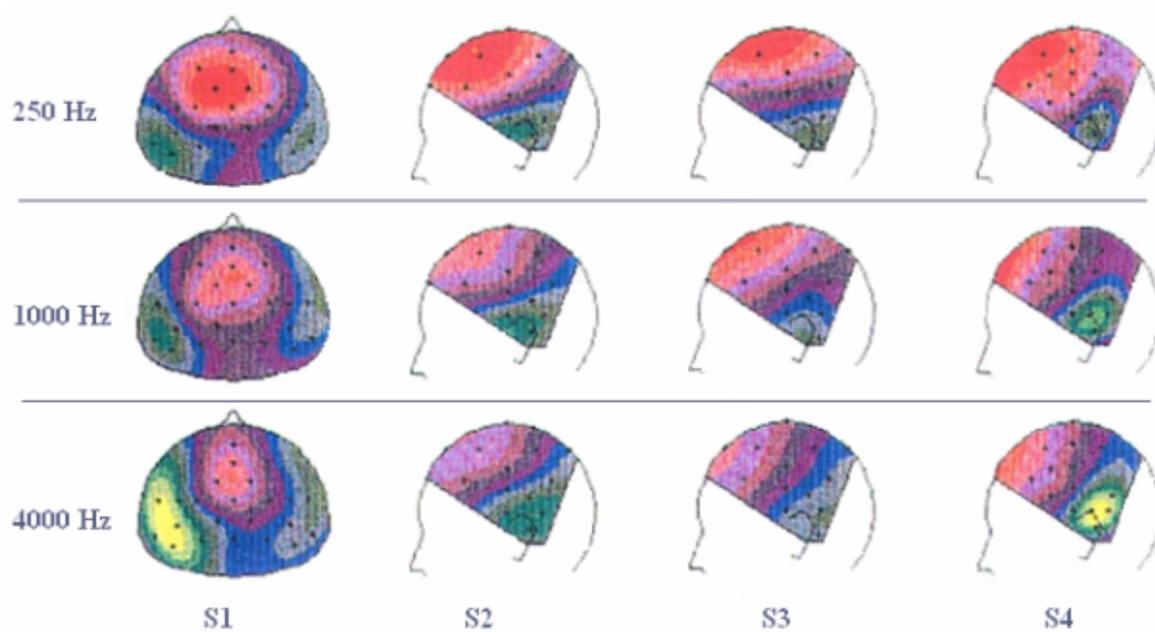
Travaux préliminaires de Bertrand et coll. (1988, 1991) et Wood et coll. (1993)

Bertrand et coll. (1988, 1991) ont étudié la variation de l'onde N1 en réponse à des sons de différentes fréquences et ont cartographié sa source par la modélisation d'un dipôle. Les cartes de potentiels de quatre sujets pour les fréquences 250, 1000 et 4000 Hz sont montrées en Figure 14. Toutes les cartes présentent une inversion de polarité au niveau temporal. La façon dont les topographies changent avec les fréquences plus aiguës varie d'un sujet à l'autre. Elle peut être cependant succinctement décrite par une diminution de la négativité fronto-centrale (S1, S2) et/ou une augmentation de la positivité latérale (S1, S4), parfois accompagnée par un déplacement vers l'avant de la négativité (S3). Ces topographies suggèrent une modification dans l'orientation des générateurs sous-jacents en fonction de la fréquence de stimulation, avec une grande variabilité inter-sujet. Cela implique que certains générateurs de l'onde N1 sont dépendants de la fréquence.

Wood et coll. (1993) ont décrit un effet de la fréquence similaire sur la topographie de la composante N1 grâce à l'analyse des potentiels enregistrés sur le scalp.

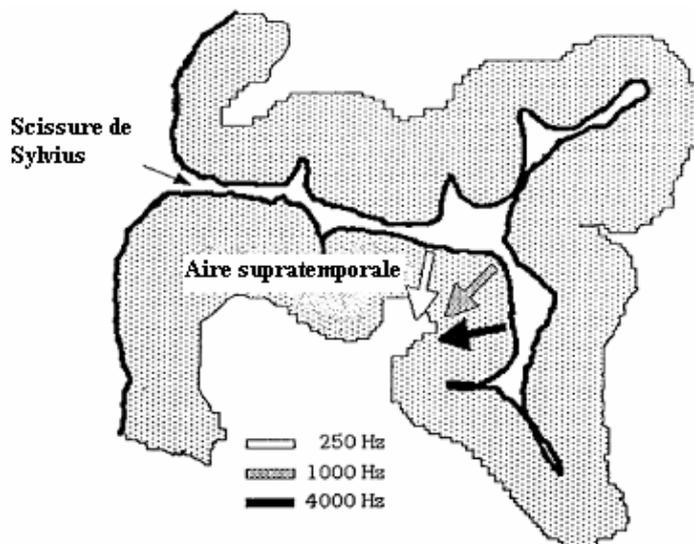
Figure 14. Topographie de l'onde N1 chez quatre sujets après activation avec des stimuli de trois fréquences différentes (ligne supérieure : 250 Hz, ligne médiane : 1000 Hz, ligne inférieure : 4000 Hz) à la latence de l'amplitude maximale sur Fz. S1 est montré avec une vue de haut et le côté gauche des autres sujets est

présenté. La couleur jaune représente la positivité, et le rouge, la négativité. Les électrodes de mesure sont illustrées par des points noirs. (Bertrand et coll., 1991)



La modélisation a révélé que deux générateurs de cette onde peuvent être différenciés dans chaque hémisphère. Des changements d'orientation du dipôle le plus précoce (à environ 84 ms) qui est tangentiel au scalp, ont été notés en fonction de la fréquence de stimulation. Cette variation pourrait refléter la géométrie des sillons au niveau du lobe temporal et être le résultat de l'activation d'aires corticales distinctes dans le cortex auditif primaire ou dans une zone proche. Ce changement d'orientation est en accord avec les résultats en magnétoencéphalographie (MEG) de Tiitinen et coll. (1993). La position des dipôles est presque symétrique dans chaque hémisphère. Elle ne varie pas en fonction de la fréquence de la stimulation. Cela n'est pas en contradiction avec les résultats de Pantev et coll. (1998) concernant la profondeur des générateurs sous-jacents comme l'illustre la Figure 15. En effet, le changement d'orientation des dipôles en fonction de la fréquence peut être interprété comme l'activation de zones corticales différentes, proches les unes des autres, et dont l'orientation générale suit la géométrie des gyrus corticaux. L'orientation de la surface des gyrus de Heschl devient plus verticale à l'intérieur de la scissure de Sylvius et cela peut expliquer la rotation du dipôle équivalent, orienté perpendiculairement à la surface du cortex.

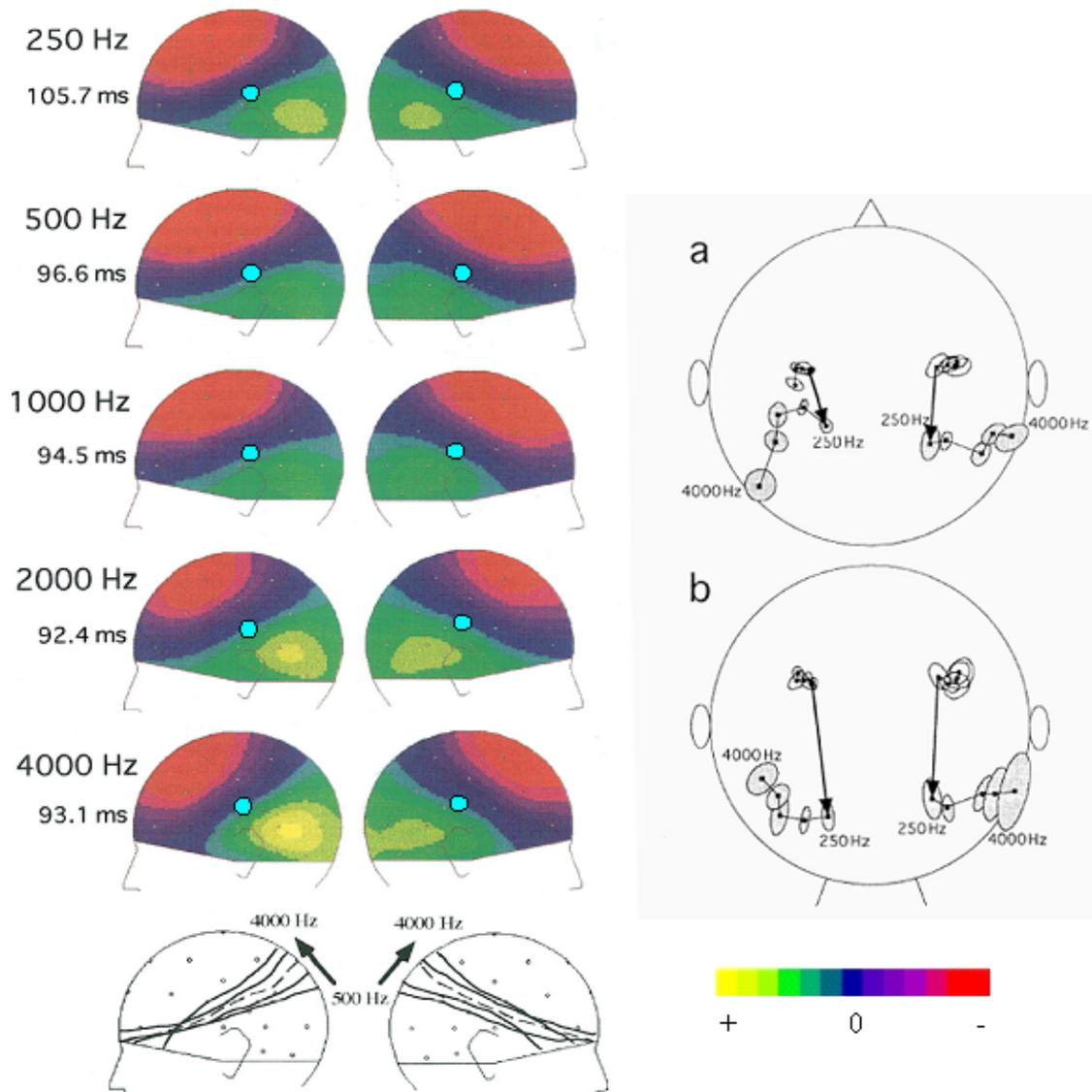
Figure 15. Illustration schématique de la section transversale du cortex auditif au niveau de la scissure de Sylvius montrant les positions et orientations possibles des dipôles équivalents tangentiels au scalp pour trois fréquences de stimulation. (Bertrand et coll., 1991)



L'étude de Verkindt et ses collègues (1995)

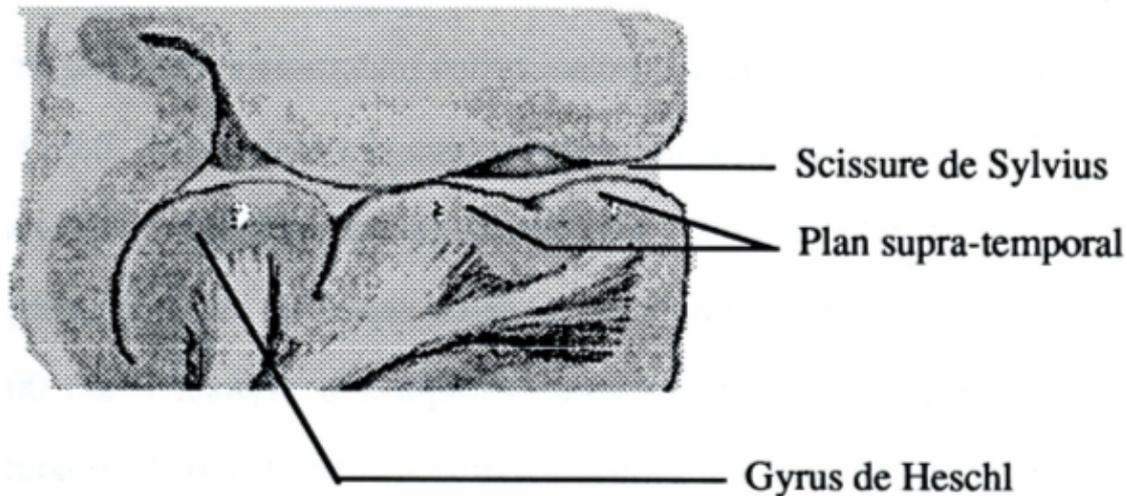
Verkindt et coll. (1995) ont poursuivi ces travaux et ont confirmé la variation de l'orientation du dipôle en fonction de la fréquence. Entre 500 et 4000 Hz, les différences de topographie observées (Figure 16) se traduisent de la même manière que dans l'étude de Bertrand et coll. (1991) malgré une certaine variabilité entre les sujets. Pour ces fréquences, aucun effet significatif sur les latences de l'onde N1 n'a pu être montré. Les réponses pour une stimulation de 250 Hz se distinguent cependant des autres : la topographie ressemble à la topographie obtenue pour un son de 1000 Hz et la latence de l'onde N1 est plus tardive.

Figure 16. Gauche : Topographie de l'onde N1 aux latences correspondant à l'amplitude maximale sur Fz pour chacune des conditions. Cinq fréquences étaient présentées : 250, 500, 1000, 2000, et 4000 Hz. Le schéma du bas permet de représenter le décalage vers l'avant de la négativité avec les fréquences plus élevées; Droite : Organisation tonotopique corticale enregistrée à partir d'une technique d'électroencéphalographie (EEG) (a : vue de dessus et b : vue de dos) (Verkindt et coll., 1995).



L'effet de la fréquence apparaît essentiellement sur l'orientation des dipôles, ceux-ci devenant plus radiaux à la fois dans le plan coronal et le plan sagittal lorsque la fréquence augmente (Figure 16). Pour chacune des cinq fréquences, les deux dipôles expliquant l'onde N1 présentent une orientation plutôt verticale. Cette orientation est compatible avec une localisation des générateurs neuronaux dans le gyrus de Heschl, ces générateurs étant orientés perpendiculairement à la surface du cortex (Figure 17).

Figure 17. Rappel anatomique. La géométrie des gyrus, en particulier le gyrus de Heschel, pourrait expliquer les différences d'orientation des dipôles de courants trouvés pour chaque fréquence sonore.



Un codage temporel de la fréquence ?

Woods et ses collègues ont suggéré que les fréquences des sons pourraient également être codées en fonction de la vitesse du traitement auditif. Les hautes fréquences seraient ainsi transmises plus rapidement au cortex auditif (Woods et coll., 1993a,b,c,d), ce qui expliquerait pourquoi les changements de tonie (par ex., Doughty & Garner, 1947) et de sonie (Scharf & Houtsma, 1986) sont plus rapidement perçus pour les sons aigus. Ce codage par la vitesse de transmission débiterait dès la périphérie, les latences des ondes V étant plus longues pour les sons graves (Gorga et coll., 1988 ; Stapells et coll., 1990), le décalage entre les temps de transmission en fonction de la fréquence augmentant lorsque l'on remonte les voies auditives jusqu'au cortex (Woods et coll., 1983d). Ces observations ont poussé Greenberg à proposer un modèle d'expansion corticale des délais générés à la périphérie par le passage de l'onde dans la cochlée (Greenberg et coll., 1998).

Les résultats d'études réalisées auparavant sur ce sujet sont contradictoires : alors que certaines études n'ont pas trouvé d'effet de la fréquence de stimulation sur les latences de N1 chez l'animal (Redies et coll., 1989 ; Sutter & Schreiner, 1991 ; Woods et coll., 1989) et chez l'humain (Picton et coll., 1976), Rapin et coll. (1966) et Jacobson et coll. (1992) ont montré que les latences des sons graves sont plus longues que celles des sons aigus chez les humains. L'étude de Verkindt et coll. (1995) permet de montrer que les sons ayant une fréquence inférieure à 500 Hz ont des latences plus longues que celles des sons plus aigus. Il semblerait que la latence de N1 ne change plus en fonction de la fréquence de stimulation pour les fréquences supérieures à 500 Hz. D'après Woods et coll. (1983d), les latences reflèteraient le fait que la longueur des projections thalamo-corticales varie en fonction de l'endroit qu'elles innervent sur les cartes tonotopiques. L'influx nerveux mettrait ainsi plus de temps à atteindre la zone du cortex codant les sons graves qui se situe plus latéralement que la zone spécifique des sons aigus. La différence de vitesse de transmission entre les sons graves et les sons aigus est de l'ordre de 20 ms (Woods et coll., 1983d; Verkindt et coll., 1995).

Mise en évidence de la tonotopie par la magnétoencéphalographie

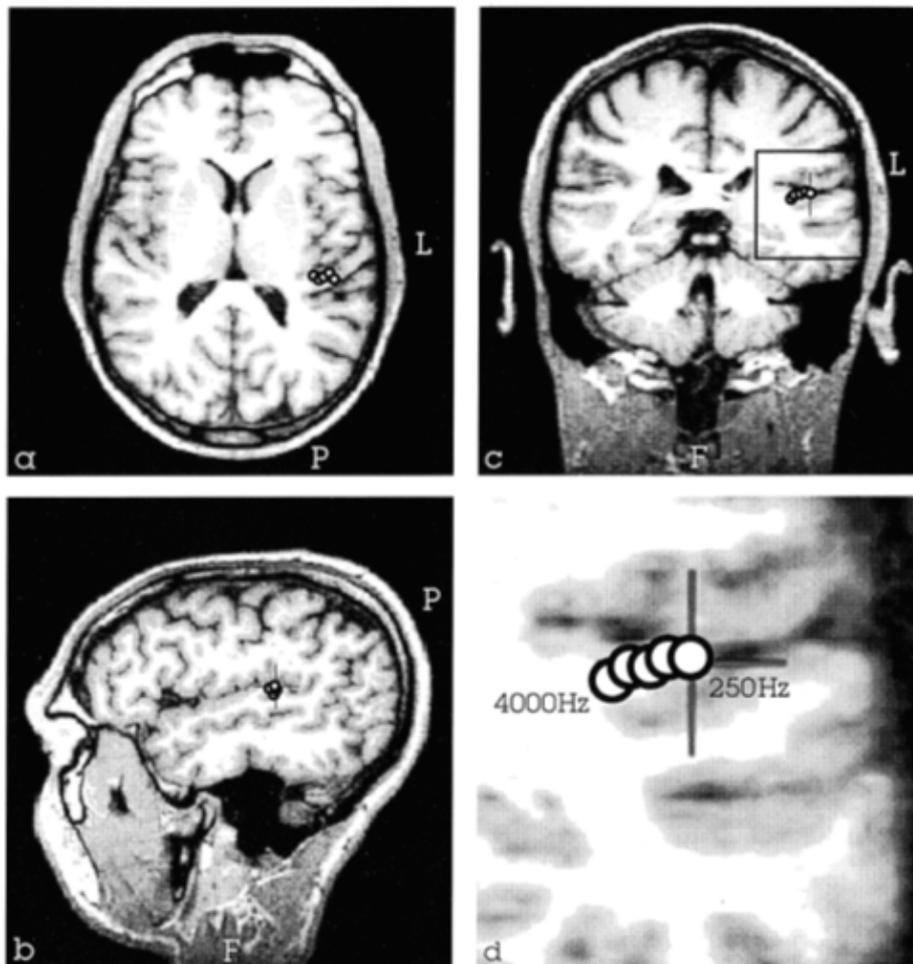
Le codage spatial de la fréquence

La technique de magnétoencéphalographie (MEG) a permis de montrer une modification de la représentation du champ magnétique généré par les courants électriques selon la fréquence de stimulation utilisée (Tiitinen et coll., 1993 ; Lütkenhöner & Steinsträter, 1998 ; Pantev et coll., 1998 ; May et coll., 1999). L'organisation tonotopique s'effectuerait selon un axe antérieur-postérieur mais les résultats sont contradictoires. Certaines études montrent que les sons graves sont codés en avant (Elberling et coll., 1982 ; Pantev et coll., 1988 ; Rosburg et coll., 1998 ; Rosburg et coll., 2000), d'autres que ce sont les sons aigus qui sont codés en avant (Tuomisto et coll., 1983 ; Hari & Mäkelä, 1986 ; 1994). D'autres études avec des données MEG mettent par ailleurs en évidence un axe médiolatéral. La source sous-jacente deviendrait plus profonde (Yamamoto et coll., 1992 ; Kuriki & Murase, 1989; Huutilainen et coll., 1995 ; Tecchio et coll., 2000 ; Rojas et coll., 2002)

en fonction du logarithme de la fréquence de stimulation (par exemple, une variation de fréquence de 4-5 octaves était associée à un changement de localisation d'environ 1 cm) (Romani et coll., 1982a ; 1982b ; Pantev et coll., 1988, 1990, 1994). Cansino et coll. (1994) montrent, sur une base de trois sujets, que lorsque la fréquence augmente d'un facteur 10, la profondeur du dipôle augmente de 10 mm. Gabriel et coll. (2004) ont montré combien la tonotopie corticale était complexe : les sons graves seraient codés vers l'avant (selon un axe antérieur-postérieur) dans les deux hémisphères quelque soit l'oreille stimulée, mais aussi selon un axe médio-latéral dans l'hémisphère droit où ils ont également pu mettre en évidence deux tonotopies différentes selon l'oreille stimulée.

Cette technique permet également de retrouver l'existence de plusieurs cartes tonotopiques en miroir. Pantev et coll. (1995) ont en effet mis en évidence l'existence d'une organisation tonotopique de l'onde Pam (équivalent magnétique de l'onde P1 électrique de latence moyenne) qui serait inverse de l'ordre fréquentiel montré avec N1m (équivalent magnétique de l'onde N1). Pam serait localisée dans une région pouvant correspondre au cortex auditif du plan supra-temporal, légèrement plus antérieure que celle de la principale composante de latence tardive, l'onde N1m (Pelizzone et coll., 1987).

Figure 18. Organisation tonotopique du cortex auditif observée en MEG. Avec l'augmentation de la fréquence de stimulation, les générateurs de l'onde N1m sont localisés plus en profondeur dans le cortex auditif. Dans cette figure, les sources des dipôles ont été surimposées sur l'image IRM du sujet. Les figures a, b et c correspondent respectivement aux plan axial, coronal et sagittal. La figure d est un élargissement de la zone d'activation de la figure c (Pantev et coll., 1996).



Cette méthode ne permet cependant pas toujours de mettre en évidence une organisation tonotopique. Tuomisto et coll. (1983) ont noté que les sources N1m obtenues pour des hautes fréquences étaient plus

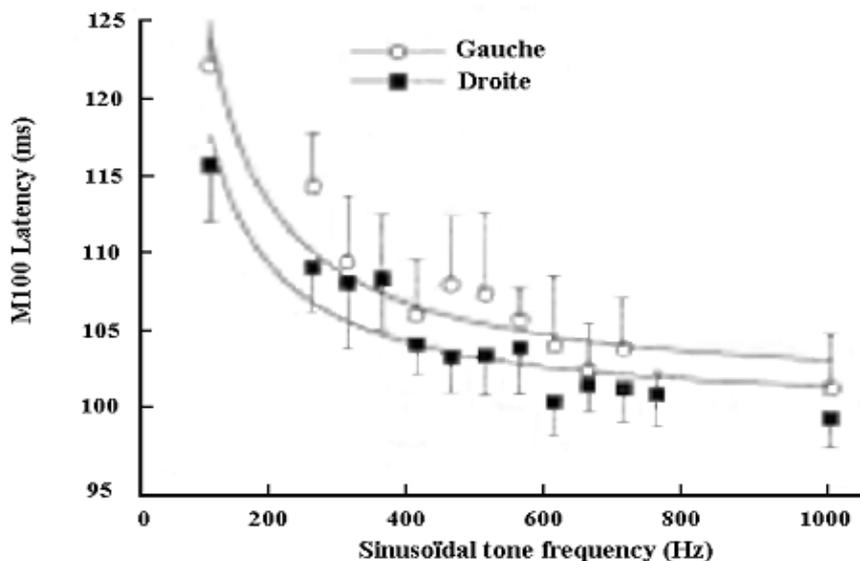
antérieures que celles obtenues pour des basses fréquences chez une personne, les deux autres sujets participant à l'étude ne montrant aucune variation en fonction de la fréquence. Ce dernier résultat est en accord avec Pelizzone et coll. (1985), Roberts & Poeppel (1996), Stufflebeam et coll. (1998), Hirata et coll. (1999) et Fujioka et coll. (2002) qui n'ont pas observé d'effet de la fréquence de stimulation sur la localisation du dipôle.

Les résultats contradictoires peuvent s'expliquer en partie par le fait que les stimuli utilisés sont différents (bouffées tonales ou sons modulés en amplitude), ce qui peut faire varier la localisation des générateurs des dipôles (Pelizzone et coll., 1985 ; Pantev et coll., 1996b). Comme Lütkenhoner et coll. (2003) le signalent, la disparité de ces résultats pourrait aussi être liée à l'utilisation d'un seul dipôle pour modéliser l'activité cérébrale dans chaque hémisphère du cortex auditif alors que l'on sait que les générateurs neuronaux des ondes sont nombreux. Les résultats obtenus sur l'organisation tonotopique sont également très variables d'un sujet à l'autre et il est par conséquent difficile de conclure (Pantev et coll., 1994).

Un codage temporel de la fréquence ?

Il semblerait qu'il y ait un codage temporel de la fréquence au niveau cortical semblable à celui qui a été mis en évidence avec l'onde N1 avec des latences plus courtes de N1m pour les sons plus aigus (Stufflebeam et coll., 1998). L'étude de Roberts & Poeppel (1996) montre que la latence de l'onde N1m est prolongée d'environ 30 ms pour les sons de 100 Hz par rapport aux sons plus aigus qui ont des latences à peu près semblables à partir de 500 Hz (Figure 19). Une revue très complète sur ce sujet est proposée par Roberts et coll. (2000).

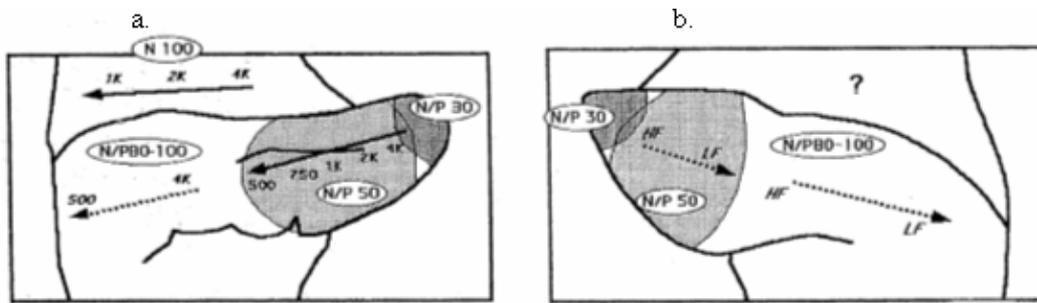
Figure 19. Latences de M100 (ou N1m) en fonction de la fréquence (Roberts & Poeppel, 1996). La latence est environ 30 ms plus longue pour les basses fréquences (100 Hz) que pour les hautes fréquences. Au-delà de 500 Hz, il n'y a plus de diminution significative de la latence.



Mise en évidence par la technique des potentiels intra-crâniens

Chez l'humain, après stimulation avec différentes fréquences, Liegeois-Chauvel et coll. (2001) ont enregistré l'activité des générateurs du cortex auditif de patients épileptiques avec des électrodes implantées en différents sites du gyrus de Heschl. Les auteurs ont trouvé une réponse d'amplitude maximale dans la région médiane du cortex auditif primaire pour des fréquences de 4000 Hz, et dans les régions latérales pour des fréquences de 400-500 Hz. Ils ont également observé une organisation tonotopique mediolatérale et anteropostérieure dans les aires auditives secondaires de l'hémisphère droit, les hautes fréquences étant représentées postero-medialement et les basses fréquences antéro-lateralement (Figure 20).

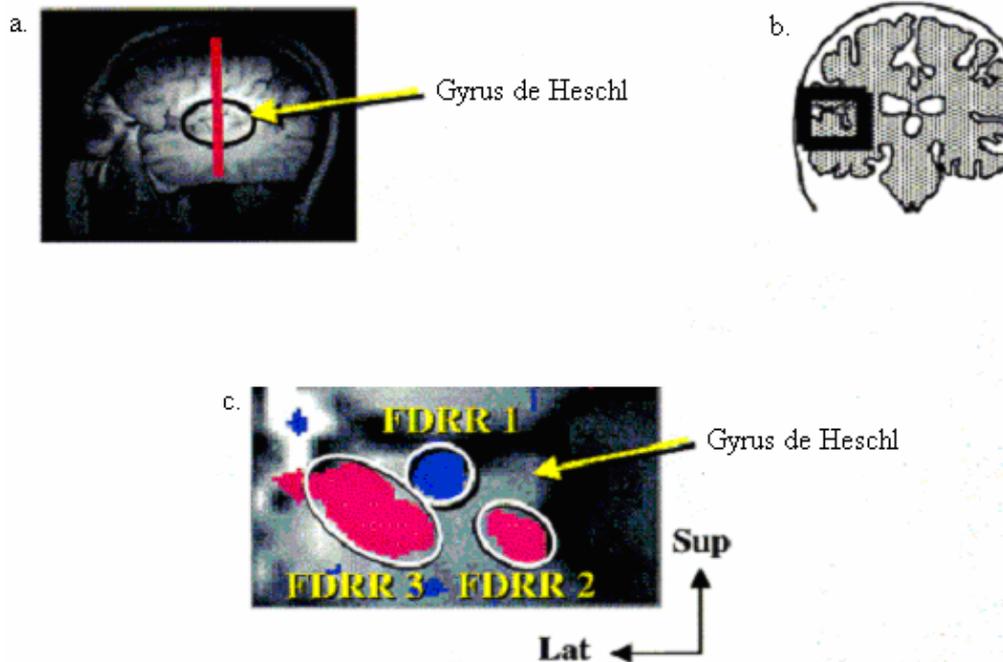
Figure 20. Organisation tonotopique du cortex auditif observée grâce à des microélectrodes implantées dans les hémisphères droit (a) et gauche (b). Après stimulation sonore, des organisations tonotopiques différentes sont observées en fonction de la latence de l'onde étudiée (Liegeois-Chauvel et coll., 2001).



Mise en évidence de la tonotopie par l'imagerie par résonance magnétique

La technique d'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) a également permis de mettre en évidence une carte tonotopique au niveau du gyrus de Heschl chez l'humain. Yang et coll (2000) ont montré que la zone d'activation se déplace latéralement avec l'augmentation de la fréquence. Engelien et coll. (2002) ont montré que les basses fréquences sont représentées au niveau postérieur, et les hautes fréquences au niveau antérieur. Avec cette même méthode, Talavage et coll (2000) ont décrit l'existence de huit sites d'activation dépendant de la fréquence au niveau du cortex auditif. Quatre de ces sites répondaient plus fortement aux stimulations de basse fréquence et les quatre autres aux stimuli de haute fréquence. Ces sites refléteraient donc l'existence d'au moins quatre cartes organisées de manière tonotopique dans le cortex auditif (Figure 21), ce qui confirmerait les travaux réalisés chez l'animal. Il se peut qu'un même site reflète l'activation de deux représentations tonotopiques différentes mais, il est également possible que chaque site d'activation contienne une seule représentation tonotopique des fréquences. Cette hypothèse est partagée par d'autres auteurs (Schönwiesner et coll., 2002). Wessinger et coll. (1997) ont montré que les stimuli aigus envoyés bilatéralement activaient une zone plus posteromédiale que les stimuli plus graves dans l'hémisphère gauche uniquement, tandis que Bilecen et coll. (1998) notèrent que l'activation pour les stimuli de haute fréquence s'étendait en général plus antérieurement et médialement que celle pour les stimuli de basse fréquence. On ne peut pour autant parler de tonotopie puisque seules deux fréquences de stimulation ont été utilisées dans ces études.

Figure 21. Organisation tonotopique corticale enregistrée avec une technique d'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf). (a) l'organisation tonotopique est observée sur une coupe coronale effectuée au niveau du gyrus de Heschl. (b) Vue schématique de la coupe coronale montrant la zone élargie en (c). (c) 3 régions sont activées en fonction de la fréquence de stimulation (FDRR1-3). FDRR 1 est activée par des stimulations de basse fréquence alors que FDRR 2 et 3 sont activées par des stimulations de haute fréquence (Talavage et coll., 2000).



Mise en évidence de la tonotopie par la tomographie

Les recherches menées en tonotopie avec la Tomographie par Emission de Simple Photons (TSEP) ont également permis de mettre en évidence la présence, bien que très grossière, d'une organisation tonotopique (De Rossi et coll., 1996 ; Ottaviani et coll., 1997). En effet, les auteurs ont uniquement observé que les stimulations de 500 Hz activaient des zones plus latérales que des stimulations « multifréquences » (son purs présentés à 250, 500, 1000, 2000, 4000 Hz, la fréquence variant toutes les 30 secondes).

La Tomographie par Emission de Positron (TEP) a par ailleurs également permis de montrer l'activation de sites différents en réponse à deux fréquences différentes, un son grave activant une zone plus superficielle au niveau du gyrus de Heschl (Lauter et coll., 1985) et du planum temporale supérieur (Lockwood et coll. 1999). Cependant, on ne peut pas vraiment parler de tonotopie car seules deux fréquences ont été utilisées.

3. Maturation et plasticité du système auditif central

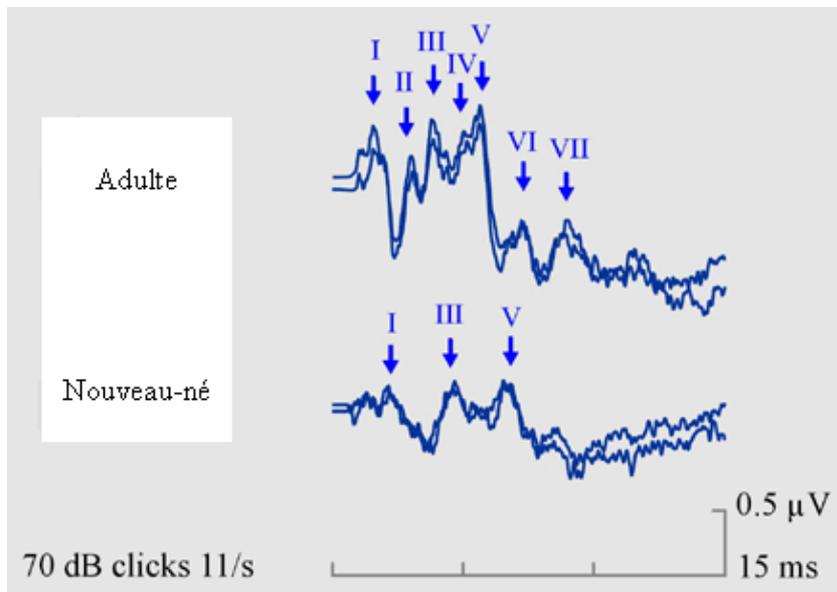
3.1. La maturation des voies auditives

Plusieurs études montrent combien l'activité neurale dans les voies nerveuses sensorielles joue un rôle important dans le développement et le maintien de ces voies chez les mammifères et chez les oiseaux (Cowan, 1970 ; Globus, 1975 ; Purves & Lichtman, 1985). Les fonctions du cortex cérébral sont établies en grande partie pendant une période critique du développement. Chez l'humain, l'activation du système auditif, révélée par l'apparition de réflexes acoustiques au niveau du tronc cérébral, commence vers la 26^{ème}-28^{ème} semaine de gestation et le développement des fonctions auditives continue plusieurs années après la naissance. La division du système auditif en différentes zones fonctionnelles implique de nombreux processus tels qu'une réduction du nombre de cellules (Ferrer et coll., 1992 ; pour revue : Oppenheim, 1991) et une augmentation suivie d'une diminution de la complexité de la morphologie dendritique (Conel, 1939-1963) et de la densité synaptique (Cragg, 1975 ; Huttenlocher & Dabholkar, 1997). On observe également la création de nouvelles connexions synaptiques (Lund, 1978) et des changements dans l'organisation des projections (Payne, 1992). Ces changements résultent d'interactions entre des facteurs intrinsèques (génétiques) et des facteurs extrinsèques (environnementaux) (Rubenstein, 2000). Dans cette partie, nous mettons l'accent sur la maturation des voies auditives mise en évidence par des études électrophysiologiques au niveau périphérique et central, ainsi que sur les processus de mise en place de la tonotopie.

3.1.1. Au niveau périphérique

Les processus liés au développement pourraient inclure une augmentation de la myélinisation (qui se fait graduellement de la périphérie vers les centres nerveux), de la croissance axonale et des modifications synaptiques (Eggermont, 1988), ce qui résulterait en une diminution des temps de conduction neurale et une augmentation de la synchronisation des éléments neuronaux. Ces changements sont reflétés à la fois par la latence et l'amplitude des potentiels comme cela est illustré par la Figure 22.

Figure 22. Potentiels évoqués précoces chez l'adulte et chez l'enfant. Deux enregistrements sont superposés à chaque fois pour montrer la reproductibilité des ondes. L'adulte présente des latences plus courtes et des amplitudes plus amples que l'enfant, chez qui certaines ondes (II, IV, VI, VII) ne sont pas encore apparues.



La maturation du système nerveux auditif humain se fait plus rapidement en périphérie qu'au niveau central. En effet, les études sur les émissions oto-acoustiques montrent que la cochlée est mature bien avant la naissance (Eggermont et coll., 1997 ; Morlet et coll., 1993), alors que la maturation du potentiel d'action composite du nerf auditif, mesurée en fonction des modifications de la latence de l'onde I liées à l'âge, est atteinte peu après la naissance (Eggermont et coll., 1991) et celle de l'onde V vers deux ans (Ponton et coll., 1992), voire trois ans (Eggermont & Salamy, 1988 ; Rotteveel et coll., 1987 ; Salamy, 1984).

3.1.2. Au niveau central

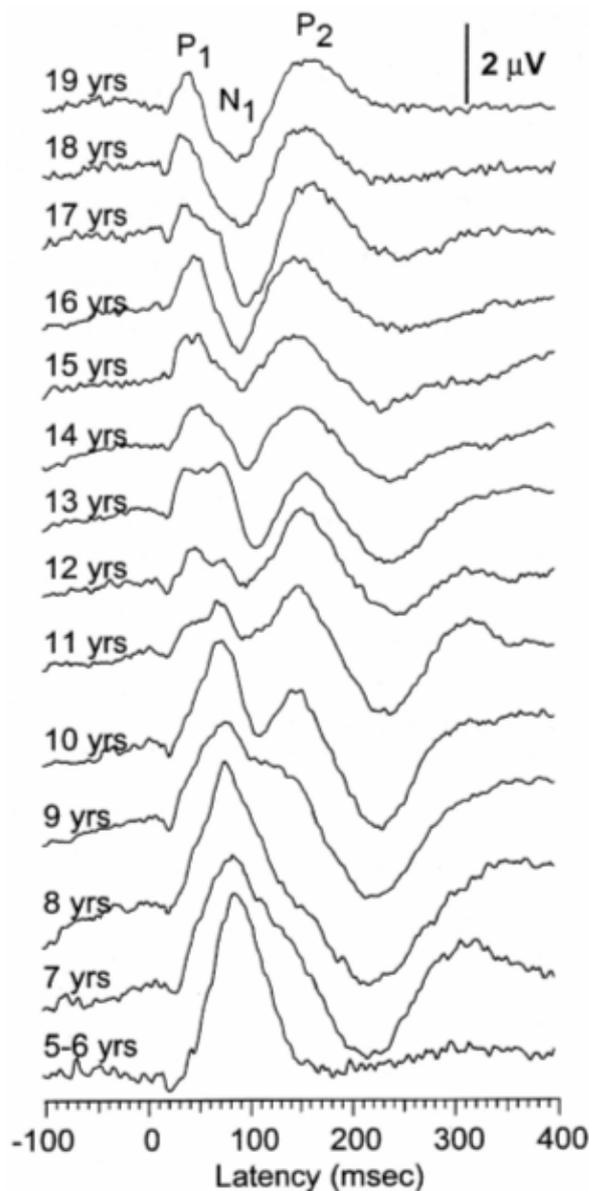
Le cerveau humain subit des changements progressifs de son anatomie et de sa physiologie lors de son développement (Kraus et coll., 1985; Courchesne, 1990; Huttenlocher, 1979 ; pour revue : Wunderlich & Cone-Wesson, 2006). Les potentiels évoqués auditifs de longue latence sont dominés par les pics P1 et N2 chez l'enfant (les caractéristiques de ces ondes d'origine corticale sont décrites plus bas). Les voies auditives vont ensuite mûrir si l'enfant ne présente pas de déficience auditive (Moore, 2002) et le complexe P1-N1-P2 prédominera chez l'adulte.

Les études sur les modifications des PEAs en fonction de l'âge montrent au moins trois caractéristiques de la maturation du système auditif nerveux central. La première caractéristique est que la vitesse de maturation n'est pas la même selon le niveau du système auditif considéré (Ponton et coll., 1996a,b). La deuxième caractéristique résulte de la comparaison des vitesses de maturation en prenant en compte les latences des différents pics. Elle réside dans le fait que cette maturation vient de sous-systèmes parallèles dans le circuit thalamo-cortical. Cela est montré par le pic P2 qui mature plus rapidement que N1 alors que N1 a une latence

plus courte (Barnet et coll., 1975; Courchesne, 1978; Paetau et coll., 1995; Bruneau et coll., 1997 ; Ceponiené et coll., 1998 ; Ponton et coll., 1996a, 2000a). La latence de P2 se stabiliserait en effet à peu près en même temps que celle des ondes du tronc cérébral (Ponton et coll., 1998). Enfin, il se peut que des ondes ne présentant qu'un seul pic comme l'onde N1 résulte en fait de l'activité de plusieurs générateurs sous-jacents qui mûrent plus ou moins rapidement (McGee & Kraus, 1996).

Pendant la petite enfance (de un à quatre ans), l'onde P1 est la plus prédominante (Kushnerenko et coll., 2002; Pang & Taylor, 2000), tandis que l'onde N2 deviendra de plus en plus robuste dans la tranche d'âge de trois à six ans. Par la suite, N2 restera prédominant jusqu'à l'adolescence (Pang & Taylor, 2000; Ponton et coll., 2000). Les ondes N1 et P2 peuvent aussi être enregistrées à partir de trois ans environ dans certaines conditions (Paetau et coll., 1995; Sharma et coll., 1997).

Figure 23. Modifications des PEEs moyens liées à la maturation (Ponton et coll., 1999).



Comme cela est montré sur la Figure 23, l'amplitude de P1 diminue avec l'âge tandis que celle de N1 augmente (Ponton et coll., 1999) jusqu'à l'âge de 15 ans (Martin et coll., 1988). Cependant, Fuchigami et coll. (1993) n'ont montré aucun changement de l'amplitude de N1 en fonction de l'âge et d'autres études ont même

suggéré que la N1 n'apparaîtrait pas avant l'âge de 8 ou 10 ans (Csepe, 1995 ; Ponton et coll., 1996). De nombreuses études ont montré que la latence de P1 varie en fonction de l'âge chronologique (Ceponiene et coll., 1998 ; Cunningham et coll., 2000 ; Ponton et coll., 2000 ; Sharma et coll., 1997). Bien que certaines études (Ohlrich et coll., 1978; Martin et coll., 1988; Ponton et coll., 1996) laissent supposer que la latence de N1 change peu ou pas du tout lorsque l'enfant grandit, d'autres montrent qu'elle se raccourcit et refléterait ainsi une maturation des voies auditives (Shibasaki & Miyazaki, 1992; Kurtzberg et coll., 1995; Sharma et coll., 1997) jusqu'à environ 16 ans (Tonnquist-Uhlen et coll., 1995), voire jusqu'à 20 ans (Johnson, 1989). Les travaux de Ponton et coll. (1998) montrent que la latence et l'amplitude de P1 et N1 mûrissent lentement à un rythme similaire et atteignent les valeurs de celles de l'adulte vers l'âge de 15 ans. Les latences de P2 vont également se raccourcir avec l'âge (Rotteveel et coll., 1987a ; Shucard et coll., 1987 ; Little et coll., 1999). La topographie des potentiels évoqués auditifs serait semblable à celle des adultes à partir de l'âge de six ans (Bruneau et coll., 1997; Tonnquist-Uhlen, 1996). L'article de Julia Wunderlich et de Barbara Cone-Wesson (2006) est une revue très détaillée de l'évolution de ce complexe en fonction de l'âge.

3.1.3. Mise en place de la tonotopie

C'est pendant la période critique (période sensible pendant laquelle la plasticité a plus d'impact) que les zones fonctionnelles du colliculus inférieur et du neocortex seront spécifiées (Ehret, 1976, 1977, 1983). Les spécificités fréquentielles seront ainsi établies dans le système auditif durant cette période au niveau du CI (Ehret & Romand, 1992 ; Friauf, 1992) et du cortex (Eggermont, 1996).

On ne sait pas encore s'il existe un précurseur de la tonotopie corticale avant toute expérience sensorielle. Cependant il est fortement probable que les spécificités fréquentielles s'établissent avec l'activité spontanée des connexions neurales au niveau de la périphérie (Snyder et coll., 1990) et des entrées thalamocorticales (Yan, 2003) avant toute activité induite par des sons. Les cartes tonotopiques seraient ainsi façonnées par l'organisation fréquentielle de la cochlée (Goodman & Shatz, 1993 ; Rouiller et coll., 1992). La tonotopie ne peut pourtant pas être uniquement le fruit de facteurs intrinsèques car des études chez l'animal ont montré que l'organisation tonotopique du colliculus inférieur est peu différenciée chez l'animal immature (Romand, 1983 ; Rouiller et coll., 1992 ; Pierson & Snyder, 1994).

D'après Wu et coll. (2003), il existerait une spécificité fréquentielle pré-existante qui serait révélée par les sons. La représentation tonotopique mature dépendrait donc très fortement de la stimulation sensorielle chez l'humain (Sanes & Constantine-Paton, 1983 ; Pasic & Rubel, 1989). Le cortex auditif se spécialise par exemple avec l'âge puisque les seuils des neurones baissent et leurs fréquences caractéristiques se définissent plus précisément selon la quantité d'informations sensorielles accumulées et la maturation des voies thalamocorticales (Eggermont, 1996 ; Zang et coll., 2001 ; 2002). La tonotopie s'établirait donc très tôt selon le degré d'activité cochléaire (Ryan & Woolf, 1988 ; Sanes et coll., 1989 ; Pierson & Snyder-Keller, 1994).

Il semblerait qu'il y ait aussi un déplacement des cartes tonotopiques de la cochlée (Harris & Dallos, 1984 ; Echteler et coll., 1989) et des noyaux corticaux (Aitkin & Moore, 1975 ; Rübsamen et coll., 1989 ; Romand & Ehret, 1990) vers les fréquences basses chez le jeune animal. La base de la cochlée qui mature plus rapidement chez l'animal (par ex., Romand et coll., 1976) et l'humain (Bredberg, 1968) serait ainsi sensible aux basses fréquences à la naissance et deviendrait progressivement plus spécifique des hautes fréquences. Cela expliquerait pourquoi Teas et coll., (1982) et Folsom & Wynne (1986, 1987) ont trouvé que la latence de l'onde V mûrissait plus rapidement pour les réponses évoquées par des sons graves que des sons aigus.

3.2. Plasticité du système auditif central

3.2.1. Introduction

Définitions

D'après Holloway (2003), le mot « plasticité » est employé à beaucoup trop d'escients en neurosciences. Ce terme a en effet été appliqué à de très nombreux phénomènes : la récupération fonctionnelle après lésion, la neurogenèse chez l'adulte, les changements synaptiques associés à un apprentissage, la réorganisation des cartes corticales sensorielles liée à l'expérience, les changements liés au développement normal, etc. Il est parfois simplifié au point de ne signifier finalement que l'aptitude au changement. Cette habilité à changer ou à s'adapter, que cela prenne plusieurs milliers d'années, des décennies, des mois ou des millisecondes, est une caractéristique incontestée des systèmes nerveux mais mérite d'être circonscrite lorsque l'on parle de plasticité. Beaucoup la définissent ainsi comme étant une modification de structures, de connexions ou de fonctions qui se produit en réponse à une modification de la stimulation comme une perte auditive ou une sur-stimulation et qui n'impliquerait pas les processus de maturation (Parks & Rubel, 2004).

Période critique

De nombreux phénomènes de plasticité ne se produisent que dans les organismes en développement (Romand, 1983). Il existe ainsi des périodes sensibles où les différents types de plasticité liés à l'entraînement, à la déafférentation, à la réhabilitation auront plus d'impact (par ex., Stanton & Harrison, 1996 ; Harrison et coll., 1991). La malléabilité des structures corticales impliquées dans la perception et la discrimination auditive décroît avec l'âge (Ruben, 1997 ; Kuhl et coll., 1997), ce qui explique par exemple pourquoi la capacité à différencier des phonèmes de langues étrangères est perdue petit à petit dans les huit premiers mois de la vie (pour revue : Kuhl, 2004). Cela explique également pourquoi il est plus difficile d'apprendre une seconde langue et de perdre l'accent de la langue maternelle au-delà de huit ans (Newport, 1990). L'absence d'expérience sensorielle auditive pendant cette période critique va de ce fait entraîner un système auditif moins compétent (par exemple : Kral et coll., 2005 ; pour revue : Kral et coll., 2001 ; Calford, 2002 ; Pascual-Leone et coll., 2005). C'est à cause de cette période critique qu'il est aussi souvent recommandé d'effectuer l'implantation cochléaire d'un enfant sourd le plus tôt possible (Ponton et coll., 1999).

Niveaux d'étude

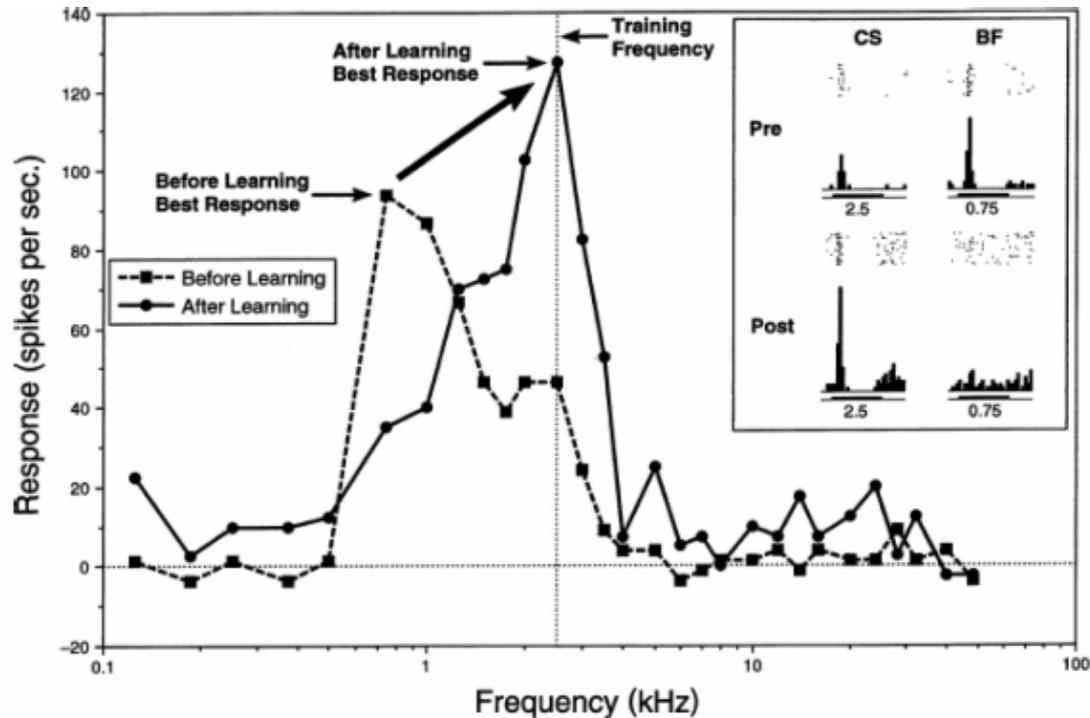
La réorganisation des voies auditives peut être observée de différents points de vue. L'étude de la plasticité peut consister à s'intéresser aux modifications sur le plan biologique que ce soit au niveau de la synapse, de la cellule ou des cartes sensorielles, et à considérer les modifications que cela entraîne sur le plan comportemental. On peut ainsi procéder d'une part à une étude objective de la plasticité lorsque l'on fait appel à des techniques (plus ou moins invasives) d'exploration de l'activité cérébrale, telles que les microélectrodes, la TEP, l'IRMf, l'EEG ou la MEG. On peut d'autre part s'intéresser à l'aspect subjectif des changements liés à la plasticité. On se servira alors de tests psychoacoustiques, la psychoacoustique étant définie comme l'étude de la relation entre les propriétés acoustiques des stimuli sonores et le comportement que cette stimulation provoque (Yost, 1993).

3.2.2. Quelques exemples de plasticité cérébrale

Après entraînement

Chez l'animal, plusieurs laboratoires ont montré une augmentation de l'amplitude des réponses évoquées par un son lorsqu'il prédit l'occurrence d'un événement aversif. La courbe d'accord des neurones se déplacerait ainsi progressivement vers la fréquence de ce son presque à tous les niveaux du système auditif (pour revue, Weinberger & Diamond, 1987).

Figure 24. Décalage de la courbe d'accord après apprentissage à une fréquence de 2.5 kHz: la fréquence caractéristique était 0.75 kHz avant apprentissage et est 2.5 kHz après apprentissage (Weinberger, 2001).



Chez l'humain, de jeunes adultes normo-entendants ont été entraînés à discriminer des variations à peine perceptibles de phonèmes. Après entraînement, une amélioration significative des performances et une augmentation de l'amplitude de l'onde de discordance (Mismatch Negativity, MMN) ont été observées (Kraus et coll., 1995). Une diminution de la latence de N1m a également été observée (Schulte et coll., 2002) révélant une accélération dans la transmission synaptique et une meilleure synchronisation de la réponse. Un autre exemple de plasticité liée à l'apprentissage se trouve chez les pianistes. La zone corticale activée par les notes du piano est en effet plus large chez les musiciens que chez les sujets contrôles qui n'ont jamais joué d'un instrument de musique, cette augmentation étant probablement corrélée avec l'âge auquel le musicien a commencé son apprentissage (Pantev et coll., 1998).

Après exposition passive à un stimulus sonore

L'exposition passive répétée à un stimulus sonore (sans apprentissage) peut également engendrer une réorganisation des cartes tonotopiques. Les résultats des études menées sur ce sujet sont contradictoires.

Certaines études montrent une augmentation de la représentation du stimulus dans le colliculus inférieur (Clopton & Winfield, 1976 ; Sanes & Constantine-Paton, 1983 ; Poon et coll., 1990 ; Poon & Chen, 1992 ; Chiu et coll., 2003) et dans le cortex auditif primaire (Zhang et coll., 2001) qui n'est pas accompagnée d'une modification de la perception de cette fréquence chez l'animal (Talwar & Gerstein, 2001). Norena et coll. (2006) montrent une diminution de la représentation de la fréquence répétée accompagnée d'une augmentation de la représentation des fréquences qui entourent cette fréquence. Ces changements se produisent immédiatement aussi bien dans le colliculus (Willott & Lu, 1982) que dans le cortex (Calford et coll., 1993). L'exposition à un bruit blanc (qui couvre toutes les fréquences) entraîne une détérioration de l'organisation tonotopique et de la sélectivité fréquentielle des neurones corticaux, si l'exposition se passe dans le premier mois après la naissance de l'animal (Zhang et coll., 2002).

Chez l'humain, une étude de magnétoencéphalographie (Mühlnickel et coll., 1998) a montré une expansion de la représentation de la fréquence de l'acouphène dans le cortex auditif primaire de sujets acouphéniques,

l'amplitude de l'onde N1m étant corrélée à l'amplitude subjective de l'acouphène.

Après perte auditive

Dans le cas d'une lésion partielle des cellules de la cochlée chez l'animal, il a été montré une réorganisation des neurones qui ne sont plus stimulés par les sons entrants à la fréquence de coupure (par ex., Schwaber et coll., 1993; Komiya & Eggermont, 2000). Chez l'humain, une augmentation de la représentation de la fréquence de coupure (amplitude de N1m) a été montrée chez les sujets présentant une perte auditive dans les hautes fréquences (Dietrich et coll., 2001). Une meilleure discrimination de la fréquence de coupure a également été montrée chez ces sujets (Thai-Van et coll., 2002, 2003).

La perte auditive va également avoir un effet sur la conductivité synaptique, les latences étant plus longues chez l'animal au niveau du tronc cérébral (Reuter et coll., 1997) et du cortex (Kral et coll., 2000). Il en est de même chez l'humain (Gordon et coll., 2003 ; Ponton et coll., 1996a).

La plasticité liée à la surdité et à la réhabilitation auditive est exposée de manière plus détaillée dans les chapitres 2 et 4 de la thèse qui sont respectivement consacrés aux effets sur les voies auditives de la surdité et de la réhabilitation auditive par l'implant cochléaire.

La plasticité peut donc être liée à différents types de situations et nécessiter une durée variable, ce qui implique très probablement des mécanismes différents à des niveaux distincts des voies auditives.

3.2.3. Mécanismes sous-jacents

La plasticité est le résultat de divers processus subcellulaires et moléculaires. Les mécanismes relatifs à la plasticité varient très certainement en fonction du type de plasticité étudié. Il est ainsi probable que la plasticité liée à une déafférentation s'effectue en fonction de mécanismes différents de ceux qui régissent un phénomène plastique dû à un entraînement, souvent effectué conjointement à un autre type de stimulation tel des chocs électriques. Il se peut cependant qu'il y ait également des points communs, puisqu'il s'agit dans les deux cas de créer de nouvelles connexions synaptiques ou d'en renforcer certaines.

Etablissement de nouvelles connexions (plasticité à long terme)

La plasticité sur le long terme est concernée par ce mécanisme. La génération de neurones va entraîner l'établissement de nouvelles connexions. Après une lésion périphérique provoquée par un traumatisme sonore, les neurones du noyau cochléaire sont par exemple capables de repousser (Bilak et coll., 1997). La stimulation électrique par un implant cochléaire entraîne aussi une augmentation du nombre de neurones (Nagase et coll., 2000). Cependant, la plasticité neurale repose bien plus souvent sur la création de nouvelles connexions entre neurones pré-existants. La croissance de ces nouvelles connexions (de par la repousse de terminaisons axonales ou dendritiques et la création de synapses) a la capacité de modifier la représentation des sons suite à un apprentissage (Harris & Kator, 1994 ; Skene, 1989) ou à une perte auditive (Bilak et coll., 1997). Chez les personnes ayant une perte auditive partielle, les axones des neurones représentant les régions saines de la cochlée vont en effet se connecter sur les portions de la carte tonotopique qui n'ont plus d'entrée, augmentant ainsi la représentation des fréquences perçues.

Modification de l'activité de connexions existantes (plasticité à court terme)

Les mécanismes de la plasticité qui consistent en la modification de connexions existantes seraient impliqués dans les changements se produisant en quelques heures ou même quelques minutes (pour revue : Walmsley et coll., 2006).

Diminution de l'activité neurale synaptique

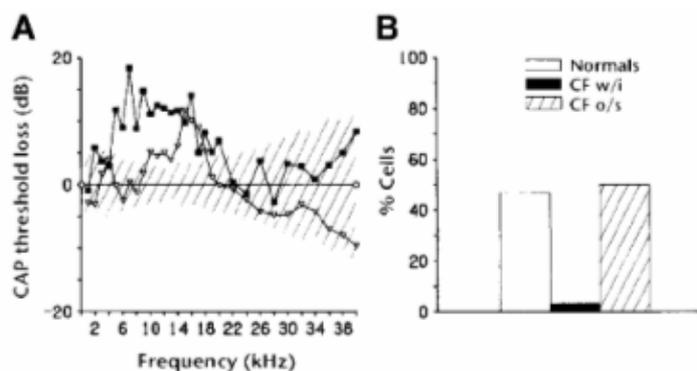
Ce cas de figure se produit principalement lorsqu'il y a une diminution de la stimulation sonore et donc dans le cas d'une perte auditive. Les études sur la plasticité du tronc cérébral et du cortex ont montré que la forte diminution de l'activité liée à une surdité profonde produit de grands changements au niveau du système nerveux central. Une réduction de l'activité synaptique dans les circuits neuronaux peut ainsi entraîner la destruction de connexions synaptiques (par ex., Gulley et coll., 1978) et une modification du type de neurotransmetteurs et de récepteurs impliqués (par ex., Bledsoe et coll., 1995). L'arrêt ou la diminution de la stimulation au niveau synaptique sur un neurone résulte en des changements physiologiques. Ces changements peuvent être une augmentation ou une diminution de l'activité neuronale selon que la synapse est inhibitrice ou excitatrice. Lorsqu'il s'agit d'une diminution de l'activité neuronale, cela va entraîner des changements morphologiques tels qu'une diminution de la taille des cellules neuronales (par ex., Lesperance et coll., 1995 ; Nishiyama et coll., 2000 ; Pasic & Rubel, 1989, 1991, 1994) ou encore une diminution de l'activité spontanée des neurones du système nerveux central auditif (Kiang et coll., 1976 ; Salvi et coll., 1978). Lorsqu'une synapse inhibitrice est impliquée, la diminution de son activité va permettre aux neurones qu'elle inhibait d'augmenter leur activité.

Démasquage de synapses excitatrices

La courbe d'accord des neurones au niveau cortical est la résultante d'un ensemble d'interactions excitation / inhibition exercées à chaque niveau des voies auditives (Irvine 1986 ; Ehret & Merzenich, 1988 ; Suga et coll., 1997). Des modifications de ces interactions vont donc entraîner des changements au niveau des cartes tonotopiques (pour revue : Syka, 2002).

Contrairement à ce qui est observé au niveau du nerf auditif et du noyau cochléaire, les amplitudes des réponses évoquées sont plus élevées pendant les quelques heures / jours qui suivent une exposition à un bruit fort dans le colliculus inférieur (Bock & Saunders, 1976 ; Salvi et coll., 1990) et dans le cortex auditif (Popelar et coll., 1987 ; Syka & Rybalko, 2000 ; Syka et coll., 1994) (Figure 24). Cela pourrait s'expliquer par une levée d'inhibition sur ces structures après destruction des cellules ciliées par exposition au bruit. Des connexions présentes mais initialement inactives seraient ainsi démasquées (Calford & Tweedale, 1988 ; Schmid et coll., 1995).

Figure 25. Levée d'inhibition chez le chat ayant une perte auditive limitée (Rajan, 1998). A. Exemples de pertes auditives chez deux chats. La sensibilité cochléaire des CAPs (Compound Action Potentials), mesurée sous forme de seuils fréquence-spécifiques, est exprimée en tant que seuils de perte relatifs au seuil normalisé moyen égal à 0. B. Incidence de l'inhibition sur le cortex auditif primaire chez le chat normo-entendant et sur les neurones des chats testés groupés selon que leur fréquence spécifique est dans la zone de la perte auditive (w/i) ou en dehors (o/s).



Un tel démasquage a de multiples conséquences ; il peut induire une libération accrue de neurotransmetteurs excitateurs, une densité plus importante de récepteurs postsynaptiques, des changements de conductance de la

membrane augmentant les effets d'afférences faibles ou distantes, le déplacement d'éléments présynaptiques vers un site plus favorable, une diminution d'afférences inhibitrices ou encore une suppression de l'inhibition exercée par des afférences excitatrices (Kaas, 1991).

Parmi toutes ces possibilités, la plus impliquée dans cette plasticité à court-terme est la suppression de l'inhibition de synapses excitatrices, causée par une réduction de l'inhibition GABAergique. En effet, l'inhibition GABAergique est désormais considérée comme un des facteurs principaux dans la plasticité corticale, le GABA étant le neurotransmetteur inhibiteur le plus important dans le cerveau (Jones, 1993). Les neurones GABAergiques constituent en effet entre 25 et 30 % de la population neuronale dans le cortex et leurs connexions horizontales peuvent s'étendre à plus de 6 mm (Gilbert et Wiesel, 1992 ; Jones, 1993). Au niveau du colliculus inférieur, la levée d'inhibition est également liée à une diminution du GABA (Bledsoe et coll., 1995, 1997 ; Szczepaniak & Moller, 1995). Les changements au niveau du complexe olivaire supérieur et du noyau cochléaire seraient par contre liés à la diminution de la quantité de glycine, qui est le neurotransmetteur inhibiteur le plus important à ces niveaux (par ex., Adams & Mugnaini, 1990 ; Altschuler et coll., 1997). Une diminution de la quantité de cet acide aminé en lien avec l'apparition d'une surdité importante (Willot et coll., 1993), ainsi que des modifications de son récepteur (Krenning et coll., 1998), ont en effet été montrés.

Cette plasticité n'est cependant pas suffisante à elle seule pour expliquer les réorganisations observées au niveau cortical. En effet, la longueur des arborisations thalamo-corticales est parfois trop faible par rapport à l'expansion corticale observée dans les territoires adjacents (Florence et Kaas, 1995). A plus long-terme, d'autres mécanismes doivent donc s'ajouter au démasquage des connexions pré-existantes.

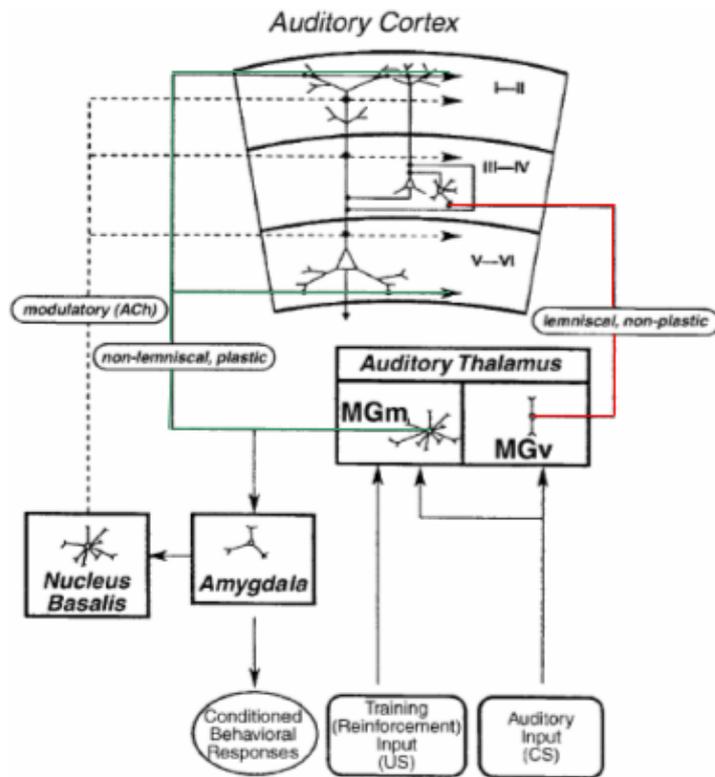
Renforcement de synapses (principe de Hebb)

Le renforcement des connexions synaptiques existantes est souvent associé au conditionnement (Weinberger, 1995 ; Zucker, 1989). Ce mécanisme est basé sur le postulat de Hebb, qui stipule essentiellement que l'activité simultanée des neurones pré-et postsynaptiques va permettre le renforcement de la connexion synaptique. Ce concept a donné naissance à plusieurs modèles sur la plasticité liée à l'entraînement.

Weinberger et coll. (1990a, 1998) ont proposé un modèle pour expliquer la plasticité liée à l'entraînement (Figure 26). Ce modèle implique trois points de convergence de l'excitation par les sons purs et les effets directs et indirects des afférentations liées au choc électrique qui accompagne la stimulation auditive. L'information sonore atteindrait le corps genouillé médian en empruntant deux voies. La première voie consisterait à passer par le lemnisque pour atteindre la partie ventrale du corps genouillé médian sans subir de modification majeure. En empruntant la deuxième voie, l'information sonore atteindrait la division médiale non lemniscale (magnocellulaire) du corps genouillé médian, où il convergerait avec les informations nociceptives des chocs venant de la voie spinothalamique. La combinaison des deux types d'informations permettrait une facilitation. Ces projections rejoindraient ensuite les cellules pyramidales du cortex auditif et convergeraient avec les effets excitateurs des afférentations venant du corps genouillé médian ventral. Cette convergence de type hebbien permettrait une plasticité à court terme. Des projections depuis le corps genouillé médian magnocellulaire se feraient également sur le noyau basal cholinergique, via le noyau basolatéral et le noyau central de l'amygdale, ce qui induit une libération d'acétylcholine dans le cortex auditif. Le neurotransmetteur va se fixer sur les récepteurs muscariniques corticaux et accentuer, voire accélérer les effets du son venant du circuit direct par le GMv et du circuit indirect via le GMm, induisant ainsi une plasticité à long-terme.

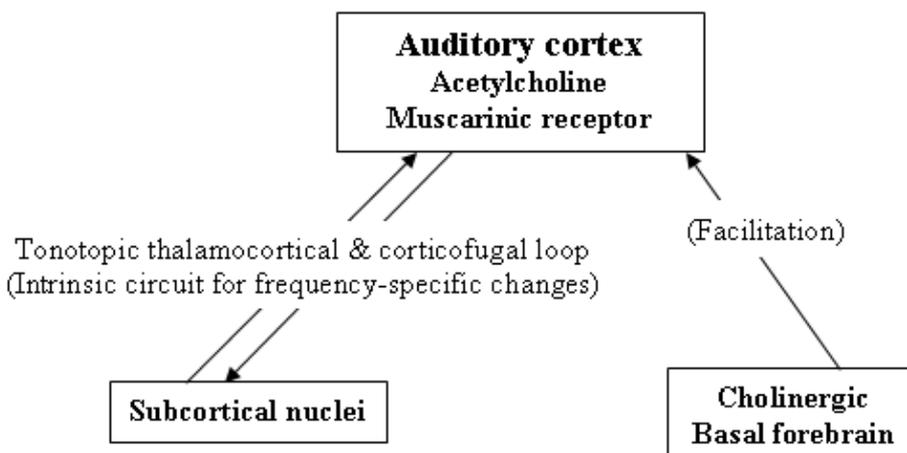
Figure 26. Modèle schématique des projections anatomiques des trois systèmes qui agissent en synergie au niveau du cortex auditif dans le modèle de Weinberger & Bakin (1998) pour produire et maintenir une plasticité de conditionnement. Ensemble, ces trois systèmes 1) fournissent de l'information fréquentielle détaillée au cortex auditif via le trajet en rouge, 2) indiquent quelle est la signification comportementale du stimulus acoustique via le trajet en vert, et 3) produisent une neuromodulation proportionnelle à l'importance

de la stimulation auditive via le trajet en pointillé.



Suga et ses collègues (1997, 2002) ont suggéré une alternative à ce modèle (pour revue : Yan, 2003). Le développement et la plasticité de la spécificité fréquentielle des neurones corticaux impliqueraient l'activité des projections corticofugales ascendantes et descendantes, qui sont organisées de manière tonotopiques (Winer, 1992; Anderson et coll., 1980; Herbert et coll., 1991; Saldana et coll., 1996).

Figure 27. Schéma des connexions neurales susceptibles de participer à la plasticité fréquence-spécifique dans le système auditif central (Yan, 2003).



Les cortex auditif et somatosensoriel recevraient ainsi respectivement les informations auditives et nociceptives et se projetteraient indirectement via le cortex associatif sur les amygdales qui seraient le lieu de convergence, c'est-à-dire d'apprentissage. De l'acétylcholine serait libérée au niveau de l'amygdale depuis le noyau basal, comme Weinberger et coll. (1990a) en avaient fait l'hypothèse. Cela entraînerait une modification dans la spécificité fréquentielle des neurones du colliculus qui lui-même renvoie des

informations au cortex pour renforcer ce qui serait autrement de la plasticité fragile.

II. Surdité et réhabilitation auditive par l'implant cochléaire

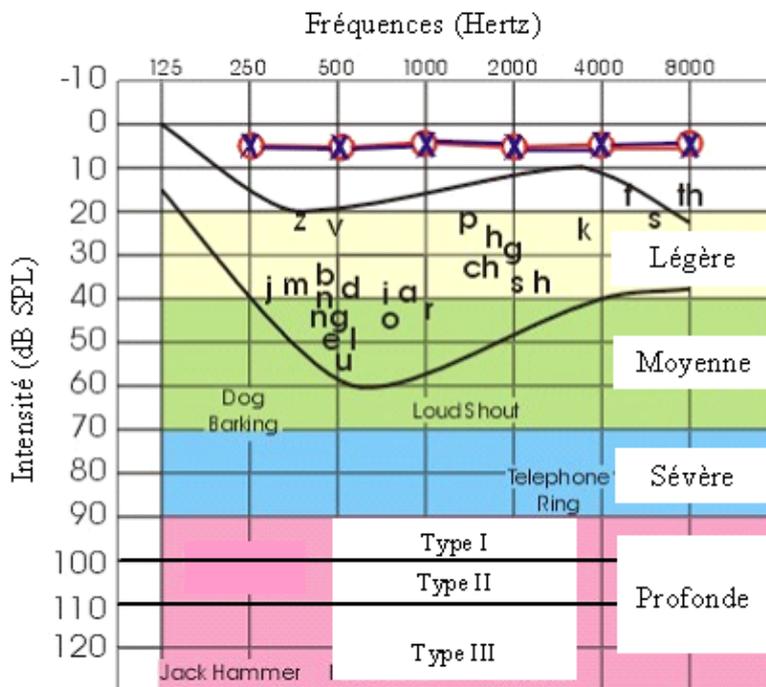
1. La surdité

La surdité est un affaiblissement ou une abolition complète du sens de l'ou ie. En cas d'affaiblissement, on parlera d'hypoacousie, l'abolition complète est qualifiée de cophose. Les termes « sourd » ou « malentendant » se disent de toute personne présentant un trouble de l'audition sans préjuger de l'importance de cette atteinte ni de son caractère uni ou bilatéral. Cinq à six millions de personnes sont malentendantes en France. Les pertes auditives touchent : trois personnes sur dix chez les plus de 60 ans, une personne sur six dans la tranche d'âge comprise entre 41 et 59 ans et une sur quatorze pour les personnes entre 29 et 40 ans. Au moins 1.4 millions d'enfants ont un problème auditif. Un enfant sur mille n  sourd et un sur mille le devient. La surdité peut se décrire de différentes manières selon que l'on considère son degré de gravité, l'âge de la personne à son apparition, le délai de sa mise en place ou encore son origine anatomique.

1.1. Classement en fonction de la gravité de la surdité

Le Bureau International d'AudioPhonologie (BIAP) a défini plusieurs catégories de surdités, basées sur la perte audiométrique moyenne calculée sur les fréquences 500, 1000, 2000, et 4000 Hz (Figure 28). Une surdité légère comprend une perte auditive entre 20 et 40 dB SPL, une surdité moyenne entre 40 et 70 dB, une surdité sévère entre 70 et 90 dB, et une surdité profonde concerne une perte audiométrique supérieure à 90 dB (90 dB type I < 100 dB type II < 110 dB < type III).

Figure 28. Classification des surdités selon le BIAP.



1.2. Classement en fonction de la date et du délai d'apparition

Si l'on considère sa date d'apparition, la surdité peut être congénitale (càd, présente à la naissance) ou acquise. On dira aussi que la surdité est pré-linguale si elle est survenue avant l'acquisition du langage ou post-linguale si elle est survenue par la suite.

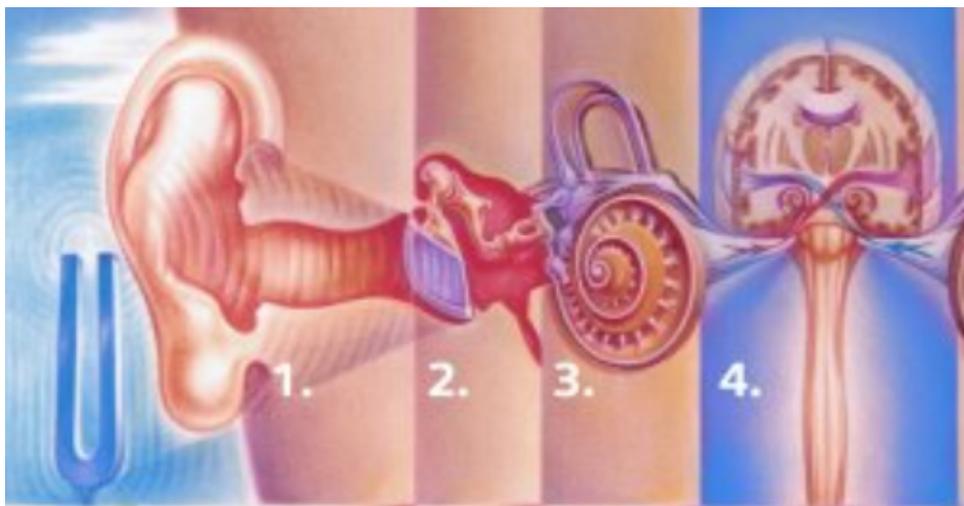
Le délai de mise en place de la surdité peut également servir à décrire la surdité qui sera alors brusque ou progressive. Généralement, une perte auditive s'installe progressivement et peut être due à différents facteurs qui seront exposés ultérieurement. Une perte auditive soudaine est beaucoup moins courante et est généralement unilatérale. Elle peut être d'origine virale ou encore être causée par des troubles métaboliques, une leucémie, une maladie auto-immune, une sclérose en plaques, un traumatisme crânien ou acoustique, un cancer métastatique ou être liée à la prise de médicaments ototoxiques (comme certains antibiotiques tels que la Gentamicine) entre autres. L'origine la plus courante de la perte auditive soudaine est cependant idiopathique.

1.3. Classement selon l'origine anatomique

La surdité est également décrite en fonction de son origine anatomique. Il existe trois catégories selon ce type de classement: les surdités de transmission, les surdités de perception, et les surdités mixtes.

Comme cela est illustré par la Figure 29, l'anatomie du système auditif peut être divisée en deux parties qui sont d'une part le système auditif périphérique, constitué de l'oreille externe (1), l'oreille moyenne (2) et l'oreille interne (3), et d'autre part les voies auditives centrales (4). Les surdités qui découlent du mauvais fonctionnement de l'oreille externe et de l'oreille moyenne sont appelées les surdités de transmission. Les surdités de perception concernent les pathologies de l'oreille interne (endo-cochléaire) et du système auditif plus central (retro-cochléaire). Les surdités mixtes sont une combinaison des surdités de transmission et de perception.

Figure 29. Les différentes parties anatomiques du système auditif: 1. Oreille externe ; 2. Oreille moyenne ; 3. Oreille interne ; 4. Voies nerveuses centrales.



1.3.1. Les surdités de transmission

La catégorie des surdités de transmission regroupe toutes les surdités résultant d'une transmission réduite du son à travers l'oreille externe et l'oreille moyenne. Ce type de surdité entraîne une diminution de l'intensité des sons mais n'empêche pas une bonne compréhension de la parole à une intensité suffisamment élevée. Il y a conservation de la conduction osseuse, un processus perceptif par lequel le son est dirigé vers l'oreille

interne via la boîte crânienne.

Les surdités de transmission par atteinte de l'oreille externe peuvent être dues à une otite externe, à une malformation congénitale du pavillon et/ou du canal auditif ou à une obstruction du conduit auditif externe (cérumen ou un corps étranger). La transmission du son peut également être atténuée au niveau de l'oreille moyenne du fait du mauvais fonctionnement de la chaîne des osselets dont le rôle est normalement de transmettre l'énergie du son. Les otites moyennes sont souvent responsables de ces surdités, soit de manière ponctuelle par la présence de liquide dans la caisse du tympan, soit de façon plus persistante dans le cas d'otites chroniques qui auraient provoqué une lyse des osselets. D'autres pathologies plus spécifiques, comme l'otospongiose (blocage de l'étrier) ou le cholestéatome (kyste), peuvent également en être à l'origine. Un traumatisme peut aussi entraîner une perforation de la membrane tympanique ou casser la chaîne ossiculaire de transmission des sons.

1.3.2. Les surdités de perception

Les surdités de perception peuvent être d'origine cochléaire ou rétrocochléaire. Comme pour les surdités de transmission, elles résultent en une diminution de l'intensité des sons. Une distorsion des sons peut également se produire. Les sons pourront alors paraître moins clairs et la parole sera moins bien perçue. Dans les surdités de perception, la conduction aérienne et la conduction osseuse sont altérées.

Les surdités d'origine cochléaire regroupent environ 80 % des surdités. Elles sont dues à une atteinte des cellules nerveuses de l'oreille ou cellules ciliées. Ce type de perte auditive peut avoir de nombreuses causes dont une presbycusie (perte auditive liée à l'âge), une exposition aux bruits forts, un syndrome de Ménière (dû à une hyperpression des liquides endolabyrinthiques, associée à de grandes crises de vertige) ou résulter d'un traumatisme crânien ou pressionnel, ou encore du traitement de cancers (thérapies chimiques). Il peut également être d'origine héréditaire ou lié à une infection congénitale (comme la toxoplasmose, la rubéole, l'herpès, la syphilis) ou acquise (comme la grippe, la méningite, la labyrinthite, les oreillons).

Les surdités de perception d'origine rétrocochléaire ou neurale sont dues à une atteinte du nerf auditif, la cause la plus courante étant une tumeur du nerf vestibulaire pressant contre le nerf auditif, le neurinome de l'acoustique. Il peut également y avoir des surdités dites « centrales » qui correspondent à une atteinte au-delà des neurones de type I dont les causes peuvent être une tumeur ou une maladie dégénérative. La perte auditive peut aussi venir d'une lésion à n'importe quel niveau du système auditif (Nadol, 1993).

1.4. Les différents types de réhabilitation

La perte auditive, en particulier la surdité de transmission qui ne dépasse pas 60 dB de pertes, peut être bénigne et guérie. Elle peut être soignée par la prise de médicaments (otite), une opération (reconstruction du tympan) ou la pose d'une prothèse auditive qui amplifie les sons si le traitement médical ou chirurgical est un échec. La surdité de perception est parfois plus sévère et définitive. Les cellules ciliées (internes) qui ne peuvent se régénérer peuvent être partiellement et parfois complètement détruites ou abîmées (Hinojosa & Marion, 1983), ce qui fait que peu, voire aucune activité du nerf auditif ne peut avoir lieu (Kiang et coll., 1970). Sa réhabilitation est essentiellement prothétique. Lorsque la prothèse auditive ne suffit plus, une partie de l'audition peut être restaurée par la pose d'un implant cochléaire qui va shunter les mécanismes périphériques de transduction de l'information auditive et stimuler directement le nerf auditif. Cependant, une dégénération rétrograde du nerf auditif peut également se produire réduisant ainsi le nombre de fibres nerveuses (Hinojosa & Marion, 1983). Dans le cas d'une altération bilatérale trop importante du nerf auditif, une implantation au niveau du tronc cérébral peut permettre une stimulation électrique du noyau cochléaire. Cependant, chez la plupart des individus, il reste suffisamment de fibres (10 % des fibres suffisent) et un implant cochléaire, qui va directement stimuler le nerf auditif peut être posé chirurgicalement (Figure 30).

Figure 30. Préparation d'une personne avant pose de l'implant cochléaire au bloc opératoire.

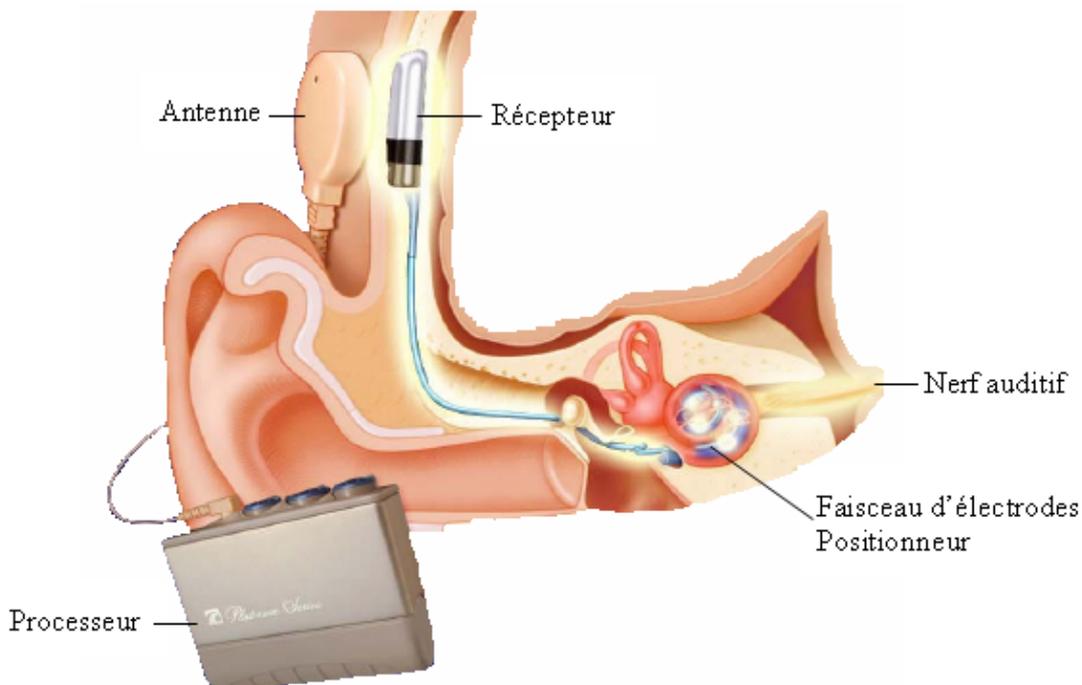


2. L'implant cochléaire

2.1. Description de l'implant cochléaire

Un implant cochléaire est constitué de trois éléments: un processeur externe, une antenne et un stimulateur récepteur interne. La Figure 31 ci-après illustre les différents composants constituant un implant cochléaire.

Figure 31. Illustration schématique des différents composants internes et externes de l'implant cochléaire.



Le rôle du processeur externe est de coder le signal acoustique capté par le microphone en un signal électrique qu'il transmet à l'antenne. Le codage du signal acoustique par le processeur externe consiste à le décomposer selon l'énergie contenue dans les bandes spectrales réparties sur la gamme utile de l'audition, puis à compresser cette énergie pour que la dynamique acoustique soit adaptée à la dynamique électrique des terminaisons du nerf auditif arrivant à la cochlée. Dans le cas d'un contour d'oreille, le microphone est placé

sur le processeur. Lorsque le processeur est porté contre le corps (comme sur la Figure 31), l'antenne contient le microphone. L'antenne est une pièce arrondie de 2 cm de diamètre environ, maintenue par aimantation en regard du stimulateur implanté dans la région rétro-auriculaire. Cette pièce transmet au processeur externe les sons captés par le microphone si elle le contient (dans le cas d'un processeur porté contre le corps). Son rôle est aussi de transmettre par induction électromagnétique les signaux électriques codés par le processeur externe au stimulateur-récepteur implanté. Les Figures 32 et 33 montrent les composants externes et internes de l'implant cochléaire de la société Advanced Bionics.

Figure 32. Composants externes de l'implant cochléaire de chez Advanced Bionics. Le processeur de sons est porté contre le corps (Platinum Sound Processor, PSP) ou derrière l'oreille (HiRes Auria Sound Processor). L'antenne contient le microphone dans le cas du PSP.



Platinum™ Sound Processor

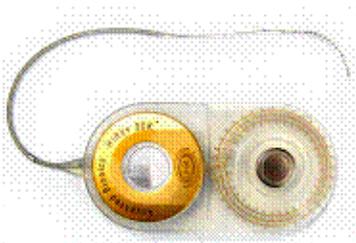


HiRes™ Auria™ Sound Processor

La partie implantée est alimentée par la partie externe. Elle est composée d'un premier élément, le stimulateur récepteur, qui est un petit boîtier en céramique ou en titane, placé sur la mastoïde. Le stimulateur-récepteur contient un circuit électronique stimulateur, un système récepteur et un aimant. Sur cet élément est attaché un faisceau d'électrodes qui est protégé par une gaine de silicone et introduit dans la cochlée. Le faisceau d'électrodes est composé de plusieurs électrodes dont le nombre varie suivant la marque de l'implant entre 15 et 22. L'implant de la société Advanced Bionics que nous avons utilisé dans les travaux de cette thèse contient 16 électrodes intra-cochléaires ainsi qu'une ou deux électrodes externes qui peuvent éventuellement servir de masse selon le mode de stimulation utilisé. Le 90K a deux électrodes de référence, une sur le boîtier (« case ») et l'autre sur le porte-électrodes (« ring »). Le CII n'en a qu'une, sur le boîtier. La plage de fréquence sur laquelle est codée le signal acoustique couvre le spectre fréquentiel du langage : elle est donc suffisante pour permettre une reconnaissance de la parole.

Figure 33. Composants internes de l'implant cochléaire d'Advanced Bionics : stimulateur-récepteur et faisceau d'électrodes.

Implant HiRes™ 90K
(Implantable Cochlear Stimulator)
& **HiFocus™ Electrode**



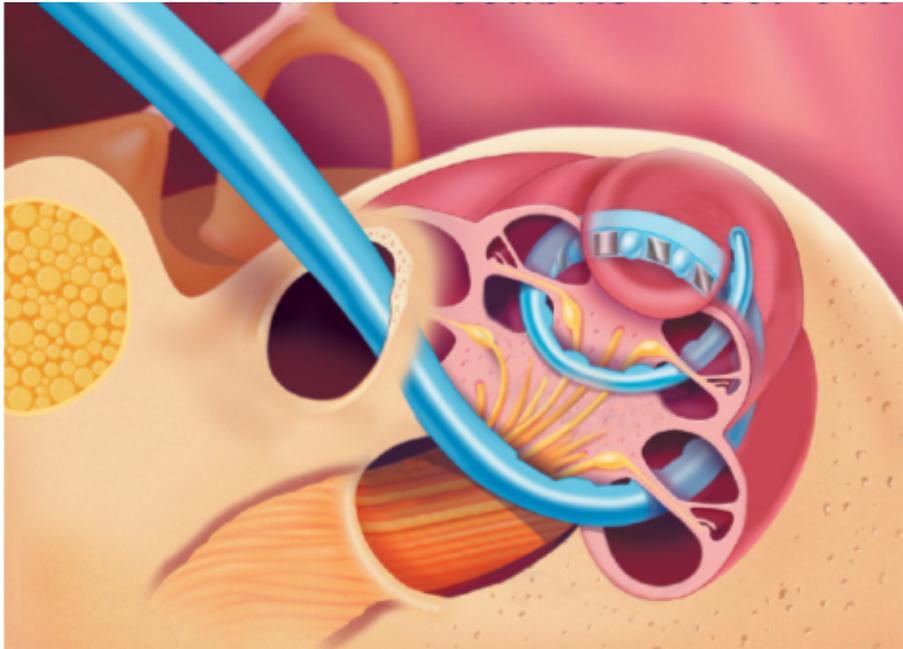
HiFocus™ Electrode



2.2. Fonctionnement de l'implant cochléaire

Le faisceau d'électrodes de l'implant cochléaire est inséré dans la partie basale du canal tympanique de la cochlée par la fenêtre ronde ou via une cochléostomie (Figure 34). Le traitement du signal par l'implant cochléaire a pour objet de transmettre l'information acoustique aux ganglions spiraux. Il s'agit d'extraire de la parole les éléments les plus informatifs, de les coder et de les rendre accessibles aux voies nerveuses via les électrodes. Le fonctionnement de l'implant cochléaire va ainsi se calquer sur le codage des sons par l'oreille saine (pour revue : Moore, 2003).

Figure 34. Schéma illustrant l'insertion du faisceau d'électrodes dans le canal tympanique de la cochlée.



2.2.1. La stimulation électrique du nerf auditif

Il semble que Volta réalisa le premier au 19^{ème} siècle qu'un son pouvait être généré avec une stimulation électrique. Il fit cette découverte lorsque, après s'être lui-même stimulé à l'aide d'électrodes insérées dans ses oreilles, il entendit un son similaire à celui d'une soupe épaisse qui bout. Beaucoup plus tard, dans les années 1930, Stevens fit entendre des sourds avec une stimulation électrique. Les premiers implants cochléaires sont cependant apparus beaucoup plus tard dans les années 1960 (House & Berliner, 1982). Il s'agissait alors de systèmes de stimulation relativement simples comprenant une seule électrode. Ces implants mono-canaux étaient rudimentaires et ne permettaient que la détection d'un rythme sonore.

Ils ont été à l'origine de la mise au point dans les années 1980 des implants multicanaux implantés le long de la partie basale de la cochlée (Chouard, 1977 ; Eddington et coll., 1978a ; Clark et coll., 1987). Le développement de l'implant cochléaire n'a pu se faire qu'après avoir prouvé qu'une stimulation électrique répétée des tissus cochléaires était sans danger et sans conséquences fâcheuses sur les patients et les tissus cochléaires. Ce sont les travaux de Shepherd, Clark et Black (1983) qui ont permis de montrer qu'une stimulation électrique prolongée de la cochlée ne présente pas de risques si le signal excitateur est de charge électrique équilibrée. Ces travaux ont permis l'essor de l'implant cochléaire actuel. Aujourd'hui, plus de 60 000 personnes sont implantées dans le monde.

Une différence de potentiel entre deux électrodes génère des courants électriques qui vont stimuler le nerf auditif. La membrane du nerf va se dépolariiser après injection du courant de manière similaire à un potentiel postsynaptique excitateur produit par une synapse cellule ciliée/nerf auditif saine (Frijns, 1995; Colombo &

Parkins, 1987). L'amplitude de cette dépolarisation est dépendante de la géométrie du courant et de l'état de la membrane (Frijns, 1995; Ranck, 1975). Si cette dépolarisation est d'amplitude suffisante, elle va se propager le long de la fibre jusqu'au noyau cochléaire (Frijns, 1995; Colombo & Parkins, 1987). De telles décharges sont pratiquement identiques aux potentiels d'action générés par une oreille saine et l'implanté cochléaire percevra des sons. L'activité neuronale sera fonction de la capacité du courant à atteindre les fibres nerveuses survivantes et à dépolariser la membrane. En général, les fibres proches de l'électrode active sont plus facilement excitées (van den Honert & Stypulkowski, 1987a; Ranck, 1975). Des impulsions de courant équilibrés en charge sont utilisées pour éviter que la sommation des charges n'endommage les tissus neuronaux (pour revue : Tykocinski et coll., 1995b), bien que les seuils pour la phase cathodique soient généralement plus bas que pour la phase anodique (Ranck, 1975; Hill, 1936). L'implant cochléaire d'Advanced Bionics utilisé dans ces travaux de thèse propose deux configurations de stimulation: monopolaire et bipolaire. La configuration de la stimulation électrique détermine en partie l'étendue de la dispersion spatiale dans la cochlée et le nombre de fibres nerveuses activées (Kral et coll., 1998 ; Spelman et coll., 1995). Dans la configuration monopolaire, l'électrode de référence est externe à la cochlée et sert de masse pour toutes les électrodes activées (Berliner et coll., 1985). Dans la configuration bipolaire, les électrodes actives et la référence sont intra-cochléaires et proches les unes des autres. La stimulation bipolaire présente une dispersion électrique plus faible que la stimulation monopolaire, elle est donc plus localisée (Van Den Honert & Stypulkowski, 1984, 1987).

2.2.2. Le codage du son

Une stratégie de codage est un algorithme particulier qui code le signal acoustique et détermine les électrodes à stimuler et la fréquence de stimulation. Les implants intracochléaires multi-électrodes permettent d'utiliser à la fois les théories spatiale et spatio-temporelle de codage de l'information auditives (Loizou, 1998). Les variations d'énergie acoustique de chaque plage fréquentielle vont piloter l'énergie électrique des électrodes correspondantes.

Le codage de la fréquence

Le premier implant cochléaire était constitué d'une seule électrode, le codage des caractéristiques de la parole étant limité aux aspects temporels d'un seul courant analogue ou impulsif (House & Berliner, 1982; Hochmair-Desoyer et coll., 1980). Seule l'enveloppe du signal acoustique était encodée. Le développement des implants multi-électrodes a rendu possible la stimulation de différentes populations de fibres nerveuses (par ex., Clark, 1987; Eddington, 1980), permettant de coder plus que l'enveloppe du signal et d'améliorer la perception de la parole (Gantz et coll., 1987). Les caractéristiques de la parole qui ont été jugées les plus importantes ensuite étaient les formants et les composants aigus (Clark, 1987). Comme décrit précédemment, le site d'excitation neurale et la périodicité de décharge des fibres changent tous deux en fonction de la fréquence du signal acoustique. Des études psychophysiques préliminaires sur les implants multi-électrodes (Clark, 1987) montrent que la fréquence perçue change que l'on fasse varier l'un ou l'autre. Les deux façons de coder la fréquence ont été implémentées dans les processeurs et les meilleures performances furent enregistrées avec les stratégies d'analyse spectrale (Clark et coll., 1995; McKay & McDermott, 1993; McKay et coll., 1991). La plupart des théories sur le codage de la fréquence sont cependant basées sur ces deux caractéristiques de l'activité du nerf auditif (pour revue : Delgutte, 1996).

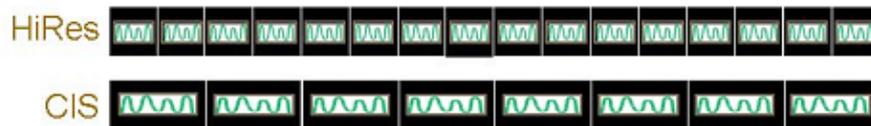
Décomposition en plusieurs bandes de fréquences

L'activation d'une électrode dépendra de la détection d'un pic d'énergie dans la plage fréquentielle qui lui est allouée. Ainsi, une première étape du traitement du signal consiste à numériser le signal et à effectuer dans la plupart des systèmes une transformée de Fourier rapide (FFT : Fast Fourier Transform) qui divise le signal en filtres fréquentiels qui seront distribués sur les électrodes (Figure 35).

Figure 35. Première étape dans le traitement du son par l'implant : décomposition en filtres fréquentiels. Le nombre de canaux varie en fonction du type de stratégie de codage (Stratégie HiRes : 16 canaux ; stratégie CIS : 8 canaux).



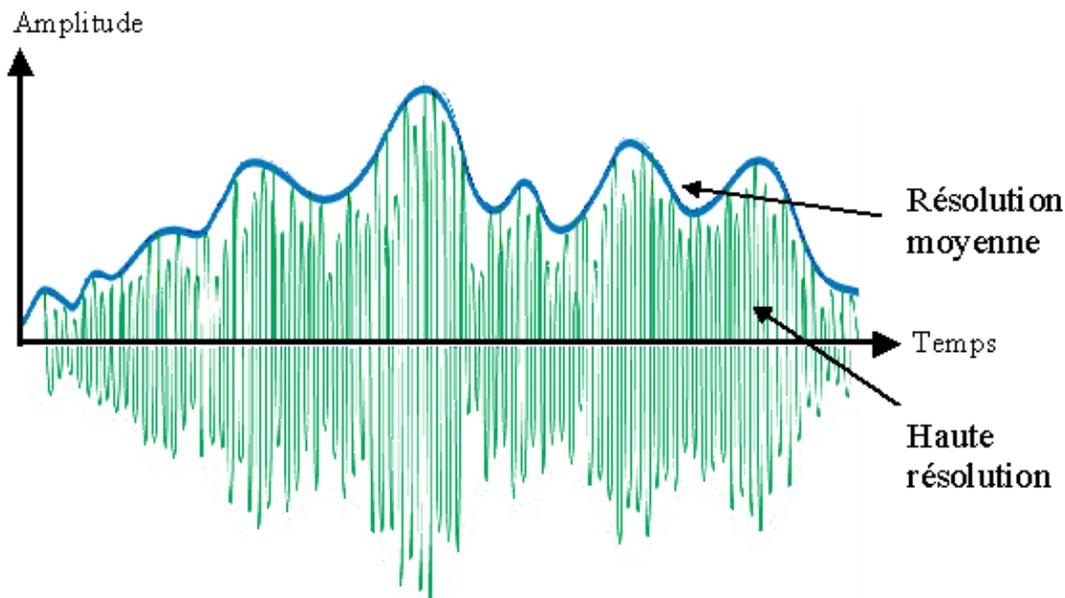
Le spectre fréquentiel est divisé en bandes de fréquence



Analyse temporelle de la forme de l'onde

L'information temporelle contenue dans l'enveloppe du signal est extraite (Figure 36). Les implants cochléaires actuels permettent une analyse des caractéristiques temporelles fines. De haute résolution, ils peuvent aujourd'hui suivre au plus près les variations d'amplitude de l'onde en fonction du temps.

Figure 36. Deuxième étape dans le traitement du son par l'implant : extraction des caractéristiques temporelles



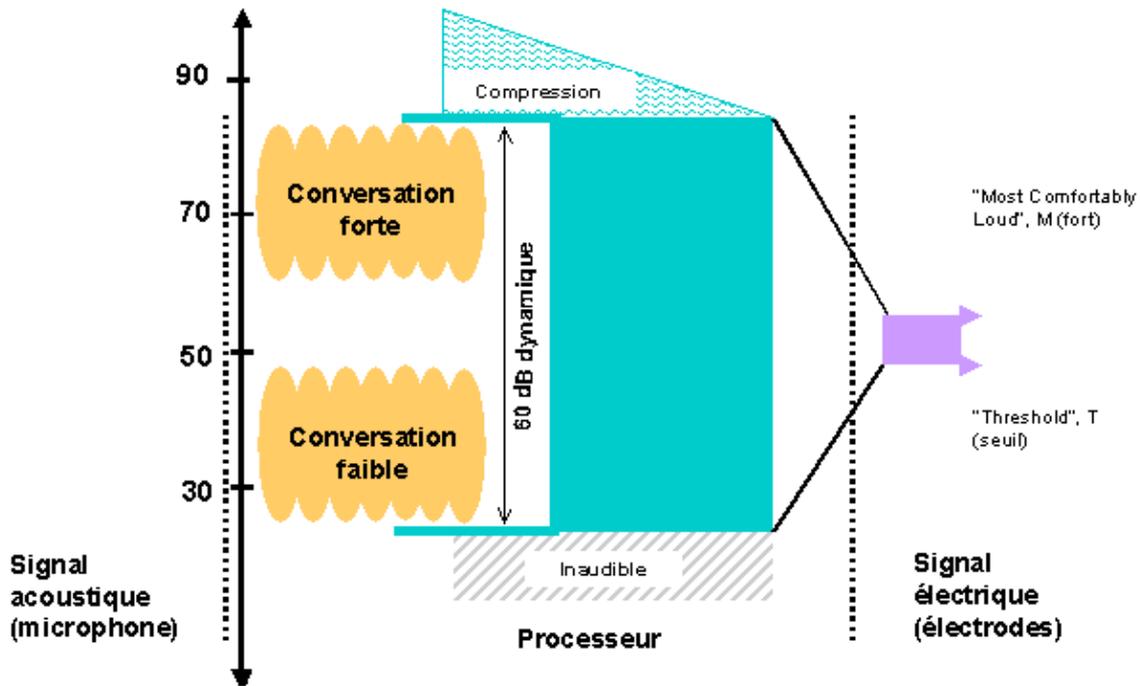
Codage de l'intensité

La plage dynamique

Les stimulations doivent ainsi apporter à chaque population de neurones une énergie compatible avec leur localisation tonotopique et leur densité. Cette énergie se situe entre un minimum et un maximum correspondant à une sensation liminaire (seuil T, threshold) et une sensation de confort (C ou M, most

confortable level). Pour chaque électrode, la dynamique acoustique d'entrée doit être comprimée et ajustée à la dynamique étroite de stimulation électrique cochléaire qui est généralement inférieure à 10 dB (Pfungst et coll., 1999) (Figure 37). La fonction de compression permettant le transfert de l'énergie acoustique en énergie électrique est logarithmique, ce qui permet de reproduire la fonction de transfert au niveau de la membrane basilaire de la cochlée (Leipp, 1977).

