

THESE présentée devant l'Université Lumière – LYON 2
Pour l'obtention du **DIPLOME DE DOCTORAT**(arrêté du 30 mars 1992)
présentée et soutenue publiquement le 19 Septembre 2002
par M. Hung THAI VAN

***PLASTICITE FONCTIONNELLE AUDITIVE
CHEZ LE COCHLEO-LESE : ARGUMENTS
PERCEPTIFS ET
ELECTROPHYSIOLOGIQUES***

Directeur de thèse : Pr Lionel COLLET

JURY : Professeur Paul AVAN (Rapporteur) Professeur Lionel COLLET Professeur Roland
DUCLAUX Professeur Bruno FRACHET (Rapporteur) Professeur François MAUGUIERE

Table des matières

RESUME .	1
PRINCIPALES ABBREVIATIONS . .	3
INTRODUCTION .	5
DEFINITION DE LA PLASTICITE AUDITIVE FONCTIONNELLE . .	5
Plasticité auditive de privation .	5
Plasticité causée par l'exposition à des stimulus auditifs .	6
Plasticité auditive fonctionnelle induite par l'apprentissage . .	7
MECANISMES NEUROPHYSIOLOGIQUES DE LA PLASTICITE AUDITIVE FONCTIONNELLE .	8
Repousse neuronale .	8
Démasquage de connexions existantes par levée d'inhibition .	9
REORGANISATION CORTICALE INDUITE PAR UNE LESION PERIPHERIQUE . .	14
Données chez l'animal . .	14
Données sur la plasticité induite par la privation chez l'humain .	19
POSSIBLES CORRELATS PERCEPTIFS DE LA PLASTICITE AUDITIVE DE PRIVATION . .	22
Quels sont les critères de la réorganisation corticale auditive applicables à l'humain ? .	23
Corrélat perceptifs de la réorganisation corticale auditive décrits chez l'humain . .	24
SYNTHESE ET OBJECTIFS .	27
OBJECTIF 1 : ETUDIER LES POSSIBLES CORRELATS PERCEPTIFS DE LA PLASTICITE AUDITIVE DE PRIVATION .	28
OBJECTIF 2 : ETUDIER LES CORRELATS ELECTROPHYSIOLOGIQUES DE LA PLASTICITE AUDITIVE DE PRIVATION .	29
OBJECTIF 3 : ABORDER LES CONSEQUENCES PLASTIQUES DE LA REHABILITATION AUDITIVE PAR L' IMPLANT COCHLEAIRE .	30
MATERIEL ET METHODES .	33
METHODES PSYCHOACOUSTIQUES UTILISEES POUR L'ETUDE DES MODIFICATIONS DE DISCRIMINATION FREQUENTIELLE CHEZ LE SUJET COCHLEO-LESE (Etudes n°1 & n°2) . .	33

Sélection des personnes .	33
Protocole expérimental .	34
TEST DES REGIONS MORTES COCHLEAIRES (Etude n°2) . .	39
Principe .	39
Déroulement .	42
RECHERCHE DES OTOEMISSIONS ACOUSTIQUES SPONTANÉES (Etude n°2) .	43
METHODES ELECTROPHYSIOLOGIQUES UTILISEES POUR L'ENREGISTREMENT DES POTENTIELS EVOQUES ELECTRIQUES AUDITIFS DU TRONC CEREBRAL (Étude n°3) .	43
Principe .	43
Recueil . .	44
METHODES ELECTROPHYSIOLOGIQUES UTILISEES POUR L'ENREGISTREMENT DU POTENTIEL D'ACTION ELECTRIQUE COMPOSITE DU NERF AUDITIF PAR TELEMETRIE (Étude n°4) .	45
Population .	45
Mesure des niveaux psychophysiques .	45
Système de recueil du PAEC .	45
Enregistrement du PAEC . .	46
Analyse statistique . .	47
TRAVAUX REALISES . .	49
Etude n°1 “ Local improvement in auditory frequency discrimination is associated with hearing-loss slope in subjects with cochlear damage ” . .	49
Etude n°2 “ Enhanced frequency discrimination performance near the hearing loss cutoff: a consequence of central auditory plasticity induced by cochlear damages” .	64
Etude n°3 “ Electrophysiological findings in two bilateral cochlear implant cases: Does the duration of deafness affect electrically evoked auditory brainstem responses?” .	87
Etude n°4 “ Relationship between NRT measurements and behavioral levels in children with the Nucleus 24 cochlear implant may change over time: preliminary report. ” .	104
DISCUSSION GENERALE .	117
LE PARADOXE DE L'AMELIORATION LOCALE DES DLFs AUTOUR DE Fc .	117
QUELLES SONT LES CARACTERISTIQUES AUDIOMETRIQUES ASSOCIEES A L'AMELIORATION LOCALE DE LA DISCRIMINATION FREQUENTIELLE CHEZ LE SUJET COCHLEO-LESE? .	119
PEUT ON EXPLIQUER L'AMELIORATION LOCALE DE LA DISCRIMINATION	121

FREQUENTIELLE AUTREMENT QUE PAR UNE REORGANISATION TONOPIQUE CORTICALE? . .	
Influence de l'apprentissage de la tâche .	121
Influence de l'utilisation d'indices de sonie .	122
PEUT ON OBJECTIVER CHEZ L'HUMAIN DES CONSEQUENCES DE LA PLASTICITE AUDITIVE DE PRIVATION AU NIVEAU DU TRONC CEREBRAL ? .	123
SUIVI ELECTROPHYSIOLOGIQUE DE L'ENFANT IMPLANTE COCHLEAIRE ET PLASTICITE FONCTIONNELLE DE REHABILITATION AUDITIVE .	123
CONCLUSION .	125
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES DE LA THESE . .	127

RESUME

A l'occasion de ce travail, nous avons étudié chez le sujet cochléo-lésé la survenue de phénomènes perceptifs et neurophysiologiques en faveur d'une plasticité fonctionnelle du système auditif. Il est établi que les lésions de la cochlée peuvent induire dans le cortex auditif primaire une sur-représentation des régions cochléaires situées en bordure de la lésion. Une atteinte sélective dans la gamme des fréquences audibles, en augmentant la représentation centrale des fréquences adjacentes, devrait donc avoir des conséquences dans le traitement fin de l'information auditive. Nous avons mesuré les performances de discrimination fréquentielle de sujets malentendants dont les caractéristiques audiométriques différaient par la pente de la perte auditive et par le type d'atteinte (perte sur les fréquences aiguës, graves ou en encoche). Nos résultats montrent une amélioration des performances autour de la fréquence de coupure de l'audiogramme, quelque soit le type d'atteinte, lorsque la pente de la perte est suffisante. Dans une étude complémentaire, nous montrons que cette amélioration ne peut pas s'expliquer par des causes périphériques (utilisation d'indices de sonie, présence d'otoémissions acoustiques spontanées). Des arguments neurophysiologiques en faveur de la plasticité auditive de privation ont été fournis par le suivi de sujets implantés cochléaires binauraux : les potentiels évoqués électriques du tronc cérébral montraient une altération de la conduction nerveuse du côté où la durée de surdité avait été la plus importante. La question de la plasticité fonctionnelle auditive de réhabilitation a été abordée chez l'enfant implanté cochléaire. Une amélioration dans le temps des corrélations entre seuils du potentiel d'action électrique composite du nerf auditif et seuils psychophysiques a été observée. Ce travail n'est qu'un prélude à une meilleure compréhension des phénomènes de plasticité, gage de l'amélioration des stratégies de réhabilitation auditive.

PRINCIPALES ABBREVIATIONS

A1 : cortex auditif primaire

ANOVA : analyse de variance

CF : fréquence caractéristique

dB : décibel

DLF : seuils de discrimination fréquentielle (“ frequency difference limens”)

ERB : “Equivalent rectangular bandwidth” ou bande rectangulaire d’un filtre auditif

Fc : fréquence de coupure

GABA : acide gamma-aminobutyrique

HL : “ hearing level ”

IRM : imagerie par résonance magnétique nucléaire

ISI : intervalle inter-stimulus

MEG : magnéto- encéphalographie

ms : milliseconde

NRT : réponse neurale obtenue par télémetrie

OAEs : otoémissions otoacoustiques provoquées

OAEs : otoémissions otoacoustiques spontanées

PEE : potentiels évoqués électriques

PAC : potentiel d’action composite

PAEC : potentiel d’action électrique composite

sec : seconde

SL : “ supra-threshold level ”

SPL : “ sound pressure level ”

SPLpe: “peak equivalent sound pressure level”

TEN : “Threshold Equalizing Noise” ou “bruit égalisateur de seuil”

ZMC : zone morte cochléaire

INTRODUCTION

DEFINITION DE LA PLASTICITE AUDITIVE FONCTIONNELLE

On entend par plasticité auditive fonctionnelle l'ensemble des modifications des propriétés anatomiques et physiologiques neuronales pouvant survenir dans le système auditif périphérique ou central dans 3 types de circonstances :

- l'atténuation voire la disparition d'une partie des informations afférentes normalement destinées au système auditif central (plasticité auditive de privation),
- l'exposition sonore répétée (appareillage auditif monaural ou binaural du sujet malentendant),
- l'apprentissage auditif.

Plasticité auditive de privation

La privation sensorielle auditive, qu'elle soit progressive ou brutale, modifie les propriétés neurophysiologiques du système auditif. Des modifications des cartes tonotopiques du

cortex auditif primaire (A1) ont été démontrées chez la souris C57 BL/6J, une espèce mutée présentant un développement auditif normal jusqu'à l'âge de 1-2 mois puis une surdité progressive débutant au tour basal (Willott et coll., 1993). Entre 3 et 12 mois d'âge, alors que ces souris perdent progressivement leur audition sur les fréquences aiguës, on observe une sur-représentation des fréquences intermédiaires (10-13 kHz) au niveau de A1. Similairement, chez le chat ayant une surdité néonatale bilatérale affectant les fréquences aiguës (induite par l'administration de drogues ototoxiques), il se produit une réorganisation tonotopique de A1 avec une sur-représentation des régions cochléaires situées en bordure de la lésion (Harrison et coll., 1991). Ce résultat a été récemment reproduit chez le chinchilla après administration d'Amikacine : il a été notamment montré que la sur-représentation des fréquences en bordure de la région cochléaire lésée s'accompagnait d'un seuil de réponse neuronal normal pour ces fréquences (Kakigi et coll., 2000). Différents modèles animaux vont dans le sens d'une réorganisation des neurones auditifs en cas de privation sensorielle, à un niveau aussi bien cortical que sous-cortical. Ces modèles de plasticité de privation, développés sur des systèmes nerveux adultes, seront exposés plus loin.

Plasticité causée par l'exposition à des stimulus auditifs

Les perturbations de l'environnement sonore normal ont une répercussion sur le système auditif au cours de son développement. Chez le rat, l'exposition répétée lors des trois 1eres semaines de vie à des sons de fréquence constante (4 ou 20 kHz) entraîne au niveau du tronc cérébral une augmentation du nombre de neurones répondeurs pour cette fréquence (Poon & Chen, 1992).

L'exposition (ou la ré-exposition) à des stimulus sonores peut également engendrer des phénomènes de plasticité chez le sujet adulte. De tels phénomènes s'observent chez le sujet malentendant porteur d'un système d'amplification auditive qu'il soit conventionnel (appareillage auditif externe) ou bien implanté dans l'oreille. Cette plasticité est dite secondaire dans le sens où elle est la conséquence de la réintroduction de stimulus sonores chez un sujet qui en était jusque là privé - donc susceptible d'avoir développé antérieurement une plasticité de privation. Dans ce cas, la modification antérieure des cartes tonotopiques centrales (avec redistribution neuronale au profit des fréquences en bordure de la lésion cochléaire) risquerait d'entraver le bénéfice de l'appareillage si les stimulus réintroduits n'étaient pas réintégrés dans les anciennes cartes représentationnelles. Autrement dit, la plasticité secondaire auditive passerait nécessairement par la suppression des effets plastiques centraux induits dans un premier temps par la privation sensorielle, c'est-à-dire le retour à la normale des cartes représentationnelles (Willot, 1996). Cette condition étant remplie, l'effet d'acclimatation auditive peut alors se manifester, défini comme "le changement systématique des performances auditives dans le temps, lié à une modification de l'information acoustique disponible pour le sujet " et impliquant " une amélioration des performances qui ne peut pas être uniquement attribuée à la tâche, aux effets d'entraînement ou d'apprentissage procédural " (Arlinger et coll., 1996). Une limitation quant au bénéfice escompté doit cependant être prise en compte dans le cas de l'appareillage monaural. En effet, celui-ci

crée potentiellement une situation de privation auditive par déséquilibre inter-aural aux dépens de l'oreille non appareillée. Il s'en suit une chute significative dans le temps des performances de l'oreille non appareillée (Gelfand et coll., 1987; Hurley, 1999; Silman et coll., 1984).

En mesurant le ratio signal/bruit nécessaire à la reconnaissance de mots (50% d'intelligibilité) présentés à différentes intensités, Gatehouse (1989) a mis en évidence une spécialisation des oreilles dans le niveau d'intensité auquel elles ont l'habitude de travailler avec de meilleures performances à faible intensité (65 dB SPL) pour l'oreille non appareillée et à forte intensité (85 et 90 dB SPL) pour l'oreille appareillée.

La réversibilité de la privation auditive a été étudiée en cas d'appareillage binaural de sujets d'abord appareillés monoralement. Il a été montré que les performances de l'oreille initialement non appareillée, après avoir diminué lors de l'appareillage monaural, pouvaient de nouveau s'améliorer après appareillage binaural (Boothroyd, 1993 ; Silman et coll., 1992).

Enfin, de récents travaux testant les performances de catégorisation de sonie chez des sujets malentendants suggèrent une latéralisation de l'effet d'acclimatation, qui apparaît davantage marqué à droite qu'à gauche (Philibert, 2001).

Chez les sujets implantés cochléaires, la plasticité auditive fonctionnelle se manifeste aussi sous la forme d'une amélioration dans le temps de la perception auditive. Ce résultat est retrouvé aussi bien chez l'adulte (Tyler et coll., 1995; Tyler et coll., 1997a; Tyler & Summerfield, 1996) que chez l'enfant (Cheng et coll., 1999; Kileny et coll., 2001; Waltzman et coll., 1994). L'effet "privation" est souligné aujourd'hui par de nombreuses études pédiatriques où le facteur "âge à l'implantation" apparaît clairement prédictif des performances en perception et en production de la parole avec l'implant (Frachet et coll., 1995 ; Meyer et coll., 1995; Nikolopoulos et coll., 1999; Tyler et coll., 1997b). L'effet "privation" est également retrouvé chez l'adulte, les scores de perception de la parole avec l'implant étant négativement corrélés avec la durée de surdité totale ou profonde avant implantation (Summerfield & Marshall, 1995 ; Tyler & Summerfield, 1996).

Plasticité auditive fonctionnelle induite par l'apprentissage

Une troisième forme de plasticité auditive fonctionnelle a été rapportée dans des contextes d'apprentissage. Les données de la littérature apportent en effet des arguments objectifs en faveur d'une réorganisation du système auditif chez les sujets entraînés à une tâche auditive ou bien conditionnés à un stimulus sonore. Ainsi, l'étude des champs récepteurs fréquentiels de A1 chez le cobaye adulte montre une augmentation spécifique et durable des réponses neurales à un son pur utilisé comme stimulus conditionnant, alors que celles à la fréquence caractéristique (CF) initiale diminuent (Edeline, 1999 ; Edeline et coll., 1993; Galvan & Weinberger, 2002 ; Weinberger & Bakin, 1998). Chez le singe hibou adulte, Recanzone et coll. (1993) ont montré une amélioration des performances de discrimination fréquentielle consécutive à un entraînement à cette tâche. L'apprentissage consistait pendant plusieurs semaines à entraîner 5 singes à discriminer, au sein d'une bande fréquentielle fixée (centrée sur 2,5 KHz, 3 kHz, 5 kHz ou 8 kHz), des

différences en fréquence de plus en plus petites. A la fin de la période d'entraînement, des enregistrements de réponses électrophysiologiques unitaires, effectués à l'aide d'électrodes de recueil positionnées dans A1 chez 3 des 5 singes entraînés, ont montré que l'amélioration perceptuelle observée était corrélée à une augmentation de la représentation de la bande fréquentielle d'entraînement.

Chez l'humain, après un entraînement de 3 semaines à la discrimination fréquentielle, on observe une augmentation de l'amplitude de l'onde N100 (originale en partie du cortex auditif primaire) et de l'onde négative de discordance (" mismatch negativity ") lorsqu'on présente de façon inopinée des sons de 1005, 1010 et 1050 Hz au sein d'une séquence de sons " standards " de 1000 Hz (Menning et coll., 2000). De récentes études de magnéto-encéphalographie (MEG) ont permis d'objectiver des phénomènes de plasticité auditive à court et à long terme. L'exposition, pendant seulement quelques heures, à des séquences musicales amputées d'une bande fréquentielle (" notch ") entraîne une diminution immédiate de la représentation neurale du " notch " dans le cortex auditif (Pantev et coll., 1999). Chez le musicien confirmé, la représentation corticale en MEG de sons musicaux de timbres différents est plus importante que celle de sons purs sinusoïdaux, notamment pour les timbres correspondant à l'instrument dont il joue (Pantev et coll., 2001a; Pantev et coll., 2001b).

Dans ce travail, nous traiterons principalement de la plasticité auditive fonctionnelle induite par la privation sensorielle chez le sujet cochléo-lésé. Nous aborderons également les conséquences de la réhabilitation auditive chez l'enfant implanté cochléaire au moyen de l'électrophysiologie.

MECANISMES NEUROPHYSIOLOGIQUES DE LA PLASTICITE AUDITIVE FONCTIONNELLE

Deux grands mécanismes peuvent être incriminés dans le remodelage cortical induit par la déafférentation :

- repousse axonale terminale et croissance dendritique avec développement de nouvelles connexions synaptiques,
- démasquage de synapses excitatrices existantes par levée d'inhibition latérale.

Repousse neuronale

La possibilité d'un mécanisme de repousse neuronale sous-jacent aux mécanismes de plasticité auditive repose sur l'hypothèse d'une infiltration de la région du cortex auditif déafférentée - devenue vacante secondairement à une lésion cochléaire localisée - par des branches terminales provenant des axones des neurones adjacents représentant des segments cochléaires intacts. Cette néo-synaptogénèse permettrait d'expliquer les

modifications plastiques des cartes tonotopiques en faveur des fréquences qui bordent la région cochléaire lésée.

Des processus de repousse neuronale ont pu être mis en évidence sur des modèles animaux, au niveau du tronc cérébral. Chez le chinchilla adulte soumis à un traumatisme acoustique, on observe dans un premier temps une dégénération des cellules sensorielles du tour basal de la cochlée et des fibres du nerf cochléaire conduisant à une déafférentation du noyau cochléaire après un délai de 2 mois, une repousse axonale au niveau du noyau cochléaire et l'apparition de nouveaux boutons synaptiques (Bilak et coll., 1997). Des processus de synaptogénèse ont également pu être mis en évidence dans le noyau cochléaire après ablation de la cochlée chez le cobaye adulte (Benson et coll., 1997). Chez le rat cochléo-lésé, on observe une ré-expression de protéine GAP-43, un facteur de croissance présent à forte concentration dans les noyaux auditifs du tronc cérébral en période périnatale, au niveau des fibres du noyau cochléaire ventral ipsilatéral et des neurones du complexe olivaire supérieur (Illing, 2001; Illing & Horvath, 1995; Illing et coll., 1997). Néanmoins, chez la souris C57 adulte, il n'a pas été retrouvé de modifications des projections du noyau cochléaire vers le colliculus inférieur (Willott, 1996; Willott et coll., 1985). Dans l'hypothèse d'un processus de repousse neuronale, les axones se projetant dans la région du colliculus inférieur dévolue aux fréquences aiguës auraient dû provenir, une fois la surdité sur ces fréquences installée, de la région du noyau cochléaire dévolue aux fréquences intermédiaires.

Si la théorie de la repousse neuronale reste séduisante en cas de plasticité induite par la réhabilitation auditive ou bien l'apprentissage, elle s'accommode mal des phénomènes de plasticité de privation qui peuvent survenir immédiatement après une déafférentation sensorielle ou sensori-motrice (Calford & Tweedale, 1988, 1991; Chino et coll., 1992; Gilbert & Wiesel, 1992).

Démasquage de connexions existantes par levée d'inhibition

Arguments généraux

L'absence d'arguments forts en faveur d'une néo-synaptogénèse intra-corticale a conduit à une autre hypothèse. Les modifications des cartes sensorielles corticales observées après déafférentation pourraient traduire des changements fonctionnels au niveau de connexions neuronales existantes. L'extrême arborisation des axones thalamo-corticaux et l'existence de très nombreuses connexions intra-corticales horizontales accroît considérablement la quantité théorique d'afférences que peut recevoir une population neuronale à un locus donné. A l'état physiologique, l'étendue et l'orientation des champs récepteurs des neurones du cortex dépendent d'entrées excitatrices qui sont probablement régulées par des processus d'inhibition GABAergiques (Batuev et coll., 1989 ; Jones, 1993 ; Silito, 1975). Chez le chat ou le primate, l'administration d'un antagoniste de l'acide gamma-aminobutyrique, la bicuculline methiodide, provoque une augmentation spectaculaire de l'étendue des champs récepteurs des neurones du cortex sensori-moteur (Alloway et coll., 1989). En outre, la comparaison des latences des

réponses neuronales, plus longues dans la région d'expansion que dans le champ récepteur initial, suggère que cette expansion dépend de connexions intra-corticales multi-synaptiques (Alloway & Burton, 1991). Ces connexions sont excitatrices, car elles sont révélées par le blocage de l'inhibition GABA. Des résultats similaires ont été rapportés pour le cortex moteur (Jacobs & Donoghue, 1991).

Il a par ailleurs été montré que la déafférentation sensorimotrice s'accompagnait d'une diminution compensatrice de l'activité des circuits neuronaux GABAergiques au niveau du thalamus (Rausell et coll., 1992) ainsi que du cortex sensorimoteur (D'Amelio et coll., 1996). Cette diminution est contemporaine d'une réorganisation corticale avec invasion de la région déafférentée par les champs récepteurs des neurones voisins (Garraghty et coll., 1991; Warren et coll., 1989).

Chez le singe en situation de privation visuelle monoculaire, on observe également une réduction de la concentration GABA dans le cortex visuel primaire (Hendry & Jones, 1986).

Arguments en modalité auditive

Plusieurs modèles animaux ont permis d'explorer les conséquences d'une destruction cochléaire, partielle ou totale :

- diminution de l'activité spontanée et des réponses évoquées du nerf auditif (Lieberman & Kiang, 1978; Wang et coll., 1997),
- destruction des fibres afférentes primaires par des processus excito-toxiques en cas de traumatisme acoustique (Kim et coll., 1997),
- destruction axonale dans les noyaux cochléaires (Morest et coll., 1998) et les relais auditifs du tronc –complexe olivaire supérieur, lemniscus latéral et colliculus inférieur – par des phénomènes de dégénération trans-synaptique (Morest et coll., 1997 ; Sie & Rubel, 1992).

La réduction de l'activité spontanée du noyau cochléaire qui en résulte pourrait conduire à son tour à des modifications des champs récepteurs neuronaux. En effet, la tonotopie des neurones du noyau cochléaire fait qu'ils sont organisés en couches " iso-fréquentielles " connectées entre elles par des fibres nerveuses jouant un rôle d'inhibition latérale. Une diminution des informations afférentes en provenance du nerf auditif, secondaire à une lésion cochléaire localisée, pourrait donc entraîner une levée de l'inhibition latérale sur les zones adjacentes à la lésion - là où l'inhibition latérale relative à la zone lésée s'exerçait antérieurement- (Salvi et coll., 1990 ; Salvi et coll., 1996). Le rôle inhibiteur de neurotransmetteurs comme le GABA est par ailleurs bien connu au niveau du noyau cochléaire et des relais auditifs plus centraux (Caspary et coll., 1984; Yang et coll., 1992). Des processus d'inhibition latérale ont pu être démontrés sur les connexions excitatrices de nombreux neurones des voies auditives centrales lors d'expérimentations testant ces neurones autour de leur CF (Evans & Nelson, 1973, Evans & Zhao, 1993, Shofner & Young, 1985, Young & Voight, 1982).

Une hyper-activité neuronale au niveau des noyaux auditifs a pu être mise en

évidence au niveau des noyaux cochléaires ventral (Boettcher & Salvi, 1993) et dorsal (Kaltenbach & McCaslin, 1996), du colliculus inférieur (McFadden et coll., 1998; Salvi et coll., 2000 ; Wang et coll., 1996) ainsi que du cortex auditif (Eggermont & Komiya, 2000 ; Kimura & Eggermont, 1999 ; Qiu et coll., 2000).

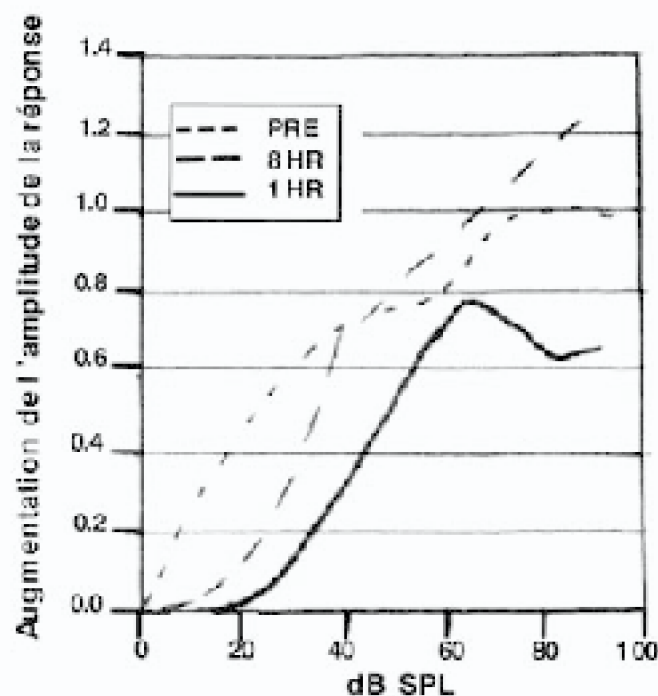
Salvi et coll.. (1996) ont enregistré chez le chinchilla les potentiels évoqués unitaires au niveau du nerf cochléaire et des relais auditifs du tronc cérébral inférieur après traumatisme cochléaire par un son de fréquence supérieure de 1/3 à 1 octave à la CF des neurones enregistrés. Ils ont observé une diminution de l'amplitude du potentiel d'action composite (PAC) du nerf cochléaire contrastant avec des signes d'hyperactivité des voies auditives centrales :

- augmentation de l'amplitude des potentiels évoqués du colliculus inférieur aux fréquences épargnées par la perte auditive, dans les 8 heures suivant le traumatisme cochléaire (Figure 1),
- augmentation du taux de décharge de certains neurones du noyau cochléaire dorsal et colliculus inférieur,
- élargissement des courbes d'accord de ces neurones vers les fréquences graves, ce résultat étant en total accord avec le modèle de levée d'inhibition latérale (Figure 2).

Les populations neuronales présentant ces signes d'hyperactivité avaient pour particularité d'avoir initialement une fonction taux de décharge/intensité de stimulation non linéaire et des courbes d'accord très étroites, c'est-à-dire une forte probabilité de recevoir de fortes connexions latérales inhibitrices.

Après administration de carboplatine, qui exerce une toxicité sélective sur les cellules ciliées internes, Qiu et coll.. (2000) ont mesuré chez le chinchilla les potentiels auditifs corticaux enregistrés in situ : leur amplitude pouvait rester stable, augmenter à 1-2 semaines puis retrouver leur valeur initiale ou même rester élevées jusqu'à la 5^{ème} semaine. Ce résultat, contrastant avec une diminution d'amplitude du PAC du nerf cochléaire, pourrait refléter un processus plastique visant à compenser la réduction des afférences en provenance de l'organe sensoriel périphérique.

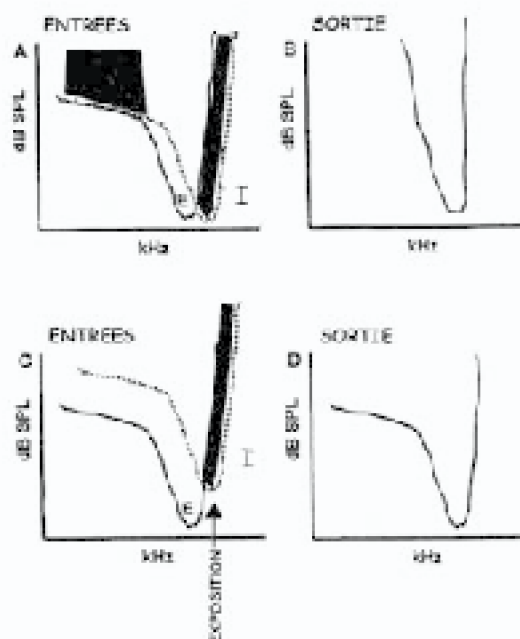
Réponses du colliculus inférieur à des bouffées tonales de 1 kHz chez le chinchilla (d'après Salmi et coll., 1996).



L'animal était exposé pendant 2 heures à un son de 2,8 kHz présenté à 105 dB SPL. Les enregistrements ont été effectués à l'aide d'électrodes de recueil positionnées dans le colliculus inférieur, en réponse à des stimulations de 1 KHz, fréquence proche de la bordure de la lésion cochléaire. À 1 heure post-exposition, on observe une augmentation des seuils et une réduction d'amplitude de la réponse. On note à 8 heures post-exposition une augmentation de la pente de la fonction de croissance d'amplitude ainsi qu'une augmentation de l'amplitude de la réponse aux fortes intensités de stimulation.

Figure 1

Modèle de levée d'inhibition latérale (d'après Salvi et coll., 2000).



Le modèle illustre l'interaction entre les stimulus excitateurs (ligne continue) et inhibiteurs (pointillés) d'un neurone dans les voies auditives centrales. Les schémas A et B sont typiques d'une oreille normale, les schémas C et D d'une oreille ayant subi un traumatisme acoustique.

A : Courbes d'accord représentant les stimulus excitateurs (courbe « E ») et inhibiteurs (courbe « I ») d'un neurone normal. La fréquence caractéristique (CF) du stimulus inhibiteur est légèrement supérieure à celle du stimulus excitateur. Tout neurone normal produit une réponse (aire non grisée au dessus de la courbe E) si le stimulus excitateur a un seuil plus bas que l'inhibiteur. Les réponses sont inhibées (aire grisée) si le stimulus inhibiteur a un seuil égal ou inférieur à l'excitateur.

B : Résultat de l'excitation du neurone normal en A.

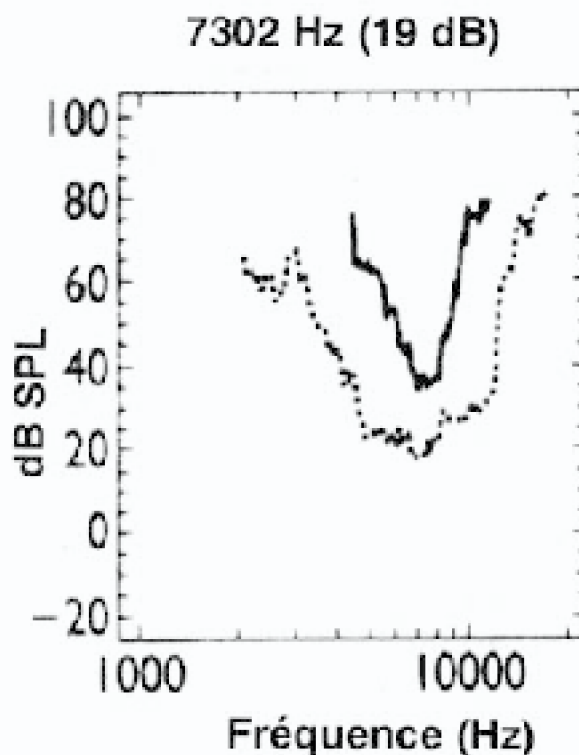
C : Même modèle qu'en A, mais le seuil du stimulus inhibiteur est augmenté à la suite d'un traumatisme par un son de fréquence supérieure à la CF excitatrice et proche de la CF inhibitrice.

D : Résultat de l'excitation du neurone après l'exposition au traumatisme sonore. On note une extension de l'aire de réponse vers les basses fréquences de la courbe « E ».

FIGURE 2

Récemment, il a pu être montré que l'administration de bicuculline augmentait le champ récepteur des neurones du cortex auditif primaire en provoquant un élargissement de leur courbe d'accord (Wang et coll., 2000) (Figure 3). Cela laisse penser que les phénomènes de plasticité auditive cérébrale pourraient être sous-tendus par une levée de l'inhibition GABA. L'augmentation d'efficacité de connexions latérales excitatrices permettrait de comprendre que les champs récepteurs des neurones corticaux déafférentés puissent se déplacer vers les fréquences en bordure de la région cochléaire lésée (Irvine & Rajan, 1997).

Effets de la bicuculline sur les courbes de sélectivité fréquentielle des neurones
corticaux
(d'après Wang et coll., 2000).



Les effets de la bicuculline – antagoniste des récepteurs au GABA – sont représentés par la ligne pointillée, la courbe d'accord initiale du neurone cortical étant représentée par la ligne continue. On observe une diminution du seuil à la fréquence caractéristique et aux fréquences voisines, alors que la sélectivité fréquentielle du neurone est largement déteriorée (la courbe d'accord est élargie de 2 à 3 kHz de part et d'autre de la fréquence caractéristique).

FIGURE 3

REORGANISATION CORTICALE INDUITE PAR UNE LESION PERIPHERIQUE

Données chez l'animal

Données générales

Nombreuses sont les données de la littérature rapportant chez l'animal des modifications dans l'organisation fonctionnelle des cartes sensorielles après déafférentation. Leur

conclusion est qu'une réduction partielle des afférences en provenance des épithéliums sensoriels périphériques induit au niveau cortical des processus dynamiques de ré-allocation neuronale. Ces processus font que des neurones situés dans des régions appropriées du cortex développent après une lésion périphérique une sensibilité accrue aux récepteurs de surface voisins des récepteurs endommagés. Chez l'animal adulte, lorsque les neurones du cortex visuel primaire sont privés d'une partie de leurs afférences par des lésions bilatérales et symétriques de la rétine, ils acquièrent de nouveaux champs récepteurs correspondant aux régions rétinienne situées en bordure de ces lésions (Kaas et coll., 1990). Le cortex adulte est en effet le siège de remaniements plastiques lui permettant d'adapter ses réponses en cas de lésions localisées de la rétine ou d'amputation de membres (Kaas, 1991, 1995).

En cas de dénervation prolongée d'un membre supérieur, on observe chez le macaque adulte que la représentation de la face au sein du cortex somato-sensoriel s'étend de plusieurs millimètres vers celle, rendue vacante, de la main (Jones & Pons, 1998). Cette redistribution tonotopique se retrouve également au niveau du thalamus, témoignant de la participation de phénomènes sous-corticaux à la plasticité induite par la privation (Garraghty & Kaas, 1991). Similairement, après section du nerf médian, on observe au niveau des aires somesthésiques pariétales 3b et 1 du singe une sur-représentation des récepteurs cutanés de la main innervés par les nerfs radial - face dorsale des 1^{er}, 2nd et 3^e doigts - et ulnaire - éminence hypothénar – en lieu et place des cartes représentationnelles du nerf médian (Merzenich et coll., 1983a). Ces dernières sont complètement réorganisées 3 semaines après la section nerveuse et, avec le temps, correspondent à des régions cutanées de plus en plus étendues allant jusqu'au dos entier de la main (Merzenich et coll., 1983b). L'amputation de doigts chez le singe adulte conduit à des réorganisations corticales comparables, objectivées également par des enregistrements in situ de l'activité neuronale corticale (Merzenich et coll., 1984).

De phénomènes de plasticité centrale ont aussi été rapportés au niveau du cortex moteur. En cas de lésion sélective d'un nerf moteur, la région du cortex qui commandait ce nerf acquiert en moins d'une semaine le contrôle de segments corporels adjacents (Sanes et coll., 1990).

Modèles animaux de plasticité auditive de privation

En ce qui concerne le système auditif, plusieurs études chez l'animal adulte cochléo-lésé montrent une augmentation de la représentation centrale des fréquences correspondant aux régions cochléaires situées en bordure de la lésion, encore appelées fréquences de coupure (Fc).

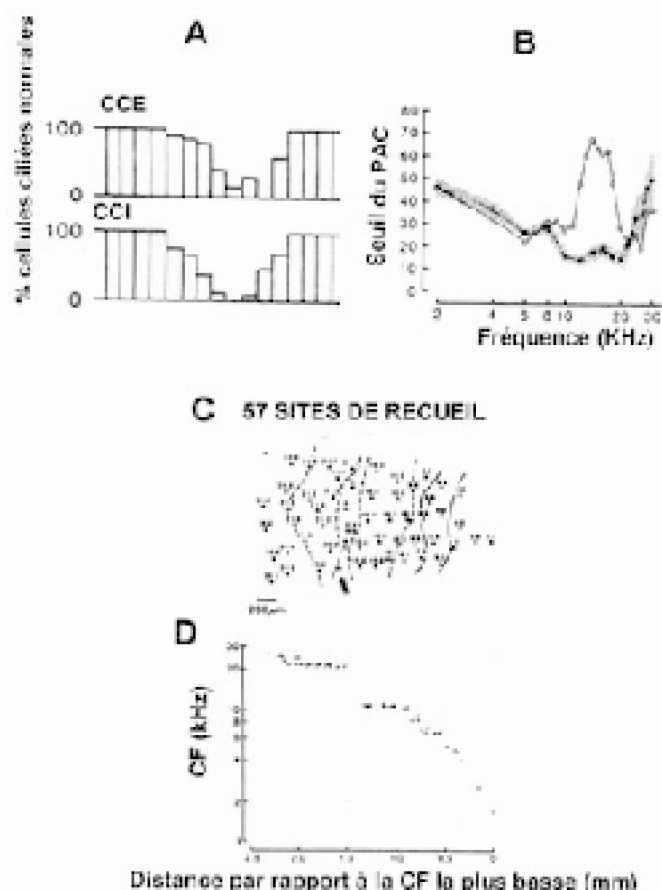
1. Au niveau cortical

1.1. Chez le cobaye

Robertson & Irvine (1989) ont appliqué des traumatismes mécaniques à des cochlées de cobayes adultes et mesuré l'importance de la perte auditive en encoche résultante à partir des seuils des PACs du nerf auditif (Figures 4A-4B). Ils ont ensuite examiné l'organisation

fréquentielle de A1 dans l'hémisphère controlatéral à la lésion en déterminant pour plusieurs sous-groupes neuronaux la CF – fréquence à laquelle le seuil de réponse neuronal est le plus faible – grâce à des enregistrements électrophysiologiques in situ à l'aide de microélectrodes (Figure 4C). La cartographie fréquentielle obtenue 35 à 81 jours après la lésion (Figure 4D) montre une sur-représentation des fréquences correspondant aux 2 bordures de la lésion cochléaire (9.9-10.8 kHz et 20.6-22 kHz dans cet exemple). Cette sur-représentation témoigne d'un processus dynamique de ré-allocation neuronale, le seuil de réponse neuronal observé pour les deux fréquences de coupure (basse et haute) sur-représentées étant normal. Par opposition, dans les heures suivant la lésion, ce seuil est encore élevé: la cartographie fréquentielle ne fait que mettre en évidence les réponses résiduelles – ou encore pré-lésionnelles – des neurones c'est-à-dire uniquement la perte de sensibilité périphérique. Il est intéressant de remarquer que cet effet “ résidu ” n'a pas été rapporté pour les modalités visuelle (Chino et coll., 1992; Gilbert & Wiesel, 1992), somesthésique (Calford & Tweedale, 1988, 1991) ou motrice (Donoghue et coll., 1990).

Exemple de lésion à type d'encache chez le rat (81 jours après Rotarod et Irvine, 1998).



A : Cartographie des cellules ciliées.
B : Audiogramme établi à partir des seuils du PAC. L'audiogramme obtenu après une lésion mécanique du tour basel (carrés verts, ligne continue) est comparé à l'audiogramme moyen de six animaux non-otodectomisés (carrés roses, ligne pointillée). L'axe vertical du seuil de l'audiogramme normal moyen représente une déviation standard.
C : Carte topographique des sites de recueil. Les lignes pointillées délimitent les sites de sur-représentation. La flèche désigne les populations neuronales répondant avec la même sensibilité aux fréquences 10.6 et 21.4 kHz.
D : Distribution des fréquences caractéristiques (CFs).

Figure 4

1.2. Chez le chat

Rajan et coll. (1993) ont provoqué chez des chats adultes une surdité unilatérale sur les fréquences aiguës par des traumatismes mécaniques de la fenêtre ronde (lésion cochléaire localisée au tour basal). Ils ont cartographié la représentation de la cochlée lésée dans le cortex controlatéral mais également celle de la cochlée indemne. La figure 5B montre la perte auditive dans l'oreille lésée, à type de " perte en pente de ski " sur les fréquences aiguës telle que mesurée à partir des seuils des PACs du nerf auditif. Dans cet exemple, la fréquence de coupure se situe autour de 18 kHz. La représentation corticale de la cochlée lésée en réponse à une stimulation monaurale montre un gradient " basses vers hautes fréquences " dans le sens caudal $\square$ rostral (gradient normal chez le chat), mais avec une sur-représentation rostrale de fréquences comprises entre 18,5 et 19 kHz (figures 5C-5E). Par contre, la représentation de la cochlée ipsilatérale, indemne, montre une représentation rostrale normale des fréquences 18 à 30 kHz (figures 5D-5E). Ce résultat suggère que le 1^{er} site de la réorganisation induite se situe à un niveau sous-cortical, au niveau voire avant la fusion binaurale des informations auditives (Irvine & Rajan, 1995)

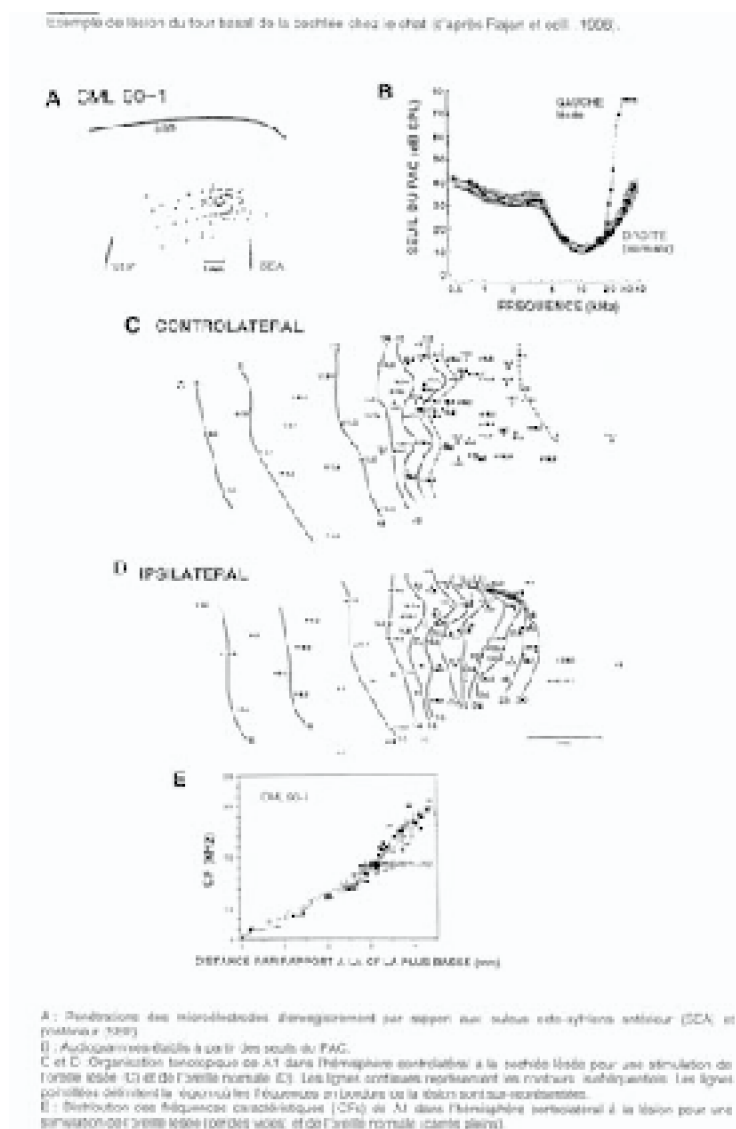


Figure 5

1.3 Chez le singe

Schwaber et coll. (1993) ont administré à des macaques adultes des drogues ototoxiques (kanamicine et furosémide), provoquant une surdité sur les fréquences aiguës. Ils rapportent également une sur-représentation au niveau de A1 des fréquences de coupure, 3 mois après l'administration. Cependant, leur méthodologie ne comporte pas de mesure des seuils de réponse neuronale et ne permet donc pas d'exclure un possible effet " résidu ".