Figure 37. Troisième étape dans le traitement du son par l'implant : intégration du son dans la plage dynamique de chaque électrode.



Variation de la quantité de courant

La quantité de courant délivrée fait varier le degré d'excitation neurale, ce qui permet de coder l'intensité (Evans, 1981). Que ce soit en jouant sur l'amplitude de l'impulsion ou sa durée, un changement dans la perception de l'intensité est noté (Clark, 1987). McKay et McDermott (1997) montrent cependant que des changements de la largeur de l'impulsion peuvent engendrer des changements perceptifs autres que les changements de sonie. Clark et coll. (1997) rapportent en effet que les sujets à qui sont présentés des impulsions biphasiques, dont la largeur est comprise entre 25 et 250 µsec et dont les amplitudes sont équilibrées de manière à ce que l'intensité soit la même, estiment que les impulsions de 25 µsec paraissent plus aiguës.

La stimulation

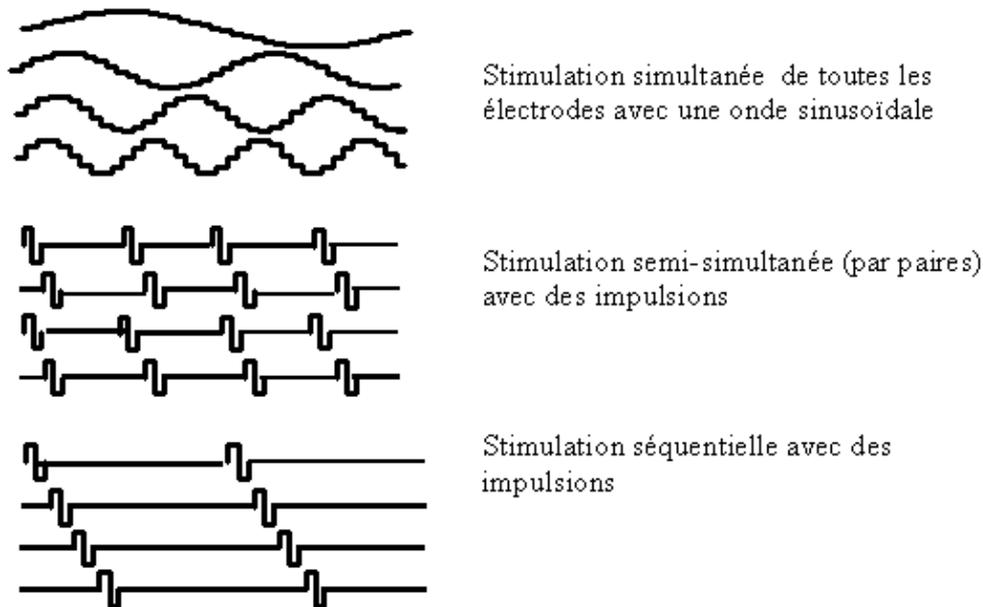
Les différents types de présentations

L'enveloppe de l'énergie de chaque filtre est ensuite, soit envoyée directement à chaque électrode sous forme analogique, soit modulée en train d'impulsions et aura alors une forme impulsive. Sous sa forme analogique, l'onde est continue et préserve la forme sinusoïdale de l'enveloppe du signal acoustique. Sous sa forme impulsive, le signal acoustique est converti en impulsions discrètes.

Les électrodes peuvent être ensuite activées de manière simultanée, partiellement simultanée ou de manière séquentielle (à des moments différents). Trop d'électrodes activées simultanément peuvent, par effet d'interaction électrique, diminuer le confort et la reconnaissance du message sonore (Clark, 1987; White et

coll., 1984; Eddington et coll., 1978). La stimulation séquentielle est donc souvent préférée, d'autant plus qu'elle permet de minimiser les interactions inter-électrodes. Ces différents types de stimulation sont schématisés sur la Figure 38.

Figure 38. Différents types de présentation de l'onde sonore sur les électrodes.



La fréquence de stimulation

À chaque stratégie est aussi attachée une fréquence de stimulation. La fréquence de stimulation est un facteur important pour la reconnaissance du langage et le confort auditif ressenti par un implanté (Loizou et coll., 2000). Le choix de la fréquence de stimulation dépend de la personne considérée (Skinner et coll., 2000 ; Holden et coll., 2002). Il est aujourd'hui possible de stimuler à des fréquences de stimulation plus élevées, ce qui a contribué à retranscrire les variations fines de l'amplitude du son en fonction du temps et à améliorer la perception de la parole (par ex., Wilson et coll., 1991). Par contre, si la personne ne peut assimiler ces variations fines, l'effet peut être délétère.

2.2.3. Exemples de stratégies de codage

L'implant cochléaire utilisé dans nos travaux propose trois types de stratégies de codage : CIS (Continuous Interleaved Sampling), SAS (Simultaneous Analogic Stimulation) et HiRes (High Resolution). Le principe de stimulation de ces stratégies est représenté schématiquement sur la Figure 39. SAS est en mode bipolaire et CIS et HiRes sont en mode monopolaire. Avec CIS, une électrode sur les deux électrodes contenues dans chaque canal est stimulée (soit les électrodes paires, soit les électrodes impaires de chaque canal), la masse étant sur le boîtier de l'implant. Avec HiRes, toutes les électrodes sont stimulées.

La stratégie CIS

Cette stratégie a été développée au Research Triangle Institute (Wilson et coll., 1991). Dans la stratégie CIS, des trains d'impulsions bi-phasiques sont délivrés avec une fréquence constante élevée dans le but de transmettre les variations rapides de l'enveloppe temporelle contenues dans le signal de parole. Les électrodes sont stimulées à des instants légèrement différents selon le principe de la stimulation séquentielle (non-simultanée) ce qui permet de minimiser les interactions inter-électrodes.

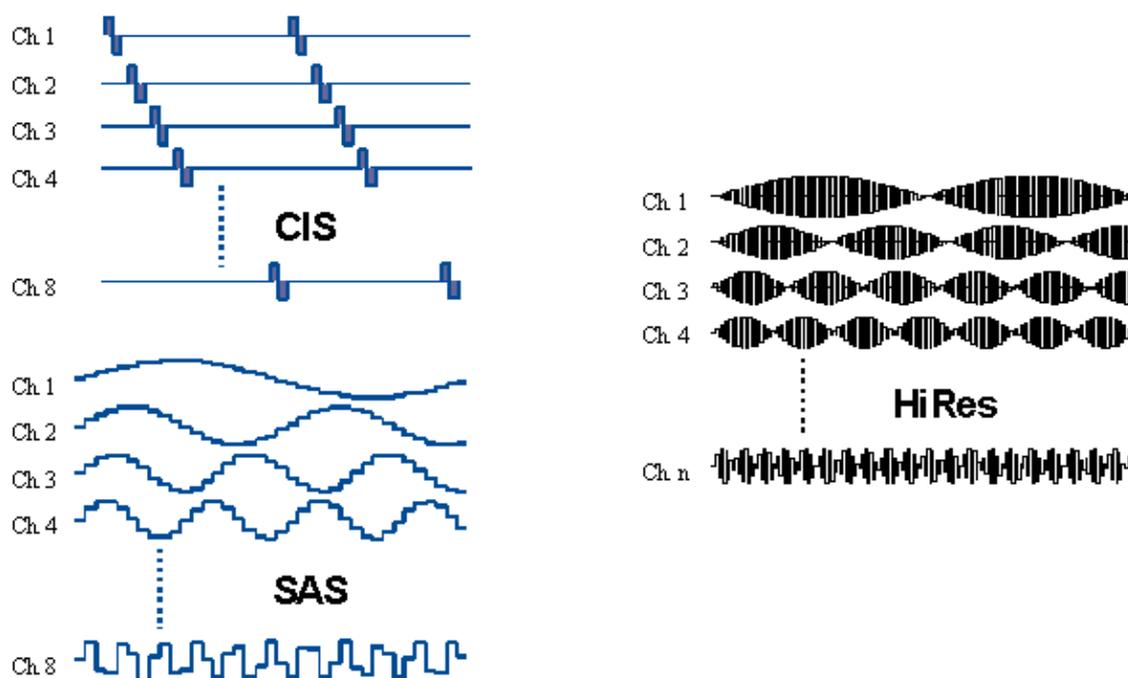
La stratégie SAS

La stratégie SAS consiste à digitaliser les ondes analogiques puis à les reconvertir en ondes analogiques qui seront transmises simultanément aux paires d'électrodes (Eddington, 1980 ; Hochmair-Desoyer et coll., 1983 ; Merzenich et coll., 1984). Elle permet une bonne retranscription des fluctuations temporelles du signal (Zimmerman-Phillips & Murad, 1999) ce qui est important pour la perception de la parole mais également celle de la musique et la localisation des sons (Smith et coll., 2002). Cette stratégie présente cependant le désavantage d'augmenter les interactions de champ électrique entre les électrodes (Eddington et coll., 1978 ; Shannon, 1983b ; Hartmann & Klinke, 1989 ; Favre & Pelizzone, 1993 ; de Balthasar et coll., 2003).

La stratégie HiRes

Avec la stratégie HiRes, la présentation de la stimulation est séquentielle et le nombre de canaux est plus élevé. Cela permet une plus grande résolution spectrale (Friesen et coll., 2001). La fréquence de stimulation est particulièrement élevée ce qui présente l'avantage de préserver la nature stochastique de l'activité neurale, d'augmenter la plage dynamique (Rubinstein et coll., 1999) et de respecter les caractéristiques temporelles fines du signal (Rosen, 1992). Il existe deux types de stratégies HiRes : HiRes-P qui permet la stimulation simultanée d'une paire d'électrodes et HiRes-S qui stimule les électrodes en séquence.

Figure 39. Représentation schématique des différents modes de stimulation utilisés par les stratégies de l'implant cochléaire d'Advanced Bionics. Avec le CII, les trois stratégies peuvent être codées alors qu'avec le 90K, seule HiRes est codée.



3. La réhabilitation auditive par l'implant cochléaire

3.1. La perception de l'intensité

Chez l'implanté cochléaire, la dynamique est de 2 à 20 dB (Bilger, 1977 ; Fourcin et coll., 1979) et le nombre d'intensités discriminées pour une fréquence donnée est de 5 à 50 alors que chez le normo-entendant la dynamique est plus élevée (de 100 à 120 dB) (Moore, 1997) et le nombre de pas en intensité aussi (environ 150) (Pfungst et coll., 1983 ; Shannon, 1983 ; Pfingst et coll., 1991 ; Nelson et coll., 1996). Cela pourrait

s'expliquer par le fait que le codage de l'intensité de stimulation par le nombre de potentiels d'action par seconde semble être le seul moyen utilisé lorsque la stimulation est électrique. La forte synchronisation produite par la stimulation électrique augmenterait les pentes des courbes représentant les taux de décharge en fonction de l'intensité de stimulation.

3.2. La perception de la fréquence

Chez les patients implantés cochléaires, la tonie liée à la tonotopie est essentiellement fonction de la zone du modiolus (ganglion spiral) stimulée (Cohen et coll., 1996). Elle dépend de la localisation des électrodes dans la cochlée (Chen et coll., 1999), du mode de stimulation (par exemple : Frijns et coll., 1995), de la largeur de l'impulsion (Aronson et coll., 1994), et de l'étiologie (Rattay, 1990). Le fait que la tonotopie ganglionnaire soit différente de la tonotopie cochléaire permet d'obtenir une perception de la tonie grave pour les électrodes situées dès la fin du premier tour de cochlée (Blamey et coll., 1996). Certains auteurs (Black & Clark, 1980 ; Merzenich & White, 1979 ; Clark et coll., 1988) trouvent une bonne préservation de la tonotopie du colliculus inférieur en fonction de la zone de cochlée stimulée électriquement. Les zones de la cochlée stimulées par les différentes électrodes ne sont pas totalement indépendantes les unes des autres (Shannon, 1983). Cette interaction entre canaux a des effets sur la discrimination de tonie (Mc Dermott & Mc Kay, 1994 ; Busby et coll., 1996). Ce phénomène fait l'objet d'une étude dans cette thèse. Il est décrit en détail dans le chapitre 3.

Le codage fréquentiel temporel semble pouvoir être préservé par l'implant cochléaire jusqu'à une certaine fréquence qui diffère selon les études et les personnes. Bilger (1977) et Fourcin et coll. (1979) montrent que les personnes implantées ont peu de capacité à détecter les changements de périodicité de l'onde électrique appliquée à une seule électrode. Cela pourrait s'expliquer par le fait qu'il y a souvent discordance entre les informations spatiales et temporelles (Oxenham et coll., 2003). Par exemple, un signal avec une fréquence de répétition de 500 Hz peut être délivré à une place qui serait normalement spécifique d'une fréquence de 1000 Hz. Il se peut que le système auditif ait besoin d'une correspondance entre les deux types de codage pour extraire l'information précise sur la fréquence (Evans, 1978) même si d'après certains auteurs comme Eddington et coll. (1978b), il existe un compromis entre les deux types de codage. Les résultats sont cependant contradictoires car certaines études montrent que la perception deviendrait plus aigüe lorsque la fréquence de répétition augmente jusqu'à 300 Hz (Eddington et coll., 1978a,b, 1980 ; Tong et coll., 1979, 1980, 1983b, 1985; Pfingst, 1988 ; Zeng, 2002). D'autres études montrent des variations fines de la tonie de 100 à 500 Hz (Shannon, 1983 ; Tong & Clark, 1985), voire même au-delà de 1000 Hz (Simmons, 1966 ; Dorman et coll., 1990, 1996). Cela pourrait s'expliquer par une meilleure synchronisation et une meilleure préservation du « phase locking » (Javel et coll., 1987; van den Honert & Stypulkowski, 1987b; van den Honert & Stypulkowski, 1984). Les expériences chez l'animal montrent en effet que le phase locking en réponse à une stimulation électrique est très précis (Kiang & Moxon, 1972 ; Javel & Shepherd, 2000).

Une étude de Fearn et al . (1999) montre que pour les fréquences de répétition faibles, à la fois les aspects temporels et spatiaux sont importants et que la perception de la tonie augmente avec le nombre d'impulsions par seconde de manière logarithmique. Pour les fréquences de répétition supérieures à 400 pulses par secondes (pps), la fréquence de répétition aurait relativement peu d'effet et la tonie varierait avec la position en diminuant vers l'apex de la cochlée. L'intensité de stimulation peut également modifier la perception de la fréquence d'un son (Townshend et coll., 1987).

3.3. La perception de la parole

3.3.1. Selon les caractéristiques de la stimulation

Certains paramètres du codage et du réglage sont connus pour avoir une influence sur la perception de la parole chez l'implanté cochléaire. Ils incluent le nombre de canaux, la dynamique, la fréquence de stimulation et le mode de stimulation. La distribution des fréquences codées par les différentes électrodes du faisceau est également un paramètre important (Friesen et coll., 1999 ; Fu & Shannon, 1999a,b, 2002 ; Faulkner et coll.,

2002 ; Baskendt & Shannon, 2003, 2004).

Influence du nombre de canaux

Dorman & Loizou (1996) et Dorman et coll. (1999) montrent que la stimulation électrique de la cochlée est capable de reproduire l'information acoustique avec six à huit canaux. Faulkner et coll. (2000a) suggèrent que plus de huit canaux sont nécessaires quand la parole est présentée dans le bruit. Le nombre de canaux serait ainsi positivement corrélé à la perception de la parole. Fishman et coll. (1997) ont montré que la perception est la plus mauvaise avec un seul canal et qu'il y a une très nette amélioration lorsque l'on augmente jusqu'à quatre canaux, mais qu'il n'y aurait plus de différence quand on passe à sept, dix ou vingt canaux. Il semblerait cependant que le nombre de canaux devrait être établi individuellement surtout pour les stratégies utilisant des fréquences rapides de stimulation (Frijns et coll., 2003).

Influence du champ dynamique

Il est aussi supposé qu'une dynamique de 45 dB est nécessaire pour une reconnaissance optimale de la parole (Cosendai & Pelizzone, 2001). La diminution de la dynamique entraîne une moins bonne perception de la parole (Burian et coll., 1987 ; Kuk et coll., 1990 ; Blamey et coll., 1992 ; Shiroma et coll., 1992 ; Collins et coll., 1994 ; Zeng & Galvin, 1999a), ce qui pourrait s'expliquer par le fait que la dynamique est corrélée à la proportion de neurones présents (Pfungst & Sutton, 1983 ; Kawano et coll., 1998).

Influence de la fréquence de stimulation

La fréquence de stimulation jouerait également un rôle important sur la qualité du son bien que les résultats concernant la perception de la parole soient contradictoires. Loizou & Poroy (1999) ont trouvé une meilleure perception de la parole en stimulant avec une fréquence de 2100 pps/canal par rapport à 800 pps/canal. Par contre, Vandali et coll. (2000) n'ont pas trouvé de différence lorsqu'ils stimulaient avec 250 et 1615 pps/canal. D'après Frijns et coll. (2003), on observe une amélioration de la perception si l'on détermine au préalable le nombre d'électrode optimal pour chaque sujet.

Influence de la configuration

Le mode de stimulation, c'est-à-dire la configuration des électrodes (en général mono- ou bipolaire) pourrait être un facteur important pour la perception de la parole. Il semblerait en effet que ce paramètre participe à déterminer le degré d'interaction entre les électrodes, ce qui influencerait la perception de la parole (Boëx et coll., 2003b). Dorman et coll. (1994) ont en effet trouvé une corrélation entre la discrimination de fréquence et la perception de la parole (voir aussi : Nelson et coll., 1995 ; Collins et coll., 1997 ; Chatterjee & Shannon, 1998 ; Throckmorton & Collins, 1999 ; Busby et coll., 2000 ; Henry et coll., 2000 ; Dawson et coll., 2000 (chez les enfants) ; Lenarz et coll., 2002). Dans l'étude de Zwolan et coll. (1997) qui montre que perception de la parole et discrimination d'électrodes ne sont pas liées, les scores sont améliorés quand les électrodes qui ne peuvent être discriminées sont exclues du programme. Cependant, l'étude électrophysiologique de Hughes & Abbas (2006) montre que la perception de la parole n'est pas meilleure chez les sujets qui arrivent à mieux discriminer les électrodes. La relation entre la faculté à discriminer les électrodes et celle à percevoir la parole n'est donc pas établie de manière claire.

L'influence même de la configuration sur le « bavage » des électrodes est très discutée. Certaines études psychoacoustiques (Henry et coll., 2000) montrent que le mode de stimulation bipolaire, susceptible de diminuer les interactions entre électrodes, permet de mieux discriminer les électrodes, alors que Morris & Pfungst (2000) montrent que la configuration n'a pas d'effet sur la discrimination des électrodes. Il se pourrait que le choix de la configuration n'ait pas d'impact sur les interactions entre électrodes lors du réglage car les utilisateurs ajusteraient les niveaux de manière à entendre la même intensité dans les deux cas. La taille de la population neurale activée serait alors la même quelque soit la configuration (Morris & Pfungst, 1999). Les

seuils de détection sont en effet plus élevés pour une configuration bipolaire que pour une configuration monopolaire (Shannon, 1983a ; Hartmann & Klinke, 1989 ; Busby et coll., 1994 ; Pfingst et coll., 1995 ; Boëx et coll., 2003a).

Plusieurs études ont même montré que les sujets ont une meilleure perception de la parole avec des configurations larges (Lehnhardt et coll., 1992 ; von Wallenberg et coll., 1995 ; Pfingst et coll., 1997, 2001 ; Kileny et coll., 1998), et préfèrent la configuration monopolaire à la configuration bipolaire (Zwolan et coll., 1996). Il se peut que des stimulations plus larges excitent une population neuronale plus importante et qu'il y ait une représentation de l'information plus robuste. Par ailleurs, les travaux récents de Kwon et van den Honert (2006) montrent que la configuration bipolaire n'entraîne pas forcément un champ de courant plus étroit que la configuration monopolaire lorsque l'intensité est la même. Ils montrent également que le champ généré par une stimulation bipolaire est beaucoup plus variable selon les électrodes. Cela suggère qu'avec cette configuration le pattern d'activation est plus influencé par les irrégularités anatomiques et neurales. Il se peut donc qu'avec une configuration large, la perception soit moins influencée par le degré de dégénérescence des fibres nerveuses. Cela expliquerait pourquoi la discrimination fréquentielle est plus difficile avec une stimulation bipolaire dans certaines études (Pfingst et coll., 1997)

Il faut en effet noter que le bénéfice que le sujet peut retirer de l'implant ne dépend pas uniquement du réglage et va dépendre également de paramètres qui lui sont très personnels, tels que les caractéristiques de sa surdité et son âge. Les caractéristiques de stimulation et celles de la personne implantée peuvent aussi interagir puisque Busby et coll. (2000) montrent que la capacité à discriminer les électrodes est liée à l'âge à l'implantation et à la durée de la privation. Les sujets sourds pré-linguaux auront ainsi plus de difficultés à discriminer les électrodes que les sujets post-linguaux (Eddington et coll., 1978 ; Busby et coll., 1992 ; Tong et coll., 1988 ; Tong & Clark, 1985). Il a également été montré que le pattern de la stimulation neurale autour d'une électrode est plus large lorsque les seuils psychophysiques T sont plus élevés (Abbas et coll., 2004), ce qui pourrait être lié à une survie neurale plus faible ou encore à la présence de « zones mortes », c'est-à-dire des régions sans cellules ciliées comme le montrent les travaux de Moore chez les malentendants (Moore & Alcantara, 2001 ; Moore et coll., 2000).

3.3.2. Selon les caractéristiques de la personne implantée

L'adaptation à l'implant est souvent facile. Dès la première semaine d'utilisation, le sujet adulte implanté peut percevoir le langage sans qu'une réhabilitation spécialisée soit indispensable. Cependant, de meilleurs résultats sont souvent obtenus lorsque la personne suit des séances d'orthophonie et d'entraînement (Tyler et coll., 1986). Le bénéfice que la personne va retirer de son implant va beaucoup évoluer dans les premiers mois après l'implantation. Chez l'adulte, la perception de la parole juste après implantation est en effet à peu près de moitié ce qui sera finalement obtenu (Tyler & Summerfield, 1996). La plus grande partie de l'amélioration se produit dans les neuf premiers mois après implantation, particulièrement s'il y a de l'entraînement auditif intensif (Gray et coll., 1995). Cependant, en moyenne, la reconnaissance de la parole s'améliorera jusque dans les 18-30 mois après implantation chez l'adulte (Tyler et coll., 1997).

Les implantés cochléaires présentent une grande variabilité interindividuelle dans leurs performances auditives, en particulier en terme de perception de la parole sans que l'on sache vraiment pourquoi (Summerfield & Marshall, 1995). Certaines personnes pourront communiquer par téléphone tandis que d'autres sont seulement capables de détecter des signaux sonores. Par ailleurs, il est supposé que la performance avec un implant est fortement associée aux capacités de traitement auditif de la personne et à l'intégrité du système auditif depuis le nerf auditif jusqu'au cortex (Kraus et coll., 1998 ; Ponton et coll., 1996a,b). Il apparaît aussi qu'une courte durée de surdité profonde et la présence de reliquats auditifs soient deux facteurs prédictifs majeurs de bons résultats (Blamey et coll., 1996 ; Van Dijk et coll., 1999). D'autres facteurs tels que le nombre de cellules survivantes du ganglion spiral, l'étiologie de la surdité et la durée d'utilisation de l'implant sont aussi associés à des changements de performances auditives (Fayad et coll., 1991 ; Blamey, 1997 ; Battmer et coll., 1995 ; Waltzman et coll., 1995 ; Kim et coll., 2000 ; Kelly et al,

2005).

L'âge à l'implantation est également un paramètre très important à prendre en compte. La réhabilitation d'une personne sourde post-linguale est, en général, plus simple que dans le cas de surdités pré-linguales. En effet, ces personnes peuvent avoir recours à leur mémoire auditive pour établir une relation entre les nouvelles sensations auditives et l'audition perdue. Les adultes sourds sévères à profonds peuvent atteindre des niveaux perceptifs moyens de mots de 14 à 50 % et de 40 à 90 % pour des phrases sans aide de la lecture labiale et en liste ouverte. Les performances sont également meilleures lorsque la surdité a été plus courte chez les enfants (Staller et coll., 1991). Chez un enfant sourd congénital ou pré-lingual, le problème se pose différemment. L'enfant doit apprendre à mettre du sens sur les nouvelles informations sonores qu'il reçoit. La réhabilitation se fait alors durant plusieurs années d'orthophonie et requiert une exposition continue à l'oralisme. Il est indispensable que l'enfant soit en contact avec d'autres enfants entendants pour développer une bonne adaptation. Il pourra, dans la plupart des cas, suivre une scolarité ordinaire avec soutien pédagogique, si nécessaire. Il existe une grande variabilité entre les enfants utilisateurs d'un implant cochléaire, ce qui reste un enjeu pour les chercheurs dans ce domaine.

4. Exploration fonctionnelle électrophysiologique dans le cadre de l'implantation

Plusieurs méthodes peuvent être utilisées pour étudier le fonctionnement cérébral chez l'implanté cochléaire (pour revue : Truy, 1999) : il peut s'agir de la tomographie à émission de positons (TEP) comme dans Ito et coll. (1990), de la Tomographie par Emission de Simple Photons (TSEP) comme dans Parving et coll. (1995) ou encore de l'Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle (f-IRM) comme dans Seghier et coll. (2005).

Nous allons nous intéresser plus particulièrement à l'exploration électrophysiologique qui permet également une investigation des voies auditives et est beaucoup utilisée en clinique. Bien que la résolution spatiale de cette technique ne soit pas aussi précise que celle de l'IRM ou de la PET, les potentiels évoqués permettent de suivre le décours temporel du traitement de l'information avec une précision de l'ordre de la milliseconde fournissant une mesure chronométrique pour les processus perceptifs et/ou cognitifs. La connaissance du fonctionnement cérébral ne se caractérise pas seulement par l'identification des structures activées mais également par la dynamique d'activation de ces structures. Les potentiels évoqués présentant par ailleurs l'avantage de ne pas être invasifs et de pouvoir être utilisés chez les personnes porteuses d'un implant cochléaire, nous avons utilisé cette technique dans nos études.

4.1. Les potentiels

Les réponses évoquées auditives sont des potentiels électriques de très faibles voltages enregistrés sur le scalp. Les potentiels évoqués auditifs (PEA) perceptifs, dit exogènes car dépendants des caractéristiques du stimulus, sont divisés en trois domaines temporels : les potentiels évoqués auditifs précoces (PEAP), de latence moyenne (PEALM), et tardive (PEAT) (Picton et coll., 1974). La Figure 40 illustre les potentiels évoqués auditifs entre 0 et 200 ms. Il existe également des potentiels évoqués de latence tardive d'ordre cognitif, dit endogènes car associés à des événements internes, qui peuvent être utilisés pour évaluer la discrimination tonale et verbale, les modalités sémantique et syntaxique, l'attention et la cognition (Kraus & McGee, 1994). Ces potentiels cognitifs comprennent la négativité de discordance (ou Mismatch Negativity, MMN), qui apparaît dans les 100-200 ms en réponse à des stimuli différents chez le sujet passif. Ils comprennent aussi les potentiels cognitifs attentionnels (P300), une positivité qui apparaît environ 300 ms après le début de la stimulation alors que le sujet doit rechercher les stimuli rares dans un paradigme « oddball » (Näätänen, 2000 ; Picton et coll., 2000). Nous nous contenterons de décrire ici les potentiels perceptifs qui sont utilisés dans nos études, à savoir les PEAPs et les PEATs.

du lobe frontal, le noyau ventrolatéral du thalamus et la formation réticulée (Celesia, 1976 ; Velasco & Velasco, 1986 ; Richer et coll., 1989 ; Velasco et coll., 1989).

L'onde P1

La première onde des potentiels auditifs tardifs est P1. Elle est positive au vertex et apparaît environ 50 ms après le début de la stimulation. La réponse P1 est générée par des sources auditives thalamiques et corticales (Erwin & Buchwald, 1987 ; Liegois-Chauvel et coll., 1994 ; McGee & Kraus, 1996).

L'onde N1

La deuxième onde de ce complexe, N1, correspond à une déflexion négative qui culmine au vertex entre 70 et 130 ms après le début de la stimulation. Elle serait caractérisée par un générateur neuronal bilatéral, d'orientation tangentielle au scalp, situé au niveau de la scissure de Sylvius dans le plan supratemporal (Vaughan & Ritter, 1970; Peronnet et coll., 1974; Farrell et coll., 1980 ; Hari et coll., 1980; Perrin et coll., 1987 ; Giard et coll., 1988; Lu et coll., 1992; Picton et coll., 1999). Ces générateurs du plan supratemporal produisent une négativité maximale en fronto-central (McCallum & Curry, 1980). D'autres sources ont été identifiées dans les cortex pariétal et frontal (Alcaini et coll., 1994; Giard et coll., 1994; Knight et coll., 1980; Picton et coll., 1999). L'ensemble de ces sources servirait à la détection inconsciente des sons (Näätänen, 1990).

Il existerait également des sources supplémentaires possédant une orientation plus radiale (Hari et coll., 1982) et qui correspondraient à l'activité des aires associatives du cortex latéral (Scherg & von Cramon, 1985, 1986). L'onde est alors maximale au vertex. Elle représenterait l'activité impliquée dans l'orientation des sons (Escera et coll., 2000; Näätänen, 1990), la facilitation du traitement du son (Näätänen & Picton, 1987), et l'intégration sensorimotrice (Giard et coll., 1994; Näätänen & Picton, 1987). Plusieurs aires cérébrales, incluant la formation thalamoréticulaire (Velasco & Velasco, 1986; Velasco et coll., 1985), les cortex supratemporal (Woods, 1995) et préfrontal (Alcaini et coll., 1994), et le cingulus (Giard et coll., 1994) ont également été proposés comme participant éventuellement à la génération des sous-composants de l'onde N1.

Näätänen et Picton ont décrit en 1987 trois composantes typiques de l'onde N1. La première composante est fronto-centrale. Elle a une latence entre 90 et 110 ms et est générée par une source orientée verticalement dans le plan supratemporal. La seconde composante est biphasique avec un pic positif à 100 ms et un pic négatif à 150 ms et elle est générée dans la partie latérale du gyrus temporal supérieur. Elle est enregistrée sur les aires temporales et prend l'appellation de complexe T avec la composante positive nommée Ta et la composante négative nommée Tb (Wolpaw & Penry, 1975). La troisième composante est une onde négative sur le vertex de 100 ms de latence. La genèse de cette composante par le système thalamo-réticulaire aspécifique, qui se projette directement sur le cortex pré-moteur frontal, laisse supposer que cette composante induit une excitation générale et transitoire d'un réseau neural facilitant la détection du stimulus, l'analyse et la genèse d'une réponse.

D'autres auteurs (McCallum & Curry, 1980) ont identifié trois pics différents, caractérisés par leur latence d'apparition et leur topographie autour de 100 ms : N1a (80-85 ms de latence) et N1c (140-160 ms) enregistrés au niveau temporal, N1b (120-130 ms) enregistré au niveau fronto-central.

L'onde P2

L'onde P2 est décrite comme une large positivité centrale dont la latence est comprise entre 150 et 220 ms. Plusieurs travaux font état d'une origine de l'onde P2 en dehors du lobe temporal. Cette onde reflèterait au moins partiellement la sortie auditive provenant de la substance réticulée mésencéphalique qui a une réponse polysensorielle (Rif et coll., 1991 ; Woods et coll., 1993 ; Fischer et coll., 1995). Les générateurs seraient en partie localisés dans le planum temporale et dans l'aire 22 de Brodmann (décrite plus bas).

Le complexe N1-P2 est dépendant des stimuli auditifs exogènes. Bien que N1 et P2 varient souvent de la même manière, des différences existent (pour revue : Crowley & Colrain, 2004). L'amplitude de N1 et P2 augmente avec l'intensité avec un plateau au-delà de 70 dB pour N1 tandis que l'augmentation d'amplitude de P2 se poursuit (Adler & Adler, 1989). Les latences augmentent aussi quand le son est moins fort (Stufflebeam et coll., 1998 pour la N1m). Les amplitudes (par ex., Picton et coll., 1978 ; Pantev et coll., 1995, Crottaz-Herbette & Ragot, 2000), latences (Jacobson et coll., 1992 ; Alain et coll., 1997 ; Stufflebeam et coll., 1998 ; Mäkelä et coll., 2002) et/ou topographies (Bertrand et coll., 1991 ; Verkindt et coll., 1995) de ce complexe (ou de son équivalent magnétique) sont également fréquence-dépendants. Cette organisation tonotopique est décrite dans le second paragraphe.

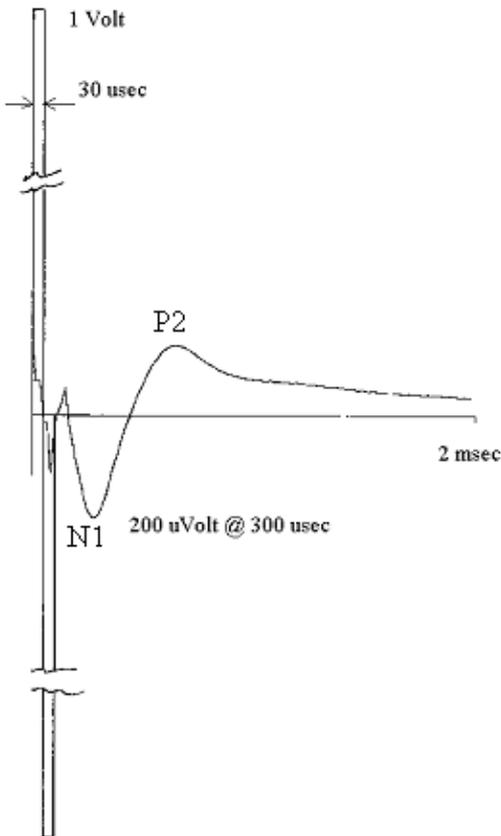
4.2. Rappels méthodologiques sur l'électrophysiologie

4.2.1. L'Imagerie de la Réponse Neurale (Neural Response Imaging, NRI)

Potentiel d'Action Composite Electrique (ECAP)

L'onde I des potentiels évoqués du tronc cérébral est masquée par un artefact de stimulation lorsque la stimulation est électrique. Un système qui a vu le jour dans les années 1990 a par conséquent été incorporé dans les implants cochléaires suite aux travaux de Brown C.J. et Abbas P.J. pour contourner ce problème et enregistrer les ECAPs ou Potentiels d'Action Composites Electriques (Figure 41). Un potentiel d'action composite est formé par l'ensemble des réponses individuelles de chaque neurone cochléaire stimulé. Après stimulation, ces neurones déchargent de façon plus ou moins synchrone un potentiel d'action qui va être propagé le long du nerf auditif. Le potentiel d'action composite est généralement formé de deux pics représentant les réponses axonales et dendritiques des neurones (Stypulkowski & van den Honert, 1984). La latence du pic négatif que l'on appelle souvent N1 est comprise entre 200 et 500 μ s. A forte intensité de stimulation, N1 est suivi d'un pic positif moins robuste, P2. La durée totale d'un potentiel d'action est de l'ordre de 2 ms. L'amplitude de la réponse semble être proportionnelle au nombre de fibres auditives qui répondent (Shepherd & Javel, 1997). Chez la gerbille, les caractéristiques de l'onde N1 (amplitude, latence et leur fonction) sont semblables à celles de l'onde I des PEEPs (Burkard et coll., 1993).

Figure 41. Potentiel d'action composite électrique (ECAP)



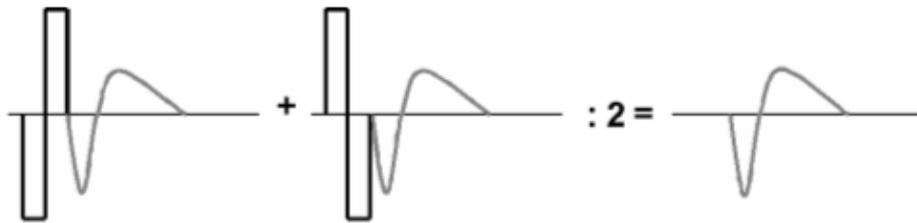
Extraction de la réponse neurale

Chaque marque d'implant a son propre outil. Chez Advanced Bionics, la Neural Response Imaging ou NRI fut introduite en 2001 dans le logiciel clinique SoundWave. La principale difficulté lors du développement de ce type de système fût d'arriver à supprimer l'artefact de stimulation de la réponse du nerf auditif. En effet, l'amplitude d'un potentiel d'action composite délivré par le nerf auditif est de l'ordre de quelques dizaines de micro Volt (μV), alors que la tension de stimulation est de l'ordre du millivolt (mV). Il y a donc un facteur 1000 entre l'artefact de stimulation et le signal à enregistrer. Plusieurs méthodes de réduction de l'artefact existent, dont la technique de la polarité alternée et la « méthode de soustraction »

Technique de la polarité alternée

Cette technique est implémentée dans SoundWave et BEDCS (Bionic Ear Data Collection System), logiciel de recherche d'Advanced Bionics. Pour des raisons de sécurité liées à la survie des tissus nerveux cochléaires, les impulsions électriques sont bi-phasiques et de charge électrique équilibrée. La non conservation de la charge électrique lors de la stimulation entraînerait des complications au fil du temps comme la dégénérescence des tissus (Shepherd et coll., 1991). Cette méthode consiste à exciter le nerf avec une impulsion dont la première phase est positive suivit d'une impulsion de polarité inversée (la première phase est négative) de même intensité. Les artefacts électriques ayant même intensité mais étant de signes opposés, on pourra alors les éliminer par moyennage. Cette méthode aussi appelée « des impulsions alternées » est cependant parfois critiquée car la réponse du nerf auditif à une impulsion positive serait différente de celle à une impulsion négative. La latence de la réponse serait en effet fonction de la polarité (Miller et coll., 1998 ; Miller et coll., 2001). La réponse est cependant plus robuste avec cette technique qui présente aussi l'avantage d'être plus rapide que la méthode de soustraction.

Figure 42. Méthode d'atténuation de l'artefact de stimulation utilisé dans SoundWave et BEDCS: l'approche de la polarité alternée.

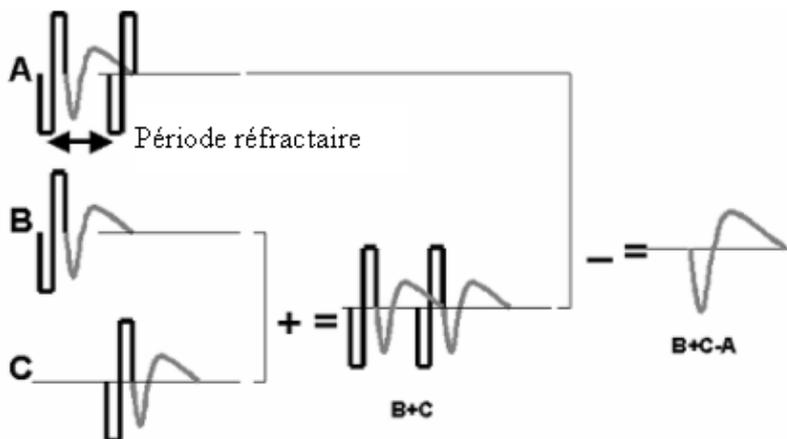


Phase anodique en premier Phase cathodique en premier

Méthode de soustraction

La « méthode de soustraction » ou « approche masqueur-sonde » utilise les propriétés réfractaires du nerf auditif (Charlet de Sauvage et coll., 1983 ; avec l’implant : Abbas et coll., 1999 ; Lai & Dillier, 2000) ; elle est également disponible avec le logiciel BEDCS. Son principe est le suivant (Figure 43) : on envoie une séquence A contenant un signal excitateur masqueur suivi d’un signal sonde. Si la durée entre le masqueur et la sonde est égale ou inférieure à la période réfractaire absolue du nerf, celui-ci ne répondra pas à l’excitation de la sonde. Le signal enregistré ne contiendra alors que l’artefact de stimulation par la sonde et un résidu de l’artefact de stimulation par le masqueur. On stimule ensuite le nerf avec un signal sonde (séquence B), ce qui permet d’enregistrer la réponse électrique du nerf auditif et l’artefact électrique de stimulation, et un masqueur (séquence C) afin d’obtenir une copie du résidu de l’artefact de stimulation lié au masqueur contenu dans la séquence A. Les sondes et masqueurs des séquences B et C sont identiques à ceux qui ont été utilisés pour la séquence A. En soustrayant les signaux des séquences B et C au signal obtenu en A, on élimine donc l’artefact généré par la sonde et le masqueur et on obtient ainsi la réponse du nerf auditif.

Figure 43. Méthode d’atténuation de l’artefact de stimulation qui peut être utilisé avec le logiciel BEDCS : l’approche masqueur-sonde

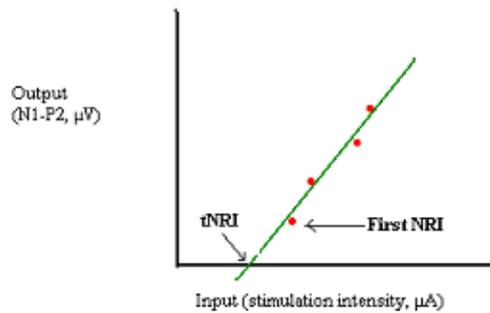


Deux types de mesures NRI

Fonction de croissance

La stimulation est générée par une électrode et les ECAPs sont mesurés par une électrode localisée deux sites plus loin du côté apical sur le faisceau de l’implant (sauf à l’apex où les mesures sont plus basales). SoundWave va ensuite reporter automatiquement l’amplitude de la NRI (sortie) en fonction de l’intensité de stimulation (entrée) ce qui permet d’obtenir la fonction de croissance, ou fonction entré-sortie. Une droite de régression va permettre de calculer par extrapolation le tNRI (« threshold NRI ») qui correspond à l’intensité où l’amplitude N1-P2 est nulle. Une autre mesure NRI, seuil visuel ou “First NRI” correspond à l’intensité de stimulation minimale pour laquelle l’amplitude de N1-P2 est comprise entre 20 et 50 μV . La pente de la fonction de croissance est un indicateur du nombre de neurones impliqués dans la réponse neurale (Hall, 1990). Plus la pente est grande, plus le nombre de neurones participant à la réponse neurale est important.

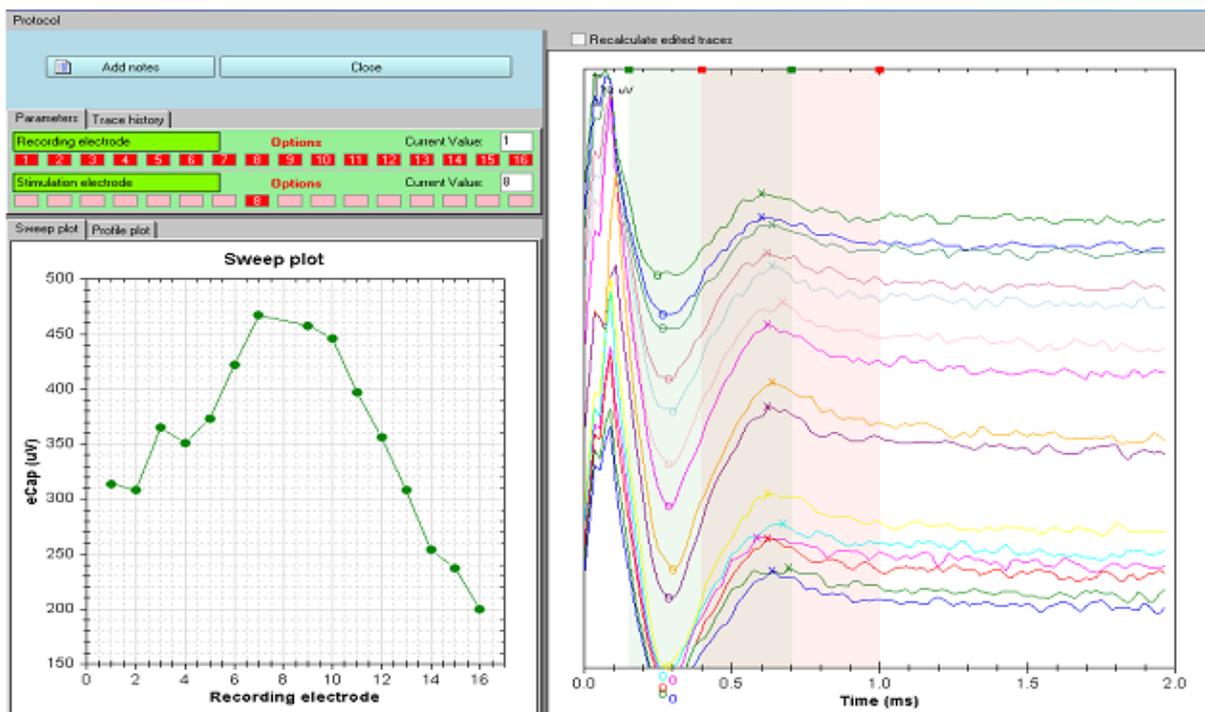
Figure 44. Fonction de croissance ou fonction entrée-sortie



Dispersion spatiale

Cette mesure consiste à enregistrer l'activation neuronale autour d'une électrode de stimulation. Elle peut se faire avec l'approche de la polarité alternée. L'électrode et l'intensité de stimulation sont alors fixées et l'amplitude de la réponse, enregistrée depuis toutes les électrodes qui entourent le site de stimulation, va être reportée en fonction du site de recueil (Figure 45).

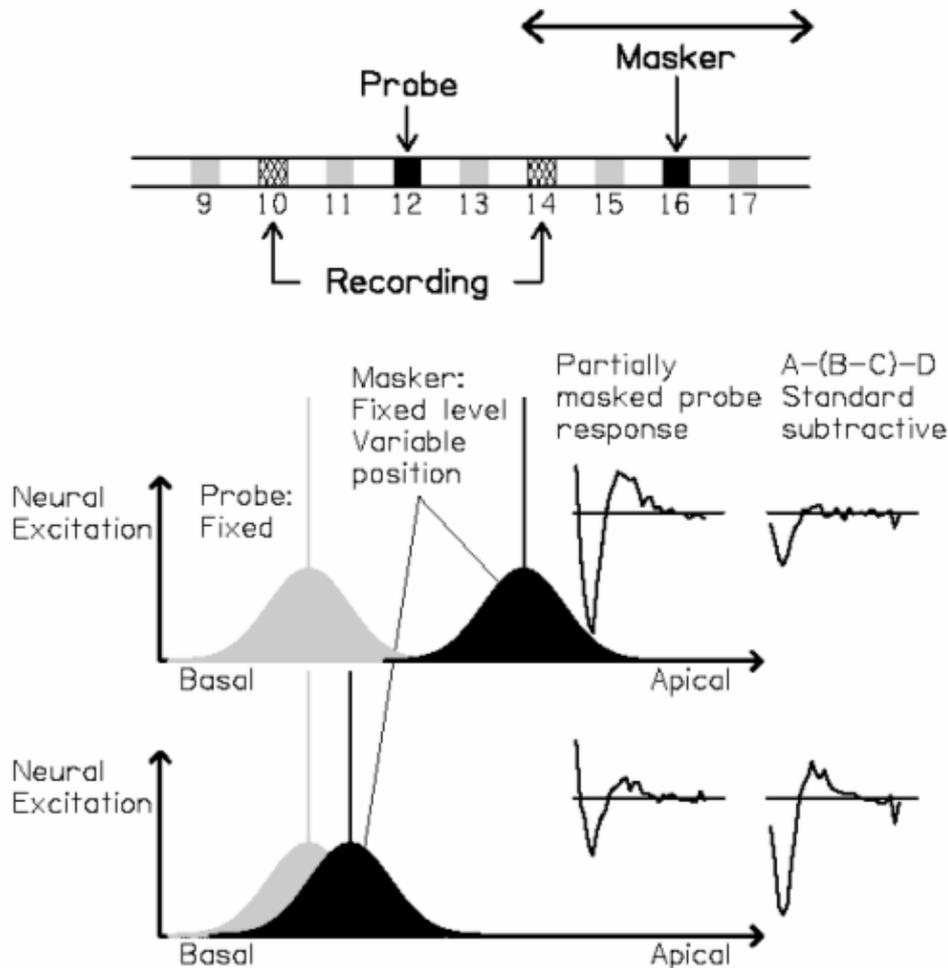
Figure 45. Interface du logiciel RSPOMM (Research Studies Platform – Objective Measures Module) montrant la dispersion spatiale. La stimulation est générée sur l'électrode 8 et les ECAPs sont enregistrés depuis toutes les autres (panneau de droite). L'amplitude des eCAPs est ensuite reportée sur un graphe en fonction de l'électrode de recueil (panneau de gauche).



La méthode de soustraction peut également être utilisée. Le principe de la mesure de dispersion est expliqué sur la Figure 46. Il consiste alors à fixer le signal sonde sur une électrode tout en faisant varier la position du signal masqueur sur les autres électrodes du faisceau. Ainsi, l'amplitude de réponse neuronale enregistrée va dépendre du recouvrement des populations neuronales stimulées par la sonde et le masqueur. Une description détaillée de la technique est faite par Cohen et coll. (2003).

Figure 46. Principe de mesure de la dispersion spatiale électrique (d'après Cohen et coll., 2003). La sonde est envoyée sur l'électrode 12 et le masqueur (de même intensité que la sonde) est généré sur toutes les électrodes

du faisceau. Dans cet exemple, le masqueur est envoyé sur l'électrode 16. Après stimulation, la réponse neurale est enregistrée sur les électrodes 10 (basale) et 14 (apicale). Quand le masqueur stimule une zone très éloignée de la zone stimulée par la sonde, la réponse neurale enregistrée sera d'amplitude élevée puisque très peu de neurones de la zone stimulée par la sonde seront dans un état réfractaire. Plus la position du masqueur va se rapprocher de la sonde, plus l'amplitude de la réponse neurale enregistrée va diminuer, décrivant ainsi la zone spatiale stimulée par la sonde.



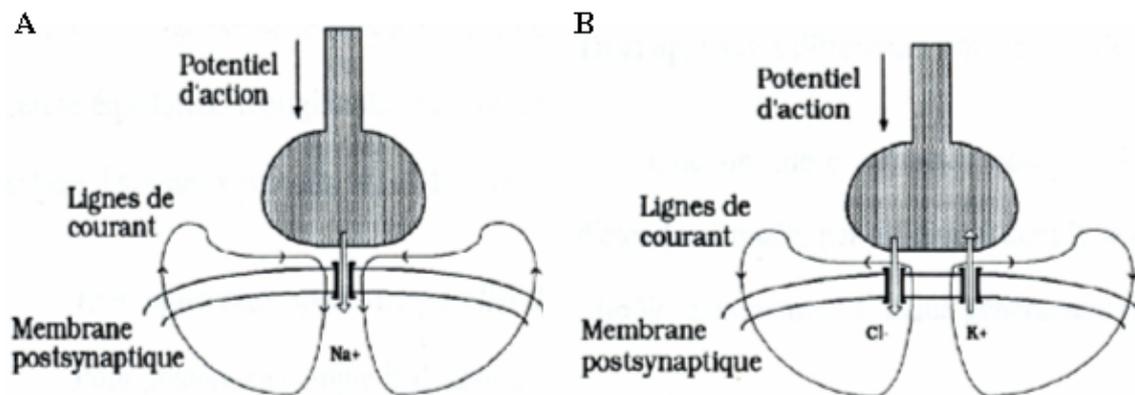
4.2.2. Les potentiels de surface

Enregistrement de l'activité neurale

On sait depuis les travaux de Jewett (1970), qu'il est possible de détecter au niveau du scalp l'activité électrique de populations de neurones situés à une distance considérable du point d'enregistrement (potentiels de champs lointains). Les mesures effectuées en électroencéphalographie (EEG) permettent de répondre de manière non invasive à la question « quand et où » se déroulent les étapes de traitement de l'information dans le cerveau (Wood, 1993), grâce à leur excellente résolution temporelle. Une stimulation sonore provoque l'activation successive et/ou simultanée des différentes structures anatomiques du système sensoriel auditif. Le champ électrique ainsi créé se transmet par conduction passive jusqu'au scalp, à travers les volumes de conduction représentés par le tissu cérébral, le liquide céphalo-rachidien, l'os et le scalp. Il est alors possible de recueillir cette réponse sur le scalp sous la forme d'une différence de potentiel à l'aide d'électrodes Ag-AgCl plus ou moins nombreuses. Le potentiel est mesuré en montage monopolaire par rapport à celui d'une électrode de référence (peu ou pas contaminée par le champ de potentiel créé par les sources intra-cérébrales), l'acquisition du signal étant synchronisée avec le début de la stimulation. Les potentiels reflètent l'activité des voies auditives localisées entre les électrodes et la référence.

Les potentiels recueillis sur le scalp correspondent à la superposition de champs électriques générés essentiellement par les courants synaptiques des neurones actifs. Si les synapses sont excitatrices, la perméabilité membranaire aux cations extracellulaires est augmentée. L'entrée de ces ions à l'intérieur de la cellule modifie le potentiel transmembranaire créant un puits de courant au niveau de la membrane post-synaptique et une source locale lorsqu'il ressort plus loin formant ainsi une boucle. Dans le cas où les synapses sont inhibitrices, le phénomène inverse se produit. Ce mécanisme est illustré par la Figure 47. L'EEG correspond à des potentiels électriques macroscopiques qui résultent de la sommation des effets sur les milieux conducteurs des puits et des sources de courant émanant de quelques millions à dizaines de milliards de neurones recouvrant une surface de l'ordre du cm^2 . L'amplitude et la latence du potentiel sont fonction de la distance entre les électrodes de recueil et le dipôle créé par l'influx nerveux : plus le dipôle sera éloigné, plus l'amplitude sera faible et la latence tardive. L'amplitude de la réponse dépend également de l'angle formé par le dipôle avec la surface du scalp : si l'angle est de 90° , le potentiel sera nul.

Figure 47. A. Schéma d'une synapse excitatrice. L'ouverture des canaux ioniques provoque le passage des ions Na^+ et l'apparition des lignes de courant. Vu du milieu extracellulaire, la membrane se comporte alors comme un puits de courant. B. Schéma d'une synapse inhibitrice. Les canaux H^+ et Cl^- s'ouvrent. Le courant passe en sens inverse par rapport à la synapse excitatrice. La membrane se comporte comme une source de courant.



Au moment de l'acquisition, le signal électrophysiologique passe par une chaîne d'amplification qui comporte des filtres analogiques passe-haut (élimine les variations lentes, telles que les mouvements du sujet, la polarisation des électrodes) et passe-bas (réduit les phénomènes électriques de haute fréquence comme le bruit de fond des amplificateurs, les artéfacts musculaires). La réponse évoquée est par la suite extraite du bruit de fond et des artéfacts d'origines diverses (muscles, mouvements oculaires, 50 Hz du secteur, etc.) par la technique du moyennage. Un filtrage numérique plus étroit que le filtrage analogique permettra de réduire le bruit résiduel (de haute fréquence), le choix des fréquences de coupure se faisant en fonction du signal que l'on veut conserver.

Analyse des potentiels évoqués

On peut enfin procéder à l'analyse des potentiels évoqués qui concerne les latences, les amplitudes et la distribution sur le scalp des PEAs. On peut également chercher à identifier et dissocier les générateurs neuronaux sous-jacents qui génèrent les potentiels de surface grâce à des modèles dipolaires.

La latence des potentiels représente l'accumulation des délais dans la propagation synaptique depuis la périphérie jusqu'aux structures centrales du système auditif nerveux (Eggermont et coll., 1997). Elle renseigne sur le degré de synchronisation de l'influx nerveux lors de sa transmission (Näätänen, 1990) et sur le nombre de neurones qui sont activés comme cela est montré pour les modalités visuelles (Cavalcanti do Egito Vasconcelos et coll., 2003) et motrices (Morgan & Proske, 2001). Le degré de maturation des voies auditives peut également être étudié ainsi. Les latences courtes résultent d'une rapidité de conductivité et de

transmission synaptique accrues et peuvent donc refléter l'activité de systèmes plus matures (par ex., Ceponiene et coll., 1998 ; Cunningham et coll., 2000 ; Ponton et coll., 2000). La latence se calcule (en ms) entre l'instant où la stimulation est lancée (trigger) et le moment où apparaît l'extremum de l'onde considérée.

La morphologie et l'amplitude des potentiels évoqués vont également être utilisées dans les études sur la maturation des voies auditives (par ex., Eggermont, 1988 ; Sharma et coll., 1997). L'amplitude peut être corrélée au nombre de neurones qui répondent (Smith & Simmons, 1983; Hall, 1990). Elle est la hauteur que l'on mesure en μV entre une ligne de base évaluée avant le lancement de la stimulation et le sommet de l'onde considérée.

Les cartes de champs de potentiels permettent de faire apparaître les zones où le courant émerge du cerveau (sources) pour circuler dans le crâne et le scalp, et les zones où le courant retourne au cerveau (puits). Leur établissement nécessite une interpolation pour calculer le potentiel entre les électrodes et une projection permettant de passer de la surface de la tête à l'écran (Perrin et coll., 1990).

Un dipôle est l'association d'une source et d'un puits de courant très proche. Il peut être représenté géométriquement par un vecteur moment, orienté du puits vers la source, et dont l'intensité est proportionnelle à l'intensité des courants circulants entre la source et le puits.

4.3. Utilisation des potentiels en clinique

Les PEAPs ont la propriété d'être reproductibles à la fois en morphologie et en latence chez un même individu et dans une certaine mesure entre les individus, mais aussi d'être résistants au sommeil et à l'anesthésie courante. Cette remarquable stabilité permet de les utiliser pour des applications cliniques. Une des caractéristiques des PEAT est leur extrême variabilité intra et interindividuelle, qui peut s'expliquer en partie par le fait qu'ils soient sensibles à l'attention et au réflexe d'orientation (Näätänen & Picton, 1987). Cependant, ils constituent les ondes les plus amples de la réponse évoquée auditive (3 à 10 μV au vertex) et sont assez robustes, rendant ainsi l'exploitation des données relativement fiable et utile en routine clinique.

4.3.1. Avant implantation

Les potentiels évoqués sont largement utilisés pour évaluer les seuils de détection auditifs et déterminer objectivement s'il y a une surdité. Le seuil des PEAP étant supérieur d'environ 10 dB au seuil audiologique, un seuil électrophysiologique supérieur à 30 dB correspond ainsi à un seuil audiologique anormal.

Les potentiels évoqués peuvent également être utilisés pour déterminer le type de surdité. Les enfants avec des troubles du traitement de l'information auditive ont en effet des potentiels évoqués auditifs précoces et tardifs anormaux (par ex., Cunningham et coll., 2001 ; Kraus et coll., 1996 ; Purdy et coll., 1995). Au niveau périphérique, on compare les latences des ondes I, III et V et on calcule les intervalles (pour une revue, chez l'enfant : Stapells, 2000,2002). Par exemple, si la différence interaurale de temps de conduction entre les ondes I et V est inférieure à 0,30 ms, on s'oriente vers une surdité endocochléaire, s'il est supérieur ou égal à 0,30 ms, on pensera plutôt à une surdité rétrocochléaire. Dans le cas d'un neurinome, l'allongement du temps de conduction se situe par exemple entre l'onde I et l'onde III. Il peut s'agir d'une atteinte isolée du tronc cérébral lorsque l'allongement du temps de conduction se situe entre les ondes III et V. S'il s'agit de pathologies démyélinisantes (sclérose en plaque, neuropathie...), les ondes IV et V sont de faibles amplitudes ou même absentes. Les problèmes d'oreille externe et moyenne peuvent se traduire par un décalage de toutes les ondes, sans modification des intervalles. Plusieurs auteurs ont montré que les potentiels corticaux donnaient des informations très utiles sur l'activité corticale en réponse à des sons complexes de la parole dans le cas où les tests de bas niveaux, tels que les PEAP, les émissions otoacoustiques et le réflexe acoustique, suggèrent qu'il y a un problème périphérique (Gravel & Stapells, 1993 ; Starr et coll., 1996). Par contre, l'absence de potentiels corticaux ou une morphologie, amplitude et/ou latence anormale(s) en présence de réponses précoces intactes peuvent indiquer la présence de dysfonctionnements centraux (Gravel et coll.,

1989 ; Klein et coll., 1995 ; Stapells & Kurtzberg, 1991). Les réponses corticales lentes (ondes P1-N1-P2, MMN) peuvent être utilisées pour évaluer la capacité du cortex auditif à détecter des changements acoustiques dans la parole (Martin & Boothroyd, 1999 ; Kraus & McGee, 1994). Les études de Kraus et coll. (1993) et Groenen et coll. (1996a) montrent ainsi que les enfants qui ont une faible MMN (qui indique objectivement qu'ils distinguent mal deux stimuli différents) perçoivent moins bien la parole.

4.3.2. Après implantation

Utilisation des ECAPs

La mesure des ECAPs sert généralement à vérifier objectivement que le nerf auditif répond à une stimulation électrique et que l'implant fonctionne. On peut également les mesurer pour aider à programmer le processeur des personnes qui ont des difficultés à répondre (jeunes enfants, personnes handicapées). Les premières études à ce sujet ont été menées avec la Neural Response Telemetry (NRT) qui est l'équivalent de la NRI de la société Cochlear. Il a été montré par exemple que le seuil électrophysiologique tombe entre les seuils psychophysiques T minimal et C (Confort) maximal chez l'enfant (Di Nardo et coll., 2003 ; Hugues et coll., 2000) et l'adulte (Brown et coll., 1998, 2000 ; Cullington, 2000). Certains montrent même une corrélation faible avec le seuil T (Franck & Norton, 2001 ; Thai-Van et coll., 2001 ; Polak et coll., 2005). Avec la NRI, le seuil des ECAPs se situe également dans la dynamique (entre T, threshold, et M, most comfortable level), et se rapproche voire dépasse le niveau M pour les fréquences de stimulation élevées (c'est-à-dire la stratégie HiRes) (Eisen & Franck, 2004 ; Han et coll., 2005).

Utilisation des potentiels évoqués de surface

Dans le cas d'un patient atteint de surdité sévère et candidat pour une implantation cochléaire, la question se pose de savoir d'où provient la surdité. Les PEA permettent alors de vérifier le bon fonctionnement de chaque élément de la chaîne auditive et de prescrire la pose de l'implant dans le cas où seule la partie périphérique de la chaîne auditive est défaillante (Mason et coll., 1997 ; Maxwell et coll., 1999). Dans le cas d'une surdité totale, aucun son capté par le patient ne permet de générer des PEA et donc de tester la chaîne auditive. Le chirurgien pratique alors un test au promontoire qui consiste à stimuler électriquement au niveau de l'oreille moyenne le promontoire. Suite à cette stimulation électrique, on tente d'enregistrer simultanément les PEA (on parlera dans ce cas de PEEs, Potentiels Evoqués Electriques, car ils sont initiés par une stimulation électrique). Si les PEEs sont enregistrables, cela viendra confirmer l'aspect fonctionnel des voies auditives. Le chirurgien peut alors diagnostiquer que le patient souffre d'un problème périphérique (en général, perte ou défaillance des cellules ciliées) à l'origine de la surdité profonde. Dans ce cas, le nerf auditif est généralement intègre et la surdité peut alors être palliée par la pose d'un implant cochléaire. Les PEE précoces pourront aussi permettre de choisir l'oreille à implanter (Kileny et coll., 1994).

Hormis leur utilisation dans le cadre du diagnostic clinique, les PEEs se révèlent très utiles dans la perspective d'une aide au réglage de l'implant. En effet, de nombreuses études démontrent une bonne corrélation entre les seuils subjectifs minimum et maximum donnés par les personnes implantées et les mesures de seuils mesurés grâce aux PEEs (Shallop et coll., 1991 ; Brown et coll., 1994, 1999, 2000 ; Truy et coll. 1998). Les PEEs pourraient ainsi permettre de régler de manière objective les implants ce qui est particulièrement intéressant dans le cas des jeunes enfants. L'utilisation des PEEs dans la perspective du réglage présente cependant des inconvénients comme, par exemple, le fait que les patients doivent rester calmes et ne pas bouger pendant les enregistrements (Gallego et coll., 1999).

Les PEEs rassurent également le chirurgien sur le bon fonctionnement de l'implant cochléaire et du système auditif pendant et après l'intervention (Kileny et coll., 1995). Ils peuvent aussi permettre de suivre objectivement la réhabilitation des enfants puisque la capacité des implantés à percevoir la parole est corrélée avec les réponses corticales de latence moyenne (Groenen et coll., 1997) et tardive N1 et P2 (Groenen et coll., 1996b ; Makhdom et coll., 1998 ; Kelly et coll., 2005), la MMN (Groenen et coll., 1996a ; Kraus et coll.,

1993 ; Kelly et coll., 2005 ; Ash & Shallop, 1995 ; Roman et coll., 2004 ; Lonka et coll., 2004 ; Okusa et coll., 1999), et la P300 (Kileny, 1991 ; Kileny et coll., 1997 ; Beynon et coll., 2002 ; Kaga et coll., 1991 ; Kubo et coll., 2001). La morphologie des PEATs chez les enfants ayant plus de difficulté à comprendre la parole est par exemple atypique (Gordon et coll., 2005). Les caractéristiques des PEEs périphériques (amplitude et latence des ondes IIIe et Ve) sont également corrélées avec le bénéfice que la personne retire de son implant (Hermann & Thornton, 1990 ; Gallego et coll., 1998 ; Kubo et coll., 2001 ; Maurer et coll., 2002) mais dans une moindre mesure qu'au niveau tardif car ils sont également très influencés par les paramètres de stimulation (intensité et électrode) (Guiraud et coll., 2006 ; Annexe 1).

III. Objectifs et organisation de la thèse

Nous avons vu que la perception d'une personne implantée était améliorée lorsqu'elle suivait un entraînement. Il est probable que le bénéfice qu'une personne sourde peut obtenir de son implant cochléaire repose actuellement sur le développement de thérapies qui permettent la rééducation de la fonction auditive et non plus uniquement sur l'amélioration de la technologie de l'implant. La réhabilitation spécialisée permet de faciliter l'apprentissage de la stimulation sonore « électrique » en exploitant la plasticité du système nerveux. Une meilleure compréhension des phénomènes de plasticité sous-tendant la réhabilitation auditive par l'implant cochléaire est ainsi susceptible de permettre la création de nouvelles techniques d'entraînement plus adaptées. Nous proposons donc de décrire les modifications de l'organisation fonctionnelle du système auditif générées par la pose d'un implant cochléaire. Cependant, il faut prendre en compte le fait que l'implant cochléaire active un système auditif qui a très peu fonctionné auparavant et dont l'organisation a certainement été modifiée pendant la période de surdité. De plus, il ne faut pas oublier que la stimulation auditive par l'implant cochléaire est différente d'une stimulation sonore « naturelle ». Entendre avec un implant nécessite alors une adaptation à la stimulation électrique et ne constitue pas un simple retour à un fonctionnement normal de l'audition. Etudier la plasticité de réhabilitation auditive suppose donc de décrire au préalable les effets de la surdité totale sur le système auditif et les modifications de l'organisation fonctionnelle qui peuvent être générées par la stimulation électrique par rapport à une stimulation acoustique. L'objectif principal de nos travaux est ainsi de décrire les effets de la surdité totale et de la stimulation électrique par l'implant cochléaire sur l'organisation du système auditif. Nos travaux de recherche s'articulent selon trois axes qui font l'objet des chapitres 2, 3 et 4 de la thèse.

Le **chapitre 2** est consacré aux effets de la surdité totale sur le système auditif. Après une revue de littérature, nous étudierons l'impact de la perte auditive sur les temps de transmission de l'information sonore et sur la tonotopie corticale. La rapidité avec laquelle l'information sonore est transmise le long des voies auditives sera étudiée en prenant en compte la latence des potentiels évoqués du tronc cérébral et du cortex auditif. Il est fait l'hypothèse que plus la surdité aura été grave et longue, plus elle aura eu d'impact sur le fonctionnement des voies auditives et plus la conduction nerveuse sera lente. L'organisation des cartes tonotopiques sera décrite en considérant l'amplitude et la topographie des potentiels auditifs tardifs sur le scalp. La faculté des sujets à classer les fréquences de stimulation sera également prise en compte. Nous pensons que la surdité totale aura désorganisé les cartes tonotopiques et que nous trouverons un codage désordonné des fréquences au niveau cortical dans les premiers temps d'utilisation de l'implant.

Le **chapitre 3** se concentre sur les modifications que l'implant cochléaire peut apporter au fonctionnement auditif. La stimulation électrique par l'implant se différencie en effet de la stimulation acoustique par le fait que la transduction acoustique du son via la cochlée est court-circuitée. Alors que chez les normo-entendants les sons graves activent la cochlée plus tardivement que les sons aigus, ce gradient n'existe pas chez les implantés. Nous étudieront quelles sont les différences que cela génère au niveau des temps de transmission de l'information fréquentielle. Pour cela, nous comparerons les latences des potentiels évoqués du tronc cérébral et du cortex auditif générés par l'activation de différents sites dans la cochlée. On suppose que l'on montrera la nécessité qu'a le système auditif de s'adapter au fait que l'influx nerveux généré par différentes fréquences de stimulation est véhiculé le long des voies auditives avec des délais différents de ceux qui existent chez le normo-entendant. Par ailleurs, il existe une dispersion de l'activité neurale autour des

électrodes qui pourrait avoir un impact sur la réorganisation tonotopique. En effet, il est possible que le fait qu'une même zone dans la cochlée puisse être stimulée par plusieurs électrodes ne permette pas une organisation cochléotopique bien définie. La projection de cette organisation périphérique au niveau cortical empêcherait la formation de cartes tonotopiques et donc une bonne perception de la tonie. Pour vérifier cette hypothèse, une étude est consacrée à la relation entre la perception des fréquences chez l'implanté et la dispersion neurale autour des électrodes de l'implant. La faculté des sujets à distinguer les électrodes sera évaluée à l'aide de tests psychophysiques de discrimination de tonie et la dispersion spatiale sera mesurée à l'aide de la technique du « cochlear mapping ». Nous faisons l'hypothèse que plus il y a de dispersion spatiale autour d'une électrode, plus celle-ci est difficile à distinguer de ses voisines. Ce chapitre devrait ainsi permettre de mettre en évidence les différences que nous sommes susceptibles de trouver entre l'organisation fonctionnelle de systèmes auditifs de normo-entendants et de personnes dont l'audition a été réhabilitée par l'implant cochléaire.

Le **chapitre 4** est consacré à la plasticité de la réhabilitation auditive. Dans un premier temps, nous comparerons l'organisation fonctionnelle des cortex auditifs de sujets normo-entendants et de personnes ayant utilisé l'implant pendant plusieurs mois. Les changements plastiques liés à la réhabilitation auditive sont en effet susceptibles de s'être alors réalisés. Cette comparaison consistera à étudier l'organisation tonotopique et les temps de transmission de l'information fréquentielle. La tonotopie corticale sera décrite à l'aide de l'amplitude et la topographie des potentiels sur le scalp et de modèles dipolaires. La rapidité avec laquelle l'information sonore est transmise le long des voies auditives sera étudiée en prenant en compte la latence des potentiels évoqués tardifs générés par l'activation de différents sites dans la cochlée. Nous faisons l'hypothèse que les propriétés plastiques du système auditif des implantés aura permis une adaptation aux contraintes de l'implant cochléaire et que les effets de la surdité totale auront été inversés par le fait que les sujets réentendent. Nous pensons ainsi mettre en évidence une organisation fonctionnelle similaire entre les deux populations avec cependant quelques différences liées au fait que la stimulation est électrique chez les implantés et acoustique chez les normo-entendants. Si tel est le cas, nous suivrons en longitudinal la mise en place de cette organisation depuis le premier jour où l'implant est activé chez d'autres sujets: nous étudierons ainsi le décours temporel de la plasticité de réhabilitation auditive et la façon dont elle dépend des caractéristiques de la surdité de chacun des sujets. Le lien entre la perception des sujets et la réorganisation tonotopique sera également étudié. Nous pensons grâce à ces études permettre une meilleure compréhension des phénomènes de plasticité cérébrale liés à la surdité et à la réhabilitation auditive par l'implant cochléaire. Nous espérons ainsi poser des bases pour le développement futur de techniques d'entraînement qui, en exploitant au mieux la faculté de réorganisation des voies auditives, permettront un meilleur apprentissage de l'information auditive générée par l'implant.

Chapitre 2. La plasticité cérébrale liée à la surdité

Il est aujourd'hui bien établi que le système nerveux central est doué de plasticité fonctionnelle tout au long de sa vie. Cela signifie que les propriétés fonctionnelles des neurones et l'architecture du cortex cérébral sont dynamiques, en constante modification selon les expériences sensorielles de la personne. Dans ce chapitre, nous nous intéresserons à la plasticité auditive liée à la surdité. Un bref rappel de la littérature sur le sujet nous permettra tout d'abord de passer en revue ce qui est déjà connu de l'impact de la surdité partielle et totale uni- ou bilatérale sur les voies auditives chez l'animal et chez l'humain. Deux études seront ensuite présentées. La première consiste à étudier l'impact de la surdité totale sur l'organisation tonotopique corticale chez les sujets dont l'implant vient d'être activé. La deuxième étude consiste à montrer l'effet que la surdité laisse sur la conductivité de l'influx nerveux au niveau du tronc cérébral et du cortex auditif chez les sujets ayant au moins trois mois d'expérience de l'implant cochléaire.

I. Revue de littérature

En général, une privation sensorielle entraîne des modifications fonctionnelles et structurelles au niveau du système nerveux par des processus de plasticité neurale (Møller, 2006). Plusieurs études montrent ainsi que la perte auditive entraîne des changements dans le système nerveux auditif (pour revue: Irvine & Rajan, 1995 ; Hardie, 1998 ; Irvine et coll., 2000 ; Salvi et coll., 2000 ; Shepherd & Hardie, 2001 ; Syka, 2002 ; Hartmann & Kral, 2004 ; Kral & Tillein, 2006). Ces changements vont dépendre des caractéristiques de la surdité. Ils peuvent être d'ordre morphologique, physiologique, fonctionnel et perceptif.

1. Changements morphologiques et physiologiques

1.1. Liés à la surdité en général

Les changements observés après une perte auditive neurosensorielle sont plus importants que ceux générés par une perte de transmission (Tucci & Rubel, 1985 ; Moore et coll., 1989). La surdité profonde peut résulter en une dégénérescence complète des processus périphériques du ganglion spiral (Kohonen, 1965 ; Spoendlin, 1975 ; Terayama et coll., 1977 ; Otte et coll., 1978 ; Hinojosa et coll., 1987 ; Nadol et coll., 1989) qui est suivie d'une dégénérescence des neurones du ganglion (Webster & Webster, 1981 ; Spoendlin, 1984 ; Leake & Hradek, 1988 ; Shepherd & Javel, 1997 ; Hardie & Shepherd, 1999). L'étendue de la perte des neurones dans le ganglion va dépendre de facteurs tels que l'étiologie, la sévérité et la durée de la surdité (Nadol et coll., 1989). D'autres études ont montré des changements physiologiques et anatomiques dans les noyaux du tronc cérébral auditif (Niparko, 1997 ; Nordeen et coll., 1983 ; Heid, 1998). Leur activité métabolique va par exemple être réduite (Wong-Riley et coll., 1978 ; Durham et coll., 1989) et la taille des neurones du noyau cochléaire et du complexe olivaire supérieur être réduite (Powell & Erulkar, 1962). Cela se traduit par des seuils élevés, des latences prolongées et une réduction de l'amplitude des potentiels évoqués du tronc cérébral chez l'animal (Clopton & Glass, 1984 ; Zhou et coll., 1995 ; Shepherd & Javel, 1997). Ces effets seront d'autant plus importants que la surdité aura été longue (Hardie & Shepherd, 1999). À un niveau plus central, un déficit de l'activité synaptique dans le cortex auditif est observé (Kral et coll., 2000).

Les effets de l'ablation cochléaire vont être plus importants si elle est faite avant la période critique (Moore, 1990). Des études chez la gerbille et la souris ont montré que l'ablation des cochlées ou le blocage de l'activité du nerf auditif entraînent une perte des neurones dans le noyau cochléaire (Tierney & Moore, 1997 ; Mostafapour et coll., 2002 ; Pasi & Rubel, 1989), ainsi qu'une diminution de la taille globale du noyau cochléaire (Trune, 1982) si l'ablation était effectuée avant l'apparition de l'audition. Ces résultats n'ont pas été retrouvés chez l'homme (pour revue : Hartmann & Kral, 2004). Dans le noyau cochléaire du chat sourd congénital, la quantité de ramifications et la densité des vésicules synaptiques sont moindres que chez l'animal normo-entendant (par ex., Ryugo et coll., 1998). Les noyaux du tronc cérébral ont moins de synapses et le colliculus inférieur est de plus petite taille chez les animaux que l'on rend sourds à la naissance (Hardie et coll., 1998 ; Hardie & Shepherd, 1999). Les seuils des PEEPs sont plus élevés chez le chat sourd congénital que chez le chat normo-entendant (Snyder et coll., 1991 ; Klinke et coll., 1999 ; Kral et coll., 2002). Cela n'est pas retrouvé chez le chat que l'on rend sourd à la naissance (Kral et coll., 2005) ce qui peut être dû au fait que la dégénérescence des cellules du ganglion spiral est moindre (Hardie & Shepherd, 1999).

Les modifications au niveau cortical peuvent se réaliser très rapidement. La courbe d'accord des neurones corticaux peut en effet s'élargir dans les 30 minutes qui suivent la perte auditive (Calford et coll., 1993 ; Snyder & Sinex, 2002). Certains des mécanismes sous-jacents de plasticité à court-terme exposés en introduction interviennent donc probablement dans un premier temps. Le recrutement d'une plus grande population neurale peut se produire à la suite d'une diminution de l'inhibition au niveau cortico-cortical (Jacobs & Donoghue, 1991). Les travaux de Rajan (1998) chez le chat ayant une perte auditive modérée montrent toutefois qu'un démasquage d'afférences latentes observé suite à une levée d'inhibition n'entraîne pas forcément de modification des cartes fréquentielles ou de changements synaptiques et dendritiques au

niveau de connexions déjà existantes (Darian Smith & Gilbert, 1995). Les changements au niveau synaptique pourraient aussi être dus à une activité neuronale synchrone (potentialisation de type Hebbien, Diamond et coll., 1993) et à des connexions descendantes (feedbacks) modifiées (Krubitzer & Kaas, 1989).

1.2. Liés à une surdité unilatérale

La plupart des expériences exposées ici ont été menées chez des animaux dont le développement de l'audition continue après la naissance (chat, furet, gerbille). Chez l'animal immature rendu sourd d'un côté, il y a une perte ou flétrissement des neurones du ganglion spiral (Kitzes, 1996 ; Leake et coll., 1999), du noyau cochléaire (Hashisaki & Rubel, 1989 ; Moore, 1990 ; Tierney et coll., 1997) et du complexe olivaire supérieur (Moore, 1992 ; Pasic et coll., 1994) contralatéraux à l'oreille intacte. Il y a une diminution de la taille des neurones du noyau cochléaire ipsilatéral à l'ablation (Powell & Erulkar, 1962) et une augmentation des noyaux médians du corps trapézoïde contralatéral (Jean-Baptiste & Morest, 1975) qui sont bien plus importantes lorsque l'ablation est néonatale (Kitzes & Semple, 1985 ; Nordeen et coll., 1983).

Toujours chez l'animal immature, il y a aussi formation de nouvelles connexions entre le noyau cochléaire du côté intact et les autres structures du tronc cérébral (Kitzes et coll., 1985 ; Moore, 1990 ; Russel & Moore, 1995 ; Hardie et coll., 1998) et du mésencéphale dont le nombre de neurones va augmenter (par ex., Nordeen et coll., 1983 ; Moore & Kitzes, 1985) en réponse à une stimulation acoustique de l'oreille ipsilatérale intacte. Le nombre de connexions avec le côté contralatéral va diminuer (Moore et coll., 1985 ; Nordeen et coll., 1983). Les projections venant du noyau cochléaire se font ainsi sur les deux côtés plutôt que du côté contralatéral à l'oreille intacte chez la gerbille (Kitzes et coll., 1995).

Les modifications sont plus importantes au niveau cortical où la réorganisation ne dépendrait pas de la période critique (Kass, 1991). La taille des dendrites va augmenter et leur orientation changer dans le cortex auditif contralatéral à l'oreille qui a subi l'ablation (McMullen et coll., 1988). On observe également une diminution du nombre de filaments sur les dendrites des neurones pyramidaux du cortex auditif primaire (qui reflèterait une diminution de l'activité thalamo-corticale du côté ipsilatéral à la perte) sans pour autant qu'il y ait de changement de la taille des neurones, du nombre de dendrites ou de la longueur des dendrites (McMullen & Glaser, 1988). Tous ces changements morphologiques et/ou physiologiques vont contribuer à modifier l'organisation fonctionnelle des voies auditives.

2. Changements fonctionnels

2.1. Plasticité liée à une surdité partielle

A une lésion réduite de la cochlée correspond une perte auditive partielle, c'est-à-dire une perte de l'audition au niveau des fréquences affectées par la lésion cochléaire. Etant donné qu'il n'est pas toujours évident, surtout chez l'humain, d'établir avec précision l'organisation tonotopique du cortex, les travaux actuels se concentrent plus spécifiquement sur la sur-représentation neuronale à la fréquence de coupure de la perte auditive. Nous verrons dans cette partie quelles sont les conséquences d'une telle lésion périphérique sur l'organisation neuronale à différents niveaux des voies auditives et sur la perception des sons chez l'animal et l'humain.

2.1.1. Chez l'animal

A un niveau sub-cortical

Les résultats d'études impliquant les structures du tronc cérébral chez l'animal ayant une surdité partielle sont contradictoires.

Certaines études concernant l'organisation tonotopique des noyaux cochléaires n'ont identifié aucune plasticité fonctionnelle au niveau dorsal et ventral (Willott et coll., 1991 ; Kaltenbach et coll., 1992 ; Rajan & Irvine, 1998), alors que Meleca et coll. (1997) ont pu montrer des changements de l'organisation tonotopique du noyau cochléaire dorsal chez le hamster. Des modifications ont également été trouvées au niveau du noyau médian du lemnisque latéral (Mogdans & Knudsen, 1994).

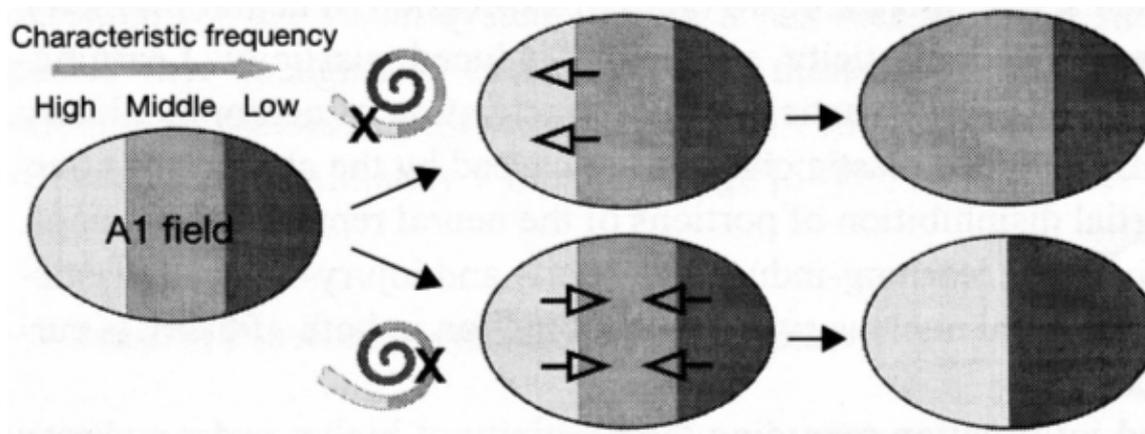
Willott et Turner (2000) ont montré une plasticité fonctionnelle du colliculus inférieur consécutive à une surdité partielle chez la souris C57. Ces souris sont génétiquement programmées pour développer une perte auditive progressive sur les hautes fréquences. Il a pu être mis en évidence que les neurones du colliculus inférieur ventral, qui normalement répondent uniquement aux hautes fréquences, se mettent à répondre aux basses fréquences. Harrison et coll. (1993a) ont étudié les effets de la réorganisation neurale de chats cochléolésés peu après la naissance sur l'amplitude des potentiels évoqués du tronc cérébral (PEAPs). Ils ont montré une augmentation plus importante de l'amplitude en fonction de l'intensité de stimulation pour les fréquences de coupure, ce qui supposerait une réorganisation des neurones codant pour les fréquences de la perte. Alors que ces résultats n'ont pas été vérifiés par Snyder et coll. (1990), Harrison et coll. (1998) ont pu reproduire avec succès leurs premiers travaux chez le chinchilla. Les travaux de Pierson et Snyder-Keller (1994) vont également dans ce sens puisqu'ils ont montré qu'une privation auditive transitoire chez le rat adulte génère une innervation semblable à celle du raton (immature) et empêche l'organisation de cartes tonotopiques dans le colliculus inférieur.

A un niveau cortical

Une perte auditive partielle induirait principalement une réorganisation neuronale dans les niveaux supérieurs du système nerveux auditif. Les conséquences au niveau cortical d'une perte auditive unilatérale des hautes fréquences provoquée par lésion de la base de la cochlée ont été étudiées chez l'animal adulte (le cochon d'Inde : Robertson & Irvine, 1989 ; le chat : Harrison et coll., 1991 ; Rajan et coll., 1993 ; Eggermont & Komiya, 2000 ; le chinchilla : Salvi et coll., 2000 ; le singe : Schwaber et coll., 1993). Les cartographies de potentiels montrent que la région du cortex dont les fréquences caractéristiques ne sont plus entendues est occupée par une représentation agrandie des régions adjacentes de la cochlée au bout d'un ou deux mois (Figure 48). Les neurones corticaux privés de leurs habituelles afférentations répondent en effet aux fréquences du bord de la perte avec des seuils similaires à ceux des régions corticales qui représentent normalement la fréquence de coupure. Des résultats similaires ont été trouvés chez la souris C57 (Willott et coll., 1993). Il semblerait que la réorganisation ne touche que les fréquences proches de la fréquence de coupure (Rajan et coll., 1993 ; Rajan & Irvine, 1996).

L'étude de Rajan et coll. (1993) a également mis en évidence le fait que les neurones du cortex auditif primaire codent une information différente selon l'oreille stimulée. En effet, après stimulation de l'oreille saine, l'organisation tonotopique dans l'hémisphère dans lequel était montrée une réorganisation après stimulation de l'oreille cochléolésée est semblable à celle d'animaux sains. Cela suggère également que la réorganisation observée au niveau cortical serait la résultante d'une plasticité survenant en amont, avant la fusion binaurale des informations auditives (Rajan et coll., 1993 ; Irvine & Rajan, 1995 ; Rajan & Irvine, 1998 ; Syka & Rybalko, 2000).

Figure 48. Schéma illustrant les effets d'une lésion restreinte de la cochlée sur les représentations corticales. Une lésion dans la région des hautes fréquences entraîne une surreprésentation des fréquences moyennes dans le cortex auditif primaire (A1). Des lésions dans la région des fréquences moyennes de la cochlée entraînent une expansion des régions dédiées aux basses et hautes fréquences dans le cortex auditif (Kral & Tillein, 2006).



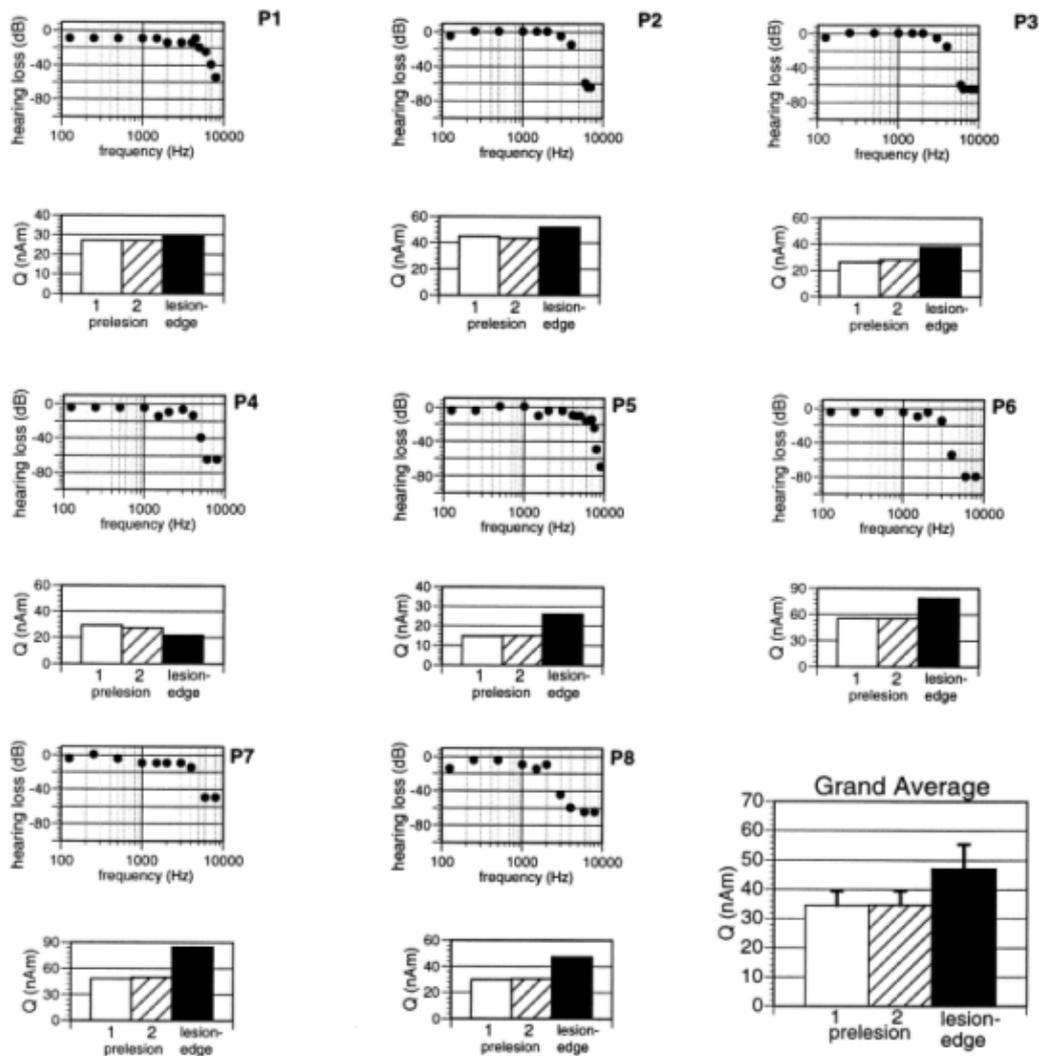
L'étude de Robertson et Irvine (1989) comprenait également le cas d'animaux qui avaient une perte auditive étroite au niveau des fréquences moyennes. Ils ont observé une représentation étendue des fréquences de coupure à la fois graves et aiguës au niveau du cortex auditif controlateral. Il semblerait donc que ce type de phénomène plastique ne soit pas limité à certaines fréquences. Les auteurs ont cependant précisé que les caractéristiques de la perte auditive étaient cruciales pour que se produise une telle réorganisation corticale. Des conditions très spécifiques comme l'origine de la surdité qui doit être sensorielle et non de transmission ou encore la perte qui devrait être suffisamment importante et avoir une pente abrupte seraient ainsi nécessaires pour qu'une réorganisation corticale soit induite chez l'homme (Rajan & Irvine, 1996). Toutefois, une réorganisation corticale a pu être mise en évidence chez la souris C57 qui perd progressivement son audition (Willott et coll., 1993) et chez le chat ayant subi une perte modérée à moyenne (Eggermont & Komiya, 2000).

2.1.2. Chez l'humain

La mise en évidence de ce type de plasticité est difficile chez l'humain car il existe une grande variabilité des pertes auditives et une forte variabilité interindividuelle. Les modifications de l'organisation tonotopique observées chez de nombreuses espèces (dont les primates) suggèrent qu'une réorganisation peut aussi se produire chez l'humain.

Des mesures électroencéphalographiques et magnétoencéphalographiques ont été réalisées chez des sujets présentant une perte abrupte dans les hautes fréquences. A la suite d'une stimulation sonore à la fréquence de coupure de la perte auditive, la réponse évoquée par une modulation d'amplitude de 40 Hz a été mesurée par Buss et ses collègues (1998). Aucune augmentation d'amplitude n'a été observée pour cette onde dont l'origine peut être aussi bien dans le cortex (Mäkelä & Hari, 1987) que dans le tronc cérébral (Hall, 1992). Des travaux (Dietrich et coll., 2001) se sont donc plus focalisés sur l'amplitude de l'onde N1m, onde équivalente à l'onde N1 et générée dans le cortex auditif. Dans cette étude, les sujets étaient stimulés à des fréquences situées soit en amont, soit à la fréquence de coupure de leur perte auditive. Chez sept des huit sujets cochléolésés, l'amplitude de l'onde N1m à la fréquence de coupure de la perte auditive s'est révélée supérieure aux fréquences précédant la perte (Figure 49). Une réorganisation des cartes tonotopiques corticales similaire à celle des adultes a également été montrée chez les enfants suite à une perte auditive localisée en fréquence (par ex., Harrison et coll., 1991, 1993b,c).

Figure 49. Plasticité auditive corticale consécutive à une perte auditive aux hautes fréquences observée chez l'humain à partir d'une technique de magnétoencéphalographie. L'audiogramme et la force de la réponse corticale (mesurée à partir du moment dipolaire) sont représentés chez huit sujets cochléolésés. Pour la mesure de la force de la réponse corticale, trois fréquences ont été testées : deux sont situées avant la lésion et une en bordure de perte. Les valeurs moyennées chez tous les sujets sont représentées en bas à droite. La force de la réponse est supérieure en bordure de perte, indiquant une probable sur-représentation corticale de cette fréquence (Dietrich et coll., 2001).



Une diminution de l'activité corticale au niveau des fréquences de la perte a également pu être mise en évidence après induction d'une lésion « fonctionnelle » des voies auditives sur une bande de fréquences étroite. Pendant trois jours consécutifs, les sujets participant à l'étude de Pantev et coll., (1999) ont écouté trois heures de musique tronquée sur un petit intervalle fréquentiel centré sur 1000 Hz. Après écoute, l'activation corticale à 1000 Hz avait significativement diminué par rapport à avant écoute alors qu'aux autres fréquences aucune variation significative n'était observée. Ces travaux ont également permis de montrer que le cortex auditif peut se réorganiser très rapidement en fonction des conditions imposées par l'environnement.

2.2. Plasticité liée à une surdité profonde / totale

2.2.1. Effets de la surdité profonde unilatérale

Chez l'animal

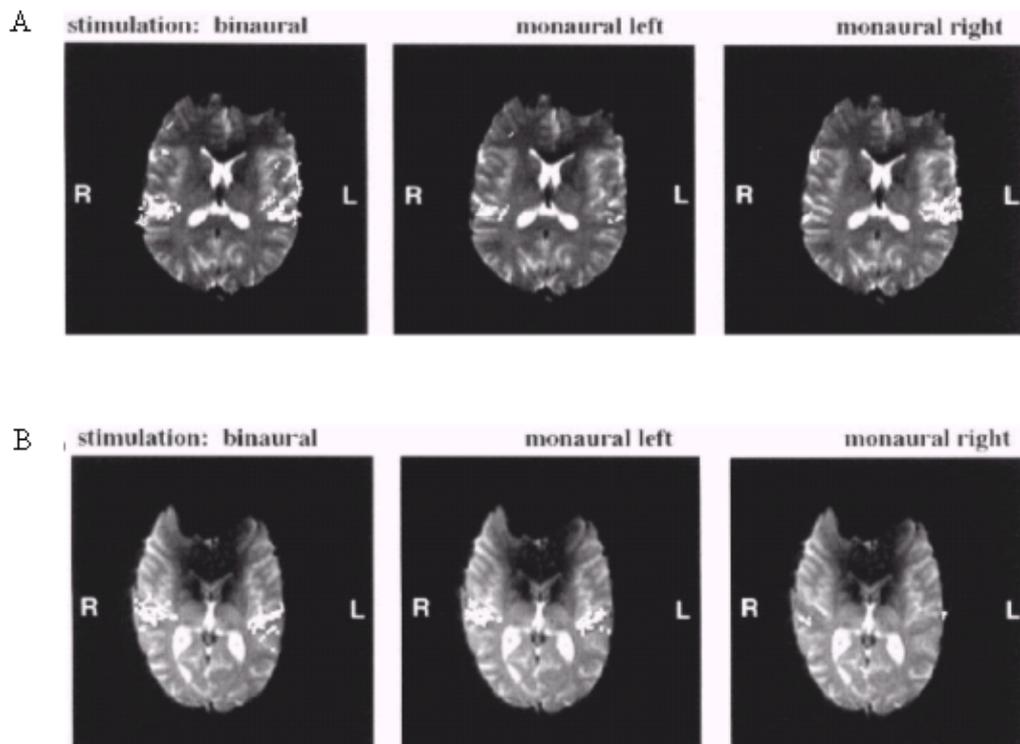
Plusieurs études montrent que la privation auditive unilatérale peut avoir des conséquences au niveau du tronc cérébral et du cortex auditif de l'animal qui sont mesurables avec des techniques telles que l'EEG (pour revue : Moore, 1985). Après l'ablation d'une cochlée, la proportion de neurones excités par une stimulation de l'oreille intacte est anormalement élevée dans le colliculus inférieur ipsilatéral à l'oreille stimulée (Clopton & Silverman, 1977 ; Reale et coll., 1987 ; Kitzes, 1984, 1996 ; Moore et Kowalchuk, 1988 ; Kitzes & Semple, 1985). La stimulation de l'oreille saine entraîne aussi une activation égale des neurones corticaux quelque soit l'hémisphère considéré (Reale et coll., 1987 ; Popelár et coll., 1994 ; Moore et coll., 1997). La représentation

topographique s'est étendue et la proportion de loci activés a augmenté dans le cortex auditif primaire ipsilatéral (Robertson & Irvine, 1989 ; Rajan et coll., 1993 ; Reale et coll., 1987). Ces modifications se produisent progressivement après l'ablation de la cochlée et tendent à être plus importantes quand l'ablation a lieu peu après la naissance.

Chez l'humain

Chez l'humain, les conséquences centrales d'une surdité unilatérale ont été étudiées par imagerie cérébrale (Vasama et coll., 1995 ; Scheffler et coll., 1998 ; Bilecen et coll., 2000 ; Ponton et coll., 2001). Chez des sujets sains, la stimulation auditive d'une oreille engendre principalement une activation du cortex controlatéral (Scheffler et coll., 1998). En revanche, chez les sujets présentant une surdité unilatérale, la stimulation de l'oreille saine induit l'activation quasi-équivalente des deux hémisphères cérébraux (Figure 50). Cette activation bilatérale refléterait une modification de l'organisation corticale ipsilatérale dans le but de compenser la perte en permettant un meilleur traitement des informations provenant de l'oreille saine. Par ailleurs, alors que l'on sait que la latence des ondes est plus courte et que le moment dipolaire est plus grand du côté contralatéral chez le normo-entendant (Mäkelä et coll., 1993), ces caractéristiques sont retrouvées du côté ipsilatéral chez le sourd unilatéral (Vasama et coll., 1994 ; Vasama & Mäkelä, 1995).

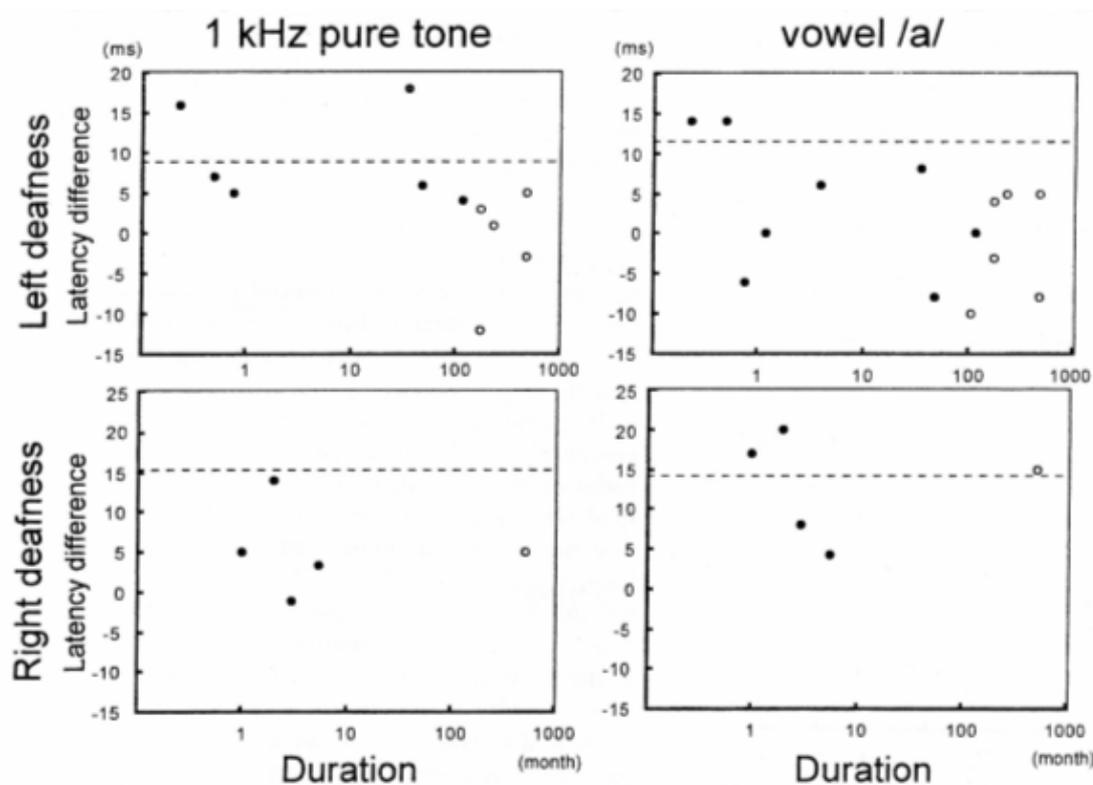
Figure 50. Plasticité auditive corticale en cas de surdité totale d'une oreille. A : activation du cortex auditif d'un sujet sain en cas de stimulation binaurale, monaurale droite et monaurale gauche. Pour une stimulation monaurale, l'hémisphère controlatéral à l'oreille stimulée est activé. Lors d'une stimulation binaurale les deux hémisphères sont activés. B : activation du cortex auditif d'un sujet porteur d'une surdité unilatérale au niveau de l'oreille droite. Chez ce sujet, une activation binaurale et de l'oreille gauche saine induisent une activation bilatérale des cortex auditifs (Scheffler et coll., 1998).