2. Au niveau sous-cortical

2.1 Colliculus inférieur

Chez la souris C57BL/6J (surdité progressive sur les fréquences aiguës), Willott & Turner

(2000) ont pratiqué des enregistrements extra-cellulaires des réponses neuronales du colliculus inférieur (CI) évoquées par des sons de 70 dB SPL et ont mis en évidence dans les régions tonotopiques ventrales du CI répondant normalement aux fréquences aiguës de nombreux sites de réponse aux fréquences graves.

En cas de lésion cochléaire unilatérale chez le chat, on peut observer au niveau du CI une sur-représentation de Fc mais de façon plus inconstante que dans A1 : elle est retrouvée en pénétrant le noyau central du CI avec des microélectrodes à certains endroits et pas à d'autres (Irvine & Rajan, 1994) de qui autorise à penser que la réorganisation sous-corticale ne concerne qu'une partie des voies auditives du tronc cérébral ou bien qu'elle reflète un processus intrinsèque au CI mais de distribution inégale. Quoiqu'il en soit, les phénomènes de réorganisation observés au niveau du tronc cérébral, s'ils participent à la plasticité corticale, ne semblent pas, du moins chez l'animal, suffisants pour l'expliquer en totalité.

2.2 Noyaux cochléaires

Plusieurs auteurs ont recherché au niveau des noyaux cochléaires d'éventuelles réorganisations tonotopiques secondaires à une lésion cochléaire localisée. Il n'a pu être démontré au niveau du noyau cochléaire dorsal de réorganisation comparable à celle démontrée au niveau de A1 (Kaltenbach et coll., 1992; Rajan & Irvine, 1998a). En effet, si les auteurs observent une modification de la CF des neurones, avec une sur-représentation des fréquences voisines de Fc, les mesures de seuil sont plutôt en faveur de réponses résiduelles pré-lésionnelles.

Données sur la plasticité induite par la privation chez l'humain

La possibilité d'une plasticité du système auditif humain dans le cadre d'une surdité d'origine endocochléaire peut s'argumenter:

- par analogie avec les modèles animaux que nous venons de décrire, malgré l'absence à ce jour de données électrophysiologiques rapportant chez l'humain une réorganisation des cartes tonotopiques corticales (ou sous-corticales) chez l'adulte cochléo-lésé,
- par analogie avec les phénomènes de plasticité décrits chez l'humain dans des modalités autres qu'auditives - argument défendu par Rauschecker (1999) -,
- enfin, à partir des rares études de neuro-imagerie fonctionnelle conduites à ce jour en modalité auditive.

Réorganisation des cartes visuelles et somato-sensorielles chez l'humain

Le cortex somesthésique primaire est, chez l'humain, le siège d'importantes réorganisations en cas d'amputations. Ces réorganisations sont à l'origine du phénomène du " membre fantôme ", véritable sensation somesthésique ressentie au niveau d'un membre amputé lorsqu'une autre partie du corps est stimulée : par exemple, le visage ou

le bras chez une personne amputée de l'avant-bras (Ramachandran et coll., 1992). Dans ce dernier exemple, la perception erronée pourrait provenir de l'invasion de la région du cortex somesthésique représentant normalement l'avant-bras et la main par les représentations qui lui sont contiguës dans l'homonculus de Penfield, à savoir celles du visage et du bras (Ramachandran, 1993). De tels bouleversements des cartes somato-sensorielles ont pu être démontrées en neuro-imagerie fonctionnelle (Elbert et coll., 1994). Le degré de douleur ressentie au niveau du membre " fantôme " serait même corrélé à l'importance de la réorganisation corticale (Flor et coll., 1995).

Chez le sujet malvoyant, des études de neuro-imagerie ont conclu à une sur-représentation des doigts utilisés pour la lecture du Braille (Pascual-Leone & Torres, 1993 ; Sterr et coll., 1998a,b). Similairement, la neuro-imagerie fonctionnelle montre une sur-représentation des doigts de la main gauche chez les musiciens jouant d'un instrument à cordes (Elbert et coll., 1995).

Réorganisation du cortex auditif primaire chez l'humain

Les réorganisations du cortex auditif observées chez l'animal après lésion cochléaire localisée, en particulier chez le singe, autorisent à penser qu'elles pourraient également se produire chez l'humain même si encore trop peu d'arguments d'imagerie fonctionnelle étayent cette hypothèse.

1. Réorganisation en cas de surdité totale unilatérale

Chez le sujet normo-entendant, la stimulation monaurale active majoritairement les centres auditifs controlatéraux à la stimulation. La différence d'activation entre les cortex ipsi- et contro-latéraux à la stimulation disparaît chez le cobaye après destruction complète et unilatérale de ses cellules ciliées en moins de 3 semaines (Popelar et coll., 1994). Ces données ont récemment pu être transposées à l'humain, notamment grâce à l'apport de l'IRM fonctionnelle: en cas de surdité unilatérale, la stimulation de l'oreille saine provoque une activation équilibrée des deux cortex auditifs identique à celle résultant d'une stimulation binaurale (Scheffler et coll., 1998).

Ce dernier résultat a été corroboré par une étude de cas décrivant l'évolution de l'activation corticale chez un patient initialement normo-entendant, suivi en IRM fonctionnelle avant et après chirurgie de résection d'un neurinome de l'acoustique (Bilecen et coll., 2000). En stimulant l'oreille non opérée, les auteurs ont pu constater 1 semaine après la chirurgie un net renforcement de l'activation controlatérale de A1. Cette prédominance controlatérale revient à son niveau antérieur 5 semaines après la chirurgie. Elle disparaît pour laisser la place à une activation symétrique des 2 hémisphères au bout d'un an. Cette ré-équilibration, qui s'opère grâce à une augmentation de l'activation ipsi-latérale (et non à une réduction de l'activation controlatérale), traduit donc un processus actif visant à compenser la perte des afférences du côté opéré.

2. Réorganisation en cas de lésion cochléaire localisée

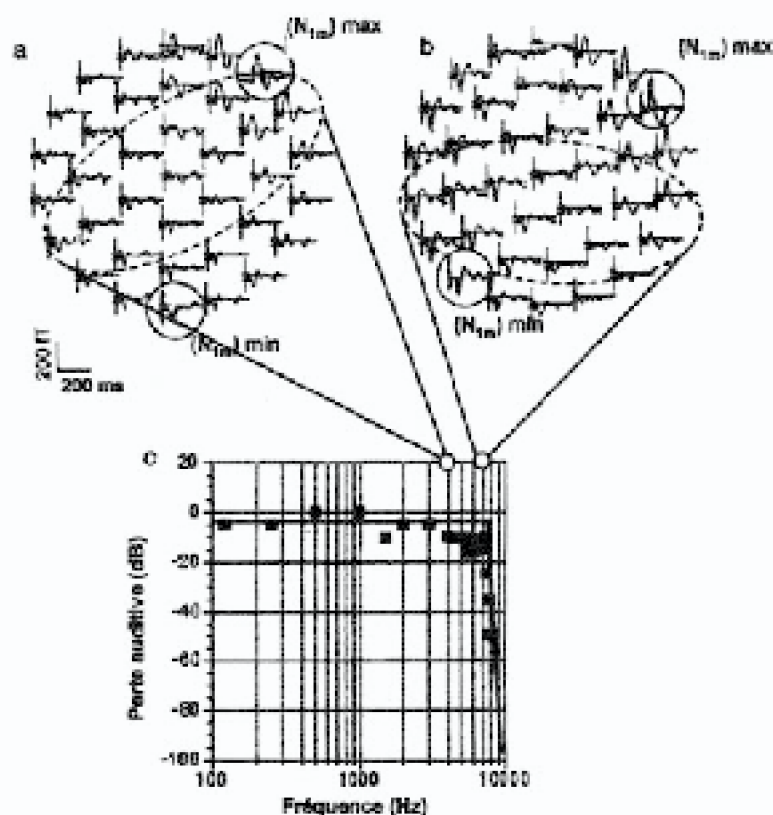
Des données d'imagerie fonctionnelle très récentes sont venues renforcer l'idée d'une

réorganisation tonotopique de A1 chez l'humain en cas de lésion cochléaire localisée, sous la forme d'une sur-représentation des régions cochléaires situées en bordure de la lésion (Dietrich et coll., 2001). Les auteurs de cette dernière étude ont réalisé des mesures de MEG au niveau de A1 (cortex supratemporal) en appliquant à l'oreille controlatérale des sons purs de différentes fréquences (durée = 500 ms, temps de montée et de descente = 10 ms, nombre de répétitions = 128, ISI = 4 sec), à une intensité de 60 dB SL (60 dB au-dessus du seuil de perception de la fréquence testée). Le paramètre étudié était l'amplitude du champ magnétique évoqué dans le cortex supratemporal, plus exactement de sa composante précoce N1m (latence = 100 ms après le stimulus), à partir de la mesure du moment dipolaire correspondant (reflet de l'activité neuronale sous-jacente, mesurée en MEG de façon tangentielle à la surface du scalp).

Un groupe contrôle de 12 sujets normo-entendants était testé à 4 fréquences (500, 1000, 2000, ou 4000 Hz). Huit patients souffrant d'une surdité sur les fréquences aiguës (6 surdités brusques unilatérales, 2 surdités bilatérales par traumatisme sonore) étaient testés à 3 fréquences : celle définie comme étant égale à Fc et 2 fréquences plus basses (comprises entre 750 et 2000 Hz). Chez les 2 sujets souffrant d'une surdité bilatérale sur les fréquences aiguës, les mesures étaient faites dans l'hémisphère controlatéral à l'oreille dont l'audiogramme montrait la pente de perte auditive la plus importante (comprise entre 30 et 65 dB /octave).

Dans la population contrôle, il n'a pas été retrouvé de différence significative entre les moments dipolaires obtenus pour les 4 fréquences 500, 1000, 2000 et 4000 Hz, et ce quelque soit l'hémisphère testé. La figure 6 permet de comparer l'amplitude des champs magnétiques évoqués dans A1 (cortex supratemporal) à Fc (7 kHz) et à une fréquence plus basse chez un patient ayant souffert d'un traumatisme acoustique. L'amplitude de la composante N1m est plus importante à Fc. Au total, chez 7 des 8 patients testés, le moment dipolaire mesuré pour Fc était significativement augmenté par rapport à celui des 2 fréquences plus basses. Ce résultat renforce l'hypothèse selon laquelle les neurones des régions de A1 déafférentées par un traumatisme sonore ou une surdité brusque se mettent à répondre aux fréquences adjacentes à celles de la région cochléaire lésée. Pour autant, cette étude de MEG, qui reste assez imprécise quant à la méthodologie employée pour déterminer Fc, n'a permis de tester qu'un nombre très limité de fréquences. Il n'est pas certain que les résultats obtenus soient reproductibles en considérant une autre fréquence proche de celle retenue comme étant Fc et pouvant également correspondre à la bordure de la région cochléaire lésée.

Mesures MEG au niveau du cortex supratemporal gauche lors d'une stimulation de l'oreille droite chez un sujet cochléo-lésé (fréquence de coupure à droite = 7 kHz) (d'après Dietrich et coll., 2001).



Les cordes gris montrent les maxima et minima de la composante précoce (N_{1m}) du champ magnétique évoqué auditif : en (b) en réponse à une stimulation à 7 kHz et en (a) en réponse à une stimulation à une fréquence plus basse. Pour chaque mesure de champ évoqué, la ligne verticale indique le début de la stimulation auditive. Les seuils audiométriques en conduction aérienne sont représentés en (c).

Figure 6

POSSIBLES CORRELATS PERCEPTIFS DE LA PLASTICITE AUDITIVE DE PRIVATION

Les réorganisations des cartes sensorielles corticales observées chez l'humain et l'animal sous l'effet d'un entraînement ou d'une déafférentation partielle autorisent à penser qu'une lésion cochléaire localisée pourrait avoir des conséquences perceptives, notamment en ce qui concerne les performances de discrimination auditive (Irvine & Rajan, 1996 ; Irvine, 2000). Avant d'aborder directement ces manifestations perceptives, il convient de définir le cadre dans lequel on peut s'attendre à les rencontrer chez l'humain, autrement dit quels sont les critères possibles de la réorganisation corticale auditive.

Quels sont les critères de la réorganisation corticale auditive applicables à l'humain ?

En provoquant expérimentalement chez le chat des lésions mécaniques du tour basal de la cochlée, Rajan & Irvine (1996, 1998b) ont pu définir plusieurs pré-requis à l'observation d'une réorganisation des cartes tonotopiques de A1. Les conditions susceptibles d'être étendues à l'humain à partir de leurs résultats sont résumées ci-dessous :

- la perte auditive doit résulter d'une lésion cochléaire définitive,
- on ne peut s'attendre à observer une réorganisation en cas de lésion cochléaire minime (perte < 30 dB) ou en cas d'hypoacousie de transmission pure,
- le niveau de perte à partir duquel une fréquence, dite " fréquence critique ", perd sa représentation corticale au profit de fréquences plus graves (dans le cas d'une surdité affectant les fréquences aiguës) correspond à un seuil du PAC du nerf cochléaire de 10 dB à 20 dB,
- il faut une privation totale des afférences en provenance d'une région cochléaire de situation encore plus basale (correspondant à des fréquences plus aiguës que la fréquence " critique "),
- la largeur de la bande fréquentielle susceptible d'être sur-représentée va de 1 à 2 KHz pour une Fc de 18 KHz chez le chat, soit une largeur de bande de 1/6 à 1/12 d'octave autour de Fc.

Il est intéressant de noter que, d'après cette liste, l'importance de la pente de la perte audiométrique ne serait pas un critère à prendre en compte, puisqu'une pente faible n'exclue aucun des critères cités. Néanmoins, la plupart des cas rapportés de plasticité induite par une lésion cochléaire, qu'elle soit progressive (cas du vieillissement physiologique de l'appareil auditif, ou presbyacousie) ou brutale (cas des surdités provoquées expérimentalement) concernent des surdités profondes avec une pente de perte audiométrique abrupte (Rajan et coll., 1993; Robertson & Irvine, 1989; Willott et coll., 1993). D'après Rajan (1998), il est peu probable qu'une réorganisation corticale se produise avec une pente de perte audiométrique faible ou modérée.

A ce stade, il convient de souligner que les processus plastiques de réorganisation des cartes sensorielles corticales, en réponse à des modifications des informations en provenance des récepteurs périphériques, ne sont pas pour autant synonymes de changements significatifs dans les performances perceptives de l'individu. Talwar & Gerstein (2001), en appliquant des microstimulations électriques intra-corticales chez le rat, ont pu observer une augmentation de la représentation de certaines fréquences dans les cartes tonotopiques de A1. Cependant, cette réorganisation n'était pas accompagnée de modifications dans le comportement de discrimination fréquentielle (DF) de l'animal.

Corrélat perceptifs de la réorganisation corticale auditive décrits

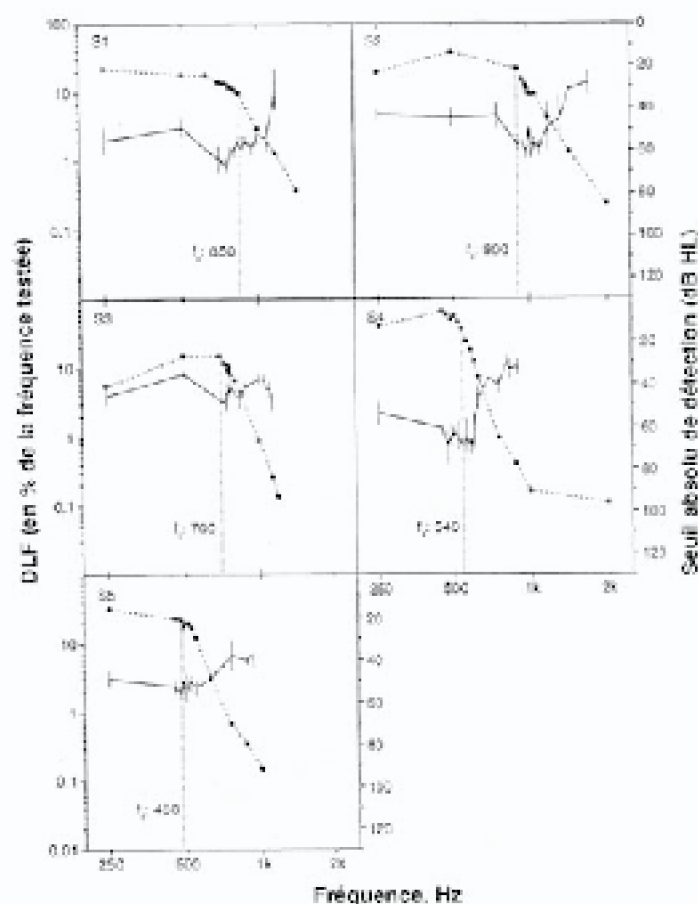
chez l'humain

Deux études publiées la même année rapportent des résultats contraires quant à la possibilité d'une amélioration des performances psychophysiques induite par la privation auditive chez le sujet cochléo-lésé (Buss et coll., 1998; McDermott et coll., 1998). Buss et coll. (1998) ont mesuré les performances de sujets normo-entendants (n=3) et de sujets souffrant d'un déficit auditif à type de " perte en pente de ski " sur les fréquences aiguës (n=7) pour plusieurs tâches de perception auditive: détection de modulation de fréquence, discrimination d'intensité, détection de pause et discrimination de durée de pause. Il n'a pas été retrouvé dans cette étude de meilleures performances psychophysiques chez les sujets malentendants au niveau de leur Fc, par rapport aux sujets normo-entendants testés en présence d'un bruit de masque (simulation d'une perte audiométrique abrupte).

Tout au contraire, McDermott et coll. (1998) ont montré que les performances de discrimination fréquentielle autour de Fc pouvaient être améliorées chez le sujet ayant une perte audiométrique " en pente de ski ". Leur étude a porté sur 5 sujets souffrant d'une surdité endo-cochléaire sur les fréquences aiguës répondant à ce critère. Les seuils absolus de détection étaient dans un 1^{er} temps mesurés en réponse à des sons purs de 500 ms (temps de montée et de descente = 30 ms), selon une procédure adaptative utilisant des pas de 5 à 2 dB. Chez ces sujets avec un déficit auditif affectant les fréquences aiguës, Fc était définie comme la fréquence la plus grave à laquelle le seuil de détection mesuré était supérieur à 15 dB HL, et au-delà de laquelle la pente de perte était supérieure à 50 dB/octave. Dans un 2nd temps, une égalisation de sonie inter-fréquentielle était réalisée en utilisant une procédure adaptative à 2 intervalles, en prenant le son de 500 Hz comme référence, présenté à différentes intensités, dont une intensité de confort. La tâche consistait pour le sujet à identifier entre 2 intervalles, l'un contenant le son de référence, et l'autre la fréquence testée, celui qui lui paraissait le plus fort. Les courbes d'isotonie étaient tracées à partir de 5 points, la fréquence testée la plus basse étant 500 Hz et les 4 autres supérieures à 500 Hz. Enfin, les seuils de discrimination fréquentielle (DLF) étaient mesurés pour des stimulus présentés à un niveau de sonie constant, en utilisant la courbe d' isotonie de " confort " (référence présentée à 45 dB SL). Les niveaux correspondants aux fréquences non testées dans la précédente étape étaient calculés par interpolation linéaire. Afin de diminuer encore le risque d'exploitation par le sujet d'indices résiduels de sonie, une randomisation d'intensité de +/- 3 dB était effectuée. L'analyse des résultats était réalisée en regroupant chez chaque sujet les fréquences testées en 3 bandes : une bande centrée sur Fc, une bande comprenant les fréquences plus graves (seuils absolus de détection < 33 dB HL) et une bande comprenant les fréquences plus aiguës (seuils de détection montrant une atteinte sévère ou profonde). Pour 4 des 5 sujets testés, les auteurs ont pu observer une réduction locale des DLFs à proximité de Fc (Figure 7). Chez ces sujets, les DLFs étaient significativement meilleurs dans la bande fréquentielle centrée sur Fc, comparativement à la bande des fréquences plus aiguës (résultat peu surprenant, de moins bonnes performances de discrimination étant attendues en cas de perte auditive), mais aussi, et surtout, comparativement à la bande des fréquences graves. Selon les auteurs, une augmentation du nombre de neurones répondant à une bande de fréquences étroite

centrée sur Fc dans A1 pourrait expliquer l'amélioration locale des performances de discrimination observée. Ce résultat est probablement à rapprocher de celui de Teuber et coll. (cités par Irvine et coll., 2000a) qui, dès 1949, rapportaient chez des personnes amputées une amélioration du seuils de discrimination tactile au niveau du moignon d'amputation - par rapport au reste de la peau ou à la région cutanée correspondante chez le sujet contrôle - et évoquaient un remaniement central comme hypothèse explicative. Il ouvre des perspectives intéressantes quant à l'exploration des corrélats perceptifs de la plasticité corticale induite par la privation sensorielle.

Seuils de discrimination fréquentielle (DLFs) mesurés chez 5 sujets avec une perte auditive en « pente de ski ».
(d'après McDermott et coll., 1998)



Les DLFs sont représentés sur une échelle logarithmique (axe des ordonnées de gauche). Chaque barre d'erreur représente 1 déviation standard. Les fréquences de coupure (Fc) sont indiquées par des lignes verticales et pointillées. Les seuils de détection sont représentés par les séries points (sur des ordonnées de droite).