D'après Scheffler et coll. (1998) et Ponton et coll. (2001), cette réorganisation se produit graduellement, et les principaux changements peuvent intervenir plus de deux ans après l'apparition de la surdité. Cependant, une étude de Vasama et coll. (1995) chez des patients ayant été rendus sourds après qu'un neurinome acoustique leur ait été enlevé chirurgicalement a montré que les changements liés à la surdité unilatérale peuvent être rapides. Les auteurs ont en effet trouvé des latences anormalement longues de N1m et des amplitudes basses

un mois après l'opération. D'après Fujiki et coll. (1998), un lien existerait ainsi entre la durée de la surdité et la réorganisation corticale révélée par la différence inter-hémisphérique des latences et amplitudes de N1m (Figure 51). Les changements se produiraient moins rapidement que chez l'animal où la différence de latence et amplitude de N1 inter-hémisphérique était quasiment nulle deux semaines après l'ablation de la cochlée (Popelar et coll., 1994).

Figure 51. Relation entre la durée de surdité unilatérale et les différences inter-hémisphériques des latences de N1m chez des sujets sourds unilatéraux et normo-entendants. La différence de latence a été calculée en soustrayant la latence de N1m enregistrée du côté contralatéral à la stimulation par la latence de N1m enregistrée du côté ipsilatéral. Pour les graphes du haut, la stimulation a été faite dans l'oreille droite avec des sons purs (gauche) et des signaux de parole (droite). Pour les graphes du bas, la stimulation a été faite dans l'oreille gauche. Les sujets ayant une surdité congénitale ou qui est apparue avant l'âge de 7 ans sont représentés par des cercles ouverts, les sujets ayant une surdité acquise sont représentés par des cercles pleins. Les pointillés représentent la différence de latence moyenne chez les sujets normo-entendants (Fujiki et coll., 1998).



Cette augmentation de l'activité des voies auditives ipsilatérales pourrait être la conséquence d'une levée d'inhibition (Hendry & Jones, 1988) ou le reflet de l'émergence de fibres afférentes du côté ipsilatéral à la stimulation chez le nouveau né (Kitzes, 1996).

2.2.2. Effets de la surdité bilatérale

Chez l'animal

Plusieurs travaux ont été consacrés à l'étude de l'organisation tonotopique chez les animaux sourds bilatéraux. Wu et ses collègues (2003) ont stimulé des rats sourds congénitaux de quatre semaines et de quatre mois à différents endroits de la cochlée à l'aide d'électrodes. Ils ont montré que l'organisation tonotopique au niveau du colliculus inférieur du rat sourd âgé de quatre semaines est identique à celle du rat adulte normo-entendant. Les noyaux du tronc cérébral ont donc une tonotopie qui se met en place sans qu'il y ait de stimulation

acoustique. Cela vérifie des résultats trouvés chez le chat (Snyder et coll., 1990 ; Shepherd et coll., 1994). Par contre, l'étude de Wu et coll., (2003) montre que les rats sourds de quatre mois ne présentaient pas de tonotopie. D'après les auteurs, la tonotopie disparaîtrait avec la durée de la surdité en particulier au niveau des aigus. Cela ne vérifie pas les travaux de Hartmann et coll., (1997) qui ont montré que l'organisation tonotopique est préservée chez le chat sourd congénital adulte au niveau du cortex primaire.

La surdité bilatérale pourrait également entraîner une réorganisation corticale inter-modalités. Plusieurs études ont cherché à montrer que la modalité visuelle exploitait les neurones corticaux qui n'étaient pas/plus utilisés par la modalité auditive. Rebillard et coll. (1977, 1980) ont observé de larges potentiels évoqués visuels dans le cortex auditif primaire de chats dont on avait retiré les cochlées dans les trois premières semaines postnatales. Des études montrent également des réponses typiques du cortex visuel dans le cortex auditif (Sur et coll., 1988, 1990 ; Sharma et coll., 2000). La stimulation des neurones résulterait ainsi en une perception visuelle plutôt qu'auditive (Von Melchner et coll., 2000). Certaines études chez le chat sourd congénital n'ont cependant pas pu mettre en évidence une activation du cortex auditif par des stimuli visuels (Stewart & Starr, 1970 ; Kral et coll., 2003). Cette réorganisation dépend probablement de critères tels que la durée de la surdité et l'âge de son apparition.

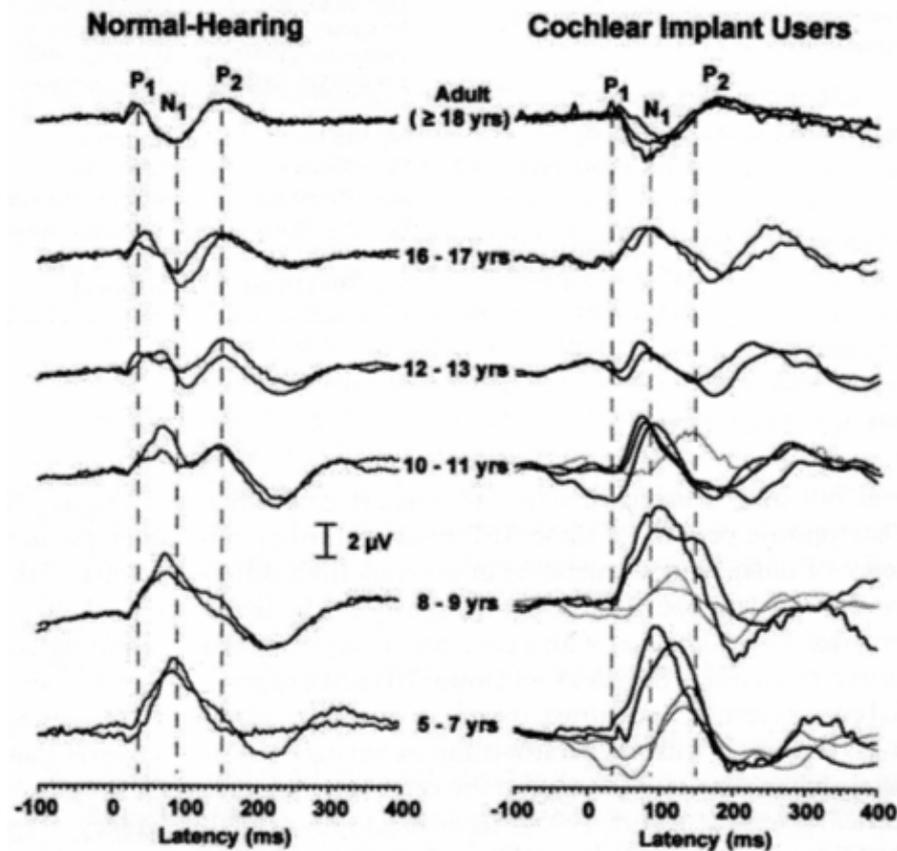
Chez l'humain

Chez l'enfant

Comme chez l'animal, la stimulation électrique de la cochlée permet d'étudier les effets de la surdité profonde bilatérale sur le fonctionnement des voies auditives chez l'humain. Les études consacrées à ce thème ont majoritairement été effectuées en EEG. Elles montrent que l'effet de la surdité porterait plus sur les structures centrales que périphériques chez les enfants. La durée de la surdité ne semble en effet pas avoir d'impact au niveau du tronc cérébral. Gordon et coll. (2003) ne trouvent pas d'effet de l'âge sur la latence et l'amplitude des ondes Ie, IIIe et Ve des enfants sourds pré- ou pérlingaux le jour où leur implant est activé (J0). Par la suite, les auteurs ont observé un raccourcissement des latences et une augmentation des amplitudes de ces trois ondes similaires quelqu'ait été l'âge auquel ces enfants avaient été implantés. L'âge à l'implantation et donc la durée de surdité n'ont ainsi pas d'impact non plus sur la vitesse et le degré de maturation des voies auditives périphériques. Les travaux de Thai-Van et coll. (2006) confirment que la durée de la surdité n'a pas d'effet significatif sur le degré et la vitesse de raccourcissement de la latence de l'onde Ve. Ils montrent que la maturation dépend plutôt de la durée de la période pendant laquelle l'enfant a entendu avant de devenir sourd.

Par contre, la maturation des voies auditives centrales dépendra de la durée de la surdité comme cela est montré dans les études de Ponton et coll. (1999, 2001) et Sharma et coll. (2005b). Ces travaux montrent que les latences de l'onde P1 se raccourcissent jusqu'à égaler celles des normo-entendants si la durée de la surdité n'est pas supérieure à 7 ans. Malgré cette maturation, la surdité laissera un impact sur l'organisation du système auditif central car l'onde P1 reste très présente dans les réponses corticales comme le montre la Figure 52 (Ponton & Eggermont, 2001). La latence de P1 est également généralement plus longue chez les enfants implantés que chez les normo-entendants du même âge (Ponton et coll., 1996 ; Sharma et coll., 2005a). Les latences des ondes N1 et P2 se raccourciront aussi d'autant plus que la durée de surdité aura été courte (Burdo et coll., 2006). De plus, il est probable que la surdité entraîne une désorganisation des cartes tonotopiques corticales, certains enfants qui perçoivent moins bien la parole ayant une faible MMN (Kraus et coll., 1993 ; Groenen et coll., 1996a).

Figure 52. Potentiels évoqués corticaux de sujets normo-entendants et implantés enfants et adultes (Ponton & Eggermont, 2001). La surdité des adultes implantés était apparue tardivement (après 18 ans). Les pointillés représentent la latence des ondes P1, N1b et P2 chez les adultes normo-entendants et implantés.



Chez l'adulte

Une étude PET (Lee et coll., 2003) a permis d'étudier le degré d'activation cérébrale de personnes souffrant de surdité profonde bilatérale que l'on stimule électriquement au promontoire. Les auteurs ont montré une activation significativement plus réduite des gyri cingulaires antérieurs et des cortex temporaux supérieurs par rapport à des sujets normo-entendants. L'importance de la réponse de ces régions corticales, qui correspondent aux aires de Brodmann 24, 41 et 42, est négativement corrélée avec la durée de la surdité totale. Cela confirme des résultats précédents de la même équipe (2001) qui montraient en outre une diminution de l'activité des cortex frontaux inférieurs (aires BA44 et BA45). Des études PET réalisées par Ito et coll. avaient déjà montré une relation entre la durée de la surdité et le degré d'activation des neurones du cortex auditif avant (1990) et après (1993) implantation cochléaire. Cette relation avait été confirmée par d'autres études PET effectuées par Naito et coll. (1995, 1997). Ces auteurs avaient montré que l'activation corticale générée par l'implant cochléaire est plus faible chez les personnes sourdes pré-linguales que chez les personnes sourdes post-linguales. Une étude EEG par Kelly et coll. (2005) a également montré que l'amplitude de Na est corrélée négativement et la latence de P2 corrélée positivement avec la durée de la surdité. De plus, une diminution significative de l'extension des cartes tonotopiques du cortex auditif pour des sons purs de 250, 500, 1000, et 2000 Hz a été mise en évidence chez des patients ayant une otospongiose (Tecchio et coll., 2000; de Campora et coll., 2003).

Il est fort probable que les neurones du cortex auditif sont recrutés par d'autres modalités lorsque la surdité est apparue tôt. Chez le sourd congénital adulte, le langage des signes active le cortex auditif associatif (Nishimura et coll. 1999 ; Petitto et coll., 2000). Une réorganisation inter-modalité a aussi été démontrée pour des stimuli visuels non langagiers mobiles (Finney et coll., 2001), ce qui indique que les parties du cortex normalement dédiées aux stimuli auditifs traitent également des stimuli visuels non impliqués dans la parole. Cela peut expliquer le fait que les sourds congénitaux ont de bien meilleures performances visuelles (pour revue : Bavelier & Neville, 2002). Le recrutement des neurones du cortex auditif se ferait également par la modalité somatosensorielle (McFeely et coll., 1998). Lee et coll. (2001) ont également étudié cette question chez des sujets sourds prélinguaux. Ils ont mesuré avant l'implantation l'activité des zones corticales de haut

niveau impliquées dans l'audition et ont trouvé qu'elle était corrélée avec la performance après implantation. D'après les auteurs, cette relation peut être interprétée comme reflétant une réorganisation inter-modale.

3. Possibles corrélats perceptifs

Plusieurs études montrent que la privation auditive peut avoir des conséquences perceptives (par ex. : Knudsen et coll., 1984). La plasticité des voies auditives due à une perte auditive partielle ou totale, uni- ou bi-latérale, ou encore modérée ou profonde que l'on a exposée précédemment est en effet susceptible de modifier la perception de la tonie et de la sonie.

3.1. Effets de la surdité en général chez l'humain

Les sujets atteints de perte auditive unilatérale peuvent présenter des cas de diploacousie, c'est-à-dire qu'ils perçoivent la hauteur virtuelle d'un son comme étant différente selon l'oreille de présentation. Cela tend à montrer que la très probable réorganisation neuronale a un impact sur la perception de la tonie. De plus, dans certains cas de diploacousie, le son dans l'oreille endommagée est décrit comme étant bruité ou impur (Davis et coll., 1950 ; Davis, 1970 ; Schuknecht, 1970). Cela pourrait signifier que les neurones codent de façon moins spécifique les fréquences ou que les cartes tonotopiques sont réorganisées.

Il est très probable que la sélectivité fréquentielle est moindre chez une personne malentendante. Cela va avoir des effets au niveau des filtres auditifs et de la perception de l'intensité. Les sujets malentendants présentent en effet des filtres auditifs (reflets de la sélectivité fréquentielle) plus larges que les sujets normo-entendants (Dallos & Harris, 1978 ; Liberman & Mulroy, 1982 ; Schmiedt et coll., 1980), le degré d'élargissement augmentant avec la perte auditive (par ex., Leeuw & Dreschler, 1994 ; Tyler et coll., 1984). Des auteurs ont montré que cet élargissement est associé à plusieurs symptômes de la perte auditive comme par exemple le fait que la parole soit difficile à discriminer (Salvi et coll., 1983a ; Salvi et coll., 1983b). Enfin, pratiquement toutes les personnes qui souffrent de pertes auditives montrent un phénomène de recrutement de la sonie (Fowler, 1936 ; Steinberg & Gardner, 1937) qui pourrait être également dû à une réduction de la sélectivité fréquentielle (Hellman, 1978 ; Zeng & Turner, 1991).

Les seuils de discrimination en fréquence (dF) sont également affectés par la perte auditive (par ex., Turner & Nelson, 1982 ; Freyman & Nelson, 1987 ; Gengel, 1973) même si cela ne semble pas être fortement corrélé avec le seuil absolu à la fréquence testée ou avec la sélectivité fréquentielle (Moore & Peters, 1992 ; Tyler et coll., 1983). Une explication possible pourrait être qu'une diminution du « phase-locking » des neurones auditifs afférents se produit après une lésion cochléaire rendant plus difficile la tâche de discrimination fréquentielle.

Enfin, l'acouphène pourrait être dans certains cas le résultat perceptif d'une réorganisation corticale liée à la perte auditive. L'acouphène serait alors une sensation auditive fantôme (Norena et coll., 2002) qui viendrait du système nerveux central (House & Brackmann, 1981) puisque la plupart des études physiologiques n'ont pu montrer de changement de l'activité spontanée du nerf auditif (Dallos & Harris, 1978 ; Kiang et coll., 1970).

3.2. Effets liés à une surdité partielle

3.2.1. Chez l'animal

Si les neurones qui codent les sons de haute fréquence se réorganisent et codent des sons plus graves, alors des modifications de la perception et en particulier au niveau de l'intensité peuvent se produire (Rajan et coll., 1993 ; Robertson & Irvine, 1989). Willott et ses collègues (Willott et coll., 1994 ; Carlson & Willott, 1995, 1996) ont en effet montré une sensibilité accrue aux basses fréquences parallèlement à une perte de perception

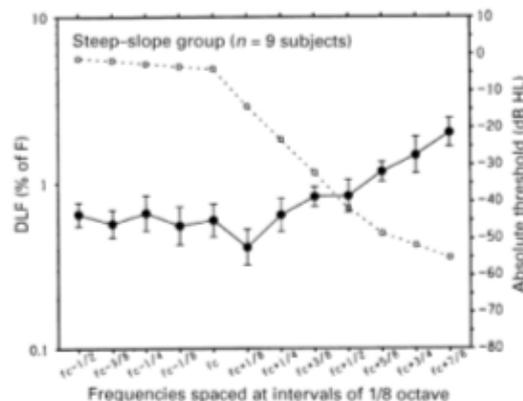
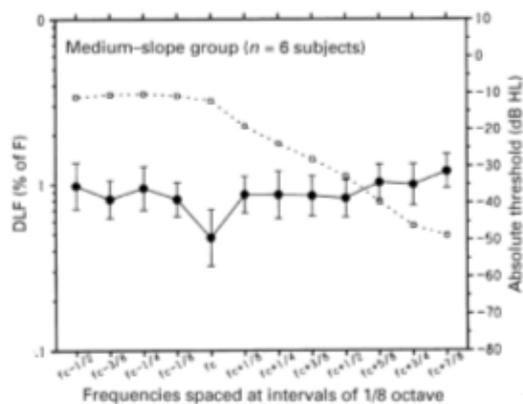
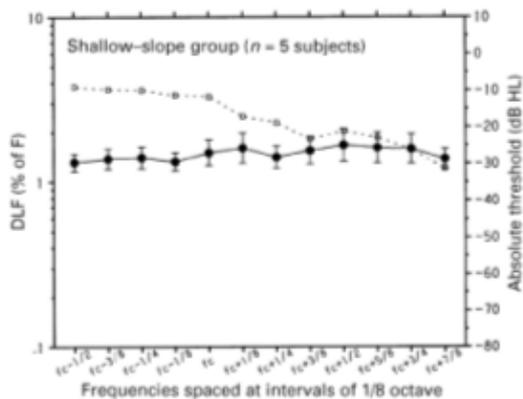
des sons aigus chez la souris C57. Cela confirmait des études électrophysiologiques qui montraient une plus forte représentation des sons graves au niveau du colliculus inférieur et du cortex chez la souris C57 (Willott, 1984, 1986; Willott et coll., 1993). Précédemment, Harrison et coll. (1992) avaient montré que les animaux entraînés à faire des tâches psychoacoustiques répondaient plus rapidement aux stimuli tombant dans la région ayant une représentation neurale accrue, ce qui était interprété comme le reflet de la perception d'une intensité plus forte. De telles modifications sur le plan comportemental pourraient contribuer aux difficultés perceptives rencontrées chez l'humain lors d'une perte auditive (Willott, 1996).

3.2.2. Chez l'humain

Il est admis que les performances perceptives de sujets présentant une perte auditive partielle peuvent refléter indirectement une réorganisation neuronale. McDermott et coll. (1998) ont examiné la perception de la sonie et la discrimination fréquentielle chez cinq sujets dont les audiogrammes présentent des pentes abruptes. Dans chaque cas, la pente de la fonction de sonie est moins forte au voisinage de la fréquence de coupure qu'au niveau des fréquences plus basses où les seuils auditifs sont quasi-normaux. Ces observations sont en accord avec des travaux plus anciens de Hellman (1994). Une amélioration locale des performances en discrimination fréquentielle ou JND (« Just noticeable difference ») a également été trouvée chez quatre des sujets. Les auteurs ont fait l'hypothèse que le champ dynamique élargi et la meilleure discrimination fréquentielle seraient dus à une réorganisation corticale et notamment à un plus grand nombre de neurones codant à la fréquence de coupure. Il semblerait cependant que l'effet trouvé sur la perception de l'intensité puisse être attribuable à des mécanismes périphériques plutôt que centraux (Florentine et coll., 1997 ; Moore & Glasberg, 1997). De même, Buss et coll. (1998) qui ont étudié les performances de sujets avec des pertes auditives similaires à des tâches variées (détection de modulation en fréquence, discrimination en intensité, détection et discrimination de gap, laps temporels) interprètent différemment ces résultats. Pour aucune des tâches, les performances observées n'ont différé de celles de sujets normo-entendants chez lesquels une perte auditive était simulée par masquage des signaux par un bruit passe-bas. Ils ont ainsi suggéré que les modifications perceptives observées étaient dues à la perte auditive et non pas à une réorganisation corticale.

Thai Van et coll. (2002) ont testé les performances de discrimination fréquentielle de sujets présentant des pertes modérées à abruptes, aux basses ou hautes fréquences. Les auteurs ont observé une amélioration significative de la JND pour des pertes de plus de 25 dB/Octave, que la perte soit aux basses ou hautes fréquences (Figure 53). Il est important de noter qu'aucune hypothèse périphérique, telle que l'interférence générée par la présence d'otoémissions acoustiques ou de zones mortes cochléaires, ne peut expliquer l'amélioration locale des performances de discrimination fréquentielle (Thai Van et coll., 2003). Il est donc très probable qu'une meilleure JND reflète la réorganisation du cortex auditif et une augmentation du nombre de neurones codant la fréquence de coupure au niveau cortical pour des surdités suffisamment importantes.

Figure 53. Seuils auditifs moyens (carrés blancs) et performances de discrimination fréquentielle (cercles noirs) mesurées par 1/8ème d'octave chez des groupes de sujets à perte auditive faible (haut), moyenne (milieu) et forte (bas). Chez les patients à perte auditive moyenne et forte, une amélioration des performances de discrimination fréquentielle est observable en bordure de perte (Thai Van et coll., 2002).



II. Partie expérimentale

La présence d'une surdité génère une série de changements pathologiques décrits en introduction de ce chapitre. Cependant, on ne sait pas précisément quel effet la surdité totale a sur l'organisation fonctionnelle du système nerveux auditif et si elle laisse un impact une fois l'audition réhabilitée par l'implant cochléaire. On a donc mené deux études : la première a été effectuée dans les jours qui ont suivis l'activation de l'implant et la seconde a été conduite chez des sujets ayant au moins trois mois d'expérience de l'implant cochléaire. Deux aspects de l'organisation fonctionnelle des voies auditives ont été étudiés : l'organisation tonotopique et la vitesse de transmission de l'influx nerveux.

1. Effet de la surdité totale sur l'organisation tonotopique corticale à J0

1.1. Objectif

Moxon a montré en 1971 que les neurones de type I perdent leur spécificité fréquentielle lorsqu'il n'y a pas de biomécanique cochléaire. Par ailleurs, une stimulation séquentielle des électrodes depuis la base de la cochlée jusqu'à l'apex ne résulte pas toujours en une diminution monotone de la fréquence perçue et il peut y avoir des inversions (par exemple : Busby et coll., 1994 ; Collins et coll., 1997 ; Shannon, 1983a ; Townshend et coll., 1987). Il est donc très probable que cet effet de la surdité à la périphérie se répercute au niveau central et que les neurones du cortex auditif perdent également leur spécificité fréquentielle. Cependant, s'il a été montré qu'une surdité sensorielle partielle et une surdité de transmission entraînent une modification des cartes tonotopiques corticales chez l'animal (par ex., Robertson & Irvine, 1989) et chez l'humain (Dietrich et coll., 2001; Tecchio et coll., 2000; de Campora et coll., 2003), on sait très peu de chose sur les effets d'une surdité totale sur l'organisation corticale. Les résultats sont en effet contradictoires chez l'animal. Alors qu'Hartmann et coll. (1997) montrent qu'il reste une organisation tonotopique rudimentaire dans le cortex de chats adultes sourds congénitaux, Raggio & Schreiner (1999) ont trouvé que les chats adultes sourds depuis peu ont une tonotopie altérée et que les chats rendus sourds à la naissance ont peu voire pas de tonotopie corticale. L'objectif de cette étude est donc de voir si le cortex auditif de personnes ayant une surdité totale possède une organisation tonotopique dans les premiers jours où l'implant est utilisé. L'organisation de la composante N1 des potentiels évoqués auditifs corticaux a été étudiée selon le même protocole que Verkindt et coll. (1995) avaient utilisé chez le normo-entendant.

1.2. Matériels et Méthodes

Une cartographie de potentiels évoqués a été effectuée chez huit sujets le jour même où l'implant a été activé (J0) ou dans les jours qui ont suivi (maximum 3). La moyenne d'âge du groupe était 29 ans et la durée de surdité profonde/totale moyenne était 13 ans. Les sujets sont décrits dans la Table 1.

Table 1. Informations démographiques sur les sujets : étiologie, âge au moment du test, durée de la surdité profonde/totale bilatérale et côté implanté.

Sujets	Etiologies	Age	Durée de la surdité	Côté implanté
S1	Inconnue (congénitale)	16 ans	16 ans	Droit
S2	Asphyxie périnatale (brusque)	17 ans	17 ans	Gauche
S3	Syndrome de Turner (progressive)	26 ans	5 ans	Gauche
S4	Syndrome de Usher (progressive)	32 ans	1 ans	Droit
S5	Syndrome de Ménière (progressive)	65 ans	8 ans	Gauche
S6	Inconnue (Congénitale)	18 ans	18 ans	Droit
S7	Inconnue (progressive)	24 ans	14 ans	Droit
S8	Inconnue (progressive)	36 ans	26 ans	Gauche

Les électrodes 3, 7, 11, et 15 ont été stimulées à une intensité confortable forte et équilibrée entre les électrodes. Au cours de cette séance, on a également demandé aux sujets de classer les fréquences utilisées pour générer les ondes N1 afin de pouvoir étudier objectivement et subjectivement l'organisation tonotopique.

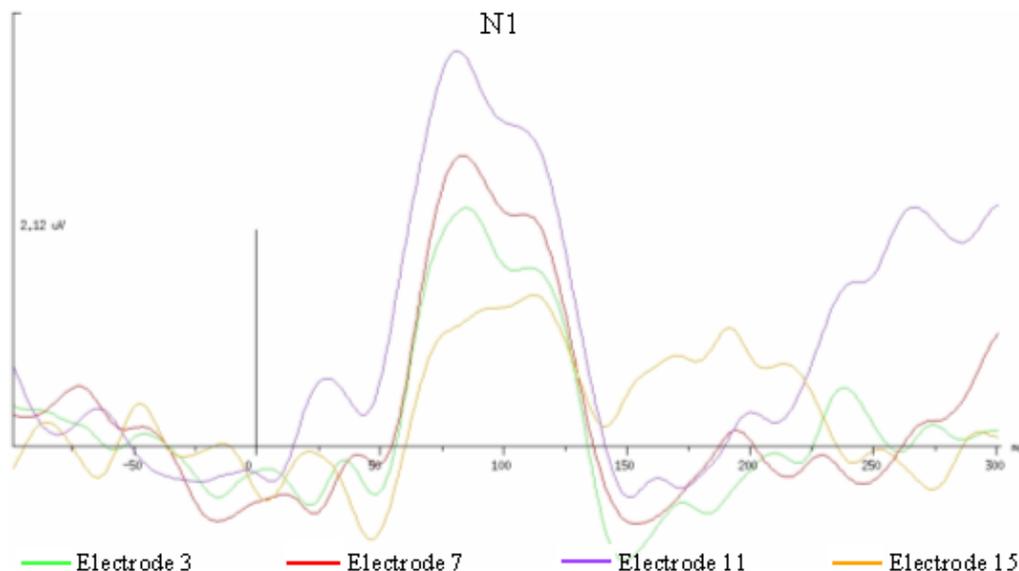
Les sujets devaient retranscrire la perception qu'ils avaient de la fréquence générée par la stimulation des électrodes 3, 7, 11, et 15 sur une échelle de 1 à 100, 1 représentant le son le plus grave et 100 le son le plus aigu. On suppose que les quelques jours où l'implant a été utilisé dans certains cas n'ont pas suffi à réorganiser les cartes tonotopiques corticales et que les mesures enregistrées reflètent l'activité d'un système nerveux auditif de personne sourde totalement. Les procédures utilisées pour l'acquisition des données et leur traitement sont les mêmes que celles qui sont décrites dans l'article intitulé «Evidence for tonotopic organization of the auditory cortex in cochlear implant users» qui se trouve dans le Chapitre 4. Une première analyse visuelle consiste à déterminer si les topographies de la N1 ont une organisation qui dépend de la fréquence de stimulation de manière similaire à ce qui est observé chez les normo-entendants dans les études de Bertrand et coll. (1991) et Verkindt et coll. (1995). Il est aussi déterminé de visu sur un graphe représentant la perception de la hauteur (de 0 à 100) en fonction du site de stimulation si la tonie augmente quand l'électrode de stimulation devient plus basale. Ensuite, une analyse statistique permet d'étudier à l'aide d'analyses de variance (ANOVA) si les éventuelles différences observées visuellement sont significatives.

1.3. Résultats

1.3.1. Analyse des données objectives

Des potentiels évoqués tardifs ont pu être enregistrés chez tous les sujets pour l'activation de chaque électrode. L'amplitude moyenne de la composante N1 en fronto-central est $1.41 \pm 0.59 \mu\text{V}$ et la latence $105 \pm 24.4 \text{ ms}$. La Figure 54 montre les potentiels évoqués tardifs inter-moyennés enregistrés sur Fz en réponse aux quatre électrodes de stimulation réparties sur le faisceau d'électrodes (électrodes 3, 7, 11 et 15). En fronto-central N1 présentait deux pics, alors qu'en temporal il n'y avait qu'un seul pic de même latence que le second pic N1 fronto-central. Comme une inversion au niveau temporel est typique d'une activité dans le cortex auditif (Ritter et coll., 1972), les analyses statistiques (ANOVAs) et l'analyse topographique ont été effectuées à la latence du second pic (104 ms).

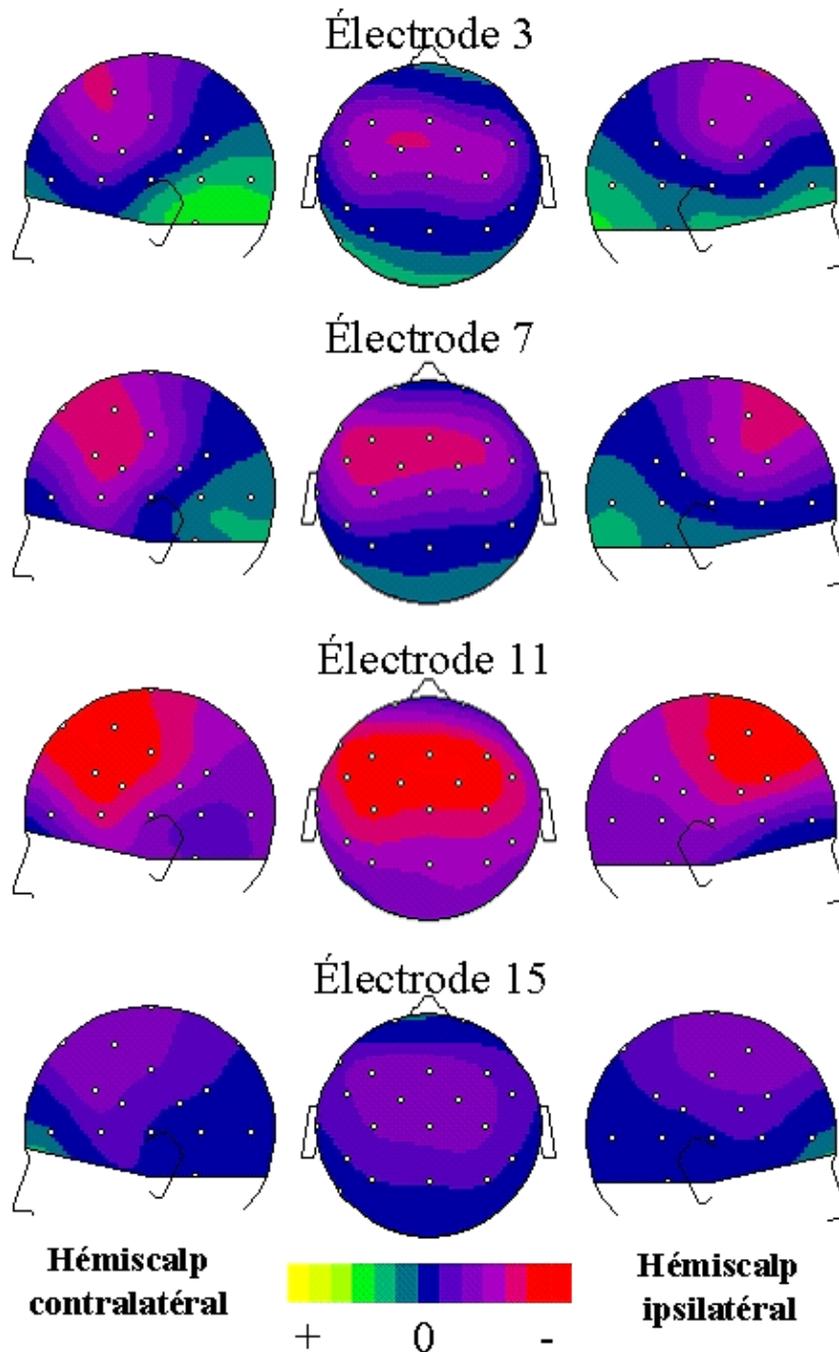
Figure 54. Potentiels évoqués inter-moyennés enregistrés en Fz pour l'activation des électrodes 3 (apicale), 7, 11 et 15 (basale).



La Figure 55 montre les cartes de potentiels de scalp à la latence de l'amplitude maximale de N1 sur les électrodes de recueil mastoïdiennes pour chaque site de stimulation. Une inversion de polarité entre les champs de potentiels en régions fronto-centrales et temporales, ce qui est typique d'une activation dans le cortex auditif, est observée pour les électrodes de stimulation apicales (3 et 7) seulement. Il n'y a pas de

diminution de la négativité et d'augmentation de la positivité lorsque la fréquence de stimulation augmente à l'instar de ce qui est observé chez les normo-entendants par Bertrand et coll. (1991) et Verkindt et coll. (1995) (cf. Chapitre 1). Les tests statistiques montrent également qu'il n'y a pas d'effet significatif de la fréquence de stimulation en région frontale et temporale sur la latence et l'amplitude de N1 ($p > 0.05$) quelque soit le côté considéré.

Figure 55. Grande moyenne des topographies de la réponse évoquée N1 enregistrée dans les premiers jours d'utilisation de l'implant cochléaire (entre le J0 et 3 jours maximum) chez huit personnes en réponse à la stimulation de quatre électrodes. La latence (104 ms) correspond à l'amplitude maximale sur les électrodes de recueil en mastoïde M1 (contralatéral) et M2 (ipsilatéral). L'échelle de couleur est de $\pm 1.6 \mu\text{V}$. La localisation des électrodes de recueil sur le scalp est représentée les points blancs.

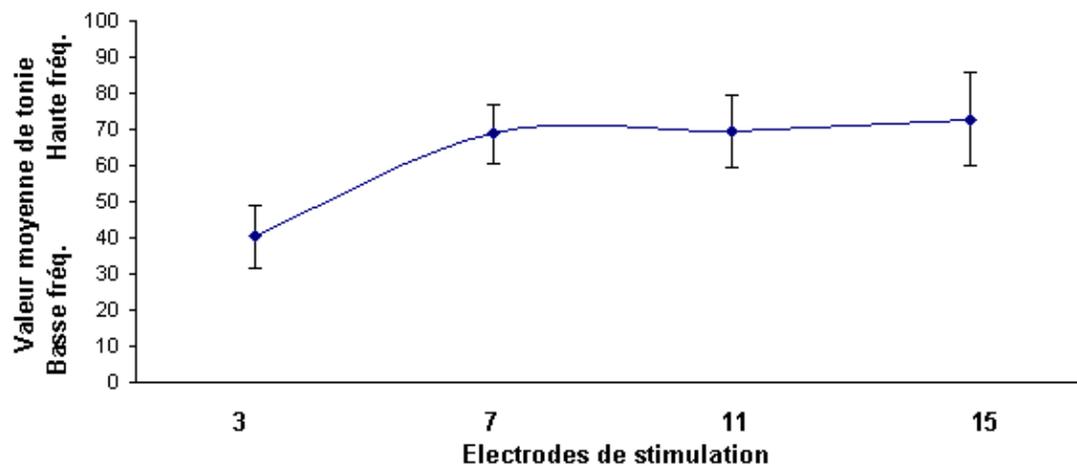


Pour information, les tests statistiques et les topographies ont également été effectués à la latence du premier pic fronto-central de la composante N1: aucune organisation corticale de la fréquence de stimulation n'a pu être mise en évidence.

1.3.2. Analyse des données subjectives

Les valeurs attribuées par les sujets à la hauteur des sons qui leur étaient présentés sont reportées en fonction de l'électrode de stimulation dans la Figure 56. Leur perception de la tonie ne varie pas de manière monotone en fonction de l'emplacement du site de stimulation dans la cochlée. Lorsque les données individuelles sont considérées, seuls deux sujets ont pu ordonner correctement les fréquences. Un test de Kruskal-Wallis permet de montrer que les sujets n'arrivent pas à discriminer les fréquences les unes des autres ($p > 0.05$).

Figure 56. Perception de la hauteur pour chaque électrode utilisée pour générer les cartographies. Les valeurs sont moyennées pour un même sujet (chaque électrode fait l'objet de huit passages) et entre les sujets. Les barres verticales représentent l'erreur standard autour de chaque moyenne.



1.4. Discussion

Des ondes N1 ont pu être enregistrées chez tous les sujets pour toutes les fréquences de stimulation. Leurs amplitudes sont plus petites et leurs latences plus longues que celles que l'on trouve dans la littérature chez des sujets qui ont porté l'implant depuis plusieurs mois. Les amplitudes plus petites peuvent s'expliquer par le fait que le nombre de neurones servant à coder l'information auditive est probablement moindre lorsque la surdité a été totale. Le cortex auditif peut par exemple s'être spécialisé dans d'autres modalités sensorielles (Naito et coll., 1997), comme la vision (Lee et coll., 2001; Finney et coll., 2001). Certains sujets ont d'ailleurs rapporté avoir été surpris par la sensation que leur a procuré l'implant le jour où il a été activé car cette sensation ne leur paraissait pas être auditive. Il se peut aussi que ces activités reflètent l'activation d'un système nerveux auditif immature (par ex. Ponton et coll., 1999, 2001, 2002; Sharma et coll., 2002). Ces deux hypothèses peuvent également être combinées : les voies auditives sont immatures et les structures corticales qui devraient être spécialisées dans la fonction auditive sont utilisées par d'autres modalités.

L'inversion de polarité entre les régions fronto-centrales et temporales qui est typique d'une activation dans le cortex auditif est trouvée pour l'activation des électrodes apicales seulement. Cela peut refléter le fait que les fréquences graves sont généralement mieux conservées que les fréquences aiguës. Une fois que la maturation est atteinte pour une certaine structure nerveuse au moment où la surdité apparaît, cette structure va en effet rester mature même après de longue période de surdité (Ponton et coll., 1996b).

Comme cela est montré sur la Figure 55, les topographies de l'onde N1 ne présentent pas d'organisation tonotopique puisqu'aucune des caractéristiques obtenues chez les normo-entendants, à savoir la diminution et le basculement vers l'avant de la négativité frontale et l'augmentation de la positivité latérale avec les hautes

fréquences, n'est retrouvée. Cela est confirmé par le fait que les sujets n'arrivaient pas à distinguer les uns des autres les sons provenant de l'activation des différentes électrodes et encore moins à les ordonner.

L'article intitulé « Plasticity of the auditory cortex in cochlear implant users: a longitudinal study of tonotopic organization » et qui se trouve dans le Chapitre 4 présente une description individuelle des cartes tonotopiques et de la perception de cinq des sujets ayant participé à cette étude (S1-S5) en fonction des caractéristiques de la surdité de chaque personne. L'analyse individuelle permet de décrire le lien entre la perception et les topographies de l'onde N1. Elle permet également de montrer qu'il n'y a pas d'organisation tonotopique (ni subjective, ni objective) quelque soit la durée de la surdité au J0.

2. Effets de la surdité totale sur la conductivité nerveuse chez les implantés expérimentés

2.1. Objectif

On sait que la surdité a un impact sur les latences des potentiels évoqués qui sont plus longues au niveau du tronc cérébral (Reuter et coll., 1997) et du cortex (Kral et coll., 2000) chez l'animal. Cet effet est d'autant plus important que la surdité aura été longue (Hardie & Shepherd, 1999). De même chez l'humain, il a été montré que les latences des potentiels évoqués diffèrent selon le degré de perte auditive. Au niveau périphérique, Thai-Van et coll. (2002) ont montré que les latences des PEEPs sont plus longues lorsque l'oreille avec la durée de surdité plus longue est stimulée chez des adultes implantés bilatéralement. Au niveau tardif, les adultes sourds profonds présentent des latences de N1 et N2b plus longues une fois appareillés avec une prothèse auditive classique que les personnes appareillées qui ont une surdité plus légère (Oates et coll., 2002 ; Korczak et coll., 2005). Les latences restent plus longues que celles des normo-entendants quelque soit le groupe considéré.

Ces travaux méritent d'être approfondis en étudiant à la fois l'effet de la gravité et de la durée de la surdité sur la vitesse de transmission nerveuse aux niveaux périphérique et central chez des personnes ayant utilisé l'implant pendant au moins trois mois. L'objectif de cette étude sera aussi de montrer l'impact que laisse une surdité totale sur les voies auditives malgré la réhabilitation auditive par l'implant cochléaire.

2.2. Matériels et Méthodes

Huit sujets ont participé à l'étude sur l'impact de la surdité sur la périphérie du système nerveux auditif et 14 à l'étude concernant le cortex auditif. Tous ont plus de trois mois d'expérience de l'implant cochléaire. Les potentiels évoqués électriques sont générés à des intensités confortables fortes par la stimulation de toutes les électrodes pour les potentiels précoces et des électrodes 3, 7, 11, et 15 pour les tardifs. Le nombre de sites de stimulation est plus restreint pour l'acquisition des potentiels tardifs car leurs caractéristiques pourraient être modifiées par un effet de l'habituation ou de la fatigue (Näätänen & Picton, 1987). Les latences des sujets sont comparées selon la durée et la gravité de la surdité de chacun. La gravité de la perte auditive est évaluée en fonction de la moyenne audiométrique avant implantation et du niveau le plus confortable M au J0. Les caractéristiques des sujets et les techniques d'enregistrement électrophysiologique et d'analyse sont décrites dans les articles intitulés « Effects of auditory pathway anatomy and deafness characteristics ? (1): On electrically evoked auditory brainstem responses » et « Effects of auditory pathway anatomy and deafness characteristics? (2): On electrically evoked late auditory responses » qui se trouvent en Annexes 1 et 2. Les résultats des analyses statistiques sont également détaillés dans ces articles.

2.3. Résultats et Discussion

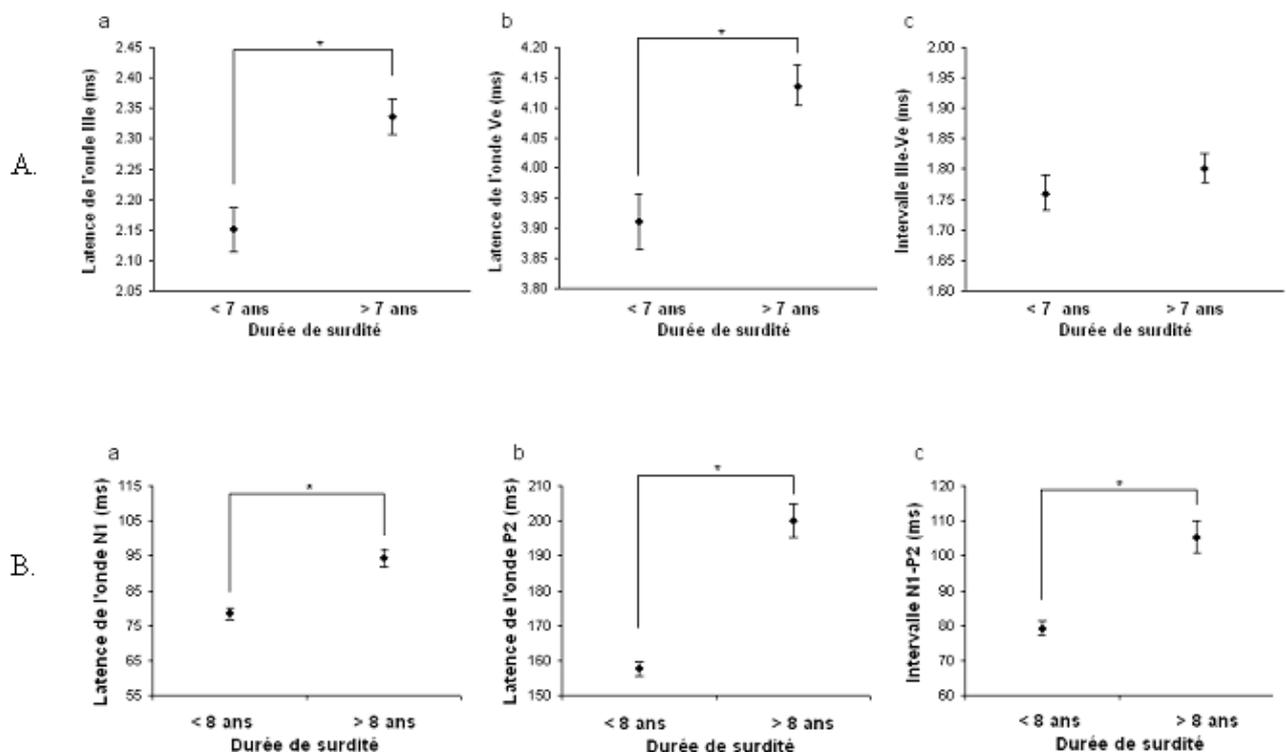
2.3.1. Effet global de la surdité sur la conductivité nerveuse

Relation avec la durée de la surdité

Les latences des potentiels précoces (ondes IIIe et Ve) et tardifs (ondes N1 et P2) sont plus longues chez les sujets qui ont été sourds plus longtemps (Figure 57). L'effet de la durée de la surdité sur l'intervalle IIIe-Ve n'étant pas significatif, il se peut que l'allongement de l'onde Ve pour les surdités plus longues ne soit cependant que le reflet de l'allongement de l'onde IIIe et qu'il n'y ait pas d'effet de la durée de la surdité au-delà du noyau cochléaire. Cependant, l'intervalle N1-P2 est très significativement plus court pour les personnes ayant eu une durée de surdité plus courte, ce qui montre que la surdité a un impact au niveau central. Le fait que les tests soient plus significatifs au niveau central peut montrer que la durée de la surdité a un effet plus important au niveau central qu'au niveau périphérique. Cela rejoindrait les résultats des travaux de Oates et coll. (2002) chez les personnes appareillées.

Figure 57. Latences moyennes inter-sujets et inter-électrodes des ondes IIIe (a) et Ve (b) et de l'intervalle IIIe-Ve (c) des PEEPs (A) et des ondes N1 (a) et P2 (b) et de l'intervalle N1-P2 (c) des PEETs (B). Dans chaque étude, deux groupes sont déterminés en fonction de la durée de la surdité totale de l'oreille implantée. Les barres verticales représentent l'erreur standard autour de chaque moyenne.

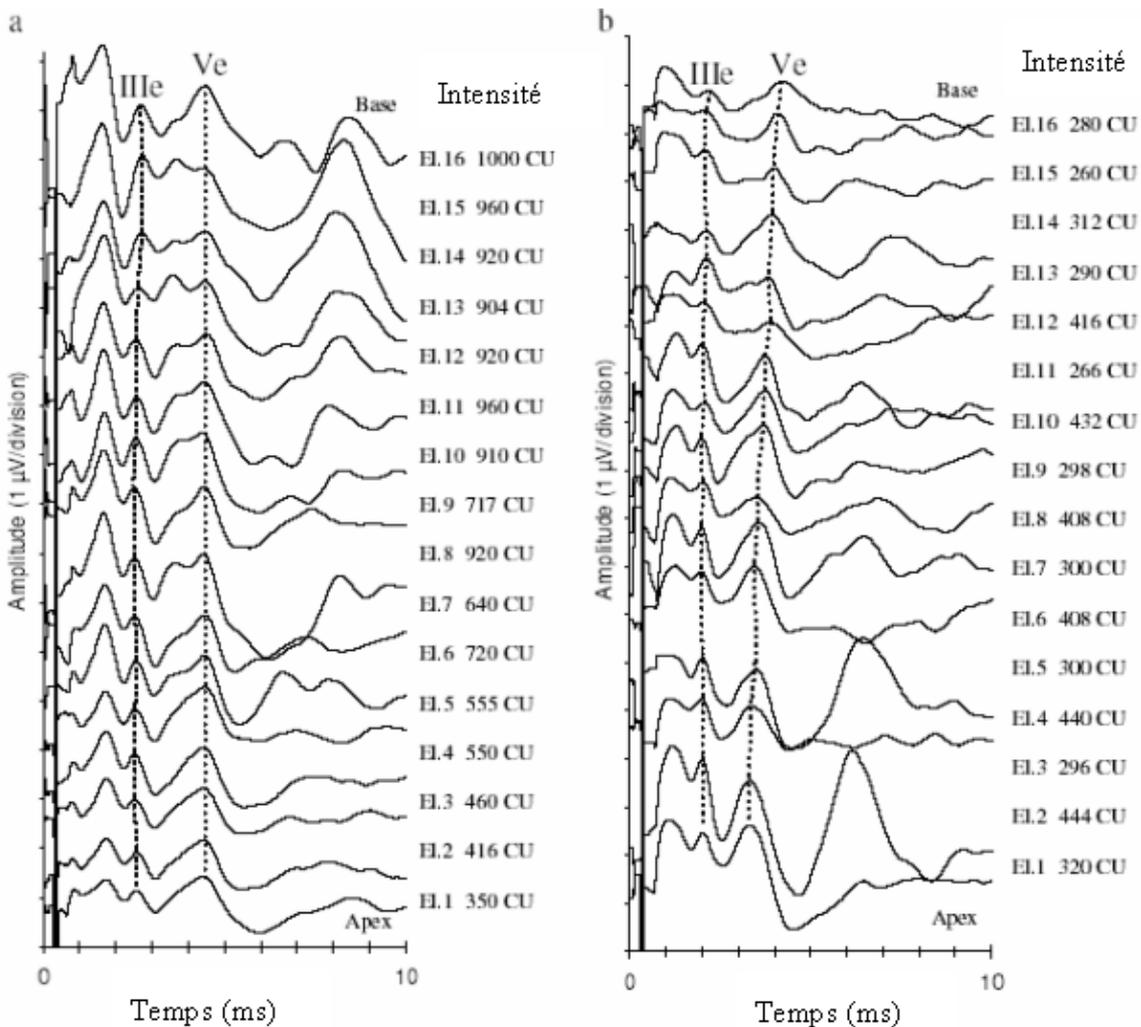
* indique que la différence entre les groupes est significative ($p < 0.05$).



Par ailleurs, l'effet de la durée de la surdité se traduit d'une autre manière en périphérie. Les latences, qui normalement sont plus longues à la base de la cochlée qu'à l'apex chez l'implanté (Miller et coll., 1993 ; Guiraud et coll., 2006), ne varient pas en fonction de la zone de la cochlée qui est stimulée lorsque la surdité a été longue. Cela est illustré par la Figure 58 qui montre que les latences des PEEPs d'un sujet sourd congénital ne présentent pas de gradient baso-apical (a), alors que les latences d'un sujet qui est sourd depuis moins longtemps sont plus longues à la base qu'à l'apex de la cochlée (b). Cette observation corrobore les résultats de Propst et coll. (2006) qui montrent des latences similaires à la base et à l'apex d'animaux sourds congénitaux. Les intensités réclamées par le sujet sourd congénital étant beaucoup plus élevées à la base, il se

pourrait que la cochlée soit très abîmée dans cette zone et qu'il reste peu de fibres intactes (Otte et coll., 1978, Schmidt, 1985). Cela nécessiterait que le courant soit suffisamment fort pour qu'il puisse atteindre les fibres voisines restées en bon état et résulterait en des latences identiques (Frijns et coll., 1996). Cette diffusion importante du courant pourrait expliquer également les effets de la gravité de la surdité sur la perception. Cela justifierait pourquoi la hauteur est moins bien perçue chez les sujets ayant une perte auditive plus importante (McDermott & McKay, 1994 ; Busby et coll., 1993; Zwolan et coll., 1997; Henry et coll., 2000; Donaldson and Nelson, 2000), et pourquoi la largeur de la dispersion spatiale est plus grande pour les sujets ayant des niveaux de M plus élevés (Cohen et coll., 2003).

Figure 58. PEEPs générés par la stimulation de chaque électrode à une intensité confortable forte chez deux sujets. Les latences ne varient pas en fonction du site de stimulation chez le sujet sourd depuis la naissance (figure a), alors que chez l'autre sujet (figure b) qui a été sourd pendant 5 ans, les latences des ondes IIIe et Ve diminuent lorsque des électrodes plus apicales sont stimulées. Les niveaux de stimulation, exprimés en unités cliniques (CU), sont indiqués à côté de chaque électrode de stimulation.

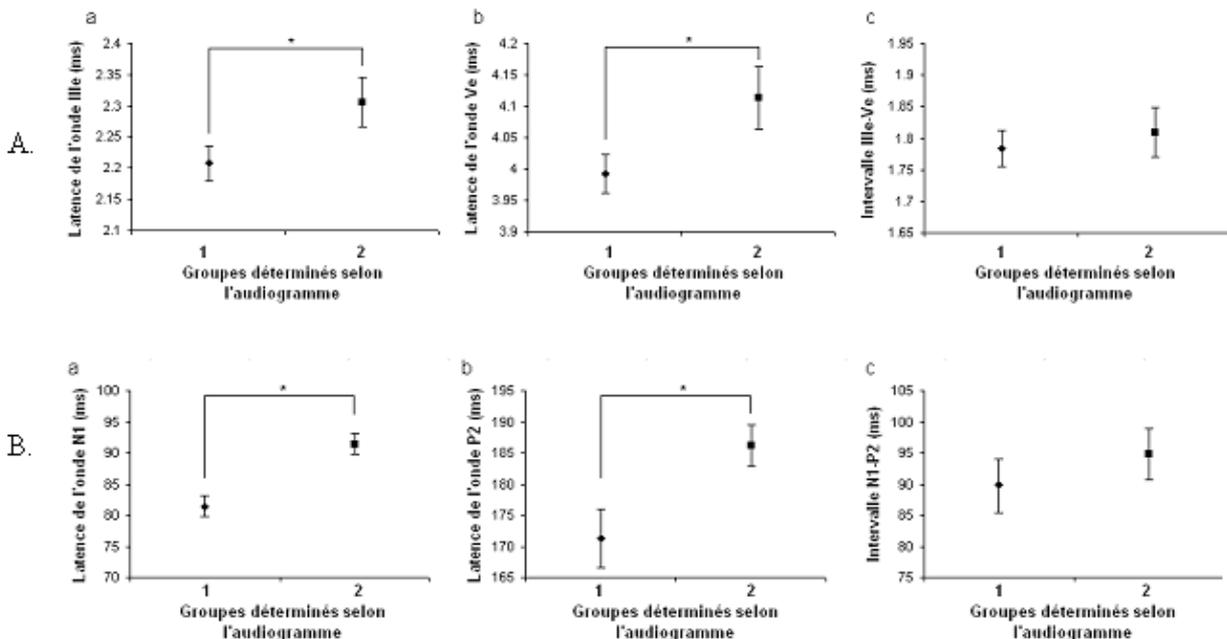


Relation avec l'audiogramme avant implantation

La Figure 59 illustre les effets du degré de la perte auditive avant implantation sur les latences et intervalles des ondes recueillies à la périphérie des voies auditives et dans le cortex auditif. Les sujets ayant une surdité plus profonde (groupe 2), comme cela est montré par la perte audiométrique moyenne sur les fréquences 500, 1000, 2000, et 4000 Hz avant l'implantation, ont des ondes IIIe, Ve, N1 et P2 de plus longues latences que les sujets du groupe 1. Même si les intervalles IIIe-Ve et N1-P2 augmentent légèrement lorsque la surdité est plus importante, cela n'est pas significatif et l'allongement des ondes Ve, N1 et P2 pourrait simplement refléter

celui de l'onde IIIe.

Figure 59. Latences moyennes inter-sujets et inter-électrodes des ondes IIIe (a) et Ve (b) et de l'intervalle IIIe-Ve (c) des PEEPs (A) et des ondes N1 (a) et P2 (b) et de l'intervalle N1-P2 (c) des PEETs (B). Dans chaque étude, deux groupes sont déterminés en fonction de l'importance de la perte auditive avant implantation. Groupe A1 : la perte moyenne est inférieure à 100 dB HL ; groupe A2 : la perte moyenne est supérieure à 100 dB HL pour les sons de 500, 1000, 2000, et 4000 Hz. Les barres verticales représentent l'erreur standard autour de chaque moyenne. * indique que la différence entre les groupes est significative ($p < 0.05$).



Cet effet de la surdité sur les délais de transmission de l'influx nerveux reflète en partie la dégénérescence des fibres auditives au niveau périphérique. Cette altération inclut une quantité moindre de cellules dans le ganglion spiral, une absence de processus périphériques des fibres du nerf auditif, et une démyélinisation (Zhou et coll., 1995 ; Shepherd & Javel, 1997 ; Hardie & Shepherd, 1999). Au niveau central, cela peut être expliqué par le fait que le nombre de neurones auditifs diminue avec la durée de la surdité parce qu'ils ne survivent pas (Webster & Webster, 1979; Chouard et coll., 1983), ou parce qu'ils sont recrutés par d'autres modalités sensorielles (Lee et coll., 2001). La relation entre le nombre de neurones et la rapidité de la conduction nerveuse a en effet été montrée dans la modalité auditive (Rattay, 1987), tactile (Cavalcanti do Egito Vasconcelos et coll., 2003) et motrice (Morgan & Proske, 2000). La réduction du nombre de neurones peut également être accompagnée d'une diminution de la force des synapses excitatrices (Kotak & Sanes, 1997 ; Hardie et coll., 1998) et d'un changement dans la morphologie des synapses (Ryugo et coll., 1997 ; Redd et coll., 2000). Ces modifications sont susceptibles de diminuer l'occurrence de stimulations convergentes coïncidentes sur un même neurone (Carney, 1994), ce qui peut entraîner une réduction de la synchronisation neurale (Paolini, Roberts, Clark & Shepherd, observations non publiées) et par conséquent des latences plus longues.

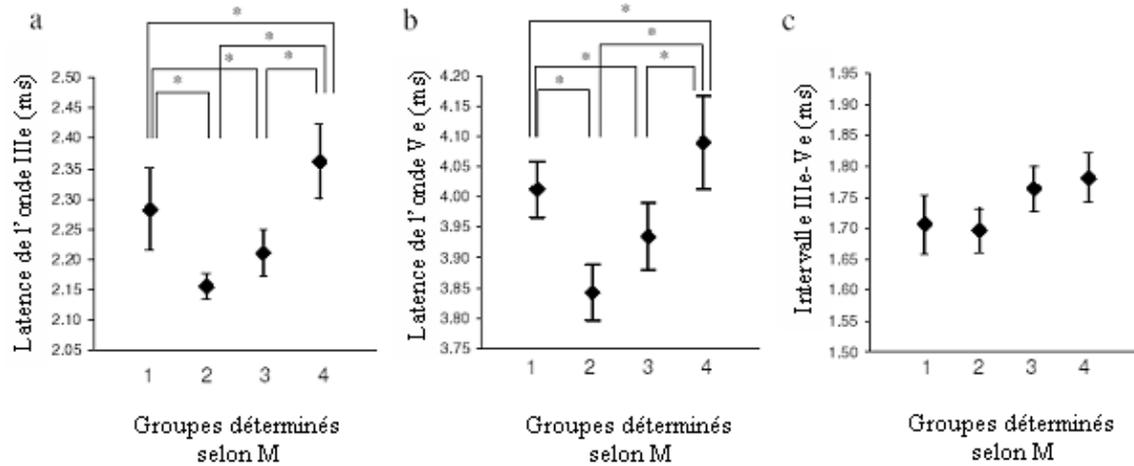
2.3.2. Effet localisé de la surdité sur les fibres nerveuses

Il est supposé que le niveau le plus confortable M au J0 reflète l'état de dégénérescence des fibres auditive locales en regard de l'électrode de stimulation. Le sujet réclamerait une intensité plus forte lorsque les fibres en regard de l'électrode stimulée sont plus abîmées. La Figure 60 montre que les latences des PEEPs tendent à augmenter avec les niveaux M, ce qui, si notre raisonnement est correct, indiquerait que les temps de conduction sont plus lents à la périphérie lorsque les fibres sont plus dégénérées. Cependant, l'activation

d'électrodes dont les intensités étaient perçues comme étant plus fortes au J0 génère des PEEPs de plus longues latences. Ce phénomène a déjà été observé chez le cochon d'Inde par Nicolas-Puel et coll. (1996) : les auteurs ont montré que le courant plus faible allait stimuler des zones plus périphériques (les dendrites qui se projettent dans l'organe de Corti), ce qui résulte en un nombre plus élevé de relais synaptiques et entraîne des latences plus longues. Une stimulation d'intensité plus faible peut également générer une réponse moins synchronisée.

Figure 60. Latences moyennes inter-sujets et inter-électrodes des ondes IIIe (a) et Ve (b) et de l'intervalle IIIe-Ve (c) des PEEPs. Des groupes sont déterminés en fonction des niveaux M pour chaque électrode de stimulation. Les barres verticales représentent l'erreur standard autour de chaque moyenne.

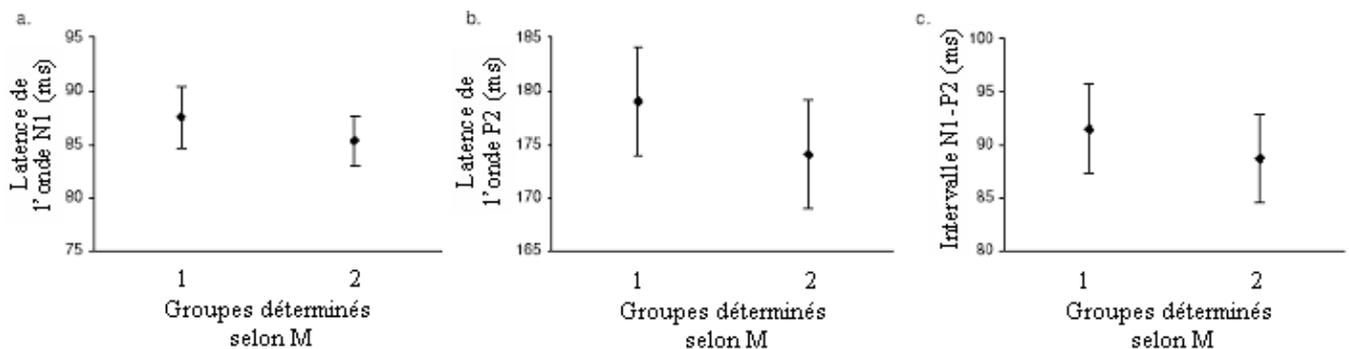
* indique que la différence entre les groupes est significative ($p < 0.05$).



La perception qu'ont les sujets de l'intensité pour une électrode donnée au J0 n'a pas d'influence sur la latence des PEETs comme le montre la Figure 61. Il est cependant important de noter que les paramètres de stimulation pour la détermination des niveaux M étaient très différents des paramètres utilisés pour enregistrer les PEETs, alors qu'ils étaient quasiment semblables aux paramètres de stimulation utilisés pour générer les PEEPs. La perception de la sonie étant très influencée par les paramètres de stimulation tels que la largeur de l'impulsion (Pfungst et coll., 1996), il est probable que la comparaison entre les niveaux M recueillis avec les paramètres du réglage de l'implant et les PEEs est moins avisée au niveau central qu'au niveau périphérique.

Figure 61. Latences moyennes inter-sujets et inter-électrodes des ondes N1 (a) et P2 (b) et de l'intervalle N1-P2 (c) des PEETs. Des groupes sont déterminés en fonction des niveaux M pour chaque électrode de stimulation. Les barres verticales représentent l'erreur standard autour de chaque moyenne.

* indique que la différence entre les groupes est significative ($p < 0.05$).



3. Conclusion

L'impact de la surdité bilatérale totale sur l'organisation fonctionnelle des voies auditives se manifeste de différentes façons. Tout d'abord, le codage spatial, voire temporel de la fréquence semble différé au niveau cortical de celui du normo-entendant le jour où l'implant est activé (partie 1). L'analyse des amplitudes de la composante N1 des potentiels évoqués électriques tardifs, ainsi que l'analyse topographique montrent qu'il n'y a pas d'effet de la fréquence de stimulation sur l'organisation corticale et par conséquent pas de tonotopie au J0. Le fait qu'il n'y ait pas d'influence de l'électrode de stimulation sur la latence des ondes N1 peut également refléter le fait que l'organisation tonotopique corticale soit modifiée chez le sourd. En effet, on sait que les fréquences basses sont codées par une zone corticale plus latérale chez le normo-entendant (par ex. : Pantev et coll., 1988), ce qui pourrait expliquer pourquoi les latences des PEAs tardifs sont plus longues pour les sons purs de basses fréquences chez le normo-entendant (par ex. : Woods et coll., 1993a,d). Cependant, il est important de noter que les études sur les effets de la fréquence de stimulation sur la latence des ondes N1 ont des résultats contradictoires. Verkindt et coll. (1995) montrent par exemple chez le normo-entendant que la stimulation avec des sons de fréquences supérieures à 500 Hz génère des N1 de latence similaire. L'implant cochléaire ne stimulant que le premier tour et demi de la cochlée et donc des zones qui codent normalement pour des fréquences aiguës, il est aussi possible que l'absence d'effet de la fréquence sur la latence des N1 électriques reflète un fonctionnement similaire à celui qui est rencontré chez les sujets normo-entendants stimulés avec des fréquences aiguës. De plus, le fait que les latences soient égales au niveau cortical quelque soit l'électrode stimulée dans la cochlée peut aussi refléter l'absence de gradient baso-apical des latences des PEEPs chez les personnes qui ont été sourdes plus longtemps. Seule l'étude de l'amplitude et de la répartition des N1 sur le scalp nous permet donc de montrer que la surdité totale entraîne une réorganisation des cartes tonotopiques corticales. Les études qui impliquent des sujets ayant déjà une expérience d'au moins trois mois avec l'implant (partie 2) montrent que la surdité va tout de même avoir un impact global sur les temps de conduction de l'influx nerveux qui vont être ralentis lorsque la surdité a été longue et/ou plus grave.

La stimulation électrique par l'implant cochléaire présente le très grand avantage de permettre d'étudier les effets d'une surdité totale sur les voies nerveuses auditives. Cependant, l'utilisation de l'implant va également introduire une nouvelle variable et par conséquent des biais si l'on veut comparer l'organisation fonctionnelle du sourd à celle du normo-entendant. L'absence de gradient de latence au niveau cortical peut par exemple aussi être expliqué par le fait que le passage des informations acoustiques par la cochlée est court-circuité chez l'implanté. Alors que dans une oreille non implantée, les sons graves stimulent les fibres nerveuses de la cochlée (qui sont plus apicales) avec un délai par rapport aux sons aigus, les électrodes stimulent en effet les fibres simultanément chez l'implanté. Dans le chapitre suivant, nous allons donc exposer et mettre en évidence les modifications fonctionnelles qui peuvent être induites par l'implant cochléaire.

Chapitre 3. Mise en évidence des changements fonctionnels induits par l'utilisation de l'implant cochléaire

I. Introduction

Ce chapitre est consacré aux modifications que l'utilisation de l'implant cochléaire peut apporter par rapport au fonctionnement auditif normal. La stimulation électrique par l'implant se différencie en effet de la stimulation acoustique par différents aspects, ce qui affecte l'organisation fonctionnelle. Chez l'animal, la représentation du site de stimulation augmente avec une stimulation chronique de la cochlée (Leake et coll., 1995 ; Snyder et coll., 1990, 1991). Chez l'humain, les systèmes corticaux de traitement de la parole chez les implantés sont différents de ceux des normo-entendants (Giraud et coll., 2000). L'implant entraîne une modification de la perception de la fréquence, puisque la partie la plus apicale de la cochlée n'est pas stimulée, qu'un nombre limité de fréquences différentes est perçu en fonction du nombre de canaux et qu'il existe une dispersion de l'activité neurale autour des électrodes. Ces différents paramètres peuvent en effet avoir un impact sur la réorganisation tonotopique. Par ailleurs, la transduction acoustique du son via la

cochlée est court-circuitée chez l'implanté : cela pourrait également entraîner des changements des temps de transmission de l'influx nerveux le long des voies auditives.

1. Modifications du codage fréquentiel

Les études sur la discrimination des électrodes montrent que les implants cochléaires multi-canaux sont capables d'exploiter l'organisation tonotopique de la cochlée (Tong & Clark, 1983 ; Collins & Throckmorton, 2000). Cependant, plusieurs paramètres peuvent laisser penser que la tonotopie naturelle de la cochlée n'est pas respectée. L'implant cochléaire stimule une partie seulement de la cochlée (environ un tour et demi est stimulé sur 2,75 tours). Une étude de Ketten et coll. (1998) montre sur les scanners de 20 implantés que l'électrode la plus apicale se situerait à un endroit dans la cochlée où le modiolum serait spécifique de la fréquence 1000 Hz (1400 Hz pour quatre des sujets). Les personnes implantées vont donc percevoir les fréquences des sons que l'on injecte dans leur processeur avec un décalage vers les aigus comme cela se vérifie chez les personnes dont l'oreille contralatérale à l'implant entend avec une prothèse (Dorman et coll., 1994; Blamey et coll., 1996; Niewiarowicz & Stieler, 2005). Le fait que l'information spectrale soit présentée au "mauvais" endroit diminue la capacité des implantés à comprendre la parole (Dorman et coll., 1997 ; Shannon et coll., 1998). Même si on peut améliorer la perception en modifiant la distribution des fréquences le long du faisceau d'électrodes (McKay & Henshall, 2001), une adaptation est nécessaire, ce qui a été montré possible chez les normo-entendants (par ex., Rosen et coll., 1999) et les implantés (Fu & Shannon, 1999).

La stimulation simultanée de deux électrodes proches entraîne une sommation vectorielle des champs de courants électriques, ce qui résulte en une interaction fonctionnelle entre canaux. Cela explique pourquoi la plupart des patients montrent une amélioration de la perception de la parole lorsqu'ils utilisent la stratégie CIS qui est non simultanée plutôt que la stratégie CA qui stimule les électrodes en même temps (Wilson et coll., 1991). Par ailleurs, plusieurs études psychophysiques ont montré que deux ou trois canaux, même lorsque la stimulation est intercalée, peuvent interagir et influencer la perception de la tonie (Townshend et coll., 1987 ; McDermott & McKay, 1994, 1996) et de la sonie (Shannon, 1983 ; McKay et coll., 2001). Cela indique que l'élimination de la sommation électrique directe n'élimine pas entièrement l'interaction entre les canaux et qu'il existe des effets capacitifs au niveau des charges. Si cela se passe sans que les neurones ne déchargent des potentiels d'action, il se peut qu'il y ait une sommation « décalée » des charges électriques, telle qu'une polarisation résiduelle de la membrane neurale. Cela est montré par les études utilisant des intensités inférieures au seuil de perception (chez l'humain : Eddington et coll., 1994 ; chez l'animal : Dynes, 1996 ; Cartee et coll., 2000a,b). Si ces modifications se produisent après une décharge de potentiels d'action, cela signifie que le phénomène de la dispersion spatiale comprend également un aspect physiologique avec des interactions neurales. L'étude de Tong et Clark (1986) montre par exemple que le son paraît plus fort lorsque la distance entre deux électrodes et donc la différence de fréquence entre les deux sons augmente, comme dans les études sur la stimulation acoustique (Plomp, 1976). Cela suggère qu'il y a une augmentation de la dispersion spatiale dans les structures centrales suite à une augmentation de la dispersion spatiale au niveau du nerf auditif, même si cela reste peu compris (Shannon, 1990 ; Shannon & Otto, 1990 ; Nelson & Donaldson, 2001, 2002). L'étude de Bierer et Middlebrooks (2003) menée chez le cobaye tend à confirmer cette hypothèse puisqu'elle montre à l'aide de résultats physiologiques que les images corticales de la stimulation simultanée ou décalée de deux électrodes sont plus étendues que l'activation corticale générée par la stimulation individuelle des deux électrodes.

2. Raccourcissement des temps de conduction

Plusieurs équipes se sont consacrées à comparer les latences des potentiels précoces et tardifs générés de manière électrique et acoustique. Les latences des PEEPs sont plus courtes que les celles des PEAPs (Gyo & Yanagihara, 1980; Starr & Brackmann, 1979). Les résultats concernant l'intervalle IIIe-Ve sont contradictoires: Gardi (1985), Firszt et coll. (2002) et Gordon et coll. (2006) ont trouvé un raccourcissement de l'intervalle IIIe-Ve des PEEPs alors que les études de Waring (1992, 1995) n'ont montré aucune

différence. Les résultats concernant les potentiels tardifs dépendent des caractéristiques de la stimulation. Lorsque les sujets sont stimulés par des clicks comme pour les PEEPs (le processeur de l'implant est alors court-circuité), les latences de N1 et P2 sont plus courtes que chez le normo-entendant (Ponton & Don, 1995; Ponton et coll., 1996; Firszt et coll., 2002; Maurer et coll., 2002). Par contre, lorsque les sujets sont stimulés par des sons purs acoustiques injectés via l'entrée auxiliaire dans le processeur de l'implant et retransmis par le programme, des PEETs de même latence que les PEATs sont générés par la stimulation électrique (Kileny et coll., 1997; Micco et coll., 1995; Oviatt & Kileny, 1991). Le raccourcissement des latences des PEEs peut s'expliquer par le fait que la synchronisation est plus forte lorsque la stimulation est électrique. L'activation par les impulsions entraînerait ainsi une stimulation plus simultanée des neurones post-synaptiques et donc des délais de conduction et de transmission synaptique réduits. Cette meilleure synchronisation se produirait à la périphérie du système auditif seulement, car l'intervalle N1-P2 des implantés cochléaires est identique à celui des normo-entendants (Ponton et coll., 1995; Firszt et coll., 2002; Maurer et coll., 2002). De plus, les délais (2 ms) résultant du passage de l'onde acoustique par les milieux aériens et liquidiens et de sa transduction en influx nerveux sont court-circuités chez les implantés. Ce gain de temps serait compensé par le délai de codage de l'information acoustique par le programme du sujet lorsque l'entrée auxiliaire est utilisée. Cela expliquerait pourquoi des latences similaires sont trouvées chez les normo-entendants et les implantés dans les études de Kileny et coll. (1997), Micco et coll. (1995), et Oviatt & Kileny (1991).

3. Objectifs

Le fait que seule une partie de la cochlée soit stimulée et qu'il y ait des interactions entre les électrodes a des effets au niveau perceptif et cortical. Il se peut que l'organisation tonotopique après réhabilitation auditive par l'implant cochléaire ne ressemble pas à celle du normo-entendant. Par exemple, les bandes corticales qui devraient coder pour une fréquence donnée ne vont pas avoir de limites bien établies si plusieurs électrodes avec de larges dispersion spatiales stimulent une même population de neurones périphériques. Pour vérifier cette hypothèse, nous nous proposons d'étudier la relation entre la capacité à discriminer les électrodes (reflet d'une activité centrale) et la dispersion spatiale autour d'une électrode donnée mesurée à l'aide de données physiologiques.

Le fait que la mécanique cochléaire soit shuntée a un impact sur les temps de transmission de l'information nerveuse chez les implantés, puisqu'ils sont raccourcis (environ 2 ms). Il pourrait s'agir d'un simple décalage au niveau périphérique sans grande conséquence au niveau central. Cependant, le raccourcissement de l'intervalle IIIe-Ve dans certaines études montre qu'il peut y avoir une meilleure synchronisation des neurones, qui accélère la transmission neurale au niveau central également et pourrait avoir un impact sur le codage des sons si cette accélération n'est pas la même pour toutes les électrodes stimulées. Le fait que contrairement au fonctionnement normal, il n'y ait pas de délais entre les sons graves et aigus puisque le passage du son dans la cochlée est court-circuité va aussi générer des modifications. Dans un premier temps, nous étudierons les effets de la stimulation par l'implant cochléaire sur les délais de transmission aux niveaux périphérique et central en fonction du site d'activation électrique dans la cochlée. Nous nous proposons de voir dans un second temps quel est l'impact de la position du faisceau d'électrode dans la cochlée sur les délais de transmission, notre hypothèse étant que plus le faisceau d'électrodes est proche du modiolus, plus l'intervalle IIIe-Ve sera court et donc plus il y aura de synchronisation.

II. Mise en évidence de la relation entre la tonotopie et la dispersion spatiale

Des trains d'impulsion présentés à un niveau constant sur une même électrode peuvent être perçus comme un « bourdonnement », un « vrombissement », ou un « bruit de tambour » pour certaines électrodes ou peuvent générer la perception d'un son pur sur d'autres électrodes (Pauka, 1989). L'auteur a fait l'hypothèse que la stimulation des électrodes qui produisent plus de dispersion spatiale est perçue comme étant un son plus « bourdonnant ». La dispersion spatiale qui est d'origine neurale aurait ainsi un impact sur le timbre. Le fait

que les mêmes neurones puissent être activés par différentes électrodes ayant une large dispersion spatiale pourrait entraîner une réorganisation des cartes tonotopiques corticales, les frontières entre les bandes de neurones codant des fréquences données étant moins bien dessinées.

Nous allons, dans un premier temps, effectuer une revue de littérature sur la dispersion spatiale. Nous verrons et faire le point sur les paramètres liés à la stimulation électrique et à la surdité qui vont favoriser la dispersion spatiale. Dans un deuxième temps, nous présenterons une étude qui a pour but de montrer l'influence de la dispersion spatiale mesurée avec la technique du « cochlear mapping » (une seule électrode est activée) sur la perception de la tonie. Cette étude permet de mettre en évidence le fait que l'utilisation de l'implant cochléaire peut induire des modifications de l'organisation tonotopique des voies auditives.

1. Revue de littérature

A notre connaissance, les études menées sur la relation entre la perception de la tonie et le « bavage » des électrodes prenaient en compte les interactions entre les électrodes seulement et non la dispersion spatiale. Les interactions entre les électrodes résultent de la dispersion électrique et de la dispersion neurale/spatiale autour des électrodes activées et génèrent des variations de la tonie. Nous présentons ces études dans ce paragraphe car l'interaction donne une partie de l'information que nous cherchons.

1.1. Etudes psychophysiques

Les interactions entre canaux résultant de l'activation simultanée des électrodes ont été observées en utilisant des mesures psychophysiques de seuils (Eddington et coll., 1978 ; White et coll., 1984 ; Favre & Pelizzone, 1993 ; avec des fréquences de stimulation élevées : de Balthasar et coll., 2003). Si les ondes des stimuli électriques sont en phase, les seuils comportementaux seront plus bas que les seuils résultant de la stimulation de chaque électrode individuellement. Si les électrodes sont stimulées en opposition de phase, les seuils comportementaux seront plus élevés. Ces résultats peuvent être interprétés de la manière suivante : quand deux électrodes sont simultanément actives, il y a sommation instantanée des champs électriques produits par chaque électrode. Certaines mesures supra-liminaires qui montrent un changement de l'intensité perçue (Shannon, 1983, 1985 ; White et coll., 1984 ; Chatterjee, 1998) reflètent également des interactions dues à ce même mécanisme. Généralement, les effets les plus importants sont observés quand les signaux électriques sur les deux électrodes se chevauchent exactement, alors qu'il n'y a presque pas d'effet ou un effet négligeable quand les stimuli ne se chevauchent pas temporellement (Eddington et coll., 1978 ; Favre & Pelizzone, 1993).

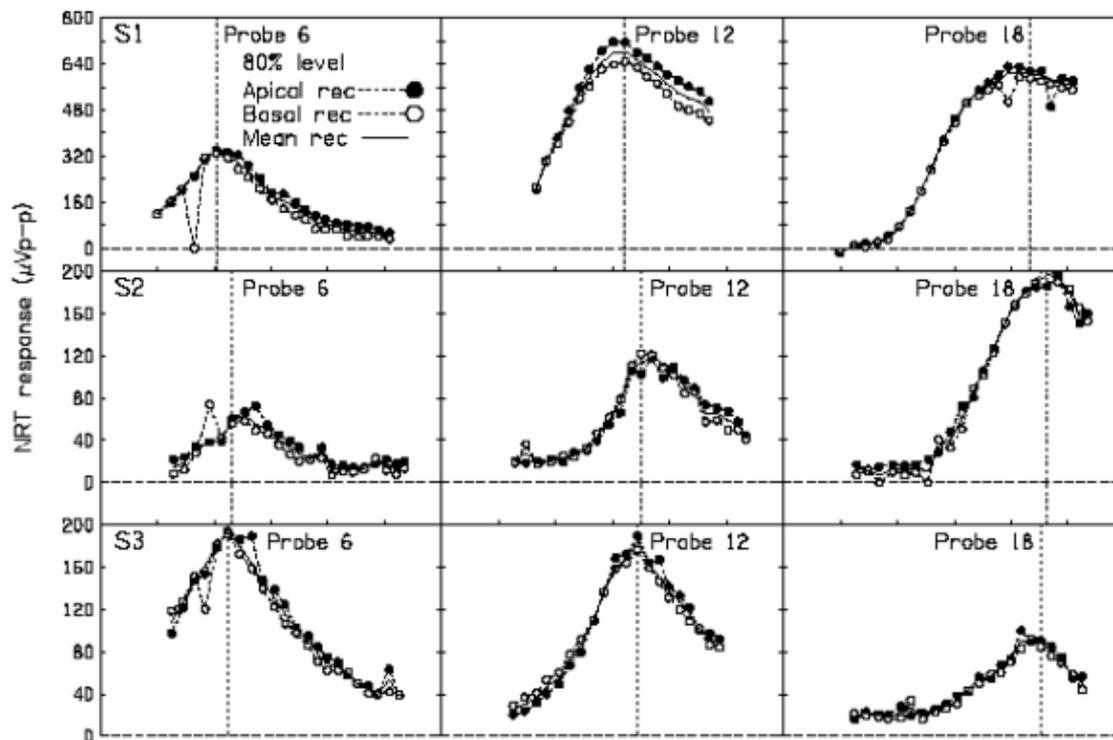
On peut aussi observer des interactions entre canaux que l'on ne stimule pas simultanément. Si le premier stimulus est présenté à un niveau supra-liminaire, la réponse au second stimulus peut être diminuée dans certaines conditions. Ce phénomène du masquage proactif (« forward-masking ») est observé avec des stimulations aussi bien acoustiques (Harris & Dallos, 1979) qu'électriques (Abbas & Purdy, 1990 ; de Balthasar et coll., 2003). L'interaction entre les électrodes serait reflétée par un seuil de perception plus élevé (Shannon, 1983 ; Tong & Clark, 1986 ; Lim et coll., 1989), une capacité réduite à détecter un signal qui en suit un autre (Boex et coll., 2003 ; Chatterjee & Shannon, 1998 ; Throckmorton & Collins, 1999) ou à détecter les silences entre les stimuli (« gap detection ») (Shannon, 1989 ; Hanekom & Shannon, 1998). La méthode du masquage proactif a permis de montrer le lien entre les interactions entre les électrodes et la faculté de discriminer les électrodes dans des études psychophysiques (McKay et coll., 1999 ; Pfungst et coll., 1999).

1.2. Etudes  lectrophysiologiques

L'interaction entre les électrodes a été mesurée à l'aide de la technique du « forward-masking » qui consiste à utiliser un masqueur et une sonde (Peeters et coll., 1998 ; Cohen et coll., 2003 ; Abbas et coll., 2004 ; Hughes & Abbas, 2006a,b) ou une alternative du « forward-masking » où le masqueur et la sonde sont séparés par un

intervalle de temps (qui reste inférieur à la période réfractaire) plus long de 0,5 ms (Miller et coll., 2001 ; Cohen et coll., 2001). Cette technique du « forward-masking » est expliquée sur la Figure 46 (Chapitre 1). La Figure 62 montre les résultats obtenus chez trois patients avec la méthode du « forward-masking » classique. L'étude électrophysiologique de Hughes & Abbas (2006) montre qu'il n'existe pas de relation entre la largeur du profil d'interaction entre les électrodes et la faculté à discriminer les électrodes. Ce résultat peut s'expliquer par le fait que bien que la mesure de l'interaction entre les électrodes renseigne sur la dispersion spatiale, elle rajoute aussi des problèmes électriques (effet capacitif des charges résultant de l'activation de plusieurs électrodes).

Figure 62. Dispersion électrique et neurales mesurées avec la méthode du masquage proactif (Cohen et coll., 2003). Dans cet exemple, on évalue le degré d'interaction qui existe entre les électrodes 6 (base), 12 et 18 (apex) et leurs électrodes voisines en mesurant la largeur de la courbe à 50% de l'amplitude maximale (sur la sonde ou « probe »).



Les interactions entre canaux ont également été étudiées à des niveaux plus centraux à l'aide des potentiels évoqués. Abbas & Brown (1988) ont mesuré les PEEPs générés par la stimulation simultanée de deux électrodes chez des humains. Ils ont montré que les interactions entre canaux sont reflétées par les fonctions entrée-sortie des PEEPs, la pente étant plus abrupte quand il y a plus d'interaction. Bierer & Middlebrooks (2003) ont enregistré les images corticales générées par la stimulation simultanée de deux électrodes chez l'animal. Ils ont montré que l'activation corticale est plus étendue lorsqu'il y a interaction au niveau périphérique quand une paire d'électrode est activée que lorsqu'une électrode de la paire est stimulée individuellement.

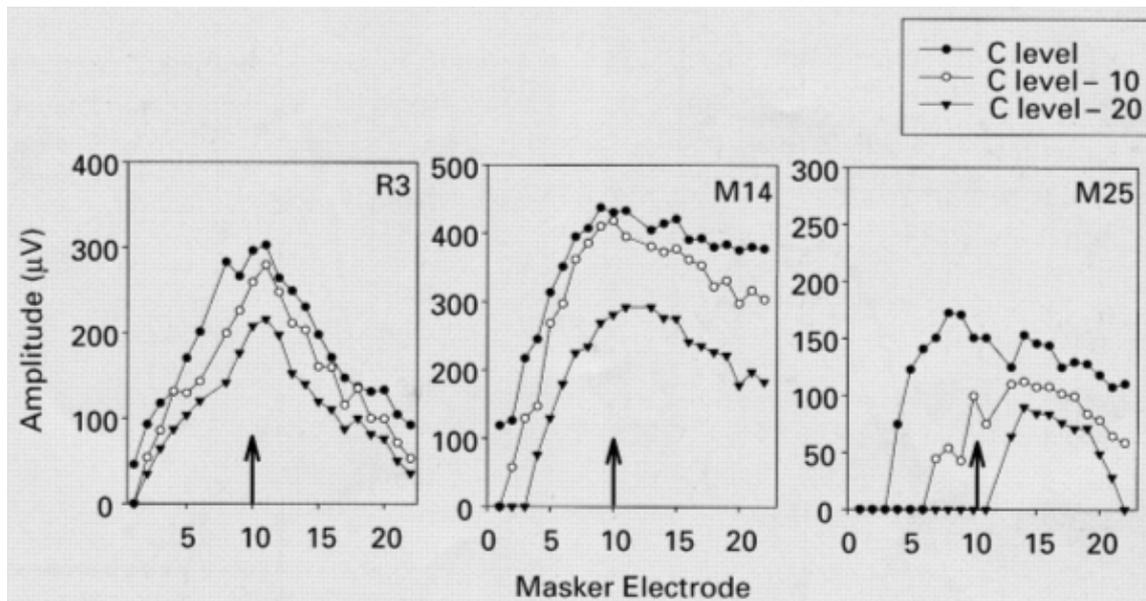
1.3. Paramètres favorisant la dispersion spatiale

Plusieurs études ont été consacrées à l'analyse de la sélectivité d'une configuration monopolaire versus bipolaire. Elles ont été menées physiologiquement chez l'animal (Merzenich & White, 1977 ; Black & Clark, 1980 ; van den Honert & Stypulkowski, 1987 ; Ryan et coll., 1990 ; Kral et coll., 1998 ; Rebscher et coll., 2001 ; Bierer & Middlebrooks, 2002). Elle ont aussi été réalisées chez l'humain, à l'aide de mesures psychophysiques (Shannon, 1983b ; White et coll., 1984 ; Lim et coll., 1989, Boëx et coll., 2003) et de

potentiels évoqués (Brown et coll., 1996). Dans la plupart des études, il a été montré que la configuration monopolaire excite une plus large population de neurones et engendre une sensation plus forte que la configuration bipolaire pour la même intensité de stimulation. Ces résultats sont contredits par les travaux récents de Kwon et van den Honert (2006) qui montrent que la configuration bipolaire n'entraîne pas forcément un champ de courant plus étroit que la configuration monopolaire lorsque l'intensité est la même.

La distance qui sépare l'électrode du modiolus est un autre aspect qui peut avoir une influence sur la dispersion spatiale. Plus la distance entre les électrodes de stimulation et le nerf auditif est grande, plus la dispersion autour de l'électrode de stimulation sera importante (Briaire & Frijns, 2000 ; Finley et coll., 1990 ; Frijns et coll., 1995 ; Kral et coll., 1998 ; Ranck, 1975 ; Rattay et coll., 2001), ce qui augmente la possibilité qu'il y ait des interactions entre les électrodes (Frijns et coll., 1996). Les études psychoacoustiques de Boëx et coll. (2003a,b) et Cohen et coll. (2005) montrent cependant que la position du faisceau d'électrodes par rapport au modiolus n'a pas d'impact sur les interactions entre canaux.

Figure 63. Amplitude de la réponse générée par la stimulation de la sonde (électrode 10) en fonction de l'électrode servant à masquer chez trois sujets pour trois intensités. L'interaction est plus importante quand l'intensité est très élevée (« C level »). Elle diminue quand l'intensité de stimulation diminue (« C level - 10 » et « C level - 20 » (Abbas et coll., 2004).



La Figure 63 montre que les intensités plus élevées entraînent aussi plus d'interaction entre les électrodes. Cet effet de l'intensité de la stimulation sur la largeur de la cloche a été montré avec des données électrophysiologiques (ECAPs : Cohen et coll., 2001 ; Abbas et coll., 2004 ; PEEPs : Firszt et coll., 2002 ; Miller et coll., 2003) et psychoacoustiques (Tong & Clark, 1986 ; Tong et coll., 1988). Les interactions entre électrodes vont également dépendre de facteurs tels que la géométrie et les impédances des structures dans le champ électrique, le degré de myélinisation et d'autres caractéristiques structurelles des neurones (pour revue : Rattay, 1990).

2. Partie expérimentale

2.1. Objectif

La conséquence physiologique des interactions entre canaux est soit la facilitation, soit la réduction des réponses neurales auditives pour les stimuli qui sont spatialement ou temporellement proches (Abbas &

Brown, 1988 ; Abbas et coll., 2004 ; Brown et coll., 1990 ; Cartee et coll., 2000 ; Cohen et coll., 2003 ; White et coll., 1984). Ces effets peuvent modifier la perception de la tonie. Des études psychoacoustiques (McKay et coll., 1999 ; Pfingst et coll., 1999 ; Throckmorton & Collins, 1999) montrent ainsi que plus il y a d'interactions entre électrodes, plus la discrimination entre les électrodes est difficile. Cependant, les mesures électrophysiologiques de la dispersion neurale réalisées avec la technique du « forward-masking » ne sont pas corrélées avec la discrimination d'électrodes (Hughes & Abbas, 2006a,b).

Il semblerait pourtant logique que la tonie d'un son généré par la stimulation d'une électrode soit plus difficile à distinguer de la stimulation de l'électrode voisine lorsque ces électrodes « bavent » plus. On peut reprocher à la méthode du masquage proactif de ne pas permettre une mesure propre de la dispersion neurale puisqu'elle enregistre également les interactions électriques. La méthode du « cochlear mapping » nous semble par conséquent plus adaptée pour mesurer la dispersion neurale. Nous pensons également que la façon dont la dispersion est mesurée (largeur de la courbe de dispersion à un pourcentage de l'amplitude maximale) ne convient pas, car elle ne prend pas en compte le degré d'activation des neurones les plus éloignés de la stimulation. Nous utiliserons ainsi la pente de la courbe de dispersion spatiale pour évaluer le degré d'activation neurale autour de l'électrode stimulée. Cette étude a fait l'objet d'une présentation orale au 9th International Conference on CI & Related Sciences (Vienne, Juin 2006).

2.2. Matériels et Méthodes

Neuf sujets utilisateurs d'un implant HiRes90K® ont participé à l'étude. L'âge moyen du groupe est de 30 ans (16 - 62 ans), la durée de surdité bilatérale profonde

est de 11 ans (1 - 20 ans), et la durée moyenne d'utilisation de l'implant cochléaire de 12 mois (6 - 24 mois). Les caractéristiques des sujets sont décrites dans la table de la Figure 65. La dispersion spatiale a été mesurée physiologiquement avec la technique du « cochlear mapping » qui consiste à stimuler une électrode et enregistrer les ECAPs depuis toutes les électrodes voisines (Finley et coll., 1997a ; Cohen et coll., 2001 ; Frijns & Briaire, 2001). La mesure des ECAPs a été effectuée avec le logiciel de recherche d'Advanced Bionics, RSPOMM (Research Studies Platform – Objective Measures Module). La stimulation a été générée sur une électrode médiale (électrode 8) avec des impulsions d'une largeur de 32

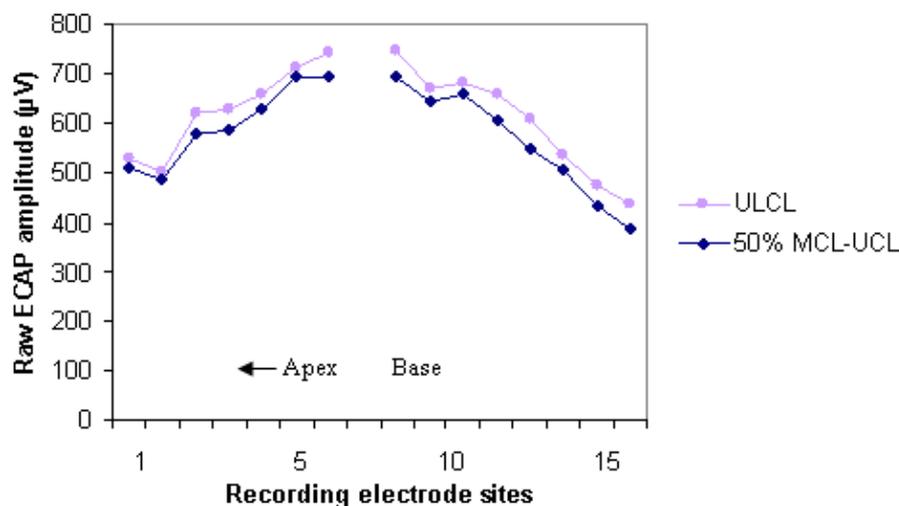
μs / phase et une fréquence de stimulation de 30 Hz. La stimulation a été effectuée à une intensité perçue comme étant forte mais confortable (Upper limit of comfortable level, ULCL) et à 50 % entre le niveau le plus confortable (M) et ULCL. La polarité des impulsions était alternée de manière à réduire l'artéfact de stimulation électrique. Les amplitudes des ECAPs ont été normalisées de manière à ce que l'amplitude la plus élevée soit égale à 1 comme l'ont fait Hughes et Abbas (2006). L'évaluation de la dispersion s'est effectuée de deux manières : en mesurant la largeur de la courbe à 80 % de l'amplitude normalisée maximale (soit à 0,8), et en calculant la moyenne des pentes de part et d'autre du maximum.

Il a également été demandé aux sujets d'indiquer quel son était plus aigu lorsqu'on leur présentait les paires d'électrodes 6-8, 7-8, 8-9, 8-10 que l'on stimulait avec des trains de pulses de 300 ms, les pulses ayant une largeur de 32 μs et une fréquence de stimulation de 1500 pps. Ce test psychoacoustique a été réalisé aux mêmes niveaux de stimulation que la mesure physiologique (50 % entre M et ULCL, ULCL). Les stimulations et les réponses des sujets ont été enregistrées avec le logiciel PACTS (Psycho Acoustic Test Suite). Les paires d'électrodes étaient présentées trois fois à chaque intensité. Le pourcentage de réussite global (pour toutes les paires d'électrodes) a ensuite été comparé au profil de la dispersion spatiale autour de l'électrode 8 à chaque intensité. Les performances des sujets en compréhension de la parole ont également été évaluées à l'aide des listes de Lafon présentées dans le silence à 60 dB SPL.

2.3. Résultats et Discussion

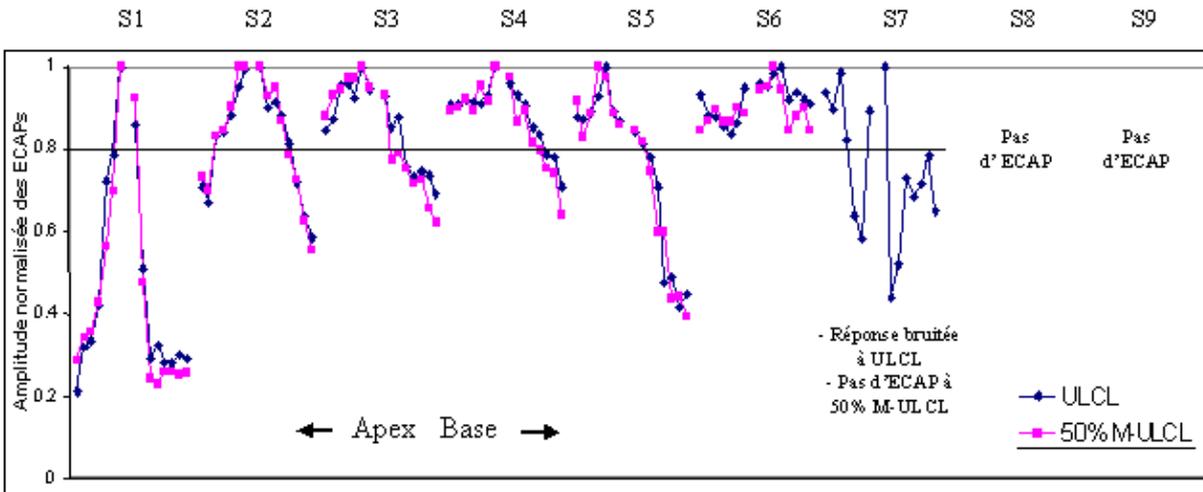
Des ECAPs ont pu être mesurés chez six sujets. La Figure 64 montre les amplitudes non normalisées des ECAPs enregistrés chez le sujet S2 pour les deux intensités de stimulation. Cette figure reflète ce qui a été trouvé chez tous les sujets chez qui des ECAPs ont pu être mesurés : l'amplitude des ECAPs diminue lorsque la distance entre l'électrode de recueil et l'électrode de stimulation augmente et la largeur de la dispersion est moindre pour l'intensité la plus basse.

Figure 64. Amplitudes non normalisées des ECAPs, reportées en fonction de l'électrode de recueil chez S2. La stimulation a été générée à deux intensités.



Comme cela est montré sur la Figure 65, seul le sujet S1 n'avait plus d'ECAPs pour les électrodes de recueil les plus éloignées de l'électrode de stimulation (1-3 et 11-16). Il est également le seul à avoir pu discriminer l'électrode 8 de ses voisines sans erreur. Cette figure montre que le profil des courbes de dispersion s'étale et que l'amplitude des ECAPs enregistrés depuis les électrodes plus éloignées du site de stimulation est plus élevée lorsque les sujets ont plus de mal à distinguer l'électrode de stimulation de ses plus proches voisines. Le paramètre qui semble le plus refléter cela est la pente de la dispersion neurale de chaque côté de l'électrode stimulée et non la largeur de la courbe qui est à peu près constante (sauf pour le premier sujet S1). L'allure de la courbe de dispersion ne semble pas avoir de relation avec la perception qu'ont les sujets de la parole ou encore la durée de la surdité ou de l'utilisation de l'implant cochléaire. Les sujets n'ayant pas d'ECAPs (ou des ECAPs de très faibles amplitudes à 100% de la dynamique comme S7) présentent les scores les plus médiocres aux tests de discrimination d'électrodes et de perception de la parole.

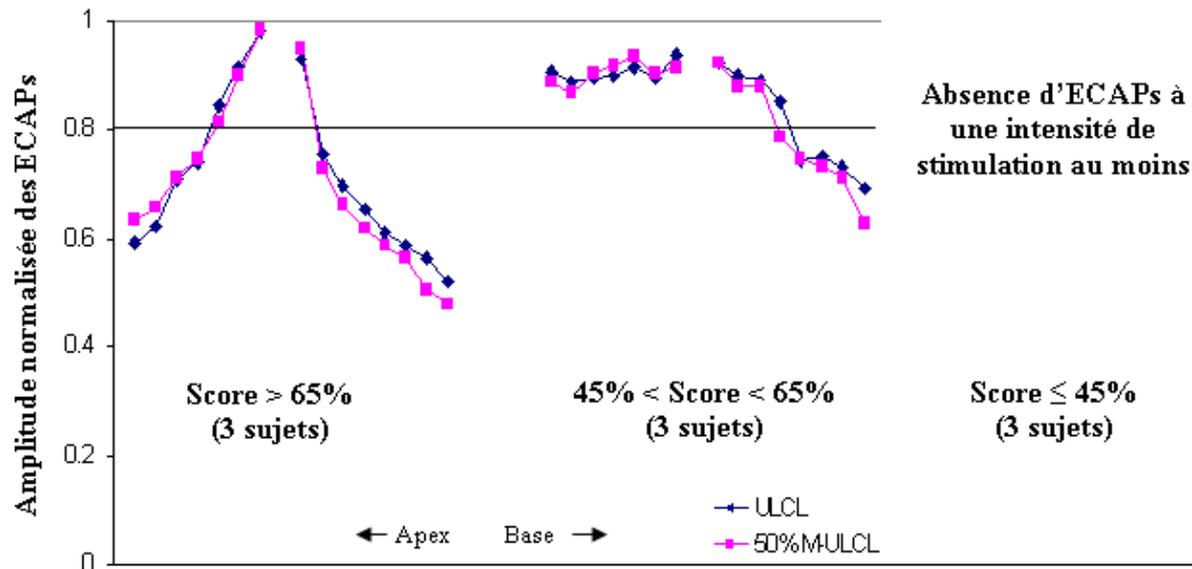
Figure 65. Courbes de dispersion spatiale normalisées, générées à deux niveaux d'intensité (ULCL et à 50 % entre M et ULCL) chez les neuf sujets, classés en fonction de leur performance au test de discrimination d'électrodes (du meilleur score au plus bas). Le tableau indique la largeur de la courbe (en nombre d'électrodes) à 0,8 de l'amplitude normalisée maximale et la pente moyenne des deux côtés de la courbe (en valeur absolue) pour les courbes recueillies à l'intensité la plus élevée. Le pourcentage de réussite au test de discrimination des électrodes, le pourcentage de phonèmes perçus au test de Lafon (60 dB SPL), la durée d'utilisation de l'implant et la durée de surdité sont également indiqués.



Sujets	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7	S8	S9
Pente moyenne absolue (electrode ⁻¹)	28	4.1	2.6	2.2	0.7	1.2	1.2	X	X
Largeur de la dispersion (nb de sites)	3	11	11	13	10	15	Bruité	X	X
Score au test de discrimination (%)	100	92	67	63	61	46	41	45	44
Score au test de perception de parole (%)	96	68	82	70	62	78	42	57	50
Durée d'implantation (mois)	24	12	8	24	6	9	9	9	6
Durée de surdité (années)	20	7	1	19	12	3	12	10	16
Âge (années)	22	45	31	18	16	26	62	37	16

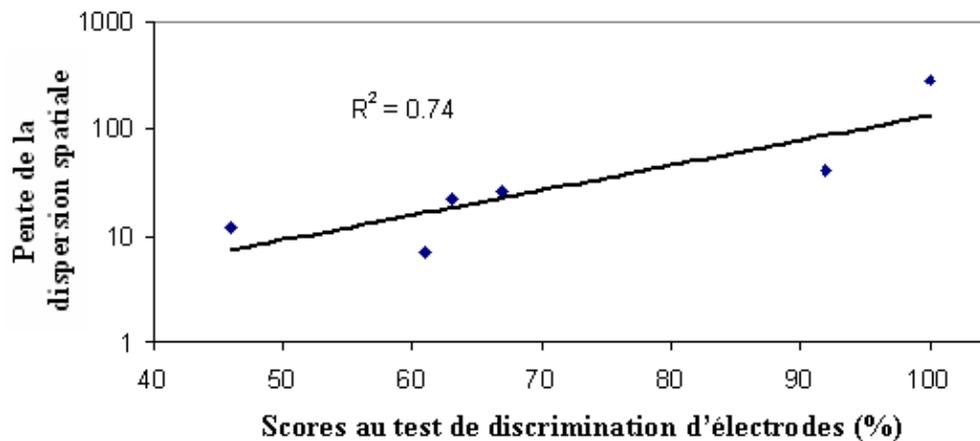
La Figure 66 montre les courbes de dispersion moyenne des sujets ayant de bonnes performances au test de discrimination d'électrodes par rapport aux sujets qui ont des scores plus bas. On peut voir que l'angle de la courbe de dispersion des meilleurs sujets est plus aigu que celui des sujets moins performants. Il semblerait donc qu'il soit plus difficile de discriminer une électrode dont l'activation stimule une zone large dans la cochlée. La stimulation d'une électrode avec une dispersion large entraînerait donc la perception d'un son dont la tonie serait moins « pure ». L'absence d'ECAPs à l'une des intensités de stimulation semble être liée au fait que les sujets rencontrent le plus de difficulté à discriminer les électrodes.

Figure 66. Courbes normalisées des dispersions spatiales moyennes des sujets ayant les meilleurs scores au tests de discrimination d'électrodes (à gauche) et des sujets ayant le plus de difficultés à distinguer la tonie de l'électrode 8 de celle des électrodes 6, 7, 9 et 10 (au milieu et à droite).



La Figure 67 montre que les pentes des courbes de dispersion sont corrélées avec les scores des sujets au test de discrimination d'électrodes. Les sujets dont la pente de la dispersion spatiale autour de l'électrode 8 est plus raide distinguent mieux la tonie de cette électrode par rapport à celle des électrodes voisines que les sujets ayant une pente moins abrupte. Il est donc probable que lorsque les neurones situés loin de la zone de stimulation sont moins activés, la perception de la fréquence est plus pure.

Figure 67. Pentas moyennes de la dispersion spatiale autour de l'électrode 8 en fonction de la faculté des sujets à discriminer cette électrode de ces voisines à 100% du champ dynamique.



Comme dans l'étude de Hughes & Abbas (2006) qui impliquait les interactions entre électrodes, la faculté qu'ont les sujets à discriminer les électrodes semble ne pas être liée à la largeur de la courbe de dispersion. Dans notre étude, nous avons cherché un autre moyen d'évaluer la dispersion de l'excitation neurale autour de l'électrode de stimulation et avons pris en compte la pente de la courbe de dispersion. Il semble y avoir une corrélation entre la faculté à discriminer une électrode de ses voisines et le degré de l'excitation neurale autour d'elle, qui expliquerait 74 % de la variance ($R^2 = 0.74$). La dispersion neurale à la périphérie a donc un impact sur la perception de la tonie. Il est par conséquent fort probable que l'utilisation de l'implant cochléaire puisse ne pas permettre la réorganisation des cartes tonotopiques avec des frontières bien délimitées entre les bandes de neurones codant pour une fréquence donnée.

III. Mise en évidence des modifications des temps de transmission

1. Modifications liées à la stimulation simultanée de différentes zones de la cochlée

1.1. Introduction

La façon dont les latences des potentiels évoqués précoces varient en fonction du site de stimulation dans la cochlée a été étudiée chez le normo-entendant et l'implanté cochléaire. Chez le normo-entendant, les latences montrent un gradient baso-apical avec un allongement des latences des ondes III et V pour les sons acoustiques graves chez l'humain (Gorga et coll., 1988). Ce gradient peut être dû au fait que les sons graves atteignent la zone cochléaire qui les code (l'apex) plus tardivement que les sons aigus (la base) créant ainsi un délai (Allen, 1980; Don et al, 1998). Comme chaque électrode de l'implant cochléaire est supposée créer la perception d'une hauteur différente (Clark, 1987), on peut également étudier l'effet du site de stimulation sur les latences des PEEs. A notre connaissance, une seule étude a été consacrée aux effets du site de stimulation dans la cochlée sur la latence de l'onde IIIe (Firszt et coll., 2002) : cette étude n'a montré aucune variation de la latence en fonction de la fréquence. Certaines études sur l'onde Ve ont montré que les latences sont plus longues à l'apex chez l'animal (Nagel, 1974 ; Miller et coll., 1993) et l'humain (Hermann & Thornton, 1990). Cependant, d'autres résultats contredisent ces études. D'après van den Honert & Stypulkowski (1986) et Abbas & Brown (1988), la latence de l'onde Ve ne varie pas en fonction du site de stimulation, alors que d'autres études montrent qu'elle est plus courte à l'apex chez l'humain (Shallop et coll., 1990; Abbas & Brown, 1991; Miller et coll., 1993 ; Allum et coll., 1990; Firszt et coll., 2002). Il serait par conséquent possible que l'utilisation de l'implant cochléaire génère un profil d'activation du colliculus inférieur différent de celui du normo-entendant.

Les données sont trop peu nombreuses en ce qui concerne l'onde IIIe et trop contradictoires pour ce qui est de l'onde Ve (cf. l'article intitulé « Effects of auditory pathway anatomy and deafness characteristics ? (1): On electrically evoked auditory brainstem responses » en Annexe 1 pour une explication possible de cette variabilité). On ne connaît par conséquent toujours pas l'effet du site de stimulation sur les délais de transmission de l'influx nerveux au niveau du noyau cochléaire et du colliculus inférieur. Nous nous proposons donc de reproduire les études décrites dans le paragraphe précédant en augmentant le nombre d'électrodes de stimulation et en nous attachant à une intensité de stimulation donnée.

1.2. Matériels et Méthodes

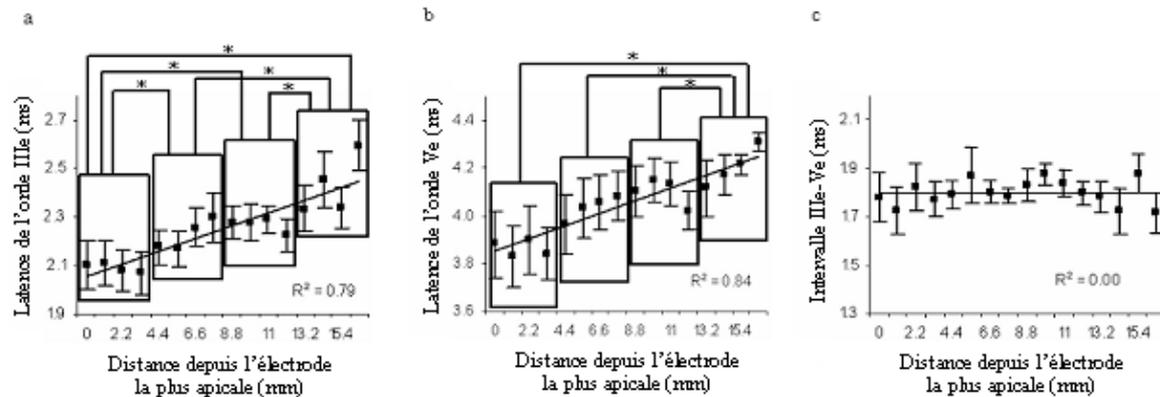
La stimulation a été générée à une intensité confortable mais forte, en mode monopolaire sur toutes les électrodes pour l'acquisition des PEEPs. L'étude compte huit sujets qui ont utilisé l'implant cochléaire pendant au moins 3 mois au moment de l'expérience. Ils sont implantés avec un implant HiRes90K®, qui a un faisceau d'électrodes appelé HiFocus1j. Aucun des sujets n'est implanté avec un positionneur (Electrode Positioning System, EPS ; Fayad et coll., 2000) qui permettrait de rapprocher le faisceau du modiolus. Les sujets sont décrits (âge, caractéristiques de la surdité) et les techniques d'acquisition des PEEs sont détaillées dans l'article intitulé « Effects of auditory pathway anatomy and deafness characteristics ? (1): On electrically evoked auditory brainstem responses » (Annexe 1).

1.3. Résultats et Discussion

Les latences obtenues dans ces études sont similaires à celles qui sont rapportées dans d'autres articles (par exemple : Firszt et coll., 2002). Elles sont plus courtes que celles des normo-entendants ce qui peut s'expliquer par le fait que la cochlée est court-circuitée (Starr & Brackmann, 1979; Van den Honert & Stypulkowski, 1986), mais également que les neurones seraient plus nombreux à être synchronisés par la

stimulation électrique. L'intervalle IIIe-Ve dans notre étude est semblable à l'intervalle III-V trouvé chez le normo-entendant comme Waring (1992, 1995) l'avait déjà montré. La meilleure synchronisation des neurones semble par conséquent avoir un impact au niveau des noyaux cochléaires mais pas au-delà.

Figure 68. Latences moyennes inter-sujets des PEEPs en fonction de l'électrode de stimulation : ondes IIIe (a) et Ve (b) et intervalle IIIe-Ve (c). Les barres verticales représentent l'erreur standard autour de chaque moyenne. * indique que la différence entre les groupes est significative ($p < 0.05$).



La Figure 68 montre les latences des PEEPs en fonction de l'électrode de stimulation. Un effet significatif du site de stimulation est trouvé pour les potentiels périphériques. Les ondes IIIe et Ve ont une latence qui est plus courte pour une stimulation plus apicale de la cochlée. Cela vérifie les résultats trouvés par Shallop et coll. (1990), Abbas & Brown (1991) et Miller et coll. (1993). Etant donné que le site de stimulation n'a pas d'effet sur l'intervalle IIIe-Ve, il semblerait que l'effet observé sur la latence de l'onde Ve soit le reflet de l'effet observé sur l'onde IIIe. Ce raccourcissement de la latence à l'apex peut s'expliquer par le fait que les fibres auditives y sont plus courtes. Des études histologiques montrent en effet un gradient baso-apical décroissant de la longueur des fibres auditives chez l'animal (Fernandez, 1952; Liberman & Oliver, 1984) et chez l'humain (Moore, 1987; Spoendlin & Schrott, 1989) normo-entendants. Le fait que le nombre de fibres nerveuses est plus important à l'apex, comme cela est montré chez l'animal (Spoendlin, 1972) et chez l'humain (Hinojosa et coll., 1985; Spoendlin & Schrott, 1990), peut aussi expliquer les latences plus courtes. Une relation entre le nombre de fibres et la rapidité de la transmission nerveuse a en effet été montrée dans le système nerveux auditif par Rattay (1987), mais aussi dans les modalités visuelles (Cavalcanti do Egito Vasconcelos et coll., 2003) et motrices (Morgan & Proske, 2000). Cette diminution du nombre de fibres à la base peut être accentuée dans le cadre de la surdité étant donné que les fréquences aiguës sont généralement perdues en premier. Ce gradient observé chez les implantés peut montrer comment les délais d'activation des différentes zones de la cochlée en fonction de la fréquence de stimulation de l'onde acoustique sont compensés dans l'oreille non implantée. Cela justifierait pourquoi Verkindt et coll. (1995) n'ont pas trouvé d'effet de la fréquence de stimulation sur les latences des ondes N1 chez les normo-entendants.

2. Modifications liées au positionnement du faisceau dans la cochlée

2.1. Introduction

Le raccourcissement des latences des ondes IIIe et Ve observé pour une stimulation plus apicale de la cochlée pourrait être dû au fait que le faisceau est généralement plus proche du modiolum à l'apex, où la cochlée a un diamètre plus étroit. On ne sait pas si la position du faisceau d'électrodes dans la cochlée peut avoir un effet sur les latences des PEEPs. Si tel était le cas, le gradient baso-apical des latences ne refléterait pas seulement une anatomie différente le long de la cochlée comme nous l'avons montré dans la partie précédente. Il pourrait également être dû au fait que la partie basale de la cochlée est activée un peu plus tardivement que la partie qui se trouve en regard des électrodes plus apicales qui sont plus proches du modiolum. On se propose donc

d'étudier l'effet de la position du faisceau d'électrodes sur les latences des potentiels du tronc cérébral en comparant les latences de sujets porteurs d'un positionneur avec celles de sujets qui n'en ont pas. Le positionneur (Electrode Positioning System, EPS ; Kusma & Balkany, 1999 ; Fayad et coll., 2000) est une partie de l'implant en silicone effilée vers l'apex et qui se place derrière le faisceau d'électrodes. Il est conçu de façon à ce que sa surface latérale convexe épouse la forme de la paroi latérale de la cochlée et que sa surface médiale qui est concave, épouse la forme du faisceau de l'implant. Son rôle est de positionner le faisceau plus proche du modiolus de la cochlée et ainsi des dendrites afférentes primaires des cellules du ganglion spiral (Yang et coll., 2000).

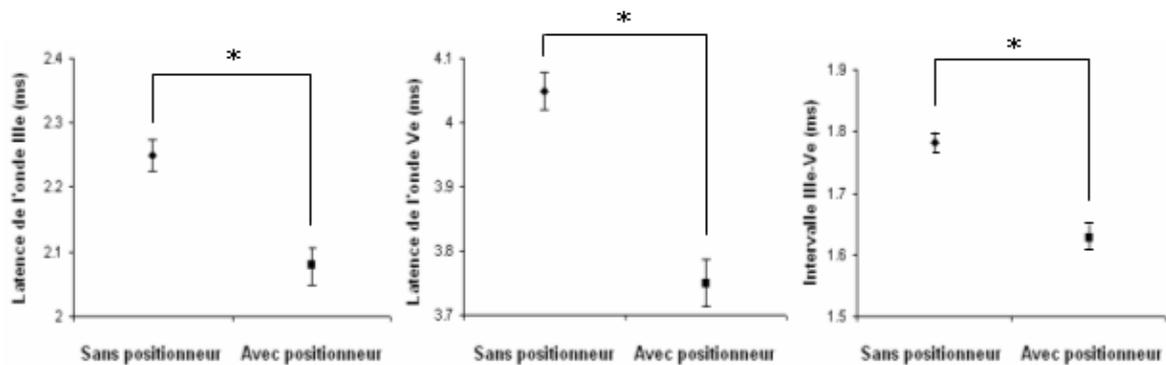
Des recherches ont été menées sur l'influence de la position du faisceau d'électrode par rapport au modiolus sur les données psychophysiques. Certaines études montrent que lorsque le faisceau est proche du modiolus, les seuils psychophysiques sont réduits chez l'enfant (Young & Grohne, 2001 ; Donaldson et coll., 2001) et chez l'adulte (Kawano et coll., 1998 ; Eisen & Franck, 2004 ; Franck et coll., 2001 ; Kreft et coll., 2004 ; Parkinson et coll., 2002), alors que d'autres ne trouvent pas d'effet de la distance du faisceau par rapport au modiolus sur les seuils (Boëx et coll., 2003 ; Hughes & Abbas, 2006). Des seuils psychophysiques bas auraient pu refléter le fait qu'un plus grand nombre de neurones réponde, un facteur qui contribue à raccourcir les latences des PEEs (Rattay, 1987), lorsque le faisceau est proche du modiolus. Cependant, les résultats concernant le comportement des seuils psychophysiques en fonction de la position du faisceau sont contradictoires et ne permettent pas de supposer un effet de la distance du faisceau par rapport au modiolus sur les latences des PEEs. Par contre, il a été montré que les seuils des PEEs baissent lorsque le faisceau est plus proche du modiolus (Shepherd et coll., 1993 ; Firszt et coll., 2003), ce qui est compatible avec les modèles cochléaires de Frijns et coll. (2001) et Hanekom (2001). De plus, l'amplitude de l'onde Ve augmente lorsque l'on insère un positionneur en per-opératoire chez l'enfant (Wackym et coll., 2004) et chez l'adulte (Firszt et coll., 2003). Il est par conséquent fort probable que la distance entre le faisceau et le modiolus a également un effet sur la latence des PEEPs.

2.2. Matériels et Méthodes

Treize adultes ayant utilisé l'implant cochléaire pendant au moins trois mois ont participé à l'étude. Cinq sujets avaient un positionneur et huit sujets n'en avaient pas. Pour l'acquisition des PEEPs, la stimulation a été générée à une intensité confortable mais forte, en mode monopolaire, sur les électrodes 3 (apex), 7, 11, et 15 (base). La méthode d'acquisition des PEEPs est identique à celle qui a été utilisée pour les autres études et qui est détaillée dans l'article intitulé « Effects of auditory pathway anatomy and deafness characteristics ? (1): On electrically evoked auditory brainstem responses » (Annexe 1). L'étude a consisté à comparer les latences des ondes IIIe et Ve obtenues dans les deux groupes à l'aide d'ANOVA.

2.3. Résultats et Discussion

Figure 69. Latences moyennes inter-sujets et inter-électrodes des ondes IIIe (a) et Ve (b) et de l'intervalle IIIe-Ve (c) des PEEPs. Deux groupes de sujets ont participé à l'étude : un groupe avec positionneur et dont le faisceau d'électrodes devrait être plus proche du modiolus et un groupe sans positionneur. Les barres verticales représentent l'erreur standard autour de chaque moyenne. * indique que la différence entre les groupes est significative ($p < 0.05$).



Une ANOVA à deux facteurs (présence du positionneur / site de stimulation) a été effectuée pour étudier si les latences des ondes IIIe et Ve et leur intervalle sont modifiés en fonction de la distance entre le faisceau d'électrodes et le modiulus et pour voir si cet effet varie selon l'électrode stimulée. Il y a une différence significative des latences de l'onde IIIe ($F = 20.4$, $df = 0.9$, $p < 0.001$) et de l'onde Ve ($F = 10.7$, $df = 0.9$, $p = 0.001$), ainsi que de l'intervalle ($F = 8.4$, $df = 0.9$, $p = 0.03$). La Figure 69 montre que les latences de l'onde IIIe, de l'onde Ve et de l'intervalle IIIe-Ve des sujets porteurs d'un positionneur sont plus courtes que celles des sujets qui n'ont pas de positionneur. Une interaction entre la présence du positionneur et l'électrode de stimulation est trouvée pour les latences de l'onde IIIe ($F = 6.4$, $df = 3$, $p < 0.001$), mais pas pour l'onde Ve ($F = 1$, $df = 1$, $p = 0.37$) et l'intervalle IIIe-Ve ($F = 0.8$, $df = 3$, $p = 0.56$). Les comparaisons post hoc (test de Student-Newman-Keuls) montrent que la présence du positionneur a un effet significatif sur les latences de l'onde IIIe lorsqu'elle est générée par la stimulation des électrodes 11 et 15 ($p < 0.05$). La distribution des données est normale (onde IIIe : $p = 0.19$; onde Ve : $p > 0.2$; intervalle IIIe-Ve : $p > 0.2$) et leur variabilité égale (onde IIIe : $p = 0.12$; onde Ve : $p = 0.012$; intervalle IIIe-Ve : $p = 0.09$).

Le temps de transmission de l'information nerveuse à la périphérie du système auditif se fait plus rapidement lorsque le faisceau d'électrodes est supposé est plus proche du modiulus de part la présence du positionneur. Cela peut s'expliquer par le fait que la stimulation électrique met moins de temps à atteindre les fibres nerveuses dans la cochlée lorsque le faisceau est plus proche du modiulus. Dans ce cas, il se peut également que le modiulus soit directement activé et non les dendrites. Cependant, le fait que l'intervalle IIIe-Ve se raccourcisse suggère également qu'il y a une meilleure synchronisation de l'activation neurale lorsqu'il y a un positionneur.

Le raccourcissement de l'onde IIIe est plus important pour la partie plus basale de la cochlée. Cela pourrait être dû au fait que la position du faisceau par rapport au modiulus est davantage modifiée à la base qu'à l'apex après insertion du positionneur (van der Beek et coll., 2005). Cela est justifié par la forme de la cochlée : celle-ci étant plus fine à l'apex, la partie apicale du faisceau se trouve plus proche du modiulus que la partie basale, même lorsqu'il n'y a pas de positionneur. Cela explique pourquoi l'effet de la présence du positionneur sur les latences des PEEPs est plus important à la base dans notre étude et aussi pourquoi la diminution du seuil électrophysiologique et l'augmentation de l'amplitude de l'onde Ve avec le placement du positionneur en per-opératoire sont plus importantes pour les électrodes basales (Firszt et coll., 2003 ; Wackym et coll., 2004).

Cette étude montre donc que la distance qui sépare le faisceau d'électrodes du modiulus peut également expliquer le raccourcissement des latences des ondes IIIe et Ve pour la stimulation des électrodes apicales dans l'étude précédente et que l'implant cochléaire peut entraîner une meilleure synchronisation neurale même au-delà des noyaux cochléaires. Cependant, le fait que l'intervalle IIIe-Ve ne soit pas influencé par la position de l'électrode stimulée (étude précédente) alors qu'il a été montré être raccourci lorsque le faisceau est proche du modiulus dans cette étude, montre que la position du faisceau n'a pas eu d'impact majeur sur les latences des ondes IIIe et Ve dans l'étude précédente et ne peut expliquer à elle seule les effets du site cochléaire stimulé sur le gradient des latences. Il est donc probable que le gradient baso-apical des latences montré dans l'étude précédente reflète une anatomie différente le long de la cochlée.

IV. Conclusion

Il est fort probable que la réhabilitation auditive par l'implant cochléaire demande une adaptation du fonctionnement des voies auditives tant au niveau du codage de la fréquence que de la vitesse de transmission de l'information auditive. La dispersion spatiale autour des électrodes affecte la perception de la tonie et peut empêcher par conséquent une réorganisation des cartes tonotopiques identique à celle des normo-entendants ou des malentendants porteurs d'une aide auditive qui amplifie les sons. Le fait que le passage du son par le milieu liquidien et que la transduction cochléaire soient court-circuités, entraîne au niveau périphérique un décalage de l'information spectrale véhiculée le long des voies auditives. Cela induit aussi un raccourcissement des temps de transmission des sons qui est fonction de la distance qui sépare le faisceau d'électrodes du modiolus. Il se peut que le décalage du transfert de l'information fréquentielle induise également des modifications au niveau central s'il existe un codage de la fréquence par la vitesse de transmission comme le montrent chez les normo-entendants les études sur l'onde N1m (Roberts & Poeppel, 1996; Stufflebeam et coll., 1998; pour revue: Roberts et coll., 2000) et l'onde N1 (Rapin et coll., 1966; Jacobson et coll., 1992; Woods et coll., 1993a,d).

Les différents facteurs contribuant à ces modifications peuvent également interagir. En effet, une plus grande dispersion spatiale va stimuler des neurones plus centraux et donc générer des latences de PEEs plus courtes (Miller et coll., 2003). Par ailleurs, plus le faisceau d'électrodes est proche du modiolus, plus l'activité neurale est sélective (Frijns et coll., 1995), moins il y a d'interaction et de dispersion neurales (Cohen et coll., 2003; Hughes & Abbas, 2006) et plus la discrimination est facile (Cohen et coll., 2001; Hughes & Abbas, 2006). Plusieurs études montrent que les seuils psychophysiques et électrophysiologiques diminuent dans de telles circonstances (par exemple : Franck et coll., 2001; Shepherd et coll., 1993). Cette diminution de l'intensité nécessaire pour générer une réponse comportementale ou physiologique pourrait contribuer à réduire la dispersion spatiale autour des électrodes de stimulation, ce qui expliquerait pourquoi les fréquences sont moins bien discriminées chez les sujets ayant des seuils plus élevés (McDermott & McKay, 1994). La réciproque est également possible : l'intensité perçue pourrait être moins forte parce que la zone stimulée est moins importante (Clark et coll., 1988; Miller et coll., 1999; Pfingst et coll., 1979, 1995, 1997; Shannon, 1983; Smith & Finley, 1997). Tous ces paramètres liés à la stimulation sont donc étroitement intriqués et vont avoir des effets sur les réponses physiologiques et comportementales qui vont se recouper.

La surdité va aussi avoir un impact sur la dispersion spatiale et la vitesse de transmission de l'information auditive le long des voies auditives. La stimulation active des régions plus éloignées du site de stimulation si elle est générée par une électrode en regard de laquelle il reste peu de neurones, ce qui va allonger les latences. Une région de la cochlée où il y a plus de dégénérescence neurale, nécessitera aussi plus de courant pour que les fibres soient atteintes et excitées ce qui diminuera la sélectivité. Cela va également avoir un impact sur les latences comme le montre la Figure 58 du Chapitre 2. Cette Figure illustre l'exemple d'un sujet qui a eu une surdité longue et a besoin d'une intensité élevée sur les électrodes basales pour avoir une sensation confortable. Ces fortes intensités entraînent la génération d'ondes IIIe et Ve de même latence quelque soit le site de stimulation, probablement parce que le courant active les mêmes zones. Il est très possible que ce sujet aurait eu de grandes difficultés à discriminer les électrodes. D'ailleurs, il ne peut reconnaître que 48 % des phonèmes des listes de Lafon comme le montre la Table 1 de l'article « Effects of auditory pathway anatomy and deafness characteristics ? (1): On electrically evoked auditory brainstem responses » (Annexe 1). La surdité peut ainsi avoir un impact sur la faculté à discriminer les électrodes, que l'on a vu être liée à la dispersion spatiale. L'animal (le singe) arrive à mieux discriminer les électrodes en face desquelles il y a plus de survie neurale (Pfingst et coll., 1985). L'humain arrive plus facilement à discriminer les électrodes qui ont une dynamique large (Pfingst et coll., 1999), ce que l'on sait être relié à plus de survie neurale (Pfingst & Sutton, 1983; Pfingst et coll., 1985; Kawano et coll., 1998). La faculté à discriminer les électrodes est corrélée avec la durée de la surdité (Busby & Clark, 2000). Par ailleurs, Henry et coll. (1997) et Pfingst et coll. (1999) montrent que les électrodes sont plus facilement discriminées à l'apex qu'à la base du faisceau. Cela peut s'expliquer par le fait que les neurones codant pour les fréquences graves sont plus préservés en général (mais également par le fait que le faisceau peut être plus proche du modiolus à l'apex

(Kawano et coll., 1998) !). Il est aussi possible que la faculté à discriminer les électrodes soit influencée par l'intégrité des voies auditives et du cortex (Heffner & Heffner, 1986) et le fait que les cartes tonotopiques corticales soient désorganisées par la surdité comme le montre notre étude (Chapitre 2). Les paramètres de la stimulation et la surdité peuvent donc avoir des effets comparables et intriqués sur l'organisation fonctionnelle des voies auditives. Une adaptation à l'utilisation de l'implant cochléaire, comme celle qui consiste à compenser les temps de transmission des différentes fréquences de manière à ce que le cortex auditif soit activé en même temps quel que soit le site de stimulation, est sans doute nécessaire et viendra s'ajouter à la plasticité de réhabilitation auditive que nous étudierons dans le Chapitre 4.

Chapitre 4. La plasticité cérébrale liée à la réhabilitation auditive par l'implant cochléaire

Alors que les conséquences de la surdité sur le système nerveux auditif ont été relativement bien documentées, nous n'avons que peu d'informations sur les effets de la stimulation électrique chronique de la cochlée chez les personnes sourdes. La majorité des études a en effet décrit les effets anatomiques et fonctionnels chez l'animal. Il a été montré que la stimulation électrique pouvait avoir des effets à la fois bénéfiques et préjudiciables sur le système nerveux auditif central. Nous allons faire en premier lieu une revue de littérature sur ce sujet. Les quelques études perceptives et cognitives impliquant l'humain seront également présentées. Puis, dans la partie expérimentale de ce chapitre, nous exposerons les études qui ont été menées dans le cadre de ce doctorat. Ces études portent sur le codage temporel et spatial par le cortex auditif de la fréquence générée par une stimulation électrique. Une première étape a été d'étudier ces aspects fonctionnels chez des personnes ayant une expérience de l'implant cochléaire de plus de trois mois. La seconde étape a été de suivre longitudinalement l'évolution de ces aspects à partir du jour où l'implant a été activé.

I. Revue de littérature

1. Changements morphologiques et physiologiques

La plupart des études histologiques montrent que la stimulation électrique chronique de la cochlée contrecarre au moins partiellement les effets de la surdité. Ces études (Lousteau, 1987; Hartshorn et coll. 1991; Leake et coll., 1991, 1992, 1995, 1999; Miller et coll., 1997) montrent que la stimulation par l'implant empêcherait ou retarderait la dégénérescence des cellules des ganglions spiraux. Ces résultats ne sont pas retrouvés systématiquement (Li et coll., 1999). Certains auteurs (Shepherd et coll., 1994 ; Araki et coll., 1998) indiquent aussi une augmentation de la taille des neurones des ganglions spiraux.

La stimulation électrique restreint également la dégénérescence des cellules des noyaux cochléaires (Chouard et coll., 1983). Elle empêche le rétrécissement des cellules du noyau cochléaire (Miller et coll., 1995) et augmente la taille des cellules du noyau cochléaire antéroventral par rapport aux cellules de l'oreille controlatérale (Lustig et coll., 1994) et de contrôles non stimulés (Matsushima et coll., 1991). Ces changements ne sont pas observés chez des animaux normo-entendants implantés (Ni et coll., 1993).

La stimulation par l'implant préserve l'activité neurale des noyaux du tronc cérébral chez l'animal sourd bilatéral (Hyson & Rubel, 1989 ; Matsushima et coll., 1991 ; Schwartz et coll., 1993) et unilatéral (Wong-Riley et coll., 1981), dont la taille des cellules augmente et approche celle des animaux normo-entendants (Heid et coll., 2001). Il se pourrait même que l'activité au niveau du colliculus inférieur soit supérieure chez l'animal implanté que chez l'animal normo-entendant d'après Bledsoe et coll. (1995). Ces auteurs suggèrent que la stimulation électrique synchronisée serait susceptible d'activer et renforcer des connexions synaptiques déjà existantes mais faibles, voire même de régénérer des cellules nerveuses ou de favoriser la repousse d'axones.

2. Changements fonctionnels

Plusieurs études ont montré des changements au niveau de l'organisation centrale en réponse à une activation neurale synchronisée chez l'animal (par ex., Kilgard & Merzenich, 1998; Recanzone et coll., 1990) et chez l'humain (par ex., Classen et coll., 1998) dans différentes modalités sensorielles. Des changements fonctionnels ont également été observés dans la modalité auditive chez l'animal et chez l'homme.

2.1. Chez l'animal

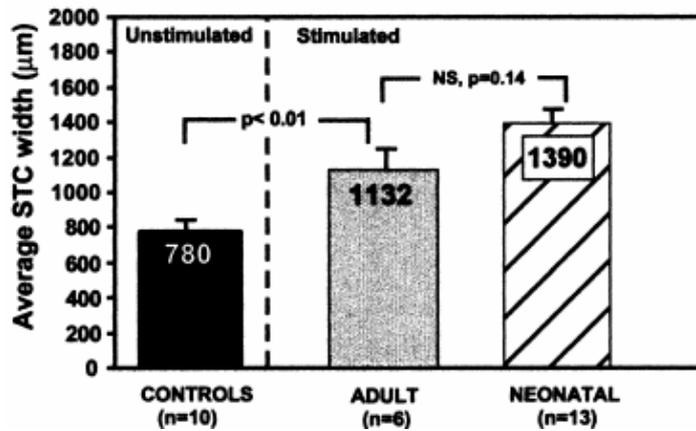
Les études sur les animaux montrent que lorsque la perte auditive se produit avant que l'audition se mette en place ou juste après la naissance, la dégénérescence anatomique (par ex. : Moore, 1990; Nishiyama et coll., 2000; Nordeen et coll., 1983) et la réorganisation fonctionnelle (par ex. : Hardie et coll., 1998; Hardie & Shepherd, 1999; Moore, 1994; Raggio & Schreiner, 1999; Shepherd et coll., 1997; Silverman & Clopton, 1977; Trune, 1982) sont plus importantes.

2.1.1. Au niveau du colliculus inférieur

Alors que la résolution temporelle du colliculus inférieur diminue chez l'animal sourd en fonction de la durée de la surdité, elle est préservée à un niveau comparable à celui de l'animal normo-entendant chez l'animal implanté (Snyder et coll., 1995). La résolution temporelle est retrouvée, que l'animal ait été implanté jeune (Vollmer et coll., 1999) ou une fois que son système auditif ait mûri (Vollmer et coll., 2005).

Vollmer et coll. (2005) ont montré que la stimulation électrique chronique de la cochlée augmente significativement la fréquence caractéristique des neurones du colliculus inférieur par rapport aux animaux sourds. Cela suggère que la stimulation par l'implant permet la réacquisition d'une organisation tonotopique. L'activation par une stimulation électrique de la cochlée est également plus large chez les chats sourds implantés (ayant une expérience de l'implant) que non implantés. Cela montre que la stimulation électrique entraîne une expansion spatiale de la représentation dans le mésencéphale (Moore et coll., 2002). De plus, les résultats chez les animaux adultes ne diffèrent pas de ceux trouvés chez les animaux sourds congénitaux qui ont été implantés jeunes ce qui montre qu'un degré de plasticité similaire peut être induit chez l'animal mature (Figure 70). Ces résultats sont en accord avec des études qui avaient été menées auparavant sur ce thème par Merzenich et Reid (1974), Black et coll. (1983), Snyder et coll. (1990) et Leake et coll. (2000). Ces auteurs ont en effet montré que la stimulation électrique de différentes zones de la cochlée révèle une organisation tonotopique du colliculus inférieur similaire à celle de l'animal normo-entendant. La stimulation d'une électrode apicale (fréquence basse) entraînait une réponse des régions les plus superficielles du colliculus inférieur et la stimulation d'une électrode basale générait l'activation de zones plus profondes.

Figure 70. Largeur des courbes d'accord (spatial tuning curve, STC) générées chez les chats sourds non implantés, les chats implantés une fois adultes et les chats implantés très jeunes (Leake et coll., 2000).



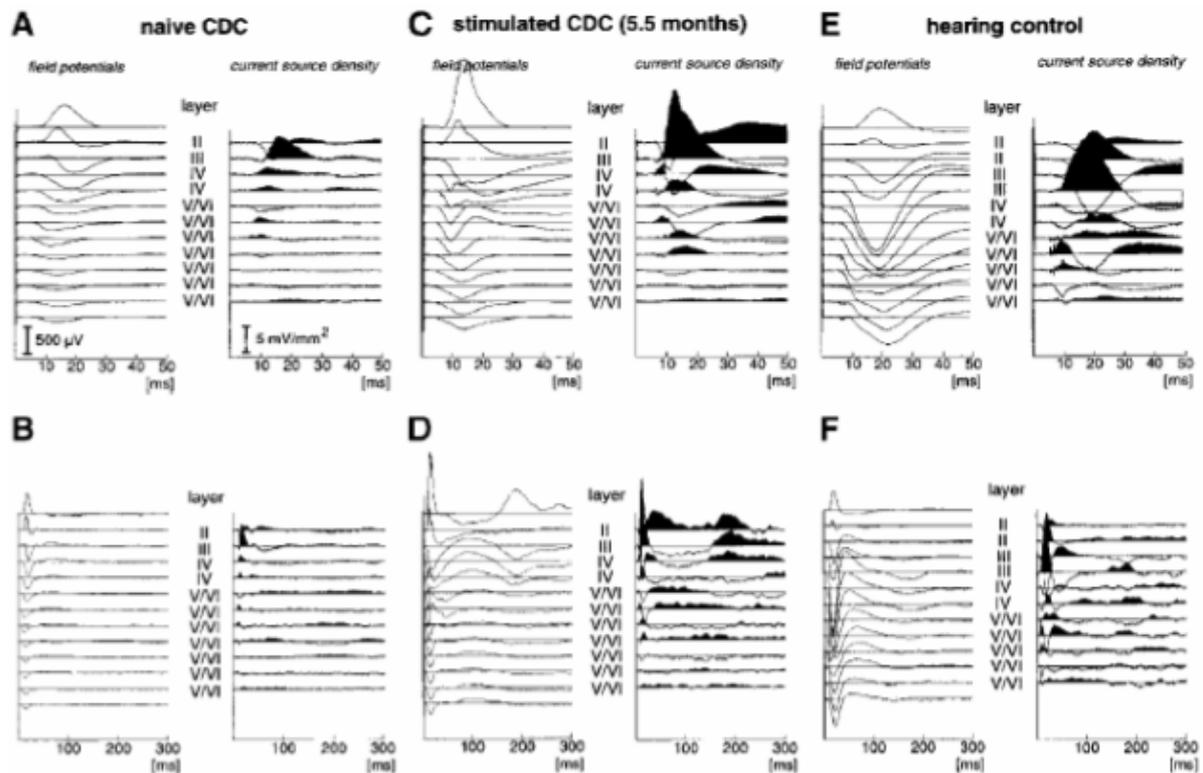
En général, la zone d'excitation s'agrandit lorsque l'intensité de stimulation augmente. À des niveaux proches du seuil de perception, la zone activée dans le colliculus inférieur est relativement restreinte, alors qu'avec des intensités plus élevées la zone activée augmente et peut chevaucher la zone activée par la stimulation d'un site cochléaire adjacent. Leake et coll. (2000) ont suggéré que les réponses au niveau du colliculus inférieur qui ne se chevauchent pas entraînent des représentations centrales distinctes qui peuvent être distinguées l'une de l'autre à un niveau perceptif. La tonotopie du colliculus inférieur peut également être modifiée en fonction du type de stimulation électrique. Une stimulation diffuse de plusieurs électrodes ou l'utilisation répétée d'une seule électrode résulte en une profonde distorsion des cartes tonotopiques (Snyder et coll., 1991; Leake et coll., 1995).

2.1.2. Au niveau cortical

La stimulation électrique chez les animaux sourds congénitaux qui viennent d'être implantés génère des réponses de latences moyennes mais pas des réponses de latences longues (Klinke et coll., 1999 ; Kral et coll., 2000) lorsque l'animal est implanté après l'âge de 5 mois (Kral et coll., 2002). La réponse corticale diffère de celle de l'animal normo-entendant par le fait que les latences sont plus longues, l'amplitude plus basse et que les deux hémisphères (ipsi- et contralatéral) présentent une activation égale, alors qu'elle est principalement contralatérale chez le normo-entendant. Ces changements sont moindres lorsque l'animal est implanté avant l'âge de 6 mois (Kral et coll., 2001). Cela correspond à la fin de la maturation du cortex auditif chez les chats normo-entendants (Eggermont, 1996).

Avec l'expérience, l'activation corticale augmente et les réponses de longue latence apparaissent. Les potentiels deviennent alors similaires à ceux des chats normo-entendants (Hartmann et coll., 1997 ; Popelar et coll., 1995 ; Heid et coll., 1998 ; Ryugo et coll., 1998 ; Raggio & Schreiner, 1999 ; Klinke et coll., 2001). Klinke et coll. (1999) ont retrouvé une activité synaptique corticale normale chez l'animal implanté (Figure 71) alors que celle-ci est diminuée chez l'animal sourd (Kral et coll. 2000).

Figure 71. Potentiels et densités de courant chez le chat sourd congénital non-implanté (A & B), le chat sourd congénital implanté (C & D), et le chat normo-entendant rendu sourd pour l'expérience (E & F). CDC, « congenitally deaf cat » (chat sourd congénital). Les mêmes données sont montrées dans les deux rangées à des échelles temporelles différentes. Les courbes de la partie supérieure de chaque rangée sont enregistrées au niveau du cortex et les courbes inférieures dans des zones plus profondes. Les zones ombrées représentent les puits de courant. (Klinke et coll., 1999).



Bierer & Middlebrooks (2002) ont montré l'existence d'une organisation tonotopique corticale chez le cochon d'Inde implanté : les images corticales se déplacent selon un axe caudo-rostral lorsque la stimulation devient apicale. D'après Raggio et coll. (1995), la sélectivité spatiale du cortex se réorganiserait et la zone activée serait plus grande chez le cochon d'Inde implanté que chez l'animal sourd. Les régions qui sont stimulées dans le cortex auditif primaire s'étendent avec la durée d'utilisation de l'implant (Kral et coll., 1999 ; Klinke et coll., 1999). L'expansion de l'activation corticale est plus importante lorsque l'animal est implanté jeune (Kral et coll., 2001).

2.1.3. Mécanismes

Les mécanismes fonctionnels et/ou structurels expliquant la plasticité liée à la résolution temporelle et la réorganisation spatiale ne sont pas encore connus. Des changements peuvent se produire en dessous et/ou au niveau du colliculus inférieur (par ex. : Eysel et coll., 1981; Kaas, 1996; Keller et coll., 1990) et peuvent inclure des processus synaptiques de type hebbien (Cruishank & Weinberger, 1996; Diamond et coll., 1993), des modifications de l'organisation synaptique ou de la force de connexions afférentes déjà existantes (comme la modification de la taille de la synapse ou le déplacement de synapses vers des sites plus effectifs sur le neurone cible), la naissance de nouvelles afférences qui augmentent la densité synaptique, et/ou des modifications des propriétés des membranes. Chacun de ces mécanismes pourrait entraîner une augmentation de l'efficacité synaptique, une plus grande synchronisation de l'excitation neuronale et ainsi une augmentation de la résolution temporelle des neurones du colliculus inférieur.

En ce qui concerne la réorganisation spatiale, plusieurs types de mécanismes sont susceptibles d'intervenir. L'un de ces mécanismes consisterait en la réorganisation de cartes cochléotopiques plus petites dans les structures subcorticales (pour revue : Shepherd & Hardie, 2001), dont la sommation entraînerait une expansion large de la représentation corticale. D'après Kral et coll. (2001), il se pourrait qu'il y ait également une expansion importante des projections thalamocorticales et/ou corticocorticales qui serait due à l'élargissement des terminaisons dendritiques ou de la régénérescence axonale. Ces expansions peuvent également être une conséquence de l'apprentissage (pour revue : Kaas, 1991 ; Buonomano & Merzenich, 1998). Une expansion des représentations corticales qui sont biologiquement plus significatives ou plus

souvent utilisées a également été rapportée dans le cortex auditif (Robertson & Irvine, 1989 ; Irvine & Robertson, 1990 ; Irvine & Rajan, 1993 ; Recanzone et coll., 1993 ; Weinberger, 1998 ; Rauschecker, 1999 ; Ohl & Scheich, 1997 ; Pantev & Lutkenhoner, 2000). Il se peut également que des neurones qui avaient été investis par d'autres modalités se re-spécialisent dans le codage de l'information auditive, ce qui augmenterait le nombre de neurones répondant à la stimulation électrique de la cochlée.

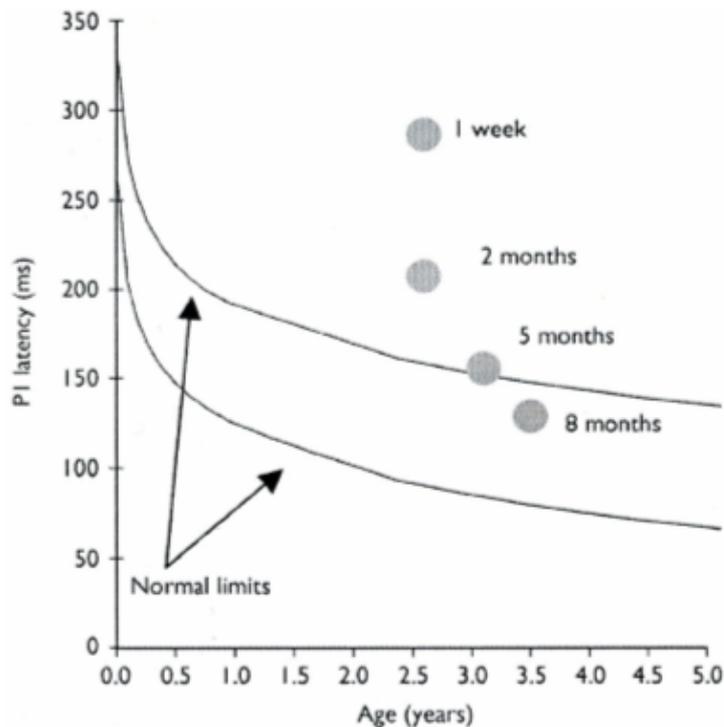
2.2. Chez l'humain

2.2.1. Chez l'enfant

Le système nerveux des enfants présente une grande faculté à la plasticité (Hubel, 1995 ; Maurer et coll., 1999). Plusieurs études sur la plasticité du système auditif chez les enfants implantés utilisent les potentiels évoqués précoces (Gordon et coll., 2002, 2003, 2006) et tardifs (Eggermont et coll., 1997 ; Ponton et coll., 1996a,b). Elles montrent que la stimulation électrique chronique du système auditif en maturation chez l'enfant peut empêcher quelques-uns des effets négatifs de la privation auditive, voire favoriser l'organisation fonctionnelle.

Au niveau périphérique, Gordon et ses collègues ont montré en 2002 et 2003 que les PEEPs changent avec la durée d'utilisation de l'implant cochléaire. Les latences des ondes IIIe et Ve se raccourcissent et leur amplitude augmente, ce qui permet de supposer que l'implant cochléaire permet une maturation de la périphérie des voies auditives. En 2006, ces mêmes auteurs ont montré que le développement de la périphérie se faisait à la même vitesse chez les enfants implantés que chez les enfants normo-entendants qui ont entendu pendant le même nombre de mois : le système auditif d'un enfant de trois ans qui porte un implant depuis un an se développe de la même façon que celui d'un enfant normo-entendant de un an. Au niveau central, Ponton et ses collègues (1996a,b, 1999, 2000a,b ; Eggermont et coll., 1997) ont montré que l'onde P1 suit une séquence normale de développement chez les enfants implantés à partir du moment où l'implant est activé. Cependant, le développement de P1 est retardé en fonction de la durée de la période pendant laquelle l'enfant n'a pas entendu. L'évolution de P1 pourrait ainsi refléter l'évolution des ondes périphériques mise en évidence par Gordon et coll. (2006). Une étude longitudinale de Sharma et coll. (2002a,c) a permis de montrer que les enfants implantés de 3 ans présentent le jour où l'implant est activé des latences de P1 identiques à celles des nouveaux nés et qu'après 6 mois d'utilisation de l'implant ces latences deviennent identiques à celles d'enfants du même âge (Figure 72).

Figure 72. Intervalles de confiance (95 %) pour le développement normal des latences de P1 (Sharma et coll., 2002c). Les latences moyennes de P1 (ronds) de quatre groupes d'enfants implantés sont super-imposés en fonction de leur âge et selon la durée moyenne de la stimulation avec l'implant cochléaire (Sharma et coll., 2002a).



Cette maturation ne s'effectue cependant pas systématiquement. Sharma et coll. (2002b) ont en effet mis en évidence le fait que lorsque les enfants sont implantés après l'âge de 7 ans, ils montrent des latences plus longues même après plusieurs années d'utilisation de l'implant. Les auteurs supposent qu'une période sensible existe comme chez l'animal (Hsu et coll., 2001 ; Klinke et coll., 2001 ; Lee et coll., 2002). Cette période critique se prolongerait jusqu'à l'âge de 3,5 ans chez l'humain, car la latence de P1 peut devenir similaire à celle de l'enfant normo-entendant quand les enfants sont implantés avant 3,5 ans (Sharma et coll., 2002b). Cette période critique peut s'expliquer par le fait que les synapses, dont la formation commence avant la naissance, continuent de se former pendant les 4 premières années de la vie indépendamment de l'expérience. Le système auditif serait remodelé par la suite par l'élimination de synapses dans le cortex auditif (Huttenlocher & Dhabolkar, 1997), ce qui rendrait certains effets de la surdité irréversibles. Il se peut également que l'absence de stimulation change la façon dont ce système se développe, mais que ce système étant très plastique pendant les 4 premières années de la vie, ces changements soient réversibles. Une étude non publiée de Sharma et ses collègues montre que les enfants implantés tardivement, mais qui avaient suffisamment d'apport auditif avec leurs prothèses, présentent le même type de potentiels évoqués que les enfants normo-entendants.

Les travaux de Burdo et coll. (2006) ont également montré un raccourcissement de la latence des ondes N1 et P2 avec l'utilisation de l'implant cochléaire, ce raccourcissement étant plus important chez les jeunes enfants que chez les plus âgés. Ponton et coll. (1996b) montrent que les enfants implantés tardivement ne présentent pas d'onde N1, le profil de leur PEE restant dominé par l'onde P1. L'onde P2 semble également avoir une « période critique », puisqu'elle n'atteint pas une latence mature si la période sans stimulation auditive a été trop longue (Eggermont et coll., 1997).

Le délai observé au niveau du développement du cortex auditif est probablement accompagné d'un délai dans le développement du langage (Svirsky et coll., 2000). Les études cliniques suggèrent en effet qu'il existe une période critique pour l'acquisition du langage au cours des premières années de la vie (Eggermont & Bock, 1986; Ruben & Rapin, 1980). Les déficiences dans l'acquisition du langage sont généralement plus importantes lorsque la privation auditive est plus précoce (Ruben, 1997). Par ailleurs, Sharma et coll. (2004) montrent que la latence de P1 évolue parallèlement au babillage de l'enfant qui communique mieux lorsque la latence est similaire à celle des normo-entendants. Eggermont & Ponton (2003) montrent que l'évolution de

l'onde N1 est parallèle à l'amélioration de la perception de la parole et de la faculté à parler. Chez les enfants sourds, N1 est principalement présente du côté contralatéral et il semblerait qu'un peu d'expérience auditive soit nécessaire pour qu'elle soit présente du côté ipsilatéral (Ponton et coll., 2000). La zone du langage étant à gauche, cela pourrait expliquer pourquoi les enfants sourds du côté gauche seulement ont des résultats scolaires plus médiocres et un quotient intellectuel (QI) verbal plus bas que les enfants dont l'oreille droite est sourde (Bess et coll., 1986 ; Klee & Davis-Dansky, 1986).

2.2.2. Chez l'adulte

L'activation du cortex auditif par des stimulations électriques de l'oreille chez les sourds a été montrée par plusieurs études (Berthezene et coll., 1997 ; Melcher et coll., 1998 ; Hofmann et coll., 1999 ; Obler et coll., 1999 ; Alwatban et coll., 2002 ; Schmidt et coll., 2003). Cette activation permet de suivre objectivement la façon dont le cerveau répond tant au niveau perceptif que cognitif à une stimulation électrique de la cochlée lorsque l'audition est réhabilitée.

Au niveau perceptif

Etudes TEP

Les études chez l'humain montrent que la surdité perturbe l'excitabilité du cortex auditif primaire et l'organisation fonctionnelle des aires auditives associatives, mais que ce déclin peut être inversé par l'implantation (Suarez et coll., 1999; Lee et coll., 2001; Manrique et coll., 1999; Lee et coll., 2003). Ito et coll. (1990) ont montré une augmentation du métabolisme des lobes temporaux après implantation d'une personne sourde prélinguale. Cette augmentation a été observée dans les cortex auditifs primaires et secondaires une fois que la faculté à comprendre la parole est recouvrée, soit après 3 mois d'utilisation de l'implant. Cette recrudescence de l'activité métabolique cérébrale chez les personnes sourdes après implantation a été vérifiée par la suite (Herzog et coll., 1991 ; Ito et coll., 1993 ; Naito et coll., 1995).

La durée d'utilisation de l'implant est un paramètre important qui influencera la façon dont le cerveau va être activé. Ito et coll. (2004) montrent que chez l'implanté ayant peu d'expérience de l'implant, l'activation générée par des sons purs est plus importante que chez le normo-entendant. Cela pourrait être dû au fait que plus de neurones sont activés au niveau périphérique à cause de la dispersion spatiale autour des électrodes et/ou que ce type de stimulation par des impulsions électriques étant nouveau, l'activation ne converge pas de manière à toucher une petite zone corticale. Cette étude a aussi permis de montrer que l'activation est principalement située dans le cortex ipsilatéral.

Les résultats concernant le côté activé par la stimulation électrique sont cependant contradictoires. Truy et coll. (1995) montrent en effet une activation contralatérale chez deux patients sur trois et une activation ipsilatérale chez le troisième patient en réponse à des impulsions. Le bruit blanc active également le cortex primaire contralatéral plus que le cortex ipsilatéral (Naito et coll., 1995 ; Okazawa et coll., 1996). Ito et coll. pensent que la durée d'utilisation de l'implant détermine l'hémisphère qui sera principalement activé. D'après eux, l'activation ipsilatérale diminuera avec le temps d'utilisation de l'implant au profit du cortex contralatéral, car dans les autres études auxquelles des sujets expérimentés participaient, l'activation était principalement contralatérale.

Etudes EEG

L'activation révélée par les PEEs augmente au cours du temps d'utilisation de l'implant, mais elle reste moindre que chez le normo-entendant (Micco et coll., 1995 ; Kelly et coll., 2005). L'amplitude de P1 est négativement corrélée et l'amplitude de N1 positivement corrélée avec la durée d'utilisation de l'implant (Kelly et coll., 2005). Il se peut que ces modifications soient la manifestation du même phénomène, car ces deux ondes sont de phase opposée et se chevauchent dans le temps (Ponton & Eggermont, 2001). Quoiqu'il en

soit, ce changement est lié à l'expérience auditive, puisque ce phénomène est aussi observé après entraînement chez les normo-entendants (Tremblay & Kraus, 2002).

Purdy et coll. (2001) ont suivi (en longitudinal) l'évolution des ondes P1, N1, P2 et la MMN de deux adultes sur neuf mois à partir du jour où l'implant a été activé (Figures 74 et 74). Dans chacun des cas, l'amplitude devient plus importante, cette augmentation se faisant parallèlement à l'amélioration des scores à des tests de perception de la parole.

Figure 73. Potentiels évoqués auditifs corticaux enregistrés le jour où l'implant est activé et un, trois, six, et neuf mois plus tard chez une femme de 34 ans ayant une perte auditive congénitale et une surdité profonde depuis huit ans. P1 change peu, N1 atteint une amplitude stable au bout d'un mois et P2 augmente en amplitude pendant les neuf mois après implantation (vert = J0, jaune = 1 mois, bleu foncé = 3 mois, rouge = 6 mois, bleu pale = 9 mois). L'axe des temps est compris entre -100 et +400 ms. L'échelle de l'axe Y est 1 mV par division (Purdy et coll., 2001).

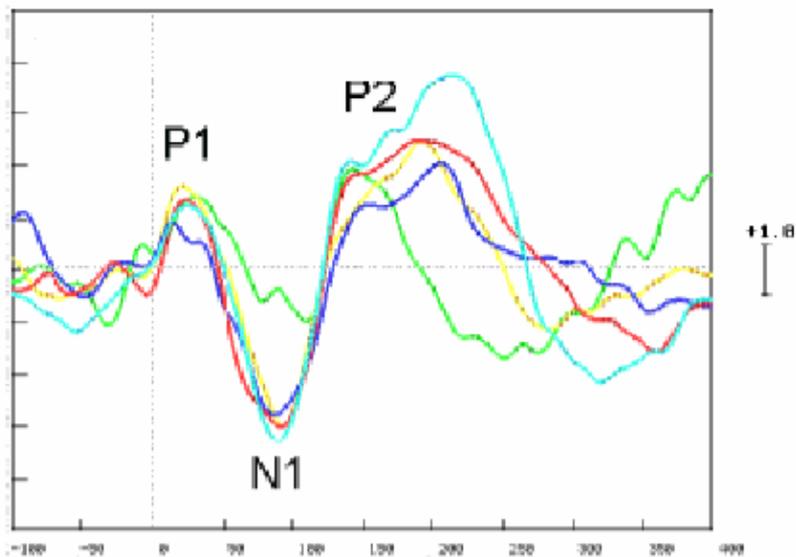
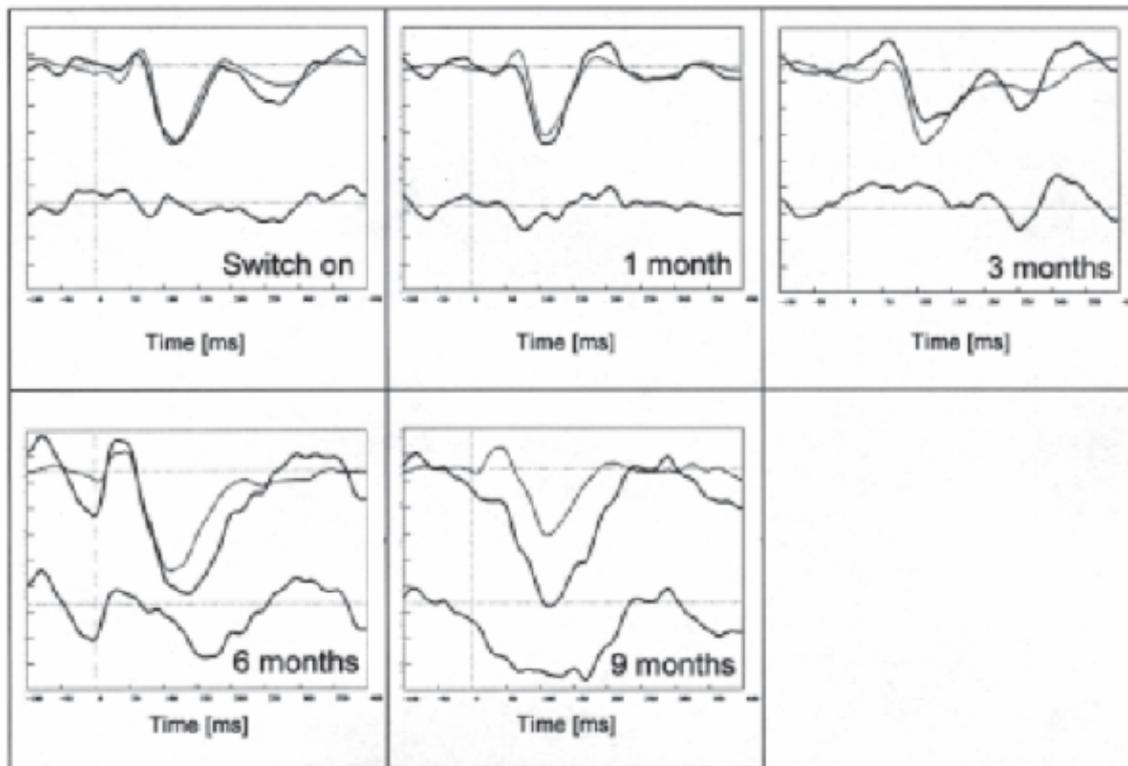


Figure 74. MMN enregistrée le premier jour où l'implant est activé et jusqu'à neuf mois après l'implantation chez un homme de 37 ans ayant une perte auditive congénitale et une surdité profonde de deux ans. Les lignes fines et épaisses dans la partie supérieure de chaque rangée montrent les réponses aux stimuli standards et déviants respectivement. Les ondes de discordance dans la partie inférieure de chaque rangée montrent l'augmentation de l'amplitude de la MMN au cours des neuf mois post-implantation. L'axe des temps va de -100 à +400 ms. L'axe Y est 1.7 mV par division (Purdy et coll., 2001).



Jordan et coll. (1997) montrent que la latence de la réponse N1 aux sons purs diminue pour atteindre la valeur de celle du normo-entendant dans le premier mois d'utilisation de l'implant chez les sourds post-linguaux. Par contre, l'étude de Pantev et coll. (2002) qui a consisté à enregistrer chez un même sujet la N1 avant implantation (la stimulation électrique se faisant au promontoire) et deux fois dans les trois mois qui ont suivi l'activation de l'implant, montre que la latence de N1 augmente et devient similaire à celle qu'il y avait avant implantation.

Les études en EEG se sont également attachées à étudier l'organisation fonctionnelle du cortex auditif chez l'implanté cochléaire. Ponton et coll. (1999) ont trouvé une asymétrie hémisphérique corticale réduite chez les adultes par rapport aux normo-entendants, alors que Pelizzone et coll. (1986) rapportent une activation ipsilatérale chez un patient. L'existence d'une organisation tonotopique a par ailleurs été mise en évidence chez un sujet sur cinq par Ponton et coll. (1993). Cette étude a en effet permis de montrer chez ce sujet que l'activation corticale est plus antérieure quand un site plus apical est stimulé, comme chez les normo-entendants (Elberling et coll., 1982 ; Scherg et coll., 1989a,b).

Etudes MEG

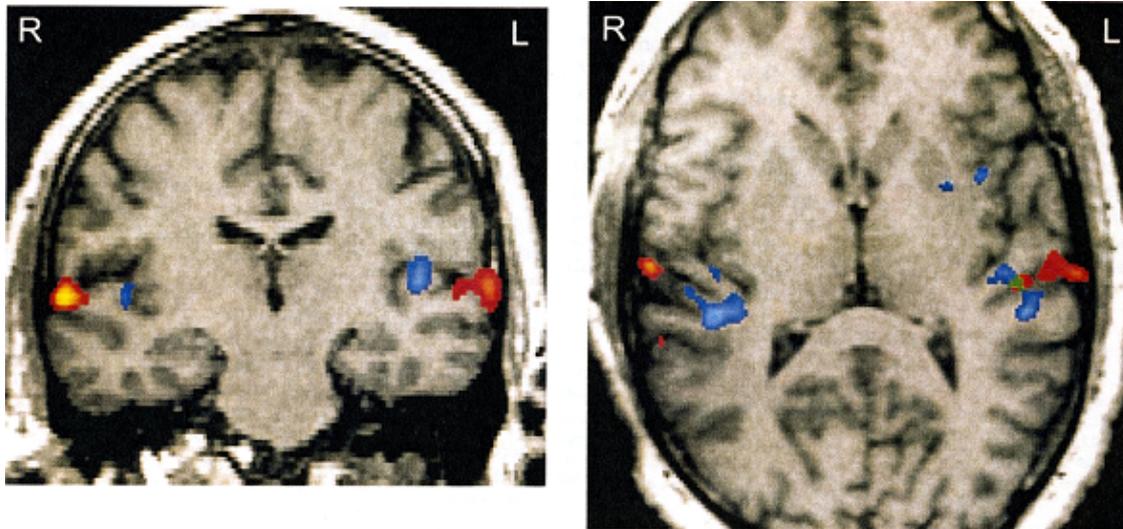
Une étude longitudinale réalisée en MEG par Pantev et coll. (2006) a montré que pour deux adultes sourds post-linguaux implantés, l'activation cérébrale est similaire à celle des normo-entendants au bout de six mois d'utilisation de l'implant. L'évolution des réponses MEG chez ces adultes ressemble aux réponses observées chez les enfants normo-entendants dont le système nerveux auditif est en maturation (Ponton et coll., 1996). D'autres études montrent cependant que l'activation corticale peut être plus forte du côté ipsilatéral à l'implant (Pelizzone et coll., 1986), comme par exemple chez ce patient sourd depuis plus de 50 ans et qui n'arrive pas à percevoir la parole (Hari et coll., 1988).

Etudes fMRI

Lazeyras et coll. (2002) montrent chez un sujet implanté une activation bilatérale du cortex auditif primaire, la zone stimulée étant plus large dans l'hémisphère gauche, contralatéral à l'oreille stimulée comme chez les

normo-entendants (Scheffler et coll., 1998). Conformément à une étude précédente réalisée chez trois patients (Melcher et coll., 1998), la stimulation de deux électrodes génère de l'activité dans deux régions corticales voisines, l'activation de l'électrode basale entraînant l'activation d'une zone plus profonde que l'activation d'une électrode apicale (Figure 75) conformément à ce que les études sur la tonotopie montrent chez le normo-entendant en fIRM (Wessinger et coll., 1997) et avec d'autres techniques telles que la MEG (Pantev et coll., 1996 ; Romani et coll., 1982) ou la TEP (Lauter et coll., 1985 ; Lockwood et coll., 1999).

Figure 75. fMRI résultant de la stimulation de deux électrodes différentes. Rouge à jaune : réponse BOLD (Blood Oxygen Level Dependent) à la stimulation de l'électrode la plus apicale (son grave). Bleu foncé à bleu clair : réponse BOLD à la stimulation de l'électrode la plus basale (son aigu). La région en vert sont activées par les deux stimuli (Lazeyras et coll., 2002).



Seghier et coll. (2005) ont cherché à approfondir l'étude de Lazeyras et coll. (2002) en stimulant trois sujets avec davantage d'électrodes pour voir s'il s'agissait réellement d'une organisation tonotopique. La stimulation des différentes électrodes a généré des activations de différentes zones dans le cortex auditif conformément à ce qui est trouvé chez le normo-entendant (par exemple : Talavage et coll., 2000 ; Di Salle et coll., 2001 ; Schönwiesner et coll., 2002). L'activation se fait principalement à gauche quelque soit le côté implanté, ce qui est conforme à ce qui est trouvé chez les normo-entendants stimulés avec des sons purs pulsés (par ex : Bilecen et coll., 1998 ; Ulualp et coll., 2000). Cependant, alors que les sujets pouvaient discriminer les électrodes, les zones activées dans le cortex se chevauchent et aucune organisation tonotopique n'a pu être mise en évidence. Les auteurs font remarquer que des études utilisant la fMRI chez le normo-entendant ont également failli à montrer l'existence de cartes tonotopiques (Ulualp et coll., 2000 ; Hall et coll., 2002 ; Schönwiesner et coll., 2002) et que cette technique n'est peut-être par conséquent pas la meilleure pour étudier l'organisation tonotopique.

Au niveau cognitif

Mises à part quelques études utilisant des données EEG et qui ont montré que l'amplitude de l'onde P3 augmentait avec la durée d'implantation (Kaga et coll., 1991 ; Kelly et coll., 2005), les recherches portant sur le traitement cognitif des sons ont principalement été menées en TEP.

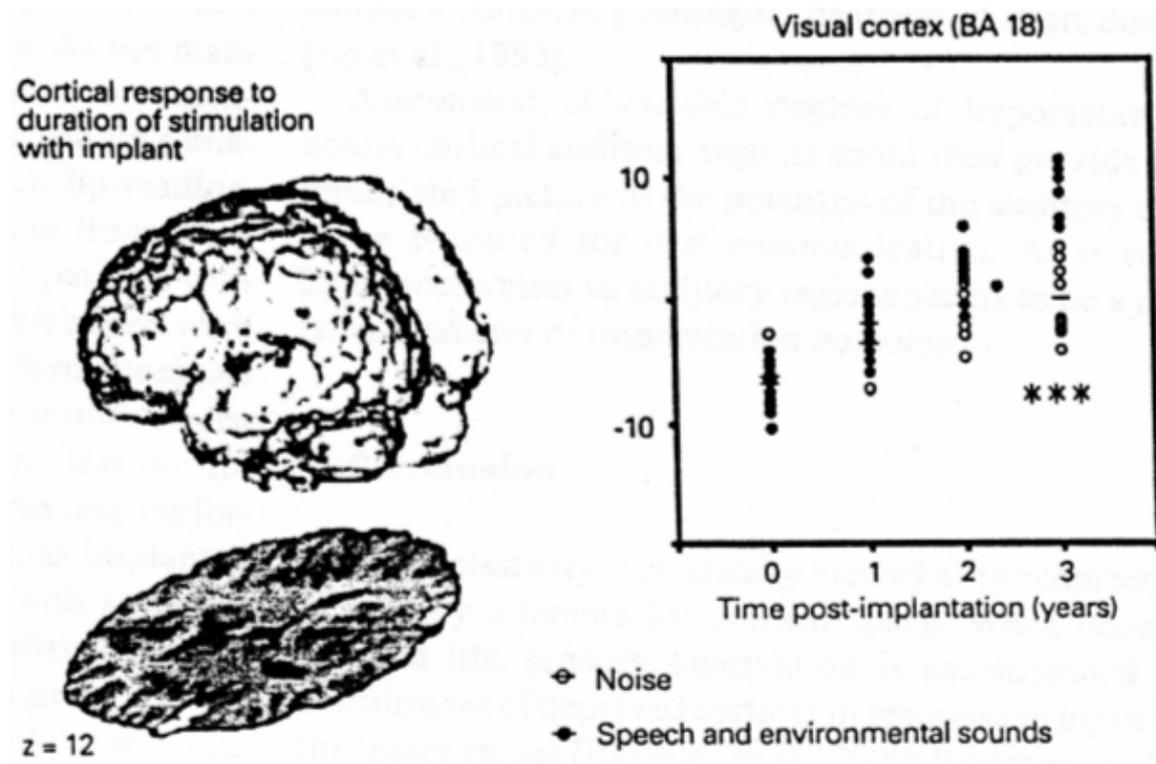
La surdité entraîne probablement une perte de la spécialisation fonctionnelle dans les aires d'association auditives. Les aires associatives ne sont en effet pas activées par la parole chez des sujets qui utilisent l'implant depuis peu (Nishimura et coll., 2000). Ce processus semble pourtant pouvoir être inversé par l'implantation cochléaire. Le degré d'activation des aires associatives augmente avec le temps d'utilisation de l'implant et va même devenir plus large que chez les normo-entendants (Giraud et coll., 2001b). Cela suggère

qu'un certain degré de spécialisation va devoir être retrouvé. En effet, l'aire de Wernicke qui répond de manière sélective aux mots et aux syllabes mais pas aux sons de l'environnement ni aux bruits chez les sujets contrôles (Giraud & Price, 2001), répond également aux bruits de l'environnement chez les sujets implantés (Giraud et coll., 2001a). Le système impliqué dans la perception du langage va donc devoir apprendre à différencier les sons ayant du sens du bruit. Cela se fait probablement par la réduction progressive des effets, au niveau central, de la stimulation générée par des bruits non signifiants dans le système du langage. Cependant, même chez les implantés ayant plusieurs années d'expérience, cette spécialisation reste moins précise que chez les normo-entendants (Giraud et coll., 2001a).

Giraud et coll. (2001) montrent également que l'activation des aires associatives est contralatérale quelque soit le côté implanté et n'est pas spécifique aux mots (l'activation est similaire qu'elle soit générée par des mots ou du bruit) dans la première semaine. Un an plus tard, alors que le cortex auditif primaire reste sensible à tous types de sons (Fujiki et coll., 1999), l'activation devient spécifique aux mots (elle est plus importante lorsqu'elle est générée par des mots que par du bruit) et implique progressivement les régions langagières à gauche. Bien que l'activation cérébrale reste un peu plus bilatérale, elle devient très similaire à ce qu'on trouve chez les normo-entendants. Ces modifications sont observées seulement chez les sujets percevant très bien la parole.

Contrairement à toute attente, l'activation des aires visuelles augmente avec le temps d'utilisation de l'implant (Figure 76). Cette augmentation est corrélée avec la faculté qu'ont les sujets à lire sur les lèvres, cette faculté augmentant avec le temps d'utilisation de l'implant (Giraud et coll., 2001). Ces réponses visuelles deviennent de plus en plus sélectives et apparaissent lorsque les sujets sont stimulés avec des sons qui véhiculent un message (mots, syllabes et sons de l'environnement). Les modifications observées au niveau de l'activation des aires visuelles évoluent parallèlement aux modifications enregistrées dans les aires associatives.

Figure 76. Chez les sujets implantés post-linguaux, la réponse du cortex visuel aux sons évolue avec la durée d'utilisation de l'implant différemment selon le type de stimulation auditive (Giraud et coll., 2001).



L'étude de Wong et coll. (1999) montre également quelques différences de patterns d'activation entre les normo-entendants et les implantés. Alors que les sujets implantés stimulés avec des phrases montrent une

activation dans les régions temporales droites où sont latéralisés les mécanismes du traitement de la prosodie (tonie), les sujets normo-entendants montrent une activation dans le gyrus frontal inférieur gauche où le traitement sémantique est impliqué. Par ailleurs, alors que le bruit génère des activations similaires dans les deux populations, la parole active plus de zones (cortex temporaux, aires de Broca, aire motrice supplémentaire et gyrus cingulaire antérieur) chez les implantés (Naito et coll., 2000).

3. Changements perceptifs

3.1. Changements perceptifs liés à l'utilisation d'une prothèse classique

3.1.1. Perception de l'intensité

Les performances en discrimination d'intensité (Robinson & Gatehouse, 1995, 1996) s'améliorent avec le temps de port des aides auditives. Philibert et coll. (2002) ont aussi montré que des différences existent quant à la perception de la sonie entre des personnes malentendantes appareillées et des personnes malentendantes non-appareillées : ces dernières ont plus de difficulté à discriminer les intensités. D'après les auteurs, les modifications dans les tâches de discrimination en intensité et de perception catégorielle refléteraient une plasticité fonctionnelle au niveau du cortex auditif. Des études ont en effet montré que plusieurs aires centrales contribuaient à la discrimination en intensité chez l'animal (Oesterreich et coll., 1971 ; Heil et coll., 1994) et chez l'humain (Belin et coll., 1998).

Il est cependant difficile de faire la distinction entre les effets de la plasticité secondaire (de réhabilitation) et les « effets d'acclimatation ». Gatehouse (1989) a en effet constaté que les sujets appareillés d'un côté perçoivent mieux la parole lorsqu'ils sont stimulés dans l'oreille appareillée que dans l'oreille non-appareillée à une intensité élevée de 95 dB SPL, l'inverse se produisant pour une intensité plus faible de 65 dB SPL. D'après l'auteur, ces résultats révèlent un « effet d'acclimatation », l'oreille appareillée répondant mieux lorsqu'elle est exposée à une stimulation familière (une intensité forte). Certaines études ont pu répliquer ces résultats à l'aide de tests de discrimination (Robinson & Gatehouse, 1995) et de catégorisation (Olsen, 1999) de sonie, contrairement à d'autres qui n'ont pu trouver d'effet d'acclimatation (Bentler et coll., 1993 ; Humes et coll., 1996 ; Saunders & Cienkowski, 1997 ; Surr et coll., 1998 ; Taylor, 1993).

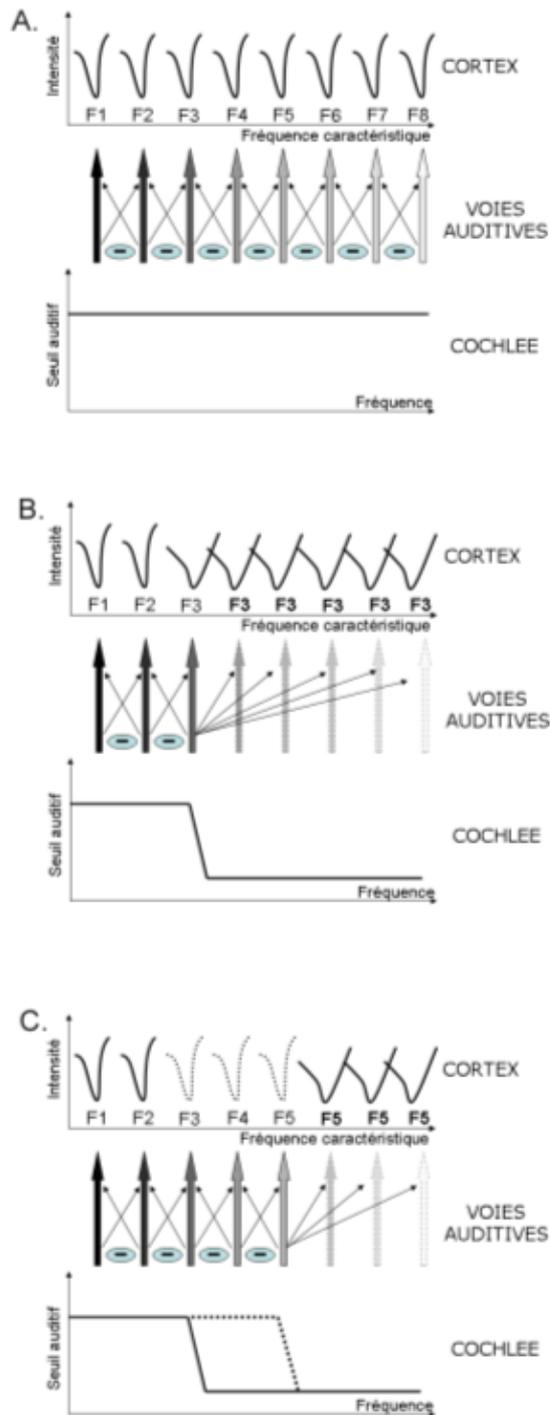
3.1.2. Perception de la fréquence

On se souvient des travaux de McDermott et coll. (1998) et Thai-Van et coll. (2002) qui montraient une amélioration de la capacité à discriminer les fréquences à la fréquence de coupure chez les sujets ayant une perte abrupte en « pente de ski » (cf. Chapitre 2). Gabriel et coll. (2006) ont repris le même protocole et ont suivi en longitudinal la performance à un test de discrimination de fréquence de sujets partiellement sourds depuis le premier jour d'utilisation de la prothèse (J0). Ils ont montré une dégradation de la performance à la fréquence qui était la mieux discriminée au J0 avec la durée d'utilisation de la prothèse, alors que la performance sur les autres fréquences restait inchangée. Après avoir porté la prothèse pendant un mois, les sujets présentaient les mêmes scores au test de discrimination de fréquence à toutes les fréquences, cette égalisation étant plus évidente chez les sujets jeunes. Le fait que la performance au test de discrimination soit modifiée uniquement à une fréquence donnée et pas pour les fréquences voisines, bien qu'elles ne diffèrent que d'1/8ème d'octave, montre bien qu'il ne s'agit pas d'une acclimatation du système auditif en général.

D'après les auteurs, il s'agirait bien plus d'un corrélât perceptif de la plasticité centrale : les neurones codant pour les fréquences qui sont réentendues grâce à l'amplification des sons environnants par la prothèse vont reprendre leur rôle initial et non plus coder pour la fréquence de coupure. Les cartes tonotopiques du cortex auditif n'ont plus de représentation élargie de la fréquence bordant la zone endommagée. Elles ressembleraient ainsi à nouveau à celles de normo-entendants.

Un mois suffirait donc à de tels changements. Ce délai peut sembler court mais cela concorde avec d'autres études et d'autres modalités sensorielles (Giroux et coll., 2001). Gabriel et coll. (2006) suggèrent que les mécanismes sous-jacents impliquent à la fois une croissance d'axones et le masquage d'afférences, c'est-à-dire le phénomène inverse à la levée d'inhibition observée avec la surdité et qui avait été montré par Rajan et coll. en 1993 (Figure 77). La mise en place de l'inhibition est un phénomène de plasticité à court terme et justifierait le fait que les mécanismes de plasticité de réhabilitation puissent être observables dès un mois d'utilisation de la prothèse.

Figure 77. Représentation schématique des fréquences caractéristiques des neurones du cortex auditif chez un sujet sain (A), un sujet malentendant présentant une perte abrupte aux hautes fréquences (B) et un sujet malentendant appareillé (C). Cette figure illustre les mécanismes de levée d'inhibition latérale présents chez le sujet malentendant qui permettent une sur-représentation de la dernière fréquence saine. La perte de sélectivité fréquentielle des neurones de la zone sur-représentée est également illustrée (Rajan et coll., 1993). Chez le sujet malentendant appareillé l'inhibition latérale pourrait à nouveau se mettre en place jusqu'à la limite d'amplification de l'appareillage.



3.1.3. L'effet de privation

Lorsque la prothèse n'est posée que d'un côté, les modifications perceptives quand l'oreille non appareillée est stimulée, ressemblent à ce que l'on observe chez les personnes qui ont une surdité asymétrique (Silverman & Emmer, 1993). Le même type de changements plastiques que ceux qui sont observés (et décrits dans le Chapitre 2) dans le cas d'une surdité unilatérale se produisent probablement. Il est en effet possible que les neurones binauraux se réorganisent de manière à transmettre l'information venant du seul côté stimulé et perdent leur potentiel à relayer l'information venant de l'oreille non stimulée. Cela peut expliquer les effets de privation qui s'instaurent au cours du temps et qui consistent en une dégradation significative du seuil de reconnaissance de la parole du côté non appareillé (Silman et coll., 1984; Gelfand & Silman, 1987, 1993 ; Hattori, 1993 ; Hurley, 1993 ; Silman et coll., 1993 ; Silverman & Silman, 1990).

Lorsque la seconde oreille est appareillée, cet effet de privation disparaît après une petite période de temps (Burkey & Arkis, 1993; Hurley, 1993; Silverman & Silman, 1990; Gelfand, 1995). Une amélioration de la perception de la parole est enregistrée lorsque la seconde oreille est appareillée et stimulée. Cette amélioration suite à la restauration de la stimulation binaurale peut se produire la première année ou plus tard et elle peut être seulement partielle. Elle peut refléter une plasticité secondaire, ce qu'il faudrait vérifier de manière objective en suivant les modifications de l'activité corticale ipsilatérale et contralatérale au cours du temps. Ces mêmes effets doivent probablement se produire chez les implantés cochléaires.

3.2. Changements perceptifs liés à l'utilisation d'un implant cochléaire

Les données objectives (comme l'EEG), dont on a montré qu'elles reflétaient la plasticité de réhabilitation auditive, sont également corrélées à des modifications de la perception chez l'implanté cochléaire enfant (Ponton et coll., 2000) et adulte (Jordan et coll., 1997 ; Kaga et coll., 1991). Les changements perceptifs reflèteraient ainsi également une plasticité secondaire chez l'implanté.

Les sujets montrent des progrès continus plusieurs années après l'implantation (Fryauf-Bertschy et coll., 1997 ; Tyler et coll., 1997a,b,c). L'amélioration la plus certaine se fait dans les 9-12 premiers mois, les performances étant meilleures si on a été sourd moins longtemps et s'il y a un entraînement (Gray et coll., 1995). Chez les enfants, cela dépendra si la pose de l'implant s'est fait avant ou après l'acquisition du langage (Osberger et coll., 1991; Robinson, 1998 ; Manrique et coll., 1999). De manière générale, les enfants implantés plus jeunes reconnaîtront mieux la parole que les enfants implantés plus tard (Hassanzadeh et coll., 2002; Miyamoto et coll., 2003; Moog & Geers, 1999). Cela reflète bien l'idée d'une période critique qui avait été mise en évidence objectivement (Rubens & Rapin, 1980; Eggermont & Bock, 1986).

Les personnes sourdes congénitales et prélinguales que l'on implante une fois adultes ont particulièrement du mal à comprendre la parole (Busby et coll., 1991). Ces études cliniques permettent ainsi de montrer de manière subjective que le système auditif jeune est plus plastique ou peut mieux s'adapter aux informations électriques transmises par l'implant cochléaire que le système auditif adulte (par ex. : Blamey et coll., 1996; Dawson et coll., 1992; Osberger et coll., 1998; Tyler et coll., 1997; Waltzman et coll., 1997).

Lorsque des électrodes sont activées dans l'ordre depuis l'apex jusqu'à la base, la perception de la fréquence du son va devenir progressivement de plus en plus aiguë chez les sujets sourds post-linguaux (Simmons, 1966 ; Eddington et coll., 1978a,b, 1980 ; Townhend et coll., 1987 ; Tong et coll., 1980, 1982, 1985 ; Shannon, 1983a ; Dowell et coll., 1982 ; Pauka, 1989 ; Dorman et coll., 1990 ; Nelson et coll., 1995 ; Busby et coll., 1994 ; Collins et coll., 1997). Par contre, les adultes prélinguaux ont une perception de la tonie qui ne varie pas systématiquement avec l'organisation tonotopique (Eddington et coll., 1978 ; Tong et coll., 1988 ; Busby et coll., 1992). Ils ont en outre beaucoup plus de difficulté à distinguer la tonie et à détecter les intervalles entre deux stimulations. Seule la capacité à traiter la sonie est semblable (Busby et coll., 1992).

Cependant, même les personnes sourdes prélinguales et implantées une fois adultes présentent une amélioration progressive de la reconnaissance de la parole et du traitement des informations spatiales et temporelles au cours du temps (Busby et coll., 1991). Il faut souvent que ces personnes utilisent plus longtemps l'implant pour que leurs performances s'améliorent (Dorman, 1993; Schindler et coll., 1995; Gstoettner et coll., 1998; Tyler et coll., 1997). L'amélioration de la faculté à traiter l'information auditive, même après des périodes prolongées de surdité, est probablement un reflet de mécanismes plastiques dans le système nerveux central auditif.

II. Partie expérimentale

Nos recherches sur la plasticité « secondaire » de réhabilitation générée par l'implantation cochléaire se sont déroulées en deux étapes. La première étape a consisté à étudier le traitement temporel et spatial de la fréquence par le cortex auditif de sujets ayant utilisé l'implant pendant plusieurs mois et à comparer ce codage avec le codage effectué chez les normo-entendants. Une fois que l'on a su comment étaient codées les fréquences dans le cortex de sujets dont l'audition était « déjà réhabilitée », la deuxième étape a consisté à suivre la mise en place de cette organisation fonctionnelle depuis le premier jour où l'implant est activé. Cette deuxième étape était nécessaire afin d'étudier la plasticité de cette organisation (et être certains que les implantés expérimentés n'utilisaient pas des cartes tonotopiques pré-existantes) et le décours temporel de cette plasticité.

1. Mise en évidence de réponses corticales semblables à celles du normo-entendant chez l'implanté expérimenté

1.1. Étude de la vitesse de transmission de l'information fréquentielle au niveau cortical

1.1.1. Introduction

Les études sur les effets de la tonotopie sur la vitesse de transmission de l'information sonore chez les normo-entendants sont contradictoires. La latence de l'onde N1m, équivalent magnétique de l'onde N1, semble varier en fonction de la fréquence du son d'après Roberts et ses collègues (Roberts & Poeppel, 1996; Stufflebeam et coll., 1998; pour revue: Roberts et coll., 2000). Les résultats concernant l'onde N1 sont plus confus : quelques études montrent que la fréquence des sons n'a pas d'effet chez l'animal (Redies et coll., 1989; Woods et coll., 1989; Sutter & Schreiner, 1991) et l'humain (Picton et coll., 1976), tandis que d'autres montrent une influence significative de la fréquence sur la latence des réponses corticales chez l'humain (Rapin et coll., 1966; Jacobson et coll., 1992; Woods et coll., 1993a,d). Verkindt et coll. (1995) ont trouvé que la latence de N1 générée par des sons purs de 250 Hz est plus longue que les latences générées par des sons de 500, 1000, 2000, et 4000 Hz, qui sont identiques. Il semble ainsi que les latences des sons de fréquence inférieure à 500 Hz se distinguent des latences des sons de fréquence plus élevée chez les normo-entendants. Cette idée est confirmée par une étude de Roberts & Poeppel (1996) qui montre que les latences des ondes N1m pour les fréquences supérieures à 500 Hz sont identiques.

Les fréquences sonores pourraient être transmises de la même manière chez l'implanté cochléaire dont la base de la cochlée est principalement stimulée par l'implant. On aurait alors des latences identiques pour les électrodes de stimulation qui codent des bandes de fréquence supérieures à 500 Hz. Cependant, il se peut que les latences au niveau tardif reflètent le gradient que l'on a mis en évidence au niveau périphérique dans le Chapitre 2. La latence de l'onde N1 générée par l'activation d'une électrode basale serait alors plus longue que celle d'une N1 générée par l'activation d'une électrode apicale. Elle refléterait le fait que les fibres auditives sont plus longues (Moore, 1987; Spoendlin & Schrott, 1989) et plus nombreuses (Hinojosa et coll., 1985; Spoendlin & Schrott, 1990) à la base de la cochlée.

D'un autre côté, les latences des PELTs enregistrés par Firszt et coll. (2002a) pour des hautes intensités de stimulation montrent une possible influence de la fréquence de stimulation similaire à celle des normo-entendants. Comme Woods et coll. (1993d) l'ont suggéré, ce gradient refléterait alors le fait que les fibres nerveuses qui codent pour les basses fréquences sont plus longues au niveau cortical car les basses fréquences sont codées par une zone plus latérale dans le cortex (Pantev et coll., 1988). Firszt et coll. (2002a) n'ont pas fait de statistiques sur les latences enregistrées pour cette forte intensité et l'on ne sait pas si ce gradient est significatif. Les tests statistiques ont été appliqués pour les latences des PELTs, toutes intensités de stimulation confondues. Les auteurs n'ont pas trouvé d'effet significatif de la fréquence ainsi. Il est toutefois possible que cet effet ait été dilué : les ondes N1 et P2 sont en effet moins bien dessinées quand elles

sont générées par des intensités plus faibles, ce qui résulterait en des valeurs plus variables et diminuerait la significativité des statistiques.

Dans notre étude, afin de connaître la vitesse de transmission des différentes fréquences les une par rapport aux autres, nous avons donc enregistré les ondes N1 et P2 générées par l'activation de plusieurs électrodes à une intensité unique suffisamment forte.

1.1.2. Matériels et Méthodes

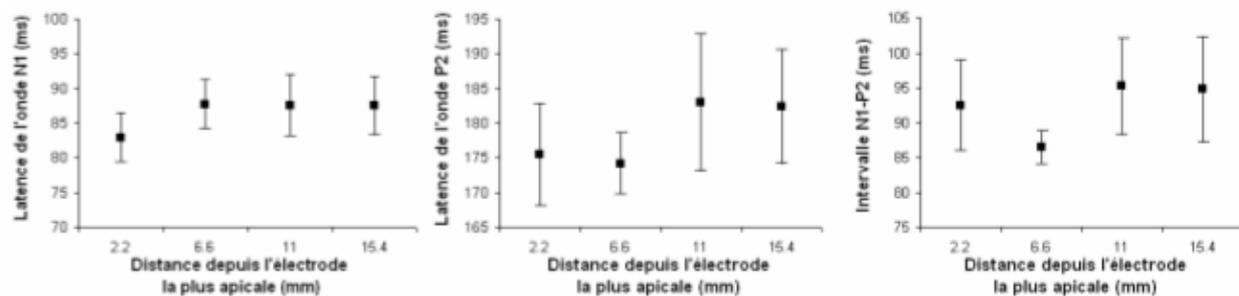
Quatorze sujets ont participé à cette étude. Ils sont implantés avec un implant HiRes90K®, qui a un faisceau d'électrodes appelé HiFocus1j. Ils avaient utilisé l'implant cochléaire pendant au moins 3 mois au moment de l'expérience.

Les techniques d'acquisition des ondes N1 et P2 sont détaillées dans l'article intitulé « Effects of auditory pathway anatomy and deafness characteristics? (2): On electrically evoked late auditory responses » qui se trouve en Annexe 2. La stimulation a été générée à une intensité confortable mais forte, en mode monopolaire sur les électrodes 3, 7, 11, et 15. Ces électrodes codent respectivement pour des bandes de fréquence centrées sur 540, 1060, 2142, et 4264 Hz. Le nombre de sites de stimulation est plus restreint que pour l'étude présentée dans le Chapitre 2 sur les PEEPs afin d'éviter un effet de l'habituation ou de la fatigue qui modifierait les caractéristiques des potentiels (Näätänen & Picton, 1987).

1.1.3. Résultats et Discussion

La Figure 78 montre les latences des ondes N1 et P2 et l'intervalle N1-P2 en fonction du site de stimulation sur le faisceau de l'implant. Les latences moyennes obtenues dans cette étude sont similaires à celles qui sont rapportées dans d'autres articles (par exemple : Maurer et coll., 2002). Elles sont plus courtes que celles des normo-entendants ce qui peut s'expliquer par le fait que la cochlée est court-circuitée (Starr & Brackmann, 1979; Van den Honert & Stypulkowski, 1986), mais également qu'un plus grand nombre de neurones serait synchronisé par la stimulation électrique. Cette synchronisation ne se ferait qu'au niveau périphérique cependant car l'intervalle N1-P2 des implantés cochléaires est identique à celui des normo-entendants conformément à des études antécédentes (Ponton & Don, 1995 ; Maurer et coll., 2002 ; Firszt et coll., 2002).

Figure 78. Latences moyennes inter-sujets des PELTs en fonction de l'électrode de stimulation: ondes N1 (a) et P2 (b) et intervalle N1-P2 (c). Les barres verticales représentent l'erreur standard autour de chaque moyenne. * indique que la différence entre les groupes est significative ($p < 0.05$).



Les résultats des analyses statistiques sont détaillés dans l'article intitulé « Effects of auditory pathway anatomy and deafness characteristics? (2): On electrically evoked late auditory responses » (Annexe 2). Ils montrent qu'il n'y a pas d'effet de la zone stimulée dans la cochlée sur les latences des PELTs. Cela confirme les résultats trouvés chez l'implanté cochléaire dans l'étude de Firszt et coll. toutes intensités confondues (2002a). Il semble donc que comme chez les normo-entendants, l'information auditive atteint le cortex auditif en même temps quelle que soit la fréquence de stimulation chez l'implanté expérimenté.

Le gradient de latence observé à la périphérie disparaît donc au niveau central. Il se peut qu'une adaptation de la vitesse de transmission de l'information auditive en fonction de la fréquence des sons s'effectue entre la périphérie et le niveau central. Le cortex auditif est ainsi activé en même temps quelle que soit la fréquence des sons comme chez les normo-entendants pour les fréquences codées par la partie la plus basale de la cochlée (Verkindt et coll., 1995). Cette adaptation, qui permettrait donc un codage semblable à celui du normo-entendant, pourrait permettre d'obtenir un meilleur bénéfice de l'implant. Les sujets ayant de meilleures performances avec l'implant sont en effet ceux qui présentent le moins de variabilité des latences des potentiels tardifs en fonction du site de stimulation (Groenen et coll., 1997).

1.2. Mise en évidence de l'existence de cartes tonotopiques corticales

Résumé

“Evidence of a tonotopic organization of the auditory cortex in cochlear implant users”

Jeanne Guiraud, Julien Besle, Laure Arnold, Patrick Boyle, Marie-Hélène Giard, Olivier Bertrand, Arnaud Norena, Eric Truy, Lionel Collet

On a vu (Chapitre 2) que la surdité totale entraîne une réorganisation des cartes tonotopiques du cortex auditif humain. On ne sait pas cependant si ces cartes redeviennent semblables à celles des normo-entendants une fois l'audition réhabilitée par l'utilisation d'un implant cochléaire. Nous avons donc cherché à mettre en évidence l'existence éventuelle de cartes tonotopiques en utilisant le même protocole que Bertrand et coll. (1991) et Verkindt et coll. (1995) chez les normo-entendants. Treize sujets avec au moins trois mois d'expérience de l'implant cochléaire ont participé à l'étude. Les potentiels évoqués tardifs ont été enregistrés en réponse à des impulsions de courant délivrées sur les électrodes 3, 7, 11, et 15. Aucun effet de l'électrode de stimulation n'a été trouvé sur les latences des ondes N1, ce qui confirme les résultats de l'étude précédente (partie 1.1.). L'analyse topographique de la composante auditive N1 (environ 85 ms de latence) a montré que la position sur le scalp et les amplitudes en fronto-central et en mastoïde diffèrent selon l'électrode stimulée. Cela suggère que différents ensembles de neurones sont activés par différentes fréquences de stimulation. La modélisation des dipôles a permis de confirmer une orientation fréquence-dépendante de ces sources dans les aires temporales. Cela pourrait montrer que la stimulation de différentes électrodes génère l'activation de zones proches mais distinctes dans le cortex auditif. Une comparaison avec les données des normo-entendants utilisées par Chantal Verkindt (Verkindt et coll., 1995) montre que l'organisation corticale des implantés cochléaires est similaire à la tonotopie trouvée chez les normo-entendants. Il existe cependant quelques différences liées au fait que la stimulation électrique diffère de la stimulation acoustique. Une corrélation a été trouvée entre l'amplitude maximale du pic N1 en fronto-central, qui varie en fonction de la fréquence de stimulation, et les valeurs données par les sujets à un test d'échelonnage de fréquence. La perception qu'ont les implantés cochléaires de la tonie dépend ainsi probablement de la façon dont les fréquences sont codées dans le cortex auditif.

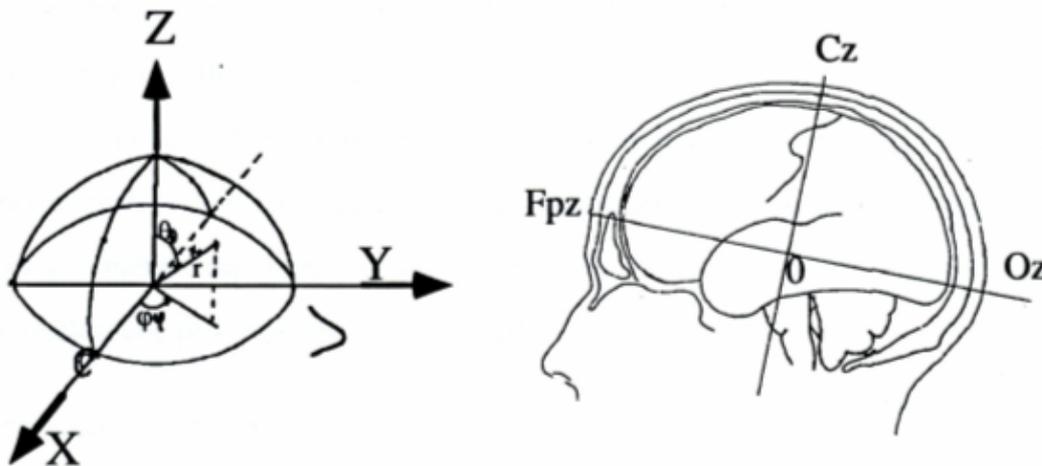
Précisions méthodologiques sur la modélisation dipolaire

La première étape de la modélisation dipolaire consiste à établir des contraintes spatiales afin de délimiter une zone du modèle sphérique dans laquelle les positions recherchées seront en accord avec les connaissances anatomiques a priori des phénomènes étudiés. On fixe à cette fin des limites inférieures et supérieures aux coordonnées sphériques de position, et des dipôles. Afin d'estimer l'emplacement et l'orientation des générateurs de courant intracérébraux responsables de la distribution des potentiels recueillis sur le scalp, les paramètres des dipôles vont être variés de manière à minimiser l'erreur relative résiduelle (ERR) entre les distributions sur le scalp obtenues avec les données expérimentales et modélisées. La résolution de ce problème inverse nécessite par ailleurs de calculer la position des électrodes sur la sphère du modèle. Pour prendre en compte la dynamique des générateurs sous-jacents, il est nécessaire d'introduire une dimension temporelle dans le modèle des sources. Cela revient à reproduire la superposition dans le temps de l'activité

de différents groupes de neurones. La solution est alors trouvée de manière itérative en partant d'une configuration initiale des générateurs, introduite arbitrairement. Une solution ne sera considérée comme valide que si elle reste indépendante des conditions initiales choisies. En conséquence, l'unicité de la solution quelle que soit la configuration initiale des générateurs, sera testée pour chaque modélisation.

Les dipôles sont alors reportés dans une sphère qui représente la tête des sujets, Cz représentant le sommet, les électrodes centrales frontales Fpz et orbitales Oz, ainsi que les électrodes temporales gauche T3 et droite T4 étant situées à équidistance sur le cercle équatorial. L'origine du système de coordonnées cartésiennes est au centre de la sphère, l'axe des X pointant vers T4, l'axe des Y vers Fpz et l'axe des Z vers Cz (Figure 79).

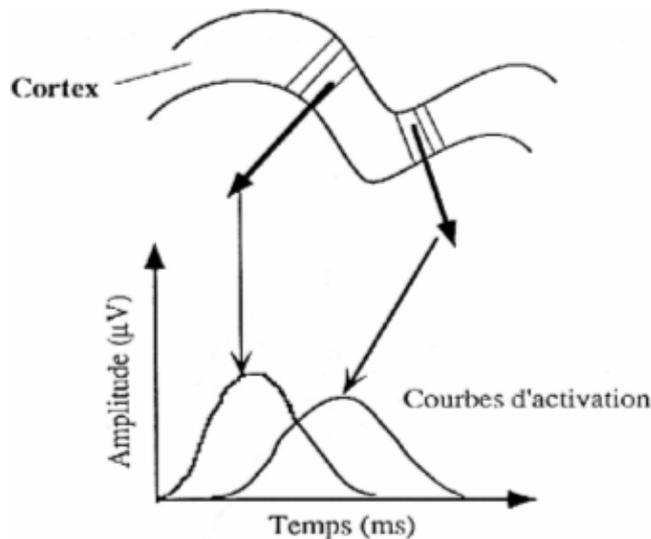
Figure 79. Axes et coordonnées sphériques, et du modèle. La position théorique des électrodes est indiquée. Pour la représentation des résultats des modélisations, une vue arrière est une projection dans le plan XZ, une vue de dessus, une projection dans le plan XY.



Comme cela est montré dans les Figures 3 et 4 de l'article qui suit, des ellipsoïdes autour de l'origine et du bout du vecteur dipôle représentent une estimation des intervalles de confiance des différents paramètres des dipôles en tenant compte du niveau de bruit résiduel.

L'approche spatio-temporelle utilisée dans notre étude consiste à modéliser l'activité d'une région corticale, d'étendue limitée, par un dipôle dont la position et l'orientation sont stables dans le temps (dipôle stationnaire). Chaque dipôle possède en outre une courbe d'activation donnant à chaque instant l'intensité du dipôle (Figure 80) (Scherg & von Cramon, 1985). Ce modèle mime la superposition de plusieurs activités générées dans des régions corticales d'étendue limitée. Avec cette méthode, chaque générateur est décrit par cinq paramètres (trois pour la position et deux pour l'orientation) et par une fonction d'activation qui définit le moment dipolaire au cours du temps.

Figure 80. Modèle dipolaire stationnaire. La position et l'orientation sont stables au cours du temps. Chaque générateur modélisé possède sa propre courbe d'activation.