FIGURE 7

SYNTHESE ET OBJECTIFS

Il est maintenant établi que les systèmes sensoriels, moteurs et sensori-moteurs sont capables de réorganiser leur architecture fonctionnelle en réponse à des modifications de leur environnement spécifique, et ce tout au long de la vie. Cette remarquable adaptabilité fait d'eux des systèmes doués de "plasticité fonctionnelle". En ce qui concerne le cortex auditif primaire, plusieurs études menées chez le mammifère adulte cochléo-lésé montrent une augmentation de la représentation de régions cochléaires situées en bordure de la lésion [chat : Rajan et coll. (1993), Harrison et coll. (1993), Rajan & Irvine (1996, 1998b) ; cobaye : Robertson & Irvine (1989) ; souris : Willot et coll. (1993) ; macaque : Schwaber et coll. (1993)]. Cette réorganisation a également été retrouvée au niveau de certains noyaux auditifs du tronc cérébral, notamment dans le colliculus inférieur (Irvine & Rajan, 1994 ; Willott & Turner, 2000). Elle pourrait témoigner d'un processus de ré-allocation neuronale opérant aux dépens de structures corticales rendues "disponibles" en raison d'un défaut d'activation périphérique en provenance de la cochlée (Irvine & Rajan, 1995).

La principale question que nous souhaitons soulever dans cette thèse était celle de la transposition des résultats de plasticité fonctionnelle auditive chez l'humain souffrant d'une surdité par lésion cochléaire. Pour y répondre, nous avons centré nos efforts sur la mise en évidence de phénomènes perceptifs et électrophysiologiques imputables à la plasticité du système auditif.

OBJECTIF 1 : ETUDIER LES POSSIBLES CORRELATS PERCEPTIFS DE LA PLASTICITE AUDITIVE DE PRIVATION

L'étude conduite par McDermott et coll. (1998) sur les performances de discrimination fréquentielle du sujet cochléo-lésé semble aller dans le sens d'une réelle plasticité fonctionnelle du cortex auditif chez l'humain. Elle est en effet la première à souligner quels pourraient en être les corrélats perceptifs. Ses auteurs démontrent la possibilité d'une amélioration locale de la discrimination fréquentielle chez des sujets ayant une perte auditive à pente raide. L'amélioration qu'ils observent autour de la fréquence de coupure de l'audiogramme – " effet Fc " – est compatible avec l'hypothèse d'une réorganisation des cartes tonotopiques du système auditif central visant à augmenter la représentation des régions cochléaires adjacentes à la zone de lésion. Ce travail présente néanmoins plusieurs limitations: faible taille de l'échantillon (n=5), étude concernant uniquement des hypoacusies sur les hautes fréquences et avec une pente de perte très grande.

Dans un premier temps, nous avons cherché à reproduire et à étendre les résultats de McDermott et coll. (1998) en testant un large échantillon de sujets présentant une surdité secondaire à une pathologie cochléaire. L'audiogramme des sujets testés montrait une hypoacousie de perception touchant sélectivement une bande de fréquences graves ou aiguës, avec une pente de perte variable. La méthodologie employée était similaire. Elle permettait de rechercher des modifications perceptuelles autour de Fc, en prenant comme critère objectif la plus petite différence de fréquence perceptible entre 2 sons purs (c'est-à-dire le DLF). Nous avons également voulu préciser les caractéristiques de la surdité qui pouvaient être associées à une amélioration locale des DLFs. Les interrogations auxquelles nous avons tentées de répondre sont les suivantes :

Observe-t' on de meilleures capacités de discrimination fréquentielle au niveau de la 1. fréquence de coupure par rapport aux fréquences plus graves et plus aiguës? Dans le cas contraire, peut-on tout de même montrer chez le malentendant une amélioration des DLFs dans une bande de fréquences données et, le cas échéant, préciser où se situe cette bande?

L'étendue de la perte auditive et/ou l'importance de sa pente influent-t' elles 2. réellement sur les modifications des DLFs? Si oui, à partir de quel degré de perte ou de pente peut-on s'attendre à observer des modifications dans le traitement de l'information fréquentielle?

L'amélioration des DLFs attendue au niveau de Fc est-elle tributaire du type d'atteinte3. cochléaire selon qu'elle affecte l'apex cochléaire (fréquences graves), sa base (fréquences aiguës) ou bien une portion très limitée des cellules sensorielles de la cochlée (perte auditive à type d'encoche sur une région fréquentielle réduite)?

L'effet Fc traduit-il nécessairement un processus actif de réorganisation corticale chez4.

le sujet cochléo-lésé ? Peut-on exclure formellement l'utilisation d'indices de sonie, en particulier chez les sujets ayant une pente de perte très grande ?

Afin de répondre à cette dernière question, nous avons testé un 2nd groupe de sujets en augmentant :

- d'une part la précision de la procédure d'égalisation de sonie de $\frac{1}{2}$ à $\frac{1}{8}$ d'octave,
- d'autre part le niveau de randomisation d'intensité pour la procédure de mesure des DLFs de ± 3 à ± 6 dB.

Chez ces sujets, nous avons cherché à savoir si des mécanismes périphériques pouvaient expliquer l'effet " Fc ". Ces vérifications nous sont apparues indispensables avant de pouvoir interpréter les résultats de McDermott et coll. (1998) comme la réelle conséquence d'une réorganisation corticale induite par la privation sensorielle. Nous avons également voulu vérifier la pertinence d'une des principales conditions à la réorganisation des cartes tonotopiques de A1 édictées par Rajan & Irvine (1998b), à savoir la présence nécessaire d'une région cochléaire n'envoyant aucune information au nerf et aux centres auditifs. Cette condition recoupe de récentes données de psychoacoustique selon lesquelles il est possible de mettre en évidence, en cas de perte auditive à pente raide, des zones cochléaires dites " mortes " (Moore et coll., 2000 ; Moore & Alcantara, 2001). Ces zones mortes cochléaires (ZMC) correspondent à des régions cochléaires caractérisées par une perte complète de la fonction des cellules ciliées internes (Moore, 2001).

OBJECTIF 2 : ETUDIER LES CORRELATS ELECTROPHYSIOLOGIQUES DE LA PLASTICITE AUDITIVE DE PRIVATION

Une autre approche possible de la plasticité fonctionnelle auditive chez le sujet cochléo-lésé est une approche électrophysiologique. A l'occasion de notre travail de thèse, nous nous sommes demandés quelles pourraient être les conséquences de la privation sensorielle sur la conduction nerveuse au niveau des voies auditives périphériques et intermédiaires. Nous avons eu l'opportunité d'aborder cette question chez deux sujets équipés d'un nouveau type d'implant cochléaire. L'outil que nous avons utilisé est le recueil des potentiels évoqués auditifs du tronc cérébral évoqués par stimulation électrique (PEE) à l'aide d'un système d'implantation cochléaire bilatérale, le système MXM Binaural Digisonic Convex.

La durée de la surdité profonde ($\square t_S$) est, chez l'adulte sourd post-lingual, un facteur prédictif reconnu du bénéfice auditif de l'implant (Blamey et coll., 1992; Rubinstein et coll., 1999; Tyler & Summerfield, 1996 ; van Dijk et coll., 1999). Pour autant, il n'a pas jusqu'ici été démontré de relation directe entre $\square t_S$ et les caractéristiques des PEE. On connaît pourtant, chez l'animal, l'influence de $\square t_S$ sur la survie neuronale des noyaux auditifs du

tronc cérébral (Moore, 1985; Webster & Webster, 1979), cette survie conditionnant la qualité des PEE (Hall, 1990; Lusted et coll., 1984; Smith & Simmons, 1983). Chez l'humain, l'influence de t_s sur l'activation des voies auditives du tronc cérébral n'est souvent suspectée que sur des différences inter-individuelles dans la qualité des enregistrements des PEE. L'implantation cochléaire bilatérale fournit un modèle humain unique d'étude in vivo des conséquences d'une surdité prolongée sur la transmission neurale. En effet, en cas d'asymétrie de t_s entre les deux oreilles, ce système permet de comparer chez le même sujet les caractéristiques des PEE selon qu'une oreille ou l'autre est stimulée. Dans le contexte d'une réflexion portant sur l'effet de la privation auditive chez le sujet cochléo-lésé, de telles mesures prennent tout leur intérêt.

OBJECTIF 3 : ABORDER LES CONSEQUENCES PLASTIQUES DE LA REHABILITATION AUDITIVE PAR L' IMPLANT COCHLEAIRE

Le nombre croissant d'enfants sourds recevant un implant cochléaire rend aujourd'hui difficile, pour qui s'intéresse aux effets de l'acclimatation, de ne pas aborder un tant soit peu les conséquences de la réhabilitation auditive de l'enfant par l'implant cochléaire. L'enfant sourd profond implanté offre un très vaste champ d'exploration de la plasticité fonctionnelle des voies auditives. Dans son cas, l'implant active électriquement un système auditif par définition plastique puisque potentiellement vierge de toutes stimulations sensorielles. Nous avons abordé la question de la plasticité fonctionnelle de réhabilitation chez l'enfant implanté en étudiant les corrélations pouvant exister entre les niveaux de perception psychophysiques auditifs et les réponses électrophysiologiques obtenues avec les dernières générations d'implant cochléaire. Le potentiel d'action électrique composite du nerf auditif (PAEC) est une mesure in situ de la réponse des fibres nerveuses cochléaires à la stimulation par un système électronique implanté dans la cochlée du sujet sourd. Chez tous les patients implantés cochléaires, le système implanté est composé de plusieurs électrodes de stimulation dont la distribution fréquentielle suit la tonotopie cochléaire (restitution des fréquences les plus aiguës à la base et des fréquences les plus graves à l'apex de la cochlée). La mesure du PAEC consiste à délivrer à une des électrodes un stimulus électrique et à recueillir sur une électrode adjacente la réponse des fibres nerveuses. Elle dépend de la capacité des cellules du ganglion spiral à synchroniser une réponse neurale qui sera transmise par les fibres afférentes aux centres auditifs, lorsque le niveau du stimulus est suffisant. Grâce au système d'enregistrement par télémetrie dont sont équipés les derniers implants cochléaires (implant Nucleus CI24), la mesure du PAEC est directe et ne nécessite aucune sédation. Chacune des électrodes intra-cochléaires peut être testée et le seuil de réponse correspondant rapidement mesuré (Brown et coll., 1998; Abbas et coll., 1999). L'hypothèse d'une corrélation entre le seuil d'obtention du PAEC et les niveaux psychophysiques déterminés pour chaque électrode – seuil de perception (niveau T) d'une part et niveau de confort (niveau C) d'autre part – a été récemment explorée. Il a

été montré que le seuil du PAEC pouvait être utilisé pour prédire les niveaux psychophysiques sur plusieurs électrodes à condition de mesurer les niveaux T et C au moins sur une électrode (Brown et coll., 2000; Hughes et coll., 2000; Franck & Norton, 2001). Nous nous sommes particulièrement intéressés à l'évolution dans le temps des corrélations entre le seuil du PAEC et les niveaux psychophysiques. L'idée sous-jacente était qu'une amélioration de ces corrélations dans le temps pourrait refléter des processus plastiques relatifs à la perception auditive.

MATERIEL ET METHODES

Ce chapitre a pour but de présenter les différentes méthodes utilisées dans les travaux présentés, psychoacoustiques et électrophysiologiques. Les recherches se sont déroulées au pavillon U de l'Hôpital Edouard Herriot de Lyon, structure agréée comme lieu de recherche dans les études biomédicales sans bénéfice direct (n° 22092S).

METHODES PSYCHOACOUSTIQUES UTILISEES POUR L'ETUDE DES MODIFICATIONS DE DISCRIMINATION FREQUENTIELLE CHEZ LE SUJET COCHLEO-LESE (Etudes n°1 & n°2)

Sélection des personnes

Etude n°1

Un total de 24 sujets, âgés de 30 à 66 ans, ont participé à la 1^{ère} étude. Tous présentaient une perte auditive d'au moins 30 dB à type d'encoche audiométrique ou bien

pouvant affecter une région de fréquences graves ou aiguës. L'examen audiométrique d'inclusion était réalisé dans le Service d'Audiologie de l'Hôpital Edouard Herriot de Lyon (Pr. L. Collet). L'origine endo-cochléaire de l'hypoacousie était vérifiée pour tous les sujets par un bilan électrophysiologique (oto-émissions acoustiques, potentiels évoqués auditifs précoces du tronc cérébral), complété en cas de doute par un examen neuro-radiologique (IRM de la fosse postérieure et des conduits auditifs internes avec des coupes pondérées T2 TSE et T1 après injection de produit de contraste ou en séquence CISS 3 D). La présence chez ces sujets d'un acouphène n'était pas un critère d'exclusion.

Etude n°2

Cinq sujets (âge : 50 à 68 ans), répondant aux mêmes critères, ont été inclus dans la 2^{de} étude. Aucun n'était acouphénique.

Protocole expérimental

Pour étudier les modifications de discrimination fréquentielle chez le sujet cochléo-lésé, nous avons eu recours à des mesures de psychoacoustique. L'ensemble des tests psychoacoustiques a été effectué grâce au programme DiF (C. Micheyl¹) spécialement développé à l'occasion de notre travail et installé sur un ordinateur PC permettant de contrôler les stimulus et de stocker les données de chaque sujet. L'ordinateur était équipé d'une carte son de type "Turtle Beach Systems Pro Series Digital Audio (version 1.0.10)", avec une fréquence d'échantillonnage de 44,1 kHz. Toutes les mesures utilisaient pour stimulus des sons purs pulsés avec un temps de montée et de descente de 20 ms et un plateau de 350 ms. Les stimulus sonores étaient délivrés monoralement via un casque Sennheiser HD 545, le sujet étant confortablement installé dans une cabine insonorisée. Le protocole expérimental d'étude des performances de discrimination fréquentielle comprenait trois étapes: mesure des seuils absolus de détection, égalisation de sonie par rapport à un son de référence et, enfin, mesure des seuils de discrimination fréquentielle. Des temps de repos étaient ménagés entre les différents tests et disposés au gré du sujet. Dans l'étude n°1, deux sessions de tests étaient prévues par sujet, chacune d'environ 4 heures (en incluant les périodes de repos). Dans l'étude n°2, trois sessions de test étaient prévues. Les 2 sessions avaient lieu durant la même semaine.

Mesure des seuils absolus de détection

1. Description générale

Pour tous les sujets, les mesures psychoacoustiques débutaient par une détermination des seuils absolus de détection (audiogramme). Chaque oreille était testée séparément en utilisant des stimulus d'intensité décroissante. Les fréquences des stimuli étaient distribuées entre 250 Hz et 8 kHz, séparées par des intervalles d'au moins une demie octave. La densité de fréquences testées était plus importante dans la région située

¹ C. Micheyl, 2000

autour de la fréquence de coupure, c'est-à-dire la fréquence correspondant au sommet de la pente de la perte auditive sur l'audiogramme du sujet cochléo-lésé. En cas de perte auditive sur les aigus, la fréquence de coupure était définie comme la fréquence la plus aiguë, au début de la pente de la perte, avec un seuil de détection n'excédant pas de plus de 5 dB HL celui de la fréquence ayant le meilleur seuil de détection. En cas de perte auditive sur les graves, la fréquence de coupure correspondait à la fréquence la plus grave, au début de la pente de la perte, avec un seuil de détection n'excédant pas de plus de 5 dB HL celui de la fréquence ayant le meilleur seuil de détection. Treize fréquences, séparées par des intervalles de 1/8 d'octave, étaient testées dans l'intervalle de fréquences ayant:

- pour borne inférieure la fréquence de coupure diminuée d'une demie octave,
- pour borne supérieure la fréquence de coupure augmentée d'une octave.

En incluant les fréquences testées en dehors de cet intervalle, un total d'environ 20 fréquences était testé en seuil de détection. Dans le cas particulier des pertes auditives à type d'encoche audiométrique, 2 fréquences de coupure, chacune correspondant à une berge de l'encoche, étaient considérées et un nombre plus important de fréquences séparées par 1/8 d'octave était testé.

2. Procédure

La fréquence test étant choisie, il était simplement demandé au sujet s'il avait ou non entendu le son pur délivré (procédure de type "oui/non" à 1 seul intervalle de présentation). Les réponses pouvaient être saisies au clavier soit par l'expérimentateur faisant face au sujet derrière une vitre, le sujet levant la main lorsque le son était perçu, soit par le sujet lui-même. Une fois chaque réponse saisie, un autre son pur, d'intensité différente, était automatiquement délivré, selon une règle adaptative en "1 haut-1 bas": l'intensité du son, initialement fixée à 50 dB, était augmentée après chaque stimulation non perçue et elle était diminuée après chaque stimulation perçue. En utilisant cette règle, le seuil absolu de détection correspondait à 50% de réponses correctes sur la courbe de la fonction psychométrique (Levitt, 1971). A l'intérieur de chaque mesure (ou "run"), l'intensité variait d'un pas de 6 dB jusqu'à ce que le quatrième renversement de niveau se produise puis variait d'un pas de 2 dB pour les 4 renversements suivants. La procédure s'arrêtait après 8 renversements, le résultat de la mesure correspondant à la moyenne sur les 4 derniers renversements. Pour chaque fréquence testée, 2 mesures étaient effectuées et le seuil absolu de détection retenu était la moyenne de ces 2 mesures.

Les caractéristiques de cette procédure sont résumées ci-dessous.

Niveau initial de présentation du son	50 dB
Pas initial entre 2 sons présentés consécutivement	6 dB
Pas minimum (déterminant la précision finale de la mesure)	2 dB
Nombre total d'inversions	8
Nombre d'inversions avant le passage au pas final	4
Nombre de fréquences testées	environ 20
Temps nécessaire pour réaliser 1 mesure sur une fréquence	environ 2 min
Temps nécessaire pour tester 20 fréquences (2 mesures par fréquence)	1 h 20 à 1 h 30 min

Egalisation de sonie

Etude n°1

1. Description générale

La seconde étape du protocole d'étude des performances de discrimination fréquentielle visait à obtenir pour chaque sujet sa courbe d'isosonie par rapport à un son de référence, délivré à un niveau qui lui était confortable soit 30 décibels au-dessus de son seuil de perception ("30 dB SL"). Il s'agissait de déterminer pour différentes fréquences du champ audible le niveau de pression acoustique en décibels procurant la même sensation d'intensité ou "sonie" que le son de référence à 30 dB SL. Le son de référence était un son de 500 Hz en cas de perte auditive affectant les fréquences aiguës ou bien un son de 2000 Hz en cas de perte sur les fréquences graves. Les fréquences examinées étaient séparées d'une demie octave et distribuées autour de la région fréquentielle précédemment testée en seuil absolu de détection à intervalle de 1/8 d'octave. Environ 6 fréquences, comprises entre 500 et 8000 Hz, étaient ainsi comparées au son de référence. Deux mesures étaient effectuées pour chaque fréquence testée.

2. Procédure

L'égalisation de sonie était réalisée selon une procédure adaptative à 2 intervalles avec une règle décisionnelle en "2 haut, 2 bas". Une paire de sons comprenant la fréquence de référence délivrée de façon constante à 30 dB SL et la fréquence test délivrée à une intensité variable était présentée au sujet. L'ordre de présentation des 2 intervalles était randomisé, le 1^{er} intervalle comprenant de manière équiprobable le son de référence ou le son test. On demandait au sujet d'indiquer à chaque présentation ("essai") quel était le son qui lui paraissait le plus fort. Les réponses pouvaient être saisies au clavier soit par l'expérimentateur, le sujet indiquant par un signe lequel du 1^{er} ou du 2nd son présenté lui avait paru le plus fort, soit par le sujet lui-même. Le test débutait par une mesure servant de contrôle où le sujet devait comparer en sonie le son de référence (délivré à 30 dB SL)

à un son test de même fréquence mais d'intensité variable. Cette précaution permettait de s'assurer que la consigne avait été bien comprise. L'ordre des fréquences testées était ensuite randomisé.

A l'intérieur de chaque mesure, le niveau du son test était initialement fixé de façon aléatoire 10 dB au-dessus ou en dessous du son de référence. Par la suite, il était augmenté lorsqu'il était jugé plus faible que le son de référence lors de 2 présentations consécutives et diminué lorsqu'il était jugé plus fort que le son de référence lors de 2 présentations consécutives. Le niveau du son test variait initialement d'un pas de 5 dB jusqu'à ce que le 2nd renversement de niveau se produise. Il variait ensuite d'un pas de 1 dB pour les 4 renversements suivants. La procédure s'arrêtait après 6 renversements. Pour chaque mesure, la moyenne sur les 4 derniers renversements constituait le résultat. Le niveau d'isotonie pour une fréquence donnée par rapport à la fréquence de référence était la moyenne de 2 mesures.

Les caractéristiques de cette procédure sont résumées ci-dessous.

Différence initiale de niveau entre le son test et le son de référence	10 dB
Niveau du son de référence	30 dB SL
Pas initial de variation du niveau	5 dB
Pas final de variation du niveau	1 dB
Intervalle de silence entre les sons	300 ms
Nombre total d'inversions	6
Nombre d'inversions avant le passage au pas final	2
Nombre de fréquences testées (en dehors de la mesure servant de contrôle)	6
Temps nécessaire pour réaliser 1 mesure	environ 6 min
Temps nécessaire pour tester 6 fréquences (2 mesures par fréquence)	1 h 15 à 1 h 30

Etude n°2

La méthodologie employée était la même, mais la précision de la de la procédure d'égalisation de sonie était augmentée de $\frac{1}{2}$ à $\frac{1}{8}$ d'octave.

Mesure des seuils de discrimination fréquentielle

Etude n°1

1. Description générale

Le protocole se terminait par la mesure proprement dite des seuils de discrimination fréquentielle (DLF) pour toutes les fréquences testées à $\frac{1}{8}$ d'octave d'intervalle en seuil absolu de détection. Afin d'éviter que les sujets ne basent leur appréciation avant tout sur

des indices de sonie, deux précautions étaient prises conformément aux recommandations de McDermott et coll. (1998). D'une part, les stimulus étaient délivrés à une intensité procurant la même sensation de sonie que le son de référence, fixé dans le second test à un niveau de 30 SL. Pour les sons de fréquences différentes de celles testées lors des mesures d'isotonie, l'intensité était interpolée linéairement à partir des mesures d'isotonie faites sur les fréquences adjacentes supérieure et inférieure. D'autre part, afin que le sujet ne puisse exploiter d'éventuels indices de sonie générés au cours de la procédure par la modification des fréquences présentées, une randomisation de l'intensité des stimulus à ± 3 dB était également effectuée.