Article soumis au Journal of Neurosciences
Evidence of a tonotopic organization of the auditory cortex in cochlear implant users

Jeanne Guiraud^{1,3,*}, Julien Besle², Laure Arnold⁵, Patrick Boyle⁵, Marie-Hélène Giard², Olivier Bertrand², Arnaud Norena¹, Eric Truy^{1,4}, Lionel Collet^{1,3}

¹CNRS UMR 5020, Neurosciences & Sensorial Systems Laboratory, Lyon, France; Université Lyon 1, Lyon, F-69000, France

²INSERM, U280, Lyon, France; Institut Fédératif des Neurosciences, Lyon, France; Université Lyon 1, Lyon, F-69000, France; Université Lyon 2, Lyon, France; Université de Bourgogne, Dijon, F-21000, France

³Department of Audiology and Otorhinolaryngology, Edouard Herriot University Hospital, Lyon, France

⁴Department of Otolaryngology and Head and Neck Surgery, Edouard Herriot University Hospital, Lyon, France

⁵Advanced Bionics, Clinical Research Department, Cambridge, United Kingdom.

* Corresponding author. Telephone: +33 (0)4 72 11 05 26; Fax: +33 (0)4 72 11 05 04; E-mail address: jeanne_guiraud@hotmail.com

Abstract

Deprivation from normal sensory input has been shown to alter tonotopic organization of the human auditory cortex. In this context, cochlear implant subjects provide an interesting model in that profound deafness is made partially reversible by the cochlear implant. In restoring afferent activity, cochlear implantation may also reverse some of the central changes related to deafness. The purpose of the present study was to address whether the auditory cortex of cochlear implant subjects is tonotopically organized. The subjects were thirteen adults with at least three months of cochlear implant experience. Auditory event-related potentials were recorded in response to electrical stimulation delivered at different intra-cochlear electrodes. Topographic analysis of the auditory N1 component (around 85 ms latency) showed that the locations on the scalp and the relative amplitudes of the positive/negative extrema differ according to the stimulated electrode, suggesting that distinct sets of neural sources are activated. Dipole modelling confirmed frequency-dependent orientations of these sources in temporal areas, which can be explained by nearby but distinct sites of activation in the auditory cortex. Comparison with previously published data (Verkindt et coll., 1995) showed

that although the cortical organization in cochlear implant users is similar to the tonotopy found in normal hearing subjects, some differences exist. A correlation was found between the N1 peak amplitude indexing cortical tonotopy and the values given by the subjects for a pitch scaling task. Hence, the pattern of N1 variation likely reflects how frequencies are coded in the brain.

Keywords: Cortical tonotopy, Cochlear implant, Pitch scaling, N1 topography, modelling

Introduction

Von Bekesy (1960) found that the basal area of the cochlea codes for high frequencies and the apical area for low frequencies. This tonotopic organization exists throughout the auditory pathway up to the auditory cortex as it has been shown in studies of the N1 component of auditory event-related potentials (ERPs) in humans. The N1 response likely results from activation of primary and secondary auditory areas (e.g., Elberling et al., 1982; Näätänen & Picton, 1987). Its topography is characterized by negative potential fields over the fronto-central scalp areas, and positive potentials around the temporal mastoid sites, this polarity reversal being typical of activities in the auditory cortex (Ritter et al., 1972). Several studies have shown that the topography of the N1 component is frequency-dependent (Bertrand et al., 1988, 1991; Woods et al., 1991, 1993; Verkindt et al., 1995; Pantev et al., 1995). Scalp potential distribution changes can be mainly described as a decrease and frontal shift of the fronto-central negativity and an increase of the lateral positivity for higher frequencies. The frequency effect is clearly revealed in the dipole model of N1. The dipole orientation becomes more radial in both coronal and sagittal planes with increasing frequencies. This has been interpreted as the activation of distinct cortical areas in the auditory cortex with their main orientation following the geometry of the cerebral surface folds. Such an interpretation agrees with the frequency-dependent depth changes of the magnetic N1 (N1m) equivalent source, higher frequencies generating activation of deeper centres (Pantev et al., 1988).

It is likely that the organization of the cortical tonotopic maps is altered with deafness. N1m and psychoacoustical studies showed that cortical neurons deprived of their most sensitive afferent input reorganize to respond to cut-off frequencies in humans (Dietrich et al., 2001; Thai-Van et al., 2002). Cochlear implant subjects then provide an interesting model in that a profound deafness is made reversible by the implant. Briefly, in these subjects, low-frequency components of an acoustic signal cause electrical stimulation pulses to be delivered from electrodes located nearer the apex of the cochlea, whereas high-frequency components cause electrical stimulation to be delivered at more basal sites. Stimulation at different electrodes results in different pitch perceptions (e.g. Eddington, 1980). Nevertheless, the recovery of afferent inputs delivered by the implant does not necessarily imply a reversion of central changes related to deafness, especially after a long period of deafness (Irvine, 2000). Moreover, the neural activation resulting from electrical stimulation pulses is very different from neural activation caused by an acoustic stimulation. Importantly, only the more basal part of the cochlea is stimulated by the cochlear implant. As a consequence, if cochlear implantation restores a tonotopic organization, it could be different from the tonotopic organization found in normal hearing subjects. In this context, fMRI studies failed to show a cortical tonotopy in cochlear implant users (Melcher et al., 1998; Lazeyras et al., 2002; Seghier et al., 2005). In an ERP study only one out of five subjects showed that activation of different channels resulted in an orderly shift in N1 source location consistent with cochleotopic activation of the human auditory cortex (Ponton et al., 1993). The primary goal of the present study was to describe the global features of cortical tonotopy in a group of 13 cochlear implant recipients. Topographic analysis and dipole modelling of the N1 component of auditory ERPs were the primary measures used. More stimulation sites and more scalp locations were investigated than in the study by Ponton et al. (1993) so as to obtain a more precise characterization of the tonotopic organization of the auditory cortex for cochlear implant users. The study also aimed at comparing the cochlear implant organization with the organization found for normal hearing subjects (Verkindt et al., 1995) and at investigating how the cortical organization relates to the pitch perception by the implant recipients.

Materials and methods

Subjects (Table I)

Thirteen bilaterally profoundly deafened adult subjects (10 females) participated in the study. They received a HiRes90K® cochlear implant (Advanced Bionics Corporation, Sylmar, USA) at the Edouard Herriot University Hospital of Lyon (France). Subjects ranged in age from 16 to 74 years. When known, the origin of deafness included perinatal asphyxia (N = 1), stroke (N = 1), hereditary (N = 1), Turner syndrome (N=1), chronic otitis (N=1), Meniere's syndrome (N=1), and presbycusis (N=1). The mean duration of severe-to-profound hearing loss in both ears was 10 years (ranging from 1 to 20 years). All subjects had a full electrode insertion and had at least three months of cochlear implant experience at the time of the study, with a mean duration across subjects of eight months. Five subjects were implanted on the left side, and 8 on the right side. All were full-time users of their implants. Benefit from the cochlear implant was variable as revealed by subject speech perception scores to the Lafon lists (1964) (lists of three-phoneme words). Subjects were fully informed of the experimental procedures in accordance with the decision of the local ethical committee. All subjects signed a consent form prior to participation.

Stimuli

Stimuli were biphasic current pulses of 75 μ s duration, alternated in polarity, and were delivered at a rate of 1.01 Hz. Electrodes 3 (apical), 7, 11, and 15 (basal) were successively stimulated in separate blocks. The chosen stimulation electrodes are separated by 4.4 mm on the HiFocus1j electrode array and respectively code for frequency bands, which centre frequencies are 540 Hz, 1060 Hz, 2142 Hz, and 4264 Hz. Monopolar electrode coupling was selected since this configuration is used in virtually all users' programs. As has been shown (Townhend et al., 1987; Henry et al., 2000), monopolar electrode coupling may increase channel interaction and thus transmit spectral information to the cortex less accurately than a bipolar electrode configuration (Bierer & Middlebrooks, 2002; Middlebrooks & Bierer, 2002). However, it is assumed that monopolar electrode coupling can mediate perception of distinct sound frequencies and be used to investigate tonotopy since it yields excellent speech reception (Vandali et al., 2000; Koch et al., 2004; Spahr & Dorman; 2004). A total of 700 electrical stimulation pulses were delivered to each electrode through the Clinical Programming Interface (CPI) (Clarion Multi-strategy Cochlear Implant System Manual Version 2.0, 1996) connected to the implant system's sound processor. Stimuli were triggered by the SCLIN 2000 fitting software (version 1.08). An intensity rated as comfortably loud by the subject while using a bracketing approach was used for each electrode (Clarion Multi-strategy Cochlear Implant System Manual Version 2.0, 1996). The presentation order on the various electrodes was counterbalanced across subjects.

Table I. Demographic information: aetiology and onset of deafness, age at test, duration of profound bilateral deafness prior to implantation, duration of cochlear implant use, speech perception score, and side of implantation. Speech perception scores (percentage of phonemes correctly perceived) were obtained at the time of the study using Lafon lists (lists of three phonemes long words; Lafon, 1964) presented in an open set format in quiet at 65 dB HL in the sound field.

Subjects	Aetiology (onset)	Age at test	Duration of deafness (years)	Implant use duration (months)	Speech perception score (%)	Implanted side
S1	Unknown (progressive)	16	13	3	60	Right
S2	Perinatal asphyxia (sudden)	17	17	3	45	Left
S3	Congenital	20	20	24	28	Right
S4	Turner syndrome (progressive)	26	2	3	96	Left
S5	Unknown (progressive)	33	11	9	34	Right
S6	Stroke (sudden)	50	5	9	76	Left
S7	Unknown (progressive)	32	1	6	94	Right
S8	Genetic (progressive)	49	4	3	62	Left
S9	Chronic otitis (progressive)	54	20	6	34	Right
S10	Meniere's syndrome (progressive)	65	8	6	42	Left
S11	Unknown (progressive)	50	12	20	20	Right
S12	Presbycusis (progressive)	74	9	6	42	Right
S13	Unknown (progressive)	55	4	6	64	Right

ERP recording

Electric potentials were recorded from 30 Ag-AgCl scalp electrodes referenced to the nose and placed over both hemispheres, according to the 10-20 International System and at additional intermediate locations similar to the montage in Verkindt et al. (1995) for normal hearing subjects. The ground electrode was placed at the forehead. Vertical and horizontal eye movements were monitored using bipolar electrooculogram (EOG) electrodes, placed above the right eye and at its outer canthus. Electrode impedance was below 5 k. EEG was continuously recorded at a sampling rate of 1021 Hz with a Micromed 98 EEG recording device (Micromed, Mogliano Veneto, Italy). The measurements were carried out in an electrically shielded room. Since subjects received only computer generated stimuli, their microphone being inactive, the acoustic conditions were not critical. Subjects were seated in a reclining chair and watched a captioned videotape in order to keep them alert during the measurement session.

EEG analysis was conducted with the ELAN Pack software developed at the INSERM U280 laboratory (Lyon, France). Evoked responses obtained for each stimulated electrode and each subject were averaged offline and were baseline-corrected relative to a 100 ms prestimulus time window. The response to the first stimulus of each run was not included in averaging to avoid contamination by an orienting reflex effect. Automatic artefact rejection excluded signals with excess muscle or eye movement. Epochs with amplitudes exceeding $\pm 100 \mu\text{V}$ were automatically excluded from averaging, except in a 10 ms window around the stimulation pulse. The stimulation artefact was clearly identifiable and reproducible in each trial for electrodes located near the antenna. Amplitudes of 3 prestimulus and 7 poststimulus samples (i.e., 10 ms) were thus replaced by linearly interpolated values computed from neighbouring samples, in order to reduce ringing effects in the digital filtering (2-30 Hz; slope, 24 dB/octave) used to eliminate residual noise.

Topographical analysis

Scalp potential maps were generated using a 2-dimensional spherical spline interpolation algorithm (Perrin et al., 1990), and a radial projection from Cz (top view) or from T3 or T4 (lateral view), thus respecting the

length of the meridian arcs. Subjects implanted on the left side had their responses reversed with respect to the midline so that their evoked potentials could be averaged with the responses from subjects implanted on the right side. Whether there is an effect of hemisphere on the tonotopic cortical organization was therefore not investigated in the present study of cochlear implant recipients. In some subjects, signals from noisy scalp electrodes near or at the antenna (generally T3 or T4) were replaced by spline interpolated data from the surrounding electrodes.

Latency and amplitude analysis

To analyse the variations of the N1 component, the relative peak variations of frontal negativity versus temporal positivity was measured as a function of stimulated electrode. The N1 negative and positive peak latencies and amplitudes were measured in the different stimulus conditions at frontal and temporal subsets of electrodes on each hemiscalp. Contralateral (ipsilateral) frontal subsets included electrodes FC1, Fz, F3, Cz and C3 (FC2, Fz, F4, Cz and C4) for right implanted subjects (symmetrical electrode sites for left implanted subjects). Contralateral (ipsilateral) temporal subsets included electrodes OM1, M1, O1 and T5 (OM2, M2, O2 and T6) for right implanted subjects (symmetrical sites for left implanted subjects). The N1 latency was defined, as the time to the potential extremum between 50 and 105 ms after stimulus onset. This latency was measured for each subset of recording electrodes. Such a wide time window was explored because of the high variability of N1 latency in cochlear implantees, something which appears to depend on the duration of deafness (Guiraud et al., submitted), the duration of implant use (Gordon et al., 2004) and the intensity of stimulation (Firszt et al., 2002). The N1 amplitude for each subset of electrodes was then measured as the average amplitude over a 30 ms time-window around the corresponding peak latency.

Analyses of variance (ANOVA) were performed on the amplitude and latency data, separately for each hemiscalp. In a first approach, frontal and temporal amplitudes and latencies were analysed separately for each hemisphere using 1-way ANOVAs with stimulated electrode as a factor. In order to reduce inter-subject variability of the absolute response amplitude, data were normalized for each subject by the minimum and maximum amplitude values across all four stimulating electrode site conditions (i.e. for each subject, the minimum amplitude was set to 0 and the maximum amplitude was set to 1). However, frequency-related changes in amplitude may not necessarily reflect a tonotopic organization, i.e., the activation of different neural populations by different frequencies of stimulation. It could be merely due to a general effect of stimulation frequency on the activity of the same neural populations. Therefore, in a second approach, two other analyses of variance were conducted for each hemiscalp to assess genuine tonotopy-related effects. First, assuming an effect of stimulation site on N1 amplitude reflecting activation of different neural populations, then the absolute values of the frontal and temporal N1 peaks should show the same variation. This hypothesis can be tested with a two-way ANOVA on absolute values of the amplitude with location (frontal vs. temporal site) and site of stimulation as factors: if there is an interaction between location and frequency, then the amplitude changes cannot be due to an activity modulation of the same neural populations. Second, a tonotopical organisation is obviously evidenced if it can be shown that some aspect of the topography of the N1 component changes with the frequency of stimulation. Following Verkindt et al. (1995), we tested for a possible shift of the frontal negativity along a postero-anterior line as a function of stimulus frequency. This was done using two-way ANOVAs on the mean amplitude at 2 or 3 frontal electrodes in a 30 ms time window around the latency of the frontal peak. Electrode location along the anteroposterior axis and frequency of stimulation were factors. A shift would be evidenced by an interaction between electrode location and frequency. Three postero-anterior axes were tested: one on the midline (Cz-Fz), one on the contralateral medio-temporal direction (Cz-FC1-F3 for a right-implanted subject) and one on the ipsilateral medio-temporal direction (Cz-FC2-F4 for a right-implanted subject). Data were normalized using the minimum and maximum amplitudes found for each subject. Where appropriate, the Greenhouse-Geisser correction for non-homogeneity of variance was applied.

Dipole source modelling

To further assess the tonotopy of the N1 response's neural sources in the auditory cortex, we considered equivalent current dipoles (ECDs) in a classical 3-concentric sphere head model. Conductivity values and radii of the three layers were chosen according to Rush and Driscoll (1969). We have used a time-varying modelling strategy based on dipoles having a stationary location and orientation while their magnitude changes with time (Scherg, 1990). This enabled us to look for one dipole in each hemisphere, corresponding to the simultaneous activity of both auditory cortices within a 50-105 ms time-window. Such a model may lead to an oversimplification in the description of the underlying brain activity (e.g., Hari, 1990; Lütkenhöner et al., 2003). Nevertheless, it allows comparison between the different stimulus frequency conditions and comparison with published findings in normal hearing subjects. Location and orientation parameters for the dipoles were determined by a nonlinear iterative procedure (Marquardt minimization method). Time-varying amplitude was estimated by a least-mean square algorithm. The model adequacy was assessed by a goodness-of-fit criterion based on the percentage of experimental variance explained by the model. To estimate 3D confidence intervals on the dipole parameters, we used a Monte Carlo simulation technique as described by Medwick et al. (1989). This procedure gave the sensitivity of the best inverse solution to experimental noise. Stationary dipole solutions in the 85-115 ms time-window were considered for the grand-averaged N1 auditory response. Such solutions were for normal hearing subjects and based on our four test frequencies. These data were taken from Verkindt et al. (1995) and plotted in the same spherical model as used for our implanted subjects. Dipole orientations and thus tonotopic organization of the two populations were compared.

Relationship with psychophysical pitch scaling

Since cochlear implants address mostly the basal part of the cochlea and produce unavoidable current leaks, both frequency-to-place mapping shifts and electrode interactions may occur. This can have considerable effect on pitch perception and cortical organization. Indeed, animal studies of cortical responses to cochlear-implant stimulation have shown substantially broader spatial tuning curves and relatively coarser maps of cochlear place onto cortical surface than what is typical of normal hearing conditions (Snyder et al., 1990, 1991; Merzenich & White, 1977; Raggio & Schreiner, 1999, 2003; Shepherd & Hardie, 2001). Following EEG acquisition, subjects were thus required to scale the pitches of pure tones perceived via their normal clinical program. Analogue signals (2000-ms duration sinusoids of: 500, 1000, 2000, and 4000 Hz) generated with an RM1 (Real-time Mini Processor of sound) device (Tucker Davis Technologies, Alachua, USA) were injected into the auxiliary input socket of each subject's processor. First, subjects had to match the loudness of target sounds (1000, 2000, 4000 Hz) to the reference sound (500 Hz, set to comfortably loud level). They could increase or decrease the signal level by steps of either 1 or 5-dB. This task ensured that all stimuli in the pitch scaling task had equivalent loudness. When the loudness matching procedure was completed, subjects performed the pitch scaling task. For each sinusoidal stimulation delivered primarily at a given electrode location, subjects had to assign a numerical value in the range of 1-100, with small and large numbers indicating low and high pitches, respectively. Each stimulus was delivered 8 times in random order. A training block was completed prior to data collection. Final scores were determined by calculating the mean of the values recorded at each electrode. A one-way ANOVA was used to test whether the mean pitch differed across the 4 electrode sites. The relation between N1 peak amplitudes and behavioural measures of pitch perception was evaluated using a Pearson correlation coefficient (r). Indeed, N1 peak amplitude at fronto-central scalp location was found to vary with the stimulation site for cochlear implant recipients in the present study. A group analysis was performed because tonotopic changes of the N1 response were difficult to evidence on an individual basis in a number of subjects, due to poor signal to noise ratio.

Results

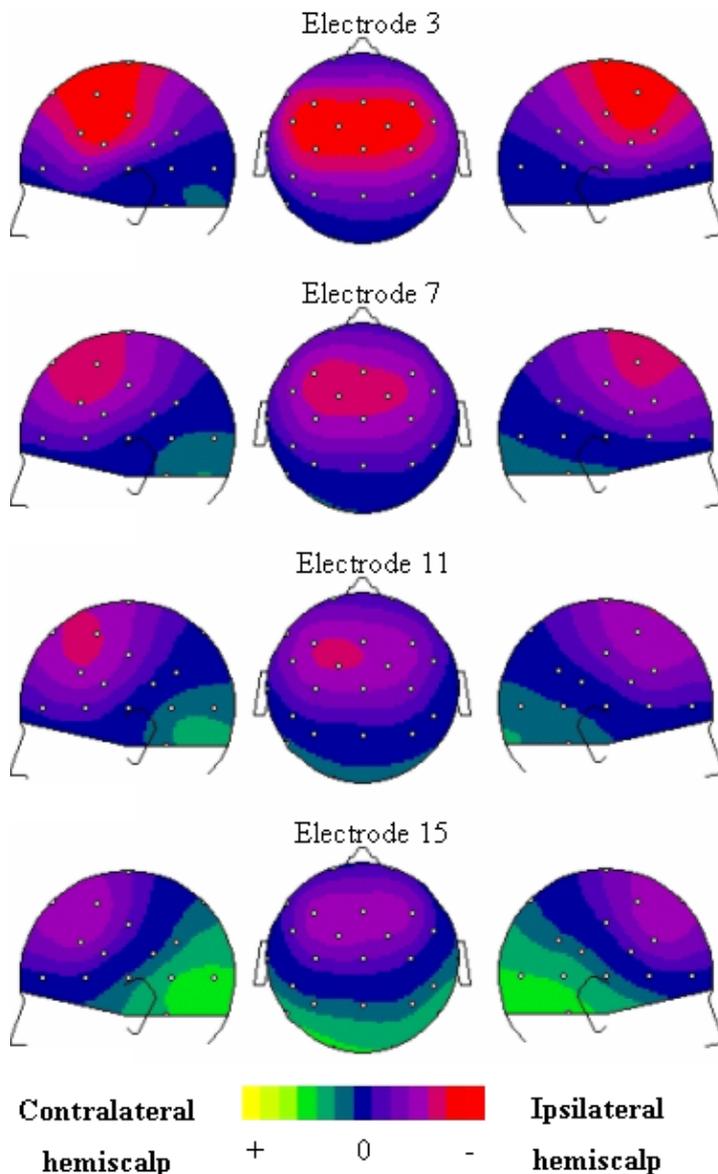
Individual responses revealed an important inter-subject variability in N1 latency and topographic changes with stimulus frequency. Thus, while single subject measurements were considered for statistical analysis, a

cross-subject grand-average response was also computed at each frequency to exhibit the major temporal and topographical characteristics of the data.

Topographical analysis

Figure 1 shows the scalp potential maps at the latency of the maximum N1 amplitude at electrode Fz for each stimulation site. A polarity reversal between potential fields at fronto-central and temporal scalp areas, which is typical of an activity in the auditory cortex was observed. Topographical variations of the auditory N1 response with higher frequencies were expressed as a decrease of the negativity, which also slightly shifted towards frontal areas, accompanied by an increase of the lateral positivity.

Figure 1. Scalp potential distributions of the grand-averaged auditory N1 responses to stimulation at four implant electrode sites (top line: activation of the apical part of the electrode array, bottom line: activation of the basal part of the electrode array). The maps are drawn at the latency of the maximum amplitude at Fz (85.5 ms). The topographies are characterized by negative potential fields over fronto-central scalp areas, and positive potentials around the temporal mastoid sites, typical of activities in the auditory cortex. The colour scale is $\pm 2.3 \mu\text{V}$. White dots indicate the sites of EEG recording.



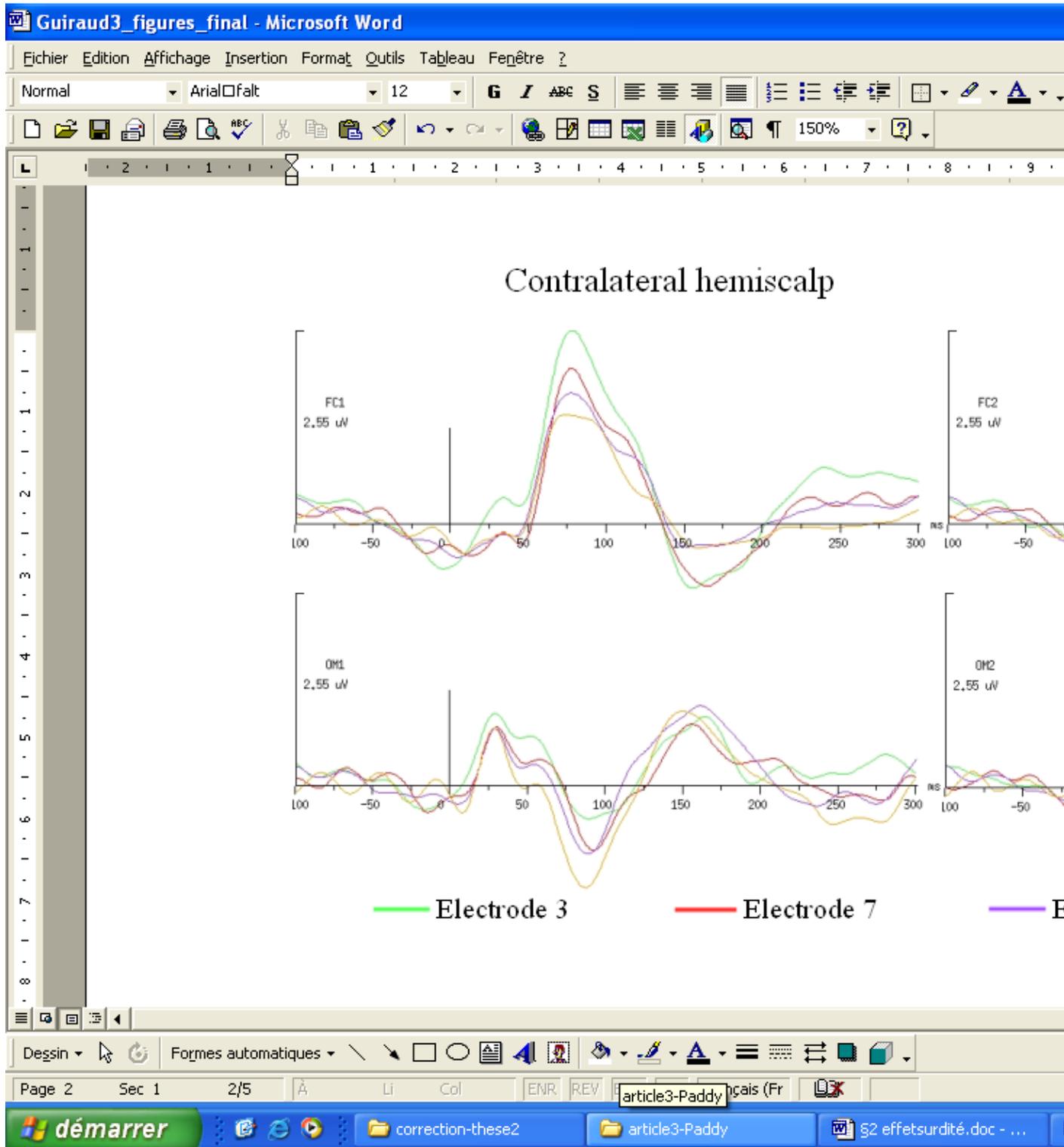
Latency analysis

Mean peak latencies and standard deviations across all stimulation conditions were 83.03 ± 11.64 msec at frontal sites and 83.16 ± 18.10 msec at temporal sites for the contralateral hemiscalp, and 82.2 ± 12.6 msec at frontal sites and 79.7 ± 20.3 msec at temporal sites for the ipsilateral hemiscalp. No significant effect of frequency was found at frontal sites ($F(36,3) = 0.29$, $P = 0.77$) or temporal sites ($F(36,3) = 0.71$, $P = 0.49$) over the contralateral hemiscalp, nor at the frontal sites ($F(36,3) = 0.19$, $P = 0.78$) or temporal sites ($F(36,3) = 0.14$, $P = 0.87$) over the ipsilateral hemiscalp.

Amplitude analysis

Mean peak amplitudes and standard deviations across the 4 stimulation conditions were 2.11 ± 1.27 μ V at frontal sites and 1.37 ± 0.95 μ V at temporal sites for the contralateral hemiscalp, and 2.00 ± 1.28 μ V at frontal sites and 1.25 ± 0.95 μ V at temporal sites for the ipsilateral hemiscalp. Figure 2 illustrates the grand-average curves at two fronto-central (FC1, FC2) and temporal (OM1, OM2) sites on each hemiscalp for the four test frequencies. The polarity reversal between frontal and temporal sites is visible for all frequencies. The N1 peak amplitude varies as a monotonic function of frequency of stimulation with a decrease in frontal negativities and increase in temporal positivities with higher stimulus frequency. One-way ANOVAs indicated a significant frequency effect at fronto-central sites on the contralateral hemiscalp ($F(36,3) = 12.81$, $P = 0.0002$), with meannormalized values ranging from 0.058 (stimulating electrode 3) to 0.788 (stimulating electrode 15), as well as on the ipsilateral hemiscalp ($F(36,3) = 9.90$, $P = 0.0008$), with meannormalized values ranging from 0.113 (stimulating electrode 3) to 0.820 (stimulating electrode 15). Although positive amplitudes at mastoids varied similarly with respect to stimulation site, no significant frequency effect was found for the temporal positivity on the contralateral hemiscalp ($F(36,3) = 1.46$, $P = 0.251$) and it was marginally significant for the ipsilateral hemiscalp ($F(36,3) = 2.96$, $P = 0.068$). The two-way ANOVAs for absolute peak amplitudes with location (frontal vs. temporal site) and frequency as factors showed significant interactions between scalp location and stimulation site on the contralateral side ($F(36,3) = 7.36$, $P = 0.001$) and on the ipsilateral side ($F(36,3) = 10.31$, $P = 0.0001$). This shows that the joint evolution of the frontal negativity and the temporal positivity as a function of stimulation frequency does not reflect a general effect of frequency on the activity of the same neural populations. Two-way ANOVAs with factors of location along the postero-anterior axis and frequency, indicated a significant (location x frequency) interaction for the ipsilateral hemiscalp along the Cz/FC2/F4 axis ($F(72,6) = 3.8$, $P = 0.017$) reflecting a shift of the frontal negative peak along the postero-anterio, medio-lateral axis with increasing frequency. No significant frontal shift was found on the midline for Cz and Fz ($F(36,3) = 1.64$, $P = 0.21$) and on the contralateral side along the Cz/FC1/F3 axis ($F(72,6) = 1.6$, $P = 0.21$).

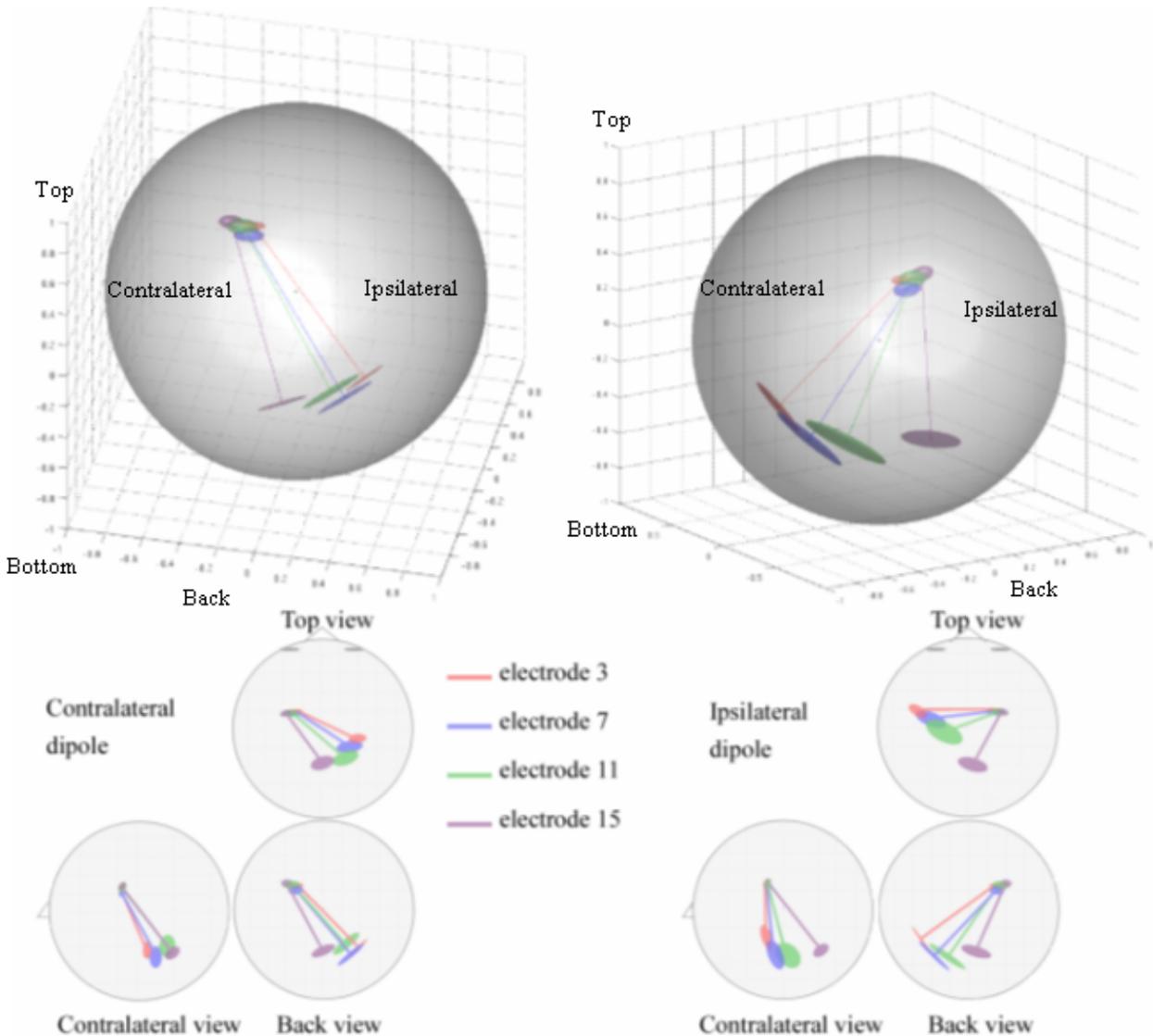
Figure 2. Grand-averaged ERPs at two frontal electrodes (FC1 and FC2), and left (OM1) and right (OM2) mastoidal electrodes for activation of implant electrodes 3 (apical), 7 (mid), 11 (mid) and 15 (basal). FC1 and OM1 refer to the contralateral hemiscalp and FC2 and OM2 to the ipsilateral hemiscalp. Negativity is up.



Grand averaged stationary dipole modelling

The dipole solutions obtained for the four stimulation frequencies are plotted in Figure 3. Back, top and lateral 2D views are shown. A 3D view maximises the separation between dipole solutions for each stimulation site. The 95% confidence interval ellipsoids for dipole positions show some amount of overlap for the four stimulation sites. However, confidence intervals on dipole orientation do not overlap for stimulation electrodes 3, 11, and 15 as can be seen on the top view in Figure 3. In both hemispheres, the dipole orientation was found to organize orderly with respect to frequency of stimulation. It is tilted anteriorly and medially for lower frequencies.

Figure 3. Stationary dipole solutions for the four stimulation sites are plotted in the spherical model in a view that maximises the separation between the dipole solution of each frequency, and in back, top and lateral 2D views. 95 % confidence interval ellipsoids are drawn around the projections of the dipole positions and orientations. Axes values refer to the coordinate system used in the spherical model.



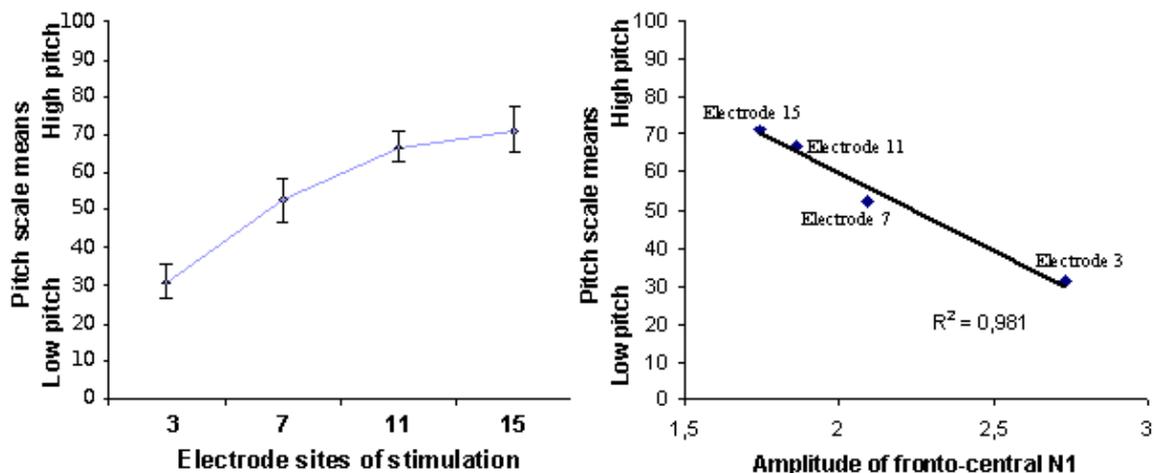
To better compare the tonotopic organization of implanted and normal-hearing subjects, we superimposed our dipole results and the findings from Verkindt et al. (1995). Figure 4 displays top, back and contralateral views of the dipole solutions for these two populations. Dipolar sources in implant users were found to be more medial than those of normal hearing subjects. Dipolar sources for electrical stimulation were globally oriented more medially and anteriorly than those obtained for acoustical stimulation. However, the general frequency-dependent tilt is alike with dipoles becoming more medial and anterior with lower frequencies in both populations, especially in the ipsilateral side.

Figure 4. Top, back, and lateral 2D views of stationary dipole solution modeling of the auditory N1 response to electrical pulses at 4 stimulation electrode sites in cochlear implant users and to 4 pure tones (500, 1000, 2000, and 4000 Hz) in normal hearing subjects (data from Verkindt et al. 1995). 95 % confidence interval ellipsoids are drawn around the projections of the dipole positions and orientations.

Relationship between pitch perception and cortical tonotopy

Since the best marker of cortical tonotopy in cochlear implant recipients was the decrease of the frontal N1 peak amplitude with increasing frequency, this measure was correlated with pitch-scaling data. The monotonic increase in pitch estimates from the apical to the basal end of the intra-cochlear electrode array (low to high numbered electrodes) in Figure 5a is indicative of a tonotopic pitch structure. A Kruskal-Wallis test showed that subjects attributed significantly different pitch values to the various frequencies ($p < 0.001$). The Pearson test showed a highly significant inverse correlation between the frontal N1 peak amplitude and the pitch values reported by the subjects ($r = -0.99$, $p < 0.001$), as illustrated in Figure 5b.

Figure 5. a. Grand-averaged data for the pitch scaling task. Stimulation electrode sites are plotted along the abscissa. Vertical bars indicate the standard error around each mean. b. Scatterplots show the relation between the mean values of the pitch scale test and the grand-averaged measures of the maximal fronto-central N1 amplitude for electrode sites 3, 7, 11, and 15.



Discussion

Evidence of a tonotopic organization of the auditory cortex in cochlear implant recipients

For all sites of stimulation examined, the N1 topography of auditory ERPs in cochlear implant users was characterized by a negative potential field over frontocentral areas associated with positive potentials around the temporal mastoid sites. This was a scalp distribution typical of activity in the auditory cortex (Ritter et al., 1972). Moreover, we found that moving stimulation from apical to more basal sites of the cochlea resulted in a shift of the N1 frontocentral negativity towards anterior sites. Such change was associated with alterations in the ratio of (negative) frontal / (positive) temporal potential amplitudes. This resulted in a negativity decrease accompanied by a positivity increase on topographic maps. These observations are similar to the tonotopic variations of the auditory N1 component in response to acoustic stimuli from low to high frequencies in normal hearing subjects (Verkindt et al., 1995).

Altogether, our results strongly suggest that after at least 3 months of cochlear implant use, recipient's auditory cortex presents a tonotopic organization that resembles the frequency maps of normal-hearing subjects. This could be shown despite the fact that individual potential maps presented a great inter-subject variability, probably due to the diversity in deafness and implantation characteristics, as well as in the size and geometry of the cortex in the sylvian fissure (Larsen et al., 1989).

The N1 topographic changes with the site of stimulation were observed over both hemiscalps, but were more significant over the ipsilateral hemisphere. This observation was however difficult to interpret since in normal hearing subjects, it is unclear whether the tonotopic maps of the auditory cortex are similar for ipsi- and contralateral stimulation (Liegeois-Chauvel et al., 2001; Pantev et al., 1998; Verkindt et al., 1995; Strainer et

al., 1997; Gabriel et al., 2004).

As in Bertrand et al. (1991) and Verkindt et al. (1995), a simple dipolar model was considered to describe the major tonotopic features. This was done essentially in terms of dipole orientations for it is known that electrical recording allows more accurate estimation of dipole orientations than dipole locations (Stok et al., 1987). As seen in Figure 3, two rather vertically oriented dipoles were found to explain the N1 wave for each frequency. The frequency effect is clearly revealed by the dipole orientation since three out of four orientation confidence intervals did not overlap in either hemisphere. This suggests that closely spaced, yet different, cortical areas are activated. The resultant orientations of this activation follow the geometry of the folded outer surface of the cortex. Confidence intervals on dipole orientations that correspond to electrodes 3, 7, and 11 overlap more than for electrode 15, a fact that could be explained by the electrode array addressing mostly the basal part of the cochlea. Blamey et al. (1996) found that higher acoustically initiated frequencies tend to be matched by more basal electrodes in the opposite ear. The tonotopy should therefore get reorganized easily for high frequencies. However, Dorman et al. (1994) have shown that the electrically initiated frequencies on the most apical electrodes are slightly higher than the acoustic frequencies these electrodes are programmed to code. This may result in a more confused representation of lower frequencies at the cortical level and explain why dipole orientations are less well separated in figure 4. However, the dipole orientation becomes more anterior, inferior, and medial with decreasing frequencies and resembles the orientation shifts in normal hearing subjects. It is therefore likely that the generators that are activated by electrical stimulation are organized the same way as in normal-hearing subjects. This orientation shift may represent that higher frequencies activate deeper generators as demonstrated by Bertrand et al. (1991).

Inferring precise tonotopic organization from dipole orientation is speculative. The topographic changes observed may indeed reflect the resultant of the several different tonotopic maps that have been shown to exist in the human auditory cortex (Pantev et al., 1995; Formisano et al., 2003; Talavage et al., 2004). Gabriel et al. (2004) proposed two hypotheses to explain variations of a single dipolar source in the auditory cortex. According to the first one, N1 would be due to one predominant generator and a few secondary activation areas, the dipolar source then reflecting one major tonotopic map. The second hypothesis is that N1 would result from the activation of several frequency-dependent areas of more or less equal importance, the dipole variation reflecting a general tonotopic trend without specific physiological reality. In any case, our findings provide evidence for a global tonotopic organization of the auditory cortex in cochlear implant recipients. This cortical tonotopy either already existed, or if deafness had altered the pre-existing maps may result from cortical plasticity reorganization due to auditory rehabilitation after at least three months of implant experience.

Further comparison with normal hearing subjects

Figure 4 showed that the dipolar sources modeling the N1 component in cochlear implant recipients are located and oriented more anteriorly and medially than those found in normal hearing subjects. This may suggest that different parts of the auditory cortex with different orientations are activated in these two populations. Ponton et al. (1993) also noted a lateral shift in source location, which they thought might be due to contamination of the scalp wave forms by electrical artefact from the implant, or the activation of non-auditory (e.g., somatosensory) structures. However, this can hardly account for the differences observed in the present study since source locations were equally shifted in both hemispheres in implant recipients despite the fact that the artefact occurred only around the antenna on one side of the head. In addition, none of the subjects reported facial nerve activation contrary to the subjects in the Ponton et al.' study.

Direct comparison between the locations/orientations of the N1 dipolar sources in cochlear implant recipients and in the subjects in the Verkindt et al. (1995) study should be made with caution. The two studies were conducted in different experimental conditions (despite particular care to minimize these differences). It is indeed possible that specific variations in experimental set-ups explain the differences observed between implanted and normal hearing subjects. For instance, the use of shorter stimuli in implant recipients could lead to the location

difference observed. Rosburg et al. (2002) have shown that the shorter the stimulus, the more anterior and inferior the dipole location of N1m. The longer time window of N1 analysis in implantees' data (55 – 105 ms) than in the Verkindt et al. (1995) study (85 – 115 ms) may also have resulted in the inclusion of additional earlier latency generators into the modelling procedure. This explanation is however, unlikely for several reasons. Firstly, it is known that electrically evoked potentials occur earlier than acoustically evoked potentials (e.g., Ponton & Don, 1995), because the delay in the travelling acoustic wave and the transduction delay are bypassed in the first case, and electrical current pulses result in much better synchronization of a larger number of neural units. Secondly, if it had been the case, the tonotopic maps of the middle latency responses and of the N1 component, which mirror each other (Pantev et al., 1995) would have at least partly cancelled one another out. This does not appear to be occurring here. The fact that the tonotopic distribution observed vary similarly to those of the N1 component in normal hearing subjects would rather indicate that the same stage of frequency processing was being investigated.

Relationship with pitch perception

The subjects were able to discriminate and appropriately scale the frequencies used to obtain the cortical mapping. As illustrated in Figure 5, their ability to scale higher pitches correlated with the decrease in the cortical fronto-central negativity, which was found to be a characteristic of the tonotopic organization of the auditory cortex. Hence, it is reasonable to propose that the cortical neuronal frequency selectivity at the physiological level contributes to frequency discrimination at the perceptual level. The ability to extract pitch from sounds being a fundamental attribute of hearing, the possible cortical reorganization of tonotopy with implant use may have clinical implications. Indeed, in cochlear implant recipients, better performance in electrode discrimination correlates with improvements in speech perception (Busby et al., 1993; Henry et al., 2000; Donaldson and Nelson, 2000) and, when frequency allocation in the cochlea does not respect the frequency-place mapping, speech perception is poorer (e.g., Friesen et al., 1999). Cochlear implant benefit may therefore depend on the way cortical tonotopic maps are organized and adapted to electrical stimulation of the basal part of the cochlea. A study similar to the present study should be conducted over time from implant switch on to investigate the plastic aspects of the tonotopic maps.

2. Suivi longitudinal de la plasticité corticale chez cinq sujets

Résumé

“Plasticity of the auditory cortex in cochlear implant users: A longitudinal study of the tonotopic organization”

Jeanne Guiraud, Julien Besle, Laure Arnold, Patrick Boyle, Arnaud Norena, Eric Truy, Lionel Collet

Cette étude consiste à suivre l'évolution des cartes tonotopiques dans le cortex auditif de cinq sujets depuis le moment où leur implant est activé pour la première fois (J0). Le même protocole que pour la mise en évidence de l'existence de ces cartes tonotopiques chez les sujets expérimentés (étude précédente) et les sujets normo-entendants (Verkindt et al., 1995) a été utilisé. L'acquisition des données objectives (onde N1) et psychoacoustiques (test d'échelonnage de fréquence) a été faite au cours de deux sessions : la première s'est déroulée dans les deux premiers jours qui ont suivi la mise en fonctionnement de l'implant et la seconde un mois plus tard. Des changements de l'organisation fonctionnelle du cortex auditif des cinq sujets ont pu être observés après un mois d'utilisation de l'implant. L'évolution des latences des ondes N1 varie d'un sujet à l'autre. Chez certains la latence se raccourcit après un mois d'utilisation de l'implant, chez d'autres elle s'allonge. A aucune des sessions, il ne semble y avoir un codage de l'information fréquentielle par la vitesse de transmission de l'information sonore. L'évolution en un mois de l'amplitude de N1 est également variable : elle augmente dans la majorité des cas mais parfois aussi diminue. Alors que la topographie de la N1 ne révélait une organisation tonotopique du cortex auditif chez aucun sujet au J0, une carte tonotopique était présente chez quatre des sujets à la seconde session. Cette mise en place de la tonotopie semble être corrélée

avec la perception de la tonie des sujets. Les sujets pour lesquels on a pu mettre en évidence une organisation tonotopique du cortex auditif après un mois d'utilisation de l'implant présentaient une nette amélioration de la capacité à échelonner la tonie selon une variation tonotopique. Le sujet dont le cortex auditif ne s'est pas modifié selon une organisation tonotopique a plutôt montré une dégradation de sa capacité à distinguer les électrodes. Cette plasticité fonctionnelle du cortex auditif a donc des implications importantes pour le bénéfice que les patients retirent de leur implant puisque l'on sait que perception de la tonie et perception de la parole sont liées.

Première version de l'article (ébauche susceptible d'évoluer)

Plasticity of the auditory cortex in cochlear implant users: A longitudinal study of tonotopic organization

Jeanne Guiraud^{1,3,*}, Julien Besle², Laure Arnold⁵, Patrick Boyle⁵, Arnaud Norena¹, Eric Truy^{1,4}, Lionel Collet^{1,3}

¹CNRS UMR 5020, Neurosciences & Sensorial Systems Laboratory, Lyon, France; Université Lyon 1, Lyon, F-69000, France

²INSERM, U280, Lyon, France; Institut Fédératif des Neurosciences, Lyon, France; Université Lyon 1, Lyon, F-69000, France

³Department of Audiology and Otorhinolaryngology, Edouard Herriot University Hospital, Lyon, France

⁴Department of Otolaryngology and Head and Neck Surgery, Edouard Herriot University Hospital, Lyon, France

⁵Advanced Bionics, Clinical Research Department, Cambridge, United Kingdom.

* Corresponding author. Telephone: 33 (0)4 72 11 05 26; Fax: 33 (0)4 72 11 05 04;

E-mail address: jeanne_guiraud@hotmail.com

Abstract

A tonotopic organization of the auditory cortex was evidenced in cochlear implant users with at least three months of implant use (Guiraud et al., submitted). However, it is not known whether experienced implant recipients use pre-existing cortical maps or whether the use of the implant leads to a reorganization of the auditory cortex. Indeed, it is not certain that deafness had altered the original tonotopic organization prior to implantation. Two aspects needed then to be further investigated. Firstly, does total deafness alter the tonotopic organization of the auditory cortex? Secondly, what are the plastic changes of this organization within the first times of cochlear implant use? The present study consisted then to follow up over one month the functional changes of the auditory cortex in five subjects from implant switch on. Auditory event-related potentials were recorded in response to current pulses delivered at different implant electrodes. Individual topographic analysis of the auditory N1 component within the first two days of implant use showed no ordered organization as a function of stimulation site in the cochlea. After one month of cochlear implant use, the potential maps in four subjects showed modifications in the positive/negative extremum locations on the scalp according to the stimulated electrode. This frequency-dependent organization was similar to the one found in experienced implantees and normal-hearing subjects. The present study therefore showed that total deafness leads to a reorganization of the cortical tonotopic maps that is reversible in most subjects with cochlear implantation. Investigation of the subjects' ability to scale pitch at both sessions showed that improvement in the perception of pitch paralleled the cortical reorganization shown in N1 topographies. These plastic changes in the auditory cortex have thus important implications for implants benefit since pitch and

speech perception are related.

Keywords: Cortical tonotopy, Cochlear implant, Electroencephalography, Pitch perception, Plasticity

Introduction

Basic principles of cortical plasticity & tonotopy

From early development to adulthood, the brain is continuously shaped by the interactions of genetic and environmental factors. In neurobiology, changes in the anatomical and physiological properties of the central nervous system in response to altered sensory input are described as “plastic” changes (Willot, 1996). Neural plasticity allows thus the brain to adapt to continuous changes in our environment. The tonotopy, the fact that frequencies are coded along a frequency axis in the auditory system, can be altered through plastic mechanisms. This may be illustrated by two examples. Early exposure to white noise covering all frequencies disrupts the tonotopic representation of the auditory cortex and degrades the frequency selectivity of cortical neurons in animals (Zhang et al., 2002). In contrast, the cortical area that is activated by piano tones is significantly enlarged in musicians compared to control subjects who have never played instruments (Pantev et al., 1998). This increase is probably correlated to the age at which the musician started to practice. Plastic properties of the auditory pathway can thus lead to an under-representation or an over-representation of certain frequencies in the cortical tonotopic maps. These alterations are strongly related to the way inputs are modified and are more dramatic when subjects are younger.

Deafness-induced plasticity of the cortical tonotopy

Removal of afferent input from the cochlea via a sensorineural hearing loss sets in place a series of pathological and atrophic changes within the auditory pathway. It has been shown that the deprivation of particular frequency band inputs of the cochlea drastically alters the mature tonotopic representation in the auditory cortex. If a limited region of the hair cells in animal cochlea is destroyed unilaterally or bilaterally, there is an expansion of the representation of the neighbouring spared frequencies in the auditory cortex (Robertson & Irvine, 1989; Harrison et al., 1991, 1993; Rajan et al., 1993; Reale et al., 1987; Eggermont & Komiya, 2000; Schwaber et al., 1993; Willot et al., 1993). Similar changes are observed in humans with high frequency cochlear hearing loss in objective (Dietrich et al., 2001) and subjective (Thai-Van et al., 2002) studies. A significant decrease of the tonotopic extension in the cortical region was also found in otosclerotic patients (Tecchio et al., 2000; de Campora et al., 2003).

However, little is known of the effects of a profound or total hearing loss on the auditory cortex for the obvious reason that no acoustic stimulation is then possible. In this context, cochlear implant subjects provide an interesting model at the time the implant is switched on. The investigation of the auditory pathway of profoundly deafened persons is then made possible by electrical stimulation. A cochlear implant consists of an array of electrodes that selectively stimulate discrete regions of the auditory nerve with electrical pulses exploiting the tonotopic organization of the cochlea. Such studies have been conducted in implanted animals and yielded controversial results. Some authors (Snyder et al., 1990; Hartmann et al., 1997; Shepherd et al., 1999) showed that at least some rudimentary level of cochleotopic organization is retained in the auditory cortex of congenitally deaf animals. In contrast, Raggio & Schreiner (1999) found that recently deafened animal adults show some degradation of tonotopy. They also found that animals deafened as kittens show little or no discernable tonotopy. This would be in line with findings by Eggermont (1996), Stanton and Harrison (1996), and Zhang et al. (2001, 2002) that frequency tuning of the auditory cortex is developed during a critical period. It is not known whether sensory-driven activities is decisive for the formation of the final tonotopic maps in the auditory cortex and whether total deafness alters the tonotopic maps of the auditory cortex in humans. One of the objectives of the present study will therefore be to investigate the tonotopic organization of pre- and post-lingual humans within the first days of their cochlear implant use.

Plasticity of the cortical tonotopy due to auditory rehabilitation

Stimulation of different electrodes results in different pitch perceptions for most experienced cochlear implant users (e.g. Eddington, 1980; Tong et al., 1983; Busby & Clark, 2000). This ability to discriminate pitch may be due to the fact that electrical stimulation activates the auditory cortex in a cochleotopic manner. A cortical tonotopic organization was indeed found in normal-hearing animals (Raggio & Schreiner, 1994; Popelar et al., 1995) and in deaf ones (Arenberg et al., 2000) following cochlear implantation. The auditory cortex of humans with at least three months of cochlear implant use has a tonotopic organization (Guiraud et al., submitted). This study showed that the distribution of the N1 component of auditory event-related potentials (ERPs) on the scalp is frequency-dependent. Scalp potential distribution changes for higher frequencies were mainly described by a frontal shift and a decrease of the fronto-central negativity, accompanied by an increase of the lateral positivity. Together with results from dipole modeling, these findings allowed to conclude that different frequencies activate different parts of the Heschl's gyrus (primary cortex) and the planum temporale (secondary cortex), where are located the generators of N1 (Godey et al., 2001). The tonotopic organization found in those experienced implant users was similar to the one found in normal-hearing subjects in the ERPs studies by Bertrand et al. (1991) and Verkindt et al. (1995). In addition, a strong correlation between electrophysiological data and subjective magnitude of pitch suggested that the pattern of N1 variation indeed reflects how frequencies are coded in the brain. This study needed further investigation since it was not known whether cochlear implantees used pre-existing cortical maps or whether the tonotopy found resulted from a plastic reorganization due to auditory rehabilitation. This is why we followed up the functional changes of the auditory cortex in five subjects using the same protocol as in Guiraud et al. (submitted). As it is suggested by the view that injury- and use-related plasticities reflect the operation of the same mechanisms, larger plasticity might be expected in an early period as in functional reorganization due to sudden sensorineural hearing loss (Po-Hung Li et al., 2003). Hence, objective and subjective investigation of the tonotopic organization was performed at implant switch-on and one month later. Since the ability to perceive pitch is related with improvements in speech perception (Busby et al., 1993; Henry et al., 2000; Donaldson and Nelson, 2000), implant benefit may depend on the potential of the tonotopic maps to undergo plastic changes. Hence, we will follow up how the auditory cortex get reorganized over time and describe how these changes relate with pitch perception and implant benefit. This study has therefore important implications for the clinical management of cochlear implant users.

Materials and methods

Subjects (Table I)

Five subjects received a HiRes90K® cochlear implant (Advanced Bionics Corporation, Sylmar, USA) at the Edouard Herriot University Hospital of Lyon (France). All subjects had full electrode insertion. They were full-time users of their cochlear implants during the one-month interval between both sessions. Their benefit from cochlear implant varied from subject to subject. This was assessed by their speech perception scores to Lafon lists (1964) (lists of three phoneme long words) presented in an open set format in quiet at 65 dB HL in the sound field. The possible prosthesis on the ear contralateral to the implanted side was switched off during this evaluation. The deafness and implantation characteristics, as well as the demographics of each subject are presented below and a summary is proposed in Table I.

S1 was a 16 years old female who was born profoundly deaf. The aetiology of her deafness was unknown. She had worn prosthesis on the two ears till she got implanted on the right side. She could understand 24 % of phonemes from Lafon test on the day her implant was switched on and 76 % one month later. She kept using her prosthesis on the left side after her implantation. S2 was 17 years old at the time of the study. He became profoundly deaf at birth because of perinatal asphyxia. He was implanted on the left side where he had never used prosthesis. His performance to Lafon test was 2 % at implant switch on and 46 % one month later. S3 was a 26 years old woman whose deafness appeared progressively probably because of a Turner syndrome. She became profoundly deaf five years before her implantation (on the left side) but continued to wear her

prosthesis even if they would only give her almost no information (see Table 1). She could understand 6 % of phonemes from Lafon test on the first day her implant was switched on and 72 % one month later. S4, 32, was a woman whose deafness got settled progressively. She has an Usher syndrome. The right ear became totally deaf one year before it was implanted. She stopped using her prosthesis on the right ear once it became totally deaf but she kept using a prosthesis on the left ear. This provided her with sufficient information to enable her to telephone. Her scores to speech perception test was 18 % at implant switch on and 94 % one month later. S5 was a 65 years old woman who progressively became deaf because of a Meniere's syndrome. Her deafness was total eight years before implantation. She got implanted on the right side where she was wearing a prosthesis (audiometric mean for frequencies ranging from 250 to 8000 Hz tones = - 100 dB HL). Her scores to speech perception test were 2 % at implant switch on and 32 % one month later.

Table I. Demographic information: aetiology and onset of deafness, age at test, duration of profound deafness on the implanted side prior to implantation, implanted side, presence of a prosthesis on the opposite side, audiometric mean (for tones of 500, 1000, 2000, and 4000 Hz) obtained before implantation from the future implanted side and from the contralateral side when there is a prosthesis, and speech perception scores at implant switch-on and 1 month later.

Subjects	Aetiology (onset)	Age at test	Deafness duration	Implanted side	Contralateral prosthesis?	Audiometric mean (dB HL)		Perception score	
						Implanted side	Opposite side	Switch on	1 month later
S1	Unknown (congenital)	16 yr	16 yr	Right	Yes	- 75	- 65	24 %	76 %
S2	Perinatal asphyxia (sudden)	17 yr	17 yr	Left	Yes	Total deafness	- 70	4 %	46 %
S3	Turner syndrome (progressive)	26 yr	5 yr	Left	Yes	- 110	- 110	10 %	72 %
S4	Usher syndrome (progressive)	32 yr	1 yr	Right	Yes	Total deafness	- 35	18 %	94 %
S5	Meniere's syndrome (progressive)	65 yr	8 yr	Left	No	- 100	Total deafness	2 %	32 %

The fact that subjects are at least 16 years old should not keep from investigating plasticity. Indeed, significantly, cortical reorganization is not restricted to period of development (Kass, 1991) and functional organization was found to not be statically fixed but adjusted in response to alteration of behaviorally relevant input even in mature cortex (Buonomano & Merzenich, 1998 ; Weinberger & Bakin, 1998 ; Elbert & Flor, 1999; Rauschecker, 1999). Subjects were fully informed about the experimental procedures in accordance with the decision of the local ethical committee. They signed a consent form prior to participation.

Stimuli

The same stimuli were used at both sessions (within the first two days the implant was switched on and one month later). Stimuli were biphasic current pulses of 75 μ s duration alternating in polarity delivered at a rate of 1.01 Hz. Electrodes 3 (apical), 7, 11, and 15 (basal) were successively stimulated in separate blocks. The chosen stimulation electrodes are separated by 4.4 mm on the HiFocus1j electrode array and respectively code for frequency bands, which centre frequencies are 540 Hz, 1060 Hz, 2142 Hz, and 4264 Hz. The stimulation was monopolar because this configuration is used in most users' programs and it does not generate wider current fields than the bipolar one (Kwon & van den Honert, 2006). 700 electrical pulses were delivered at each electrode through an interface connected to the implant processor. Stimuli were triggered by the SCLIN 2000 fitting software (version 1.08). An intensity rated as comfortably loud by the subject while using a

bracketing approach was used for each electrode (Clarion Multi-strategy Cochlear Implant System Manual Version 2.0, 1996). The presentation order on the various electrodes was counterbalanced across subjects.

ERP recording

Electric potentials were recorded from 30 Ag-AgCl scalp electrodes referenced to the nose and placed over both hemispheres, according to the 10-20 International System and at additional intermediate locations similar to the montage in Verkindt et al. (1995) for normal hearing subjects. The ground electrode was placed at the forehead. Vertical and horizontal eye movements were monitored using bipolar electrooculogram (EOG) electrodes, placed above the right eye and at its outer canthus. Electrode impedance was below 5 k. EEG was continuously recorded at a sampling rate of 1021 Hz with a Micromed 98 EEG recording device (Micromed, Mogliano Veneto, Italy). The measurements were carried out in an electrically shielded room. Since subjects received only computer generated stimuli, their microphone being inactive, the acoustic conditions were not critical. Subjects were seated in a reclining chair and watched a captioned videotape in order to keep them alert during the measurement session.

EEG analysis was conducted with the ELAN Pack software developed at the INSERM U280 laboratory (Lyon, France). Evoked responses obtained for each stimulated electrode and each subject were averaged offline and were baseline-corrected relative to a 100 ms prestimulus time window. The response to the first stimulus of each run was not included in averaging to avoid contamination by an orienting reflex effect. Automatic artefact rejection excluded signals with excess muscle or eye movement. Epochs with amplitudes exceeding $\pm 100 \mu\text{V}$ were automatically excluded from averaging, except in a 10 ms window around the stimulation pulse. The stimulation artefact was clearly identifiable and reproducible in each trial for electrodes located near the antenna. Amplitudes of 3 prestimulus and 7 poststimulus samples (i.e., 10 ms) were thus replaced by linearly interpolated values computed from neighbouring samples, in order to reduce ringing effects in the digital filtering (2-30 Hz; slope, 24 dB/octave) used to eliminate residual noise.

Topographical analysis

Scalp potential maps were generated using a 2-dimensional spherical spline interpolation algorithm (Perrin et al., 1990), and a radial projection from T3 or T4 (left and right views), which respects the length of the meridian arcs. In some subjects, signals from noisy scalp electrodes near or on the antenna (generally T3 or T4) were replaced by spline-interpolated data from the surrounding electrodes. We will say that the auditory cortex of the subjects is tonotopically organized if one of the three features of cortical tonotopy found in normal-hearing subjects (Bertrand et al., 1991) and experienced cochlear implant users (Guiraud et al., submitted) is observed. This means that subjects will be said to have a tonotopic organization if their N1 topographies present a frontal shift and/or a decrease of the frontal negativity and/or an increase of the lateral positivity with higher frequencies of stimulation.

Relationship with psychophysical pitch scaling

Following EEG acquisition, subjects were thus required to scale the pitches of pure tones perceived via their normal clinical program. Analogue signals (2000-ms duration sinusoids of: 500, 1000, 2000, and 4000 Hz) generated with an RM1 (Real-time Mini Processor of sound) device (Tucker Davis Technologies, Alachua, USA) were injected into the auxiliary input socket of each subject's processor. First, subjects had to match the loudness of target sounds (1000, 2000, 4000 Hz) to the reference sound (500 Hz, set to comfortably loud level). They could increase or decrease the signal level by steps of either 1 or 5-dB. This task ensured that all stimuli in the pitch scaling task had equivalent loudness. When the loudness matching procedure was completed, subjects performed the pitch scaling task. For each sinusoidal stimulation delivered primarily at a given electrode location, subjects had to assign a numerical value in the range of 1-100, with small and large numbers indicating low and high pitches, respectively. Each stimulus was delivered 8 times in random order. A training block was completed prior to data collection. Final scores were determined by calculating the mean

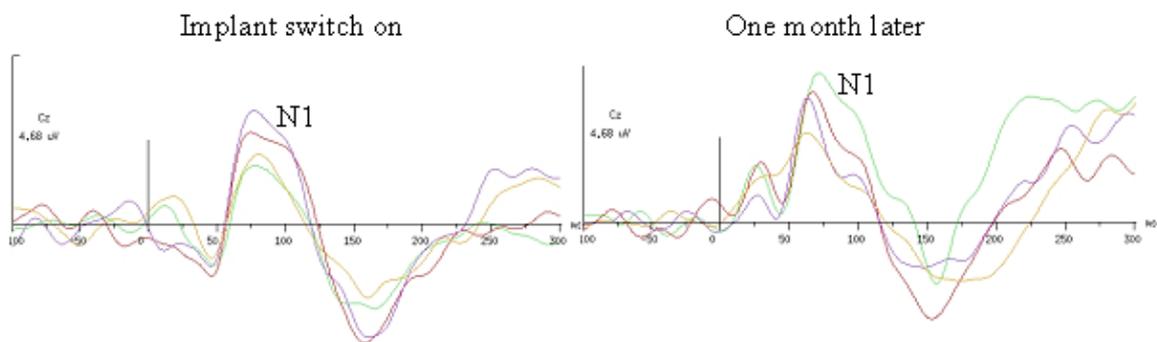
of the values recorded at each electrode.

Results

Description of potential curves

A clear N1 wave was apparent in the scalp waveforms at fronto-central locations (e.g., electrodes Cz, Fz, Fp1, Fp2) at both sessions in all subjects. The positive counterpart of N1 in lateral positions on the scalp was not present for activation of some electrodes in S2, S3 and S5. Figure 1 shows grand averaged evoked potentials recorded from electrodes Cz (central location) in response to activation of electrodes 3, 7, 11, and 15 in S4 the day following implant switch on and one month later.

Figure 1. Individual N1 responses at frontal electrode Cz in S4 at implant switch on and after one month of use for activation of electrode sites 3 (apical), 7, 11, and 15 (basal). Negativity is up. Blue: electrode 3, red: electrode 7, yellow: electrode 11, green: electrode 15.



Important inter-subject variability was observed in N1 latencies and amplitude. Latencies at Fz ranged from 72 ms to 119 ms at the first session and from 67 ms to 100 ms one month later. Amplitudes at Fz ranged from $-4.9 \mu\text{V}$ to $-0.5 \mu\text{V}$ at the first session and from $-5.7 \mu\text{V}$ to $-0.7 \mu\text{V}$ one month later. As it can be seen in Table 2, latencies of the N1 recorded at Fz tended to increase in S2, and decrease in S1 and S4, while its amplitude tended to increase in most subjects after one month of implant use except for S2 and S5.

Table 2. Latency and amplitude of the N1 component recorded at Fz for activation of each stimulation site at implant switch on and after one month of implant use for each subject.

		N1 latency (ms)		N1 amplitude (μV)	
		At switch on	After 1 month	At switch on	After 1 month
S1	El. 3	115	100	-1.3	-2.6
	El. 7	119	90	-1.1	-2.3
	El. 11	113	94	-0.5	-1.4
	El. 15	113	94	-0.7	-0.9
S2	El. 3	73	84	-4.2	-3.6
	El. 7	78	91	-3.8	-5.7
	El. 11	80	91	-4.9	-2.8
	El. 15	78	93	-1.8	-2
S3	El. 3	78	84	-1	-1.5
	El. 7	80	78	-1.4	-1.2
	El. 11	73	76	-0.9	-2
	El. 15	78	72	-0.7	-0.7
S4	El. 3	80	69	-0.8	-3.8
	El. 7	76	67	-2.7	-3.8
	El. 11	78	67	-3	-3.2
	El. 15	80	73	-1.1	-3.3
S5	El. 3	72	75	-1.5	-1.4
	El. 7	92	82	-1.9	-0.8
	El. 11	78	84	-1.8	-0.8
	El. 15	105	80	-1.3	-0.7

Description of N1 topographies

Scalp potential maps generated for activation of electrodes 3, 7, 11, and 15 at both sessions are shown in Figure 2 (for pre-lingual subjects) and Figure 3 (for post-lingual subjects). In each case, the map has been selected at the latency of maximum amplitude on electrode Fz during the N1 period (i.e., about 87 ms at the first session and about 82 ms at the second one). The scales are normalized according to the extremum amplitude of each topography, thereby focusing the analysis on changes in the voltage pattern across electrode locations. The side ipsilateral to the implant is presented and described in each case since the principal features of cortical tonotopy were found to be stronger on the stimulated side in experienced implant users (Guiraud et al., submitted). Most topographies showed negative potential fields over the fronto-central scalp areas, and positive potentials around the temporal mastoid sites. This polarity reversal is typical of activities in the auditory cortex (Ritter et al., 1972). S2 showed this reversal for activation with electrodes 11 and 15 on the second session only. S3 and S5 did not present this polarity reversal for activation of electrodes 7 and 11 respectively on the first day of implant use.

The way the scalp potential topographies change with increasing stimulus frequency presented a monotonic variation at implant switch on in none of the subjects. This suggests that the auditory cortex is not tonotopically organized then. However, one month later, N1 topographies of S1, S2, S3 and S4 change as a function of frequency of stimulation in an ordered way. The changes are similar to the changes found in normal hearing subjects (Bertrand et al., 1991; Verkindt et al., 1995) and in experienced cochlear implant users (Guiraud et al., submitted). The changes with higher frequencies may be roughly described by a decrease and a frontal shift of the frontocentral negativity and an increase of the lateral positivity. No cortical tonotopy could be observed in S5 as none of the three features of tonotopic organization described above is found on her N1 topographies.

Figure 2. Scalp potential distributions of the individual auditory N1 responses in pre-lingual subjects S1 and S2 at implant switch on and one month later to stimulation at four implant electrode sites (top line: activation of the apical part of the electrode array, bottom line: activation of the basal part of the electrode array). Subjects are presented from the implanted side. The maps are drawn at the latency of the maximum amplitude at Fz (see Table 2). The scales are normalized according to the maximal activation of each topography. White dots indicate the sites of EEG recording.

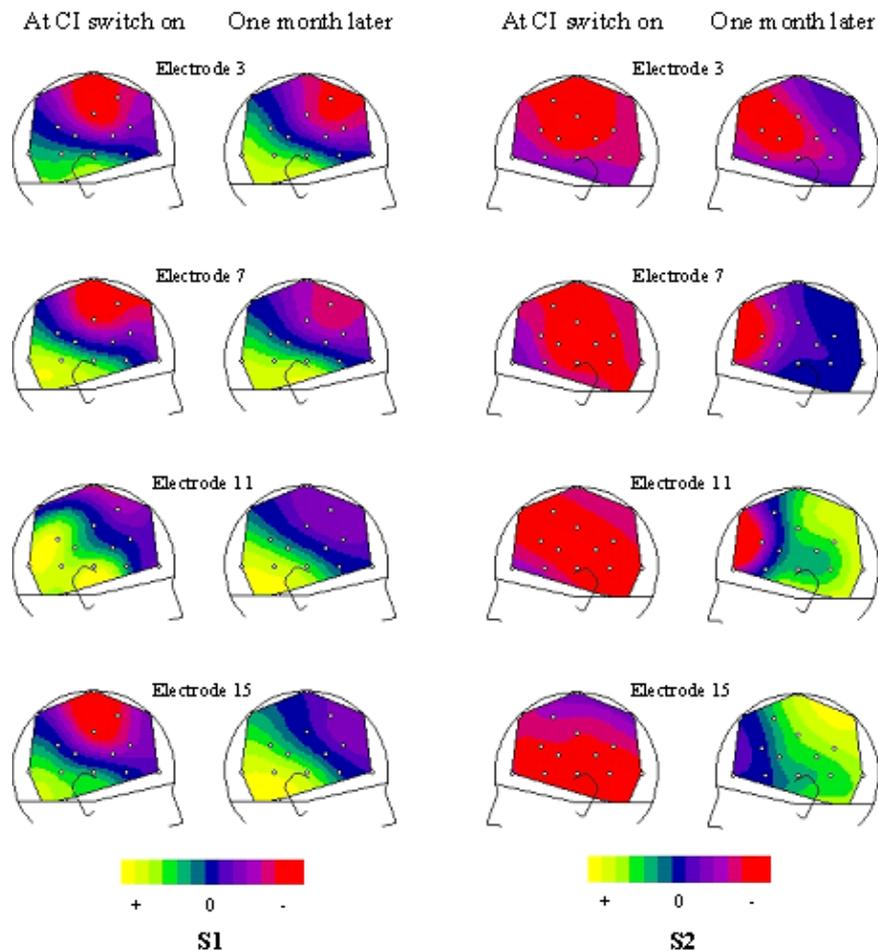
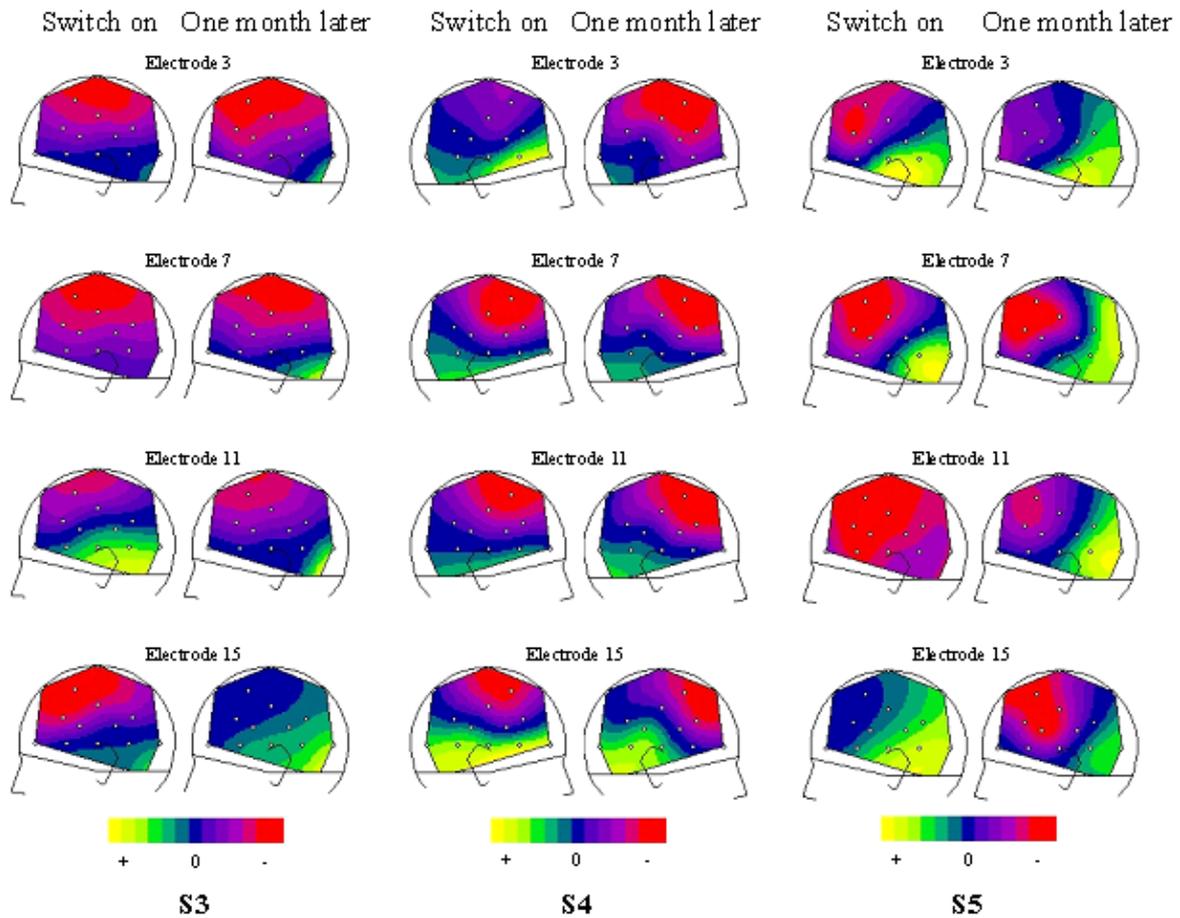


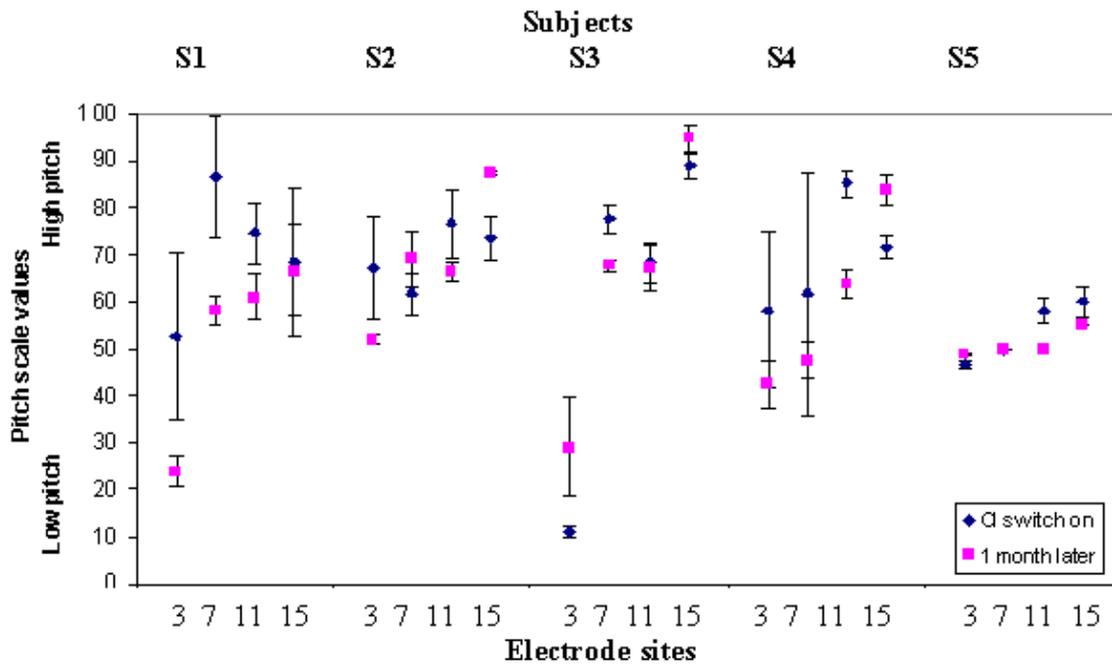
Figure 3. Scalp potential distributions of the individual auditory N1 responses in post-lingual subjects S3, S4 and S5 at implant switch on and one month later to stimulation at four implant electrode sites (top line: activation of the apical part of the electrode array, bottom line: activation of the basal part of the electrode array). Subjects are presented from the implanted side. The maps are drawn at the latency of the maximum amplitude at Fz (see Table 2). The scales are normalized according to the maximal activation of each topography. White dots indicate the sites of EEG recording.



Results of the pitch-scaling test

Figure 4 shows individual results for the pitch-scaling task within the first two days following implant switch on and one month later. Data for the pitch-scaling test are reported as the mean of the eight values assigned by the subjects to each frequency. Except for S5, none of the subjects could scale pitches during the first session. The monotonic increase in pitch estimates from the apical to the basal end of the array (low to high numbered electrodes) is indicative of a tonotopic pitch structure in S1 and S4 after one month of implant use. The pitch percept of S2 and S3 is globally higher for activation of more basal electrodes during this second session. However, S2 perceived the pitch for activation of electrode 7 as being higher than for electrode 11 and the perception of S3 did not differ for electrodes 7 and 11. Contrary to the other subjects, S5 showed poorer ability to scale pitch after one month of implant use. She seemed not to be able to discriminate the electrodes since she attributed approximately the same value to each frequency. All subjects seemed to have a more precise percept of pitch after some experience of the implant as it is suggested by the more restricted standard errors at the second session.

Figure 4. Individual data for the pitch scaling task at implant switch on and one month later. Vertical bars indicate the standard error around each mean.



Discussion

The present study demonstrated the plastic changes of auditory cortical structures in five subjects within the first month of cochlear implant use. Studying brain maps within the first two days of implant use enabled to investigate the effects of total deafness on the tonotopic organization. Studying brain maps one month later allowed comparison with the first recording session and assessment of the evolution of the cortical organization with electrical stimulation. The evolution of the cortical tonotopic maps is described in parallel with the evolution of the way subjects perceive pitch and speech.

Evidence of deafness induced alteration of tonotopy in prelingual subjects

Both subjects presented well-drawn auditory N1 waves. This may be due to the fact that the central auditory system establishes functional neural connections in the absence of sounds (Hartmann et al., 1997; Klinke et al., 1999). N1 topographies shown in Figure 2 presented no tonotopic organization of the auditory cortex in both subjects. Indeed, they presented none of the three characteristics of a tonotopic organization (i.e., a decrease and a frontal shift of fronto-central negativity and an increase of lateral positivity with higher frequencies). It seems therefore that lack of auditory experience during development leads to a more rudimentary organization of the auditory pathway.

Moreover, only S1's topographies showed a polarity reversal that is typical of an auditory response (Ritter, 1972). The polarity of S2's N1 was negative even in lateral position, which could reveal that his auditory cortex is oriented differently than in most persons (in a transversal plane). It is also likely that his neurons did not yield a typical auditory response as he did not experience electrical stimulation of the auditory nerve as an "auditory" sensation at implant switch on. Two reasons could explain the fact that a typical auditory response may not have been obtained both electrophysiologically and subjectively. Firstly, some parts of the auditory cortex may have been attributed to other sensory modalities (Naito et al., 1997). Secondly, N1 topographies of S2 (17 years old) at implant switch on may reflect an incomplete maturation of the central auditory structures (e.g. Ponton et al., 1999, 2001, 2002; Sharma et al., 2002). Deafness characteristics of both subjects differed essentially by the fact that S1 was wearing a prosthesis on the ear that was to be implanted. Contrary to S2, S1 may have then perceived some sounds as a child. Using a prosthesis may have enabled her auditory pathway to mature and kept the other modalities from investing the auditory cortex. This may enlighten the importance of wearing prosthesis on the side that will be implanted even if very little auditory information is brought.

Evidence for deafness induced alteration of tonotopy in postlingual subjects

Well-drawn N1 waves were found in S3, S4, and S5 as it is illustrated in Figure 1 for S4. Figure 3 shows that most topographies presented a polarity reversal typical of an auditory response. This may be due to the fact that once the maturation is complete for a certain nervous structure at the time of onset of deafness, that structure stays mature even after long periods of deafness (Ponton et al., 1996b). Stimulation of electrodes 7, 11, and 15 yielded a decrease in the fronto-central negativity in S4. This may show a partial tonotopic organization in this subject who can telephone with her contralateral ear. A certain degree of cortical tonotopic organization for high pitches may have been preserved thanks to her contralateral prosthesis. However, the topographies of S3 and S5 showed no typical auditory reversal for some stimulation sites and no cortical tonotopic organization. It is therefore likely that bilateral total deafness alters the organization of the auditory cortex in postlingual subjects as well.

Reorganization of tonotopic maps within one month of implant use

Albeit the scale of plastic change of the neocortex becomes much smaller during adulthood, the mature neocortex is subjected to continuing plastic change because of the ongoing need to adapt to environmental changes. On average, speech recognition continues to improve for up to 18-30 months after implantation in adults (Tyler et al., 1997a), which suggests that plastic phenomena may occur in the brain during the first two years following implantation. However, one month was enough for the cortical maps to develop to normal tonotopic organization in four of the subjects (S1, S2, S3, and S4) as it is shown by N1 topographies in Figures 2 and 3. This plasticity may appear rather fast, but it is consistent with other studies on rehabilitation of auditory functions (Tecchio et al., 2000; de Campora et al., 2003; Gabriel et al., 2006). It may imply short-term mechanisms such as the set up of the inhibitory processes that are lost following deafness. Nevertheless, the fact that those changes were observed in adults goes against findings by Kral et al. (2002). These authors indeed showed that a tonotopy may be recovered in implanted animals only if they are implanted sufficiently young. The fact that no cortical tonotopy was found in S5 (65 years old) could be due to her advanced age at implantation though. Besides, the fact that contrary to the other post-lingual subjects she did not use a contralateral prosthesis may also have been a drawback for the rehabilitation of her tonotopic maps.

The way scalp potential topography changes with increasing stimulus frequency is consistent from subject to subject in S1, S2, S3, and S4. It consists of an increase of the lateral positivity and a decrease of the fronto-central negativity that is accompanied by a frontal shift in most cases. The changes in topographies as a function of frequencies are similar to the changes observed in experienced cochlear implantees (Guiraud et al., submitted) and normal hearing subjects (Bertrand et al., 1991; Verkindt et al., 1995). It is therefore probable that as in these two populations, the orientation of the underlying generators changes according to the stimulus frequency. This suggests that cochlear implant stimulation is adequate for the recovery of a tonotopic organization. Hopefully longer use of the implant may enable the auditory cortex of S5 to completely recover a tonotopic organization.

Evolution of electrode pitch percept over time

It would be expected that such marked changes in the pattern of cortical activation over one month would have perceptual consequences. At implant switch on, pitch percepts of S1, S2, S3, and S4 showed no consistent variation with tonotopic organization, while S5 tended to scale pitch in an ordered way as it is illustrated by Figure 6. Except for S5, the non-monotonic increase in pitch estimates from the apical to the basal end of the array is coherent with subjects' N1 topographies showing no tonotopic organization. The slight increase in pitch perception in S5 is indicative of a tonotopic pitch structure, which is not found with objective data though. During the session, S5 reported having much difficulty to perform the test and it is possible that she could not discriminate the frequencies given the small differences between the frequency values at each session.

During the second session, the standard errors in Figure 6 are smaller than at implant switch on. This suggests that the subjects perceived pitch more precisely after one month of implant use. The ability of S1, S2, S3, and S4 to scale pitch also improved: Globally, they perceived pitch as being higher when a more basal site was activated. However, the pitches generated by activation of electrodes 7 and 11 was confuse in S2 and S3. The sound generated by activation of electrode 7 was perceived as being the same as the sound generated by activation of electrode 11 in S3. The pitch percepts generated by both electrodes were inverted in S2. This is in line with previous findings that prelingually deaf adults exhibit electrode pitch percept that shows no consistent variation with frequency of stimulation (Eddington et al., 1978; Tong et al., 1988; Busby et al., 1992).

Relationship between N1 topography and pitch percept

The monotonic increase in pitch percept in S1 and S4 seems be related to their N1 topographies, which present all the characteristics of a tonotopic organization (i.e., an increase of the lateral positivity, and a decrease and frontal shift of the fronto-central negativity). The relationship between pitch perception and the maps seems to be verified in S2. The N1 topographies elicited by activation of electrodes 3 and 7 were very different from the topographies elicited by activation of electrodes 11 and 15. It is probable that N1 results from the activation of one predominant frequency-dependent generator and a few secondary frequency-dependent activation areas, the dipolar source then reflecting one major tonotopic map (Gabriel et al., 2004). It has indeed been shown that several tonotopic maps are present in the human auditory cortex (Talavage et al., 2004; Formisano et al., 2003). It seems here that the predominant generator activated by high frequencies is different than the one generated by low frequencies. S2's topographies would hence show the activation of two different cortical maps as each of them present at least one of the features of a tonotopic organization. This seems to be related to the fact that S2 scaled pitch correctly for electrodes 3 and 7 on the one hand and electrodes 11 and 15 on the other hand with the more basally located electrode yielding a higher pitch in each case.

At implant switch on, this predominant generator may not be tonotopically organized as it is suggested by the fact that the N1 topographies do not show any ordered way to change as a function of stimulation frequency. This is coherent with the fact that subjects could not scale pitch correctly. However, the fact that the same pitch percept produced by activation of electrodes 7 and 11 in S3 and activation of all electrodes in S5 does not result in the same aspect of N1 topographies at the second session is confusing. It seems that activation of different cortical areas yields the same perception. It may be possible that cognitive mechanisms intervene as well for the interpretation of pitch percept and that subjects have to learn to discriminate the various pitch percepts.

Relationship with cochlear implant benefit

It is known that the improvements in speech perception are related to the way pitch is perceived (Busby et al., 1993; Henry et al., 2000; Donaldson and Nelson, 2000). This relationship was confirmed in the present study for S1, S2, S3, and S4. Indeed, the reorganization of their auditory cortex in tonotopic maps and the improvement in their ability to scale pitch within one month paralleled an increase in their scores to the speech perception test (see Table I). This relation may be explained by the fact that when listening to sentence, cochlear implant users recruit Heschl's gyrus (Giraud et al., 2000) where are mostly located the tonotopic maps.

Data from S5 do not verify this relationship between implant benefit and cortical reorganization of tonotopy though. She showed a slight improvement in speech perception while she could not discriminate the pitch percepts and her N1 topographies did not exhibit any tonotopic organization. This improvement in speech perception may therefore be due to an auditory acclimatization, i.e., a progressive improvement of auditory and cognitive performances due to habituation to the recently implanted device (Cox & Alexander, 1992).

Conclusion

This study demonstrates that the cortical tonotopic organization is altered by total deafness and that the central auditory pathway in adults remains capable of undergoing functional reorganization following reactivation of the auditory nerve via a cochlear implant. The similar temporal dynamics of the behavioural and electrophysiological responses indicate that when the sound information is adequately processed in the auditory cortex, it may result in proper perception of pitch and speech. This secondary plasticity seemed to be facilitated when the duration of deafness had been shorter and when the subject had worn a prosthesis before implantation or was using a contralateral prosthesis during the auditory rehabilitation by the implant. Age at implantation and auditory experience, before and after implantation, thus play a central role in laying down the fine organizational structure of the auditory pathway. It would be interesting to further investigate this plasticity of rehabilitation by studying the effects of auditory training on cortical tonotopy and implant benefit in humans as such training has been shown to modify the tonotopic cortical maps in animals (Recanzone et al., 1993; Bakin & Weinberger 1990; Edeline et al., 1993).

3. Conclusion

Ces études montrent que les effets de la surdité sur le fonctionnement du système nerveux auditif que l'on a décrit dans le Chapitre 2 sont réversibles. Il semble qu'une plasticité corticale secondaire existe bien. Ces travaux qui mettent en évidence le potentiel fabuleux qu'a le système nerveux auditif humain, même adulte, à changer, pourraient cependant être approfondis. On sait que les interactions entre les électrodes génèrent des canaux virtuels (« virtual pitches » ou « intermediate (ou additional) pitch percepts »). Les sujets entendent un son de fréquence intermédiaire entre les deux sons générés individuellement (McDermott & McKay, 1996 ; Donaldson et coll., 2005), la tonie du canal virtual se rapprochant plus de la tonie du son « individuel » ayant la plus forte intensité (Townshend et coll., 1987 ; McDermott & McKay, 1994). Chez les animaux, Bierer et Middlebrooks montrent que l'activation corticale lorsqu'une paire d'électrodes est stimulée comprend les zones corticales activées par les électrodes de la paire individuellement (2003). Ils montrent également que le centre d'activation lors de la stimulation combinée de deux électrodes se situe entre les centres d'activation corticaux individuels et varie en fonction des électrodes utilisées (2002a,b). Il se peut par conséquent que l'implant en plus de restaurer une organisation tonotopique crée de nouvelles cartes tonotopiques « intermédiaires ». Il pourrait ainsi être intéressant de voir si l'on peut mettre en évidence l'existence de cartes tonotopiques « d'interaction » en stimulant deux électrodes à la fois pour le recueil des potentiels et en faisant varier les intensités de chacune d'elle. Les interactions entre les électrodes présenteraient alors un avantage puisque la gamme de sons proposée par l'implant s'en trouverait considérablement augmentée.

Le fait que la stimulation électrique par l'implant présente des différences par rapport à la stimulation naturelle peut cependant également présenter un « danger ». C'est ce que souligne Hardie dans sa revue sur les conséquences de la surdité et de la stimulation électrique chronique sur le système auditif (1998). Cette mise en garde concerne les enfants dont le système nerveux est très plastique. D'après Hardie, alors que l'implantation chez le petit peut empêcher ou diminuer les effets dégénératifs de la privation auditive et tirer un avantage de la période critique pour le développement du langage, la stimulation électrique du système auditif immature peut avoir des effets préjudiciables sur l'organisation de ce système. La stimulation avec une stratégie de traitement du signal donnée au cours de la petite enfance pourrait entraîner le système auditif immature à se figer dans une organisation idiosyncrasique et immuable qui ne pourrait traiter d'autres formats de stimulation (Leake et coll., 1991). Tandis que la présence d'une activité électrique dans le nerf auditif est vitale pour prévenir la dégénérescence neurale, les études menées au cours de ce doctorat montrent combien cette activité exerce une influence organisatrice puissante sur les représentations auditives centrales. Une stimulation électrique inappropriée pourrait ainsi perturber l'organisation tonotopique du système.

La perception de la tonie en fonction de l'électrode stimulée dépend de la tonotopicit  chez les implantés cochléaires. Par conséquent, une perturbation de l'organisation tonotopique pourrait avoir des effets délétères sur la capacité du jeune implanté à tirer avantage des futures améliorations apportées au fonctionnement de

l'implant cochléaire. L'incorporation des canaux virtuels dans la stratégie de codage peut de ce point de vue être un atout formidable. En effet, les cartes tonotopiques ne se figeraient pas du fait d'une stimulation toujours égale. Au contraire, l'utilisation des sons intermédiaires dans la vie quotidienne permettrait de conserver une grande souplesse des cartes tonotopiques corticales.

Conclusion

Les travaux de recherche de cette thèse ont permis d'étudier la plasticité du système nerveux auditif chez le sujet sourd implanté cochléaire à l'aide d'outils électrophysiologiques et psychophysiques. Dans un premier temps, les modifications de l'organisation fonctionnelle des voies auditives liées à la surdité totale ont été mises en évidence. On a ainsi pu montrer que la vitesse de transmission de l'information auditive était réduite et que les cartes tonotopiques corticales étaient désorganisées. Dans un second temps, nos recherches ont été consacrées aux modifications que la stimulation électrique pouvait générer au niveau du codage de l'information auditive. Ces travaux ont permis de montrer que le codage temporel de la tonie pouvait être modifié, le gradient baso-apical périphérique des latences des ondes IIIe et Ve étant inverse de celui qui est trouvé chez les normo-entendants. Ils ont également mis en évidence le fait que le codage spatial pouvait être moins précis puisque la dispersion spatiale affecte la perception de la tonie. La réhabilitation auditive par l'implant cochléaire peut donc impliquer plusieurs aspects liés à la surdité et à l'utilisation de l'implant. Ces aspects comprennent une inversion éventuelle des phénomènes plastiques générés par la surdité et une adaptation aux effets irréversibles de la surdité (comme par exemple, la perte de neurones), ainsi qu'une adaptation à un nouveau style de codage de l'information auditive transmise par l'implant cochléaire. Ainsi, dans un troisième temps, nous avons étudié le codage central temporel et spatial de l'information fréquentielle chez des sujets dont l'audition était réhabilitée (ils avaient au moins trois mois d'expérience de l'implant cochléaire). Nous avons pu montrer que le codage temporel et spatial était similaire à celui des normo-entendants, malgré quelques différences qui peuvent être attribuées à la stimulation électrique. Une étude longitudinale a aussi permis de montrer qu'il s'agissait bien d'une plasticité « secondaire » et que ces modifications de l'organisation fonctionnelle pouvaient s'effectuer en un mois.

En introduction de ce manuscrit, nous avons vu que l'implantation cochléaire permettait de réhabiliter l'audition mais que la qualité de la perception est très variable d'un individu à l'autre. On ne peut pas encore totalement expliquer pourquoi deux personnes avec la même configuration de perte auditive perçoivent très différemment la parole avec des implants et des stratégies de codage identiques. Plusieurs facteurs peuvent intervenir, tels que le placement du faisceau d'électrodes dans la cochlée qui peut différer d'une personne à l'autre. Cependant, la plasticité du système nerveux auditif central que l'on a montrée dans nos travaux de thèse est probablement l'une des raisons principales de cette variabilité. La plasticité liée à la surdité et à la réhabilitation auditive ainsi que la faculté d'adaptation à la stimulation électrique que l'on a mises en évidence au niveau perceptif peuvent avoir des répercussions à un niveau cognitif sur la perception de la parole. L'implanté cochléaire va en effet devoir « apprendre » à faire le lien entre la parole modifiée, les codes neuronaux spatiaux et temporels ayant été modifiés par la perte auditive et la stimulation électrique, et une mémoire existante des sons de la parole (Watson, 1991; Summerfield, 1996). La faculté d'adaptation du système nerveux de la personne aura ainsi une influence sur le bénéfice qu'elle retirera de l'implant cochléaire. Les personnes qui sont insatisfaites de leur implant cochléaire pourraient avoir des systèmes auditifs moins plastiques, c'est à dire moins aptes à représenter, apprendre et utiliser les indices acoustiques nouveaux (Tyler & Summerfield, 1996). En aidant ces personnes à comprendre, utiliser et mémoriser ces nouveaux codes à un niveau perceptif, on pourra probablement les aider à mieux percevoir la parole puisque l'on sait combien les indices spectraux et temporels sont importants pour la compréhension de la parole.

Les travaux de cette thèse pourraient ainsi être approfondis en étudiant comment faciliter et augmenter la plasticité de réhabilitation afin que les personnes tirent de plus grands bénéfices de leur implant. Il est possible en effet d'induire des changements perceptifs et physiologiques avec des méthodes d'entraînement auditif. De nombreuses études comportementales ont montré que des personnes peuvent être entraînées à percevoir des indices de parole nouveaux et importants (Bradlow et coll., 1999; Jamieson & Morosan, 1989; Jamieson &

Morosan, 1986; Lively et coll., 1994; Logan et coll., 1991; McClaskey et coll., 1983). De plus, des études chez l'animal ont montré que l'entraînement auditif modifie la façon dont l'information fréquentielle est codée dans le système nerveux central auditif (Diamond & Weinberger, 1986; Diamond & Weinberger, 1989; Edeline & Weinberger, 1993). Il est donc fort probable qu'un entraînement, tel que des exercices de discrimination de tonie, puisse avoir un effet sur la plasticité de réhabilitation que l'on a mise en évidence dans nos études chez l'implanté. Par ailleurs, des changements de l'activité neurale liés à l'entraînement auditif ont été enregistrés chez les humains normo-entendants avec des potentiels évoqués auditifs (Näätänen et coll., 1993; Kraus et coll., 1995; Tremblay et coll., 1997, 2001, 2002 ; Menning et coll., 2000; Fu et coll., 2001 ; Sanders et coll., 2002), ces changements précédant les modifications de la perception (Tremblay et coll., 1998). On peut donc envisager de favoriser une meilleure adaptation au nouveau codage de l'information auditive en obligeant le cerveau à garder une certaine « souplesse » à l'aide d'exercices et d'évaluer l'impact de l'entraînement objectivement avec l'électrophysiologie. La combinaison entre entraînement et mesures électrophysiologiques pourrait aussi permettre d'identifier les implantés dont le système nerveux est le plus plastique et qui bénéficieraient d'un entraînement auditif. Les méthodes d'entraînement les plus efficaces pourraient également être déterminées de cette façon. Approfondir ainsi les travaux réalisés au cours de ce doctorat pourrait par conséquent permettre d'augmenter plus encore le nombre d'implantés cochléaires satisfaits de leur implant.

Bibliographie

1. Abbas, P. J. (1993) Electrophysiology. In: Tyler R. S. (Eds.), Cochlear Implants: Audiological Foundations. San Diego: Singular Publishing Group.
2. Abbas, P.J., Brown, C.J. (1988) Electrically evoked brainstem potentials in cochlear implant patients with multi-electrode stimulation. *Hear Res* 36, 153-62.
3. Abbas, P.J., Brown, C.J. (1991) Electrically evoked auditory brainstem response: growth of response with current level. *Hear Res* 51, 123-37.
4. Abbas, P.J., Brown, C.J., Shallop, J.K., Firszt, J.B., Hughes, M.L., Hong, S.H., Staller, S.J. (1999) Summary of results using the nucleus CI24M implant to record the electrically evoked compound action potential. *Ear Hear* 20, 45-59.
5. Abbas, P.J., Hughes, M.L., Brown, C.J., Miller, C.A., South, H. (2004) Channel interaction in cochlear implant users evaluated using the electrically evoked compound action potential. *Audiol Neurootol* 9, 203-13.
6. Abbas, P.J., Purdy, S.C. (1990) Use of forward masking of the EABR to evaluate channel interaction in cochlear implant users. *Abstr. Assoc. Res. Otolaryngol. St. Petersburg Beach, FL*.
7. Adams, J.C. (1979) Ascending projections to the inferior colliculus. *J Comp Neurol* 183, 519-38.
8. Adams, J.C. (1995) Sound stimulation induces Fos-related antigens in cells with common morphological properties throughout the auditory brainstem. *J Comp Neurol* 361, 645-68.
9. Adams, J.C., Mugnaini, E. (1990) Immunocytochemical evidence for inhibitory and disinhibitory circuits in the superior olive. *Hear Res* 49, 281-98.
10. Adler, G., Adler, J. (1989) Influence of stimulus intensity on AEP components in the 80- to 200-millisecond latency range. *Audiology* 28, 316-24.
11. Advanced Bionics Corporation (2000) SCLIN2000: Audiologists Fitting Manual.
12. Aitkin, L.M., Anderson, D.J., Brugge, J.F. (1970) Tonotopic organization and discharge characteristics of single neurons in nuclei of the lateral lemniscus of the cat. *J Neurophysiol* 33, 421-40.
13. Aitkin, L.M., Moore, D.R. (1975a) Inferior colliculus. II. Development of tuning characteristics and tonotopic organization in central nucleus of the neonatal cat. *J Neurophysiol* 38, 1208-16.
14. Aitkin, L.M., Webster, W.R., Veale, J.L., Crosby, D.C. (1975b) Inferior colliculus. I. Comparison of response properties of neurons in central, pericentral, and external nuclei of adult cat. *J Neurophysiol* 38, 1196-1207.
15. Aitkin, L.M., Webster, W.R., Veale, J.L., Crosby, D.C. (1975b) Inferior colliculus. I. Comparison of

- response properties of neurons in central, pericentral, and external nuclei of adult cat. *J Neurophysiol* 38, 1196-1207.
16. Alain, C., Woods, D.L., Covarrubias, D. (1997) Activation of duration-sensitive auditory cortical fields in humans. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 104, 531-9.
 17. Alcaïni, M., Giard, M.H., Thevenet, M., Pernier, J. (1994) Two separate frontal components in the N1 wave of the human auditory evoked response. *Psychophysiology* 31, 611-5.
 18. Allen, J.B. (1980) Cochlear micromechanics--a physical model of transduction. *J Acoust Soc Am* 68, 1660-70.
 19. Allum, J.H., Greisiger, R., Straubhaar, S., Carpenter, M.G. (2000) Auditory perception and speech identification in children with cochlear implants tested with the EARS protocol. *Br J Audiol* 34, 293-303.
 20. Allum, J.H., Shallop, J.K., Hotz, M., Pfaltz, C.R. (1990) Characteristics of electrically evoked 'auditory' brainstem responses elicited with the nucleus 22-electrode intracochlear implant. *Scand Audiol* 19, 263-7.
 21. Alwatban, A.Z., Ludman, C.N., Mason, S.M., O'Donoghue, G.M., Peters, A.M., Morris, P.G. (2002) A method for the direct electrical stimulation of the auditory system in deaf subjects: a functional magnetic resonance imaging study. *J Magn Reson Imaging* 16, 6-12.
 22. Andersen, R.A., Knight, P.L., Merzenich, M.M. (1980a) The thalamocortical and corticothalamic connections of AI, AII, and the anterior auditory field (AAF) in the cat: evidence for two largely segregated systems of connections. *J Comp Neurol* 194, 663-701.
 23. Andersen, R.A., Roth, G.L., Aitkin, L.M., Merzenich, M.M. (1980b) The efferent projections of the central nucleus and the pericentral nucleus of the inferior colliculus in the cat. *J Comp Neurol* 194, 649-62.
 24. Araki, S., Kawano, A., Seldon, L., Shepherd, R.K., Funasaka, S., Clark, G.M. (1998) Effects of chronic electrical stimulation on spiral ganglion neuron survival and size in deafened kittens. *Laryngoscope* 108, 687-95.
 25. Arenberg, J.G., Furukawa, S., Middlebrooks, J.C. (2000) Auditory cortical images of tones and noise bands. *J Assoc Res Otolaryngol* 1, 183-94.
 26. Aronson, L., Rosenhouse, J., Podoshin, L., Rosenhouse, G., Zanutto, S.B. (1994) Pitch perception in patients with a multi-channel cochlear implant using various pulses width. *Med Prog Technol* 20, 43-51.
 27. Ash, K.R., Shallop, J.K. (1995) Event-related potentials with selected electrodes of the Nucleus 22-channel cochlear implant. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 166, 163-5.
 28. Ash, K.R., Shallop, J.K. (1995) Event-related potentials with selected electrodes of the Nucleus 22-channel cochlear implant. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 166, 163-5.
 29. Auerbach, S.H., Allard, T., Naeser, M., Alexander, M.P., Albert, M.L. (1982) Pure word deafness. Analysis of a case with bilateral lesions and a defect at the prephonemic level. *Brain* 105, 271-300.
 30. Bajo, V.M., Merchan, M.A., Malmierca, M.S., Nodal, F.R., Bjaalie, J.G. (1999) Topographic organization of the dorsal nucleus of the lateral lemniscus in the cat. *J Comp Neurol* 407, 349-66.
 31. Bakin, J.S., Weinberger, N.M. (1990) Classical conditioning induces CS-specific receptive field plasticity in the auditory cortex of the guinea pig. *Brain Res* 536, 271-86.
 32. Barnett, A.B. (1975) Auditory evoked potentials during sleep in normal children from ten days to three years of age. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 39, 29-41.
 33. Baskent, D., Shannon, R.V. (2003) Speech recognition under conditions of frequency-place compression and expansion. *J Acoust Soc Am* 113, 2064-76.
 34. Baskent, D., Shannon, R.V. (2004) Frequency-place compression and expansion in cochlear implant listeners. *J Acoust Soc Am* 116, 3130-40.
 35. Battmer, R.D., Gupta, S.P., Allum-Mecklenburg, D.J., Lenarz, T. (1995) Factors influencing cochlear implant perceptual performance in 132 adults. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 166, 185-7.
 36. Battmer, R.D., Zilberman, Y., Haake, P., Lenarz, T. (1999) Simultaneous Analog Stimulation (SAS)--Continuous Interleaved Sampler (CIS) pilot comparison study in Europe. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 177, 69-73.

37. Bavelier, D., Neville, H.J. (2002) Cross-modal plasticity: where and how? *Nat Rev Neurosci* 3, 443-52.
38. Belin, P., McAdams, S., Smith, B., Savel, S., Thivard, L., Samson, S., Samson, Y. (1998) The functional anatomy of sound intensity discrimination. *J Neurosci* 18, 6388-94.
39. Bentler, R.A., Niebuhr, D.P., Getta, J.P., Anderson, C.V. (1993) Longitudinal study of hearing aid effectiveness. II: Subjective measures. *J Speech Hear Res* 36, 820-31.
40. Berliner, K.I., Luxford, W.M., House, W.F. (1985) Cochlear implants: 1981 to 1985. *Am J Otol* 6, 173-86.
41. Berthezene, Y., Truy, E., Morgon, A., Giard, M.H., Hermier, M., Franconi, J.M., Froment, J.C. (1997) Auditory cortex activation in deaf subjects during cochlear electrical stimulation. Evaluation by functional magnetic resonance imaging. *Invest Radiol* 32, 297-301.
42. Bertrand, O., Perrin, F., Pernier, J. (1991) Evidence for a tonotopic organization of the auditory cortex observed with auditory evoked potentials. *Acta Otolaryngol Suppl* 491, 116-22; discussion 123.
43. Bertrand, O., Perrin, F., Pernier, J. (1991) Evidence for a tonotopic organization of the auditory cortex observed with auditory evoked potentials. *Acta Otolaryngol Suppl* 491, 116-22; discussion 123.
44. Bess, F.H., Klee, T., Culbertson, J.L. (1986) Identification, assessment, and management of children with unilateral sensorineural hearing loss. *Ear Hear* 7, 43-51.
45. Beynon, A.J., Snik, A.F., van den Broek, P. (2002) Evaluation of cochlear implant benefit with auditory cortical evoked potentials. *Int J Audiol* 41, 429-35.
46. Bierer, J.A., Middlebrooks, J.C. (2002) Auditory cortical images of cochlear-implant stimuli: dependence on electrode configuration. *J Neurophysiol* 87, 478-92.
47. Bierer, J.A., Middlebrooks, J.C. (2004) Cortical responses to cochlear implant stimulation: channel interactions. *J Assoc Res Otolaryngol* 5, 32-48.
48. Bilak, M., Kim, J., Potashner, S.J., Bohne, B.A., Morest, D.K. (1997) New growth of axons in the cochlear nucleus of adult chinchillas after acoustic trauma. *Exp Neurol* 147, 256-68.
49. Bilecen, D., Scheffler, K., Schmid, N., Tschopp, K., Seelig, J. (1998) Tonotopic organization of the human auditory cortex as detected by BOLD-fMRI. *Hear Res* 126, 19-27.
50. Bilecen, D., Seifritz, E., Radu, E.W., Schmid, N., Wetzel, S., Probst, R., Scheffler, K. (2000) Cortical reorganization after acute unilateral hearing loss traced by fMRI. *Neurology* 54, 765-7.
51. Bilger, R.C. (1977) Psychoacoustic evaluation of present prostheses. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 86, 92-104.
52. Black, R.C., Clark, G.M. (1980) Differential electrical excitation of the auditory nerve. *J Acoust Soc Am* 67, 868-74.
53. Black, R.C., Clark, G.M., Tong, Y.C., Patrick, J.F. (1983) Current distributions in cochlear stimulation. *Ann N Y Acad Sci* 405, 137-45.
54. Blamey, P., Arndt, P., Bergeron, F., Bredberg, G., Brimacombe, J., Facer, G., Larky, J., Lindstrom, B., Nedzelski, J., Peterson, A., Shipp, D., Staller, S., Whitford, L. (1996a) Factors affecting auditory performance of postlinguistically deaf adults using cochlear implants. *Audiol Neurootol* 1, 293-306.
55. Blamey, P.J., Dooley, G.J., Parisi, E.S., Clark, G.M. (1996b) Pitch comparisons of acoustically and electrically evoked auditory sensations. *Hear Res* 99, 139-50.
56. Blamey, P.J., Pyman, B.C., Gordon, M., Clark, G.M., Brown, A.M., Dowell, R.C., Hollow, R.D. (1992) Factors predicting postoperative sentence scores in postlinguistically deaf adult cochlear implant patients. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 101, 342-8.
57. Bledsoe, S.C., Jr., Nagase, S., Miller, J.M., Altschuler, R.A. (1995) Deafness-induced plasticity in the mature central auditory system. *Neuroreport* 7, 225-9.
58. Blesser, B. (1972) Speech perception under conditions of spectral transformation. I. Phonetic characteristics. *J Speech Hear Res* 15, 5-41.
59. Bock, G.R., Saunders, J.C. (1976) Effects of low and high frequency noise bands in producing a physiologic correlate of loudness recruitment in mice. *Trans Sect Otolaryngol Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 82, 338-42.
60. Boex, C., de Balthasar, C., Kos, M.I., Pelizzone, M. (2003b) Electrical field interactions in different cochlear implant systems. *J Acoust Soc Am* 114, 2049-57.

61. Boex, C., Kos, M.I., Pelizzone, M. (2003a) Forward masking in different cochlear implant systems. *J Acoust Soc Am* 114, 2058-65.
62. Bradlow, A.R., Akahane-Yamada, R., Pisoni, D.B., Tohkura, Y. (1999) Training Japanese listeners to identify English /r/ and /l/: long-term retention of learning in perception and production. *Percept Psychophys* 61, 977-85.
63. Bredberg, G. (1968) Cellular pattern and nerve supply of the human organ of Corti. *Acta Otolaryngol, Suppl* 236:1+.
64. Briaire, J.J., Frijns, J.H. (2000) Field patterns in a 3D tapered spiral model of the electrically stimulated cochlea. *Hear Res* 148, 18-30.
65. Brimacombe, J.A., Eisenberg, L.S. (1984) Tone decay in subjects with the single-channel cochlear implant. *Audiology* 23, 321-32.
66. Brown, C.J., Abbas, P.J., Borland, J., Bertschy, M.R. (1996) Electrically evoked whole nerve action potentials in Ineraid cochlear implant users: responses to different stimulating electrode configurations and comparison to psychophysical responses. *J Speech Hear Res* 39, 453-67.
67. Brown, C.J., Abbas, P.J., Fryauf-Bertschy, H., Kelsay, D., Gantz, B.J. (1994) Intraoperative and postoperative electrically evoked auditory brain stem responses in nucleus cochlear implant users: implications for the fitting process. *Ear Hear* 15, 168-76.
68. Brown, C.J., Abbas, P.J., Gantz, B. (1990) Electrically evoked whole-nerve action potentials: data from human cochlear implant users. *J Acoust Soc Am* 88, 1385-91.
69. Brown, C.J., Abbas, P.J., Gantz, B.J. (1998) Preliminary experience with neural response telemetry in the nucleus CI24M cochlear implant. *Am J Otol* 19, 320-7.
70. Brown, C.J., Hughes, M.L., Lopez, S.M., Abbas, P.J. (1999) Relationship between EABR thresholds and levels used to program the CLARION speech processor. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 177, 50-7.
71. Brown, C.J., Hughes, M.L., Luk, B., Abbas, P.J., Wolaver, A., Gervais, J. (2000) The relationship between EAP and EABR thresholds and levels used to program the nucleus 24 speech processor: data from adults. *Ear Hear* 21, 151-63.
72. Brown, M., Webster, W.R., Martin, R.L. (1997) The three-dimensional frequency organization of the inferior colliculus of the cat: a 2-deoxyglucose study. *Hear Res* 104, 57-72.
73. Buchman, A.S., Garron, D.C., Trost-Cardamone, J.E., Wichter, M.D., Schwartz, M. (1986) Word deafness: one hundred years later. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 49, 489-99.
74. Buchwald, J.S., Huang, C. (1975) Far-field acoustic response: origins in the cat. *Science* 189, 382-4.
75. Buonomano, D.V., Merzenich, M.M. (1998) Cortical plasticity: from synapses to maps. *Annu Rev Neurosci* 21, 149-86.
76. Burdo, S., Razza, S., Di Berardino, F., Tognola, G. (2006) Auditory cortical responses in patients with cochlear implants. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 26, 69-77.
77. Burian, K., Eisenwort, B., Fritze, W. (1987) Rehabilitation of the deaf with cochlear implants. *Adv Otorhinolaryngol* 37, 169-73.
78. Burkard, R., Voigt, H.F., Smith, R.L. (1993) A comparison of N1 of the whole nerve action potential and wave i of the brain-stem auditory evoked response in Mongolian gerbil. *J Acoust Soc Am* 93, 2069-76.
79. Busby, P.A., Clark, G.M. (1996) Electrode discrimination by early-deafened cochlear implant patients. *Audiology* 35, 8-22.
80. Busby, P.A., Clark, G.M. (2000a) Pitch estimation by early-deafened subjects using a multiple-electrode cochlear implant. *J Acoust Soc Am* 107, 547-58.
81. Busby, P.A., Clark, G.M. (2000b) Electrode discrimination by early-deafened subjects using the cochlear limited multiple-electrode cochlear implant. *Ear Hear* 21, 291-304.
82. Busby, P.A., Roberts, S.A., Tong, Y.C., Clark, G.M. (1991) Results of speech perception and speech production training for three prelingually deaf patients using a multiple-electrode cochlear implant. *Br J Audiol* 25, 291-302.
83. Busby, P.A., Tong, Y.C., Clark, G.M. (1992) Psychophysical studies using a multiple-electrode cochlear implant in patients who were deafened early in life. *Audiology* 31, 95-111.

84. Busby, P.A., Tong, Y.C., Clark, G.M. (1993) Electrode position, repetition rate, and speech perception by early- and late-deafened cochlear implant patients. *J Acoust Soc Am* 93, 1058-67.
85. Busby, P.A., Whitford, L.A., Blamey, P.J., Richardson, L.M., Clark, G.M. (1994) Pitch perception for different modes of stimulation using the cochlear multiple-electrode prosthesis. *J Acoust Soc Am* 95, 2658-69.
86. Buss, E., Hall, J.W., 3rd, Grose, J.H., Hatch, D.R. (1998) Perceptual consequences of peripheral hearing loss: do edge effects exist for abrupt cochlear lesions? *Hear Res* 125, 98-108.
87. Calford, M.B. (2002) Dynamic representational plasticity in sensory cortex. *Neuroscience* 111, 709-38.
88. Calford, M.B., Aitkin, L.M. (1983) Ascending projections to the medial geniculate body of the cat: evidence for multiple, parallel auditory pathways through thalamus. *J Neurosci* 3, 2365-80.
89. Calford, M.B., Rajan, R., Irvine, D.R. (1993) Rapid changes in the frequency tuning of neurons in cat auditory cortex resulting from pure-tone-induced temporary threshold shift. *Neuroscience* 55, 953-64.
90. Calford, M.B., Tweedale, R. (1988) Immediate and chronic changes in responses of somatosensory cortex in adult flying-fox after digit amputation. *Nature* 332, 446-8.
91. Cansino, S., Williamson, S.J., Karron, D. (1994) Tonotopic organization of human auditory association cortex. *Brain Res* 663, 38-50.
92. Carlson, S., Willott, J.F. (1996) The behavioral salience of tones as indicated by prepulse inhibition of the startle response: relationship to hearing loss and central neural plasticity in C57BL/6J mice. *Hear Res* 99, 168-75.
93. Carney, L.H. (1994) Spatiotemporal encoding of sound level: models for normal encoding and recruitment of loudness. *Hear Res* 76, 31-44.
94. Cartee, L.A. (2000) Evaluation of a model of the cochlear neural membrane. II: comparison of model and physiological measures of membrane properties measured in response to intrameatal electrical stimulation. *Hear Res* 146, 153-66.
95. Cartee, L.A., van den Honert, C., Finley, C.C., Miller, R.L. (2000) Evaluation of a model of the cochlear neural membrane. I. Physiological measurement of membrane characteristics in response to intrameatal electrical stimulation. *Hear Res* 146, 143-52.
96. Casseday, J.H., Covey, E. (1996) A neuroethological theory of the operation of the inferior colliculus. *Brain Behav Evol* 47, 311-36.
97. Celesia, G.G. (1976) Organization of auditory cortical areas in man. *Brain* 99, 403-14.
98. Ceponiene, R., Cheour, M., Naatanen, R. (1998) Interstimulus interval and auditory event-related potentials in children: evidence for multiple generators. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 108, 345-54.
99. Cetas, J.S., Price, R.O., Velenovsky, D.S., Sinex, D.G., McMullen, N.T. (2001) Frequency organization and cellular lamination in the medial geniculate body of the rabbit. *Hear Res* 155, 113-23.
100. Charlet de Sauvage, R. (1983) [Evoked auditory potentials using electric stimulation of the ear. Experimental study]. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord)* 104, 157-65.
101. Chatterjee, M., Fu, Q.J., Shannon, R.V. (1998b) Within-channel gap detection using dissimilar markers in cochlear implant listeners. *J Acoust Soc Am* 103, 2515-9.
102. Chatterjee, M., Shannon, R.V. (1998a) Forward masked excitation patterns in multielectrode electrical stimulation. *J Acoust Soc Am* 103, 2565-72.
103. Chen, J.M., Farb, R., Hanusaik, L., Shipp, D., Nedzelski, J.M. (1999) Depth and quality of electrode insertion: a radiologic and pitch scaling assessment of two cochlear implant systems. *Am J Otol* 20, 192-7.
104. Chiu, T.W., Poon, P.W., Chan, W.Y., Yew, D.T. (2003) Long-term changes of response in the inferior colliculus of senescence accelerated mice after early sound exposure. *J Neurol Sci* 216, 143-51.
105. Chouard, C.H., Josset, P., Meyer, B., Buche, J.F. (1983) [Effect of chronic electric stimulation of the auditory nerve on the development of the cochlear nuclei in guinea pigs]. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 100, 417-22.

106. Chouard, C.H., Mac Leod, P., Meyer, B., Pialoux, P. (1977) [Surgically implanted electronic apparatus for the rehabilitation of total deafness and deaf-mutism]. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 94, 353-63.
107. Clark, G.M., Blamey, P.J., Brown, A.M., Busby, P.A., Dowell, R.C., Franz, B.K., Millar, J.B., Pyman, B.C., Shepherd, R.K., Tong, Y.C., et al. (1988) The University of Melbourne/Nucleus cochlear prosthesis. *Aust N Z J Surg* 58, 89-102.
108. Clark, G.M., Blamey, P.J., Brown, A.M., Gusby, P.A., Dowell, R.C., Franz, B.K., Pyman, B.C., Shepherd, R.K., Tong, Y.C., Webb, R.L., et al. (1987) The University of Melbourne--nucleus multi-electrode cochlear implant. *Adv Otorhinolaryngol* 38, V-IX, 1-181.
109. Classen, J., Knorr, U., Werhahn, K.J., Schlaug, G., Kunesch, E., Cohen, L.G., Seitz, R.J., Benecke, R. (1998) Multimodal output mapping of human central motor representation on different spatial scales. *J Physiol* 512 (Pt 1), 163-79.
110. Clopton, B.M., Silverman, M.S. (1977) Plasticity of binaural interaction. II. Critical period and changes in midline response. *J Neurophysiol* 40, 1275-80.
111. Clopton, B.M., Winfield, J.A. (1976) Effect of early exposure to patterned sound on unit activity in rat inferior colliculus. *J Neurophysiol* 39, 1081-9.
112. Cobb, J., Skinner, P., Burns, J. (1978) Effects of signal rise time and frequency on the brainstem auditory evoked response. *J Speech Hear Res* 21, 408-16.
113. Cohen, L.T., Busby, P.A., Whitford, L.A., Clark, G.M. (1996) Cochlear implant place psychophysics 1. Pitch estimation with deeply inserted electrodes. *Audiol Neurootol* 1, 265-77.
114. Cohen, L.T., Lenarz, T., Battmer, R.D., Bender von Saebelkamp, C., Busby, P.A., Cowan, R.S. (2005) A psychophysical forward masking comparison of longitudinal spread of neural excitation in the Contour and straight Nucleus electrode arrays. *Int J Audiol* 44, 559-66.
115. Cohen, L.T., Richardson, L.M., Saunders, E., Cowan, R.S. (2003) Spatial spread of neural excitation in cochlear implant recipients: comparison of improved ECAP method and psychophysical forward masking. *Hear Res* 179, 72-87.
116. Cohen, L.T., Saunders, E., Clark, G.M. (2001) Psychophysics of a prototype peri-modiolar cochlear implant electrode array. *Hear Res* 155, 63-81.
117. Collins, L.M., Throckmorton, C.S. (2000) Investigating perceptual features of electrode stimulation via a multidimensional scaling paradigm. *J Acoust Soc Am* 108, 2353-65.
118. Collins, L.M., Wakefield, G.H., Feinman, G.R. (1994) Temporal pattern discrimination and speech recognition under electrical stimulation. *J Acoust Soc Am* 96, 2731-7.
119. Collins, L.M., Zwolan, T.A., Wakefield, G.H. (1997) Comparison of electrode discrimination, pitch ranking, and pitch scaling data in postlingually deafened adult cochlear implant subjects. *J Acoust Soc Am* 101, 440-55.
120. Colombo, J., Parkins, C.W. (1987) A model of electrical excitation of the mammalian auditory-nerve neuron. *Hear Res* 31, 287-311.
121. Conel, J.L. (1939-1963) *The postnatal development of the human cerebral cortex* (Vols. 16). Cambridge, MA: Harvard University Press.
122. Cosendai, G., Pelizzone, M. (2001) Effects of the acoustical dynamic range on speech recognition with cochlear implants. *Audiology* 40, 272-81.
123. Courchesne, E. (1978) Neurophysiological correlates of cognitive development: changes in long-latency event-related potentials from childhood to adulthood. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 45, 468-82.
124. Courchesne, E. (1990) Chronology of postnatal human brain development: Event-related potentials, positron emission tomography, myelogenesis, and synaptogenesis studies. In: Rohrbaugh, J.W., Parasuraman, R., Johnson, R. Jr. (eds), *Event-Related Brain Potentials: Basic Issues and Applications*. Oxford University Press, New York, pp. 210-241.
125. Cowan, W.M. (1970) Anterograde and retrograde transneuronal degeneration in the central and peripheral nervous system. In: Nauta, W.J.H., Ebesson, S.O.E. (eds), *Contemporary Research Methods in Neuroanatomy*. Springer Verlag, New York, pp. 217-251.
126. Cox, R.M., Alexander, G.C. (1992) Maturation of hearing aid benefit: objective and subjective

- measurements. *Ear Hear* 13, 131-41.
127. Crottaz-Herbette, S., Ragot, R. (2000) Perception of complex sounds: N1 latency codes pitch and topography codes spectra. *Clin Neurophysiol* 111, 1759-66.
 128. Crowley, K.E., Colrain, I.M. (2004) A review of the evidence for P2 being an independent component process: age, sleep and modality. *Clin Neurophysiol* 115, 732-44.
 129. Cruikshank, S.J., Weinberger, N.M. (1996) Receptive-field plasticity in the adult auditory cortex induced by Hebbian covariance. *J Neurosci* 16, 861-75.
 130. Csepe, V. (1995) On the origin and development of the mismatch negativity. *Ear Hear* 16, 91-104.
 131. Cullington, H. (2000) Preliminary neural response telemetry results. *Br J Audiol* 34, 131-40.
 132. Cunningham, J., Nicol, T., Zecker, S., Kraus, N. (2000) Speech-evoked neurophysiologic responses in children with learning problems: development and behavioral correlates of perception. *Ear Hear* 21, 554-68.
 133. Dallos, P., Harris, D. (1978) Properties of auditory nerve responses in absence of outer hair cells. *J Neurophysiol* 41, 365-83.
 134. Darian-Smith, C., Gilbert, C.D. (1995) Topographic reorganization in the striate cortex of the adult cat and monkey is cortically mediated. *J Neurosci* 15, 1631-47.
 135. Davis, G.L. (1969) Cytomegalovirus in the inner ear. Case report and electron microscopic study. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 78, 1179-88.
 136. Dawson, P.W., Blamey, P.J., Rowland, L.C., Dettman, S.J., Clark, G.M., Busby, P.A., Brown, A.M., Dowell, R.C., Rickards, F.W. (1992) Cochlear implants in children, adolescents, and prelinguistically deafened adults: speech perception. *J Speech Hear Res* 35, 401-17.
 137. Dawson, P.W., McKay, C.M., Busby, P.A., Grayden, D.B., Clark, G.M. (2000) Electrode discrimination and speech perception in young children using cochlear implants. *Ear Hear* 21, 597-607.
 138. de Balthasar, C., Boex, C., Cosendai, G., Valentini, G., Sigrist, A., Pelizzone, M. (2003) Channel interactions with high-rate biphasic electrical stimulation in cochlear implant subjects. *Hear Res* 182, 77-87.
 139. de Campora, E., Biccio, G., Tecchio, F., Rossini, P.M. (2003) Neuroplasticity of auditory cortex after stape surgery for otosclerosis: a magnetoencephalographic study. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 23, 243-50.
 140. de Rossi, G., Paludetti, G., di Nardo, W., Calcagni, M.L., di Giuda, D., Almadori, G., Galli, J. (1996) SPET monitoring of perfusion changes in auditory cortex following mono- and multi-frequency stimuli. *Nuklearmedizin* 35, 112-5.
 141. Delgutte, B. (1996) Auditory neural processing of speech. In: Hardcastle, W. J. and Laver, J., editors, *Handbook of Phonetic Sciences*. Blackwell, Oxford.
 142. Di Nardo, W., Ippolito, S., Quaranta, N., Cadoni, G., Galli, J. (2003) Correlation between NRT measurement and behavioural levels in patients with the Nucleus 24 cochlear implant. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 23, 352-5.
 143. Di Salle, F., Formisano, E., Seifritz, E., Linden, D.E., Scheffler, K., Saulino, C., Tedeschi, G., Zanella, F.E., Pepino, A., Goebel, R., Marciano, E. (2001) Functional fields in human auditory cortex revealed by time-resolved fMRI without interference of EPI noise. *Neuroimage* 13, 328-38.
 144. Diamond, D.M., Weinberger, N.M. (1989) Role of context in the expression of learning-induced plasticity of single neurons in auditory cortex. *Behav Neurosci* 103, 471-94.
 145. Diamond, M.E., Armstrong-James, M., Ebner, F.F. (1993) Experience-dependent plasticity in adult rat barrel cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A* 90, 2082-6.
 146. Dietrich, V., Nieschalk, M., Stoll, W., Rajan, R., Pantev, C. (2001) Cortical reorganization in patients with high frequency cochlear hearing loss. *Hear Res* 158, 95-101.
 147. Don, M., Eggermont, J.J. (1978) Analysis of the click-evoked brainstem potentials in man using high-pass noise masking. *J Acoust Soc Am* 63, 1084-92.
 148. Don, M., Ponton, C.W., Eggermont, J.J., Kwong, B. (1998) The effects of sensory hearing loss on cochlear filter times estimated from auditory brainstem response latencies. *J. Acoust. Soc. Am.*, 104 (4) 2280-9.

149. Donaldson, G.S., Kreft, H.A., Litvak, L. (2005) Place-pitch discrimination of single- versus dual-electrode stimuli by cochlear implant users (L). *J Acoust Soc Am* 118, 623-6.
150. Donaldson, G.S., Nelson, D.A. (2000) Place-pitch sensitivity and its relation to consonant recognition by cochlear implant listeners using the MPEAK and SPEAK speech processing strategies. *J Acoust Soc Am* 107, 1645-58.
151. Donaldson, G.S., Peters, M.D., Ellis, M.R., Friedman, B.J., Levine, S.C., Rimell, F.L. (2001) Effects of the Clarion Electrode Positioning System on auditory thresholds and comfortable loudness levels in pediatric patients with cochlear implants. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 127, 956-60.
152. Dorman, M.F., Loizou, P.C. (1996a) Improving consonant intelligibility for Ineraid patients fit with continuous interleaved sampling (CIS) processors by enhancing contrast among channel outputs. *Ear Hear* 17, 308-13.
153. Dorman, M.F., Loizou, P.C., Fitzke, J., Tu, Z. (1998) The recognition of sentences in noise by normal-hearing listeners using simulations of cochlear-implant signal processors with 6-20 channels. *J Acoust Soc Am* 104, 3583-5.
154. Dorman, M.F., Loizou, P.C., Rainey, D. (1997) Simulating the effect of cochlear-implant electrode insertion depth on speech understanding. *J Acoust Soc Am* 102, 2993-6.
155. Dorman, M.F., Smith, L.M., Smith, M., Parkin, J.L. (1996b) Frequency discrimination and speech recognition by patients who use the Ineraid and continuous interleaved sampling cochlear-implant signal processors. *J Acoust Soc Am* 99, 1174-84.
156. Dorman, M.F., Smith, M., Smith, L., Parkin, J.L. (1994) The pitch of electrically presented sinusoids. *J Acoust Soc Am* 95, 1677-9.
157. Dorman, M.F., Soli, S., Dankowski, K., Smith, L.M., McCandless, G., Parkin, J. (1990) Acoustic cues for consonant identification by patients who use the Ineraid cochlear implant. *J Acoust Soc Am* 88, 2074-9.
158. Dowell, R.C., Martin, L.F., Tong, Y.C., Clark, G.M., Seligman, P.M., Patrick, J.F. (1982) A 12-consonant confusion study on a multiple-channel cochlear implant patient. *J Speech Hear Res* 25, 509-16.
159. Durham, D., Rubel, E.W., Steel, K.P. (1989) Cochlear ablation in deafness mutant mice: 2-deoxyglucose analysis suggests no spontaneous activity of cochlear origin. *Hear Res* 43, 39-46.
160. Echterler, S.M., Arjmand, E., Dallos, P. (1989) Developmental alterations in the frequency map of the mammalian cochlea. *Nature* 341, 147-9.
161. Eddington, D.K. (1980) Speech discrimination in deaf subjects with cochlear implants. *J Acoust Soc Am* 68, 885-91.
162. Eddington, D.K., Dobbelle, W.H., Brackmann, D.E., Mladejovsky, M.G., Parkin, J. (1978a) Place and periodicity pitch by stimulation of multiple scala tympani electrodes in deaf volunteers. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 24, 1-5.
163. Eddington, D.K., Dobbelle, W.H., Brackmann, D.E., Mladejovsky, M.G., Parkin, J.L. (1978b) Auditory prostheses research with multiple channel intracochlear stimulation in man. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 87, 1-39.
164. Eddington, D.K., Noel, V.A., Rabinowitz, W.M., Svirsky, M.A., Tierney, J., Zissman, M.A. (1994) Eighth quarterly progress report. In : *Speech Processors for Auditory Prostheses*, NIH N01-DC-2-2402.
165. Edeline, J.M., Pham, P., Weinberger, N.M. (1993b) Rapid development of learning-induced receptive field plasticity in the auditory cortex. *Behav Neurosci* 107, 539-51.
166. Edeline, J.M., Weinberger, N.M. (1993a) Receptive field plasticity in the auditory cortex during frequency discrimination training: selective retuning independent of task difficulty. *Behav Neurosci* 107, 82-103.
167. Eggermont, J.J. (1988) On the rate of maturation of sensory evoked potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 70, 293-305.
168. Eggermont, J.J., Komiya, H. (2000) Moderate noise trauma in juvenile cats results in profound cortical topographic map changes in adulthood. *Hear Res* 142, 89-101.
169. Eggermont, J.J., Ponton, C.W. (2003) Auditory-evoked potential studies of cortical maturation in

- normal hearing and implanted children: correlations with changes in structure and speech perception. *Acta Otolaryngol* 123, 249-52.
170. Eggermont, J.J., Ponton, C.W., Coupland, S.G., Winkelaar, R. (1991) Maturation of the traveling-wave delay in the human cochlea. *J Acoust Soc Am* 90, 288-98.
 171. Eggermont, J.J., Ponton, C.W., Don, M., Waring, M.D., Kwong, B. (1997) Maturational delays in cortical evoked potentials in cochlear implant users. *Acta Otolaryngol* 117, 161-3.
 172. Eggermont, J.J., Salamy, A. (1988) Maturational time course for the ABR in preterm and full term infants. *Hear Res* 33, 35-47.
 173. Ehret, G. (1976) Development of absolute auditory thresholds in the house mouse (*Mus musculus*). *J Am Audiol Soc* 1, 179-84.
 174. Ehret, G. (1997) The auditory cortex. *J Comp Physiol [A]* 181, 547-57.
 175. Ehret, G., Merzenich, M.M. (1988) Complex sound analysis (frequency resolution, filtering and spectral integration) by single units of the inferior colliculus of the cat. *Brain Res* 472, 139-63.
 176. Ehret, G., Romand, R. (1992) Development of tone response thresholds, latencies and tuning in the mouse inferior colliculus. *Brain Res Dev Brain Res* 67, 317-26.
 177. Eisen, M.D., Franck, K.H. (2004) Electrically evoked compound action potential amplitude growth functions and HiResolution programming levels in pediatric CII implant subjects. *Ear Hear* 25, 528-38.
 178. Elberling, C., Bak, C., Kofoed, B., Lebech, J., Saermark, K. (1982) Auditory magnetic fields from the human cerebral cortex: location and strength of an equivalent current dipole. *Acta Neurol Scand* 65, 553-69.
 179. Elbert, T., Flor, H. (1999) Magnetoencephalographic investigations of cortical reorganization in humans. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 49, 284-91.
 180. Engelien, A., Yang, Y., Engelien, W., Zonana, J., Stern, E., Silbersweig, D.A. (2002) Physiological mapping of human auditory cortices with a silent event-related fMRI technique. *Neuroimage* 16, 944-53.
 181. Erwin, R.J., Buchwald, J.S. (1987) Midlatency auditory evoked responses in the human and the cat model. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 40, 461-7.
 182. Escera, C., Alho, K., Schroger, E., Winkler, I. (2000) Involuntary attention and distractibility as evaluated with event-related brain potentials. *Audiol Neurootol* 5, 151-66.
 183. Evans, E.F. (1978) Place and time coding of frequency in the peripheral auditory system: some physiological pros and cons. *Audiology* 17, 369-420.
 184. Faulkner, A., Rosen, S., Smith, C. (2000) Effects of the salience of pitch and periodicity information on the intelligibility of four-channel vocoded speech: implications for cochlear implants. *J Acoust Soc Am* 108, 1877-87.
 185. Favre, E., Pelizzone, M. (1993) Channel interactions in patients using the Ineraid multichannel cochlear implant. *Hear Res* 66, 150-6.
 186. Fay, R. R., Popper, A. N. (eds), Springer, New York, pp. 463-487.
 187. Fayad, J., Linthicum, F.H., Jr., Otto, S.R., Galey, F.R., House, W.F. (1991) Cochlear implants: histopathologic findings related to performance in 16 human temporal bones. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 100, 807-11.
 188. Fayad, J.N., Luxford, W., Linthicum, F.H. (2000) The Clarion electrode positioner: temporal bone studies. *Am J Otol* 21, 226-9.
 189. Fearn, R., Wolfe, J. (2000) Relative importance of rate and place: experiments using pitch scaling techniques with cochlear implants recipients. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 185, 51-3.
 190. Fekete, D.M., Rouiller, E.M., Liberman, M.C., Ryugo, D.K. (1984) The central projections of intracellularly labeled auditory nerve fibers in cats. *J Comp Neurol* 229, 432-50.
 191. Fernandez, C. (1952) Dimensions of the cochlea (guinea pig). *J. Acoust. Soc. Am.* 24, 519-523.
 192. Finney, E.M., Fine, I., Dobkins, K.R. (2001) Visual stimuli activate auditory cortex in the deaf. *Nature Neuroscience*, 4, 1171-1173.
 193. Firszt, J.B., Chambers, R.D., Kraus, N. (2002b) Neurophysiology of cochlear implant users II: comparison among speech perception, dynamic range, and physiological measures. *Ear Hear.*, 23 (6)

194. Firszt, J.B., Chambers, R.D., Kraus, N., Reeder, R.M. (2002a) Neurophysiology of cochlear implant users I: effects of stimulus current level and electrode site on the electrical ABR, MLR, and N1-P2 response. *Ear Hear.*, 23 (6) 502-15.
195. Firszt, J.B., Wackym, P.A., Gaggl, W., Burg, L.S., Reeder, R.M. (2003). Electrically evoked auditory brain stem responses for lateral and medial placement of the Clarion HiFocus electrode. *Ear Hear.* 24 (2) 184-90.
196. Fischer, C., Bogner, L., Turjman, F., Lapras, C. (1995) Auditory evoked potentials in a patient with a unilateral lesion of the inferior colliculus and medial geniculate body. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 96, 261-7.
197. Fishman, K.E., Shannon, R.V., Slattery, W.H. (1997) Speech recognition as a function of the number of electrodes used in the SPEAK cochlear implant speech processor. *J Speech Lang Hear Res* 40, 1201-15.
198. Fitzpatrick, D.C., Batra, R., Stanford, T.R., Kuwada, S. (1997) A neuronal population code for sound localization. *Nature* 388, 871-4.
199. Florence, S.L., Kaas, J.H. (1995) Large-scale reorganization at multiple levels of the somatosensory pathway follows therapeutic amputation of the hand in monkeys. *J Neurosci* 15, 8083-95.
200. Folsom, R.C., Wynne, M.K. (1986) Auditory brain stem responses from human adults and infants: restriction of frequency contribution by notched-noise masking. *J Acoust Soc Am* 80, 1057-64.
201. Folsom, R.C., Wynne, M.K. (1987) Auditory brain stem responses from human adults and infants: wave V tuning curves. *J Acoust Soc Am* 81, 412-7.
202. Formisano, E., Kim, D.S., Di Salle, F., van de Moortele, P.F., Ugurbil, K., Goebel, R. (2003) Mirror-symmetric tonotopic maps in human primary auditory cortex. *Neuron* 40, 859-69.
203. Fourcin, A.J., Rosen, S.M., Moore, B.C., Douek, E.E., Clarke, G.P., Dodson, H., Bannister, L.H. (1979) External electrical stimulation of the cochlea: clinical, psychophysical, speech-perceptual and histological findings. *Br J Audiol* 13, 85-107.
204. Franck, K.H., Norton, S.J. (2001) Estimation of psychophysical levels using the electrically evoked compound action potential measured with the neural response telemetry capabilities of Cochlear Corporation's CI24M device. *Ear Hear* 22, 289-99.
205. Freyman, R.L., Nelson, D.A. (1987) Frequency discrimination of short- versus long-duration tones by normal and hearing-impaired listeners. *J Speech Hear Res* 30, 28-36.
206. Friauf, E. (1992) Tonotopic Order in the Adult and Developing Auditory System of the Rat as Shown by c-fos Immunocytochemistry. *Eur J Neurosci* 4, 798-812.
207. Friesen, L.M., Shannon, R.V., Baskent, D., Wang, X. (2001) Speech recognition in noise as a function of the number of spectral channels: comparison of acoustic hearing and cochlear implants. *J Acoust Soc Am* 110, 1150-63.
208. Friesen, L.M., Shannon, R.V., Slattery, W.H., 3rd. (1999) The effect of frequency allocation on phoneme recognition with the nucleus 22 cochlear implant. *Am J Otol* 20, 729-34.
209. Frijns, J.H., Briaire, J.J., Grote, J.J. (2001) The importance of human cochlear anatomy for the results of modiolus-hugging multichannel cochlear implants. *Otol Neurotol* 22, 340-9.
210. Frijns, J.H., de Snoo, S.L., Schoonhoven, R. (1995) Potential distributions and neural excitation patterns in a rotationally symmetric model of the electrically stimulated cochlea. *Hear Res* 87, 170-86.
211. Frijns, J.H., de Snoo, S.L., ten Kate, J.H. (1996) Spatial selectivity in a rotationally symmetric model of the electrically stimulated cochlea. *Hear Res* 95, 33-48.
212. Frijns, J.H., Klop, W.M., Bonnet, R.M., Briaire, J.J. (2003) Optimizing the number of electrodes with high-rate stimulation of the clarion CII cochlear implant. *Acta Otolaryngol* 123, 138-42.
213. Fryauf-Bertschy, H., Tyler, R.S., Kelsay, D.M., Gantz, B.J., Woodworth, G.G. (1997) Cochlear implant use by prelingually deafened children: the influences of age at implant and length of device use. *J Speech Lang Hear Res* 40, 183-99.
214. Fu, Q.J., Galvin, J.J., 3rd, Wang, X. (2001) Recognition of time-distorted sentences by normal-hearing and cochlear-implant listeners. *J Acoust Soc Am* 109, 379-84.
215. Fu, Q.J., Shannon, R.V. (1999a) Effects of electrode location and spacing on phoneme recognition

- with the Nucleus-22 cochlear implant. *Ear Hear* 20, 321-31.
216. Fu, Q.J., Shannon, R.V. (1999b) Effects of electrode configuration and frequency allocation on vowel recognition with the Nucleus-22 cochlear implant. *Ear Hear* 20, 332-44.
 217. Fu, Q.J., Shannon, R.V. (2002) Frequency mapping in cochlear implants. *Ear Hear* 23, 339-48.
 218. Fuchigami, T., Okubo, O., Fujita, Y., Okuni, M., Noguchi, Y., Yamada, T. (1993) Auditory event-related potentials and reaction time in children: evaluation of cognitive development. *Dev Med Child Neurol* 35, 230-7.
 219. Fujiki, N., Naito, Y., Hirano, S., Kojima, H., Kamoto, Y., Nishizawa, S., Konishi, J., Honjo, I. (1998) Influence of speech-coding strategy on cortical activity in cochlear implant users: a positron emission tomographic study. *Acta Otolaryngol* 118, 797-802.
 220. Fujiki, N., Naito, Y., Hirano, S., Kojima, H., Shiomi, Y., Nishizawa, S., Konishi, J., Honjo, I. (1999) Correlation between rCBF and speech perception in cochlear implant users. *Auris Nasus Larynx* 26, 229-36.
 221. Fujioka, T., Kakigi, R., Gunji, A., Takeshima, Y. (2002) The auditory evoked magnetic fields to very high frequency tones. *Neuroscience* 112, 367-81.
 222. Gabriel, D., Veuillet, E., Ragot, R., Schwartz, D., Ducorps, A., Norena, A., Durrant, J.D., Bonmartin, A., Cotton, F., Collet, L. (2004) Effect of stimulus frequency and stimulation site on the N1m response of the human auditory cortex. *Hear Res* 197, 55-64.
 223. Gabriel, D., Veuillet, E., Vesson, J.F., Collet, L. (2006) Rehabilitation plasticity: influence of hearing aid fitting on frequency discrimination performance near the hearing-loss cut-off. *Hear Res* 213, 49-57.
 224. Galaburda, A., Sanides, F. (1980) Cytoarchitectonic organization of the human auditory cortex. *J Comp Neurol* 190, 597-610.
 225. Gallego, S., Frachet, B., Micheyl, C., Truy, E., Collet, L. (1998) Cochlear implant performance and electrically-evoked auditory brain-stem response characteristics. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 108, 521-5.
 226. Gallego, S., Micheyl, C., Berger-Vachon, C., Truy, E., Morgon, A., Collet, L. (1996) Ipsilateral ABR with cochlear implant. *Acta Otolaryngol* 116, 228-33.
 227. Gallego, S., Truy, E., Morgon, A., Collet, L. (1997) EABRs and surface potentials with a transcutaneous multielectrode cochlear implant. *Acta Otolaryngol* 117, 164-8.
 228. Gantz, B.J., Tyler, R.S., McCabe, B.F., Preece, J., Lowder, M.W., Otto, S.R. (1985) Iowa cochlear implant clinical project: results with two single-channel cochlear implants and one multi-channel cochlear implant. *Laryngoscope* 95, 443-9.
 229. Gardi, J.N. (1985) Human brainstem and middle latency responses to electrical stimulation : Preliminary observations. In: Schindler, R.A., Merzenich, M.M. (Eds.), *Cochlear Implants*. Raven Press, New York, pp. 351-363.
 230. Gatehouse, S. (1989) Apparent auditory deprivation effects of late onset: the role of presentation level. *J Acoust Soc Am* 86, 2103-6.
 231. Gelfand, S.A. (1995) Long-term recovery and no recovery from the auditory deprivation effect with binaural amplification: six cases. *J Am Acad Audiol* 6, 141-9.
 232. Gelfand, S.A., Silman, S. (1993) Apparent auditory deprivation in children: implications of monaural versus binaural amplification. *J Am Acad Audiol* 4, 313-8.
 233. Gengel, R.W. (1973) Temporal effects in frequency discrimination by hearing-impaired listeners. *J Acoust Soc Am* 54, 11-5.
 234. Geschwind, N., Galaburda, A.M. (1985) Cerebral lateralization. Biological mechanisms, associations, and pathology: II. A hypothesis and a program for research. *Arch Neurol* 42, 521-52.
 235. Geschwind, N., Levitsky, W. (1968) Human brain: left-right asymmetries in temporal speech region. *Science* 161, 186-7.
 236. Giard, M.H., Perrin, F., Echallier, J.F., Thevenet, M., Froment, J.C., Pernier, J. (1994) Dissociation of temporal and frontal components in the human auditory N1 wave: a scalp current density and dipole model analysis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 92, 238-52.
 237. Giard, M.H., Perrin, F., Pernier, J., Peronnet, F. (1988) Several attention-related wave forms in

- auditory areas: a topographic study. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 69, 371-84.
238. Gilbert, C.D., Wiesel, T.N. (1992) Receptive field dynamics in adult primary visual cortex. *Nature* 356, 150-2.
 239. Giraud, A.L., Price, C.J., Graham, J.M., Frackowiak, R.S. (2001b) Functional plasticity of language-related brain areas after cochlear implantation. *Brain* 124, 1307-16.
 240. Giraud, A.L., Price, C.J., Graham, J.M., Truy, E., Frackowiak, R.S. (2001c) Cross-modal plasticity underpins language recovery after cochlear implantation. *Neuron* 30, 657-63.
 241. Giraud, A.L., Truy, E., Frackowiak, R. (2001a) Imaging plasticity in cochlear implant patients. *Audiol Neurootol* 6, 381-93.
 242. Giraud, A.L., Truy, E., Frackowiak, R.S., Gregoire, M.C., Pujol, J.F., Collet, L. (2000) Differential recruitment of the speech processing system in healthy subjects and rehabilitated cochlear implant patients. *Brain* 123 (Pt 7), 1391-402.
 243. Giraux, P., Sirigu, A., Schneider, F., Dubernard, J.M. (2001) Cortical reorganization in motor cortex after graft of both hands. *Nat Neurosci* 4, 691-2.
 244. Glendenning, K.K., Hutson, K.A. (1998) Lack of topography in the ventral nucleus of the lateral lemniscus. *Microsc Res Tech* 41, 298-312.
 245. Globus, A. (1975) Brain morphology as a function of presynaptic morphology and activity. In: Riesen (eds.), *The Developmental Neuropsychology of Sensory Deprivation*. Academic, New York, 9-91.
 246. Godey, B., Schwartz, D., de Graaf, J.B., Chauvel, P., Liegeois-Chauvel, C. (2001) Neuromagnetic source localization of auditory evoked fields and intracerebral evoked potentials: a comparison of data in the same patients. *Clin Neurophysiol* 112, 1850-9.
 247. Goldberg, J.M., Brown, P.B. (1968) Functional organization of the dog superior olivary complex: an anatomical and electrophysiological study. *J Neurophysiol* 31, 639-56.
 248. Goldstein, B.E. (1984) *Sensation and perception*. Belmont, CA: Wadsworth.
 249. Goldstein, J., Baer, T., Kiang, N.Y-S (1971) A theoretical treatment of latency, group delay and tuning characteristics for auditory nerve responses to clicks and tones. In: Sachs, M.B. (ed.), *The Physiology of the Auditory System*, National Educational Consultants, Baltimore, pp. 133-141.
 250. Goodman, C.S., Shatz, C.J. (1993) Developmental mechanisms that generate precise patterns of neuronal connectivity. *Cell* 72 Suppl, 77-98.
 251. Gordon, K.A., Papsin, B.C., Harrison, R.V. (2002) Auditory brain stem and midbrain development after cochlear implantation in children. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 189, 32-7.
 252. Gordon, K.A., Papsin, B.C., Harrison, R.V. (2003) Activity-dependent developmental plasticity of the auditory brain stem in children who use cochlear implants. *Ear Hear* 24, 485-500.
 253. Gordon, K.A., Papsin, B.C., Harrison, R.V. (2004) Toward a battery of behavioral and objective measures to achieve optimal cochlear implant stimulation levels in children. *Ear Hear* 25, 447-63.
 254. Gordon, K.A., Papsin, B.C., Harrison, R.V. (2006) An evoked potential study of the developmental time course of the auditory nerve and brainstem in children using cochlear implants. *Audiol Neurootol* 11, 7-23.
 255. Gordon, K.A., Tanaka, S., Papsin, B.C. (2005) Atypical cortical responses underlie poor speech perception in children using cochlear implants. *Neuroreport* 16, 2041-5.
 256. Gorga, M.P., Kaminski, J.R., Beauchaine, K.A., Jesteadt, W. (1988) Auditory brainstem responses to tone bursts in normally hearing subjects. *J. Speech Hear. Res.*, 31 (1) 87-97.
 257. Gravel, J., Kurtzberg, D., Stapells, D.R., Vaughan, H.G., Wallace, I.F. (1989) Case studies. *Semin Hear* 10:272-287.
 258. Gravel, J.S., Stapells, D.R. (1993) Behavioral, electrophysiologic, and otoacoustic measures from a child with auditory processing dysfunction: case report. *J Am Acad Audiol* 4, 412-9.
 259. Gray, R.F., Quinn, S.J., Court, I., Vanat, Z., Baguley, D.M. (1995) Patient performance over eighteen months with the Ineraid intracochlear implant. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 166, 275-7.
 260. Greenberg, S. (1980) Temporal neural coding of pitch and vowel quality, *UCLA Working Papers in Phonetics*, Vol. 52 (PhD Thesis, UCLA).
 261. Greenberg, S. (1997) The significance of the cochlear traveling wave for theories of frequency analysis and pitch. In: Lewis, E.R., Steele, C. and Lyon, R. (eds.) *Diversity in Auditory Mechanics*,

World Scientific, Singapore.

262. Greenberg, S., Poeppel, D., Roberts, T. (1998) A space-time theory of pitch and timbre based on cortical expansion of the cochlear traveling wave delay. *Psychophysical and Physiological Advances in Hearing*. A. Palmer, Q. Summerfield, A. Rees, R. Meddis (eds.) London: Whurr Publishers, pp. 293-300.
263. Greenwood, D.D. (1990) A cochlear frequency-position function for several species--29 years later. *J Acoust Soc Am* 87, 2592-605.
264. Groenen, P., Snik, A., van den Broek, P. (1996a) On the clinical relevance of mismatch negativity: results from subjects with normal hearing and cochlear implant users. *Audiol Neurootol* 1, 112-24.
265. Groenen, P., Snik, A., van den Broek, P. (1997) Electrically evoked auditory middle latency responses versus perception abilities in cochlear implant users. *Audiology* 36, 83-97.
266. Groenen, P.A., Makhdoum, M., van den Brink, J.L., Stollman, M.H., Snik, A.F., van den Broek, P. (1996b) The relation between electric auditory brain stem and cognitive responses and speech perception in cochlear implant users. *Acta Otolaryngol* 116, 785-90.
267. Gstoeitner, W.K., Hamzavi, J., Baumgartner, W.D. (1998) Speech discrimination scores of postlingually deaf adults implanted with the Combi 40 cochlear implant. *Acta Otolaryngol* 118, 640-5.
268. Guinan J.J. JR, Norris B.E., Guinan S.S. (1972) Single auditory units in the superior olivary complex. II. Locations of unit categories and tonotopic organization. *Int. J. Neurosci.* 4:147-166.
269. Guiraud, J., Gallego, S., Arnold, L., Boyle, P., Truy, E., Collet, L. (2006) Effects of auditory pathway anatomy and deafness characteristics? (1): On electrically evoked auditory brainstem responses. *Hearing Research*. In press.
270. Gulley, R.L., Wenthold, R.J., Neises, G.R. (1978) Changes in the synapses of spiral ganglion cells in the rostral anteroventral cochlear nucleus of the waltzing guinea pig following hair cell loss. *Brain Res* 158, 279-94.
271. Gyo, K., Yanagihara, N. (1980) Electrically and acoustically evoked brain stem responses in guinea pig. *Acta Otolaryngol* 90, 25-31.
272. Hackett, T.A., Preuss, T.M., Kaas, J.H. (2001) Architectonic identification of the core region in auditory cortex of macaques, chimpanzees, and humans. *J Comp Neurol* 441, 197-222.
273. Hall J.W. (1992) *Handbook of auditory evoked responses*. Allyn and Bacon, Boston.
274. Hall, D.A., Johnsrude, I.S., Haggard, M.P., Palmer, A.R., Akeroyd, M.A., Summerfield, A.Q. (2002) Spectral and temporal processing in human auditory cortex. *Cereb Cortex* 12, 140-9.
275. Hall, R.D. (1990) Estimation of surviving spiral ganglion cells in the deaf rat using the electrically evoked auditory brainstem response. *Hear Res* 45, 123-36.
276. Han, D.M., Chen, X.Q., Zhao, X.T., Kong, Y., Li, Y.X., Liu, S., Liu, B., Mo, L.Y. (2005) Comparisons between neural response imaging thresholds, electrically evoked auditory reflex thresholds and most comfortable loudness levels in CII bionic ear users with HiResolution sound processing strategies. *Acta Otolaryngol* 125, 732-5.
277. Hanekom, J.J., Shannon, R.V. (1998) Gap detection as a measure of electrode interaction in cochlear implants. *J Acoust Soc Am* 104, 2372-84.
278. Hanekom, T. (2001) Three-dimensional spiraling finite element model of the electrically stimulated cochlea. *Ear Hear* 22, 300-15.
279. Hardie, N., Shepherd, R. (1999) Sensorineural hearing loss during development: morphological and physiological response of the cochlea and auditory brainstem. *Hearing Research*, 128, 147-165.
280. Hardie, N.A. (1998) The consequences of deafness and chronic intracochlear electrical stimulation on the central auditory pathways. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 25, 303-9.
281. Hardie, N.A., Martsi-McClintock, A., Aitkin, L.M., Shepherd, R.K. (1998) Neonatal sensorineural hearing loss affects synaptic density in the auditory midbrain. *Neuroreport* 9, 2019-22.
282. Hari R (1990) Magnetic evoked fields of the human brain: basic principles and applications. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 41:3-12.
283. Hari, R., Aittoniemi, K., Jarvinen, M.L., Katila, T., Varpula, T. (1980) Auditory evoked transient and sustained magnetic fields of the human brain. Localization of neural generators. *Exp Brain Res* 40,

284. Hari, R., Kaila, K., Katila, T., Tuomisto, T., Varpula, T. (1982) Interstimulus interval dependence of the auditory vertex response and its magnetic counterpart: implications for their neural generation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 54, 561-9.
285. Hari, R., Makela, J.P. (1986) Neuromagnetic responses to frequency modulation of a continuous tone. *Acta Otolaryngol Suppl* 432, 26-32.
286. Hari, R., Pelizzone, M., Makela, J.P., Hallstrom, J., Huttunen, J., Knuutila, J. (1988) Neuromagnetic responses from a deaf subject to stimuli presented through a multichannel cochlear prosthesis. *Ear Hear* 9, 148-52.
287. Harris, D.M., Dallos, P. (1979) Forward masking of auditory nerve fiber responses. *J Neurophysiol* 42, 1083-1107.
288. Harris, D.M., Dallos, P. (1984) Ontogenetic changes in frequency mapping of a mammalian ear. *Science* 225, 741-3.
289. Harris, K.M., Kater, S.B. (1994) Dendritic spines: cellular specializations imparting both stability and flexibility to synaptic function. *Annu Rev Neurosci* 17:341-371.
290. Harrison, R.V., Gordon, D.C., Nagasawa, A., Stanton, S., Ibrahim, D., Mount, R.J. (1993c) Auditory evoked potentials in cats with neonatal high frequency hearing loss. Evidence of abnormal frequency representation in the midbrain. *Acta Otolaryngol* 113, 31-8.
291. Harrison, R.V., Ibrahim, D., Mount, R.J. (1998) Plasticity of tonotopic maps in auditory midbrain following partial cochlear damage in the developing chinchilla. *Exp Brain Res* 123, 449-60.
292. Harrison, R.V., Nagasawa, A., Smith, D.W., Stanton, S., Mount, R.J. (1991) Reorganization of auditory cortex after neonatal high frequency cochlear hearing loss. *Hear Res* 54, 11-9.
293. Harrison, R.V., Smith, D.W., Nagasawa, A., Stanton, S., Mount, R.J. (1992) Developmental plasticity of auditory cortex in cochlear hearing loss: physiological and psychophysical findings. In: Cazals, Y., Horner, K., Demany, L. (Eds.), *Auditory Physiology and Perception*. Pergamon, Oxford, pp. 625-633.
294. Harrison, R.V., Stanton, S.G., Ibrahim, D., Nagasawa, A., Mount, R.J. (1993b) Neonatal cochlear hearing loss results in developmental abnormalities of the central auditory pathways. *Acta Otolaryngol* 113, 296-302.
295. Harrison, R.V., Stanton, S.G., Nagasawa, A., Ibrahim, D., Mount, R.J. (1993a) The effects of long-term cochlear hearing loss on the functional organization of central auditory pathways. *J Otolaryngol* 22, 4-11.
296. Hartmann, R., Shepherd, R.K., Heid, S., Klinke, R. (1997) Response of the primary auditory cortex to electrical stimulation of the auditory nerve in the congenitally deaf white cat. *Hear Res* 112, 115-33.
297. Hartshorn, D.O., Miller, J.M., Altschuler, R.A. (1991) Protective effect of electrical stimulation in the deafened guinea pig cochlea. *Otolaryngol Head Neck Surg* 104, 311-9.
298. Hashisaki, G.T., Rubel, E.W. (1989) Effects of unilateral cochlea removal on anteroventral cochlear nucleus neurons in developing gerbils. *J Comp Neurol* 283, 5-73.
299. Hassanzadeh, S., Farhadi, M., Daneshi, A., Emamdjomeh, H. (2002) The effects of age on auditory speech perception development in cochlear-implanted prelingually deaf children. *Otolaryngol Head Neck Surg* 126, 524-7.
300. Hefner, H.E., Heffner, R.S. (1986) Effect of unilateral and bilateral auditory cortex lesions on the discrimination of vocalizations by Japanese macaques. *J Neurophysiol* 56, 683-701.
301. Heid, S., Hartmann, R., Klinke, R. (1998) A model for prelingual deafness, the congenitally deaf white cat--population statistics and degenerative changes. *Hear Res* 115, 101-12.
302. Heil, P., Rajan, R., Irvine, D.R. (1994) Topographic representation of tone intensity along the isofrequency axis of cat primary auditory cortex. *Hear Res* 76, 188-202.
303. Hellman, R.P. (1978) Dependence of loudness growth on skirts of excitation patterns. *J Acoust Soc Am* 63, 1114-9.
304. Hellman, R.P. (1994) Relation between the growth of loudness and high-frequency excitation. *J Acoust Soc Am* 96, 2655-63.
305. Hellman, W.S., Hellman, R.P. (1990) Intensity discrimination as the driving force for loudness. Application to pure tones in quiet. *J Acoust Soc Am* 87, 1255-65.

306. Hendry, S.H., Jones, E.G. (1988) Activity-dependent regulation of GABA expression in the visual cortex of adult monkeys. *Neuron* 1, 701-12.
307. Henry, B.A., McKay, C.M., McDermott, H.J., Clark, G.M. (2000) The relationship between speech perception and electrode discrimination in cochlear implantees. *J Acoust Soc Am* 108, 1269-80.
308. Henshall, K.R., McKay, C.M. (2001) Optimizing electrode and filter selection in cochlear implant speech processor maps. *J Am Acad Audiol* 12, 478-89.
309. Hermann, B., Thornton, A. (1990) Electrically- evoked auditory brainstem responses in cochlear implant patients [Abstract]. *The Second International Cochlear Implant Symposium* (pp. 57). Iowa City, IA.
310. Herzog, H., Lamprecht, A., Kuhn, A., Roden, W., Vosteen, K.H., Feinendegen, L.E. (1991) Cortical activation in profoundly deaf patients during cochlear implant stimulation demonstrated by H2(15)O PET. *J Comput Assist Tomogr* 15, 369-75.
311. Hinojosa, R., Marion, M. (1983) Histopathology of profound sensorineural deafness. *Ann N Y Acad Sci* 405, 459-84.
312. Hinojosa, R., Seligsohn, R., Lerner, S.A. (1985) Ganglion cell counts in the cochleae of patients with normal audiograms. *Acta Otolaryngol.*, 99 (1-2) 8-13.
313. Hirata, Y., Kuriki, S., Pantev, C. (1999) Musicians with absolute pitch show distinct neural activities in the auditory cortex. *Neuroreport* 10, 999-1002.
314. Hochmair-Desoyer, I.J., Hochmair, E.S., Burian, K., Stiglbanner, H.K. (1983) Percepts from the Vienna cochlear prosthesis. *Ann N Y Acad Sci* 405, 295-306.
315. Hochmair-Desoyer, I.J., Hochmair, E.S., Fischer, R.E., Burian, K. (1980) Cochlear prostheses in use: recent speech comprehension results. *Arch Otorhinolaryngol* 229, 81-98.
316. Hofmann, E., Preibisch, C., Knaus, C., Muller, J., Kremser, C., Teissl, C. (1999) Noninvasive direct stimulation of the cochlear nerve for functional MR imaging of the auditory cortex. *AJNR Am J Neuroradiol* 20, 1970-2.
317. Holden, L.K., Skinner, M.W., Holden, T.A., Demorest, M.E. (2002) Effects of stimulation rate with the Nucleus 24 ACE speech coding strategy. *Ear Hear* 23, 463-76.
318. House, W.F., Berliner, K.I. (1982) The cochlear implant. *Otolaryngol Clin North Am* 15, 917-23.
319. Hsu, W.C., Campos-Torres, A., Portier, F., Lecain, E., Van Den Abbeele, T., De Waele, C., Tran Ba Huy, P. (2001) Cochlear electrical stimulation: influence of age of implantation on Fos immunocytochemical reactions in inferior colliculi and dorsal cochlear nuclei of the rat. *J Comp Neurol* 438, 226-38.
320. Huang, C.M., Fex, J. (1986) Tonotopic organization in the inferior colliculus of the rat demonstrated with the 2-deoxyglucose method. *Exp Brain Res* 61, 506-12.
321. Hubel, H.D. (1995) *Eye, Brain, and Vision* (Scientific American Library, NY).
322. Huffman, R.F., Henson, O.W., Jr. (1990) The descending auditory pathway and acousticomotor systems: connections with the inferior colliculus. *Brain Res Brain Res Rev* 15, 295-323.
323. Hughes, M.L., Abbas, P.J. (2006a) Electrophysiologic channel interaction, electrode pitch ranking, and behavioral threshold in straight versus perimodiolar cochlear implant electrode arrays. *J Acoust Soc Am* 119, 1538-47.
324. Hughes, M.L., Abbas, P.J. (2006b) The relation between electrophysiologic channel interaction and electrode pitch ranking in cochlear implant recipients. *J Acoust Soc Am* 119, 1527-37.
325. Hughes, M.L., Abbas, P.J., Brown, C.J., Gantz, B.J. (2000) Using electrically evoked compound action potential thresholds to facilitate creating MAPs for children with the Nucleus CI24M. *Adv Otorhinolaryngol* 57, 260-5.
326. Huottilainen, M., Tiitinen, H., Lavikainen, J., Ilmoniemi, R.J., Pekkonen, E., Sinkkonen, J., Laine, P., Naatanen, R. (1995) Sustained fields of tones and glides reflect tonotopy of the auditory cortex. *Neuroreport* 6, 841-4.
327. Hurley, R.M. (1999) Onset of auditory deprivation. *J Am Acad Audiol* 10, 529-34.
328. Huttenlocher, P.R. (1979) Synaptic density in human frontal cortex - developmental changes and effects of aging. *Brain Res* 163, 195-205.
329. Huttenlocher, P.R., Dabholkar, A.S. (1997) Regional differences in synaptogenesis in human cerebral

- cortex. *J Comp Neurol* 387, 167-78.
330. Hyson, R.L., Rubel, E.W. (1989) Transneuronal regulation of protein synthesis in the brain-stem auditory system of the chick requires synaptic activation. *J Neurosci* 9, 2835-45.
 331. Imig, T.J., Morel, A. (1985a) Tonotopic organization in lateral part of posterior group of thalamic nuclei in the cat. *J Neurophysiol* 53, 836-51.
 332. Imig, T.J., Morel, A. (1985b) Tonotopic organization in ventral nucleus of medial geniculate body in the cat. *J Neurophysiol* 53, 309-40.
 333. Imig, T.J., Ruggero, M.A., Kitzes, L.M., Javel, E., Brugge, J.F. (1977) Organization of auditory cortex in the owl monkey (*Aotus trivirgatus*). *J Comp Neurol* 171, 111-28.
 334. Irvine D.R.F. (1992) Physiology of the auditory brainstem. In: Popper A, Fay R (eds): *The Mammalian Auditory Pathway: Neurophysiology*. New York: Springer-Verlag, pp 153–231.
 335. Irvine, D.R. (1986) *The Auditory Brainstem : A review of the Structure and function of auditory Brainstem Processing Mechanisms*. Berlin, New York: Springer-Verlag.
 336. Irvine, D.R. (2000) Injury- and use-related plasticity in the adult auditory system. *J Commun Disord* 33:293-311; quiz 311-292.
 337. Irvine, D.R., Rajan, R. (1995) Plasticity in the mature auditory system. In: Manley GA, Klump GM, Köppl C, Fastl C, Oeckinghaus H, editors. *Advances in hearing research*. Singapore: World Scientific, p. 3–23.
 338. Irvine, D.R., Rajan, R., McDermott, H.J. (2000) Injury-induced reorganization in adult auditory cortex and its perceptual consequences. *Hear Res* 147, 188-99.
 339. Ito, J., Sakakibara, J., Honjo, I., Iwasaki, Y., Yonekura, Y. (1990) Positron emission tomographic study of auditory sensation in a patient with a cochlear implant. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 116, 1437-9.
 340. Ito, J., Sakakibara, J., Iwasaki, Y., Yonekura, Y. (1993) Positron emission tomography of auditory sensation in deaf patients and patients with cochlear implants. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 102, 797-801.
 341. Ito, K., Momose, T., Oku, S., Ishimoto, S., Yamasoba, T., Sugawara, M., Kaga, K. (2004) Cortical activation shortly after cochlear implantation. *Audiol Neurootol* 9, 282-93.
 342. Jacobs, K.M., Donoghue, J.P. (1991) Reshaping the cortical motor map by unmasking latent intracortical connections. *Science* 251, 944-7.
 343. Jacobson, G.P., Lombardi, D.M., Gibbens, N.D., Ahmad, B.K., Newman, C.W. (1992) The effects of stimulus frequency and recording site on the amplitude and latency of multichannel cortical auditory evoked potential (CAEP) component N1. *Ear Hear* 13, 300-6.
 344. Jamieson, D.G., Morosan, D.E. (1986) Training non-native speech contrasts in adults: acquisition of the English /delta/-/theta/ contrast by francophones. *Percept Psychophys* 40, 205-15.
 345. Jamieson, D.G., Morosan, D.E. (1989) Training new, nonnative speech contrasts: a comparison of the prototype and perceptual fading techniques. *Can J Psychol* 43, 88-96.
 346. Javel, E., Shepherd, R.K. (2000) Electrical stimulation of the auditory nerve. III. Response initiation sites and temporal fine structure. *Hear Res* 140, 45-76.
 347. Jean-Baptiste, M., Morest, D.K. (1975) Transneuronal changes of synaptic endings and nuclear chromatin in the trapezoid body following cochlear ablations in cats. *J Comp Neurol*, 162:111-134.
 348. Jewett, D.L. (1970) Volume-conducted potentials in response to auditory stimuli as detected by averaging in the cat. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 28, 609-18.
 349. Jewett, D.L., Williston, J.S. (1971) Auditory-evoked far fields averaged from the scalp of humans. *Brain* 94, 681-96.
 350. Johnson, R., Jr. (1989) Developmental evidence for modality-dependent P300 generators: a normative study. *Psychophysiology* 26, 651-67.
 351. Johnsson, L-G. (197) Sequence of degeneration of Corti's Organ and its first-order neurones. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.*, 83, 294-303.
 352. Jones, E.G. (1993) GABAergic neurons and their role in cortical plasticity in primates. *Cereb Cortex* 3, 361-72.
 353. Jyung, R.W., Miller, J.M., Cannon, S.C. (1989) Evaluation of eighth nerve integrity by the electrically

- evoked middle latency response. *Otolaryngology Head and Neck Surgery*, 101, 670-682.
354. Kaas, J.H. (1991) Plasticity of sensory and motor maps in adult mammals. *Annu Rev Neurosci* 14, 137-67.
 355. Kaas, J.H., Hackett, T.A. (2000) Subdivisions of auditory cortex and processing streams in primates. *Proc Natl Acad Sci U S A* 97, 11793-9.
 356. Kaga, K., Kodera, K., Hirota, E., Tsuzuku, T. (1991) P300 response to tones and speech sounds after cochlear implant: a case report. *Laryngoscope* 101, 905-7.
 357. Kaltenbach, J.A., Czaja, J.M., Kaplan, C.R. (1992) Changes in the tonotopic map of the dorsal cochlear nucleus following induction of cochlear lesions by exposure to intense sound. *Hear Res* 59, 213-23.
 358. Kaltenbach, J.A., Saunders, J.C. (1987) Spectral and temporal response patterns of single units in the chinchilla dorsal cochlear nucleus. *Exp Neurol* 96, 406-19.
 359. Kawano, A., Seldon, H.L., Clark, G.M., Ramsden, R.T., Raine, C.H. (1998) Intracochlear factors contributing to psychophysical percepts following cochlear implantation. *Acta Otolaryngol* 118, 313-26.
 360. Kelly, A.S., Purdy, S.C., Thorne, P.R. (2005) Electrophysiological and speech perception measures of auditory processing in experienced adult cochlear implant users. *Clin Neurophysiol* 116, 1235-46.
 361. Kelly, J.B., Liscum, A., van Adel, B., Ito, M. (1998) Projections from the superior olive and lateral lemniscus to tonotopic regions of the rat's inferior colliculus. *Hear Res* 116, 43-54.
 362. Kemp, D.T. (1978) Stimulated acoustic emissions from within the human auditory system. *J Acoust Soc Am* 64, 1386-91.
 363. Ketten, D.R., Skinner, M.W., Wang, G., Vannier, M.W., Gates, G.A., Neely, J.G. (1998) In vivo measures of cochlear length and insertion depth of nucleus cochlear implant electrode arrays. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 175, 1-16.
 364. Kiang, N.Y. (1965) Discharge patterns of single fibers in the cat's auditory nerve. Cambridge, Mass.: MIT Press.
 365. Kiang, N.Y., Liberman, M.C., Levine, R.A. (1976) Auditory-nerve activity in cats exposed to ototoxic drugs and high-intensity sounds. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 85, 752-68.
 366. Kiang, N.Y., Moxon, E.C. (1972) Physiological considerations in artificial stimulation of the inner ear. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 81, 714-30.
 367. Kiang, N.Y., Moxon, E.C., Levine, R.A. (1970) Auditory-nerve activity in cats with normal and abnormal cochleas. In: *Sensorineural hearing loss*. Ciba Found Symp, 241-73.
 368. Kiang, N.Y., Pfeiffer, R.R., Warr, W.B., Backus, A.S. (1965) Stimulus coding in the cochlear nucleus. *Trans Am Otol Soc* 53, 35-58.
 369. Kileny, P.R. (1991) Use of electrophysiologic measures in the management of children with cochlear implants: brainstem, middle latency, and cognitive (P300) responses. *Am J Otol* 12 Suppl, 37-42; discussion 43-7.
 370. Kileny, P.R., Boerst, A., Zwolan, T. (1997) Cognitive evoked potentials to speech and tonal stimuli in children with implants. *Otolaryngol Head Neck Surg* 117, 161-9.
 371. Kileny, P.R., Meiteles, L.Z., Zwolan, T.A., Telian, S.A. (1995) Cochlear implant device failure: diagnosis and management. *Am J Otol* 16, 164-71.
 372. Kileny, P.R., Zwolan, T.A., Telian, S.A., Boerst, A. (1998) Performance with the 20 + 2L lateral wall cochlear implant. *Am J Otol* 19, 313-9.
 373. Kileny, P.R., Zwolan, T.A., Zimmerman-Phillips, S., Telian, S.A. (1994) Electrically evoked auditory brain-stem response in pediatric patients with cochlear implants. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 120, 1083-90.
 374. Kilgard, M.P., Merzenich, M.M. (1998) Plasticity of temporal information processing in the primary auditory cortex. *Nat Neurosci* 1, 727-31.
 375. Kimura, D. (1967) "Functional Asymmetry of the Brain in Dichotic Listening." *Cortex* 3: 163-178.
 376. Kitzes, L.M. (1984) Some physiological consequences of neonatal cochlear destruction in the inferior colliculus of the gerbil, *Meriones unguiculatus*. *Brain Res* 306, 171-8.
 377. Kitzes, L.M., Hollrigel, G.S. (1996) Response properties of units in the posterior auditory field

- deprived of input from the ipsilateral primary auditory cortex. *Hear Res* 100, 120-30.
378. Kitzes, L.M., Kageyama, G.H., Semple, M.N., Kil, J. (1995) Development of ectopic projections from the ventral cochlear nucleus to the superior olivary complex induced by neonatal ablation of the contralateral cochlea. *J Comp Neurol* 353, 341-63.
 379. Kitzes, L.M., Semple, M.N. (1985) Single-unit responses in the inferior colliculus: effects of neonatal unilateral cochlear ablation. *J Neurophysiol* 53, 1483-500.
 380. Klee, T.M., Davis-Dansky, E. (1986) A comparison of unilaterally hearing-impaired children and normal-hearing children on a battery of standardized language tests. *Ear Hear* 7, 27-37.
 381. Klinke, R., Hartmann, R., Heid, S., Tillein, J., Kral, A. (2001) Plastic changes in the auditory cortex of congenitally deaf cats following cochlear implantation. *Audiol Neurootol* 6, 203-6.
 382. Klinke, R., Kral, A., Heid, S., Tillein, J., Hartmann, R. (1999) Recruitment of the auditory cortex in congenitally deaf cats by long-term cochlear electrostimulation. *Science* 285, 1729-33.
 383. Knight, R.T., Hillyard, S.A., Woods, D.L., Neville, H.J. (1980) The effects of frontal and temporal-parietal lesions on the auditory evoked potential in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 50, 112-24.
 384. Knudsen, E.I., Knudsen, P.F., Esterly, S.D. (1984) A critical period for the recovery of sound localization accuracy following monaural occlusion in the barn owl. *J Neurosci* 4, 1012-20.
 385. Koch, D.B., Osberger, M.J., Segel, P., Kessler, D. (2004) HiResolution and conventional sound processing in the HiResolution bionic ear: using appropriate outcome measures to assess speech recognition ability. *Audiol Neurootol* 9, 214-23.
 386. Kohonen, A. (1965) Effect of some ototoxic drugs upon the pattern and innervation of cochlear sensory cells in the guinea pig. *Acta Otolaryngol Suppl*, Suppl 208:1-70.
 387. Komiya, H., Eggermont, J.J. (2000) Spontaneous firing activity of cortical neurons in adult cats with reorganized tonotopic map following pure-tone trauma. *Acta Otolaryngol* 120, 750-6.
 388. Korczak, P.A., Kurtzberg, D., Stapells, D.R. (2005) Effects of sensorineural hearing loss and personal hearing AIDS on cortical event-related potential and behavioral measures of speech-sound processing. *Ear Hear* 26, 165-85.
 389. Kosaki, H., Hashikawa, T., He, J., Jones, E.G. (1997) Tonotopic organization of auditory cortical fields delineated by parvalbumin immunoreactivity in macaque monkeys. *J Comp Neurol* 386, 304-16.
 390. Kotak, V.C., Sanes, D.H. (1997) Deafferentation weakens excitatory synapses in the developing central auditory system. *Eur J Neurosci* 9, 2340-7.
 391. Kral, A., Hartmann, R., Mortazavi, D., Klinke, R. (1998) Spatial resolution of cochlear implants: the electrical field and excitation of auditory afferents. *Hear Res* 121, 11-28.
 392. Kral, A., Hartmann, R., Tillein, J., Heid, S., Klinke, R. (2000) Congenital auditory deprivation reduces synaptic activity within the auditory cortex in a layer-specific manner. *Cereb Cortex* 10, 714-26.
 393. Kral, A., Hartmann, R., Tillein, J., Heid, S., Klinke, R. (2001) Delayed maturation and sensitive periods in the auditory cortex. *Audiol Neurootol* 6, 346-62.
 394. Kral, A., Hartmann, R., Tillein, J., Heid, S., Klinke, R. (2002) Hearing after congenital deafness: central auditory plasticity and sensory deprivation. *Cereb Cortex* 12, 797-807.
 395. Kral, A., Schroder, J.H., Klinke, R., Engel, A.K. (2003) Absence of cross-modal reorganization in the primary auditory cortex of congenitally deaf cats. *Exp Brain Res* 153, 605-13.
 396. Kral, A., Tillein, J. (2006) Brain plasticity under cochlear implant stimulation. *Adv Otorhinolaryngol* 64, 89-108.
 397. Kral, A., Tillein, J., Heid, S., Hartmann, R., Klinke, R. (2005) Postnatal cortical development in congenital auditory deprivation. *Cereb Cortex* 15, 552-62.
 398. Kraus, N., McGee, T. (1992) Electrophysiology of the human auditory system. In: A.N. Popper & R.R. Fay (Eds), *The Mammalian Auditory Pathway: Neurophysiology*. New York: Springer-Verlag.
 399. Kraus, N., McGee, T., Carrell, T.D., Sharma, A. (1995) Neurophysiologic bases of speech discrimination. *Ear Hear* 16, 19-37.
 400. Kraus, N., McGee, T., Ferre, J., Hoeppepner, J.A., Carrell, T., Sharma, A., Nicol, T. (1993a) Mismatch

- negativity in the neurophysiologic/behavioral evaluation of auditory processing deficits: a case study. *Ear Hear* 14, 223-34.
401. Kraus, N., McGee, T., Littman, T., Nicol, T., King, C. (1994) Nonprimary auditory thalamic representation of acoustic change. *J Neurophysiol* 72, 1270-7.
 402. Kraus, N., McGee, T.J., Carrell, T.D., Zecker, S.G., Nicol, T.G., Koch, D.B. (1996) Auditory neurophysiologic responses and discrimination deficits in children with learning problems. *Science* 273, 971-3.
 403. Kraus, N., McGee, T.J., Koch, D.B. (1998) Speech sound representation, perception, and plasticity: a neurophysiologic perspective. *Audiol Neurootol* 3, 168-82.
 404. Kraus, N., Micco, A.G., Koch, D.B., McGee, T., Carrell, T., Sharma, A., Wiet, R.J., Weingarten, C.Z. (1993b) The mismatch negativity cortical evoked potential elicited by speech in cochlear-implant users. *Hear Res* 65, 118-24.
 405. Kraus, N., Smith, D.I., Reed, N.L., Stein, L.K., Cartee, C. (1985) Auditory middle latency responses in children: effects of age and diagnostic category. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 62, 343-51.
 406. Kreft, H.A., Donaldson, G.S., Nelson, D.A. (2004) Effects of pulse rate and electrode array design on intensity discrimination in cochlear implant users. *J Acoust Soc Am* 116, 2258-68.
 407. Krenning, J., Hughes, L.F., Caspary, D.M., Helfert, R.H. (1998) Age-related glycine receptor subunit changes in the cochlear nucleus of Fischer-344 rats. *Laryngoscope* 108, 26-31.
 408. Krubitzer, L.A., Kaas, J.H. (1989) Cortical integration of parallel pathways in the visual system of primates. *Brain Res* 478, 161-5.
 409. Kubo, T., Yamamoto, K., Iwaki, T., Matsukawa, M., Doi, K., Tamura, M. (2001) Significance of auditory evoked responses (EABR and P300) in cochlear implant subjects. *Acta Otolaryngol* 121, 257-61.
 410. Kuhl, P.K. (2004) Early language acquisition: cracking the speech code. *Nat Rev Neurosci* 5, 831-43.
 411. Kuhl, P.K., Andruski, J.E., Chistovich, I.A., Chistovich, L.A., Kozhevnikova, E.V., Ryskina, V.L., Stolyarova, E.I., Sundberg, U., Lacerda, F. (1997) Cross-language analysis of phonetic units in language addressed to infants. *Science* 277, 684-6.
 412. Kuk, F.K., Tyler, R.S., Gantz, B.J., Bertschy, M. (1990) Intensity operating range measures as predictors of word-recognition ability in cochlear implant subjects. *Scand Audiol* 19, 139-45.
 413. Kulesza, R.J., Jr., Spirou, G.A., Berrebi, A.S. (2003) Physiological response properties of neurons in the superior paraolivary nucleus of the rat. *J Neurophysiol* 89, 2299-312.
 414. Kuriki, S., Murase, M. (1989) Neuromagnetic study of the auditory responses in right and left hemispheres of the human brain evoked by pure tones and speech sounds. *Exp Brain Res* 77, 127-34.
 415. Kurtzberg, D., Vaughan, H.G., Jr., Kreuzer, J.A., Fliegler, K.Z. (1995) Developmental studies and clinical application of mismatch negativity: problems and prospects. *Ear Hear* 16, 105-17.
 416. Kushnerenko, E., Ceponiene, R., Balan, P., Fellman, V., Huotilaine, M., Naatane, R. (2002) Maturation of the auditory event-related potentials during the first year of life. *Neuroreport* 13, 47-51.
 417. Kwon, B.J., van den Honert, C. (2006) Effect of electrode configuration on psychophysical forward masking in cochlear implant listeners. *J Acoust Soc Am* 119, 2994-3002.
 418. Lafon, J.C., 1964. Le test phonétique et la mesure de l'audition. In : Eindhoven (Eds.), Centrex.
 419. Lai, W.K., Dillier, N. (2000) A simple two-component model of the electrically evoked compound action potential in the human cochlea. *Audiol Neurootol* 5, 333-45.
 420. Larsen, J.P., Odegaard, H., Grude, T.H., Høien, T. (1989) Magnetic resonance imaging--a method of studying the size and asymmetry of the planum temporale. *Acta Neurol Scand* 80, 438-43.
 421. Lauter, J.L., Herscovitch, P., Formby, C., Raichle, M.E. (1985) Tonotopic organization in human auditory cortex revealed by positron emission tomography. *Hear Res* 20, 199-205.
 422. Lazeyras, F., Boex, C., Sigrist, A., Seghier, M.L., Cosendai, G., Terrier, F., Pelizzone, M. (2002) Functional MRI of auditory cortex activated by multisite electrical stimulation of the cochlea. *Neuroimage* 17, 1010-7.
 423. Leake, P.A., Hradek, G.T. (1988) Cochlear pathology of long term neomycin induced deafness in cats. *Hear Res* 33, 11-33.
 424. Leake, P.A., Hradek, G.T., Rebscher, S.J., Snyder, R.L. (1991) Chronic intracochlear electrical

- stimulation induces selective survival of spiral ganglion neurons in neonatally deafened cats. *Hear Res* 54, 251-71.
425. Leake, P.A., Hradek, G.T., Snyder, R.L. (1999) Chronic electrical stimulation by a cochlear implant promotes survival of spiral ganglion neurons after neonatal deafness. *J Comp Neurol* 412, 543-62.
 426. Leake, P.A., Snyder, R.L. (1989) Topographic organization of the central projections of the spiral ganglion in cats. *J Comp Neurol* 281, 612-29.
 427. Leake, P.A., Snyder, R.L., Hradek, G.T., Rebscher, S.J. (1992) Chronic intracochlear electrical stimulation in neonatally deafened cats: effects of intensity and stimulating electrode location. *Hear Res* 64, 99-117.
 428. Leake, P.A., Snyder, R.L., Hradek, G.T., Rebscher, S.J. (1995) Consequences of chronic extracochlear electrical stimulation in neonatally deafened cats. *Hear Res* 82, 65-80.
 429. Leake, P.A., Snyder, R.L., Rebscher, S.J., Moore, C.M., Vollmer, M. (2000) Plasticity in central representations in the inferior colliculus induced by chronic single- vs. two-channel electrical stimulation by a cochlear implant after neonatal deafness. *Hear Res* 147, 221-41.
 430. Lee, C.C., Schreiner, C.E., Imaizumi, K., Winer, J.A. (2004) Tonotopic and heterotopic projection systems in physiologically defined auditory cortex. *Neuroscience* 128, 871-87.
 431. Lee, D.S., Lee, J.S., Oh, S.H., Kim, S.K., Kim, J.W., Chung, J.K., Lee, M.C., Kim, C.S. (2001) Cross-modal plasticity and cochlear implants. *Nature* 409, 149-50.
 432. Lee, J.S., Lee, D.S., Oh, S.H., Kim, C.S., Kim, J.W., Hwang, C.H., Koo, J., Kang, E., Chung, J.K., Lee, M.C. (2003) PET evidence of neuroplasticity in adult auditory cortex of postlingual deafness. *J Nucl Med* 44, 1435-9.
 433. Lee, K.Y., van Hasselt, C.A., Chiu, S.N., Cheung, D.M. (2002) Cantonese tone perception ability of cochlear implant children in comparison with normal-hearing children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 63, 137-47.
 434. Leeuw, A.R., Dreschler, W.A. (1994) Frequency-resolution measurements with notched noises for clinical purposes. *Ear Hear* 15, 240-55.
 435. Lehnhardt, E., Gnadeberg, D., Battmer, R.D., von Wallenberg, E. (1992) Experience with the cochlear miniature speech processor in adults and children together with a comparison of unipolar and bipolar modes. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 54, 308-13.
 436. Leipp, E. (1977) *La machine à écouter. Essai de psycho-acoustique.* Ed. Masson.
 437. Lenarz, T., Buchner, A., Tasche, C., Cristofoli, T., Lesinski-Schiedat, A., Wallenberg, E.V., Battmer, R.D., Busby, P.A., Frohne, C. (2002) The results in patients implanted with the nucleus double array cochlear implant: pitch discrimination and auditory performance. *Ear Hear* 23, 90S-101S.
 438. Lesperance, M.M., Helfert, R.H., Altschuler, R.A. (1995) Deafness induced cell size changes in rostral AVCN of the guinea pig. *Hear Res* 86, 77-81.
 439. Lewy, E.H., Kobrak, H. (1936) The neural projection of the cochlear spirals of primary acoustic centers. *Arch. Neurol. Psychiat.* 35:839-52.
 440. Li, L., Parkins, C.W., Webster, D.B. (1999) Does electrical stimulation of deaf cochleae prevent spiral ganglion degeneration? *Hear Res* 133, 27-39.
 441. Liberman, M.C. (1978) Auditory-nerve response from cats raised in a low-noise chamber. *J Acoust Soc Am* 63, 442-55.
 442. Liberman, M.C. (1982) The cochlear frequency map for the cat: labeling auditory-nerve fibers of known characteristic frequency. *J Acoust Soc Am* 72, 1441-9.
 443. Liberman, M.C., Oliver, M.E. (1984) Morphometry of intracellularly labeled neurons of the auditory nerve: correlations with functional properties. *J Comp Neurol* 223, 163-76.
 444. Licklider, J.C.R. (1954) Periodicity pitch and place pitch. *Journal of the acoustical society of America* (26): 945-987.
 445. Liegeois-Chauvel, C., Giraud, K., Badier, J.M., Marquis, P., Chauvel, P. (2001) Intracerebral evoked potentials in pitch perception reveal a functional asymmetry of the human auditory cortex. *Ann N Y Acad Sci* 930, 117-32.
 446. Liegeois-Chauvel, C., Musolino, A., Badier, J.M., Marquis, P., Chauvel, P. (1994) Evoked potentials recorded from the auditory cortex in man: evaluation and topography of the middle latency

- components. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 92, 204-14.
447. Liegeois-Chauvel, C., Musolino, A., Chauvel, P. (1991) Localization of the primary auditory area in man. *Brain* 114 (Pt 1A), 139-51.
448. Lim, H.H., Tong, Y.C., Clark, G.M. (1989) Forward masking patterns produced by intracochlear electrical stimulation of one and two electrode pairs in the human cochlea. *J Acoust Soc Am* 86, 971-80.
449. Lively, S.E., Pisoni, D.B., Yamada, R.A., Tohkura, Y., Yamada, T. (1994) Training Japanese listeners to identify English /r/ and /l/. III. Long-term retention of new phonetic categories. *J Acoust Soc Am* 96, 2076-87.
450. Lockwood, A.H., Salvi, R.J., Coad, M.L., Arnold, S.A., Wack, D.S., Murphy, B.W., Burkard, R.F. (1999) The functional anatomy of the normal human auditory system: responses to 0.5 and 4.0 kHz tones at varied intensities. *Cereb Cortex* 9, 65-76.
451. Loeb, G.E., White, M.W., Jenkins, W.M. (1983) Biophysical considerations in electrical stimulation of the auditory nervous system. *Ann N Y Acad Sci* 405, 123-36.
452. Loizou, P. (1998) "Mimicking the human ear", *IEEE Signal Processing Magazine*, 15(5), 101-130.
453. Loizou, P., Poroy, O. (1999) A parametric study of the CIS strategy. Conference on Implantable Auditory Prostheses, Asilomar, Monterey, CA.
454. Loizou, P.C., Dorman, M., Poroy, O., Spahr, T. (2000) Speech recognition by normal-hearing and cochlear implant listeners as a function of intensity resolution. *J Acoust Soc Am* 108, 2377-87.
455. Lonka, E., Kujala, T., Lehtokoski, A., Johansson, R., Rimmanen, S., Alho, K., Naatanen, R. (2004) Mismatch negativity brain response as an index of speech perception recovery in cochlear-implant recipients. *Audiol Neurootol* 9, 160-2.
456. Mäkelä, J.P., Ahonen A., Hämäläinen M., Hari R., Ilmoniemi R., Kajola M., Knuutila J., Lounasmaa O.V., McEvoy L., Salmelin R., et al (1993) Functional differences between auditory cortices of the two hemispheres revealed by whole-head neuromagnetic recordings. *Hum. Brain Mapping* 1:48-56.
457. Malmierca M.S., Merchán M., Bajo V.M., Bjaalie J.G. (1997) The ventral nucleus of the lateral lemniscus in cat is tonotopically organized. *Assoc. Res. Otolaryngol. Abstr.* 20:164.
458. Mason, S.M., Sheppard, S., Garnham, C.W., Lutman, M.E., O'Donoghue, G.M., Gibbin, K.P. (1993) Application of intraoperative recordings of electrically evoked ABRs in a paediatric cochlear programme. In: Deguine, F.B. (Eds.), *Cochlear Implants: New perspectives*. Karger, Basel, pp. 136-141.
459. Matsushima, J.I., Shepherd, R.K., Sheldon, H.L., Xu, S.A., Clark, G.M. (1991) Electrical stimulation of the auditory nerve in deaf kittens: effects on cochlear nucleus morphology. *Hear Res*, 56:133-142.
460. McCallum, WC, Curry, SH. (1980) The form and distribution of auditory evoked
461. McKay, C.M., McDermott, H.J. (1993) Perceptual performance of subjects with cochlear implants using the Spectral Maxima Sound Processor (SMSP) and the Mini Speech Processor (MSP). *Ear Hear* 14, 350-67.
462. McKay, C.M., O'Brien, A., James, C.J. (1999) Effect of current level on electrode discrimination in electrical stimulation. *Hear Res* 136, 159-64.
463. McKay, C.M., Remine, M.D., McDermott, H.J. (2001) Loudness summation for pulsatile electrical stimulation of the cochlea: effects of rate, electrode separation, level, and mode of stimulation. *J Acoust Soc Am* 110, 1514-24.
464. McMullen, N.T., Glaser, E.M. (1988a) Auditory cortical responses to neonatal deafening: pyramidal neuron spine loss without changes in growth or orientation. *Exp Brain Res* 72, 195-200.
465. McMullen, N.T., Goldberger, B., Suter, C.M., Glaser, E.M. (1988b) Neonatal deafening alters nonpyramidal dendrite orientation in auditory cortex: a computer microscope study in the rabbit. *J Comp Neurol* 267, 92-106.
466. Medwick PA, Lewis PS, Aine C, Flynn FR (1989) Monte Carlo analysis of localization errors in magnetoencephalography. In: *Advances in Biomagnetism* (Williamson SJ, Hoke M, Stroink G, Eds), pp543-546. New York: Plenum Press.
467. Melcher JR, Eddington DK, Gracia N, Qin M, Sroka J, Weisskoff RM (1998) Electrically evoked

- cortical activity in cochlear implant subjects can be mapped using fMRI. *Neuroimage*. 7:S385.
468. Meleca, R.J., Kaltenbach, J.A., Falzarano, P.R. (1997) Changes in the tonotopic map of the dorsal cochlear nucleus in hamsters with hair cell loss and radial nerve bundle degeneration. *Brain Res* 750, 201-13.
 469. Melzer, P. (1984) Whole head sectioning in [³H] deoxyglucose mapping of auditory responses in gerbils. *Brain Res Bull* 12, 331-4.
 470. Menning, H., Roberts, L.E., Pantev, C. (2000) Plastic changes in the auditory cortex induced by intensive frequency discrimination training. *Neuroreport* 11, 817-22.
 471. Merchán M.A., Malmierca M.S., Bajo V.M., Bjaalie J.G. (1997) The nuclei of the lateral lemniscus: old views and new perspectives. In: *Acoustical signal processing in the central auditory system* (Syka J, ed), pp 211-226. New York: Plenum.
 472. Merchan, M.A., Berbel, P. (1996) Anatomy of the ventral nucleus of the lateral lemniscus in rats: a nucleus with a concentric laminar organization. *J Comp Neurol* 372, 245-63.
 473. Merzenich M.M., Brugge J.F. (1973) Representation of the cochlear partition of the superior temporal plane of the macaque monkey. *Brain Res*. 50:275-296.
 474. Merzenich M.M., Knight P.L., Roth G.L. (1975) Representation of cochlea within primary auditory cortex in the cat. *J. Neurophysiol.* 38:231-249.
 475. Merzenich M.M., Nelson R.J., Stryker M.P., Cynader M.S., Schoppmann A., Zook J.M. (1984) Somatosensory cortical map changes following digit amputation in adult monkeys. *J. Comp. Neurol.* 224(4):591-605.
 476. Merzenich M.M., Reid M.D. (1974) Representation of the cochlea within the inferior colliculus of the cat. *Brain Res*. 77(3):397-415.
 477. Merzenich MM, White MW, Leake PA, Schindler RA, Michelson RP (1977) Further progress in the development of multichannel cochlear implants. *Trans Sect Otolaryngol Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 84:181-182.
 478. Micco, A.G., Kraus, N., Koch, D.B., McGee, T.J., Carrell, T.D., Sharma, A., Nicol, T., Wiet, R.J. (1995) Speech-evoked cognitive P300 potentials in cochlear implant recipients. *Am J Otol* 16, 514-20.
 479. Middlebrooks, J.C., Bierer, J.A. (2002) Auditory cortical images of cochlear-implant stimuli: coding of stimulus channel and current level. *J Neurophysiol* 87, 493-507.
 480. Miller, A.L., Morris, D.J., Pfingst, B.E. (1997) Interactions between pulse separation and pulse polarity order in cochlear implants. *Hear Res* 109, 21-33.
 481. Miller, A.L., Smith, D.W., Pfingst, B.E. (1999) Across-species comparisons of psychophysical detection thresholds for electrical stimulation of the cochlea: II. Strength-duration functions for single, biphasic pulses. *Hear Res* 135, 47-55.
 482. Miller, C.A., Abbas, P.J., Brown, C.J. (1993) Electrically evoked auditory brainstem response to stimulation of different sites in the cochlea. *Hear Res* 66, 130-42.
 483. Miller, C.A., Abbas, P.J., Nourski, K.V., Hu, N., Robinson, B.K. (2003) Electrode configuration influences action potential initiation site and ensemble stochastic response properties. *Hear Res* 175, 200-14.
 484. Miller, C.A., Abbas, P.J., Robinson, B.K. (2001) Response properties of the refractory auditory nerve fiber. *J Assoc Res Otolaryngol* 2, 216-32.
 485. Miller, C.A., Abbas, P.J., Rubinstein, J.T., Robinson, B.K., Matsuoka, A.J., Woodworth, G. (1998) Electrically evoked compound action potentials of guinea pig and cat: responses to monopolar, monophasic stimulation. *Hear Res* 119, 142-54.
 486. Miller, C.A., Faulkner, M.J., Pfingst, B.E. (1995) Functional responses from guinea pigs with cochlear implants. II. Changes in electrophysiological and psychophysical measures over time. *Hear Res* 92, 100-11.
 487. Miller, M. R. (1992) *The Evolutionary Biology of Hearing*. In: Webster, D. B., Fay, R. R., Popper, A. N. (eds), Springer, New York, pp. 463-487.
 488. Miyamoto, R.T., Houston, D.M., Kirk, K.I., Perdew, A.E., Svirsky, M.A. (2003) Language development in deaf infants following cochlear implantation. *Acta Otolaryngol* 123, 241-4.

489. Mogdans, J., Knudsen, E.I. (1994) Site of auditory plasticity in the brain stem (VLVp) of the owl revealed by early monaural occlusion. *J Neurophysiol* 72, 2875-91.
490. Moller, A.R. (1999) Review of the roles of temporal and place coding of frequency in speech discrimination. *Acta Otolaryngol* 119, 424-30.
491. Moller, A.R. (2006) History of cochlear implants and auditory brainstem implants. *Adv Otorhinolaryngol* 64, 1-10.
492. Møller, A.R., Jannetta, P.B. (1985) Neural generators of the auditory brainstem response. In: Jacobson, J. (Eds.), *The Auditory Brainstem Response*. College Hill Press, San Diego.
493. Moog, J.S., Geers, A.E. (1999) Speech and language acquisition in young children after cochlear implantation. *Otolaryngol Clin North Am* 32, 1127-41.
494. Moore B.C.J., Glasberg, B.R. (1997) A model of loudness perception applied to cochlear hearing loss. *Aud. Neurosci.* 3:289–311.
495. Moore D.R., France S.J., McAlpine D., Mossop J.E., Versnel, H. (1997) Plasticity of inferior colliculus and auditory cortex following unilateral deafening in adult ferrets. In Syka, J. (Ed.), *Acoustical Signal Processing in the Central Auditory System*. New York, Plenum, pp. 489-499.
496. Moore, B.C. (1985) Frequency selectivity and temporal resolution in normal and hearing-impaired listeners. *Br J Audiol* 19, 189-201.
497. Moore, B.C. (1997) A compact disc containing simulations of hearing impairment. *Br J Audiol* 31, 353-7.
498. Moore, B.C. (2003) Coding of sounds in the auditory system and its relevance to signal processing and coding in cochlear implants. *Otol Neurotol* 24, 243-54.
499. Moore, B.C., Alcantara, J.I. (2001) The use of psychophysical tuning curves to explore dead regions in the cochlea. *Ear Hear* 22, 268-78.
500. Moore, B.C., Peters, R.W. (1992) Pitch discrimination and phase sensitivity in young and elderly subjects and its relationship to frequency selectivity. *J Acoust Soc Am* 91, 2881-93.
501. Moore, C.M., Vollmer, M., Leake, P.A., Snyder, R.L., Rebscher, S.J. (2002) The effects of chronic intracochlear electrical stimulation on inferior colliculus spatial representation in adult deafened cats. *Hear Res* 164, 82-96.
502. Moore, D.R. (1990) Auditory brainstem of the ferret: bilateral cochlear lesions in infancy do not affect the number of neurons projecting from the cochlear nucleus to the inferior colliculus. *Brain Res Dev Brain Res* 54, 125-30.
503. Moore, D.R. (1992) Trophic influences of excitatory and inhibitory synapses on neurones in the auditory brain stem. *Neuroreport* 3, 269-72.
504. Moore, D.R. (1994) Auditory brainstem of the ferret: long survival following cochlear removal progressively changes projections from the cochlear nucleus to the inferior colliculus. *J Comp Neurol* 339, 301-10.
505. Moore, D.R., Kowalchuk, N.E. (1988) Auditory brainstem of the ferret: effects of unilateral cochlear lesions on cochlear nucleus volume and projections to the inferior colliculus. *J Comp Neurol* 272, 503-15.
506. Moore, J.K. (1987a) The human auditory brain stem as a generator of auditory evoked potentials. *Hear Res* 29, 33-43.
507. Moore, J.K. (1987b) The human auditory brain stem: a comparative view. *Hear Res* 29, 1-32.
508. Moore, J.K. (2000) Organization of the human superior olivary complex. *Microsc Res Tech* 51, 403-12.
509. Moore, J.K. (2002) Maturation of human auditory cortex: implications for speech perception. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 189, 7-10.
510. Morel, A., Garraghty, P.E., Kaas, J.H. (1993) Tonotopic organization, architectonic fields, and connections of auditory cortex in macaque monkeys. *J Comp Neurol* 335, 437-59.
511. Morel, A., Kaas, J.H. (1992) Subdivisions and connections of auditory cortex in owl monkeys. *J Comp Neurol* 318, 27-63.
512. Morel, A., Rouiller, E., de Ribaupierre, Y., de Ribaupierre, F. (1987) Tonotopic organization in the medial geniculate body (MGB) of lightly anesthetized cats. *Exp Brain Res* 69, 24-42.