Pour familiariser le sujet avec la procédure de discrimination fréquentielle, un pré-test comportant une mesure des DLFs sur 4 ou 5 fréquences était effectué. Uniquement lors de ce pré-test, le sujet était informé de la justesse de ses réponses. Durant la procédure proprement dite, 3 mesures étaient effectuées pour chaque fréquence testée.

2. Procédure

La mesure des DLFs s'effectuait selon une procédure adaptative à 3 intervalles à choix forcé avec une règle décisionnelle en "2-bas, 1-haut". A chaque "essai", trois intervalles étaient présentés au sujet. Le premier était toujours composé de la fréquence test. Les deux intervalles suivants, dont l'ordre de présentation était randomisé, étaient composés pour l'un de la fréquence test et pour l'autre d'une fréquence plus aiguë. On demandait au sujet d'identifier cet intervalle. Les réponses pouvaient être saisies au clavier soit par l'expérimentateur, le sujet indiquant par un signe lequel du 2nd ou du 3^{ème} son présenté lui avait paru plus aigu que la fréquence test, soit par le sujet lui-même.

La différence initiale de fréquence était fixée à 20% de la fréquence test. Après 2 réponses consécutives correctes, cette différence était diminuée alors qu'elle était augmentée après chaque réponse incorrecte. La différence de fréquence variait initialement d'un facteur 2 jusqu'à ce que le quatrième renversement se produise. Il variait ensuite d'un facteur 1,41 pour les 6 renversements suivants. La procédure s'arrêtait après 10 renversements. Pour chaque mesure, la moyenne sur les 6 derniers renversements constituait le résultat. Le DLF pour une fréquence donnée était la moyenne de 3 mesures. Comme pour l'égalisation de sonie, l'ordre des fréquences testées était randomisé.

Les caractéristiques de la procédure sont résumées ci-dessous.

Intervalle de randomisation du niveau des sons	+/- 3 dB
Ecart fréquentiel initial (% fréquence test)	20 %
Facteur initial de variation de la différence de fréquence	2
Facteur final de variation de la différence de fréquence	1,41
Intervalle de silence entre les sons	300 ms
Nombre total d'inversions	10
Nombre d'inversions avant le passage au pas final	4
Nombre minimum de fréquences testées	13
Temps estimé pour réaliser 1 mesure	4 min
Temps estimé pour tester 20 fréquences (3 mesures par fréquence)	4 h

Etude n°2

La méthodologie employée était la même, mais le niveau de randomisation d'intensité pour la procédure de mesure des DLFs était augmenté de +/- 3 à +/- 6 dB.

TEST DES REGIONS MORTES COCHLEAIRES (Etude n°2)

Les ZMC ont été recherchées chez les 5 sujets ayant participé à l'étude n°2 à l'aide du test "TEN" mis au point par Moore et coll. (2000). Ce test consiste à mesurer les seuils de détection de sons purs dans le silence et en présence d'un bruit masquant, le "TEN" ("Threshold Equalizing Noise" ou "bruit égalisateur de seuil").

Principe

En présence du TEN, bruit dont la largeur de bande fréquentielle est celle d'un filtre auditif centré sur le 1000 Hz (soit 132 Hz), on obtient chez le sujet normo-entendant des seuils de détection constants sur toute la gamme fréquentielle 250 à 10000 Hz. Les niveaux du TEN s'expriment en dB/ERB, ERB signifiant "Equivalent rectangular bandwidth" (ou bande rectangulaire d'un filtre auditif). En testant des sujets normo-entendants avec différents niveaux de TEN (30, 50 et 70 dB/ERB), Moore et coll. (2000) ont montré que les seuils masqués en dB SPL étaient sensiblement les mêmes que les niveaux du TEN utilisés (Figure 8).

Représentation des seuils masqués en dB SPL chez des sujets normo-entendants (d'après Moore et coll., 2000).

Le niveau de bruit de bande ou « TEN » (en dB/ERB) est indiqué en haut par différents symboles.

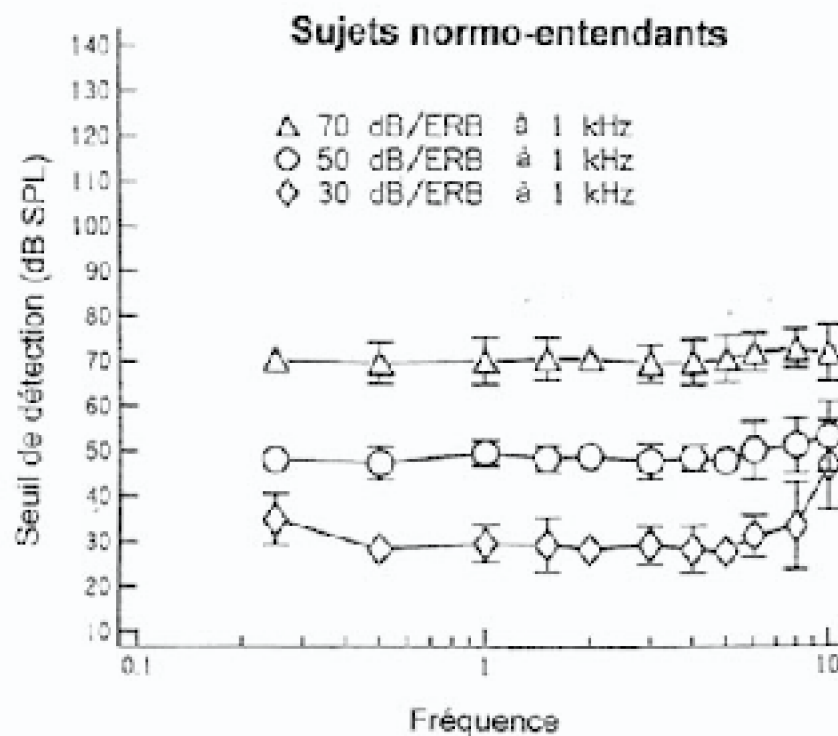


Figure 8

Chez le sujet malentendant sans ZMC (Figure 9):

- au niveau des fréquences où le TEN produit un effet masquant (définies comme étant les fréquences pour lesquelles le seuil masqué est supérieur ou égal de 5 dB au seuil dans le silence), les seuils masqués sont légèrement supérieurs à la valeur nominale du TEN: au maximum 75 dB pour un niveau du TEN égal à 70 dB/ERB;
- les courbes de sélectivité fréquentielle montrent un pic étroit dans la région de la fréquence de stimulation.

Sujet sans région morte cochléaire (d'après Moore et coll., 2003).

La figure du bas représente les seuils de détection non masqués (carrés pleins) et les seuils masqués pour 3 niveaux du « TEN ». Celle du haut, montre les courbes de sélectivité fréquentielle pour 3 signaux de fréquences différentes. La fréquence de chaque signal correspond au symbole plein.

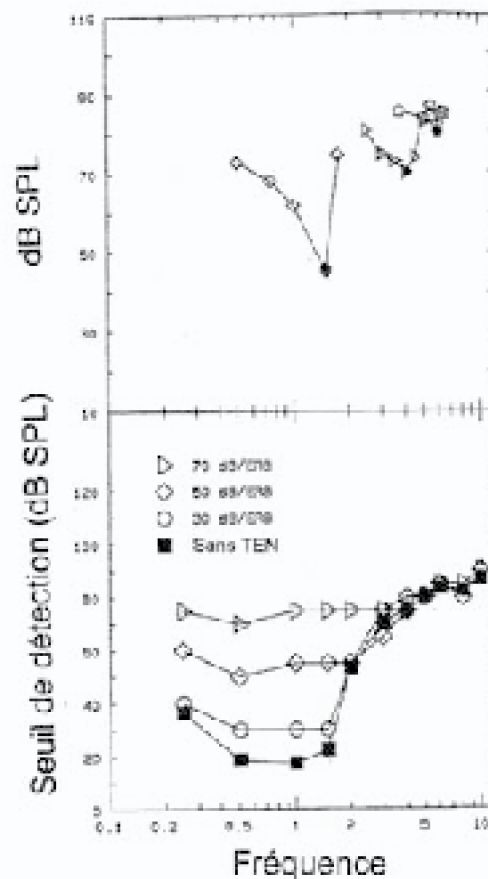


Figure 9

Dans le cas d'un sujet malentendant avec des ZMCs (Figure 10):

- le niveau du seuil masqué est beaucoup plus élevé que la valeur nominale du TEN: au moins de 10 dB dans la région de la perte auditive,
- les courbes de sélectivité fréquentielle sont normales pour les fréquences non touchées par la perte auditive alors que, lorsqu'une ZMC est présente, le stimulus est détecté par des cellules ciliées internes de CFs différentes par rapport à la fréquence de stimulation.

Sujet avec des régions mortes cochléaires (d'après Moore et coll., 2000).

La figure du bas représente les seuils de détection non masqués (carrés pleins) et les seuils masqués pour 3 niveaux du « TEN ». Les symboles associés à une flèche (à 135 dB SPL) indiquent les cas où les seuils étaient trop élevés pour être mesurés (carrés pleins pour les seuils non masqués et autres symboles vides pour les seuils masqués).

La figure du haut montre les courbes de sélectivité fréquentielle pour 3 signaux de fréquences différentes. La fréquence de chaque signal correspond au symbole plein.

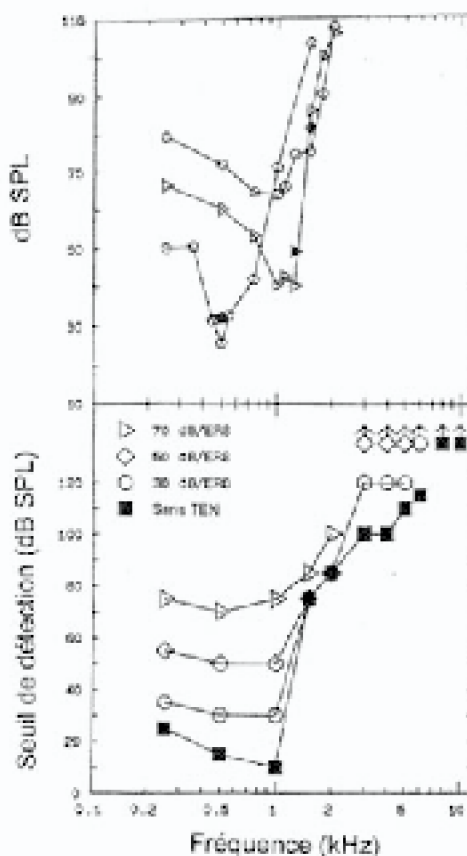


FIGURE 10

Déroulement

Les seuils de détection ont été mesurés dans le silence puis en présence du TEN en testant les fréquences 125 à 11314 Hz à intervalle de $\frac{1}{4}$ d'octave. Les sons purs utilisés pour la mesure des seuils de détection dans le silence étaient enregistrés sur une piste d'un disque compact lu par un lecteur de CD lui-même relié à un audiomètre à 2 canaux. Ils ont été présentés au moyen d'un casque TDH 39. Le TEN était enregistré sur une 2^{de} piste du CD. Le niveau du TEN (en dB/ERB) était adapté de sorte qu'il soit toujours supérieur à celui du seuil de détection le plus élevé déterminé dans le silence. Afin de ne pas risquer de présenter au patient des niveaux de TEN trop inconfortables, une limite était fixée à 80 dB/ERB.

En suivant les recommandations de Moore (2001) et de Moore et coll. (2000), nous avons retenu comme critères de diagnostic d'une ZMC pour une fréquence donnée :

- un seuil masqué supérieur d'au moins 10 dB au seuil dans le silence,
- et également supérieur d'au moins 10 dB à la valeur nominale du TEN.

RECHERCHE DES OTOEMISSIONS ACOUSTIQUES SPONTANÉES (Etude n°2)

Les otoémissions acoustiques étaient enregistrées dans une cabine insonorisée avec le système Otodynamics ILO88 (version ILO88B). La sonde de stimulation était adaptée au conduit auditif externe à l'aide d'un embout mousse. Nous avons utilisé la possibilité offerte par le programme ILO88 d'enregistrer des otoémissions acoustiques provoquées (OEAPs) de latence tardive. Le stimulus était un clic de 80 μ s et de 57 $\pm$ 3 dB SPL_{pe}. L'artéfact de stimulation était éliminé en excluant de la réponse les 2,5 premières ms. La fréquence de présentation du clic était de 12,5 Hz, et la fenêtre d'analyse post-stimulus était de 80 ms, divisée en 4 intervalles égaux. Un moyennage de 200 réponses était effectué, avec un filtre passe-bande de 500-6000 Hz. Le spectre de la réponse était analysé avec une fréquence d'échantillonnage de 50 Hz.

La recherche des otoémissions acoustiques spontanées (OAESs) était faite grâce à la possibilité du programme ILO88 d'enregistrer des OEAPs de latence tardive synchronisées par le stimulus. Nous nous sommes basés sur l'équivalence entre OEAPs de latence tardive synchronisées par le stimulus et OAESs (Wable & Collet, 1994). Pour que les OAESs soient définies comme présentes, il fallait que des OEAPs synchronisées puissent être enregistrées plus de 60 ms après le stimulus, à une amplitude dépassant de plus de 3 dB le niveau de bruit. Tous les détails concernant la technique d'enregistrement et de traitement des OAESs figurent dans des publications antérieures de notre équipe (Moulin, 2000a, b).

METHODES ELECTROPHYSIOLOGIQUES UTILISEES POUR L'ENREGISTREMENT DES POTENTIELS EVOQUES ELECTRIQUES AUDITIFS DU TRONC CEREBRAL (Étude n°3)

Principe

Les potentiels évoqués électriques du tronc cérébral ont été étudiés chez 2 patients adultes équipés d'un système d'implantation cochléaire bilatérale. Il s'agit du système " Binaural Digisonic Convex " (MXM, Vallauris, France), composé d'un récepteur unique et

de 15 électrodes intra-cochléaires de 0,5 mm de diamètre chacune. Ces électrodes, numérotées de 1 à 15, sont réparties sur deux rampes qui sont insérées lors du même temps chirurgical dans les deux scala tympani. L'insertion avait été complète et symétrique. Dans ce système d'implantation bilatérale, les électrodes 1 et 2 sont les plus basales et les électrodes 14 et 15 les plus apicales. Les électrodes impaires (1, 3, 5, 7, 9, 11, 13 et 15) sont distribuées sur la rampe de l'oreille droite et les paires (2, 4, 6, 8, 10, 12 et 14) sur la rampe de l'oreille gauche. L'ensemble du système est sous la dépendance d'un seul processeur vocal activant simultanément les deux côtés. Le mode de stimulation utilisé est le mode " masse commune" dans lequel, lorsqu'une électrode est activée, toutes les autres font masse. Chez les 2 patients testés, la totalité des électrodes était activée à partir du second mois suivant la chirurgie.

Recueil

Les potentiels évoqués électriques via l'implant étaient enregistrés entre une électrode de recueil collée sur le front (électrode positive) et une électrode de référence collée sur le menton (électrode négative). L'électrode de masse était placée sur front.

Les stimulus électriques étaient délivrées par une interface commercialisée par le constructeur (système " Digistim ", MXM) connectée d'une part au processeur vocal du sujet et d'autre part à un ordinateur PC. La chaîne de stimulation était synchronisée avec le système de recueil des signaux électrophysiologiques (système " Centor ", Racia-Alvar, Bordeaux, France). Les potentiels évoqués électriques ont été mesurés sur 3 paires d'électrodes intra-cochléaire : une paire basale (électrodes 2/3), une paire intermédiaire (électrodes 8/9) et une paire apicale (électrodes 12/13). Chaque paire était donc composée d'électrodes positionnées symétriquement dans les deux cochlées. Pour chaque paire d'électrodes, une comparaison a été effectuée entre les potentiels évoqués électriques obtenus en testant l'électrode paire (oreille gauche) et l'électrode impaire (oreille droite).

Le niveau de stimulation utilisé pour chaque électrode était fixé à 70% de la dynamique mesurée lors de la session de réglage de l'implant, c'est-à-dire de la différence entre le seuil psychophysique de perception et le seuil maximum de confort, exprimés en unités arbitraires de programmation. La fréquence de stimulation était de 54 Hz.

Les réponses étaient filtrées par un filtre analogique passe-bande (passe-haut = 1,6 Hz ; passe-bas = 1600 Hz). La sensibilité de l'amplificateur était fixée à 100 μ V. Le temps d'analyse était de 10 millisecondes et la fréquence d'échantillonnage de 25 Hz. Pour chaque électrode, l'enregistrement débutait par un premier moyennage sur 1000 passages. Afin de s'assurer de la reproductibilité des ondes obtenues, trois blocs de 1000 passages étaient réalisés. La trace finale était la moyenne des 3 courbes obtenues pour chaque électrode.

METHODES ELECTROPHYSIOLOGIQUES UTILISEES POUR L'ENREGISTREMENT DU POTENTIEL D'ACTION ELECTRIQUE COMPOSITE DU NERF AUDITIF PAR TELEMETRIE (Étude n°4)

Population

Vingt-trois enfants (13 filles, 10 garçons) ont été inclus. Tous étaient équipés de l'implant Nucleus 24 CI, avec une insertion complète de la rampe d'électrodes intra-cochléaires. Tous utilisaient la même génération de processeur vocal (Sprint□) et la même stratégie de codage du signal (SPEAK□). Pour chaque période d'évaluation (3, 6, 9 ou 12 mois post-implantation) et chaque électrode testée, n'étaient retenus que les sujets pour qui à la fois le seuil du PAEC et les niveaux psychophysiques étaient disponibles.

Mesure des niveaux psychophysiques

Les niveaux psychophysiques étaient obtenus au moyen de techniques audiométriques adaptées à l'âge de l'enfant. Chez les enfants les plus grands avec un niveau de langage adéquat, une technique de stimulation ascendante était utilisée (incrémentation par pas de 2 unités de programmation). Chez les enfants de moins de 6 ans, les niveaux psychophysiques étaient obtenus avec des méthodes comportementales et de jeux. L'expérimentateur déterminait d'abord le seuil de perception (niveau T) puis le niveau d'inconfort auditif pour lequel on observe habituellement un réflexe de clignement palpébral. Le niveau maximum de confort (niveau C) était ensuite fixé à 70% de la différence entre niveau T et niveau d'inconfort auditif. Afin de ne pas risquer une intolérance à la stimulation, le niveau C pouvait être fixé 20 unités de programmation au-dessus de seuil de réaction comportementale de l'enfant, le niveau T étant fixé 10 unités au-dessous. Cette méthode a été utilisée seulement pour les électrodes basales (sons aigus), à 3 mois post-implantation.

Système de recueil du PAEC

La portion intra-cochléaire de l'implant Nucleus CI24 comprend 22 électrodes, numérotées de 1 à 22, l'électrode 1 étant la plus basale et l'électrode 22 la plus apicale. Deux électrodes extra-cochléaires font masse, permettant une stimulation monopolaire. La 1^{ère} est une "électrode boule" placée sous le muscle temporal durant la chirurgie, la 2^{nde} est une électrode plate située à l'intérieur du récepteur/stimulateur de l'implant.

L'implant Nucleus CI24 est équipé d'un système de télémetrie qui a été décrit en

détail par Abbas et coll. (1999) ainsi que par Brown et coll. (2000). Le PAEC a été enregistré avec la version 2.0 du logiciel " Neural Response Telemetry " (NRT™), développé initialement par Dillier et coll. à l'Hôpital Universitaire de Zurich. Le système permet de mesurer à la fois l'impédance de chaque électrode intra-cochléaire et le voltage d'une paire d'électrodes après stimulation électrique. Une série de 16 points est enregistrée après chaque impulsion électrique à une fréquence d'échantillonnage de 10 kHz. Pour chaque trace, deux séries de 16 points sont superposées (fenêtre temporelle d'analyse = 1.6 ms, fréquence d'échantillonnage efficace = 20 kHz).

Le PAEC est extrait de l'artéfact de stimulation grâce à un algorithme de soustraction adapté des travaux de Charlet de Sauvage et coll. (1983) par Brown et coll. (1990). Cet algorithme est basé sur la période réfractaire du nerf auditif (Figure 11).