513. Morgan, D.L., Proske, U. (2001) On the branching of motoneurons. *Muscle Nerve* 24, 372-9.
514. Morlet, T., Collet, L., Salle, B., Morgon, A. (1993) Functional maturation of cochlear active mechanisms and of the medial olivocochlear system in humans. *Acta Otolaryngol* 113, 271-7.
515. Morris, D., Pfungst, B. (1999) Effects of stimulus level and electrode configuration on rate and level discrimination. Conference on Implantable Auditory Prostheses, August, 1999.
516. Morris, D.J., Pfungst, B.E. (2000) Effects of electrode configuration and stimulus level on rate and level discrimination with cochlear implants. *J Assoc Res Otolaryngol* 1, 211-23.
517. Mostafapour, S.P., Del Puerto, N.M., Rubel, E.W. (2002) bcl-2 Overexpression eliminates deprivation-induced cell death of brainstem auditory neurons. *J Neurosci* 22, 4670-4.
518. Moxon, E.C., (1971) Neural and mechanical responses to electric stimulation of cat's inner ear. Thesis. MIT. Cambridge, Mass, 1971.
519. Muhlcnickel, W., Elbert, T., Taub, E., Flor, H. (1998) Reorganization of auditory cortex in tinnitus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95, 10340-3.
520. Näätänen, R. (1990) The role of attention in auditory information processing as revealed by event-related potentials and other brain measures of cognitive function. *Behavioral and Brain Sciences*, 13, 201-288.
521. Naatanen, R. (2000) Mismatch negativity (MMN): perspectives for application. *Int J Psychophysiol* 37, 3-10.
522. Naatanen, R., Paavilainen, P., Tiitinen, H., Jiang, D., Alho, K. (1993) Attention and mismatch negativity. *Psychophysiology* 30, 436-50.
523. Naatanen, R., Picton, T. (1987) The N1 wave of the human electric and magnetic response to sound: a review and an analysis of the component structure. *Psychophysiology* 24, 375-425.
524. Nadol Jr., J.B., Young, Y.S., Glynn, R.J. (1989) Survival of spiral ganglion cells in profound sensorineural hearing loss: Implications for cochlear implantation. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.*, 98, 411-416.
525. Nadol, Jr., J.B. (1993) Hearing Loss. *N. Engl. J. Med.*, 329:1092-1102.
526. Nagase, S., Miller, J.M., Dupont, J., Lim, H.H., Sato, K., Altschuler, R.A. (2000) Changes in cochlear electrical stimulation induced Fos expression in the rat inferior colliculus following deafness. *Hear Res*, 147, 242-250.
527. Nagel, D. (1974) Compound action potential of the cochlear nerve evoked electrically. Electrophysiological study of the acoustic nerve (guinea pig). *Arch. Otorhinolaryngol.*, 206 (4) 293-8.
528. Naito, Y., Hirano, S., Honjo, I., Okazawa, H., Ishizu, K., Takahashi, H., Fujiki, N., Shiomi, Y., Yonekura, Y., Konishi, J. (1997) Sound-induced activation of auditory cortices in cochlear implant users with post- and prelingual deafness demonstrated by positron emission tomography. *Acta Otolaryngol* 117, 490-6.
529. Naito, Y., Okazawa, H., Honjo, I., Hirano, S., Takahashi, H., Shiomi, Y., Hoji, W., Kawano, M., Ishizu, K., Yonekura, Y. (1995) Cortical activation with sound stimulation in cochlear implant users demonstrated by positron emission tomography. *Brain Res Cogn Brain Res* 2, 207-14.
530. Nelson, D.A., Donaldson, G.S. (2001) Psychophysical recovery from single-pulse forward masking in electric hearing. *J Acoust Soc Am* 109, 2921-33.
531. Nelson, D.A., Schmitz, J.L., Donaldson, G.S., Viemeister, N.F., Javel, E. (1996) Intensity discrimination as a function of stimulus level with electric stimulation. *J Acoust Soc Am* 100, 2393-414.
532. Nelson, D.A., Van Tasell, D.J., Schroder, A.C., Soli, S., Levine, S. (1995) Electrode ranking of "place pitch" and speech recognition in electrical hearing. *J Acoust Soc Am* 98, 1987-99.
533. Newport, E.L. (1990) Maturation constraints on language learning. *Cognitive Science*, 14:11-28.
534. Ni, D., Seldon, H.L., Shepherd, R.K., Clark, G.M. (1993) Effect of chronic electrical stimulation on cochlear nucleus neuron size in normal hearing kittens. *Acta Otolaryngol* 113, 489-97.
535. Nicolas-Puel, C., Durrieu, J.P., Lenoir, M., Tran Ba Huy, T., Uziel, A., Puel, J.L. (1996) Electrical stimulation activates two different sites within the guinea pig cochlea. *Hear Res* 100, 181-91.
536. Niewiarowicz, M., Stieler, O. (2005) Investigations on the tonotopy for patients with a cochlear implant and a hearing aid. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord)* 126, 75-80.

537. Niparko, J.K., Finger, P.A. (1997) Cochlear nucleus cell size changes in the dalmatian: model of congenital deafness. *Otolaryngol Head Neck Surg* 117, 229-35.
538. Nishimura, H., Doi, K., Iwaki, T., Hashikawa, K., Oku, N., Teratani, T., Hasegawa, T., Watanabe, A., Nishimura, T., Kubo, T. (2000) Neural plasticity detected in short- and long-term cochlear implant users using PET. *Neuroreport* 11, 811-5.
539. Nishimura, H., Hashikawa, K., Doi, K., Iwaki, T., Watanabe, Y., Kusuoka, H., Nishimura, T., Kubo, T. (1999) Sign language 'heard' in the auditory cortex. *Nature* 397, 116.
540. Nordeen, K.W., Killackey, H.P., Kitzes, L.M. (1983) Ascending projections to the inferior colliculus following unilateral cochlear ablation in the neonatal gerbil, *Meriones unguiculatus*. *J Comp Neurol* 214, 144-53.
541. Norena, A., Micheyl, C., Durrant, J., Chery-Croze, S., Collet, L. (2002) Perceptual correlates of neural plasticity related to spontaneous otoacoustic emissions? *Hear Res* 171, 66-71.
542. Norena, A.J., Gourevitch, B., Aizawa, N., Eggermont, J.J. (2006) Spectrally enhanced acoustic environment disrupts frequency representation in cat auditory cortex. *Nat Neurosci* 9, 932-9.
543. Oates, P.A., Kurtzberg, D., Stapells, D.R. (2002) Effects of sensorineural hearing loss on cortical event-related potential and behavioral measures of speech-sound processing. *Ear Hear* 23, 399-415.
544. Obler, R., Kostler, H., Weber, B.P., Mack, K.F., Becker, H. (1999) Safe electrical stimulation of the cochlear nerve at the promontory during functional magnetic resonance imaging. *Magn Reson Med* 42, 371-8.
545. Oesterreich, R.E., Strominger, N.L., Neff, W.D. (1971) Neural structures mediating differential sound intensity discrimination in the cat. *Brain Res* 27, 251-70.
546. Ohl, F.W., Scheich, H. (1997) Learning-induced dynamic receptive field changes in primary auditory cortex of the unanaesthetized Mongolian gerbil. *J Comp Physiol [A]* 181, 685-96.
547. Ohlrich, E.S., Barnett, A.B., Weiss, I.P., Shanks, B.L. (1978) Auditory evoked potential development in early childhood: a longitudinal study. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 44, 411-23.
548. Okazawa, H., Naito, Y., Yonekura, Y., Sadato, N., Hirano, S., Nishizawa, S., Magata, Y., Ishizu, K., Tamaki, N., Honjo, I., Konishi, J. (1996) Cochlear implant efficiency in pre- and postlingually deaf subjects. A study with H₂(15)O and PET. *Brain* 119 (Pt 4), 1297-306.
549. Okusa, M., Shiraishi, T., Kubo, T., Nageishi, Y. (1999) Effects of discrimination difficulty on cognitive event-related brain potentials in patients with cochlear implants. *Otolaryngol Head Neck Surg* 121, 610-5.
550. O'Leary, S.J., Black, R.C., Clark, G.M. (1985) Current distributions in the cat cochlea: a modelling and electrophysiological study. *Hear Res* 18, 273-81.
551. Olsen, S.O. (1999) The relationship between the uncomfortable loudness level and the acoustic reflex threshold for pure tones in normally-hearing and impaired listeners--a meta-analysis. *Audiology* 38, 61-8.
552. Oppenheim, R.W. (1991) Cell death during development of the nervous system. *Annu Rev Neurosci* 14, 453-501.
553. Osberger, M.J., Fisher, L., Zimmerman-Phillips, S., Geier, L., Barker, M.J. (1998) Speech recognition performance of older children with cochlear implants. *Am J Otol* 19, 152-7.
554. Osberger, M.J., Todd, S.L., Berry, S.W., Robbins, A.M., Miyamoto, R.T. (1991) Effect of age at onset of deafness on children's speech perception abilities with a cochlear implant. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 100, 883-8.
555. Ottaviani, F., Di Girolamo, S., Briglia, G., De Rossi, G., Di Giuda, D., Di Nardo, W. (1997) Tonal organization of human auditory cortex analyzed by SPET. *Audiology* 36, 241-8.
556. Otte, J., Schunknecht, H.F., Kerr, A.G. (1978) Ganglion cell populations in normal and pathological human cochleae. Implications for cochlear implantation. *Laryngoscope* 88, 1231-46.
557. Oxenham, A. J., Fligor, B. J., Mason, C. R., Kidd, G. (2003) Informational masking and musical training. *J. Acoust. Soc. Am.*, v. 114, n. 3, p. 1543-1549.
558. Paetau, R., Ahonen, A., Salonen, O., Sams, M. (1995) Auditory evoked magnetic fields to tones and pseudowords in healthy children and adults. *J Clin Neurophysiol* 12, 177-85.
559. Pandya, D.N., Seltzer, B. (1982) Intrinsic connections and architectonics of posterior parietal cortex

- in the rhesus monkey. *J Comp Neurol* 204, 196-210.
560. Pang, E.W., Taylor, M.J. (2000) Tracking the development of the N1 from age 3 to adulthood: an examination of speech and non-speech stimuli. *Clin Neurophysiol* 111, 388-97.
 561. Pantev, C., Bertrand, O., Eulitz, C., Verkindt, C., Hampson, S., Schuierer, G., Elbert, T. (1995) Specific tonotopic organizations of different areas of the human auditory cortex revealed by simultaneous magnetic and electric recordings. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 94, 26-40.
 562. Pantev, C., Dinnesen, A., Ross, B., Wollbrink, A., Knief, A. (2006) Dynamics of auditory plasticity after cochlear implantation: a longitudinal study. *Cereb Cortex* 16, 31-6.
 563. Pantev, C., Elbert, T., Ross, B., Eulitz, C., Terhardt, E. (1996b) Binaural fusion and the representation of virtual pitch in the human auditory cortex. *Hear Res* 100, 164-70.
 564. Pantev, C., Engelien, A., Candia, V., Elbert, T. (2001) Representational cortex in musicians. Plastic alterations in response to musical practice. *Ann N Y Acad Sci* 930, 300-14.
 565. Pantev, C., Eulitz, C., Elbert, T., Hoke, M. (1994) The auditory evoked sustained field: origin and frequency dependence. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 90, 82-90.
 566. Pantev, C., Hoke, M., Lehnertz, K., Lutkenhoner, B., Anogianakis, G., Wittkowski, W. (1988) Tonotopic organization of the human auditory cortex revealed by transient auditory evoked magnetic fields. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 69, 160-70.
 567. Pantev, C., Hoke, M., Lehnertz, K., Lutkenhoner, B., Fahrendorf, G., Stober, U. (1990) Identification of sources of brain neuronal activity with high spatiotemporal resolution through combination of neuromagnetic source localization (NMSL) and magnetic resonance imaging (MRI). *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 75, 173-84.
 568. Pantev, C., Hoke, M., Lutkenhoner, B., Lehnertz, K. (1989) Tonotopic organization of the auditory cortex: pitch versus frequency representation. *Science* 246, 486-8.
 569. Pantev, C., Lutkenhoner, B. (2000) Magnetoencephalographic studies of functional organization and plasticity of the human auditory cortex. *J Clin Neurophysiol* 17, 130-42.
 570. Pantev, C., Roberts, L.E., Elbert, T., Ross, B., Wienbruch, C. (1996a) Tonotopic organization of the sources of human auditory steady-state responses. *Hear Res* 101, 62-74.
 571. Pantev, C., Ross, B., Berg, P., Elbert, T., Rockstroh, B. (1998) Study of the human auditory cortices using a whole-head magnetometer: left vs. right hemisphere and ipsilateral vs. contralateral stimulation. *Audiol Neurootol* 3, 183-90.
 572. Pantev, C., Ross, B., Wollbrink, A., Riebandt, M., Delank, K.W., Seifert, E., Lamprecht-Dinnesen, A. (2002) Acoustically and electrically evoked responses of the human cortex before and after cochlear implantation. *Hear Res* 171, 191-5.
 573. Pantev, C., Wollbrink, A., Roberts, L.E., Engelien, A., Lutkenhoner, B. (1999) Short-term plasticity of the human auditory cortex. *Brain Res* 842, 192-9.
 574. Parkinson, A.J., Arcaroli, J., Staller, S.J., Arndt, P.L., Cosgriff, A., Ebinger, K. (2002) The nucleus 24 contour cochlear implant system: adult clinical trial results. *Ear Hear* 23, 41S-48S.
 575. Parks, T.N., Fay, R.R., Popper, A.N., Rubel, E.W. (2004) Plasticity of the Auditory System. In: Springer handbook of auditory research. Fay, R.R., Popper, A.N., Rubel, E.W. (Eds.).
 576. Parving, A., Christensen, B., Salomon, G., Pedersen, C.B., Friberg, L. (1995) Regional cerebral activation during auditory stimulation in patients with cochlear implants. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 121, 438-44.
 577. Pascual-Leone, A., Amedi, A., Fregni, F., Merabet, L.B. (2005) The plastic human brain cortex. *Annu Rev Neurosci* 28, 377-401.
 578. Pasic, T.R., Moore, D.R., Rubel, E.W. (1994) Effect of altered neuronal activity on cell size in the medial nucleus of the trapezoid body and ventral cochlear nucleus of the gerbil. *J Comp Neurol* 348, 111-20.
 579. Pasic, T.R., Rubel, E.W. (1989) Rapid changes in cochlear nucleus cell size following blockade of auditory nerve electrical activity in gerbils. *J Comp Neurol* 283, 474-80.
 580. Pasic, T.R., Rubel, E.W. (1991) Cochlear nucleus cell size is regulated by auditory nerve electrical activity. *Otolaryngol Head Neck Surg* 104, 6-13.
 581. Pauka, C.K. (1989) Place-pitch and vowel-pitch comparisons in cochlear implant patients using the

- Melbourne-Nucleus cochlear implant. *J Laryngol Otol Suppl* 19, 1-31.
582. Pauler, M., Schuknecht, H.F., Thornton, A.R. (1986) Correlative studies of cochlear neuronal loss with speech discrimination and pure-tone thresholds. *Arch Otorhinolaryngol* 243, 200-6.
583. Payne, B.R. (1992) Evidence for visual cortical area homologues in cat and macaque monkey. *Cereb Cortex*, 3:1-15.
584. Peeters, S., Van Immerseel, L., Zarowski, A., Houben, V., Govaerts, P., Offeciers, E. (1998) New developments in cochlear implants. *Acta Otorhinolaryngol Belg* 52, 115-27.
585. Pelizzone, M., Hari, R., Makela, J., Kaukoranta, E., Montandon, P. (1986) Activation of the auditory cortex by cochlear stimulation in a deaf patient. *Neurosci Lett* 68, 192-6.
586. Pelizzone, M., Hari, R., Makela, J.P., Huttunen, J., Ahlfors, S., Hamalainen, M. (1987) Cortical origin of middle-latency auditory evoked responses in man. *Neurosci Lett* 82, 303-7.
587. Pelizzone, M., Kasper, A., Montandon, P. (1989) Electrically evoked responses in Cochlear implant patients. *Audiology* 28, 230-8.
588. Penhune, V.B., Zatorre, R.J., MacDonald, J.D., Evans, A.C. (1996) Interhemispheric anatomical differences in human primary auditory cortex: probabilistic mapping and volume measurement from magnetic resonance scans. *Cereb Cortex* 6, 661-72.
589. Pernier, J., Perrin, F., Bertrand, O. (1988) Scalp current density fields: concept and properties. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 69, 385-9.
590. Peronnet, F., Michel, F., Echallier, J.F., Girod, J. (1974) Coronal topography of human auditory evoked responses. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 37, 225-30.
591. Perrin, F., Bertrand, O., Giard, M.H., Pernier, J. (1990) Precautions in topographic mapping and in evoked potential map reading. *J Clin Neurophysiol* 7, 498-506.
592. Brugge, J.F.; Reale, R.A. (1985) *Cerebral Cortex*. Peters A, Jones E.G., editors. Vol. 4. New York: Plenum; pp. 229-271.
593. Petitto, L.A., Zatorre, R.J., Gauna, K., Nikelski, E.J., Dostie, D., Evans, A.C. (2000) Speech-like cerebral activity in profoundly deaf people processing signed languages: implications for the neural basis of human language. *Proc Natl Acad Sci U S A* 97, 13961-6.
594. Pfungst, B.E. (1984) Operating ranges and intensity psychophysics for cochlear implants. Implications for speech processing strategies. *Arch Otolaryngol* 110, 140-4.
595. Pfungst, B.E. (1988) Comparisons of psychophysical and neurophysiological studies of cochlear implants. *Hear Res* 34, 243-51.
596. Pfungst, B.E., DeHaan, D.R., Holloway, L.A. (1991) Stimulus features affecting psychophysical detection thresholds for electrical stimulation of the cochlea. I: Phase duration and stimulus duration. *J Acoust Soc Am* 90, 1857-66.
597. Pfungst, B.E., Donaldson, J.A., Miller, J.M., Spelman, F.A. (1979) Psychophysical evaluation of cochlear prostheses in a monkey model. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 88, 613-25.
598. Pfungst, B.E., Franck, K.H., Xu, L., Bauer, E.M., Zwolan, T.A. (2001) Effects of electrode configuration and place of stimulation on speech perception with cochlear prostheses. *J Assoc Res Otolaryngol* 2, 87-103.
599. Pfungst, B.E., Holloway, L.A., Razzaque, S.A. (1996) Effects of pulse separation on detection thresholds for electrical stimulation of the human cochlea. *Hear Res* 98, 77-92.
600. Pfungst, B.E., Holloway, L.A., Zwolan, T.A., Collins, L.M. (1999) Effects of stimulus level on electrode-place discrimination in human subjects with cochlear implants. *Hear Res* 134, 105-15.
601. Pfungst, B.E., Miller, A.L., Morris, D.J., Zwolan, T.A., Spelman, F.A., Clopton, B.M. (1995) Effects of electrical current configuration on stimulus detection. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 166, 127-31.
602. Pfungst, B.E., Spelman, F.A., Sutton, D. (1980) Operating ranges for cochlear implants. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 89, 1-4.
603. Pfungst, B.E., Sutton, D. (1983) Relation of cochlear implant function to histopathology in monkeys. *Ann N Y Acad Sci* 405, 224-39.
604. Pfungst, B.E., Zwolan, T.A., Holloway, L.A. (1997) Effects of stimulus configuration on psychophysical operating levels and on speech recognition with cochlear implants. *Hear Res* 112,

605. Philibert, B., Collet, L., Vesson, J.F., Veuillet, E. (2002) Intensity-related performances are modified by long-term hearing aid use: a functional plasticity? *Hear Res* 165, 142-51.
606. Pickles, J. (1982) *An Introduction to the Physiology of Hearing*. London, Academic Press.
607. Pickles, J. (1982) V. Mechanisms of transduction and excitation in the cochlea. *An Introduction to the Physiology of Hearing*. Ny, Academic Press. 107-153.
608. Picton, T.W., Alain, C., Woods, D.L., John, M.S., Scherg, M., Valdes-Sosa, P., Bosch-Bayard, J., Trujillo, N.J. (1999) Intracerebral sources of human auditory-evoked potentials. *Audiol Neurootol* 4, 64-79.
609. Picton, T.W., Bentin, S., Berg, P., Donchin, E., Hillyard, S.A., Johnson, R., Jr., Miller, G.A., Ritter, W., Ruchkin, D.S., Rugg, M.D., Taylor, M.J. (2000) Guidelines for using human event-related potentials to study cognition: recording standards and publication criteria. *Psychophysiology* 37, 127-52.
610. Picton, T.W., Hillyard, S.A., Krausz, H.I., Galambos, R. (1974) Human auditory evoked potentials. I. Evaluation of components. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 36, 179-90.
611. Picton, T.W., Woods, D.L., Baribeau-Braun, J., Healey, T.M. (1976) Evoked potential audiometry. *J Otolaryngol* 6, 90-119.
612. Picton, T.W., Woods, D.L., Proulx, G.B. (1978) Human auditory sustained potentials. II. Stimulus relationships. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 45, 198-210.
613. Pieper, F., Jurgens, U. (2003) Neuronal activity in the inferior colliculus and bordering structures during vocalization in the squirrel monkey. *Brain Res* 979, 153-64.
614. Pierson, M., Snyder-Keller, A. (1994) Development of frequency-selective domains in inferior colliculus of normal and neonatally noise-exposed rats. *Brain Res* 636, 55-67.
615. Plomp, R. (1976) *Aspects of tone sensation*. Academic Press, London.
616. Po-Hung Li, L., Shiao, A.S., Lin, Y.Y., Chen, L.F., Niddam, D.M., Chang, S.Y., Lien, C.F., Chou, N.S., Ho, L.T., Hsieh, J.C. (2003) Healthy-side dominance of cortical neuromagnetic responses in sudden hearing loss. *Ann Neurol* 53, 810-5.
617. Ponton, C., Eggermont, J.J., Khosla, D., Kwong, B., Don, M. (2002) Maturation of human central auditory system activity: separating auditory evoked potentials by dipole source modeling. *Clin Neurophysiol* 113, 407-20.
618. Ponton, C.W., Don, M. (1995) The mismatch negativity in cochlear implant users. *Ear Hear* 16, 131-46.
619. Ponton, C.W., Don, M., Eggermont, J.J., Waring, M.D., Kwong, B., Masuda, A. (1996b) Auditory system plasticity in children after long periods of complete deafness. *Neuroreport* 8, 61-5.
620. Ponton, C.W., Don, M., Eggermont, J.J., Waring, M.D., Masuda, A. (1996a) Maturation of human cortical auditory function: differences between normal-hearing children and children with cochlear implants. *Ear Hear* 17, 430-7.
621. Ponton, C.W., Don, M., Kwong, B., Waring, M.D., Eggermont, J.J. (1998) Human auditory system maturation: a neurophysiological comparison between normal-hearing children and children who use a cochlear implant. *Proceedings of the International Congress on Acoustics*, 1201-2.
622. Ponton, C.W., Don, M., Waring, M.D., Eggermont, J.J., Masuda, A. (1993) Spatio-temporal source modeling of evoked potentials to acoustic and cochlear implant stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 88, 478-93.
623. Ponton, C.W., Eggermont, J.J. (2001a) Of kittens and kids: altered cortical maturation following profound deafness and cochlear implant use. *Audiol Neurootol* 6, 363-80.
624. Ponton, C.W., Eggermont, J.J., Coupland, S.G., Winkelaar, R. (1992) Frequency-specific maturation of the eighth nerve and brain-stem auditory pathway: evidence from derived auditory brain-stem responses (ABRs). *J Acoust Soc Am* 91, 1576-86.
625. Ponton, C.W., Eggermont, J.J., Don, M., Waring, M.D., Kwong, B., Cunningham, J., Trautwein, P. (2000b) Maturation of the mismatch negativity: effects of profound deafness and cochlear implant use. *Audiol Neurootol* 5, 167-85.
626. Ponton, C.W., Eggermont, J.J., Kwong, B., Don, M. (2000a) Maturation of human central auditory

- system activity: evidence from multi-channel evoked potentials. *Clin Neurophysiol* 111, 220-36.
627. Ponton, C.W., Moore, J.K., Eggermont, J.J. (1999) Prolonged deafness limits auditory system developmental plasticity: evidence from an evoked potentials study in children with cochlear implants. *Scand Audiol Suppl* 51, 13-22.
 628. Ponton, C.W., Vasama, J.P., Tremblay, K., Khosla, D., Kwong, B., Don, M. (2001b) Plasticity in the adult human central auditory system: evidence from late-onset profound unilateral deafness. *Hear Res* 154, 32-44.
 629. Poon, P.W., Chen, X. (1992) Postnatal exposure to tones alters the tuning characteristics of inferior collicular neurons in the rat. *Brain Res* 585, 391-4.
 630. Poon, P.W., Chen, X.Y., Hwang, J.C. (1990) Altered sensitivities of auditory neurons in the rat midbrain following early postnatal exposure to patterned sounds. *Brain Res* 524, 327-30.
 631. Popelar, J., Erre, J.P., Aran, J.M., Cazals, Y. (1994) Plastic changes in ipsi-contralateral differences of auditory cortex and inferior colliculus evoked potentials after injury to one ear in the adult guinea pig. *Hear Res* 72, 125-34.
 632. Popelar, J., Hartmann, R., Syka, J., Klinke, R. (1995) Middle latency responses to acoustical and electrical stimulation of the cochlea in cats. *Hear Res* 92, 63-77.
 633. Popelar, J., Syka, J., Berndt, H. (1987) Effect of noise on auditory evoked responses in awake guinea pigs. *Hear Res* 26, 239-47.
 634. potentials and CNVs when stimuli and responses are lateralized. In: Kornhuber HH, Decke L, editors. *Progress in brain research*. Amsterdam: Elsevier, pp. 767-775.
 635. Powell, T.P., Erulkar, S.D. (1962) Transneuronal cell degeneration in the auditory relay nuclei of the cat. *J Anat* 96, 249-68.
 636. Price, C. (2004) An overview of speech comprehension and production. In Frackowiak, R.S.J., Friston, K.J., Frith, C.D., Dolan, R.J., Price, C.J., Zeki, S., Ashburner, J., Penny, W. (ed.) *Human Brain Function*. London: Elsevier Press, 2nd edition, 26 :517-532.
 637. Propst, E.J., Papsin, B.C., Stockley, T.L., Harrison, R.V., Gordon, K.A. (2006) Auditory responses in cochlear implant users with and without GJB2 deafness. *Laryngoscope* 116, 317-27.
 638. Purdy, S.C., Chard, L.L., Moran, C.A., Hodgson, S.A. (1995) Outcomes of cochlear implants for New Zealand children and their families. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 166, 102-5.
 639. Purdy, S.C., Kelly, A.S., Thorne, P.R. (2001) Auditory evoked potentials as measures of plasticity in humans. *Audiol Neurootol* 6, 211-5.
 640. Purves, D., Lichtman, J.W. (1985) *Principles of neural development*. Sinauer Sunderland, M.A.
 641. Rademacher, J., Morosan, P., Schleicher, A., Freund, H.J., Zilles, K. (2001) Human primary auditory cortex in women and men. *Neuroreport* 12, 1561-5.
 642. Raggio, M.E., Schreiner, C.E., Beitel, R.E., Leake, P.A. (1995) Alteration of response threshold distribution in cat primary auditory cortex with chronic electrical stimulation. *ARO*, 18:414.
 643. Raggio, M.W., Schreiner, C.E. (1994) Neuronal responses in cat primary auditory cortex to electrical cochlear stimulation. I. Intensity dependence of firing rate and response latency. *J Neurophysiol* 72, 2334-59.
 644. Raggio, M.W., Schreiner, C.E. (1999) Neuronal responses in cat primary auditory cortex to electrical cochlear stimulation. III. Activation patterns in short- and long-term deafness. *J Neurophysiol* 82, 3506-26.
 645. Raggio, M.W., Schreiner, C.E. (2003) Neuronal responses in cat primary auditory cortex to electrical cochlear stimulation: IV. Activation pattern for sinusoidal stimulation. *J Neurophysiol* 89, 3190-204.
 646. Rajan R., Irvine D.R.F. (1996) Features of, and boundary conditions for, lesion-induced reorganization of adult auditory cortical maps. In: Salvi RJ, Henderson D, Fiorino F, Colletti V, editors. *Auditory system plasticity and regeneration*. New York: Thieme Medical, p. 224-37.
 647. Rajan, R. (1998) Receptor organ damage causes loss of cortical surround inhibition without topographic map plasticity. *Nat Neurosci* 1, 138-43.
 648. Rajan, R., Irvine, D.R. (1998) Neuronal responses across cortical field A1 in plasticity induced by peripheral auditory organ damage. *Audiol Neurootol* 3, 123-44.
 649. Rajan, R., Irvine, D.R., Wise, L.Z., Heil, P. (1993) Effect of unilateral partial cochlear lesions in adult

- cats on the representation of lesioned and unlesioned cochleas in primary auditory cortex. *J Comp Neurol* 338, 17-49.
650. Ranck, J.B., Jr. (1975) Which elements are excited in electrical stimulation of mammalian central nervous system: a review. *Brain Res* 98, 417-40.
651. Rapin, I., Schimmel, H., Tourk, L.M., Krasnegor, N.A., Pollak, C. (1966) Evoked responses to clicks and tones of varying intensity in waking adults. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 21, 335-44.
652. Rattay, F. (1987) Ways to approximate current-distance relations for electrically stimulated fibers. *J Theor Biol* 125, 339-49.
653. Rattay, F. (1990) *Electrical nerve stimulation. Theory, experiments and applications* (Springer-Verlag, New-York).
654. Rattay, F., Lutter, P., Felix, H. (2001) A model of the electrically excited human cochlear neuron. I. Contribution of neural substructures to the generation and propagation of spikes. *Hear Res* 153, 43-63.
655. Rauschecker, J.P. (1999) Making brain circuits listen. *Science* 285, 1686-7.
656. Rauschecker, J.P., Tian, B., Hauser, M. (1995) Processing of complex sounds in the macaque nonprimary auditory cortex. *Science* 268, 111-4.
657. Reale, R.A., Brugge, J.F., Chan, J.C. (1987) Maps of auditory cortex in cats reared after unilateral cochlear ablation in the neonatal period. *Brain Res* 431, 281-90.
658. Reale, R.A., Imig, T.J. (1980) Tonotopic organization in auditory cortex of the cat. *J Comp Neurol* 192, 265-91.
659. Rebillard, G., Carlier, E., Rebillard, M., Pujol, R. (1977) Enhancement of visual responses on the primary auditory cortex of the cat after an early destruction of cochlear receptors. *Brain Res* 129, 162-4.
660. Rebillard, G., Rebillard, M., Pujol, R. (1980) Factors affecting the recording of visual-evoked potentials from the deaf cat primary auditory cortex (AI). *Brain Res* 188, 252-4.
661. Rebscher, S.J., Snyder, R.L., Leake, P.A. (2001) The effect of electrode configuration and duration of deafness on threshold and selectivity of responses to intracochlear electrical stimulation. *J Acoust Soc Am* 109, 2035-48.
662. Recanzone, G.H., Allard, T.T., Jenkins, W.M., Merzenich, M.M. (1990) Receptive-field changes induced by peripheral nerve stimulation in SI of adult cats. *J Neurophysiol* 63, 1213-25.
663. Recanzone, G.H., Schreiner, C.E., Merzenich, M.M. (1993) Plasticity in the frequency representation of primary auditory cortex following discrimination training in adult owl monkeys. *J Neurosci* 13, 87-103.
664. Redd, E.E., Pongstaporn, T., Ryugo, D.K. (2000) The effects of congenital deafness on auditory nerve synapses and globular bushy cells in cats. *Hear Res* 147, 160-74.
665. Redies, H., Sieben, U., Creutzfeldt, O.D. (1989) Functional subdivisions in the auditory cortex of the guinea pig. *J Comp Neurol* 282, 473-88.
666. Reuter, G., Cords, S.M., Issing, P., Lenarz, T. (1997) Acute and chronic effects of electrical intracochlear multichannel high rate stimulation on the auditory brainstem response in neonatally deafened kittens. *Adv Otorhinolaryngol* 52, 46-51.
667. Ribaupierre, F. (1997) Acoustic information processing in the auditory thalamus and cerebral cortex. In: Ehret, G., Romand, R. (Eds.): *The central Auditory System*. New York, Oxford, Oxford University Press, pp. 317-397.
668. Rice, J.J., May, B.J., Spirou, G.A., Young, E.D. (1992) Pinna-based spectral cues for sound localization in cat. *Hear Res*, 58:132-152.
669. Richer, F., Alain, C., Achim, A., Bouvier, G., Saint-Hilaire, J.M. (1989) Intracerebral amplitude distributions of the auditory evoked potential. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 74, 202-8.
670. Rif, J., Hari, R., Hamalainen, M.S., Sams, M. (1991) Auditory attention affects two different areas in the human supratemporal cortex. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 79, 464-72.
671. Ritter, W., Simson, R., Vaughan, H.G., Jr. (1972) Association cortex potentials and reaction time in auditory discrimination. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 33, 547-55.
672. Rivier, F., Clarke, S. (1997) Cytochrome oxidase, acetylcholinesterase, and NADPH-diaphorase

- staining in human supratemporal and insular cortex: evidence for multiple auditory areas. *Neuroimage* 6, 288-304.
673. Roberts, T.P., Ferrari, P., Stufflebeam, S.M., Poeppel, D. (2000) Latency of the auditory evoked neuromagnetic field components: stimulus dependence and insights toward perception. *J Clin Neurophysiol* 17, 114-29.
674. Roberts, T.P., Poeppel, D. (1996) Latency of auditory evoked M100 as a function of tone frequency. *Neuroreport* 7, 1138-40.
675. Robertson, D., Irvine, D.R. (1989) Plasticity of frequency organization in auditory cortex of guinea pigs with partial unilateral deafness. *J Comp Neurol* 282, 456-71.
676. Robinson, K. (1998) Implications of developmental plasticity for the language acquisition of deaf children with cochlear implants. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 46, 71-80.
677. Robinson, K., Gatehouse, S. (1995) Changes in intensity discrimination following monaural long-term use of a hearing aid. *J Acoust Soc Am* 97, 1183-90.
678. Robinson, K., Gatehouse, S. (1996) The time course of effects on intensity discrimination following monaural fitting of hearing aids. *J Acoust Soc Am* 99, 1255-8.
679. Rodrigues-Dagaëff, C., Simm, G., De Ribaupierre, Y., Villa, A., De Ribaupierre, F., Rouiller, E.M. (1989) Functional organization of the ventral division of the medial geniculate body of the cat: evidence for a rostro-caudal gradient of response properties and cortical projections. *Hear Res* 39, 103-25.
680. Rojas, D.C., Bawn, S.D., Carlson, J.P., Arciniegas, D.B., Teale, P.D., Reite, M.L. (2002) Alterations in tonotopy and auditory cerebral asymmetry in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 52, 32-9.
681. Roman, S., Canevet, G., Lorenzi, C., Triglia, J.M., Liegeois-Chauvel, C. (2004) Voice onset time encoding in patients with left and right cochlear implants. *Neuroreport* 15, 601-5.
682. Romand, R. (1983) Development in the frequency selectivity of auditory nerve fibers in the kitten. *Neurosci Lett* 35, 271-6.
683. Romand, R. (1997) Modification of tonotopic representation in the auditory system during development. *Prog Neurobiol* 51, 1-17.
684. Romand, R., Ehret, G. (1990) Development of tonotopy in the inferior colliculus. I. Electrophysiological mapping in house mice. *Brain Res Dev Brain Res* 54, 221-34.
685. Romand, R., Sans, A., Romand, M.R., Marty, R. (1976) The structural maturation of the stato-acoustic nerve in the cat. *J Comp Neurol* 170, 1-15.
686. Romani, G.L., Williamson, S.J., Kaufman, L. (1982a) Tonotopic organization of the human auditory cortex. *Science* 216, 1339-40.
687. Romani, G.L., Williamson, S.J., Kaufman, L., Brenner, D. (1982b) Characterization of the human auditory cortex by the neuromagnetic method. *Exp Brain Res* 47, 381-93.
688. Roricht, S., Meyer, B.U., Niehaus, L., Brandt, S.A. (1999) Long-term reorganization of motor cortex outputs after arm amputation. *Neurology* 53, 106-11.
689. Rosburg T, Haueisen J, Sauer H (2002) Stimulus duration influences the dipole location shift within the auditory evoked field component N100m. *Brain Topogr* 15:37-41.
690. Rosburg, T., Kreitschmann-Andermahr, I., Emmerich, E., Nowak, H., Sauer, H. (1998) Hemispheric differences in frequency dependent dipole orientation of the human auditory evoked field component N100m. *Neurosci Lett* 258, 105-8.
691. Rosburg, T., Kreitschmann-Andermahr, I., Nowak, H., Sauer, H. (2000) Habituation of the auditory evoked field component N100m in male patients with schizophrenia. *J Psychiatr Res* 34, 245-54.
692. Rose J.E., Greenwood D.D., Goldberg J.M., Hind J.E. (1963) Some discharge characteristics of single neurons in the inferior colliculus of the cat. I. Tonotopic organization, relation of spike-counts to tone intensity and firing patterns of single elements. *J. Neurophysiol.* 26:294-320.
693. Rose J.E., Woosley C.N. (1949) The relations of thalamic connections, cellular structure and evocable electrical activity in the auditory region of the cat. *J. Comp. Neurol.* 91,441-467.
694. Rosen, S. (1992) Temporal information in speech: acoustic, auditory and linguistic aspects. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 336, 367-73.
695. Rosen, S., Faulkner, A., Wilkinson, L. (1999) Adaptation by normal listeners to upward spectral shifts

- of speech: implications for cochlear implants. *J Acoust Soc Am* 106, 3629-36.
696. Roth, G.L., Aitkin, L.M., Andersen, R.A., Merzenich, M.M. (1978) Some features of the spatial organization of the central nucleus of the inferior colliculus of the cat. *J Comp Neurol* 182, 661-80.
 697. Rotteveel, J.J., Colon, E.J., Stegeman, D.F., Visco, Y.M. (1987) The maturation of the central auditory conduction in preterm infants until three months post term. I. Composite group averages of brainstem (ABR) and middle latency (MLR) auditory evoked responses. *Hear Res* 26, 11-20.
 698. Rouiller, E.M., de Ribaupierre, F. (1985) Origin of afferents to physiologically defined regions of the medial geniculate body of the cat: ventral and dorsal divisions. *Hear Res* 19, 97-114.
 699. Rouiller, E.M., Rodrigues-Dageaff, C., Simm, G., De Ribaupierre, Y., Villa, A., De Ribaupierre, F. (1989) Functional organization of the medial division of the medial geniculate body of the cat: tonotopic organization, spatial distribution of response properties and cortical connections. *Hear Res* 39, 127-42.
 700. Rouiller, E.M., Wan, X.S., Moret, V., Liang, F. (1992) Mapping of c-fos expression elicited by pure tones stimulation in the auditory pathways of the rat, with emphasis on the cochlear nucleus. *Neurosci Lett* 144, 19-24.
 701. Roux, S., Bruneau, N., Garreau, B., Guerin, P., Adrien, J.L., Dansart, P., Gomot, M., Barthelemy, C. (1997) Bioclinical profiles of autism and other developmental disorders using a multivariate statistical approach. *Biol Psychiatry* 42, 1148-56.
 702. Ruben, R.J. (1997) A time frame of critical/sensitive periods of language development. *Acta Otolaryngol*, 117:202-205.
 703. Rubenstein, J.L. (2000) Intrinsic and extrinsic control of cortical development. *Novartis Found Symp* 228, 67-75; discussion 75-82, 109-13.
 704. Rubinstein, J.T., Wilson, B.S., Finley, C.C., Abbas, P.J. (1999) Pseudospontaneous activity: stochastic independence of auditory nerve fibers with electrical stimulation. *Hear Res* 127, 108-18.
 705. Rubsamen, R., Neuweiler, G., Marimuthu, G. (1989) Ontogenesis of tonotopy in inferior colliculus of a hipposiderid bat reveals postnatal shift in frequency-place code. *J Comp Physiol [A]* 165, 755-69.
 706. Ruggero, M.A., Rich, N.C. (1987) Timing of spike initiation in cochlear afferents: dependence on site of innervation. *J Neurophysiol* 58, 379-403.
 707. Rush, S., Driscoll, D.A. (1969) EEG electrode sensitivity--an application of reciprocity. *IEEE Trans Biomed Eng* 16, 15-22.
 708. Russell, F.A., Moore, D.R. (1995) Afferent reorganisation within the superior olivary complex of the gerbil: development and induction by neonatal, unilateral cochlear removal. *J Comp Neurol* 352, 607-25.
 709. Ryan, A.F., Furlow, Z., Woolf, N.K., Keithley, E.M. (1988b) The spatial representation of frequency in the rat dorsal cochlear nucleus and inferior colliculus. *Hear Res* 36, 181-9.
 710. Ryan, A.F., Miller, J.M., Wang, Z.X., Woolf, N.K. (1990) Spatial distribution of neural activity evoked by electrical stimulation of the cochlea. *Hear Res* 50, 57-70.
 711. Ryan, A.F., Woolf, N.K. (1988a) Development of tonotopic representation in the Mongolian gerbil: a 2-deoxyglucose study. *Brain Res* 469, 61-70.
 712. Ryan, A.F., Woolf, N.K., Sharp, F.R. (1982) Tonotopic organization in the central auditory pathway of the Mongolian gerbil: a 2-deoxyglucose study. *J Comp Neurol* 207, 369-80.
 713. Ryugo, D.K., Pongstaporn, T., Huchton, D.M., Niparko, J.K. (1997) Ultrastructural analysis of primary endings in deaf white cats: morphologic alterations in endbulbs of Held. *J Comp Neurol* 385, 230-44.
 714. Ryugo, D.K., Rosenbaum, B.T., Kim, P.J., Niparko, J.K., Saada, A.A. (1998) Single unit recordings in the auditory nerve of congenitally deaf white cats: morphological correlates in the cochlea and cochlear nucleus. *J Comp Neurol* 397, 532-48.
 715. Ryugo, D.K., Rouiller, E.M. (1988) Central projections of intracellularly labeled auditory nerve fibers in cats: morphometric correlations with physiological properties. *J Comp Neurol* 271, 130-42.
 716. Saint Marie, R.L., Luo, L., Ryan, A.F. (1999a) Effects of stimulus frequency and intensity on c-fos mRNA expression in the adult rat auditory brainstem. *J Comp Neurol* 404, 258-70.
 717. Saint Marie, R.L., Luo, L., Ryan, A.F. (1999b) Spatial representation of frequency in the rat dorsal

- nucleus of the lateral lemniscus as revealed by acoustically induced c-fos mRNA expression. *Hear Res* 128, 70-4.
718. Salamy, A. (1984) Maturation of the auditory brainstem response from birth through early childhood. *J Clin Neurophysiol* 1, 293-329.
 719. Saldana, E., Berrebi, A.S. (2000) Anisotropic organization of the rat superior paraolivary nucleus. *Anat Embryol (Berl)* 202, 265-79.
 720. Saldana, E., Feliciano, M., Mugnaini, E. (1996) Distribution of descending projections from primary auditory neocortex to inferior colliculus mimics the topography of intracollicular projections. *J Comp Neurol* 371, 15-40.
 721. Salvi, R.J., Hamernik, R.P., Henderson, D. (1978) Discharge patterns in the cochlear nucleus of the chinchilla following noise induced asymptotic threshold shift. *Exp Brain Res* 32, 301-20.
 722. Salvi, R.J., Hamernik, R.P., Henderson, D. (1983a) Response patterns of auditory nerve fibers during temporary threshold shift. *Hear Res* 10, 37-67.
 723. Salvi, R.J., Henderson, D., Hamernik, R., Ahroon, W.A. (1983b) Neural correlates of sensorineural hearing loss. *Ear Hear* 4, 115-29.
 724. Salvi, R.J., Saunders, S.S., Gratton, M.A., Arehole, S., Powers, N. (1990) Enhanced evoked response amplitudes in the inferior colliculus of the chinchilla following acoustic trauma. *Hear Res* 50, 245-57.
 725. Salvi, R.J., Wang, J., Ding, D. (2000) Auditory plasticity and hyperactivity following cochlear damage. *Hear Res* 147, 261-74.
 726. Sanders, L.D., Newport, E.L., Neville, H.J. (2002) Segmenting nonsense: an event-related potential index of perceived onsets in continuous speech. *Nat Neurosci* 5, 700-3.
 727. Sanes, D.H., Constantine-Paton, M. (1983) Altered activity patterns during development reduce neural tuning. *Science* 221, 1183-5.
 728. Sanes, D.H., Merickel, M., Rubel, E.W. (1989) Evidence for an alteration of the tonotopic map in the gerbil cochlea during development. *J Comp Neurol* 279, 436-44.
 729. Saunders, G.H., Cienkowski, K.M. (1997) Acclimatization to hearing aids. *Ear Hear* 18, 129-39.
 730. Scharf, B., Houtsma, A. J. M. (1986) Audition: II. Loudness, pitch,
 731. localization, aural distortion, pathology. In K. R. Boff, L. Kaufman, &
 732. J. P. Thomas (Eds.), *Handbook of perception and human performance*
 733. (pp. 15-1 to 15-60). New York: Wiley.
 734. Scheffler, K., Bilecen, D., Schmid, N., Tschopp, K., Seelig, J. (1998) Auditory cortical responses in hearing subjects and unilateral deaf patients as detected by functional magnetic resonance imaging. *Cereb Cortex* 8, 156-63.
 735. Scherg M (1990) Fundamentals of dipole source potential analysis. In: *Auditory Evoked Magnetic Fields and Electrical Potentials*. Advances in Audiology (Grandori F, Hoke M, Romani GL, Eds), pp40-69. Basel: Karger.
 736. Scherg, M., Von Cramon, D. (1985) Two bilateral sources of the late AEP as identified by a spatio-temporal dipole model. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 62, 32-44.
 737. Scherg, M., Von Cramon, D. (1986) Evoked dipole source potentials of the human auditory cortex. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 65, 344-60.
 738. Schindler, R.A., Kessler, D.K., Barker, M. (1995) Clarion patient performance: an update on the clinical trials. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 166, 269-72.
 739. Schmidt, A.M., Weber, B.P., Vahid, M., Zacharias, R., Neuburger, J., Witt, M., Lenarz, T., Becker, H. (2003) Functional MR imaging of the auditory cortex with electrical stimulation of the promontory in 35 deaf patients before cochlea implantation. *AJNR Am J Neuroradiol* 24, 201-7.
 740. Schmidt, J.M. (1985) Cochlear neuronal populations in developmental defects of the inner ear. Implications for cochlear implantation. *Acta Otolaryngol* 99, 14-20.
 741. Schmiedt, R.A., Zwislocki, J.J., Hamernik, R.P. (1980) Effects of hair cell lesions on responses of cochlear nerve fibers. I. Lesions, tuning curves, two-tone inhibition, and responses to trapezoidal-wave patterns. *J Neurophysiol* 43, 1367-89.
 742. Schonwiesner, M., von Cramon, D.Y., Rubsamen, R. (2002) Is it tonotopy after all? *Neuroimage* 17, 1144-61.

743. Schuknecht, H.F. (1970) Pathophysiology of the fluid systems of the inner ear. *Contrib Sens Physiol* 4, 75-93.
744. Schulte, M., Knief, A., Seither-Preisler, A., Pantev, C. (2002) Different modes of pitch perception and learning-induced neuronal plasticity of the human auditory cortex. *Neural Plast* 9, 161-75.
745. Schwaber, M.K., Garraghty, P.E., Kaas, J.H. (1993) Neuroplasticity of the adult primate auditory cortex following cochlear hearing loss. *Am J Otol* 14, 252-8.
746. Schwartz, D.R., Schacht, J., Miller, J.M., Frey, K., Altschuler, R.A. (1993) Chronic electrical stimulation reverses deafness-related depression of electrically evoked 2-deoxyglucose activity in the guinea pig inferior colliculus. *Hear Res* 70, 243-9.
747. Scott, S.K., Blank, C.C., Rosen, S., Wise, R.J. (2000) Identification of a pathway for intelligible speech in the left temporal lobe. *Brain* 123 Pt 12, 2400-6.
748. Scott, S.K., Wise, R.J. (2004) The functional neuroanatomy of prelexical processing in speech perception. *Cognition* 92, 13-45.
749. Seghier, M.L., Boex, C., Lazeyras, F., Sigrist, A., Pelizzone, M. (2005) FMRI evidence for activation of multiple cortical regions in the primary auditory cortex of deaf subjects users of multichannel cochlear implants. *Cereb Cortex* 15, 40-8.
750. Semple, M.N., Aitkin, L.M. (1979) Representation of sound frequency and laterality by units in central nucleus of cat inferior colliculus. *J Neurophysiol* 42, 1626-39.
751. Shallop, J.K., Beiter, A.L., Goin, D.W., Mischke, R.E. (1990) Electrically evoked auditory brain stem responses (EABR) and middle latency responses (EMLR) obtained from patients with the nucleus multichannel cochlear implant. *Ear Hear* 11, 5-15.
752. Shallop, J.K., VanDyke, L., Goin, D.W., Mischke, R.E. (1991) Prediction of behavioral threshold and comfort values for Nucleus 22-channel implant patients from electrical auditory brain stem response test results. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 100, 896-8.
753. Shannon, R.V. (1983a) Multichannel electrical stimulation of the auditory nerve in man. I. Basic psychophysics. *Hear Res* 11, 157-89.
754. Shannon, R.V. (1983b) Multichannel electrical stimulation of the auditory nerve in man. II. Channel interaction. *Hear Res* 12, 1-16.
755. Shannon, R.V. (1985) Threshold and loudness functions for pulsatile stimulation of cochlear implants. *Hear Res* 18, 135-43.
756. Shannon, R.V. (1989) Detection of gaps in sinusoids and pulse trains by patients with cochlear implants. *J Acoust Soc Am* 85, 2587-92.
757. Shannon, R.V. (1990) Forward masking in patients with cochlear implants. *J Acoust Soc Am* 88, 741-4.
758. Shannon, R.V., Otto, S.R. (1990) Psychophysical measures from electrical stimulation of the human cochlear nucleus. *Hear Res* 47, 159-68.
759. Shannon, R.V., Zeng, F.G., Wygonski, J. (1998) Speech recognition with altered spectral distribution of envelope cues. *J Acoust Soc Am* 104, 2467-76.
760. Sharma, A., Dorman, M., Spahr, A., Todd, N.W. (2002c) Early cochlear implantation in children allows normal development of central auditory pathways. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 189, 38-41.
761. Sharma, A., Dorman, M.F., Kral, A. (2005a) The influence of a sensitive period on central auditory development in children with unilateral and bilateral cochlear implants. *Hear Res* 203, 134-43.
762. Sharma, A., Dorman, M.F., Spahr, A.J. (2002a) A sensitive period for the development of the central auditory system in children with cochlear implants: implications for age of implantation. *Ear Hear* 23, 532-9.
763. Sharma, A., Dorman, M.F., Spahr, A.J. (2002b) Rapid development of cortical auditory evoked potentials after early cochlear implantation. *Neuroreport* 13, 1365-8.
764. Sharma, A., Kraus, N., McGee, T.J., Nicol, T.G. (1997) Developmental changes in P1 and N1 central auditory responses elicited by consonant-vowel syllables. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 104, 540-5.
765. Sharma, A., Marsh, C.M., Dorman, M.F. (2000) Relationship between N1 evoked potential

- morphology and the perception of voicing. *J Acoust Soc Am* 108, 3030-5.
766. Sharma, A., Martin, K., Roland, P., Bauer, P., Sweeney, M.H., Gilley, P., Dorman, M. (2005b) P1 latency as a biomarker for central auditory development in children with hearing impairment. *J Am Acad Audiol* 16, 564-73.
767. Sharma, A., Tobey, E., Dorman, M., Bharadwaj, S., Martin, K., Gilley, P., Kunkel, F. (2004) Central auditory maturation and babbling development in infants with cochlear implants. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 130, 511-6.
768. Shepherd, R.K., Clark, G.M., Black, R.C. (1983) Chronic electrical stimulation of the auditory nerve in cats. Physiological and histopathological results. *Acta Otolaryngol Suppl* 399, 19-31.
769. Shepherd, R.K., Hardie, N.A. (2001) Deafness-induced changes in the auditory pathway: implications for cochlear implants. *Audiol Neurootol* 6, 305-18.
770. Shepherd, R.K., Hatsushika, S., Clark, G.M. (1993) Electrical stimulation of the auditory nerve: the effect of electrode position on neural excitation. *Hear Res* 66, 108-20.
771. Shepherd, R.K., Javel, E. (1997) Electrical stimulation of the auditory nerve. I. Correlation of physiological responses with cochlear status. *Hear Res* 108, 112-44.
772. Shepherd, R.K., Linahan, N., Xu, J., Clark, G.M., Araki, S. (1999) Chronic electrical stimulation of the auditory nerve using non-charge-balanced stimuli. *Acta Otolaryngol* 119, 674-84.
773. Shepherd, R.K., Matsushima, J., Martin, R.L., Clark, G.M. (1994) Cochlear pathology following chronic electrical stimulation of the auditory nerve: II. Deafened kittens. *Hear Res* 81, 150-66.
774. Shepherd, R.K., Matsushima, J., Millard, R.E., Clark, G.M. (1991) Cochlear pathology following chronic electrical stimulation using non charge balanced stimuli. *Acta Otolaryngol* 111, 848-60.
775. Shibasaki, H., Miyazaki, M. (1992) Event-related potential studies in infants and children. *J Clin Neurophysiol* 9, 408-18.
776. Shiroma, M., Honda, K., Yamanaka, N., Kawano, J., Yukawa, K., Kumakawa, K., Funasaka, S. (1992) Factors contributing to phoneme recognition ability of users of the 22-channel cochlear implant system. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 101, 32-7.
777. Shore, S.E., Helfert, R.H., Bledsoe, S.C., Jr., Altschuler, R.A., Godfrey, D.A. (1991) Descending projections to the dorsal and ventral divisions of the cochlear nucleus in guinea pig. *Hear Res* 52, 255-68.
778. Shucard, D.W., Shucard, J.L., Thomas, D.G. (1987) Auditory event-related potentials in waking infants and adults: a developmental perspective. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 68, 303-10.
779. Silman, S., Gelfand, S.A., Silverman, C.A. (1984) Late-onset auditory deprivation: effects of monaural versus binaural hearing aids. *J Acoust Soc Am* 76, 1357-62.
780. Silman, S., Silverman, C.A., Emmer, M.B., Gelfand, S.A. (1993) Effects of prolonged lack of amplification on speech-recognition performance: preliminary findings. *J Rehabil Res Dev* 30, 326-32.
781. Silverman, C.A., Emmer, M.B. (1993) Auditory deprivation and recovery in adults with asymmetric sensorineural hearing impairment. *J Am Acad Audiol* 4, 338-46.
782. Silverman, C.A., Silman, S. (1990) Apparent auditory deprivation from monaural amplification and recovery with binaural amplification: two case studies. *J Am Acad Audiol* 1, 175-80.
783. Silverman, M.S., Clopton, B.M. (1977) Plasticity of binaural interaction. I. Effect of early auditory deprivation. *J Neurophysiol* 40, 1266-74.
784. Simmons, F.B. (1966) Electrical stimulation of the auditory nerve in man. *Arch Otolaryngol* 84, 2-54.
785. Simmons, F.B., Smith, L. (1983) Estimating nerve survival by electrical ABR. *Ann N Y Acad Sci* 405, 422-3.
786. Skene, J.H. (1989) Axonal growth-associated proteins. *Annu Rev Neurosci* 12, 127-56.
787. Smith, Z. M., Delgutte, B., Oxenham, A. J. (2002) Chimaeric sounds
788. reveal dichotomies in auditory perception. *Nature, London*, 416, 87-90.
789. Smith, D.W., Finley, C.C. (1997) Effects of electrode configuration on psychophysical strength-duration functions for single biphasic electrical stimuli in cats. *J Acoust Soc Am* 102, 2228-37.
790. Smith, L., Simmons, F.B. (1983) Estimating eighth nerve survival by electrical stimulation. *Ann Otol*

Rhinol Laryngol 92, 19-23.

791. Snyder, R., Leake, P., Rebscher, S., Beitel, R. (1995) Temporal resolution of neurons in cat inferior colliculus to intracochlear electrical stimulation: effects of neonatal deafening and chronic stimulation. *J Neurophysiol* 73, 449-67.
792. Snyder, R.L., Rebscher, S.J., Cao, K.L., Leake, P.A., Kelly, K. (1990) Chronic intracochlear electrical stimulation in the neonatally deafened cat. I: Expansion of central representation. *Hear Res* 50, 7-33.
793. Snyder, R.L., Rebscher, S.J., Leake, P.A., Kelly, K., Cao, K. (1991) Chronic intracochlear electrical stimulation in the neonatally deafened cat. II. Temporal properties of neurons in the inferior colliculus. *Hear Res* 56, 246-64.
794. Snyder, R.L., Sinex, D.G. (2002) Immediate changes in tuning of inferior colliculus neurons following acute lesions of cat spiral ganglion. *J Neurophysiol* 87, 434-52.
795. Spangler K.M., Warr W.B. (1991). The descending auditory system. In: Altschuler RA, Bobbin RP, Clopton BM, Hoffman DW, editors. *Neurobiology of hearing: the central auditory system*. New York: Raven Press. p 27-45.
796. Spangler, K.M., Warr, W.B., Henkel, C.K. (1985) The projections of principal cells of the medial nucleus of the trapezoid body in the cat. *J Comp Neurol* 238, 249-62.
797. Spelman, F.A., Pflingst, B.E., Clopton, B.M., Jolly, C.N., Rodenhiser, K.L. (1995) Effects of electrical current configuration on potential fields in the electrically stimulated cochlea: field models and measurements. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 166, 131-6.
798. Spitzer, M.W., Semple, M.N. (1995) Neurons sensitive to interaural phase disparity in gerbil superior olive: diverse monaural and temporal response properties. *J Neurophysiol* 73, 1668-90.
799. Spoendlin, H. (1972) Innervation densities of the cochlea. *Acta Otolaryngol* 73, 235-48.
800. Spoendlin, H. (1975) Retrograde degeneration of the cochlear nerve. *Acta Otolaryngol* 79, 266-75.
801. Spoendlin, H. (1984) Factors inducing retrograde degeneration of the cochlear nerve. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 112, 76-82.
802. Spoendlin, H., Schrott, A. (1989) Analysis of the human auditory nerve. *Hear Res* 43, 25-38.
803. Spoendlin, H., Schrott, A. (1990) Quantitative evaluation of the human cochlear nerve. *Acta Otolaryngol Suppl* 470, 61-9; discussion 69-70.
804. Staller, S.J., Dowell, R.C., Beiter, A.L., Brimacombe, J.A. (1991) Perceptual abilities of children with the Nucleus 22-channel cochlear implant. *Ear Hear* 12, 34S-47S.
805. Stapells, D.R., Kurtzberg, D. (1991) Evoked potential assessment of auditory system integrity in infants. *Clin Perinatol* 18, 497-518.
806. Stapells, D.R., Picton, T.W., Durieux-Smith, A., Edwards, C.G., Moran, L.M. (1990) Thresholds for short-latency auditory-evoked potentials to tones in notched noise in normal-hearing and hearing-impaired subjects. *Audiology* 29, 262-74.
807. Starr, A., Brackmann, D.E. (1979) Brain stem potentials evoked by electrical stimulation of the cochlea in human subjects. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 88, 550-6.
808. Starr, A., Picton, T.W., Sininger, Y., Hood, L.J., Berlin, C.I. (1996) Auditory neuropathy. *Brain* 119 (Pt 3), 741-53.
809. Steinberg J.C., Gardner M.B. (1937) The dependency of hearing impairment on sound intensity. *J. Acoust. Soc. Am.* 9:11-23.
810. Stewart, D.L., Starr, A. (1970) Absence of visually influenced cells in auditory cortex of normal and congenitally deaf cats. *Exp Neurol* 28, 525-8.
811. Stufflebeam, S.M., Poeppel, D., Rowley, H.A., Roberts, T.P. (1998) Peri-threshold encoding of stimulus frequency and intensity in the M100 latency. *Neuroreport* 9, 91-4.
812. Stypulkowski, P.H., van den Honert, C. (1984) Physiological properties of the electrically stimulated auditory nerve. I. Compound action potential recordings. *Hear Res* 14, 205-23.
813. Stypulkowski, P.H., van den Honert, C., Kvistad, S.D. (1986) Electrophysiologic evaluation of the cochlear implant patient. *Otolaryngol Clin North Am* 19, 249-57.
814. Suarez, H., Mut, F., Lago, G., Silveira, A., De Bellis, C., Velluti, R., Pedemonte, M., Svirsky, M. (1999) Changes in the cerebral blood flow in postlingual cochlear implant users. *Acta Otolaryngol* 119, 239-43.

815. Suga, N., Xiao, Z., Ma, X., Ji, W. (2002) Plasticity and corticofugal modulation for hearing in adult animals. *Neuron* 36, 9-18.
816. Suga, N., Zhang, Y., Yan, J. (1997) Sharpening of frequency tuning by inhibition in the thalamic auditory nucleus of the mustached bat. *J Neurophysiol* 77, 2098-114.
817. Summerfield, A.Q., Marshall, D.H. (1995) Preoperative predictors of outcomes from cochlear implantation in adults: performance and quality of life. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 166, 105-8.
818. Sur, M., Garraghty, P.E., Roe, A.W. (1988) Experimentally induced visual projections into auditory thalamus and cortex. *Science* 242, 1437-41.
819. Sur, M., Pallas, S.L., Roe, A.W. (1990) Cross-modal plasticity in cortical development: differentiation and specification of sensory neocortex. *Trends Neurosci* 13, 227-33.
820. Surr, R.K., Cord, M.T., Walden, B.E. (1998) Long-term versus short-term hearing aid benefit. *J Am Acad Audiol* 9, 165-71.
821. Sutter, M.L., Schreiner, C.E. (1991) Physiology and topography of neurons with multi-peaked tuning curves in cat primary auditory cortex. *J Neurophysiol* 65, 1207-26.
822. Svirsky, M.A., Robbins, A.M., Kirk, K.I., Pisoni, D.B., Miyamoto, R.T. (2000) Language development in profoundly deaf children with cochlear implants. *Psychol Sci* 11, 153-8.
823. Syka J., Robertson D., Johnstone B.M. (1988) Efferent descending projections from the inferior colliculus in the guinea pig. In: Syka, J., Masterton, R.B. (Eds). *Auditory Pathway: Structure and Function*. Plenum, pp. 299-303.
824. Syka, J. (2002) Plastic changes in the central auditory system after hearing loss, restoration of function, and during learning. *Physiol Rev* 82, 601-36.
825. Syka, J., Rybalko, N. (2000) Threshold shifts and enhancement of cortical evoked responses after noise exposure in rats. *Hear Res* 139, 59-68.
826. Syka, J., Rybalko, N., Popelar, J. (1994) Enhancement of the auditory cortex evoked responses in awake guinea pigs after noise exposure. *Hear Res* 78, 158-68.
827. Talavage, T.M., Ledden, P.J., Benson, R.R., Rosen, B.R., Melcher, J.R. (2000) Frequency-dependent responses exhibited by multiple regions in human auditory cortex. *Hear Res* 150, 225-44.
828. Talavage, T.M., Sereno, M.I., Melcher, J.R., Ledden, P.J., Rosen, B.R., Dale, A.M. (2004) Tonotopic organization in human auditory cortex revealed by progressions of frequency sensitivity. *J Neurophysiol* 91, 1282-96.
829. Talwar, S.K., Gerstein, G.L. (2001) Reorganization in awake rat auditory cortex by local microstimulation and its effect on frequency-discrimination behavior. *J Neurophysiol* 86, 1555-72.
830. Taylor, M.J. (1993) Maturational changes in ERPs to orthographic and phonological tasks. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 88, 494-507.
831. Teas, D.C., Klein, A.J., Kramer, S.J. (1982) An analysis of auditory brainstem responses in infants. *Hear Res* 7, 19-54.
832. Tecchio, F., Biciolo, G., De Campora, E., Pasqualetti, P., Pizzella, V., Indovina, I., Cassetta, E., Romani, G.L., Rossini, P.M. (2000) Tonotopic cortical changes following stapes substitution in otosclerotic patients: a magnetoencephalographic study. *Hum Brain Mapp* 10, 28-38.
833. Terayama, Y., Kaneko, Y., Kawamoto, K., Sakai, N. (1977) Ultrastructural changes of the nerve elements following disruption of the organ of Corti. I. Nerve elements in the organ of Corti. *Acta Otolaryngol* 83, 291-302.
834. Thai-Van, H., Chanal, J.M., Coudert, C., Veuille, E., Truy, E., Collet, L. (2001) Relationship between NRT measurements and behavioral levels in children with the Nucleus 24 cochlear implant may change over time: preliminary report. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 58, 153-62.
835. Thai-Van, H., Cozma, S., Boutitie, F., Disant, F., Truy, E., Collet, L. (2006) The Pattern of Auditory Brainstem Response Wave V Maturation in Cochlear Implanted Children. *Clinical Neurophysiology*, in press.
836. Thai-Van, H., Gallego, S., Truy, E., Veuille, E., Collet, L. (2002b) Electrophysiological findings in two bilateral cochlear implant cases: does the duration of deafness affect electrically evoked auditory brain stem responses? *Ann Otol Rhinol Laryngol* 111, 1008-14.
837. Thai-Van, H., Michey, C., Moore, B.C., Collet, L. (2003) Enhanced frequency discrimination near

- the hearing loss cut-off: a consequence of central auditory plasticity induced by cochlear damage? *Brain* 126, 2235-45.
838. Thai-Van, H., Micheyl, C., Norena, A., Collet, L. (2002a) Local improvement in auditory frequency discrimination is associated with hearing-loss slope in subjects with cochlear damage. *Brain* 125, 524-37.
839. Throckmorton, C.S., Collins, L.M. (1999) Investigation of the effects of temporal and spatial interactions on speech-recognition skills in cochlear-implant subjects. *J Acoust Soc Am* 105, 861-73.
840. Tierney, T.S., Moore, D.R. (1997a) Naturally occurring neuron death during postnatal development of the gerbil ventral cochlear nucleus begins at the onset of hearing. *J Comp Neurol* 387, 421-9.
841. Tierney, T.S., Russell, F.A., Moore, D.R. (1997b) Susceptibility of developing cochlear nucleus neurons to deafferentation-induced death abruptly ends just before the onset of hearing. *J Comp Neurol* 378, 295-306.
842. Tiitinen, H., Alho, K., Huotilainen, M., Ilmoniemi, R.J., Simola, J., Naatanen, R. (1993) Tonotopic auditory cortex and the magnetoencephalographic (MEG) equivalent of the mismatch negativity. *Psychophysiology* 30, 537-40.
843. Tong, Y.C., Black, R.C., Clark, G.M., Forster, I.C., Millar, J.B., O'Loughlin, B.J., Patrick, J.F. (1979) A preliminary report on a multiple-channel cochlear implant operation. *J Laryngol Otol* 93, 679-95.
844. Tong, Y.C., Blamey, P.J., Dowell, R.C., Clark, G.M. (1983b) Psychophysical studies evaluating the feasibility of a speech processing strategy for a multiple-channel cochlear implant. *J Acoust Soc Am* 74, 73-80.
845. Tong, Y.C., Busby, P.A., Clark, G.M. (1988) Perceptual studies on cochlear implant patients with early onset of profound hearing impairment prior to normal development of auditory, speech, and language skills. *J Acoust Soc Am* 84, 951-62.
846. Tong, Y.C., Clark, G.M. (1983a) Percepts from scala tympani stimulation. *Ann N Y Acad Sci* 405, 264-7.
847. Tong, Y.C., Clark, G.M. (1985) Absolute identification of electric pulse rates and electrode positions by cochlear implant patients. *J Acoust Soc Am* 77, 1881-8.
848. Tong, Y.C., Clark, G.M. (1986) Loudness summation, masking, and temporal interaction for sensations produced by electric stimulation of two sites in the human cochlea. *J Acoust Soc Am* 79, 1958-66.
849. Tong, Y.C., Clark, G.M., Blamey, P.J., Busby, P.A., Dowell, R.C. (1982) Psychophysical studies for two multiple-channel cochlear implant patients. *J Acoust Soc Am* 71, 153-60.
850. Tong, Y.C., Clark, G.M., Seligman, P.M., Patrick, J.F. (1980) Speech processing for a multiple-electrode cochlear implant hearing prosthesis. *J Acoust Soc Am* 68, 1897-8.
851. Tonnquist-Uhlen, I. (1996) Topography of auditory evoked cortical potentials in children with severe language impairment. *Scand Audiol Suppl* 44, 1-40.
852. Tonnquist-Uhlen, I., Borg, E., Spens, K.E. (1995) Topography of auditory evoked long-latency potentials in normal children, with particular reference to the N1 component. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 95, 34-41.
853. Townshend, B., Cotter, N., Van Compernelle, D., White, R.L. (1987) Pitch perception by cochlear implant subjects. *J Acoust Soc Am* 82, 106-15.
854. Traux, B. (1999). *Handbook for acoustic ecology*. Cambridge Street Publishing.
855. Tremblay, K., Kraus, N., Carrell, T.D., McGee, T. (1997) Central auditory system plasticity: generalization to novel stimuli following listening training. *J Acoust Soc Am* 102, 3762-73.
856. Tremblay, K., Kraus, N., McGee, T. (1998) The time course of auditory perceptual learning: neurophysiological changes during speech-sound training. *Neuroreport* 9, 3557-60.
857. Tremblay, K., Kraus, N., McGee, T., Ponton, C., Otis, B. (2001) Central auditory plasticity: changes in the N1-P2 complex after speech-sound training. *Ear Hear* 22, 79-90.
858. Tremblay, K.L., Kraus, N. (2002) Auditory training induces asymmetrical changes in cortical neural activity. *J Speech Lang Hear Res* 45, 564-72.
859. Trune, D.R. (1982) Influence of neonatal cochlear removal on the development of mouse cochlear nucleus: I. Number, size, and density of its neurons. *J Comp Neurol* 209, 409-24.

860. Truy, E. (1999) Neuro-functional imaging and profound deafness. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 47, 131-6.
861. Truy, E., Deiber, M.P., Cinotti, L., Mauguiere, F., Froment, J.C., Morgon, A. (1995) Auditory cortex activity changes in long-term sensorineural deprivation during crude cochlear electrical stimulation: evaluation by positron emission tomography. *Hear Res* 86, 34-42.
862. Truy, E., Gallego, S., Chanal, J.M., Collet, L., Morgon, A. (1998) Correlation between electrical auditory brainstem response and perceptual thresholds in Digisonic cochlear implant users. *Laryngoscope* 108, 554-9.
863. Tsuchitani, C. (1977) Functional organization of lateral cell groups of cat superior olivary complex. *J Neurophysiol* 40, 296-318.
864. Tsuchitani, C., Boudreau, J.C. (1969) Stimulus level of dichotically presented tones and cat superior olive S-segment cell dcharge. *J Acoust Soc Am* 46, 979-88.
865. Tucci, D.L., Rubel, E.W. (1985) Afferent influences on brain stem auditory nuclei of the chicken: effects of conductive and sensorineural hearing loss on n. magnocellularis. *J Comp Neurol* 238, 371-81.
866. Tuomisto, T., Hari, R., Katila, T., Poutanen, T., Varpula, T. (1983) Studies of auditory evoked magnetic and electric responses: Modality specificity and modeling. *Nuovo Cimento* 2D:471-483.
867. Turner, C.W., Nelson, D.A. (1982) Frequency discrimination in regions of normal and impaired sensitivity. *J Speech Hear Res* 25, 34-41.
868. Tykocinski, M., Shepherd, R.K., Clark, G.M. (1995) Acute effects of high-rate stimulation on auditory nerve function in guinea pigs. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 166, 71-4.
869. Tyler, R.S., Fryauf-Bertschy, H., Gantz, B.J., Kelsay, D.M., Woodworth, G.G. (1997c) Speech perception in prelingually implanted children after four years. *Adv Otorhinolaryngol* 52, 187-92.
870. Tyler, R.S., Gantz, B.J., Woodworth, G.G., Fryauf-Bertschy, H., Kelsay, D.M. (1997a) Performance of 2- and 3-year-old children and prediction of 4-year from 1-year performance. *Am J Otol* 18, S157-9.
871. Tyler, R.S., Lowder, M.W., Otto, S.R., Preece, J.P., Gantz, B.J., McCabe, B.F. (1984) Initial Iowa results with the multichannel cochlear implant from Melbourne. *J Speech Hear Res* 27, 596-604.
872. Tyler, R.S., Parkinson, A.J., Woodworth, G.G., Lowder, M.W., Gantz, B.J. (1997b) Performance over time of adult patients using the Ineraid or nucleus cochlear implant. *J Acoust Soc Am* 102, 508-22.
873. Tyler, R.S., Preece, J.P., Lansing, C.R., Otto, S.R., Gantz, B.J. (1986) Previous experience as a confounding factor in comparing cochlear-implant processing schemes. *J Speech Hear Res* 29, 282-7.
874. Tyler, R.S., Summerfield, A.Q. (1996) Cochlear implantation: relationships with research on auditory deprivation and acclimatization. *Ear Hear* 17, 38S-50S.
875. Tyler, R.S., Wood, E.J., Fernandes, M. (1983) Frequency resolution and discrimination of constant and dynamic tones in normal and hearing-impaired listeners. *J Acoust Soc Am* 74, 1190-9.
876. Ulualp, S.O., Biswal, B.B., Yetkin, F.Z., Kidder, T.M. (2000) Assessment of auditory cortex activation with functional magnetic resonance imaging. *Otolaryngol Head Neck Surg* 122, 241-5.
877. van den Honert, C., Stypulkowski, P.H. (1984) Physiological properties of the electrically stimulated auditory nerve. II. Single fiber recordings. *Hear Res* 14, 225-43.
878. van den Honert, C., Stypulkowski, P.H. (1986) Characterization of the electrically evoked auditory brainstem response (ABR) in cats and humans. *Hear Res* 21, 109-26.
879. van den Honert, C., Stypulkowski, P.H. (1987a) Temporal response patterns of single auditory nerve fibers elicited by periodic electrical stimuli. *Hear Res* 29, 207-22.
880. van den Honert, C., Stypulkowski, P.H. (1987b) Single fiber mapping of spatial excitation patterns in the electrically stimulated auditory nerve. *Hear Res* 29, 195-206.
881. van der Beek, F.B., Boermans, P.P., Verbist, B.M., Briaire, J.J., Frijns, J.H. (2005) Clinical evaluation of the Clarion CII HiFocus 1 with and without positioner. *Ear Hear* 26, 577-92.
882. van Dijk, J.E., van Olphen, A.F., Langereis, M.C., Mens, L.H., Brokx, J.P., Smoorenburg, G.F. (1999) Predictors of cochlear implant performance. *Audiology* 38, 109-16.
883. Vandali, A.E., Whitford, L.A., Plant, K.L., Clark, G.M. (2000) Speech perception as a function of electrical stimulation rate: using the Nucleus 24 cochlear implant system. *Ear Hear* 21, 608-24.

884. Vasama, J.P., Makela, J.P. (1995a) Auditory pathway plasticity in adult humans after unilateral idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Hear Res* 87, 132-40.
885. Vasama, J.P., Makela, J.P., Parkkonen, L., Hari, R. (1994) Auditory cortical responses in humans with congenital unilateral conductive hearing loss. *Hear Res* 78, 91-7.
886. Vasama, J.P., Makela, J.P., Pyykko, I., Hari, R. (1995b) Abrupt unilateral deafness modifies function of human auditory pathways. *Neuroreport* 6, 961-4.
887. Vasconcelos, B.C., Gay Escoda, C., Vasconcellos, R.J., Neves, R.F. (2003) Conduction velocity of the rabbit facial nerve: a noninvasive functional evaluation. *Pesqui Odontol Bras* 17, 126-31.
888. Vaughan, H.G., Jr., Ritter, W. (1970) The sources of auditory evoked responses recorded from the human scalp. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 28, 360-7.
889. Velasco, M., Velasco, F. (1986) Subcortical correlates of the somatic, auditory and visual vertex activities. II. Referential EEG responses. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 63, 62-7.
890. Velasco, M., Velasco, F., Olvera, A. (1985) Subcortical correlates of the somatic, auditory and visual vertex activities in man. I. Bipolar EEG responses and electrical stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 61, 519-29.
891. Velasco, M., Velasco, F., Velasco, M., 3rd. (1989) Topographical analysis of subcortical vertex-like activities evoked by ipsi- and contralateral multimodal sensory stimulation in man. *Stereotact Funct Neurosurg* 53, 178-96.
892. Verkindt, C., Bertrand, O., Perrin, F., Echallier, J.F., Pernier, J. (1995) Tonotopic organization of the human auditory cortex: N100 topography and multiple dipole model analysis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 96, 143-56.
893. Viemeister, N.F. (1983) Auditory intensity discrimination at high frequencies in the presence of noise. *Science* 221, 1206-8.
894. Viemeister, N.F. (1988) Intensity coding and the dynamic range problem. *Hear Res* 34, 267-74.
895. Vollmer, M., Leake, P.A., Beitel, R.E., Rebscher, S.J., Snyder, R.L. (2005) Degradation of temporal resolution in the auditory midbrain after prolonged deafness is reversed by electrical stimulation of the cochlea. *J Neurophysiol* 93, 3339-55.
896. Vollmer, M., Snyder, R.L., Leake, P.A., Beitel, R.E., Moore, C.M., Rebscher, S.J. (1999) Temporal properties of chronic cochlear electrical stimulation determine temporal resolution of neurons in cat inferior colliculus. *J Neurophysiol* 82, 2883-902.
897. Von Békésy, G. (1949) The structure of the middle ear and the hearing of one's own voice by bone conduction. *Journal of the Acoustical Society of America*, 21, 217 –232.
898. Von Békésy, G. (1960) *Experiments in Hearing*. McGraw Hill Book Co.: New York.
899. von Melchner, L., Pallas, S.L., Sur, M. (2000) Visual behaviour mediated by retinal projections directed to the auditory pathway. *Nature* 404, 871-6.
900. von Wallenberg, E.L., Battmer, R.D., Doden, I., Gnadeberg, D., Hautle, K., Lenarz, T. (1995) Place-pitch and speech perception measures with bipolar and monopolar electrical stimulation of the cochlea. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 166, 372-5.
901. Wable, J., Frachet, B., Gallego, S. (2001) Tone decay at threshold with auditory electrical stimulation in digisomic cochlear implantees. *Audiology* 40, 265-71.
902. Wable, J., van den Abbeele, T., Gallego, S., Frachet, B. (2000) Mismatch negativity: a tool for the assessment of stimuli discrimination in cochlear implant subjects. *Clin Neurophysiol* 111, 743-51.
903. Wackym, P.A., Firszt, J.B., Gaggl, W., Runge-Samuels, C.L., Reeder, R.M., Raulie, J.C. (2004) Electrophysiologic effects of placing cochlear implant electrodes in a perimodiolar position in young children. *Laryngoscope* 114, 71-6.
904. Walmsley, B., Berntson, A., Leao, R.N., Fyffe, R.E. (2006) Activity-dependent regulation of synaptic strength and neuronal excitability in central auditory pathways. *J Physiol* 572, 313-21.
905. Walsh, S.M., Leake-Jones, P.A. (1982) Chronic electrical stimulation of auditory nerve in cat: Physiological and histological results. *Hear Res* 7, 281-304.
906. Waltzman, S.B., Cohen, N.L., Gomolin, R.H., Green, J.E., Shapiro, W.H., Hoffman, R.A., Roland, J.T., Jr. (1997) Open-set speech perception in congenitally deaf children using cochlear implants. *Am J Otol* 18, 342-9.

907. Waltzman, S.B., Fisher, S.G., Niparko, J.K., Cohen, N.L. (1995) Predictors of postoperative performance with cochlear implants. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 165, 15-8.
908. Waring, M.D. (1992) Electrically evoked auditory brainstem response monitoring of auditory brainstem implant integrity during facial nerve tumor surgery. *Laryngoscope* 102, 1293-5.
909. Waring, M.D. (1995) Auditory brain-stem responses evoked by electrical stimulation of the cochlear nucleus in human subjects. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 96, 338-47.
910. Watson, C.S. (1991) Auditory perceptual learning and the cochlear implant. *Am J Otol* 12 Suppl, 73-9.
911. Webster, D.B., Webster, M. (1977) Neonatal sound deprivation affects brain stem auditory nuclei. *Arch Otolaryngol* 103, 392-6.
912. Webster, D.B., Webster, M. (1979) Effects of neonatal conductive hearing loss on brain stem auditory nuclei. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 88, 684-8.
913. Webster, M., Webster, D.B. (1981) Spiral ganglion neuron loss following organ of Corti loss: a quantitative study. *Brain Res* 212, 17-30.
914. Weinberger, N.M. (1995) Dynamic regulation of receptive fields and maps in the adult sensory cortex. *Annu Rev Neurosci* 18, 129-58.
915. Weinberger, N.M. (1998) Physiological memory in primary auditory cortex: characteristics and mechanisms. *Neurobiol Learn Mem* 70, 226-51.
916. Weinberger, N.M., Ashe, J.H., Metherate, R., Diamond, D.M., Bakin, J. (1990) Retuning auditory cortex by learning: a preliminary model of receptive field plasticity. *Concepts Neurosci.* 1:91-123.
917. Weinberger, N.M., Bakin, J.S. (1998) Research on auditory cortex plasticity. *Science* 280, 1174.
918. Weinberger, N.M., Diamond, D.M. (1987) Physiological plasticity in auditory cortex: rapid induction by learning. *Prog. Neurobiol.*, 29:1-55.
919. Wessinger, C.M., Buonocore, M., Kussmaul, C.L., Mangun, G.R. (1997) Tonotopy in human auditory cortex examined with functional magnetic resonance imaging. *Hum. Brain Map.* 5:18-25.
920. White, M.W., Merzenich, M.M. (1979) Aspect electro-physiologique de l'implant cochléaire a multi-electrodes. *Les Cahiers D'O.R.L.* T14, 6:567-579.
921. Willott, J.F. (1984) Changes in frequency representation in the auditory system of mice with age-related hearing impairment. *Brain Res* 309, 159-62.
922. Willott, J.F. (1986) Effects of aging, hearing loss, and anatomical location on thresholds of inferior colliculus neurons in C57BL/6 and CBA mice. *J Neurophysiol* 56, 391-408.
923. Willott, J.F. (1996) Physiological plasticity in the auditory system and its possible relevance to hearing aid use, deprivation effects, and acclimatization. *Ear Hear* 17, 66S-77S.
924. Willott, J.F., Aitkin, L.M., McFadden, S.L. (1993) Plasticity of auditory cortex associated with sensorineural hearing loss in adult C57BL/6J mice. *J Comp Neurol* 329, 402-11.
925. Willott, J.F., Carlson, S. (1995) Modification of the acoustic startle response in hearing-impaired C57BL/6J mice: prepulse augmentation and prolongation of prepulse inhibition. *Behav Neurosci* 109, 396-403.
926. Willott, J.F., Carlson, S., Chen, H. (1994) Prepulse inhibition of the startle response in mice: relationship to hearing loss and auditory system plasticity. *Behav Neurosci* 108, 703-13.
927. Willott, J.F., Demuth, R.M., Lu, S.M., Van Bergem, P. (1982b) Abnormal tonotopic organization in the ventral cochlear nucleus of the hearing-impaired DBA/2 mouse. *Neurosci Lett* 34, 13-7.
928. Willott, J.F., Lu, S.M. (1982a) Noise-induced hearing loss can alter neural coding and increase excitability in the central nervous system. *Science* 216, 1331-4.
929. Willott, J.F., Parham, K., Hunter, K.P. (1991) Comparison of the auditory sensitivity of neurons in the cochlear nucleus and inferior colliculus of young and aging C57BL/6J and CBA/J mice. *Hear Res* 53, 78-94.
930. Willott, J.F., Turner, J.G. (2000) Neural plasticity in the mouse inferior colliculus: relationship to hearing loss, augmented acoustic stimulation, and prepulse inhibition. *Hear Res* 147, 275-81.
931. Wilson, B., Finley, C., Lawson, D., Wolford, R., Eddington, D., Babinowitz, W. (1991) Better speech recognition with cochlear implants. *Nature*, vom. 352, PP. 236-238
932. Winer, J.A., Saint Marie, R.L., Larue, D.T., Oliver, D.L. (1996) GABAergic feedforward projections

- from the inferior colliculus to the medial geniculate body. *Proc Natl Acad Sci U S A* 93, 8005-10.
933. Winter, I.M., Palmer, A.R. (1991) Intensity coding in low-frequency auditory-nerve fibers of the guinea pig. *J Acoust Soc Am* 90, 1958-67.
 934. Wollberg, Z., Newman, J.D. (1972) Auditory cortex of squirrel monkey: response patterns of single cells to species-specific vocalizations. *Science* 175: 212-214.
 935. Wolfe, J.A., Skinner, P., Burns, J. (1978) Relation between sound intensity and the latency and amplitude of the brainstem auditory evoked response. *J Speech Hear Res* 21, 401-7.
 936. Wolpaw, J.R., Penry, J.K. (1975) A temporal component of the auditory evoked response. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 39, 609-20.
 937. Wong, D., Miyamoto, R.T., Pisoni, D.B., Sehgal, M., Hutchins, G.D. (1999) PET imaging of cochlear-implant and normal-hearing subjects listening to speech and nonspeech. *Hear Res* 132, 34-42.
 938. Wong-Riley, M.T., Merzenich, M.M., Leake, P.A. (1978) Changes in endogenous enzymatic reactivity to DAB induced by neuronal inactivity. *Brain Res* 141, 185-92.
 939. Wong-Riley, M.T., Walsh, S.M., Leake-Jones, P.A., Merzenich, M.M. (1981) Maintenance of neuronal activity by electrical stimulation of unilaterally deafened cats demonstrable with cytochrome oxidase technique. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 90, 30-2.
 940. Wood, C.C. (1993) Human brain mapping in both time and Space. *Hum. Brain Map.* 1(4):iii-vi
 941. Woods, D.L. (1995) The component structure of the N1 wave of the human auditory evoked potential. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 44, 102-9.
 942. Woods, D.L., Alain, C. (1993a) Feature processing during high-rate auditory selective attention. *Percept Psychophys* 53, 391-402.
 943. Woods, D.L., Alain, C., Covarrubias, D., Zaidel, O. (1993d) Frequency-related differences in the speed of human auditory processing. *Hear Res* 66, 46-52.
 944. Woods, D.L., Alho, K., Algazi, A. (1991) Brain potential signs of feature processing during auditory selective attention. *Neuroreport* 2, 189-92.
 945. Woods, D.L., Alho, K., Algazi, A. (1993b) Intermodal selective attention: evidence for processing in tonotopic auditory fields. *Psychophysiology* 30, 287-95.
 946. Woods, D.L., Chimento, T.C., Andrews, R.J., Kirby, R. (1989) Miniature electrode arrays reveal tonotopic auditory evoked potentials in pig cortex. *Soc. Neurosci. Abstr.*, 15, 112.
 947. Woods, D.L., Knight, R.T., Scabini, D. (1993c) Anatomical substrates of auditory selective attention: behavioral and electrophysiological effects of posterior association cortex lesions. *Brain Res Cogn Brain Res* 1, 227-40.
 948. Wu, H.C., Lecain, E., Chiappini, I., Yang, T.H., Tran Ba Huy, P. (2003) Influence of auditory deprivation upon the tonopic organization in the inferior colliculus: a Fos immunocytochemical study in the rat. *Eur J Neurosci* 17, 2540-52.
 949. Wunderlich, J.L., Cone-Wesson, B.K. (2006) Maturation of CAEP in infants and children: a review. *Hear Res* 212, 212-23.
 950. Yajima, Y., Hayashi, Y. (1989) Response properties and tonotopical organization in the dorsal cochlear nucleus in rats. *Exp Brain Res* 75, 381-9.
 951. Yamamoto, T., Uemura, T., Llinas, R. (1992) Tonotopic organization of human auditory cortex revealed by multi-channel SQUID system. *Acta Otolaryngol* 112, 201-4.
 952. Yan, J. (2003) Canadian Association of Neuroscience Review: development and plasticity of the auditory cortex. *Can J Neurol Sci* 30, 189-200.
 953. Yan, J., Suga, N. (1996) The midbrain creates and the thalamus sharpens echo-delay tuning for the cortical representation of target-distance information in the mustached bat. *Hear Res* 93, 102-10.
 954. Yang, Y., Engelen, A., Engelen, W., Xu, S., Stern, E., Silbersweig, D.A. (2000) A silent event-related functional MRI technique for brain activation studies without interference of scanner acoustic noise. *Magn Reson Med* 43, 185-90.
 955. Ylikoski, J., Wersall, J., Bjorkroth, B. (1974) Degeneration of neural elements in the cochlea of the guinea-pig after damage to the organ of corti by ototoxic antibiotics. *Acta Otolaryngol Suppl* 326, 23-41.

956. Yost, W.A. (1993) Overview: psychoacoustics. In: Human Psychophysics, edited by Yost, WA, Popper, AN, and Fay, RR. Berlin: Springer-Verlag, p.1-12.
957. Young, N.M., Grohne, K.M. (2001) Comparison of pediatric Clarion recipients with and without the electrode positioner. *Otol Neurotol* 22, 195-9.
958. Zeng, F.G. (2002) Temporal pitch in electric hearing. *Hear Res* 174, 101-6.
959. Zeng, F.G., Galvin, J.J., 3rd. (1999) Amplitude mapping and phoneme recognition in cochlear implant listeners. *Ear Hear* 20, 60-74.
960. Zeng, F.G., Shannon, R.V. (1995) Possible origins of the non-monotonic intensity discrimination function in forward masking. *Hear Res* 82, 216-24.
961. Zhou, R., Abbas, P.J., Assouline, J.G. (1995) Electrically evoked auditory brainstem response in peripherally myelin-deficient mice. *Hear Res* 88, 98-106.
962. Zimmerman-Phillips, S., Murad, C. (1999) Programming features of the CLARION Multi-Strategy Cochlear Implant. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 177, 17-21.
963. Zucker, R.S. (1989) Short-term synaptic plasticity. *Annu Rev Neurosci* 12, 13-31.
964. Zwicker, E., Scharf, B. (1965) A Model of Loudness Summation. *Psychol Rev* 72, 3-26.
965. Zwolan, T.A., Collins, L.M., Wakefield, G.H. (1997) Electrode discrimination and speech recognition in postlingually deafened adult cochlear implant subjects. *J Acoust Soc Am* 102, 3673-85.
966. Zwolan, T.A., Kileny, P.R., Ashbaugh, C., Telian, S.A. (1996) Patient performance with the Cochlear Corporation "20 + 2" implant: bipolar versus monopolar activation. *Am J Otol* 17, 717-23.

Annexes

Annexe 1 :

Effects of auditory pathway anatomy and deafness characteristics ? (1): on electrically evoked auditory brainstem responses

Soumis à Hearing Research (in press)

Jeanne Guiraud a,b,*, Stéphane Gallego b, Laure Arnold d, Patrick Boyle d,

Eric Truy a,c, and Lionel Collet a,b

a CNRS UMR 5020, Neurosciences & Sensorial Systems Laboratory, 50 avenue Tony Garnier, 69366 Lyon Cedex, France.

b Department of Audiology and Otorhinolaryngology,

Edouard Herriot University Hospital, 5 place d'Arsonval, 69437 Lyon, France.

c Department of Otolaryngology and Head and Neck Surgery,

Edouard Herriot University Hospital, 5 place d'Arsonval, 69437 Lyon, France.

d Advanced Bionics, Clinical Research Department, Breaks House, Great Shelford, Cambridge, CB2 5LD, United Kingdom.

* Corresponding author. Telephone: 33 (0)4 72 11 05 26; Fax: 33 (0)4 72 11 05 04;

E-mail address: jeanne_guiraud@hotmail.com

Abstract

The purpose of this study was to distinguish the effects of different parameters on latencies of wave IIIe, wave Ve, and interpeak interval IIIe-Ve of electrical auditory brainstem responses (EABRs). EABRs were recorded from all the intra-cochlear electrodes in eight adult HiRes90K® cochlear implant users. The relationship between latencies and stimulation sites in the cochlea was characterized to assess activity along the auditory pathway. Audiograms before implantation, psychophysics at first fitting and duration of deafness were used to describe the influence of deafness on latencies. A decreasing baso-apical latency gradient was found for waves IIIe and Ve, while the interpeak interval IIIe-Ve remained the same along the electrode array. Electrical stimulation enabling to stimulate various parts of the cochlea at the same time, this could indicate an anatomical way of compensating for the delay the acoustic wave takes to reach the cochlea apex in a non-implanted ear. However, psychophysical levels were also found to increase at the cochlear base showing that the latency gradient could result from an increasing gradient of neural degeneration toward the base. Correlations of EABR latencies with psychophysics, audiometric data and duration of deafness show that factors linked to deafness have indeed an influence on EABR latencies. The possible explanations for the latency shift observed, whether they are anatomical and/or pathological, are exposed.

Key words: EABR latencies; tonotopy; cochlear implant; deafness characteristics

Introduction

Many of the characteristics of the neural responses elicited by a cochlear implant can be demonstrated using far-field evoked potentials that reflect the activity of different levels of the auditory pathway. The peripheral neural auditory pathway can be investigated in this way through electrically evoked auditory brainstem responses (EABRs), which are early latency electrical potentials recorded from the scalp and form a sequence of peaks and troughs that occur within the first 10 ms after the onset of the electrical stimulus. These responses reflect activity from the eighth nerve and brainstem (Jewett & Williston, 1971; Møller & Jannetta, 1985). They have been used to estimate spiral ganglion cell survival (Simmons & Smith, 1983; Walsh & Leake-Jones, 1982) and evaluate the critical synchronous components of neural encoding at the periphery of the auditory neural pathway. Wave I cannot be seen in cochlear implant recipients since it has a latency of approximately 0.35 ms (as seen in recordings of the electrically evoked action potential, Abbas et al., 1998; Frank & Norton, 2001) and is embedded in stimulus artifact. While waves IIe and IVe are not systematically present in electrically evoked responses, waves IIIe and Ve can easily be recorded. Many studies have been dedicated to these two waves in animals and humans and after comparison to acoustically evoked ABRs the EABR waves peak latencies have been described as being generally shorter than normal ABRs: 2.1 vs. 3.39 ms for wave IIIe and 4.0 vs. 5.5 ms for wave Ve (Gyo & Yanagihara, 1980; Starr & Brackmann, 1979). Moreover, Waring's studies (1992, 1995) showed no significant difference for the interpeak interval IIIe-Ve (i.e., approximately 1.9 ms), while Gardi (1985), Firszt et al. (2002), and Gordon et al. (2006) found that interpeak intervals IIIe-Ve are shorter intervals than those that are typical for the acoustic ABR (i.e., 1 ms). Shorter latencies in implantees may be due to the fact that the delay in the traveling acoustic wave as well as the transduction delay are bypassed and that there may be better synchronization of neurons. Generators of waves IIIe and Ve are nevertheless probably respectively located in the ipsilateral cochlear nucleus and the inferior colliculus as for the corresponding data from acoustical stimulation (e.g., van den Honert & Stypulkowski, 1986).

The behaviour of EABR waves IIIe and Ve latencies with respect to stimulation site in the cochlea has been investigated both in the normal and the implanted ear. For normal hearing subjects, latencies of waves III and V were found to increase for low frequency stimuli (Gorga et al., 1988). In the cochlear implant recipient, wave IIIe has been much less studied than wave Ve and no significant effect of stimulation site could be found on its latency as Firszt et al. (2002) reported only a tendency to increase for the apical electrodes. However, several studies examined the relationship between site of stimulation and latency of wave Ve. According to van den Honert & Stypulkowski (1986) and Abbas & Brown (1988), there is no significant

difference in wave Ve latencies when various parts of the cochlea are stimulated in cochlear implant users. However, other studies show that the electrically stimulated fibers of the eighth nerve do not respond with the same latency. Nagel (1974) stimulated each turn of the guinea pig cochlea with bipolar electrodes and reported longer response latencies with more apical stimulation. Miller et al. (1993) also reported an increasing baso-apical gradient in the guinea pig. In addition, a gradient of EABR latencies was reported in human ears stimulated by longitudinal electrode arrays (Hermann & Thornton, 1990): longer wave Ve latencies were recorded with more apical stimulation within the first turn. Conversely, other studies showed that apical electrodes had shorter wave Ve latencies than basal electrodes in humans (Shallop et al., 1990; Abbas & Brown, 1991; Miller et al., 1993) by approximately 0.4 ms (Allum et al., 1990; Firszt et al., 2002). These controversial findings may result from differences across the studies in the way the subjects were stimulated and the potentials recorded. Various types of cochlear implant devices were also used and this could infer some variability should the distance from the modiolus have an effect on EABR latencies. As the length of the electrode arrays varies across the cochlear implant types, different areas of the cochlea may also have been activated from one study to another. It should be stressed as well that only a few contacts on the electrode array were considered and that those electrodes differed across the studies. Moreover, all subjects were not included in the statistical analysis in all studies (see Miller et al., 1993). Hence since data is missing on this topic for both waves IIIe and Ve, in the present study EABRs were recorded from all stimulation sites in a group of subjects implanted with the same electrode array.

Since different EABR latencies may reflect the selective excitation of normal nerve fiber subpopulations with different response latencies, different synaptic delays or various lengths, characterizing the relationship between EABR latency and cochlea site will give an insight about the influence of the auditory pathway anatomy on EABR latency. EABR latencies may also be influenced by deafness. Elongated EABR latencies may indeed indicate pathologies of the ascending pathway as it has been shown that poorer speech recognition scores in implant users are correlated with longer latency of wave Ve (Hermann & Thornton, 1990, Gallego et al., 1998). Thai-Van et al. (2002) also showed differences in EABR latency for subjects implanted bilaterally and with asymmetric deafness: the ear with the longest duration of deafness showing the longest EABR latency. In order to study whether the quality of the auditory fibers at a specific site in the cochlea can have an impact on EABR latency, relationships with M levels (most comfortable levels) at first fitting of the cochlear implant were investigated. Levels and dynamic range are indeed closely dependent on subjects' aetiology and spiral ganglion neuron population (Pfungst et al., 1980, 1984; Shannon, 1983; Lusted et al., 1984). The use of M levels was motivated by the fact that EABR recording is performed with levels perceived as being relatively high in our study as well as in clinical conditions. This may result in broad stimulation levels, not as specific to cochlear place, and using the same intensity range would allow approximately the same anatomical areas to be addressed in both subjective and objective parts of the study. Besides, as only M levels are measured for fitting the type of cochlear implant that is used in this study (HiRes90K® from Advanced Bionics Corporation), investigation of M levels rather than threshold levels or upper limit of comfortable levels seems also more interesting from a clinical point of view. In addition, since auditory performance is strongly related to duration of deafness (Blamey et al., 1996) and audiometric results (Brimacombe & Eisenberg, 1984; Wable et al., 2001), relationships of EABR latency with duration of deafness and audiometric tone threshold before implantation were also studied to investigate the possible influence of deafness on EABR latencies. Understanding the influence of anatomical versus pathological factors on them will allow a better interpretation of response latency in clinical use. Instances of use could be assessment of neural integrity, implant function, placement of intracochlear electrode arrays, and programming level. This is also important for understanding the coding effectiveness of cochlear implants.

Materials and Methods

Subjects (Table I)

Eight adults (four females and four males) participated in the study. They received a HiRes90K® cochlear implant from Advanced Bionics Corporation at the Edouard Herriot University Hospital of Lyon (France). All subjects were implanted by the same surgeon and had a full electrode insertion. Subjects were full-time users of their cochlear implant. They ranged in age from 16 to 74 years. The known aetiology of subjects' deafness included perinatal asphyxia (N = 1), stroke (N = 2), and hereditary origin (N = 1). The mean duration of profound bilateral deafness prior implantation was eight years. Two groups of subjects were defined according to their duration of deafness: subjects with less than seven years of deafness are in group 1, while group 2 is constituted of subjects with more than seven years of deafness length. Their degree of hearing loss varied as shown by their pre-operative audiogram. Subjects 1, 3, 4, and 5 had better hearing with less than 100 dB HL audiometric thresholds for 500, 1000, 2000 and 4000 Hz tones (group 1) and the audiometric thresholds for Subjects 2, 6, 7, and 8 were above 100 dB HL for each frequency (group 2). A Chi-square test showed that groups for duration of deafness and audiogram are unrelated ($p > 0.05$). Since EABR wave latencies have been found to change during the first months of implant use (Gordon et al., 2003, 2006), all subjects had at least three months of cochlear implant experience at the time of the study. Subjects were separated according to their duration of implant use: subjects who had used their implant for less than five months were in group 1; subjects with more than five months of implant use were in group 2. As it is clearly shown in Table 1, subjects with longer duration of implant use were evenly distributed in groups used for analysis about deafness duration, audiometric performance, and M levels. A Chi-square test also showed that these latter groups are unrelated to the groups made according to the duration of implant use ($p > 0.05$). Even if duration of implant use could be a confounding variable in the present study, it was then assumed that its potential effect would fade away. Subjects had a maximum duration of implant use of two years and the mean duration across subjects was nine months. The subjects' benefit from their cochlear implant was variable as revealed by the percentage of correctly perceived phonemes at three months of cochlear implant use. Lafon lists (Lists of three-phoneme words, Lafon, 1985) were presented in an open set format in quiet at 65 dB HL in a sound field. Table I summarises this information for each subject. Subjects were fully informed about the experimental procedures in accordance with the decision of the local ethical committee. They signed a consent form prior to participation.

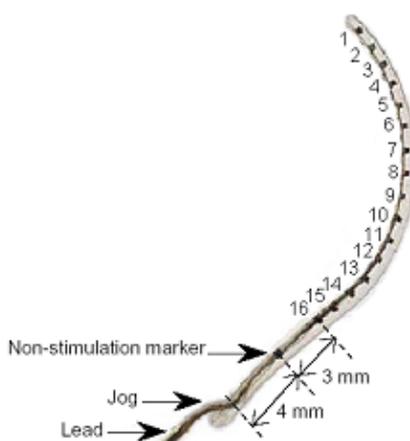
Table I. Demographic information on subjects: aetiology and onset of deafness, age at test, duration of deafness prior to implantation and groups, audiogram groups, duration of cochlear implant use and group, and speech perception scores.

Subjects	Aetiology (onset)	Age at test	Duration of profound bilateral deafness (yr) (group)	Audiogram mean (dB) (group)	Duration of cochlear implant use (months) (group)	Speech perception scores
1	Unknown (progressive)	74	2 (1)	82.5 (1)	4 (1)	64 %
2	Perinatal asphyxia (congenital)	17	17 (2)	107.5 (2)	3 (1)	48 %
3	Unknown (progressive)	32	11 (2)	87.5 (1)	16 (2)	40 %
4	Stroke (sudden)	46	5 (1)	95 (1)	24 (2)	86 %
5	Unknown (progressive)	35	0.6 (1)	87.5 (1)	3 (1)	28 %
6	Inherited (congenital)	16	16 (2)	103.5 (2)	3 (1)	82 %
7	Stroke (sudden)	57	4 (1)	101.5 (2)	10 (2)	86 %
8	Unknown (progressive)	53	9 (2)	120 (2)	6 (2)	70 %

The internal part of the cochlear implant

The electrode array of the HiRes90K® implant was called the HiFocus1j and consisted of 16 planar contacts arranged along the medial surface of the electrode array for stimulation of discrete segments of the cochlea. The electrode array was pre-curved and contacts were oriented toward the modiolus wall. This focused stimulation towards the nerve fibers and helped reduce neural spread of excitation around contacts. It was designed to be inserted approximately 25 mm into a normally patent cochlea, the distance over which the electrode contacts lay over being about 17 mm. The spacing between active contacts (distance from midpoint of one contact to another) was 1.1 mm. The electrode array diameter was about 0.4 mm at its tip (distal part) and 0.8 mm at its base (proximal part). Figure 1 shows a drawing of the HiFocus1j electrode.

Figure 1. The HiFocus electrode consists of a fantail, electrode lead and electrode array on which the electrode contacts are numbered 1 to 16 from apex to base.



Recording of EABRs

The EABRs were recorded from all the electrodes within the cochlea in random order. Stimulation was performed within the subjects' comfortably loud perception range at three various stimulus levels (expressed in units proportional to microamperes: CU). The stimulation was thus performed at the intensity rated comfortably loud by the subject, as well as 5 CU and 10 CU above that level. Comfortably loud intensities were balanced over the electrodes. High levels of stimulation were used in order to obtain EABR waves that would be good enough to measure latencies precisely. It was assumed that this choice would not keep from investigating place specific responses for several reasons. Firstly, the latency of wave Ve was found to vary little with stimulus intensity, unlike the acoustic ABR, and not to vary at all when the intensity reached upper comfortable loudness (Gallégo et al, 1997; Truy et al., 1998). Secondly, electrode pitch discrimination, which has been shown to be correlated with electrode interaction as measured with the electrical compound action potentials (ECAPs) (Hughes & Abbas, 2006), is poorer when the intensity decreases (McKay et al., 1999; Pflugst et al., 1999; Morris et Pflugst, 2000) and Cohen et al. (2003) showed that there is no significant effect of such high levels of stimulation on the widths of the ECAP functions. Therefore it seems that once the intensity is high enough the activation is initiated at the same place along the auditory pathway and such intensities would not keep from studying specific neural places. Once the latency of the waves Ve was the same for each intensity, the three recordings were averaged. Responses were recorded with a Centor C evoked response test system (Racia-Alvar) externally triggered by the stimulus output of the SCLIN 2000 software (version 1.08) and the Clinician Programming Interface (CPI) unit. The interface unit was connected to a processor itself connected to an antenna, which transmitted the stimulation parameters to the subject's implanted device. Stimuli were biphasic current pulses of 75 μ s duration alternating in polarity. The stimulation repetition rate was 21.07 Hz and monopolar mode of stimulation was used. Surface recording electrodes were placed on the forehead (+), nape of the neck (-), and contralateral earlobe (common). The impedances between recording electrodes were less than 5 k and balanced. Recording of electrical activity included 1000 sweeps for each intensity. The time window was 10 ms (500 points) with an amplification sensitivity of 12.5 μ V per division. Frequencies below 80 Hz and above 1600 Hz were cut off from the recording amplifier. Subjects were seated in a reclining chair and watching a captioned videotape. They were instructed to relax and encouraged to sleep. Trials that included muscle movements which interfered with the response were rejected. Latencies of the peak of waves IIIe and Ve were measured with respect to the onset of the first phase of the biphasic stimulus pulse.

Behavioral measures

Audiometric tone thresholds were recorded in a sound field before cochlear implantation. Continuous tones were presented via calibrated sound field equipment in a sound-treated booth. For M level measurements, stimuli were biphasic current pulse trains delivered on electrodes 3, 7, 11 and 15 using the HiRes-S mode. The pulse width was 10.8 μ s in duration and the stimulation rate was 2486 Hz. Testing began at a level below threshold, the stimulus slowly increasing in steps of between 3 and 5 CU (charge units) using a bracketing approach until the subject identified the M level for each electrode as precisely as possible. Subjects used a 10-step loudness scale (Clarion Multi-strategy Cochlear Implant System Manual Version 2.0, 1996) on which the M level is surrounded by two levels called low comfortable level and high comfortable level in order to reduce influence of subjective judgement on M level. The M levels were then balanced across the electrodes over the array.

Results

Description of the EABRs

EABRs could be recorded in all subjects but wave IIIe was missing in Subject 1 (when the response was evoked by electrodes 3, 5, and 16), Subject 6 (for electrode 16), and Subject 7 (for electrodes 6, and 13). Wave IIe and wave IVe were present in some recordings, while wave I could not be recorded as it was masked by the electrical stimulation artifact. The morphology of the EABR recordings was consistent with other reported EABR findings (Shallop et al., 1990; Brown et al., 1990, 1994; Mason et al., 1993; Gallégo et al, 1996; Firszt et al., 2002). Figure 2 shows the EABR recordings for all three intensities on electrode 4 in Subject 2. Individual waveforms recorded from all eight subjects on electrode 7 are displayed on Figure 3.

Figure 2. EABR measures recorded from Subject 2 on electrode 4 (apical electrode) at comfortably loud intensity. A stimulus artefact is present within the first 0.8 ms after stimulus onset. Waves IIe, IIIe and Ve are indicated.

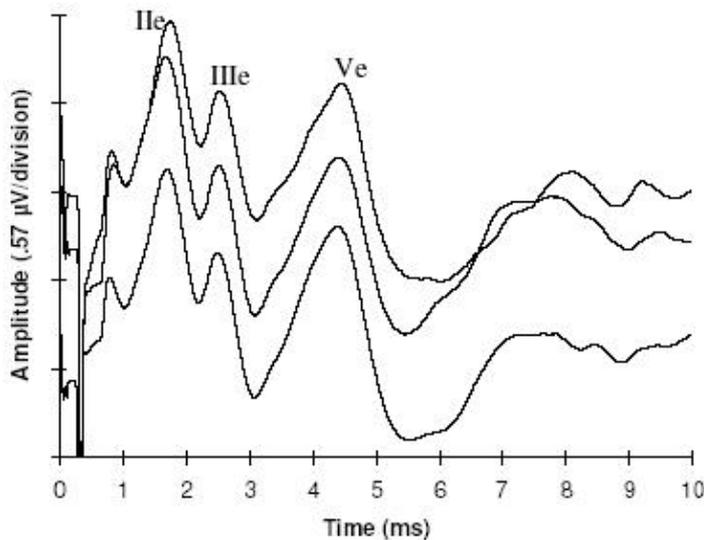
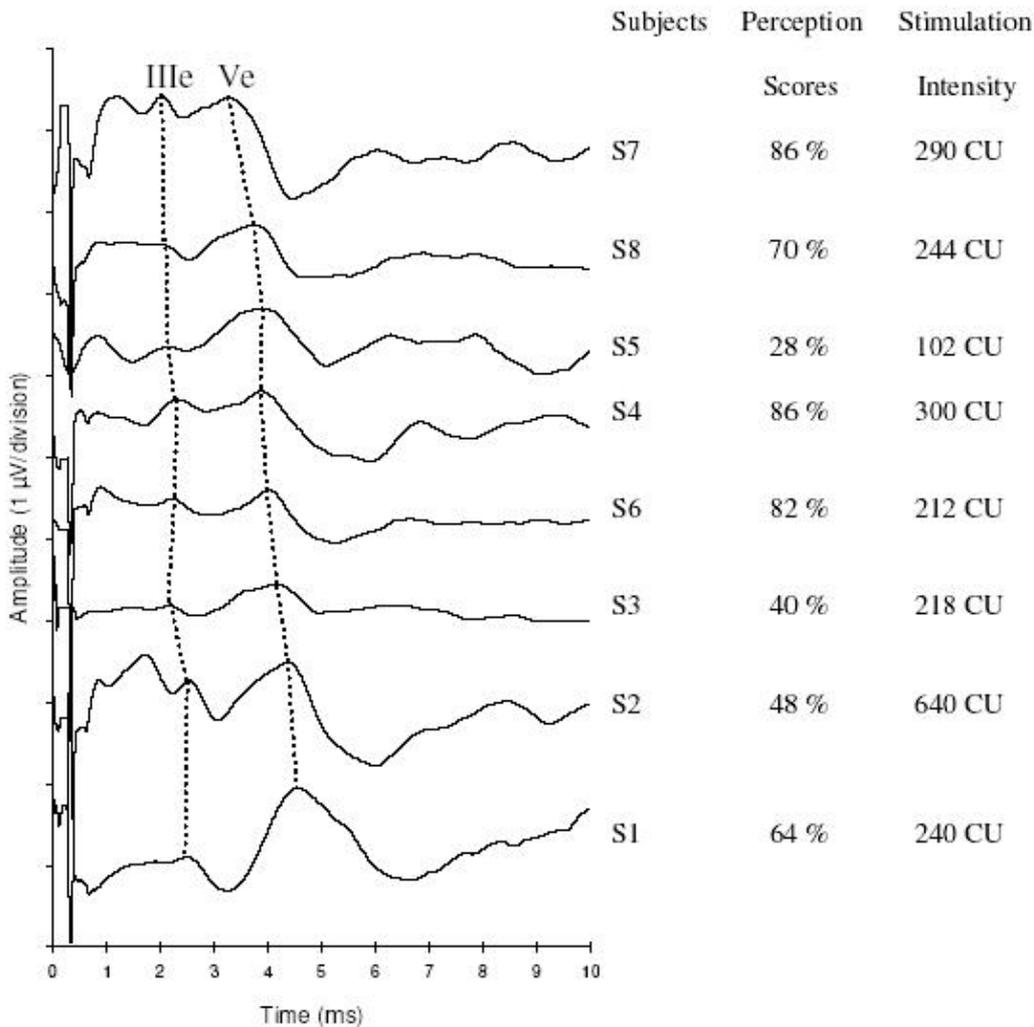


Figure 3. Averaged EABR waveforms recorded at comfortably loud intensities on electrode 7 (medium electrode) from all eight subjects. Waves IIIe and Ve are indicated. The subjects scores to speech perception test in quiet (voice at 65 dB HL) at three months of cochlear implant use are indicated. A stimulus artefact is present within the first 0.8 ms after stimulus onset.



Influence of electrode site on EABR latency

The latencies of the various EABR responses were compared using 2-way ANOVAs for electrode site versus duration of deafness. This enabled us to investigate whether the possible relationship between latency and electrode site was influenced by pathological factors. The parameters cited above were separated into groups in such a way that each group contained the same number of data or subjects. For the stimulation site factor, four groups with four electrodes each, were defined: group 1 consisted of electrodes 1, 2, 3 and 4; group 2 of electrodes 5, 6, 7, and 8; group 3 of electrodes 9, 10, 11, and 12; and group 4 of electrodes 13, 14, 15, and 16. Two groups of subjects were also defined according to the duration of auditory deprivation before implantation: subjects whose deafness had lasted less than 7 years were in group 1 and subjects with more than 7 years of deafness in group 2. Those two groups were already presented in Table I. For waves IIIe and Ve, latencies were significantly influenced by the stimulation site (respectively $F = 17.8, df = 3, p < 0.001$ and $F = 8.4, df = 3, p < 0.001$). The mean latency value for all electrodes increased from apex to base by 0.49 ms for wave IIIe and by 0.43 ms for wave Ve, with standard errors being respectively ± 0.15 and ± 0.12 . However, for interval IIIe-Ve latency, there was no effect of stimulation site ($F = 1.4, df = 3, p > 0.1$). When averaged, it remained roughly equal at 1.8 ms, with ± 0.03 of standard error. There was no significant interaction between the duration of deafness and the electrode site for latency of wave IIIe ($F = 1.3, df = 3, p = NS$), wave Ve ($F = 0.7, df = 3, p = NS$), and interval IIIe-Ve ($F = 0.1, df = 3, p = NS$). ANOVAs' normality test was passed for analysis about wave IIIe ($p > 0.05$), wave Ve ($p > 0.05$), and interval IIIe-Ve ($p > 0.05$), while the equal variance test failed for waves IIIe ($p \leq 0.001$) and Ve ($p \leq 0.001$) and passed for interval IIIe-Ve ($p > 0.05$). Post hoc comparisons (Student-Newman-Keuls test) for electrode site were significant for electrode site group 4 versus 1, 2, and 3 and electrode site group 1 versus 2 and 3 for latencies of wave IIIe (p

< 0.01); for wave Ve, latencies were significantly different for electrode site group 4 versus 1, 2, and 3 ($p < 0.05$). Figure 4 illustrates across subject averages of latency as a function of stimulation site for wave IIIe (4a), wave Ve (4b), and interval IIIe-Ve (4c). The slope estimated by linear regression of latency plotted against the stimulation site was $26 \mu\text{s}$ per mm of cochlea ($p < 0.05$) for wave IIIe, $27 \mu\text{s}$ per mm of cochlea ($p < 0.05$) for wave Ve, and $0.4 \mu\text{s}$ per mm of cochlea ($p = \text{NS}$) for interval IIIe-Ve. Nevertheless, EABR latency did not vary the same way according to electrode site in all subjects. Figure 5 shows trends in the effects of stimulation site in Subject 2 (5a) in whom latencies of waves IIIe and Ve did not change along the array and in Subject 4 (5b) in whom the stimulation site had some effect on waves IIIe and Ve latencies, which shortened at the apex. Latencies of Subjects 6 and 8 did not vary in a monotonic way according to the stimulation site either.

Figure 4. Mean latencies of waves IIIe, Ve, and interval IIIe-Ve obtained from all the subjects as a function of the stimulation site. Vertical bars show the standard error around each mean. Linear regression was applied on mean values: the equation of the resulting line is $y = 0.026x + 2.03$ with $R^2 = 0.79$ ($p < 0.005$) for wave IIIe, $y = 0.027x + 3.82$ with $R^2 = 0.84$ ($p < 0.005$) for wave Ve, and $y = 0.0004x + 1.79$ with $R^2 = 0.00$ ($p = \text{NS}$) for interval IIIe-Ve. * represents significant differences among groups of electrodes ($p < 0.05$).

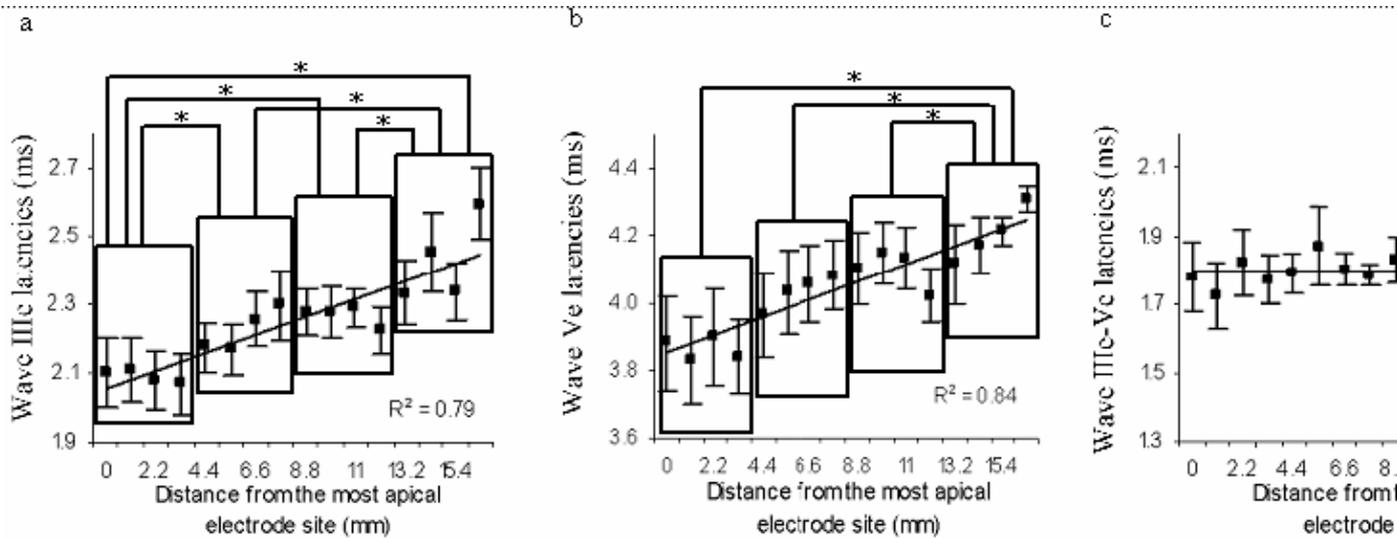
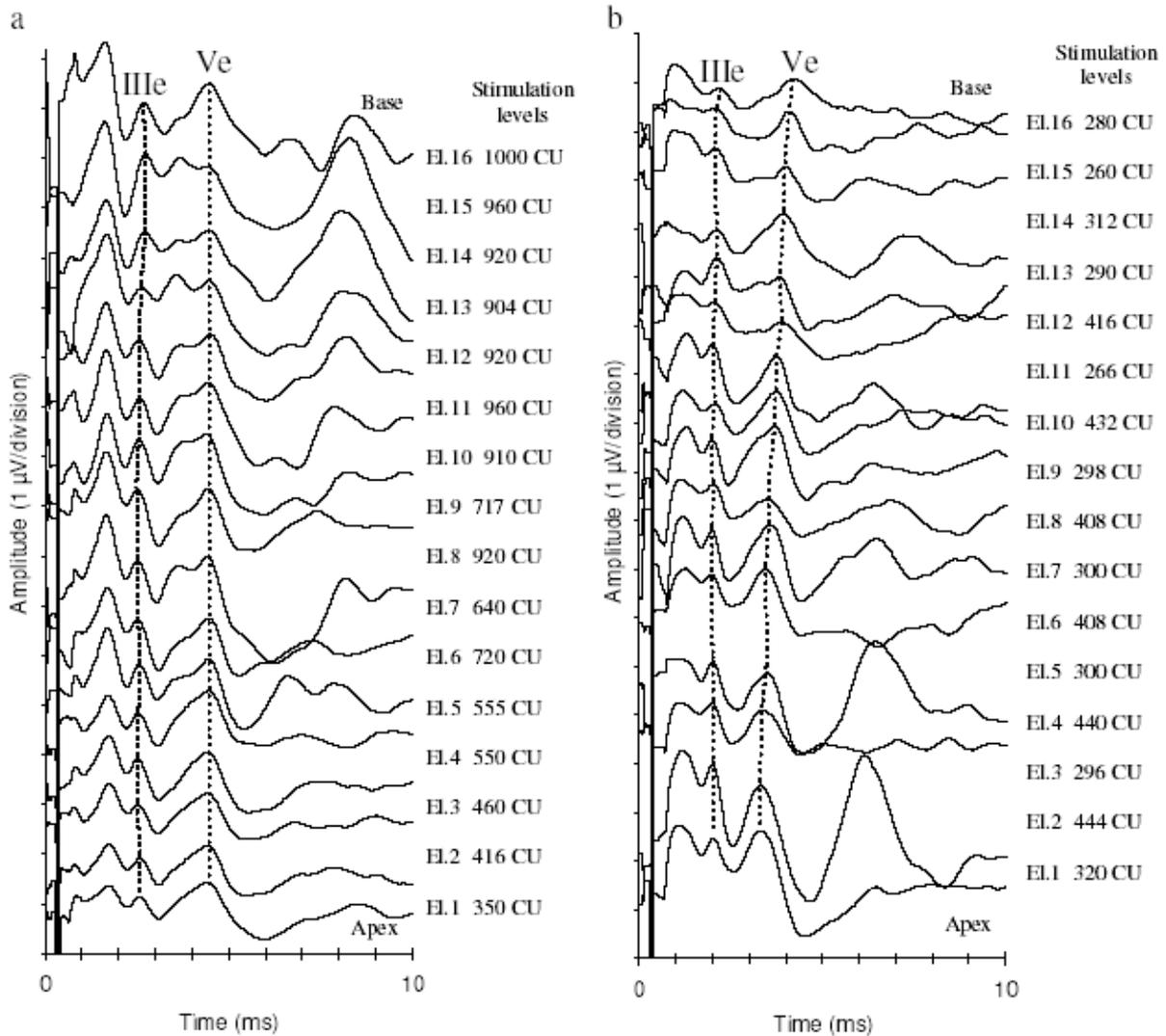


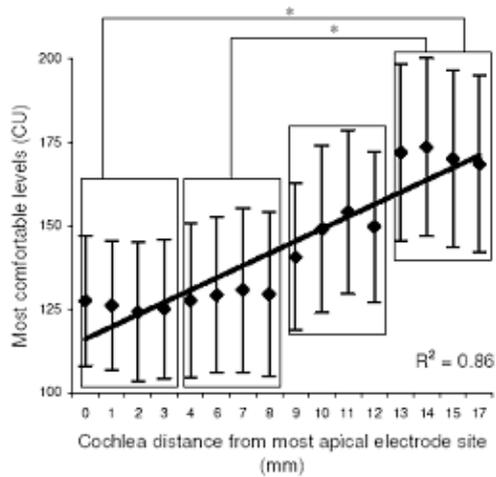
Figure 5. EABR waveforms for all electrodes stimulated at a comfortably loud intensity in two subjects. The stimulation site seems to have no effect on waves IIIe and Ve latencies of Subject 2 (figure a). In Subject 4 (figure b), the latencies of waves IIIe and Ve decrease for more apical stimulation sites. The etiologies were perinatal asphyxia for Subject 2 whose deafness last 17 years and stroke for Subject 4 whose deafness last 5 years. The intensities of stimulation expressed in clinical units (CU) are indicated next to the electrode of stimulation.



Influence of electrode site on M level

Differences between M level groups according to electrode site were also analysed using one-way ANOVA. It showed that the M levels were significantly different depending on the position of the electrode contact on the array ($p \leq 0.001$). Post hoc comparisons using Dunn's method were significant for M levels of site group 4 versus M levels of site groups 1 and 2 ($p \leq 0.05$). Pearson correlation coefficient (r) was used to determine whether a relationship existed between M level and electrode site. It showed that M levels were positively related with the electrode site ($r = 0.93$, $p < 0.001$). This relationship is illustrated by Figure 6, the slope of the line resulting from the regression analysis being 3.67 CU per mm of cochlea.

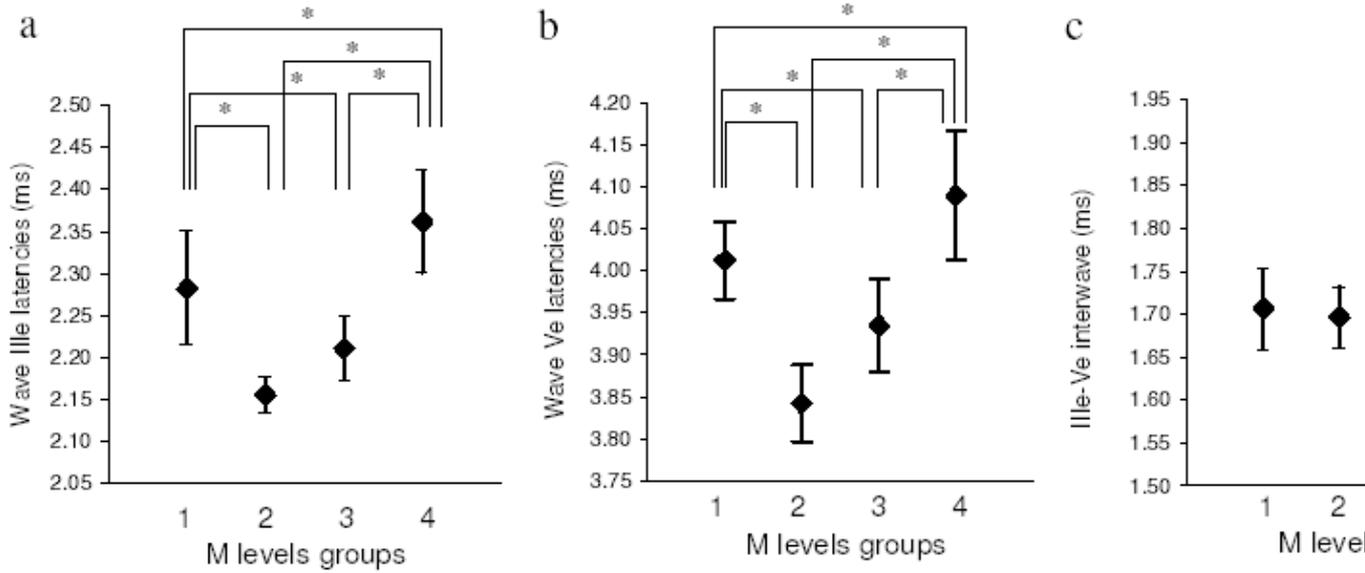
Figure 6. M levels averaged across subjects for each electrode site. * represents significant differences among groups of electrodes ($p < 0.05$). Vertical bars show the standard error around each mean. Regression analysis was applied on the data. The resulting equation is $y = 3.67x + 112.52$. It explains 86 % of the variability.



Influence of M level on EABR latency

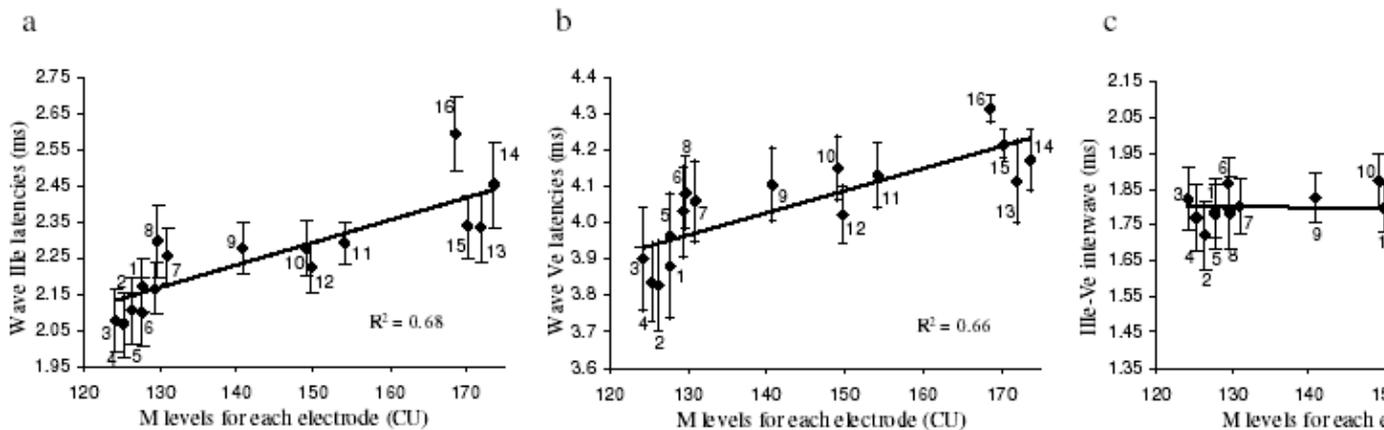
The latencies of the various EABR responses were compared using 2-way ANOVAs for M levels versus duration of deafness. The M levels were separated into groups in such a way that each group contained the same number of data. The first group consisted of the M levels data below 90 CU. For the groups 2, 3, and 4, the M levels were respectively between, 90 CU and 145 CU; 146 CU and 197 CU; and 198 CU and 272 CU. The same groups as for analysis of electrode sites on latency (also presented in Table I) were used for deafness duration. For waves IIIe and Ve, latencies were significantly influenced by the M levels (respectively $F = 8.9$, $df = 3$, $p = 0.048$ and $F = 3.3$, $df = 3$, $p = 0.024$). However, for interval IIIe-Ve latencies, there was no effect of M level ($F = 2.2$, $df = 3$, $p = 0.091$). ANOVAs' normality test passed for analysis about wave IIIe ($p > 0.05$), wave Ve ($p > 0.05$), and interval IIIe-Ve ($p > 0.05$), while the equal variance test failed for waves IIIe ($p \leq 0.001$) and Ve ($p \leq 0.001$) and passed for interval IIIe-Ve ($p > 0.05$). Post hoc comparisons (Student-Newman-Keuls test) for M level were significant for M level group 1 versus 2, 3, and 4, as well as for M level group 4 versus 2 and 3 for both wave IIIe and wave Ve. Figure 7 shows latencies of wave IIIe (7a), wave Ve (7b), and interval IIIe-Ve (7c) averaged across subjects and electrodes as a function of the four groups of M levels.

Figure 7. Mean latencies of EABR waves IIIe (a), Ve (b), and interval IIIe-Ve (c) averaged across subjects and electrodes within four groups of M levels (ML) indicated in abscissa. Group 1: $0 \text{ CU} < \text{ML} \leq 89 \text{ CU}$; group 2: $89 \text{ CU} < \text{ML} \leq 145 \text{ CU}$; group 3: $145 \text{ CU} < \text{ML} \leq 197 \text{ CU}$; group 4: $197 \text{ CU} < \text{ML} \leq 272 \text{ CU}$. Vertical bars denote the standard error around each mean. * represents significant differences among the M groups ($p < 0.05$).



ANOVAs for M levels and duration of deafness showed significant interactions for latencies of wave IIIe ($F = 13.4$, $df = 3$, $p < 0.001$), wave Ve ($F = 15.7$, $df = 3$, $p < 0.001$), and interval IIIe-Ve ($F = 4.9$, $df = 3$, $p = 0.003$). Post hoc comparisons (Student-Newman-Keuls test) were significant for the M levels group 4 versus groups 1, 2, and 3 for subjects with more than seven years of deafness for waves IIIe ($p < 0.05$) and Ve ($p < 0.001$). For interval IIIe-Ve, latencies of M levels group 4 differed significantly from groups 1 and 2 ($p < 0.05$) for those subjects. Pearson correlation coefficient (r) determined whether a relationship existed between evoked potentials latency and the M level averaged across subjects for each electrode site. There were significant correlations for wave IIIe ($r = 0.83$, $p < 0.001$) and wave Ve ($r = 0.81$, $p < 0.001$) but not for interval IIIe-Ve ($r = 0.00$, $p = \text{NS}$). Figure 8 displays latency plotted against M level for each stimulation site for wave IIIe (8a), wave Ve (8b), and interval IIIe-Ve (8c). The slopes estimated by linear regression are $0.62 \mu\text{s}$ per mm of cochlea ($p < 0.05$) for wave IIIe, $0.61 \mu\text{s}$ per mm of cochlea ($p < 0.05$) for wave Ve, and $-0.02 \mu\text{s}$ per mm of cochlea ($p = \text{NS}$) for interval IIIe-Ve.

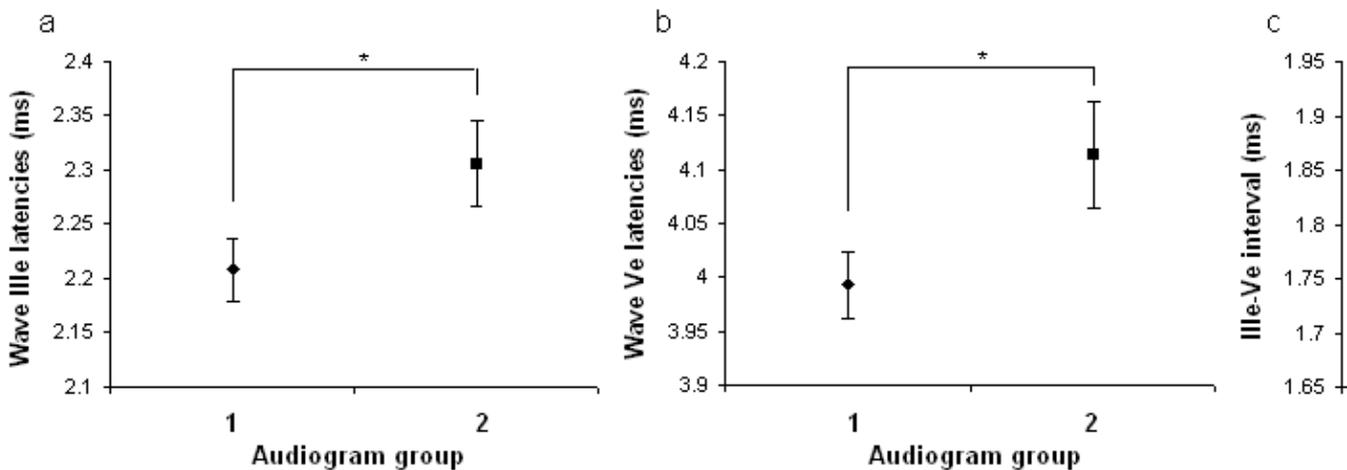
Figure 8. Mean latencies of waves IIIe (a), Ve (b), and IIIe-Ve (c) averaged across the subjects for each electrode as a function of the M levels. Vertical bars denote the standard error around each mean. Linear regression was applied on mean values: the equation of the resulting line is $y = 0.0062x + 1.36$ with $R^2 = 0.68$ ($p < 0.005$) for figure a, $y = 0.0061x + 3.19$ with $R^2 = 0.66$ ($p < 0.005$) for figure b, and $y = -0.0002x + 1.82$ with $R^2 = 0.00$ ($p = \text{NS}$) for figure c. Electrode numbers are indicated next to each point.



Influence of pure tones audiometric threshold on EABR latency

2-way ANOVAs (audiogram type / duration of deafness) were conducted to study whether the auditory loss for tones before implantation, as revealed by an audiogram, had an influence on EABR latency. The audiometric and deafness duration groups presented in Table I were used. There were significant differences for wave IIIe ($F = 6.4$, $df = 1$, $p = 0.013$) and wave Ve ($F = 3.5$, $df = 1$, $p = 0.004$) but not for interval IIIe-Ve ($F = 0.1$, $df = 1$, $p = \text{NS}$). Figure 9 displays latencies of wave IIIe (9a), wave Ve (9b), and interval IIIe-Ve (9c) with respect to audiometric threshold groups. Analysis of variance for the type of audiogram and duration of deafness showed significant interactions for wave IIIe ($F = 28.9$, $df = 1$, $p < 0.001$), wave Ve ($F = 12.0$, $df = 1$, $p < 0.001$), and interval IIIe-Ve ($F = 9.1$, $df = 1$, $p = 0.003$). Post hoc comparisons (Student-Newman-Keuls test) were significant for audiometric groups of subjects with more than seven years of deafness for wave IIIe ($p < 0.005$), wave Ve ($p < 0.001$) and interval IIIe-Ve ($p < 0.001$). ANOVAs' normality tests passed for analysis about wave IIIe ($p = 0.068$), wave Ve ($p > 0.05$) and interval IIIe-Ve ($p > 0.05$), while the equal variance test failed for wave IIIe ($p = 0.004$) and wave Ve ($p = 0.01$) and passed for interval IIIe-Ve ($p > 0.05$).

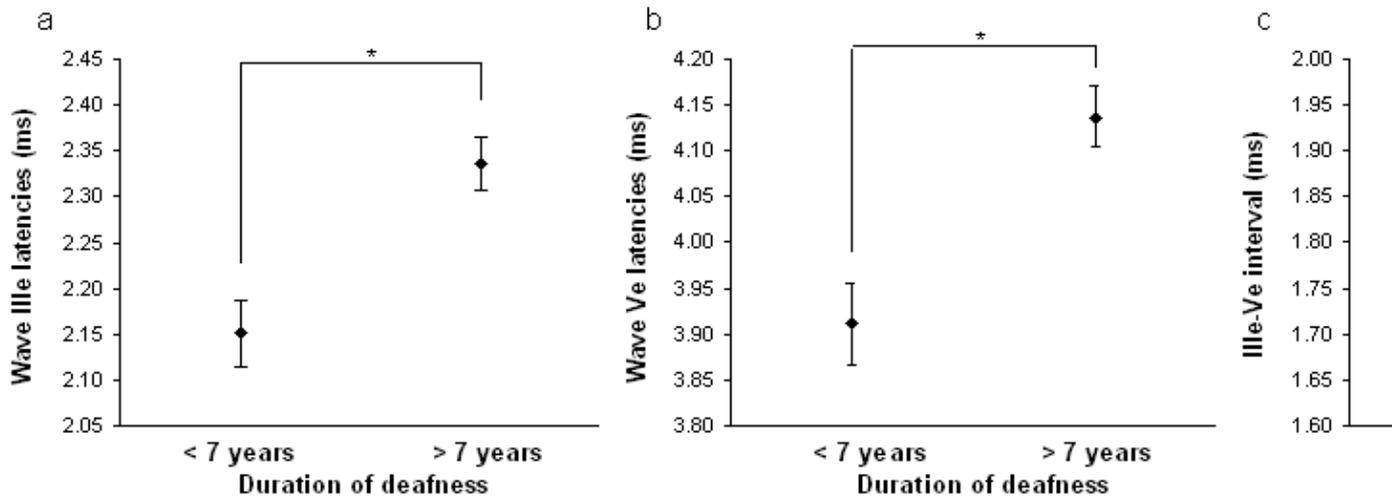
Figure 9. Mean latencies of EABR waves IIIe (a), Ve (b), and interval IIIe-Ve (c) averaged across all subjects and electrode sites according to two groups defined according to the level of auditory loss before implantation. Group 1: subjects had hearing loss less than 100 dB HL for 500, 1000, 2000, and 4000 Hz tones; group 2: subjects had hearing loss above 100 dB HL for 500, 1000, 2000, and 4000 Hz tones. Vertical bars show the standard error around each mean. * represents significant differences among groups of electrodes ($p < 0.05$).



Effect of duration of deafness

An analysis of variance showed that the duration of auditory deprivation had an effect on the latencies of wave IIIe ($F = 19.8$, $df = 3$, $p < 0.05$) and wave Ve ($F = 4.3$, $df = 3$, $p = 0.041$). However, this effect was not significant for interval IIIe-Ve ($F = 1.2$, $df = 1$, $p = \text{NS}$). Influence of the duration of deafness on EABR latency is illustrated by Figure 10. ANOVAs normality tests passed for wave IIIe ($p = 0.012$), Ve ($p > 0.05$) and interval IIIe-Ve ($p > 0.05$), while equal variance tests failed for wave IIIe ($p < 0.001$) and passed for wave Ve ($p > 0.05$) and interval IIIe-Ve ($p > 0.05$).

Figure 10. Mean latencies of wave IIIe (a), wave Ve (b), and interval IIIe-Ve (c) averaged across subjects and electrode sites in function of the duration of deafness groups. Vertical bars show the standard error around each mean. * represents significant differences among groups of electrodes ($p < 0.05$).



Do the above factors effects combine in a linear way to predict EABR latency?

A multiple linear regression analysis using subjects' actual data (instead of groups) was completed for the factors that were found to have a significant effect on EABR latency with the analysis of variance. This investigated whether EABR latency may be predicted from a linear combination of those factors. For analysis on wave IIIe, the normality test and the constant variance test failed with respectively $p = 0.008$ and $p < 0.001$. Both tests passed for analysis on wave Ve (with both $p > 0.05$) and interval IIIe-Ve (with both $p > 0.05$).

Latency of wave IIIe can be predicted from the following linear combination, which explains 37 % of the variance (adjusted $R^2 = 0.37$): $2.14 + 0.028 \times \text{stimulation site} + 0.016 \times \text{auditory deprivation} + 0.099 \times \text{audiogram type} + 0.00072 \times \text{M level}$. The contribution to this combination was significant for electrode site ($p < 0.001$) and the duration of deprivation ($p < 0.001$), but not for audiometric data ($p = 0.079$) or M level ($p = 0.06$). For latency of wave Ve, latency of wave IIIe was added to the analysis because of the striking resemblance between the effects of the various factors on both waves' latencies. Parameters having no significant effect on interval IIIe-Ve latency were removed. Wave Ve latency was found to be predictable from the following linear combination, which explains 56 % of the variance (adjusted $R^2 = 0.56$): $2.09 + 0.94 \times \text{wave IIIe latency} + 0.00076 \times \text{M level} + 0.041 \times \text{audiogram type}$. Contribution to this combination was significant for wave IIIe latency ($p < 0.001$) but not for audiometric data ($p > 0.05$) and M level ($p > 0.1$). Interval IIIe-Ve cannot be predicted from a linear combination since the equation found involved no significant contribution from M level ($p = \text{NS}$) nor audiometric data ($p = \text{NS}$) and did not explain any variance (adjusted $R^2 = 0$).

Discussion

A preliminary goal of this study was to characterize latencies of EABR wave IIIe, wave Ve, and interval IIIe-Ve with regard to stimulation site so as to study the influence of the auditory pathway anatomy on latency. The study also aimed to describe how EABR latency and the degree of auditory deprivation before implantation relate. To achieve these goals, EABRs were elicited on all the contacts along the electrode array at comfortably loud intensities. The most comfortable levels at first fitting of the cochlear implant, the audiometric pure tones thresholds (for 500, 1000, 2000, and 4000 Hz) prior to implantation and the duration of deafness were taken into account to assess the degree of auditory loss and investigate its influence on EABR latency.

The protocol applied in this study allowed examination of tonotopic elements of the auditory pathway with some specificity. It was demonstrated previously that bipolar excitation of the human cochlea produces

place-specific neural excitation in humans (Lim et al., 1989; Abbas and Purdy, 1990). The stimulated segment on the cochlea can indeed be very small (Black et al., 1983; O'Leary et al., 1985). Animal studies showed a high correlation between the response and the frequency-place excitation parameters in the inferior colliculus (Black and Clark, 1980; van den Honert and Stypulkowski, 1987). However, it is worth noting that using monopolar stimulation and high stimulus levels for the EABRs in our protocol may have some effect on the place of initiation of neural action potentials along the length of the axon and peripheral process of the neuron, which could affect latency functions. Indeed, monopolar stimulation initiates action potentials at more central sites than bipolar stimulation does as shown by ECAP latency functions (Miller et al., 2003). The place of stimulation may then be more central when there is more neural spread of excitation around the electrode sites, resulting in shorter latencies. Higher intensities of stimulation could also activate more central places as latency was shown to decrease with higher stimulus levels (Firszt et al., 2002) and this effect may interact with the effect due to monopolar stimulation as well. However, it seemed important to record the EABRs with the same monopolar configuration as used for M levels measurement in the present study. This mode of stimulation is also usually used when EABRs are recorded for clinical purpose and in implant users' everyday programs. Moreover, several arguments enable us to suppose that there was some specificity in the place activated. On the first hand, pitch discrimination is better with monopolar stimulation than with bipolar stimulation (Pfungst et al., 1997) and pitch discrimination is better at higher intensities (e.g., Pfungst et al., 1999). Morris & Pfungst (1999) even suggested that the current level adjustments necessary to achieve comparable loudness for the various configurations (broader versus narrower configurations) may significantly counter any effects of electrode configuration on the size of the activated neural population. On the other hand, the fact that differences in latency and M levels were observed for each stimulation site in this study for most subjects supports the theory that regions of excitation are generally constrained and that different populations of distal fiber processes are stimulated. It was assumed thus that this protocol was well placed to study the effects of the anatomy of the auditory pathway periphery (i.e., the place of stimulation along the electrode array in the cochlea) and the state of the auditory nerve fibers on EABR latencies even if due to lack of histological data the discussion of possible anatomical origins for the electrophysiologic findings are speculative.

It was possible to record EABRs for all electrodes from all subjects as shown by Figures 2 and 3. Wave Ve was the most robust and was present on all electrodes, unlike wave IIIe. Wave I could not be identified due to stimulus artefact, while waves IIe and IVe were seen in some subjects only. Latencies of waves IIIe and Ve were in agreement with the values obtained by other researchers. As in most previous studies, the latencies of waves IIIe and Ve were shorter than the latencies of acoustically evoked potentials, which may be explained by enhanced neural synchrony with electrical stimulation (Firszt et al., 2002) and the fact that the active biomechanics of the cochlea are shunted in cochlear implant users (Starr & Brackmann, 1979; Van den Honert & Stypulkowski, 1986). Interpeak IIIe-Ve latencies were found to be the same as for ABR (1.8 ms) accordingly to Waring (1992, 1995). The influence of stimulation site on EABR latency is shown in Figure 4. These results verify what had been found by Shallop et al. (1990), Abbas & Brown (1991), and Miller et al. (1993). They demonstrate a shift in EABR latency for different sites of stimulation in the cochlea for wave Ve with latencies 0.43 ms higher at the base than at the apex as Allum et al. (1990) and Firszt et al. (2002) had previously found. A significant decreasing baso-apical latency gradient was also observed for wave IIIe, while there is no effect of stimulus site on IIIe-Ve suggesting that effects on waves IIIe and Ve are due to differences in areas more peripheral to IIIe.

The anatomical factors which explain the latency increase toward the base may be understood in terms of auditory fibers length. Decreasing baso-apical fiber-length gradients were found in the basal turn of animal cochleae (Fernandez, 1952; Liberman & Oliver, 1984). In humans, the auditory nerve from the cochlea to the cochlear nucleus has been shown to be shorter at the apex (Moore, 1987) and the peripheral axons of the human cochlea are 0.3 mm longer in the lower basal region than in the upper basal turn (Spoendlin & Schrott, 1989). Moreover, shorter latencies at the apical part of the array may be explained by the fact that the apex of the electrode array lies at about 1.5 cochlear turns where the number of nerve fibers per mm of cochlea length is higher in animals (Spoendlin, 1972) and humans (Hinojosa et al., 1985; Spoendlin & Schrott, 1990)

compared to the base. A relationship between the number of neural fibers and conduction velocity was indeed shown in the auditory pathway by Rattay (1987), as well as in the visual pathway (Cavalcanti do Egito Vasconcelos et al., 2003) and the motor pathway (Morgan & Proske, 2000). Due to their number, if some of them are degenerated because of deafness, it is also likely that more fibers of higher quality remain in this area. The difference in the length of the auditory nerve, the possibility that more rapid synaptic transmission occurs at the apex and that neural fibers are more numerous may be a physiological way to compensate for the delay the acoustic wave takes to reach the cochlea apex in a non-implanted ear. Indeed, in the normal ear, ABR latencies may be longer for low pitched tones because of the delay in these tones reaching the apex of the cochlea (Allen, 1980; Don et al, 1998).

However, the distribution of EABR latencies along the electrode array is not the same for all subjects as illustrated by Figure 5. Indeed, latencies of Subjects 2, 6 and 8, who had more than 9 years of duration of deafness showed no baso-apical gradient corroborating Propst et al. (2006) findings of similar latencies in the base and apex in subjects with congenital deafness. An explanation can be raised from the observation that higher intensities were needed to generate a comfortably loud sound at the base in Subject 2 (see Figure 5). The base would be in such a bad state that relatively few auditory cells would remain (Otte et al., 1978, Schmidt, 1985) and that current would need to be high enough to stimulate other cochlea turns resulting in the same latency over the array (Frijns et al., 1996). This would explain why Cohen et al. (1996) found that tone function is variable across subjects. It also provides an explanation for the fact that pitch is more poorly discriminated in subjects with higher behavioural thresholds (McDermott & McKay, 1994) and poorer speech perception (Busby et al., 1993; Zwolan et al., 1997; Henry et al., 2000; Donaldson and Nelson, 2000), as well as for the fact that the width of neural excitation profile increases for subjects with higher M levels (Cohen et al., 2003).

The M levels at first fitting were assumed to reflect the auditory fiber state of degeneration since it was believed that higher intensities of stimulation would be necessary for the subjects to have a comfortable perception when nerve fibers are more damaged. M levels significant increase at the base as shown by Figure 6 thus implies that pathological factors such as demyelination or degeneration may also explain the shift in EABR latency. Given that the perception of high pitch sounds is generally lost first, there could be a shift in the EABR latency due to a baso-apical gradient of neural degeneration resulting in greater degradation of distal processes of primary afferent fibres toward the base (Abbas and Brown, 1991). Auditory fibers were indeed shown to be less intact at the base in animals (Ylikoski et al., 1974; Leake and Hradek, 1988; Miller, 1992) but since in humans no histological data can corroborate our assumptions, relationships between EABR latency and various pathological factors were investigated.

If indeed the M levels reflect the state of degeneration of auditory fibers, it is reasonable to believe that latencies would increase with M levels: damaged neural fibers would require more intensity for the subject to perceive a comfortable sound and the neural transmission speed would be reduced because of damage to the myelin sheath for instance. Prolonged EABR latencies were indeed found in poorly myelinated mice (Zhou et al., 1995). As expected, stabilized latencies of waves IIIe and Ve were observed to increase significantly with higher M levels as is illustrated by Figure 7. It is however worth noting that latencies for electrodes with very low M levels (below 89 CU) are higher than would be expected. This had previously been described in the guinea pig (Nicolas-Puel et al., 1996). The authors showed that less damaged cochlear areas required less current to be stimulated and that it resulted in longer latencies, which may be due to the fact that the place of stimulation at low levels may be more peripheral. In addition, Figure 8 shows that EABR latency and M level for basal electrodes tend to be higher than values of the rest of the array. Hence, fibers at the base are indeed more damaged, while less damaged fibers (of M level group 1) may be mixed with moderately damaged ones (M levels groups 2 and 3) and scattered along the cochlea except for the base. The main tendency is however that auditory fibers in good state convey more rapidly the neural influx than damaged fibers since latencies for better audiometric thresholds were found to be significantly shorter as illustrated by Figure 9.

In addition, the multiple linear regression analysis shows that the more basal the stimulation site and the

longer the duration of deafness, the longer the wave IIIe latencies are. No linear relationship was found between the M levels and latency, which is consistent with the fact that latencies for the lowest M levels was found to be higher than for higher M levels. This regression analysis also shows that wave Ve latencies reflect wave IIIe latencies. The significant interactions of the duration of deafness with the audiometric data and the M levels for waves IIIe and Ve latencies found with ANOVA analysis also show that deafness has an impact on latency from a certain duration only. Hence, for short duration of deafness, waves IIIe and Ve latency would be mostly influenced by the anatomy of the auditory pathway, while for longer deprivation, deafness would have a larger impact on the auditory fibers below the cochlear nucleus in addition to the anatomical effects (shown to have no interaction with duration of deafness).

In conclusion, this study describes EABR waves IIIe and Ve latencies, and interpeak IIIe-Ve characteristics across stimulation site for eight cochlear implant users. Comparison with previously published observations on electrically evoked potentials was made. The possible explanations for the decreasing baso-apical latency gradient observed are discussed in the light of anatomical parameters and the degree of auditory deprivation prior to cochlear implantation. Interesting correlations were found with the audiogram before cochlear implantation, the M levels at first fitting of the cochlear implant, and the duration of deafness showing that EABR latencies reflect well the state of degeneration of auditory fibers. However, the number of subjects participating to this study was small and it would be necessary to enlarge our sample to better distinguish the effects of duration of deafness versus residual hearing and assess the effects of age at onset of deafness and etiology. There are also limitations to the study such as the fact that the whole cochlea cannot be studied since only a part of the cochlea is addressed by the electrode array and that the interpretation of results is limited by the lack of corroborating histological evidence. This study needs therefore to be deepened. Further investigation should take into account EABR amplitude as this was shown to be correlated to the number of spiral ganglion cells (Smith & Simmons, 1983; Hall, 1990). It would also involve taking into account the position of the electrode array within the cochlea, since this influences EABR amplitude (Firszt et al., 2003), by comparing subjects with and without positioner. This study could also be deepened by studying further the neural spread of excitation around the electrodes by comparing bipolar and monopolar type of stimulation effects on EABR at various intensities and stimulation sites and correlating electrophysiological findings with pitch perception.

Annexe 2:

Effects of auditory pathway anatomy and deafness characteristics? (2): On electrically evoked late auditory responses

Soumis à Hearing Research

Jeanne Guiraud a,b,*, Stéphane Gallego b, Laure Arnold d, Patrick Boyle d,

Eric Truy a,c, and Lionel Collet a,b

a CNRS UMR 5020, Neurosciences & Sensorial Systems Laboratory,

50 avenue Tony Garnier, 69366 Lyon Cedex, France;

University Lyon 1, Lyon, F-69003, France.

b Department of Audiology and Otorhinolaryngology,

Edouard Herriot Hospital, 5 place d'Arsonval, 69437 Lyon, France;

University of Lyon, Lyon, F-69003, France.

c Department of Otolaryngology and Head and Neck Surgery,

Edouard Herriot University Hospital, 5 place d'Arsonval, 69437 Lyon, France;

University of Lyon, Lyon, F-69003, France.

d Advanced Bionics, Clinical Research Department, Breaks House, Great Shelford,

Cambridge, CB2 5LD, United Kingdom.

* Corresponding author. Telephone: 33 (0)4 72 11 05 26; Fax: 33 (0)4 72 11 05 04;

E-mail address: jeanne_guiraud@hotmail.com

Abstract

The purpose of this study was to distinguish the effects of different parameters on latencies of wave N1, wave P2, and inter-peak interval N1-P2 of electrical late auditory responses (ELARs). ELARs were recorded from four intra-cochlear electrodes in fourteen adult HiRes90K® cochlear implant users who had at least three months of experience. The relationship between latencies and stimulation sites in the cochlea was characterized to assess the influence of the auditory pathway anatomy on ELARs, i.e., whether the speed of neural propagation varies according to the place that is activated in the cochlea. Audiograms before implantation, duration of deafness, and psychophysics at first fitting were used to describe the influence of deafness characteristics on latencies. The stimulation sites were found to have no effect on ELAR latency and, while there was no influence of psychophysics on latency, a strong relationship was shown with duration of deafness and the pre-implantation audiogram. Thus, ELAR latency was longer for poorer audiograms and longer durations of deafness and this relationship appeared to be independent of stimulation parameters such as stimulation site. Comparison between these findings and those from the equivalent study on EABR waves IIIe and Ve latency (Guiraud et al., in press) begs the question whether ELAR would be a better tool than EABR to assess the integrity of the auditory pathway.

Key words: ELAR latencies; tonotopy; cochlear implant; deafness characteristics

Introduction

Cochlear implantation is a treatment option for adults and children with bilateral severe-to-profound sensorineural hearing loss who do not benefit from traditional amplification. A cochlear implant functions by bypassing the stimulation of the hair cells of the inner ear and rather activates the auditory nerve fibers directly, resulting in the transmission of impulses to the central auditory pathway (Abbas, 1993; Kiang & Moxon, 1972; Loeb, White & Jenkins, 1983). Most users demonstrate improved performance when compared with their pre-implant abilities, although there is wide variation in outcome. This variation may depend on parameters such as duration of implant use, age at implantation, speech production, lip-reading performance, intelligence quotient, motivation, and family background (Waltzman et al., 1995; Blamey et al., 1996). However, other factors that are linked to deafness may have even more influence on cochlear implant benefit. Such factors include, etiology (Brimacombe & Eisenberg, 1984), duration of deafness (Blamey et al., 1996), poor auditory nerve survival or atrophy of the central auditory nervous system (Hall, 1990; Pflugst et al., 1980; Jung et al., 1989; Shepherd et al., 1983; Walsh & Leake-Jones, 1982; Kraus et al., 1993b, 1998; Micco et al., 1995; Oviatt & Kileny, 1991; Stypulkowski et al., 1986; Ponton et al., 1996; Blamey, 1997; Fayad et al., 1991; Pauler et al., 1986). Studies investigating the relationship between performance and evoked potentials yield controversial results (Makhdoum et al., 1998; Firszt et al., 2002b; Kelly et al., 2005), which may be linked to the fact that different protocols were used. It is indeed known that evoked potentials are dependent on the stimulus characteristics in a conflicting way (for a review: Näätänen and Picton, 1987). We

propose to study the influence of some characteristics of deafness on the auditory pathway using electrically evoked potentials (EEPs) in response to electrical pulses delivered from various sites in the cochlea.

Many characteristics of the neural responses elicited by electrical stimulation of the peripheral auditory system can be demonstrated using far-field evoked potential measurements. Electrically evoked late responses (ELARs), such as the N1, P2, N2, P300 and mismatch negativity (MMN) occur with a latency beyond 50 msec and have complex generators that reflect various levels of cortical processing, including subcortical and thalamo-cortical projections, primary auditory cortex and association areas (Cunningham et al., 2000; Kraus et al., 1993a; Kraus & McGee, 1992; Näätänen & Picton, 1987; Scherg & von Cramon, 1986; Tremblay et al., 2001; Vaughan & Ritter, 1970). The generators of N1 and P2 are centered in the primary and secondary auditory complex [belt and parabelt regions in the anatomical model of Hackett et al. (2001) and planum temporale according to Näätänen & Picton (1987)]. ELARs have been used widely to investigate auditory function in cochlear implant users (e.g., Wable et al., 2000; Groenen et al., 1996; Pelizzone et al., 1989). Their latency is less variable than their amplitude (Eggermont, 1988) and may therefore provide a better tool to assess the auditory pathway integrity. Similar ELAR latencies have been reported for cochlear implant users and normal hearing subjects in studies using speech stimuli delivered through a loudspeaker in the sound field (Kileny et al., 1997; Micco et al., 1995; Oviatt & Kileny, 1991). However, click stimuli delivered directly to the implanted electrodes and bypassing the speech processor resulted in shorter ELAR latencies in cochlear implant users (Ponton & Don, 1995; Ponton et al., 1996; Firszt et al., 2002a; Maurer et al., 2002). This shortening may be due to the fact that the delay in the travelling wave and the transduction delay are bypassed in implantees. This may also be a consequence of much better synchronization of a larger number of neural units by the electrical current pulses, resulting in reduced mean synaptic delays. Hence, the total time to reach the primary auditory cortex and the synaptic delays of cortico-cortical reactivation will be shorter. When the auxiliary input of the sound processor and then the recipient's program are used, this latency decrease may be compensated by the time the cochlear implant takes to process the sound, resulting in latencies similar to those of normal-hearing subjects. Nevertheless, the latency of the electrically evoked potential may be linked with the degeneration of auditory fibers (Guiraud et al., in press) and reflect the maturity of the auditory pathway (Ponton et al., 1996a, 1996b, 1999, 2000; Ponton & Don, 1995; Ponton & Eggermont, 2001; Eggermont et al., 1997; Sharma et al., 2002, 2005). Hence, it seems appropriate to use ELAR latency to investigate the impact of deafness on the auditory pathway if they are recorded in the same way for all subjects.

The effects of deafness on the auditory pathway have been investigated in many studies. There is abundant evidence indicating that, in mammals and birds, neural activity within the sensory pathway plays an important role in the development and maintenance of that pathway (Cowan, 1970; Globus, 1975; Purves & Lichtman, 1985). More specifically, widespread auditory degeneration is caused by auditory deprivation in the central auditory system (e.g., Hardie & Shepherd, 1999; Leake et al., 1992; Moore, 1994; Ryugo et al., 1997, 1998). Degeneration of cochlear hair cells results in secondary degeneration of the spiral ganglion cells of the auditory nerve (Kohonen, 1965; Johnsson, 1974; Spoendlin, 1975; Otte et al., 1978). The extent of survival depends on factors such as etiology, severity of the pathology, and duration of deafness (Nadol et al., 1989). Other changes due to auditory deprivation include reduction of cell density in the anteroventral cochlear nucleus and ventral cochlear nucleus, changes in the neural projections between brainstem nuclei (Nordeen et al., 1983), reduced cortical synaptic activity in cortico-cortical and cortico-thalamic connections (Kral et al., 2000), reduced number of primary dendrites in cortical pyramidal cells, and encroachment of auditory cortical areas by visual and somatosensory systems in congenitally deaf humans (Lee et al., 2001; Finney et al., 2001; McFeely et al., 1998; Nishimura et al., 1999). Some of these alterations can be objectively evidenced with ELAR latency. Less numerous neural cells may result in a decrease in neural transmission speed and an increase in synaptic delays (Rattay, 1987). More generally, a relationship between the number of neural fibers and conduction velocity was indeed shown for both sensory and motor pathways (respectively Cavalcanti do Egito Vasconcelos et al., 2003; Morgan & Proske, 2001). Damage to the myelin sheaths also reduces the neural transmission speed (Zhou et al., 1995). Such alterations of conduction velocity could lead to less synaptic synchronization (Paolini, Roberts, Clark & Shepherd, unpublished observations), which could be

shown objectively with longer electrically evoked potential latencies.

Previous studies about the effect of tonotopicity on the speed of human auditory processing in normal-hearing subjects are controversial. The latency of the N1m (the analogous magnetic component of N1) seems to vary as a function of tones frequency according to Roberts and colleagues (Roberts & Poeppel, 1996; Stufflebeam et al., 1998; for a review: Roberts et al., 2000). Results with the N1 latency are more conflicting: Some studies report no frequency-related differences in animals (Redies et al., 1989; Woods et al., 1989; Sutter & Schreiner, 1991) and humans (Picton et al., 1976), whereas others show significant effects of frequency on cortical response latencies in humans (Rapin et al., 1966; Jacobson et al., 1992; Woods et al., 1993a,d). Verkindt et al. (1995) showed that the latency of N1 generated by tones of 250 Hz is delayed compared with latencies of N1 generated by tones of 500, 1000, 2000, and 4000 Hz which are the same. A particular behaviour seems therefore to arise for tones under 500 Hz in N1 latency of normal-hearing subjects. This is confirmed by the study by Roberts and Poeppel (1996) that shows no variation in N1m latency above 500 Hz. As each electrode of the cochlear implant is supposed to evoke a unique pitch percept, known as electrode place-pitch (Clark, 1987), it is possible that frequency-related differences in the speed of implantees' auditory processing exist. The relationship between ELAR latency and deafness characteristics would then be disrupted by a tonotopic gradient of ELAR latency according to the stimulation site. On the one hand, the peripheral tonotopic gradient found with electrical auditory brainstem responses (EABRs) (Allum et al., 1990; Shallop et al., 1990; Abbas & Brown, 1991; Miller et al., 1993; Firszt et al., 2002a; Guiraud et al., in press) could indeed be projected at upper levels of the auditory pathway. ELAR latency would then be longer for activation of basal electrodes and reflect anatomic aspects of the auditory pathway periphery since auditory fibers are longer (Moore, 1987; Spoendlin & Schrott, 1989) and more numerous (Hinojosa et al., 1985; Spoendlin & Schrott, 1990) at the cochlea base. On the other hand, the ELAR latency Firszt et al. (2002a) recorded at high intensity stimulation show a possible influence of frequency similar to the one found in normal hearing subjects (e.g., Woods et al., 1993d). The latency values they found for stimulation at 100 % of the dynamic range were 87.31 msec for activation of electrode 1 (apical), 86.85 msec for electrode 4 (mid), and 85.04 msec for electrode 7 (basal). Then a gradient could exist. It would reflect anatomic aspects of the central auditory pathway with longer afferent pathways toward the more lateral cortical areas that are activated by lower pitched tones (Pantev et al., 1988). Firszt et al. (2002a) did not perform any statistical analysis for the data recorded for this intensity only and it is not possible to know whether these changes according to the electrode site are significant. They found no significant effect of stimulation site on ELAR latency when latencies of ELARs recorded for several stimulation intensities were analysed. A possible effect of stimulation sites on ELAR latency could have then faded away because N1 and P2 are less well shaped at lower intensities of stimulation and their latencies would be more difficult to pick up resulting in more variable values. In our study, we therefore recorded the ELARs initiated from various stimulation sites at comfortably loud intensity to investigate whether the anatomy of the auditory pathway had an effect on latency and whether this effect interfered with the possible relationship between deafness and latency.

In the present study, the effects of the cochlear site of stimulation and deafness characteristics on the ELAR latency were investigated using the same protocol as in a previous study involving EABR latency (Guiraud et al., in press). On the one hand, the effects of auditory pathway anatomy on ELAR latency (i.e., whether the neural conduction speed varies according to the part of the auditory pathway responsible for a specific pitch) were studied by comparing latencies recorded for stimulation at various sites on the electrode array. On the other hand, three parameters were examined to investigate the influence of deafness on ELAR latency. The first parameter was the duration of deafness since it correlated with the population of neurons in the auditory system (Webster & Webster, 1977; Chouard et al., 1983) and also with performance (Blamey et al., 1996). The second parameter was the degree of hearing loss measured by an audiogram before implantation, since a correlation was found in hearing-impaired subjects between the degree of hearing loss and both the number of spiral ganglion cells (Schmidt, 1985) and auditory performance (Brimacombe & Eisenberg, 1984 and Wable et al., 2001). As psychophysical levels and dynamic range are closely dependent on subjects' etiology and spiral ganglion neuron population (Pfungst et al., 1980; Pfungst, 1984; Shannon, 1983; Lusted et al., 1984; Kawano et al., 1998), the third parameter examined was the M level (most comfortable level) at first fitting of

the cochlear implant for activation of one electrode. Using the M level would allow us to take into account the effects of deafness on a population of auditory fibers restricted to the vicinity of the electrode activated and complete the investigation of the global effect of deafness on the auditory pathway provided by pre-implant hearing thresholds. M levels were assumed to reflect the state of fiber degeneration, as it was believed that higher intensities of stimulation would be necessary for the subjects to have a comfortable perception when nerve fibers were more damaged. The fact that high stimulation intensities were used to generate the evoked potentials for them to be better shaped may increase the excitation area. Hence, using M levels rather than the thresholds would address approximately the same anatomical areas and allow a better comparison between subjective and objective measures. Being able to distinguish any individual effects on latency for these three parameters (duration of deafness, audiogram before implantation and M levels at first fitting) combined with the fact that different parts of the auditory pathway are activated for different pitches could have useful clinical applications. This could facilitate interpretation of response latency when assessing neural integrity, particularly considering stimulation parameters (e.g., the electrode site used to initiate the potentials). Using the same protocol as in our previous article which investigated EABR latency (in press), will also give an insight into whether some electrically evoked potentials are less influenced by stimulation parameters, reflect more the integrity of the auditory pathway, and therefore could possibly be more clinically useful in the assessment of cochlear implant benefit.

Materials and Methods

Subjects (table I)

Fourteen subjects (ten females and four males) ranging in age from 16 to 74 years of age participated in the study. They received a HiRes90K[®] cochlear implant from Advanced Bionics Corporation at the Edouard Herriot University Hospital of Lyon (France). All subjects were implanted by the same surgeon and had a full electrode insertion. The electrode array of the HiRes90K[®] implant is called the HiFocus1j and was described in a previous study by Guiraud et al. (in press). The electrode array was slightly curved and contacts were oriented toward the modiolus wall. These factors intended to focus stimulation towards the nerve fibers and helped reduce neural spread of excitation around contacts. In an unpublished study we have found that N1 latency may be altered within the first months of implant use. Hence, subjects had at least three months of cochlear implant experience at the time of the study when ELAR measurements were made so that duration of implant use would not be a possible confounding variable. To ensure that the effects of the various parameters (duration of deafness, audiogram, M levels) on ELAR latency would not be biased by the duration of implant use, one-way ANOVA tests were performed. Although the p-value for P2 suggests a trend, the duration of implant use had no significant effect on ELAR latency with $p = 0.25$ for N1, $p = 0.08$ for P2, and $p = 0.11$ for N1-P2 (the normality and equal variance tests were passed with $p > 0.01$ for each test). The mean duration of cochlear implant use was nine months. Subjects were full-time users of their cochlear implant. The known etiologies of deafness included Usher syndrome ($N = 1$), Turner syndrome ($N = 1$), Meniere's syndrome ($N = 1$), perinatal asphyxia ($N = 1$), stroke ($N = 2$), deep pressure traumatism ($N = 1$), presbycusis ($N = 1$), chronic otitis ($N = 1$), and hereditary origin ($N = 1$). The duration of profound bilateral deafness varied from 1 to 20 years. The degree of hearing loss varied as shown by pre-operative audiogram. Subjects 1, 3, 4, 7, 8, 9, and 13 were less profoundly deaf as they had less than 100 dB HL audiometric thresholds for 500, 1000, 2000 and 4000 Hz tones (group A1), while the audiometric thresholds for Subjects 2, 5, 6, 10, 11, 12, and 14 were above 100 dB HL for the same frequencies (group A2). All subjects used the HiRes strategy with variable benefit from their cochlear implant as revealed by phoneme scores for the Lafon test (Lafon, 1964), recorded at the time of ELAR recording. Table I summarises this information for each subject. Subjects were fully informed about the experimental procedures in accordance with the decision of the local ethical committee. All subjects signed a consent form prior to participation.

Table I. Demographic information on subjects: etiology and onset of deafness, age at test, duration of profound bilateral deafness prior to implantation and groups, audiogram average and groups, duration of cochlear implant use, and speech perception scores. Two groups of subjects were defined according to

duration of deafness: subjects with less than eight years of deafness are in group D1, while group D2 contained subjects with more than eight years of deafness duration. Audiogram groups were defined according to the degree of hearing loss for 500, 1000, 2000, and 4000 Hz. Audiometric thresholds were below 100 dB HL for subjects in group A1 and above 100 dB HL for subjects in group A2. Speech perception scores (percentage of phonemes correctly perceived) were obtained at the time of the study using Lafon lists (lists of three-phoneme words; Lafon, 1964) presented in an open set format in quiet at 65 dB HL in a sound field.

Subjects	Etiology (onset)	Age at test	Duration of deafness (yr) (group)	Audiogram mean (group)	Implant use duration (months)	Speech perception score (%)
S1	Usher syndrome (progressive)	32	1 (D1)	95 (A1)	6	94
S2	Turner syndrome (progressive)	26	2 (D1)	102 (A2)	7	96
S3	Pressure traumatism (sudden)	43	3 (D1)	65 (A1)	16	83
S4	Stroke (sudden)	62	4 (D1)	85 (A1)	20	68
S5	Genetic (progressive)	49	4 (D1)	104 (A2)	3	62
S6	Unknown (progressive)	55	4 (D1)	102 (A2)	5	78
S7	Stroke (sudden)	50	5 (D1)	55 (A1)	15	76
S8	Meniere's syndrome (progressive)	65	8 (D2)	98 (A1)	4	42
S9	Presbycusis (progressive)	74	9 (D2)	92.5 (A1)	6	42
S10	Unknown (progressive)	56	10 (D2)	110 (A2)	6	40
S11	Unknown (progressive)	33	11 (D2)	120 (A2)	24	34
S12	Unknown (progressive)	16	13 (D2)	122 (A2)	3	60
S13	Perinatal asphyxia (sudden)	17	17 (D2)	98 (A1)	6	45
S14	Chronic otitis (progressive)	54	20 (D2)	102.5 (A2)	7	34

Note: Two of our subjects S12 (16 years old) and S13 (17 years old), are teenagers. S12 became deaf at 3 and S13 probably became deaf at birth. We know that central auditory pathways of the human brain exhibit progressive anatomical and physiological changes through early adulthood (Kraus et al., 1985; Courchesne, 1990; Huttenlocher, 1979; for a review: Wunderlich et al., 2006). However, we decided to keep S12 and S13 in the subject sample because the literature tends to show that it would not affect the study. It appears indeed that, while little or no age-related change in N1 latency was reported in some studies (Ohlrich et al., 1978; Martin et al., 1988; Ponton et al., 1996), others showed that the latency of N1 decreases as age increases (Shibasaki & Miyazaki, 1992; Kurtzberg et al., 1995; Sharma et al., 1997) but that changes may occur only up to 16 years of age (Tonquist-Uhlen et al., 1995). For P2, this may not be a problem as it may mature earlier than N1 (Barnet, 1975; Courchesne, 1978; Paetau et al., 1995; Bruneau et al., 1997; Ceponiené et al., 1998).

Recording of behavioural data

Audiometric tone thresholds were recorded in the sound field before cochlear implantation. Continuous tones were presented via calibrated sound field equipment in a sound-treated booth. The M level measurements were made on the first day of cochlear implant use. Stimuli were biphasic current pulse trains delivered on

electrodes 3, 7, 11 and 15 using the HiRes-S mode. The electrode configuration was monopolar, which should not result in a broader pattern of excitation than the bipolar mode of stimulation and respect the tonotopic organization of the cochlea (Kwon & van den Honert, 2006). The pulse width was 10.8 μ s and the stimulation rate was 2486 pulses per second per channel (pps/ch). Testing began at a level below threshold, the stimulus slowly increasing in steps of between 3 and 5 CU (charge units) using a bracketing approach until the subject identified the M level for each electrode as precisely as possible. It is worth noting that the stimulation parameters used to record the M levels were different from those used for ELAR recording. Speech perception scores (percentage of phoneme correctly perceived) were obtained at the time ELAR recordings were made using Lafon lists (lists of three-phoneme words; Lafon, 1964) presented in an open set format in quiet at 65 dB HL in a sound field.

Recording of electrophysiological data

The ELARs were recorded for activation of Electrode 3 (apical), Electrodes 7 and 11 (mid), and Electrode 15 (base) in the cochlea in random order. Stimulation was delivered through SCLIN 2000 software version 1.08 (Advanced Bionics Corporation, 2000). Stimulation levels expressed in units proportional to microamperes were delivered at subjects' most comfortable loudness level. The intensities of stimulation were balanced across the stimulation electrodes. Responses were recorded with a Centor C evoked response test system (Racia-Alvar) externally triggered by the stimulus output of the SCLIN 2000 software and the Clinician Programming Interface (CPI) unit. The CPI unit was connected to a processor itself in turn connected to an antenna, which used radio-frequency to transmit the stimulation parameters to the subject's implanted device. Stimuli were biphasic current pulses of 75 μ s duration and had alternating polarity. The repetition rate was 1.01 Hz and a monopolar stimulation mode was used. Surface recording electrodes were placed on the forehead (+), nape of the neck (-), and contralateral earlobe (common). The impedances between recording electrodes were less than 5 k and balanced. Recording of electrical activity included 500 sweeps for each stimulating electrode site. The time window was 300 ms (500 points) with an amplification sensitivity of 50 μ V per division. Frequency cutoffs of 1.6 and 100 Hz were used for the recording amplifier. Subjects were seated in a reclining chair, watching a captioned videotape. They were instructed to relax but not to sleep. Trials that included muscle movements which interfered with the response were rejected. The waveforms for late responses were identified according to criteria that were based on animal and human research with acoustic and electrical stimulation. Electrical N1-P2 cortical responses would consist of a negative trough, N1, at approximately 80 to 110 msec, followed by a positive peak, P2, at approximately 180 to 210 msec (Kraus et al., 1993; Näätänen & Picton, 1987; Picton et al., 1974; Ponton & Don, 1995). We also kept in mind the fact that some authors had found shorter latencies for cochlear implantees when they activated the electrodes directly (Ponton & Don, 1995; Ponton et al., 1996; Firszt et al., 2002a). The latencies were measured (in msec) with respect to the onset of the first phase of the biphasic stimulus pulse at the midpoint of the individual N1 and P2 peaks. If two peaks fell in the appropriate interval, the latency of the higher peak was chosen.

Statistical analysis

The latencies of the various ELAR responses were compared using 2-way ANOVAs (electrode site / duration of deafness; M levels / duration of deafness; audiogram type / duration of deafness). To perform these tests, the parameters cited above were separated into groups in such a way that each group contained the same number of data or subjects. For the M level factor, groups M1 and M2 comprised subjects with M levels below and above 122 CU respectively. The audiometric and duration of deafness groups presented in Table I were used. It is worth noting that groups 1 and 2 for the duration of auditory deprivation, audiometric performance, and M levels do not contain the same subjects and were shown to be statistically unrelated by the Chi-square test ($p > 0.05$ for all three combinations). Different aspects of deafness were therefore investigated. It is also worth noting that all subjects in deafness duration group D1 have better speech scores than subjects in group D2 (Table 1). This finding is in line with findings by Blamey et al. (1996) who showed that speech perception performance is related to the duration of deafness. The potential relationship of ELAR

latency with deafness duration that may be found would therefore also be applicable to speech perception. However, the duration of deafness may be the dominant factor: Poorer benefit in long term deafened cochlear implants users may indeed be partly due to the effect of long duration of deafness on sound processing delays. Differences between M levels according to electrode sites were also analysed using 1-way ANOVA to check whether neural degeneration of auditory fibers results in a gradient that should be taken into account in interpretation of the potential effect of electrode site on ELAR latency. Given that the perception of high pitch sounds is generally lost first, M levels could indeed be higher at the base than at the apex. The possible finding of an effect of stimulation site on ELAR latency, which may reflect the increase of EABR latency with more basal stimulation sites (e.g., Allum et al., 2000; Firszt et al., 2002a; Guiraud et al., in press), should then be moderated. It could indeed simply be due to a baso-apical gradient of neural degeneration resulting from the deafness (Abbas and Brown, 1991) rather than from an anatomical effect (i.e., a different way of transmitting the neural information as a function of pitch). Finally, multiple linear regression analyses were completed for the factors, which ANOVAs found to have significant effect on ELAR latency. These investigated whether ELAR latency can be predicted from a linear combination of those factors.

Results

Description of the ELARs

Electrical N1-P2 cortical responses of the ELAR could be recorded for stimulation by all selected electrodes from all subjects. The morphology of the ELAR recordings was consistent with other reported ELAR findings (e.g., Maurer et al., 1999; Firszt et al., 2002a,b). The mean latency values across electrodes were 86.4 msec (± 3.1) for N1, 178.7 msec (± 6.3) for P2, and 92.3 msec (± 4.3) for N1-P2 interval, standard errors being indicated between brackets. Figure 1 displays N1-P2 responses evoked by stimulation delivered by electrodes 3, 7, 11, and 15 in Subject 12. Individual waveforms recorded from all fourteen subjects and evoked by stimulation delivered by electrode 7 are shown in Figure 2.

Figure 1. N1-P2 responses recorded from Subject 12 on electrodes 3, 7, 11, and 15 at comfortably loud intensity. N1 and P2 are indicated. CU: Current Unit (proportional to microamperes). Negativity is up.

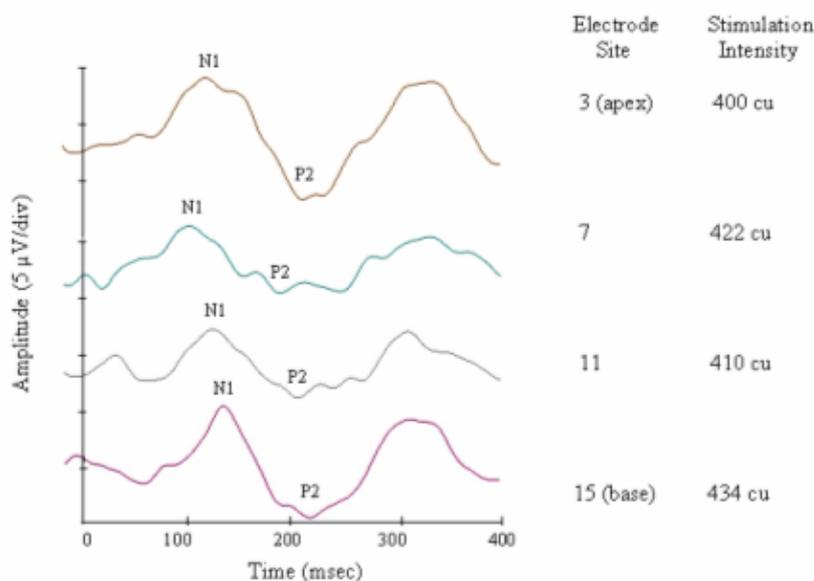
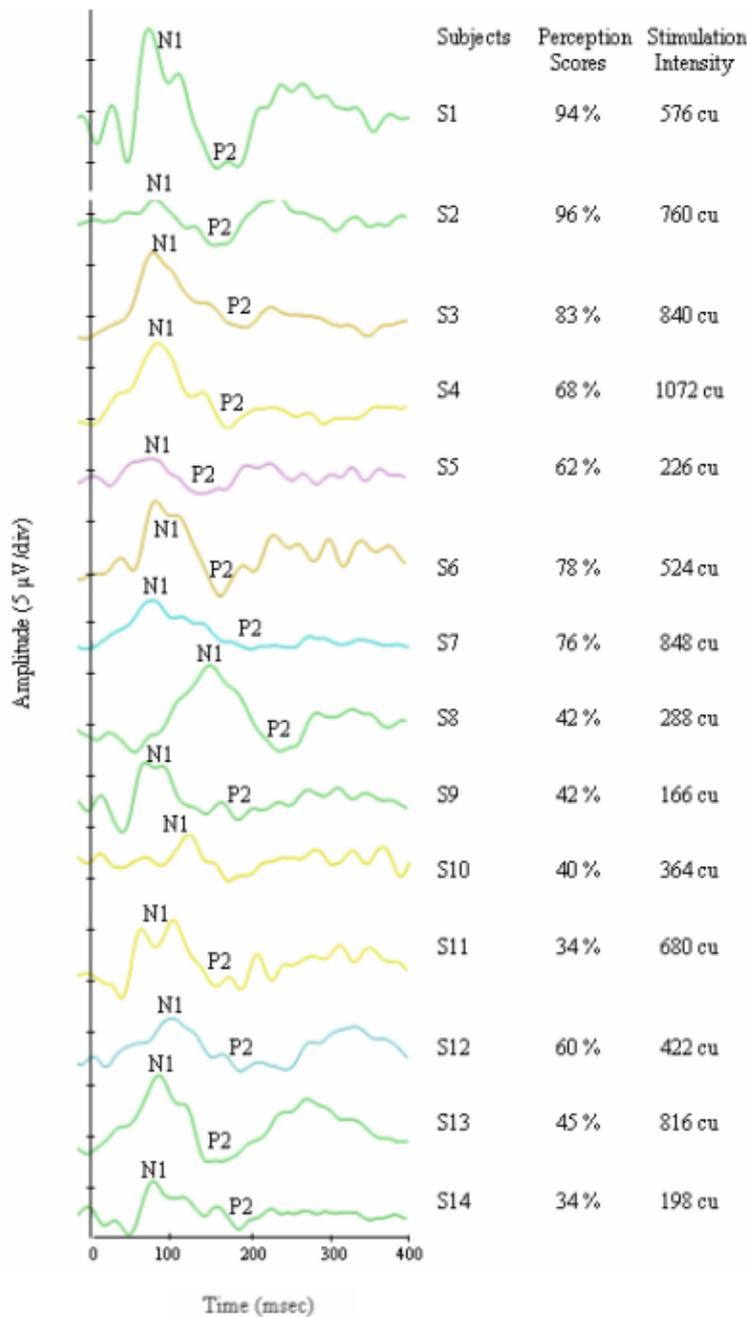


Figure 2. Individual waveforms recorded at comfortably loud intensities for stimulation on electrode 7 (medium electrode) from all fourteen subjects. N1 and P2 are indicated. The subjects' speech perception score in quiet (phonemes presented at 65 dB HL) at three months of cochlear implant use are indicated, as well as the intensity of stimulation used for ELAR recording. CU: Current Unit (proportional to microamperes).

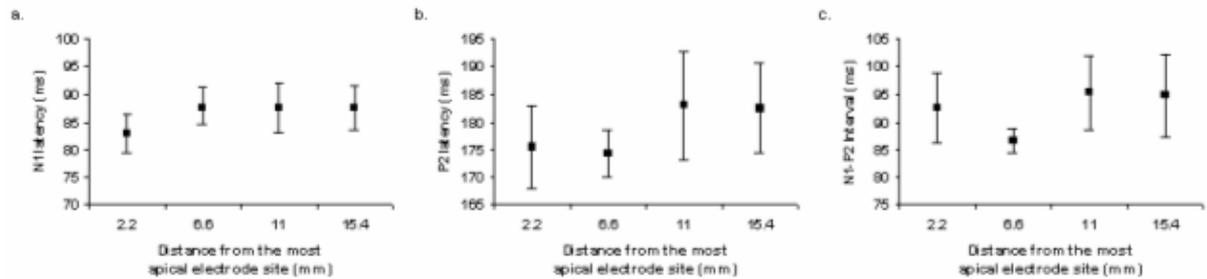
Negativity is up.



Influence of electrode site on ELAR latency

The latencies of the various ELAR responses were compared using 2-way ANOVAs for electrode site versus duration of deafness. This enabled us to investigate whether the potential relationship between latency and electrode site was influenced by pathological factors. For neither N1, P2, nor N1-P2 intervals was an effect of stimulation site found (respectively with $F = 0.5$, $df = 3$, $p = 0.7$; $F = 0.8$, $df = 3$, $p = 0.5$; $F = 0.7$, $df = 3$, $p = 0.6$). There was no significant interaction with the duration of deafness ($F = 0.1$, $df = 3$, $p = 0.9$ for N1; $F = 1.6$, $df = 3$, $p = 0.2$ for P2; $F = 2.1$, $df = 3$, $p = 0.1$ for N1-P2 interval). ANOVAs' normality test and equal variance test were passed for N1 analysis (respectively with $p = 0.12$ and $p = 0.24$), P2 analysis (respectively with $p = 0.012$ and $p = 0.40$), and N1-P2 analysis (respectively with $p = 0.02$ and $p = 0.17$). Figure 3 illustrates across subject averages of latency as a function of stimulation site for N1 (a), P2 (b), and interval N1-P2 (c).

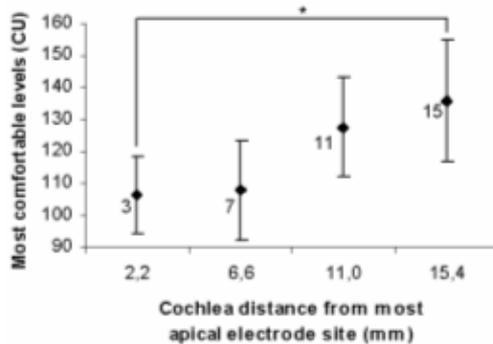
Figure 3. Mean latencies of N1 (a), P2 (b), and interval N1-P2 (c) obtained from all the subjects as a function of the stimulation site. Vertical bars show the standard error around each mean.



Influence of electrode site on M level

Differences between M level groups according to electrode site were analysed using one-way ANOVA. The analysis of variance showed that the M levels were significantly different depending on the position of the electrode contact on the array ($p \leq 0.05$) as illustrated by Figure 4. Post hoc comparisons using Dunn's method were significant for M levels of electrode 3 versus M levels of site 15 ($p \leq 0.05$).

Figure 4. M levels averaged across subjects for each electrode site. Vertical bars show the standard error around each mean.



Influence of M level on ELAR latency

The latencies of the various ELAR responses were compared using 2-way ANOVAs for M levels versus duration of deafness. For either waves N1, P2, or interval N1-P2, were latencies significantly influenced by the M levels (respectively $F = 0.67$, $df = 1$, $p = 0.42$; $F = 1.34$, $df = 1$, $p = 0.25$; $F = 0.43$, $df = 1$, $p = 0.52$). No significant interactions with deafness duration were found for neither N1 ($F = 0.18$, $df = 1$, $p = 0.68$), P2 ($F = 0.61$, $df = 1$, $p = 0.44$), nor interval N1-P2 ($F = 1.14$, $df = 1$, $p = 0.29$). ANOVAs' normality test passed for analysis about wave N1 ($p = 0.13$), wave P2 ($p = 0.026$), and interval N1-P2 ($p = 0.092$), while the equal variance test passed for waves N1 ($p = 0.054$), P2 ($p = 0.058$), and interval N1-P2 ($p = 0.073$). Figure 5 shows latencies of N1 (a), P2 (b), and interval N1-P2 (c) averaged across subjects and electrodes as a function of the two groups of M levels. Figure 6 displays latency plotted against M level for each stimulation site for wave N1 (a), wave P2 (b), and interval N1-P2 (c).

Figure 5. Mean latencies of ELAR waves N1 (a), P2 (b), and interval N1-P2 (c) averaged across subjects and electrodes within four groups of M levels (ML) indicated in abscissa. Group M1: $0 \text{ CU} < \text{ML} \leq 122 \text{ CU}$; group M2: $122 \text{ CU} < \text{ML} \leq 272 \text{ CU}$. Vertical bars denote the standard error around each mean.

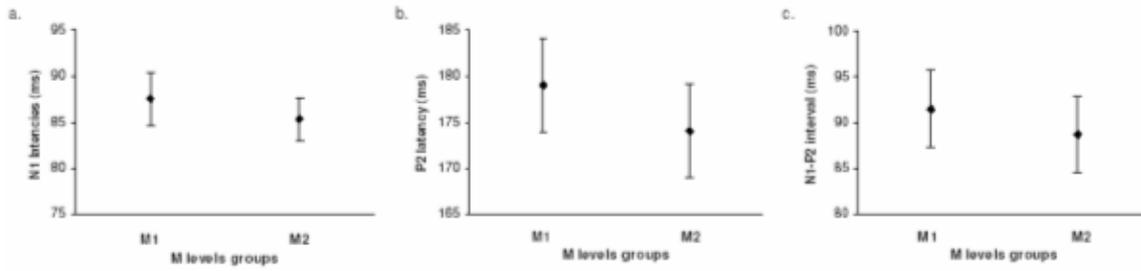
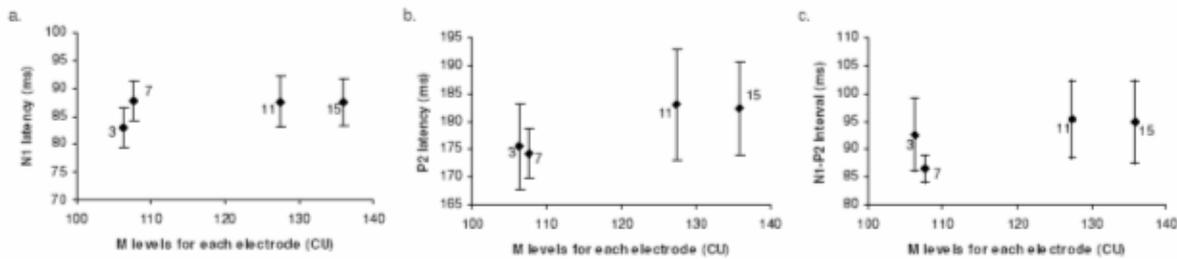


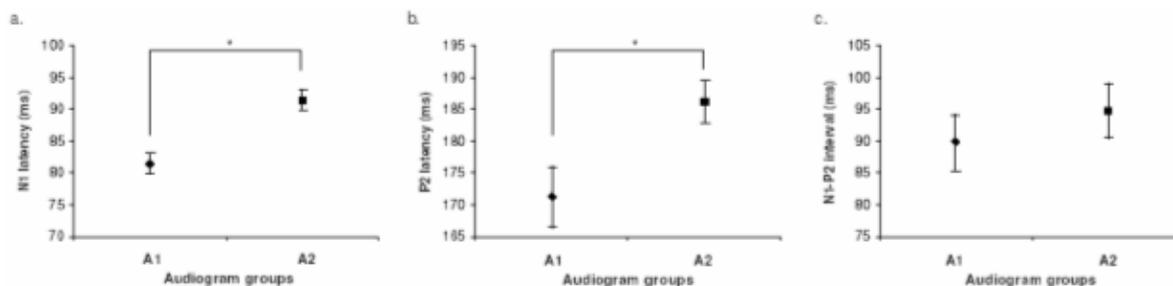
Figure 6. Mean latencies of waves N1 (a), P2 (b), and N1-P2 (c) averaged across subjects for each electrode as a function of M level. Vertical bars denote the standard error around each mean. Electrode numbers are indicated next to each point.



Influence of pure tone audiometric threshold on ELAR latency

A series of 2-way ANOVAs (audiogram type / duration of deafness) was conducted to study whether the pure tone audiometry (PTA) loss before implantation, as revealed by an audiogram, had an influence on ELAR latency. This analysis also allows investigation of whether the potential effect of the degree of auditory loss is linked to the duration of deafness. There were significant differences for N1 ($F = 6.9, df = 1, p = 0.011$) and almost for P2 ($F = 3.8, df = 1, p = 0.056$) but not for interval N1-P2 ($F = 0.6, df = 1, p = NS$). Figure 7 displays latencies of N1 (a), P2 (b), and interval N1-P2 (c) with respect to audiometric threshold groups. Analysis of variance for the type of audiogram and duration of deafness showed no significant interactions for neither N1 ($F = 3.1, df = 1, p = 0.083$), P2 ($F = 2.3, df = 1, p = 0.14$), nor interval N1-P2 ($F = 0.2, df = 1, p = 0.68$). ANOVAs' normality tests passed for analysis of N1 ($p = 0.1$), and interval N1-P2 ($p > 0.06$) and failed for P2 ($p = 0.001$), while the equal variance test passed for P2 ($p > 0.05$) and interval N1-P2 ($p = 0.07$) but failed for N1 ($p = 0.008$).

Figure 7. Mean latencies of ELAR waves N1 (a), P2 (b), and interval N1-P2 (c) averaged across all subjects and electrode sites as a function of two groups defined according to the level of auditory loss before implantation. Group A1: subjects had hearing loss less than 100 dB HL for 500, 1000, 2000, and 4000 Hz tones; group A2: subjects had hearing loss above 100 dB HL for the same frequencies. Vertical bars show the standard error around each mean. * represents significant differences among groups of electrodes ($p < 0.05$).

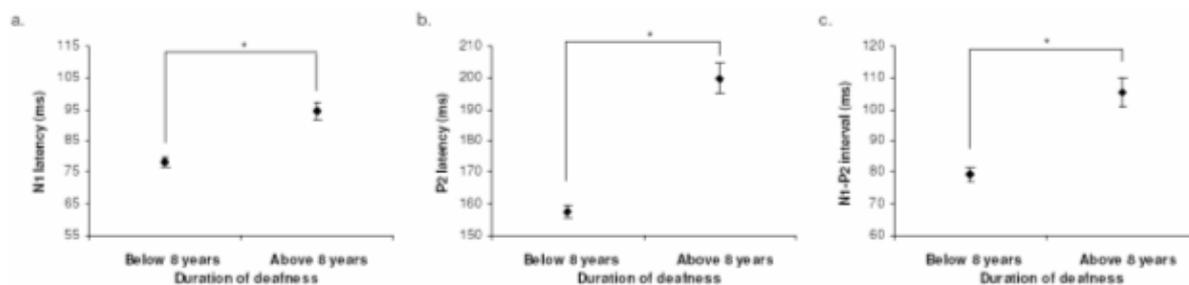


Effect of duration of deafness on ELAR latency

Analysis of variance showed that the duration of auditory deprivation had an effect on the latencies of N1 ($F = 22.2$, $df = 1$, $p < 0.001$), P2 ($F = 67.7$, $df = 1$, $p < 0.001$), and interval N1-P2 ($F = 27.8$, $df = 1$, $p < 0.001$). Influence of the duration of deafness on ELAR latency is illustrated by Figure 8. Note that subjects in deafness duration group D1 had significantly better speech perception scores than subjects in group D2 and that the results found for the effects of deafness duration on ELAR latency are therefore also applicable for speech perception scores.

Figure 8. Mean latencies of N1 (a), P2 (b), and interval N1-P2 (c) averaged across subjects and electrode sites as a function of the duration of deafness / speech performance groups. Group D1: subjects have less than 8 years of deafness duration (and better speech perception scores). Group D2: subjects have more than 8 years of deafness duration (and poorer speech perception scores). Vertical bars show the standard error around each mean.

* represents significant differences between groups ($p < 0.05$).



Do the above factors' effects combine in a linear way to predict ELAR latency?

A multiple linear regression analysis was completed for the factors that were found to have a significant effect on ELAR latency with the analysis of variance, that is to say the audiometric data and the duration of deafness. The actual values of both parameters were used (and not simply the groups). The normality test passed for N1 analysis ($p = \text{NS}$), P2 analysis ($p = \text{NS}$), and N1-P2 interval analysis ($p = 0.029$), while the constant variance test passed for N1 analysis ($p = \text{NS}$) and P2 analysis ($p = 0.041$), and failed for N1-P2 interval analysis ($p = 0.002$).

Latency of N1 can be predicted from a linear combination since the equation found ($39 + 0.50 \times \text{audiogram mean} + 0.01 \times \text{deafness duration}$) involved significant contribution from the audiometric data ($p < 0.001$) and explained 38 % of the variance (adjusted $R^2 = 0.38$), even if the duration of deprivation did not contribute significantly to the equation ($p = \text{NS}$). P2 latency was found to be predictable from the following linear combination, which explains 39 % of the variance (adjusted $R^2 = 0.39$): $109 + 0.64 \times \text{audiogram mean} + 1.06 \times \text{deafness duration}$. Contribution to this equation was significant for both parameters (audiometric data: $p < 0.001$, deafness duration: $p = 0.001$). Interval N1-P2 can be predicted from the following linear combination, which explains 24 % of the variance (adjusted $R^2 = 0.24$): $70 + 0.14 \times \text{audiogram mean} + 1.05 \times \text{deafness duration}$. Contribution to this equation was significant for deafness duration ($p < 0.001$) but not for audiometric data ($p = 0.38$).

Discussion

A primary goal of this study was to record the ELARs and to characterize their latencies with regard to the effects of electrode location and deafness characteristics, i.e. duration of deafness and degree of hearing loss. Late evoked potentials were thus elicited through stimulation on four intra-cochlear electrodes across the implanted array with stimulation delivered at the most comfortably loud level in 14 subjects. This

investigation, being concerned with the central level of the auditory pathway would complete a previously conducted (in press) study concerning the effects of the auditory pathway anatomy versus deafness characteristics on the latency of EABRs. The same protocol was used in this EABR study, which showed a decreasing baso-apical latency gradient for waves IIIe and Ve. The latency of waves IIIe and Ve also decreased for shorter duration of deafness and better audiometric mean before implantation and showed a global decrease with lower M levels.

Description of ELAR latency

Waves N1 and P2 were present for all the subjects and all tested electrodes. They were similar to the ELAR previously described in the literature (e.g., Maurer et al., 2002; Firszt et al., 2002a,b). The average latency across electrodes was 86 msec for N1 and 179 msec for P2, which is slightly earlier than the acoustic counterpart for each component as previously described by Ponton & Don (1995) using the Nucleus 22 cochlear implant, Maurer et al. (2002) using the MXM Digisonic system implant, and Firszt et al. (2002a,b) using the Clarion 1.2 device. The mean value across electrodes was 92 msec for N1-P2 interval, which is similar to the value found in normal hearing subjects. These results suggest that if there is a better neural synchronisation with electrical stimulation that results in shorter synaptic delays along the auditory pathway, this faster phenomenon occurs at lower levels than the neural generators of P2.

Effect of electrode site on the ELAR latency

Neither the latency of N1, P2 nor the interval N1-P2 showed statistically significant differences between stimulation by electrodes 3, 7, 11, or 15. This is consistent with data found at the corresponding frequencies (500, 1000, 2000, and 4000 Hz) by Verkindt et al. (1995) in normal-hearing subjects. The fact that electrical N1 and P2 latencies were not tonotopically organized is also coherent with findings in implantees by Firszt et al. (2002a) with electrodes coding for frequency bands centered on 420, 1185, and 5349 Hz, for which latencies were shown not to vary as a function of electrode site for various stimulation intensities. The influence of electrode stimulation site on EABR latency, which increases for basal stimulation (e.g., Allum et al., 1990; Miller et al., 1993; Guiraud et al., in press), is thus lost when upper parts of the auditory pathway are reached and there is no frequency-related differences in ELAR latency in experienced implant users as in normal-hearing subjects for tones above 500 Hz.

This could enlighten an adaptation of the tonotopic organization of the auditory pathway to electrical stimulation of various cochlear sites. This adaptation would enable the neural information resulting from stimulation of the auditory nerve with various frequencies to reach the upper parts of the auditory pathway at the mean time as in normal hearing subjects. This seems indeed to be an important factor in auditory rehabilitation since better performers were found to have less variable latencies across electrodes by Groenen et al. (1997). Such an adjustment of transmission delays as a function of the stimulation frequency may also occur in normal hearing subjects as, while brainstem response latency is longer for lower pitched sounds (e.g., Stapells et al., 1990; Gorga et al., 1988), cortical response latencies are equal according to Picton et al. (1976) and Verkindt et al. (1995). In any case, stimulation site may not interfere with the potential relationship between latency and auditory pathway integrity, as it does not have any effect on ELAR latency.

Comparisons of ELAR latency and M levels

The M levels were assumed to reflect the state of degeneration of the part of the auditory pathway related to cochlear regions used to initiate the ELARs. The current would indeed need to be higher to reach a comfortable level for more damaged parts of the auditory pathway. The M levels increasing significantly at the base as shown by figure 4 may thus reflect the fact that the perception of high pitch sounds is generally lost first and that there may be a baso-apical gradient of neural degeneration resulting in greater degradation of distal processes of primary afferent fibres toward the base (Abbas and Brown, 1991). Auditory fibers were

indeed shown to be less intact at the base in animals (Ylikoski et al., 1974; Leake and Hradek, 1988; Miller, 1992).

However, figures 5 and 6 show that latencies of ELARs did not increase significantly with higher M levels as was found for EABR latency (Guiraud et al., in press). The comparison between EABR latency and M levels from recipients' programs at first fitting was possible because stimulation parameters were almost the same resulting in approximately the same intensities of stimulation and the same pattern of neural excitation. It is indeed known that psychophysics are influenced by stimulation parameters such as pulse width (Pfungst et al., 1997). However, the parameters used to initiate the ELARs may have been too different from those of recipients' programs and may only reflect a global effect of intensity on latency rather than an effect of fiber degeneration. The slight tendency of latencies to increase with lower M levels may then be due to the fact that lower intensities of stimulation lead to less neural synchronization. They may also activate more peripheral places, which results in more synaptic relays than when higher current activates directly more central places, as it has been described in the guinea-pig (Nicolas-Puel et al., 1996).

Global effect of deafness on the ELAR latency

ELAR latency was compared with duration of deafness and mean audiometric threshold before implantation to assess the influence of deafness as a whole (i.e., independently of the stimulation electrode site, which has been studied with the M levels) on the conduction time required by the auditory input to reach the auditory cortex. The fact that pure tone audiometric thresholds were not significantly linked to duration of deafness enabled us to study two different aspects of the impact of deafness on the auditory pathway's integrity (degree of auditory loss versus duration). The latencies of N1 and P2, and interval N1-P2 were associated with duration of deafness before implantation. The degree of auditory loss reflected by the audiogram before implantation was related to the latency of N1 and almost to the latency of P2 ($p = 0.056$), while it had no effect on interval N1-P2, which implies an effect up to N1 but less strongly beyond. Moreover, the regression analysis showed that the poorer the audiogram before implantation and the longer the duration of deafness, the longer the latency of N1 and P2. It is possible though that the linear relationship between the audiogram and the P2 latency only reflects the relationship between the audiogram and the N1 latency as the regression analysis showed that the interval N1-P2 does not vary linearly according to the audiogram mean. The non significant influence of the audiogram on the interval N1-P2 should be interpreted carefully though because P2 is often more difficult to localize than N1, which results in more variability as shown by the standard errors on figures 3, 5, 6, 7, and 8 and could explain that statistical tests were more significant for N1 than for P2. It is therefore possible that the effect of the audiogram on the interval N1-P2 is "present" even if not significant and that P2 latency does not only reflect N1 latency.

These effects of deafness on central parts of the auditory pathway could be explained by the extent of cross-modal recruitment of the auditory cortex, which increases as the duration of deafness increases (Lee et al., 2001). In addition, the remaining neural fibers dedicated to auditory processing may also be degenerated especially when the duration of deafness is longer (Webster & Webster, 1979; Chouard et al., 1983). Further, EABR waves eIII and eV latencies were found to be related to such pathological parameters (Guiraud et al., in press) and the effects found at higher levels of the auditory pathway could then reflect the fact that latencies are delayed up to the inferior colliculus (i.e., wave eV's generator) in subjects with longer duration of and/or more severe deafness. The effects of deafness on ELAR latency could then result from less myelinated peripheral processes (Zhou et al., 1995) or less numerous spiral ganglion cells (Smith & Simmons, 1983; Hall, 1990).

In conclusion, this study describes latencies of ELAR waves N1 and P2, and interpeak interval N1-P2 characteristics across stimulation sites for 14 cochlear implant users. The influences of anatomical and pathological parameters on latencies were studied using the same protocol as in a previous study concerning EABR (Guiraud et al., in press). As in the EABR study, interesting correlations were found with the audiogram before cochlear implantation and the duration of deafness showing that ELAR latencies reflect

well the integrity of the auditory pathway. However, contrary to EABR latency, they were found not to depend on stimulation parameters such as electrode site or even possibly stimulation intensity since no relationship was found with the M levels. It seems therefore that stimulation parameters affect more the peripheral than the central parts of the auditory pathway. However, comparison between both studies should be interpreted carefully. It could indeed be possible that electrical stimulation affect the brainstem and the auditory cortex differently. N1 and P2 are also broader than the EABR waves IIIe and Ve and their latency measures are generally more variable, which could result in non-significant effects despite the existence of an influence of stimulation parameters. All the same, this study raises the question whether the ELAR would be more suitable than EABR to provide an objective tool to assess the auditory pathway's integrity. The two studies on EABR and ELAR would therefore need further investigation, which could consist of comparing the influence of various sites and intensities on the relationship between auditory performance (i.e., benefit from the implant) and EEPs recorded from the peripheral versus the central parts of the auditory pathway.