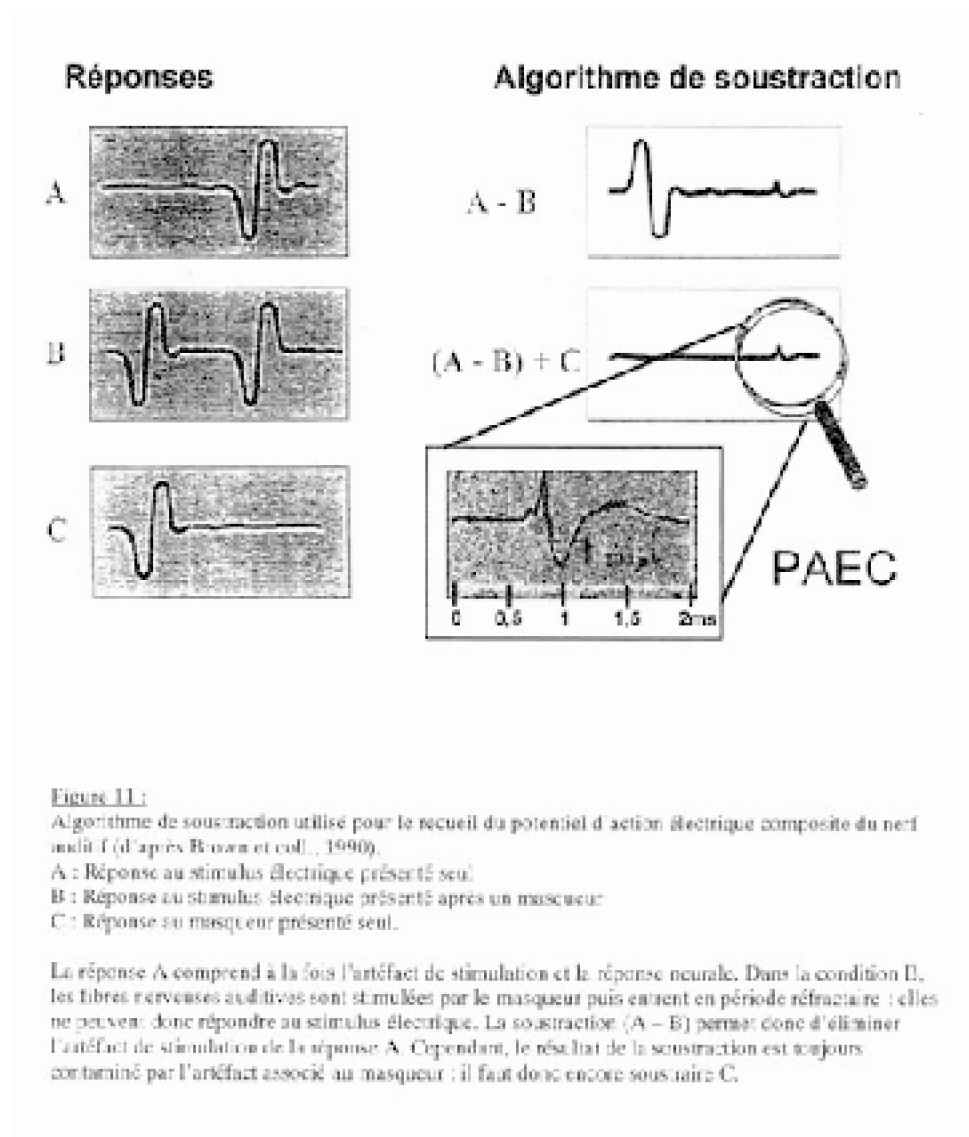


Figure 11

Enregistrement du PAEC

Le PAEC a été obtenu en utilisant une stimulation monopolaire à une fréquence 80 Hz sur les électrodes intra-cochléaires 5, 10, 15, ou 20 de l'implant Nucleus CI24. La durée du stimulus était de 25 μ sec/phase. Le gain de l'amplificateur était de 60 dB, le nombre de passages de 100, et le délai d'acquisition de 60 μ sec. Le niveau de stimulation initial était compris entre 200 et 220 unités de programmation. La recherche du seuil du PAEC (correspondant au niveau le plus faible donnant lieu à une réponse) s'effectuait en diminuant le niveau de stimulation par pas de 3 unités.

Analyse statistique

Les seuils du PAEC obtenus aux sessions post-opératoires de 3, 6, 9 et 12 mois ont été comparés avec les niveaux psychophysiques T et C correspondants. Les corrélations ont été calculées séparément pour chaque électrode intra-cochléaire testée, en tenant compte de la session de test (test de corrélation paramétrique de Pearson significatif pour $p < 0.05$).

TRAVAUX REALISES

Etude n°1 “ Local improvement in auditory frequency discrimination is associated with hearing-loss slope in subjects with cochlear damage ”

H. Thai Van, C. Micheyl, A. Norena, L. Collet.

Brain (2002), 125, 524-537

Le but de cette première étude était d'approfondir la connaissance des conséquences perceptuelles de la plasticité auditive de privation. Nous avons réalisé chez des sujets humains cochléo-lésés des mesures psychoacoustiques de discrimination fréquentielle en nous appuyant sur les données préliminaires chez 5 malentendants de McDermott et coll. (1998) d'amélioration locale des seuils de discrimination fréquentielle (DLFs) à proximité de la fréquence bordant la perte audiométrique (F_c). Ce résultat a pu être reproduit en testant un échantillon de 20 patients ayant une perte auditive sur les fréquences aiguës. Chez chacun d'entre eux, un minimum de 12 fréquences, espacées de 1/8 d'octave autour de F_c et allant de $F_c - 1/2$ octave à $F_c + 1/8$ d'octave, ont été testées. Les analyses de variance ont montré que les DLFs étaient significativement différents selon la fréquence testée, et qu'ils n'étaient pas affectés par la répétition de la tâche. En

regroupant ces 12 fréquences en 4 bandes de largeur égale à $\frac{1}{4}$ d'octave, il est apparu que les DLFs étaient significativement plus bas dans la bande centrée sur Fc que dans les 3 autres. De plus, le DLF moyen dans cette bande était négativement corrélé à l'importance de la pente de la perte audiométrique. En revanche, il n'était corrélé à aucune des caractéristiques audiométriques suivantes : étendue de la perte auditive (nombre de fréquences avec un seuil auditif supérieur à 45 dB HL), seuil auditif maximal (entre 250 et 800 Hz), localisation de Fc.

Afin de mieux apprécier l'influence de la pente de la perte audiométrique sur l'amélioration locale du DLF, les 20 sujets ont été répartis en 3 groupes en fonction de la pente de leur perte auditive : > 25 dB/1/2 octave ; entre 12 et 25 dB/1/2 octave ; < 12 dB/1/2 octave. L'amélioration locale du DLF autour de Fc (" effet Fc ") était retrouvée dans les 2 1ers groupes et de façon statistiquement significative dans le 1^{er}. Trois patients ont été testés sur leurs 2 oreilles : les deux premiers avaient des pentes de perte > 12 dB/1/2 octave dans les 2 oreilles et le troisième une pente de perte importante dans l'oreille gauche avec une audition sub-normale dans l'oreille droite. Chez ce dernier patient, l'effet Fc était retrouvé uniquement pour l'oreille gauche, alors qu'il était retrouvée sur les 2 oreilles pour les deux premiers patients.

Enfin, nous avons étudié si l'effet Fc pouvait être rencontré dans d'autres types de surdité de privation auditive partielle que celle affectant les fréquences aiguës. Chez une patiente souffrant d'une surdité non fluctuante sur les fréquences graves, le DLF était meilleur à Fc comparativement aux fréquences plus graves (résultat peu surprenant, de moins bonnes performances de discrimination étant attendues en cas de perte auditive), mais aussi aux fréquences plus aiguës. L'effet Fc a également été mis en évidence chez 3 patients avec une perte auditive en encoche : en accord avec les données issues de l'expérimentation animale (Robertson & Irvine, 1993), les valeurs de DLFs les plus basses ont été retrouvées soit au niveau de la première berge de l'encoche, soit au niveau des 2 berges de l'encoche.

Les résultats de cette étude soulignent le rôle joué par la pente de la perte audiométrique dans les modifications perceptuelles observables chez le sujet cochléo-lésé.

Local improvement in auditory frequency discrimination is associated with hearing-loss slope in subjects with cochlear damage

Hung Thai-Van,^{1,2} Christophe Micheyl,^{1,2} Armand Merzenich² and Lionel Collet^{1,2}

¹Service d'Exploration Fonctionnelle ORL et Audiophonologie, Hôpital Claude Bernard and Hôpital CROZ (UMR 5232 Laboratoire Neurosciences et Systèmes Sensoriels), CNRS UMR 2213 (Prothèse auditive), Université Claude Bernard Lyon 1, Lyon, France

²Center for Hearing and Speech, University of Maryland, Baltimore, 21201 USA; ³Department of Biology, University of Maryland, Baltimore, 21201 USA; ⁴Department of Psychology, University of Maryland, Baltimore, 21201 USA; ⁵Department of Psychology, University of Maryland, Baltimore, 21201 USA

Summary

Earlier data in the literature have shown local improvements in frequency discrimination performance near the cutoff frequency of steeply sloping, high-frequency hearing loss in subjects with cochlear damage. The general objective of the present study was to characterize further the relationships between this effect and various audiological variables: namely, the slope, extent and shape of the hearing loss. In particular, we were interested in determining whether the effect was present in subjects with more moderate sloping hearing loss and in other patterns of loss. Frequency difference limens (DLFs) were measured in 20 subjects (eight female, 12 male, median age 55.5 years) with high-frequency hearing loss. At least 10 frequencies were tested at intervals of 10 octave over a range of 1.5 octaves around the cutoff frequency for hearing loss (CF). The FC corresponded to the highest test frequency, at the beginning of the slope, with a hearing threshold of no more than 6 dB HL above that of the best hearing frequency. The level of the test tones was randomized over a range of 6 dB around a nominal level, allowing an equal loudness pattern curve measured at 10 octave intervals. Results showed that DLFs were significantly smaller in

a frequency band 1/4 octave wide centered on FC than in the other bands. Furthermore, the average DLF measured in this band proved to be negatively correlated with the slope of hearing loss. No such significant relationship was found with the other audiological indices considered; namely, the extent and maximum amount of hearing loss and the log-transformed cut-off frequency. The 20 subjects were divided into three groups according to the shape of their hearing loss relative to FC slope: 1/25 dB/Octave (ranging between 12 and 25 dB/Octave), and shallow, 1/12 dB/Octave (ranging between 12 and 25 dB/Octave). A local improvement in DLF around FC was observed in the steep- and medium-slope groups and was correlated significantly in the steep-slope group. Similar improvements in subjects with low-frequency or isolated hearing loss allowed us to establish the presence of similar local improvements in DLFs around undulating slopes. These results, which suggest the slope of the hearing loss to be the most important factor for the occurrence of local DLF improvements, are consistent with both an interpretation in terms of peripheral mechanisms and one in terms of central mechanisms, i.e. dysregulated neural organization.

Keywords: hearing loss; frequency discrimination; undulating slopes; noise; plasticity

Abbreviations: ANOVA = analysis of variance; CF = characteristic frequency; DLF = frequency difference limen; FC = cut-off frequency

Introduction

Neural organization of sensory maps has been shown to occur in the sensory cortices of adult animals and humans following deafferentation. Following long-term upper limb deafferentation in monkey, neurons that initially responded specifically to this limb could later be recruited by

stimulation applied to the face (Osofsky and Peck, 1990). In human hand amputees, it has also been demonstrated that coding for face in the amputated arm can give rise to sensations referred to the amputated 'phantom' limb (Ramachandran et al., 1992). Since the face and upper arm are represented

© The Author 2012

adjacent to the representation of the lower limit and found in deafblind children and in this perceptual phenomenon is thought to reflect the invasion of the deprived cortical region of the brain/Vestibular representation by the adjacent area and represent a reorganization phenomenon (Rauschecker, 1997). Analogous neural reorganization phenomena have been reported in the visual modality after focal cortical lesions: primary visual cortex units deprived of peripheral input, and responding to stimulation of neighbouring regions of the visual field (Kaas et al., 1981; Kaas, 1991; Gilbert and Wiesel, 1992).

In the auditory modality, ventral cochlear lesions have been shown to result in modified neural representation of the receptor surface in the primary auditory cortex (Robertson and Treisman, 1997). When hearing thresholds for a given frequency region have become abnormally elevated due to a peripheral lesion, neurons with distinct characteristic frequencies (CFs) falling in such a region will develop low-threshold responses to frequencies whose cochlear place was at the edge of the lesion (on edge frequencies). The net effect of these complete field modifications is to expand the cortical representation of the lower edge frequencies (Rajan et al., 1993; Edwards et al., 1993; Treisman and Rajan, 1995).

In parallel with these studies, neurophysiology of investigations have shown relationships between the cortical representation of receptor surfaces and perceptual or motor performance in the corresponding sensory or motor modality. Recently, Robertson et al. (1995a) have shown enlarged cortical representation of digits following extensive tactile discrimination training in monkeys. Human studies using imaging techniques have shown enhanced representation of the fingers used for reading Braille in blind subjects (Thurman and Jones, 1993; Sato et al., 1996a, b) and of left-hand fingers in string players (Elbert et al., 1995). In the auditory modality, Robertson et al. (1995) have demonstrated correlated changes in frequency-discrimination limits (DLFs) and cortical representation after frequency-discrimination training in deaf monkeys.

The observation that acute and injury-induced plasticities result in broadly similar changes in cortical sensory maps, with over-representation of certain regions of the receptor surface, prompts the hypothesis that cochlear lesions might, like perceptual training, induce frequency-specific improvements in auditory discrimination performance. One study was carried out by Dunn et al. (1998) in order to test this hypothesis. The authors measured performance in a range of basic perceptual auditory tasks, including frequency modulation detection, intensity discrimination, gap detection and population discrimination, in normal-hearing listeners and in subjects with steeply sloping high-frequency hearing loss. They found no significant difference between the two groups of listeners in performance on these various tests that could not be explained simply in terms of a difference in peripheral auditory function. A possible interpretation of this result is that injury-induced plasticity in the auditory cortex does not necessarily have significant perceptual consequences, at least in humans. However, McDermott et al. (1998) also measured

a local improvement in frequency discrimination performance around the hearing-loss cut-off frequency in subjects with steeply sloping high-frequency hearing loss. As pointed out by the authors, attempting to link these results with earlier results from the psychosomatic literature, in particular, coding data have generally shown cochlear hearing loss to have a detrimental effect on DLF (Turner and Nelson, 1982; Moore and Peters, 1992). In line with coding theories, this frequency can be encoded in place (Zakson, 1970) or temporal (Rieke et al., 1996; Moore, 1972, 1995) responses of the peripheral auditory system, such a detrimental influence of hearing loss on frequency discrimination performance could be mediated either by reduced frequency selectivity or by a decrease in the phase-locking of afferent auditory neurons following cochlear damage. Both phenomena would lead to a reduction in the amount or accuracy of frequency-related information at the peripheral level. This view is consistent with the finding that low-pass, high-pass and band-pass masking noise, which prevent subjects using information from frequencies located below and/or above the stimulus frequency, lead to a decrease in frequency discrimination performance (Fletcher et al., 1966; Moore and Glasberg, 1988). Thus, one would expect DLFs to be increased, not decreased, near the hearing loss cut-off in subjects with high-frequency hearing loss who have no or limited access to high-frequency information. In order to resolve the apparent contradiction between these data and their own finding of locally enhanced discrimination performance near the hearing loss cut-off in subjects with steeply sloping hearing loss, McDermott et al. (1998) considered two interpretations. The first was that the better DLFs near the audiogram cut-off frequency resulted from the fact that subjects had received more training around that frequency than at more distant test frequencies. This interpretation was rejected by the authors because of the fact that they observed no significant improvement in DL frequency range. The second interpretation, which the authors considered to explain their finding, was in terms of injury-induced plasticity in the central auditory system. Referring to the above-mentioned finding of enhanced spatial representation of both talker edges and trained frequencies in the auditory cortex of adult mammals (Rajan et al., 1993; Robertson et al., 1995) they suggested that lesions-induced increase in the number of neurons responding to a narrow range of frequencies near the hearing loss cut-off might explain the local enhancement in discrimination performance that they observed.

The present study sought to investigate further the characteristics of the hearing loss that are associated with frequency discrimination enhancement effects near the audiogram cut-off frequency. A first potentially important confounding variable in relationship to DLF enhancement effects concerns the slope of the hearing loss. In most of the cases in which injury-induced reorganization has been observed in animals, the hearing loss, whether progressive (as with ototoxic drugs, or polychaetosis) or sudden (due to

Table 1. Data on patients with high-frequency hearing loss.

Subject	Age at time of testing (years)	Gender	Test ear	Aetiology of deafness	P ₀ (Hz)	Loss relative to P ₀ at 8000 Hz (dB)	Loss relative to P ₀ at 1 octave above	Maximum amount of loss	Extent of hearing loss
A.C.A.	52	F	Left	Presbycusis	771	4	15	46	6
A.P.A.	60	F	Left	Presbycusis	2000	11	19	40	9
K.S.A.	58	M	Right	Presbycusis	2942	38	44	56	3
B.B.G.	58	M	Left	Progressive hearing loss	2000	45	48	58	13
P.T.G.	55	F	Left	Progressive hearing loss	1634	44	57	75	12
O.G.D.	60	M	Left	Presbycusis	771	18	38	71	23
O.J.A.	60	M	Right	Presbycusis	1189	33	55.5	80	13
O.R.L.	51	M	Left	Presbycusis	1544	35	60	60	13
T.C.H.	52	M	Left	Presbycusis	1474	31	55	66	14
T.C.D.	62	M	Right	Presbycusis	1242	31	62	86	14
L.R.D.	57	M	Left	Presbycusis	1237	49	59	78	19
L.D.A.	68	F	Right	Presbycusis	1001	25	59	88	18
L.S.M.	66	F	Left	Occupational noise exposure	2020	57	71	79	12
M.A.L.	54	F	Right	Presbycusis	1628	35	57	78	12
M.B.A.	59	M	Right	Acoustic trauma	2584	44	46	57	5
M.P.R.	46	M	Left	Occupational noise exposure	1414	35	50	58	14
P.D.D.	54	M	Left	Presbycusis	1834	30	53	54	10
R.G.L.	58	M	Right	Presbycusis	2128	40	51	55	10
S.P.O.	56	F	Right	Presbycusis hearing loss	3584	11	33	44	3
V.V.A.	62	F	Right	Presbycusis	1632	9	12	45	3

The cutoff frequency (P₀) is defined as the highest test frequency for which the difference in hearing threshold compared to the best hearing frequency does not exceed 5 dB HL, and which corresponds to the soft-signal slope. Hearing losses relative to P₀ are calculated at 8000 Hz (octave above). The maximum amount of loss is defined as the worst hearing threshold measured, the stimulus frequencies being distributed between 250 and 8000 Hz. The extent of hearing loss is defined as the number of frequencies at which hearing thresholds exceed 45 dB HL for the same stimulus frequencies.

induced experimentally by mechanical lesions, was profound and steeply sloping (Wilder et al., 1999; Rajan and Irvine, 1995, 1998). Moreover, data in the literature suggest that central reorganization is unlikely to occur in rodents or shallow-sloping hearing losses (Kraus and Irvine, 1990; Kraus, 1993). Previous psychophysical studies in humans, which have involved exclusively subjects with steeply sloping (so-called 'ski slope') hearing loss (Olsen et al., 1986; McFadden et al., 1998), did not determine whether the DLF enhancement effect was absent in subjects with moderate or shallow-sloping hearing losses. In the present study, we assessed the influence of the slope of hearing loss by assessing and comparing DLFs in a relatively large sample of subjects exhibiting hearing loss with widely different slopes, ranging from very steep to very shallow.

Another potentially important factor of the DLF enhancement effect, related to the slope of the hearing loss. In the effect associated only with high-frequency hearing loss, it was present with low-frequency and isolated hearing losses (Rajan and Irvine, 1998), did not find any marked reorganization in a cat with a low-frequency hearing loss. Reorganization of cortical frequency maps was reported in guinea pigs with isolated hearing loss (Oertelsson and Irvine, 1994). In the present study, subjects with low-frequency or isolated hearing loss were included along with subjects with high-frequency hearing loss.

Finally, we also tried to gather some preliminary data on the potential influence of differences in the slope of the hearing loss across ears on the local DLF enhancement effect. Rajan et al. (1999) have shown that, in animals with hearing loss in one ear or normal hearing in the other, changes in the frequency tuning of Nonnally influenced primary auditory cortex neurone clusters were observed in the contralateral hemisphere contralateral to the lesioned ear when that ear was stimulated, but not when the healthy (ipsilateral) ear was stimulated. Consequently, one may speculate that, in humans with unilateral hearing loss, perceptual consequences are unlikely to occur in the normally hearing ear. However, no clear prediction can be made regarding what will happen in subjects with asymmetrical hearing loss. Are the perceptual time-related perceptual changes observable in both ears? In order to address this issue, we compared DLFs in the left and right ears in a few subjects with symmetrical or asymmetrical hearing loss.

Material and methods

Subjects

Twenty-four subjects took part in the study, which was approved by the local ethics committee (Hopital Civil de Lyon, France). Written consent was obtained in accordance with the Declaration of Helsinki. Twenty subjects (eight female, 12 male) aged 30–65 years, median 50.5 years) had high-frequency hearing loss. Table 1 summarizes the demographic data and hearing-loss characteristics. These subjects

(males aged 48, 50 and 55 years) had acquired hearing loss. The remaining subjects (female, aged 51 years) had non-fluctuating low-frequency hearing loss. Except for these subjects, who were tested in both ears, subjects were tested in the ear in which the hearing-loss slope was steeper, even if only slightly so. Accordingly, 11 subjects were tested in their right ear and nine in their left ear.

Experimental design

Subjects were tested individually in a double-blind sound-attenuating booth. All stimuli were delivered monaurally via Sennheiser HD 345 headphones and consisted of pulsed pure tones with a 20 ms rise/fall time and a 200 ms plateau. Customized software, running on an IBM-compatible computer, was used to control the stimuli and to collect each subject's responses. We used a Turtel Tech Systems Pro Series Digital Audio sound card (cardwin 1.0.10), with a sampling rate of 44.1 kHz. Subjects were tested during two sessions, each with an overall duration of ~4 h including rest periods. Both sessions took place within the same week.

The first phase of the experiment involved measurement of absolute hearing thresholds and equal-loudness contours. The stimulus frequencies were distributed between 250 and 8000 Hz at intervals of 1/2 octave. For the measurement of absolute hearing threshold, frequency intervals were reduced to 1/8 octave near the beginning of the audiogram slope, so that the cut-off frequency could be estimated more precisely. The cut-off frequency (F_c) was defined as the test frequency that corresponded to the audiogram edge and as the highest when hearing threshold of no more than 5 dB HL above that of the best hearing frequency. A total of 18 frequencies, spaced at intervals of 1/8 octave, were tested in the vicinity of the cut-off frequency, the lowest being set 1/2 octave below cut-off and the highest 1 octave above. In patients with isolated hearing loss, a wider range of frequencies, spaced at the same interval, was tested, so as to include the edges of the notch in the audiogram. In the patient with low-frequency hearing loss, 17 frequencies, spaced 1/8 octave apart, were tested, from 1 octave below the cut-off frequency to 1 octave above.

In subjects with high-frequency hearing loss, the equal-loudness contour was measured using as a reference a 500 Hz tone 20 dB above the hearing threshold of the subject (20 dB SL), i.e. at a comfortable level. For the subject with low-frequency hearing loss, a 2000 Hz tone, also delivered at a level of 20 dB SL, was chosen as the reference. Each subject had to discriminate the intensity level of various comparison tones that covered the loudness sensation as the reference tone. Comparison tones were distributed between 500 and 8000 Hz and spaced at intervals of 1/2 octave.

DLFs for pure tones were then measured. All frequencies for which the hearing threshold had been determined were tested. Mechanical stimuli were taken, so that subjects could not base their judgements in the DLF task on frequency-related changes in loudness rather than on changes

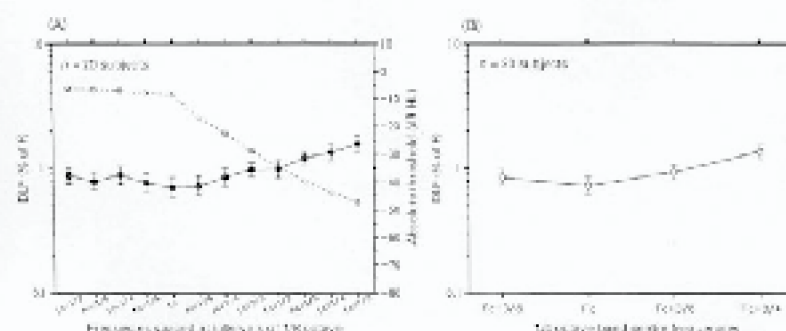


Fig. 1. Frequency difference limits (DLF) for the 30 subjects with high-frequency hearing loss. (A) Mean hearing thresholds and DLFs (measured at 100 and 10,000 Hz) plotted against frequency from 100 to 10,000 Hz. Hearing thresholds, in dB HL (open squares), are plotted against the right ordinate. DLFs are plotted on a log scale as a percentage of the frequency tested (filled circles). The standard error of the mean is indicated for each mean DLF. (B) Mean DLFs measured for each 100 octave scale band are shown with standard error of the mean.

in pitch. First stimuli were delivered at a constant loudness level, along with subjects' previously obtained equal-loudness contours. Levels for frequencies between those used in the loudness matching procedure were calculated by linear interpolation. Secondly, to prevent subjects from exploiting any residual loudness differences as the frequency changed in the DLF procedure, the level of each stimulus was varied in each trial by a random value selected from a uniform distribution ranging between -3 and $+3$ dB. Each subject performed twelve DLF training trials with a small number of runs, so that feedback provided at the end of each trial in the form of a green light that was switched on after each correct response and a red light after each incorrect response; responses were not collected from these training runs.

Psychophysical procedures

Absolute hearing threshold measurement

Absolute thresholds were measured using a two-interval, yes/no procedure in which the subject's task was to indicate whether or not he had perceived a tone. A one-down, one-up adaptive tracking rule was followed: the stimulus level, initially set at 50 dB HL, was decreased after a 'yes' response and increased after a 'no' response. With this rule, thresholds correspond to the 50% correct response point on the psychometric function (Levitt, 1971). The level was varied in 6 dB steps until the fourth reversal in level occurred and in 3 dB steps thereafter. The procedure stopped after a total of eight reversals. The absolute threshold was computed as the arithmetic mean of the levels at the last four reversals. Two

threshold estimations were obtained for each frequency; the absolute thresholds shown in the Results section correspond to the average of these two estimates. The narrow frequency range tested in random order, it took 1.5 h to measure the absolute thresholds for 30 frequencies.

Loudness matching procedure

Loudness matches were performed using an adaptive two-interval, two-alternative procedure with a two-down, two-up tracking rule. On each trial, two successive observation intervals were presented, separated by a 300 ms silent gap. One interval contained a reference tone with a fixed 50 dB SL level, and the other contained a comparison tone of variable level. The two observation intervals were presented at random, with an equal probability of either one coming first. The subject was asked to indicate the interval in which the tone was louder. The level of the comparison tone, which was initially set at random 10 dB below or 10 dB above that of the reference tone, was decreased when it was judged louder than the reference on two consecutive trials, and increased when it was judged less loud on two consecutive trials. Steps of 5 dB were used until the second level reversal and 1 dB steps thereafter. The arithmetic mean of the levels at the last four reversals was computed. The order of testing was determined by random selection from among the six of frequencies spaced 1/2 octave apart in the audiogram. For each tested frequency, the result was the average of two runs. The overall procedure took about 1.5 h.

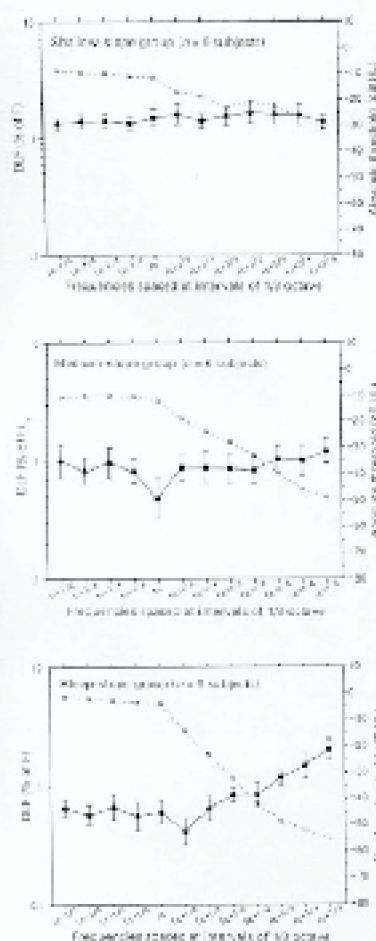


Fig. 2. Mean hearing thresholds (open circles) and DLPs (filled circles) measured at intervals of 10 octaves in the shallow-sloping group (top panel), the moderate-sloping group (middle panel), and the steep-sloping group (bottom panel). Error bars indicate standard error of the mean.

Frequency discrimination procedure

The DLPs were measured using a three-alternative, two-alternative forced-choice procedure with a two-down, one-up staircase rule. On each trial, two of three successive observation intervals contained pure tones of a reference frequency, the remaining interval, which had a 50% chance of containing a second and a 50% chance of containing a third, contained a pure tone of variable frequency which was always higher than the reference. The intervals were separated by silent gaps of 500 ms. The subject's task was to identify the interval that contained the higher tone. The difference between the reference and the variable frequency was initially set to 20% of the reference. After two consecutive correct responses, the difference in frequency was decreased; it was increased after each incorrect response. Ten reversals were counted in each run. The frequency difference was varied by a factor of 2 until the fourth reversal occurred and by a factor of 1.41 thereafter. After each run, the geometric mean for the last six reversals was computed. The order of testing was determined by random selection from among the set of frequencies spaced 1/8 octave apart, for which the absolute hearing threshold had been previously measured. Three runs were collected at each of these test frequencies. The overall DLPs were based on 30 runs.

Results

DLPs in subjects with high-frequency hearing loss

Inter-frequency and frequency band comparisons. Figure 1A shows the average hearing thresholds and DLPs measured at one octave 40 in the 15 subjects with high-frequency hearing loss. The DLP data were then subjected to repeated-measures analysis of variance (ANOVA) with frequency and run number as within-subject factors. The results indicated significant differences in DLP across frequencies ($F(1,147) = 6.04$, $P < 0.001$) but not across runs ($F(2,34) = 0.51$). Planned comparisons were performed between the DLPs measured at each test frequency (except the lowest and the highest) and the DLPs measured at the two surrounding test frequencies, i.e. 1/8 octave below and above. Significant differences were found between F_0 versus $F_0 - 1/8$ octave and $F_0 + 1/8$ octave ($F(1,17) = 3.07$, $P < 0.05$) and between $F_0 + 1/8$ octave versus F_0 and $F_0 + 1/8$ octave ($F(1,17) = 3.74$, $P < 0.02$). No significant differences were found for the other frequencies. Further statistical analysis of the DLP data was performed by dividing the frequency range from $F_0 - 1/8$ octave to $F_0 + 1/8$ octave into four frequency bands of 1/4 octave. As a result, the second frequency band contained DLPs measured at F_0 , $F_0 - 1/8$ octave and $F_0 + 1/8$ octave. For each band, the nine DLP estimates (three DLP values per frequency) were pooled. A one-way repeated-measures ANOVA was then performed on the log-transformed DLPs with frequency band as factor. The results revealed a significant main effect of band factor ($F(3,57) =$

510 M. Thai-Van et al.

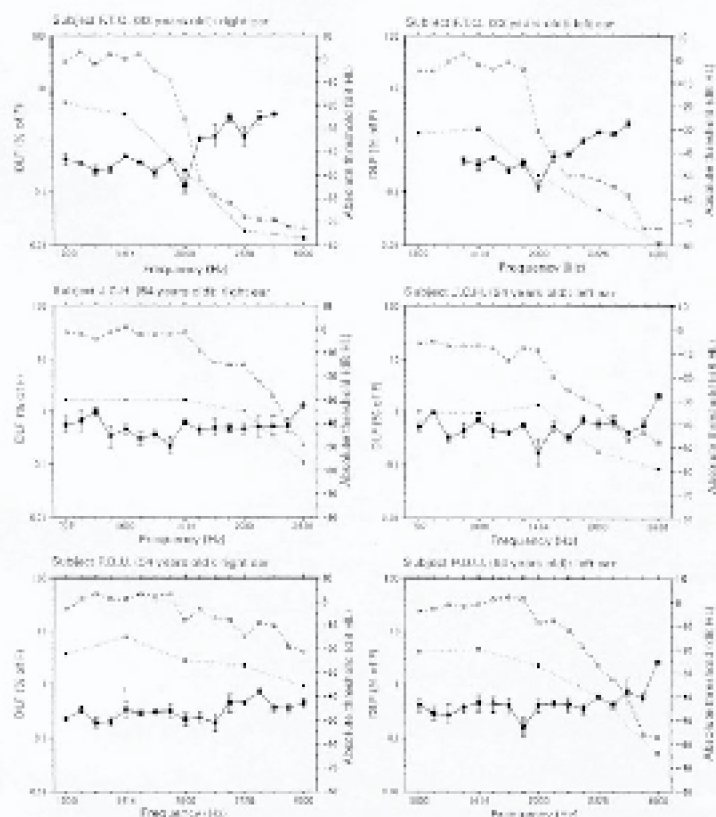


Fig. 3 Absolute thresholds (open squares), equal-loudness contours (dotted lines) and DLFs (filled circles) for each of the three subjects tested in both ears, binaurally and monaurally, without any correction referring to a 50 dB tone (corrected to 30 dB SL, with comparison tones spaced at intervals of 12 octaves, with each octave a constant octave of the mean for that ear). Note the local DLF improvement around 10 Hz (all tested ears but one) (subject F.O., right ear). In this ear, the hearing loss relative to 10 Hz was only 11 dB HL octave.

1408, $P < 0.001$). Figure 10 shows that DLFs in the 10 octave-wide frequency band centered on 10 years, on average, smaller than those measured in the other three bands. A common analysis confirmed that DLFs measured in the frequency band centered on 10 were significantly different

from those measured in the band just above [F(1,19) = 14.42, $P < 0.005$] and in the highest band [F(1,19) = 16.48, $P < 0.005$], but also from those measured in the lower band [F(1,19) = 6.48, $P < 0.05$]. As pointed out by McDermott et al. (1998), the comparison of the DLFs measured at and around

Table 2 Hearing loss characteristics of the subjects tested. A and B are cut-off frequency and hearing losses relative to P₀ at 62 and 1 octave above

Subject	Right ear		Left ear	
	P ₀ (dB)	Loss relative to P ₀ at 1/2 octave above (dB) = cut-off (dB) + 6.02	P ₀ (dB)	Loss relative to P ₀ at octave above (dB) = cut-off (dB) + 6.02
P.H.1	36.2	54-64	19.4	46-60
J.C.H.	41.4	14-48	14.1	25-35
P.H.2	32.4	1-32	18.4	20-31

P₀ with those measured at lower frequencies is probably more important than the comparison with higher frequencies, no power discrimination is expected at frequencies at which greater hearing loss is present. The control analysis further indicated a significant difference in the lowest and highest bands ($F(1,19) = 13.94$, $P < 0.005$). This comparison between the two frequency bands (assuming that control on P₀ just failed to reach the threshold for statistical significance [$F(1,19) = 4.33$, $P < 0.05$])

Correlation between DLF data and hearing loss characteristics

Pearson's correlation was used to assess the relationship between the mean DLF in the 1/4 octave-wide frequency band centred on P₀ (DLF₀±1/8) and several audiometric indices. These indices were: the slope of the hearing-loss relative to P₀, measured as the difference between hearing thresholds measured at P₀ and 1/2 octave above for normal hearing loss, measured as the number of frequencies at which hearing thresholds exceeded 35 or 40 dB, maximum amount of loss, considering slope up to the largest hearing threshold measured in that subject, and log transformed cut-off frequency. We also compared the difference between DLF₀±1/8 and the mean DLFs measured in the two adjacent 1/4-octave-wide frequency bands, and tested for correlation between this difference (ΔDLF) and the same audiometric indices.

Testing for correlation between DLF data and hearing loss characteristics revealed a significant negative correlation between DLF₀±1/8 and hearing-loss slope ($r = -0.35$, $P < 0.05$). DLF₀±1/8 was itself negatively correlated to ΔDLF ($r = -0.35$, $P < 0.05$). The correlation between ΔDLF and the hearing-loss slope just failed to reach the threshold for statistical significance ($r = -0.45$, $P = 0.039$). Mean DLF₀±1/8 and ΔDLF were significantly correlated with the other audiometric indices considered.

Analysis of DLF data according to hearing-loss slope

In order to investigate further the influence of hearing-loss slope, the 20 subjects with high-frequency hearing loss were

divided into three groups according to the slope of their hearing loss relative to P₀. For purposes of comparison with the results obtained by Møller et al. (1982), whose subjects had steep slopes (≥ 40 dB/octave), one group was formed, consisting of all subjects with relative hearing loss ≥ 25 dB/1/2 octave ($n = 9$). A second, 'medium-slope' group was formed of six subjects with relative hearing loss between 15 and 25 dB/1/2 octave. The five remaining subjects, in whose relative hearing loss was < 15 dB, formed a 'shallow-slope' group.

Figure 2 shows the average hearing thresholds and P₀ measured at and around P₀ in the three slope groups. No significant differences between the three groups were found regarding age (one-way ANOVA, $F(2,17) = 1.19$, not sig², threshold value = 4.74), sex (tested by likelihood ratio = 0.11) or P₀ value (one-way ANOVA, $F(2,17) = 2.79$). The three groups' DLF data were subjected to repeated-measures ANOVA, with frequency and run number as intrinsical factors and slope group as an (inter)subject factor. In addition to the previously observed main effect of the frequency factor and the lack of effect of the run factor, the results indicated that the DLF values obtained in the three slope groups did not differ significantly overall ($F(2,34) = 3.52$). However, a significant interaction between the group and frequency factors was observed ($F(22,167) = 3.67$, $P < 0.005$), indicating that DLF variance across frequencies was not the same in the three slope groups. In order to get further insight into this result, we performed, for each frequency, a post-hoc analysis comparing the DLFs obtained at each frequency with those for the two neighbouring upper and lower frequencies. No consistently significant contrast was found in the shallow- and medium-slope groups. In the steep-slope group, DLFs were found to be significantly smaller at P₀ ± 1/8 octave than at the neighbouring frequencies ($F(1,8) = 6.03$, $P < 0.05$).

Inter-run comparisons

Figure 3 shows the absolute threshold A and DLFs measured in the left and right ears of those subjects whose audiometric characteristics are indicated in Table 2. As indicated by the values in this table, two of these subjects had quasi-symmetrical hearing loss with similar cut-off frequencies.

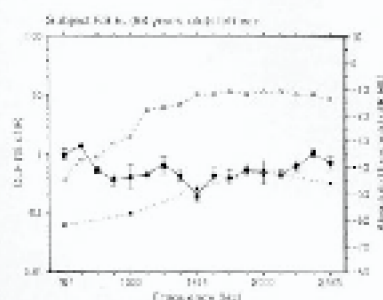


Fig. 4 Absolute threshold (open squares), and DLP (filled circles) in one subject with low-frequency hearing loss. The absolute threshold was measured following a 2000 Hz tone defined at 0 dB HL, with comparison tones spaced at intervals of 1/2 octave. Error bars indicate standard error of the mean for each mean. Note the local DLP improvement at 700 (solid circle).

and shown in both ears. The three subjects had similar ear-rolls but widely different slopes in the two ears.

Since individual DLP curves are often jagged, it is difficult to determine whether local improvements in DLP have occurred in a given subject. A possible approach in this case is to look for local maxima (or minima) in the DLP curve. In the two subjects with similar hearing loss slopes, DLP was found to be the best, over the whole $F_0 = 1/2$ octave to $F_0 + 1$ octave range, near F_0 , namely, at $F_0 = 1/8$ octave, $F_0 + 1/8$ octave or $F_0 + 1/4$ octave, in both ears. In the subject with asymmetrical hearing loss, the best DLP occurred at F_0 in one ear—the ear with the steeper slope. In the other ear, in which the slope was smaller than 12 dB/1/2 octave, the best DLP was found far away from the F_0 , namely at $F_0 + 1/2$ octave.

Comparison with low-frequency hearing loss

Figure 4 shows the absolute threshold and DLPs measured in the left ear of one subject with low-frequency hearing loss. The hearing loss cut-off frequency (defined here as the tone frequency that corresponded to the audiogram edge and as the lowest with a hearing threshold of no more than 2 dB HL) above that of the best hearing frequency was found to be at 1414 Hz. The hearing loss relative to F_0 was found between F_0 and the point 1/2 octave below it, was 10 dB, and that measured between F_0 and the point 1 octave below was 23 dB. The best DLP was found to occur precisely at the estimated hearing-loss cut-off frequency. Comparison between frequency bands was performed by dividing the frequency range from $F_0 + 1/8$ octave to $F_0 + 1/4$ octave into five frequency

bands 1/4 octave wide. For each band, the nine DLP estimates (three DLP values per frequency) were pooled. Across-band comparisons revealed that DLPs in the band around F_0 were, on average, smaller than those measured in other frequency bands. However, in this single case this could not be confirmed statistically by one-way repeated-measures ANOVA performed on the log-transformed DLPs with frequency band as factor [$F(4,37) = 2.34$, $P = 0.08$].

Comparison with notched hearing loss

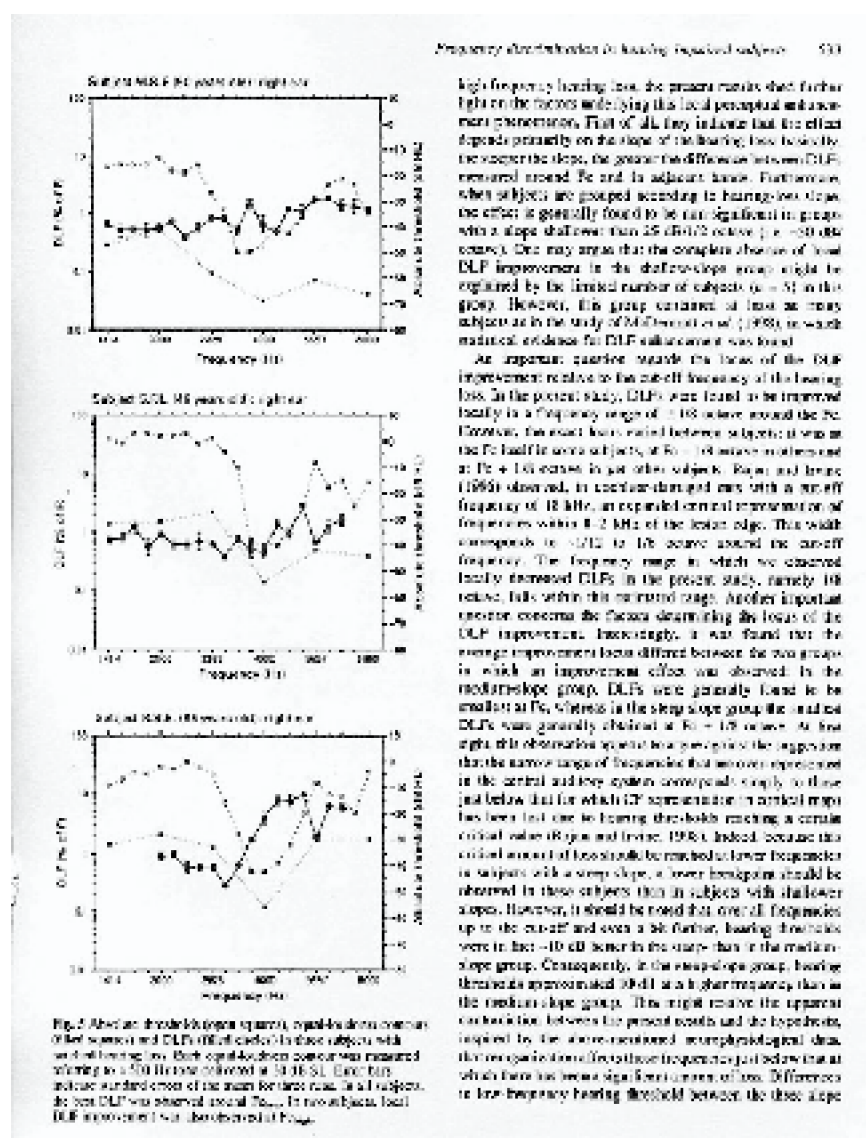
Figure 5 shows the absolute threshold and DLPs measured in three subjects with notched hearing loss. For these subjects, one-way ANOVA and Student-Newman-Keuls pairwise comparisons were used to test for the significance of local extrema in the DLP curve that could be observed across frequencies. Table 2 shows the estimated low (F_{low}) and high (F_{high}) cut-off frequencies and their relative hearing losses measured, respectively, between F_{low} and the point 1/2 octave above it and between F_{high} and the point 1/2 octave below it. In the first subject, the best DLP was found to occur at $F_{low} + 1/4$ octave and local minima in the DLP curve were observed at $F_{low} + 1/8$ octave, $F_{low} + 1/2$ octave and $F_{high} + 1/8$ octave; however, no significant difference between mean DLPs obtained at each of these frequencies and those obtained at the surrounding test frequencies could be demonstrated. In the second subject, the best DLP was found to occur at $F_{low} + 1/8$ octave and a local minimum in the DLP curve was also observed at F_{high} . Because of the very jagged DLP curve in this subject, no many local minima were identified within the intermediate frequency range to be related reliably to either the low or the high cut-off frequencies. ANOVA and Student-Newman-Keuls pairwise comparisons showed that the mean DLP was significantly smaller at $F_{low} + 1/8$ octave than at the adjacent lower ($P < 0.05$) and higher test frequencies ($P < 0.05$). The mean DLP was also significantly smaller at F_{high} than at the lower neighbouring test frequency ($P < 0.01$); however, it was not significantly smaller than that at the higher neighbouring frequency ($P = 0.09$). No significant differences were found for mean DLPs across frequencies between $F_{low} + 1/8$ octave and F_{high} . In the third subject, the best DLP was found to occur at $F_{low} + 1/8$ octave. Local minima were observed at $F_{low} + 1/4$ octave and F_{high} . The mean DLPs at $F_{low} + 1/8$ octave and at F_{high} were found to be significantly improved compared with those at both lower ($P < 0.001$) and higher neighbouring test frequencies ($P < 0.001$).

Discussion

The occurrence of local DLP enhancement

often depends essentially on hearing-loss slope

In addition to confirming the earlier finding by McDermott *et al.* (1998) of improved DLPs near the hearing-loss cut-off frequency in subjects with steeply sloping (≥40 dB/octave)



high-frequency hearing loss, the present results shed further light on the factors underlying this local perceptual enhancement phenomenon. First of all, they indicate that the effect depends primarily on the slope of the hearing loss, but not on the average slope, the greater the difference between DLFs measured around F_c and its adjacent bands. Furthermore, when subjects are grouped according to hearing-loss slope, the effect is generally found to be non-significant in groups with a slope shallower than 25 dB/dB octave (i.e. ± 0.0 dB octave). One may argue that the complete absence of local DLF improvement in the shallow-slope group might be explained by the limited number of subjects ($n = 5$) in this group. However, this group contained at least as many subjects as in the study of Møller *et al.* (1998), in which statistical evidence for DLF enhancement was found.

An important question remains the locus of the DLF improvement relative to the cutoff frequency of the hearing loss. In the present study, DLFs were found to be improved locally in a frequency range of ± 10 octave around the F_c . However, the exact locus varied between subjects: it was at the F_c itself in some subjects, at $F_c + 10$ octave in others and at $F_c + 10$ octave in yet other subjects. Rugg and Irvine (1983) observed, in cochlear damaged ears with a cutoff frequency of 10 kHz, an expanded critical improvement of frequencies within 0.2 kHz of the lesion edge. This width corresponds to ± 0.12 to 16 octave around the cutoff frequency. The frequency range in which we observed locally increased DLFs in the present study, namely 10 octave, falls within this measured range. Another important question concerns the factors determining the locus of the DLF improvement. Interestingly, it was found that the average improvement locus differed between the two groups in which an improvement effect was observed: in the moderate-slope group, DLFs were generally found to be smaller at F_c , whereas in the steep-slope group, the smallest DLFs were generally obtained at $F_c + 10$ octave. At first sight, this observation seems to support the suggestion that the narrow range of frequencies that is most represented in the central auditory system corresponds simply to those just below that for which CF representation in peripheral maps has been lost due to hearing thresholds reaching a certain critical value (Rugg and Irvine, 1983). Indeed, because this critical amount of loss should be reached at lower frequencies in subjects with a steep slope, a lower frequency should be observed in these subjects than in subjects with shallower slopes. However, it should be noted that overall frequencies up to the cutoff and even a bit further, hearing thresholds were in fact ± 10 dB lower in the steep than in the moderate-slope group. Consequently, in the steep-slope group, hearing thresholds approximated 20 dB at a higher frequency than in the moderate-slope group. This might resolve the apparent contradiction between the present results and the hypothesis, inspired by the above-mentioned neurophysiological data, that frequencies below those frequencies just below that at which there has been a significant amount of loss. Differences in low-frequency hearing threshold between the three slope

Table 1. Hearing loss characteristic of the subjects tested with modified hearing loss: low cut-off frequency (F_{low}) and high cut-off frequency (F_{high}), maximum amount of loss and hearing loss relative to F_{low} and F_{high} .

Subject	Test set	F_{low} (Hz)	F_{high} (Hz)	Maximum amount of loss (dB)	Loss relative to F_{low} at 1/2 octave above (dB)	Loss relative to F_{high} at 1/2 octave below (dB)
M.R.E.	Right	2540	6727	50	36	22
S.P.L.	Right	2628	5657	48	41	32
N.S.E.	Right	2528	5857	42	37	34

groups may also account for the generally better low-frequency DLFs found in the steep-slope group. At present, we have no satisfactory explanation for the fact that hearing thresholds were generally better at low frequencies in subjects with steeply sloping hearing loss than in subjects with mild-to-moderate, in the highest frequencies the hearing age-related decreases in low frequency hearing sensitivity (Gates and Fernald, 1990; Pearson et al., 1995), this difference might be related to the fact that subjects in the steep-slope group were, on average, 10 years younger than those in the medium-slope group and 8 years younger than those in the shallow-slope group.

Is there an effect of the extent of hearing loss?

While the audiograms of our steep-slope subjects are comparable to those of the subjects in the study of McDermott and colleagues with respect to slope, they differ substantially in cut-off frequency. Hearing loss cut-off frequencies varied between 1414 and 3354 Hz (mean 1951 Hz) in our steeply sloping group versus between 480 and 1420 Hz (mean 654 Hz) in the study of McDermott and colleagues. This difference has some implications for our understanding of the conditions necessary for cortical reorganization to occur. One widespread interpretation of the DLF enhancement found in a narrow range around 4000 Hz upon the neurophysiological finding in animals (Tjone et al., 2000) that the high hearing hearing-loss cut-off within narrow frequency range is over-represented on the primary auditory cortex's tonotopic map; these neurons are thus available for encoding frequencies falling in that range, and discrimination performance is correspondingly better. If this interpretation is correct, the enhancement effect should increase as the cut-off frequency goes lower, because the lower the cut-off frequency the larger is the cortical area that contains units having characteristic frequencies that are either above the edge or are the best frequencies at the edge. Thus, lower cut-offs should be statistically associated with greater over-representation of the narrow edge frequency range and greater DLF enhancement. Conversely, in subjects with relatively high cut-offs, improvements in frequency discrimination performance near the hearing-loss cut-off should be smaller. These predictions were not confirmed by the present results. First, DLF enhancement effects were observed even in subjects with high cut-off frequencies, and these effects were similar to those obtained in the subjects of McDermott

et al. (1998). Secondly, the amount of DLF improvement was not found to be correlated either to the hearing loss cut-off frequency or to the frequency range over which hearing thresholds exceeded 40 dB HL. The lack of relationship between DLF improvement and the frequency range of hearing loss may be due to the critical low value chosen here (45 dB HL) being too small for subjects with CFI within the loss range to be completely deprived of input. However, when critical loss values >15 dB HL were used, the estimated hearing-loss range marked zero in the increasing number of subjects as the critical low value was increased, thus, more and more asymptotic points fell on a vertical line, preventing observation of any significant correlation between the two variables. It could be argued that, if there had been more subjects with large amounts of hearing loss spanning frequency ranges of different widths, significant relationships between our 'amount of loss' index and DLF improvement might have been observed.

Is there an effect of the amount of hearing loss?

Neurophysiological data suggest that, for injury-induced primary auditory cortex reorganization to occur, there must be a critical set region in which damage is so comprehensive that there is no neural outflow from this region (Sajan and Irvine, 1990). Psychophysical data have not suggest that, at least in the 250–8000 Hz range, hearing losses larger than ~45 dB HL are likely to be associated with 'dead regions' in the cochlea (Moore et al., 2000). In most of our subjects (three out of six in the medium-slope group and five out of nine in the steep-slope group) the maximum hearing loss measured in the 250–8000 Hz range was <75 dB. Nevertheless, the results of Moore and Alexander (2001) leave open the possibility that, in some cases, dead cochlear regions are associated with even smaller hearing losses. Furthermore, the degree of correlation between the dead regions identified by psychophysical means and actual dead regions in the cochlea has not been investigated. Thus, the present results do not allow a clear conclusion regarding whether the presence of dead regions in the cochlea is a prerequisite for the occurrence of cortical reorganization.

In fact, the present results are equivalent regarding the influence of the amount of hearing loss on the occurrence of injury-induced cortical reorganization, as assumed from local

DLF enhancement. On the one hand, they provide some evidence for the notion that considerable hearing loss is required for local DLF enhancement effects near F_c to occur. In the shallow-slope group, in which no significant perceptual enhancement effect was generally observed, the maximum hearing loss measured within a 2-octave range around F_c was 54 dB HL (mean = 53 dB HL) in the medium-slope and 75 dB HL in the steep-slope groups, in which local DLF enhancement effects near F_c were observed. On the other hand, the present results provide some evidence against the notion that hearing thresholds have to be greatly elevated over a wide frequency range for a local DLF enhancement near F_c to appear. In subjects with notched audiograms, hearing loss was limited both in frequency and in intensity (<20 dB HL over the frequency range tested), indicative of local DLF improvement effects, and the present data suggest that hearing loss does not have to be very large and wide for central injury-induced reorganization to occur. In view of these contradictory findings regarding the influence of the amount of hearing loss on the occurrence of local DLF enhancement effects near the hearing loss cutoff, one may conclude that the overall amount of hearing loss is not a critical factor in the effect. Rather, it appears once again that the hearing-loss slope is the predominant factor, since the normal audiogram patients, in whom DLFs appeared to be locally improved near cutoff while hearing loss was limited but large (hearing-loss slopes with a loss relative to F_c of 33 dB/1/2 octave, on average),

Do local DLF improvements near the audiogram cut-off reflect central plasticity?

In the above discussion, following McDermott et al. (1998), we have interpreted the finding of improved DLFs near the audiogram cut-off in hearing-impaired subjects in terms of injury-induced central plasticity. The results of the present study are generally consistent with this interpretation. In particular, the fact that the effect is observed only in subjects whose hearing-loss slope is relatively steep is in agreement with earlier neurophysiology results reporting injury-induced central plasticity effects in animals with steep but not shallow or moderate hearing loss slopes (Rajan and Irvine, 1986; Rajan, 1988). Furthermore, the range of frequencies over which DLFs were found to be improved corresponds to that which neurophysiological data in animals indicate to be overrepresented following cochlear damage (Rajan and Irvine, 1988). Nevertheless, it is worth considering other possible interpretations. A first alternative interpretation, as pointed out by McDermott et al. (1998), is that the observed improvements in DLFs might reflect perceptual training. Indeed, in their study, as in the present, DLFs were measured around the hearing loss cutoff frequency. Assuming that frequency discrimination learning is to some extent frequency-specific, which remains uncertain for frequencies below 4–5 kHz (Bernay, 1983; Irvine et al., 2000), the longer sustained training effects observed *c. 10* near the audiogram cut-off frequency in both studies. This interpretation was ruled out by McDermott et al. (1998) because no significant learning was observed across sessions in the frequency discrimination task. It is worth noting that, similarly, the analysis of our DLF measurements did not reveal any net effect.

Another interpretation of the finding of locally improved DLFs near the hearing loss cut-off relates to the possibility that subjects' judgements in the frequency discrimination task were based not on pitch differences but on loudness differences between the tones. When tones are presented at a constant physical level, systematic changes in loudness are likely to occur with changes in frequency in subjects whose hearing thresholds and/or loudness function slopes differ across frequencies. In the present study, as in the work of McDermott et al. (1998), such systematic loudness changes were probably weakened by the use of randomized level stimulation together with noise stimuli levels falling along an equal-loudness contour in each subject. However, because the contours were determined only at intervals of 15 octaves, they may not have sufficiently taken into account the rapid changes in loudness with frequency that occur around the cut-off frequency. Furthermore, the 2 dB range of level co-modulation used in the present study, as well as that used by McDermott and colleagues (McDermott et al., 1998), may not have been enough to eliminate completely the loudness differences across frequencies, on average (Glick, 1988). Thus, it could be that loudness cues were still present in frequency regions where the slopes of the audiograms

Is there an effect of the pattern of hearing loss?

Our observation of minimum DLFs near cut-off frequencies in both notched and low-frequency hearing loss suggests that high-frequency hearing loss is not a necessary condition for injury-induced auditory reorganization to occur. Rajan and Irvine (1988) have reported the absence of reorganization in the primary auditory cortex of a rat with a low-frequency hearing loss. This may suggest that central reorganization does not occur in this type of loss. Our observation of a minimum DLF at hearing-loss cut-off frequency in our case of low-frequency hearing loss brings this view into question. However, it should be noted that the hearing loss in Rajan and Irvine's study was moderate and very limited (maximum ~30 dB). One may hypothesize that the hearing-loss slope in our case was sufficiently steep to result in cortical reorganization with perceptual consequences. The observation of a local DLF improvement effect in patients with notched audiograms is consistent with previous results from Kieper and Irvine (1989) in guinea-pigs with induced notched hearing loss, in which there was over-representation of both edge frequencies. The three subjects with such a hearing-loss pattern tested in this study appeared to show local DLF improvement near or at the lower edge of their hearing loss. In addition, two of them also appeared to show local improvement at the upper edge.

changed rapidly. The finding of local improvement in DLFs in subjects with steeply sloping audiograms but not in those with shallow sloping audiograms is consistent with this interpretation. The fact that thresholds were improved very locally near the cut-off frequency rather than over the whole range of high frequencies over which hearing thresholds fell rapidly may be explained by a trade-off between the steepness of the audiogram slope and the extent of the hearing loss. Would the former promoted an improvement in DLFs, the latter probably had a detrimental influence, as indicated by the fact that DLFs are in general abnormally elevated in hearing-impaired subjects.

Conclusion

The results obtained in this study confirm the notion that frequency discrimination performance is locally enhanced near the audiogram edge in subjects with high-frequency hearing loss. They suggest that this effect can be easily demonstrated only in subjects with steeply sloping audiograms. On the other hand, the effect does not appear to depend critically on the extent or shape of the hearing loss, as it can be observed in subjects with low-frequency as well as notched hearing losses. These findings, pointing to the steepness of the hearing loss as the most important factor of the local (DLF enhancement) effect, are consistent with an interpretation in terms of age-related neural auditory system plasticity. However, they also provide further support for an interpretation in terms of peripheral mechanisms, for instance, noise. Further study is required before these two interpretations can be ruled apart.

Note

In the context of this article, the expression dB HL refers to standard levels expressed relative to hearing thresholds measured in a population of 10 young subjects who had been found beforehand to have normal hearing (i.e. hearing thresholds between -10 and 20 dB HL) using standard (Telephonics TDH-45) headphones and a common (General Electric AC50) audiometer. These reference hearing thresholds were measured using exactly the same testing material and headphones as used with the subjects of the experiments. Test frequencies ranged between 155 and 8000 Hz in half-octave intervals; the reference values for intermediate frequencies were derived by linear interpolation.

Acknowledgements

The authors wish to thank Denise Jevins, Hugh McDermott and Brian Moore for constructive comments on an earlier version of this manuscript. This work was supported by research grants from CNRS, UCA Group, Brestois, Citron, Phonak and Siemens Audiologie.

References

- Brown L.J., Picard R., Age changes in pure tone hearing thresholds in a longitudinal study of normal adults aging. *J. Acoust. Soc. Am.* 1978, 63: 813-23.
- Dean D., Hall P.W. 3rd, Green D., Smith D.G., Perceptual consequences of peripheral hearing loss: do edge effects exist for a single continuous feature? *Hear Res.* 1998, 121: 98-108.
- Demany L., Perceptual learning in frequency discrimination. *J. Acoust. Soc. Am.* 1985, 78: 1118-20.
- Ellert T., Reeves G., Wackowski C., Radach R., Chen E. Increased cortical representation of the length of the left hand in stamp pliers. *Science* 1995, 271: 368-71.
- Hamacher D.E., Harris D.A., Brown W.G. Frequency discrimination of tones presented in filtered noise. *J. Acoust. Soc. Am.* 1989, 85: 1668-70.
- Gilbert C.D., Wiesel T.N. Receptive field dynamics in adult primary visual cortex. *Nature* 1989, 339: 150-2.
- Green D.M. *Profile analysis*. New York: Oxford University Press; 1992.
- Jevins D.M., Jevins E. Plasticity in the human auditory system. In: Møller G.A., Kiang SM, Kilgus C, Paul G, Coddington R, editors. *Advances in hearing research*. Singapore: World Scientific; 1997, p. 3-23.
- Leone G., Morita K., Kikuchi K., Smith D.G. Specificity of peripheral learning in a frequency discrimination task. *J. Acoust. Soc. Am.* 2000a, 108: 2367-8.
- Leone G., Raju R., McDermott H. Behavioural compensation in adult auditory cortex and experimental consequences. *Review, Hear Res* 2000b, 154: 288-99.
- Leone G., Rees T.F. The limits and boundaries of peripheral compensation: plasticity of periodic nonharmonic tones. *Science* 1999, 282: 1123-6.
- Gray B. Modality of sensory and motor maps in adult mammals. *Review, Anna Rev Neurosci* 1991, 14: 257-87.
- Shan H., Knudsen L.A., Chen Y.M., Leighton A.J., Polley E.H., Kuo N. Reorganization of retinotopic cortical maps in adult mammals after lesions of the retina. *Science* 1992, 258: 1503-06.
- Levitin B. Transformed up-down method in psychophysics. *J. Acoust. Soc. Am.* 1971, 49: 487-77.
- McDermott H., Leut M., Kowalski M.S., Jevins D.E. Auditory perception and frequency discrimination in subjects with steeply sloping hearing loss: possible correlates of neural plasticity. *J. Acoust. Soc. Am.* 1995, 98: 2164-25.
- Moore D.C. Frequency difference limens for short-duration tones. *J. Acoust. Soc. Am.* 1979, 64: 610-19.
- Moore D.C. An introduction to the psychology of hearing. 3rd ed. London: Academic Press; 1989.
- Moore D.C., Ahissar E. The use of psychophysical tuning curves to explore neural regions in the cochlea. *Hear Res* 1991, 25: 258-78.
- Moore D.C., Glasberg R.G. Mechanisms underlying the frequency discrimination of pulsed tones and the detection of frequency modulation. *J. Acoust. Soc. Am.* 1979, 66: 1722-32.

- Moore EC, Peters RW. Pitch discrimination and phase sensitivity in young and elderly subjects and its relationship to frequency selectivity. *J Acoust Soc Am* 1992; 91: 2381-93.
- Moore EC, Hise M, Vickers DA, Glasberg RB, Alcantara JL. A test for the diagnosis of dead regions in the cochlea. *Br J Audiol* 2000; 44: 205-16.
- Pascual-Leone A, Torres U. Plasticity of the sensorimotor cortex: representation of the reading finger in Braille readers. *Brain* 1993; 116: 39-52.
- Pearson JD, Merrell CH, Gordon-Salant S, Brant LJ, Møller EF, Klein LL, et al. Gender differences in a longitudinal study of age-associated hearing loss. *J Acoust Soc Am* 1995; 97: 1995-2005.
- Rajan R. Receptor organ damage causes loss of cortical surround inhibition without topographic map phenotype. *Nat Neurosci* 1998; 1: 138-43.
- Rajan R, Irvine DRF. Features of and boundary conditions for lesion-induced reorganization of adult auditory cortical maps. In: Selvi BF, Henderson D, Florio-Ruane C, editors. *Auditory system plasticity and reorganization*. New York: Thieme Medical; 1996, p. 224-37.
- Rajan R, Irvine DRF. Neuronal responses across cortical field A1 in plasticity induced by peripheral auditory organ damage. *Audiol Neurotol* 1998; 3: 123-44.
- Rajan R, Irvine DR, Wise LZ, Hall P. Effect of unilateral partial cochlear lesion in adult cats on the representation of isolated and unlesioned cochleas in primary auditory cortex. *J Comp Neurol* 1993; 338: 17-49.
- Ramachandran VS. Behavioral and magnetoencephalographic correlates of plasticity in the adult human brain. [Review]. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 10412-20.
- Ramachandran VS, Rogers Ramachandran D, Stewart M. Perceptual correlates of massive cortical reorganization. [Review]. *Science* 1992; 258: 1159-60.
- Ramachandran GH, Jenkins WN, Hradek GT, Merzenich MM. Progressive improvement in discriminative abilities in adult owl monkeys performing a narrow frequency discrimination task. *J Neurophysiol* 1992a; 67: 1015-30.
- Ramachandran GH, Merzenich MM, Jenkins WN, Caicedo RA, Datta HR. Topographic reorganization of the hand representation in cortical area 3B of owl monkeys trained in a frequency-discrimination task. *J Neurophysiol* 1992b; 67: 1931-56.
- Ramachandran GH, Scheinman CE, Merzenich MM. Plasticity in the frequency representation of primary auditory cortex following discrimination training in adult owl monkeys. *J Neurosci* 1993; 13: 87-103.
- Robertson D, Irvine DR. Plasticity of frequency organization in auditory cortex of guinea pigs with partial unilateral deafness. *J Comp Neurol* 1988; 282: 456-71.
- Rise JE, Brugge JE, Anderson DJ, Hind JE. Patterns of activity in single auditory nerve fibers of the squirrel monkey. In: Reuck ANS, Knight J, editors. *Hearing mechanisms in vertebrates*. London: Churchill; 1968, p. 144-37.
- Schweder ME, Garraghy PE, Kass H. Neuroplasticity of the adult primate auditory cortex following cochlear hearing loss. *Ann J Otol* 1993; 14: 252-5.
- Sugar A, Müller MM, Elbert T, Rockswold B, Pantev C, Taub E. Change in perception in Braille readers. *Nature* 1998a; 391: 134-5.
- Sugar A, Müller MM, Elbert T, Rockswold B, Pantev C, Taub E. Perceptual correlates of changes in cortical representation of fingers in blind multifinger Braille readers. *J Neurosci* 1998b; 18: 4417-23.
- Turner CW, Nelson DA. Frequency discrimination in regions of normal and impaired sensitivity. *J Speech Hear Res* 1982; 25: 34-41.
- Willott EF, Aitkin LM, McFadden SL. Plasticity of auditory cortex associated with sensorimotor hearing loss in adult C57BL/6J mice. *J Comp Neurol* 1993; 328: 402-11.
- Zwicker E. Modeling and psychological evaluation as consequences of the ear's frequency analysis. In: Plomp R, Steeneken HG, editors. *Frequency analysis and pitch perception in hearing*. London: Sponoff; 1990, p. 376-94.

Received July 2, 2001; Revised October 1, 2001; Accepted October 3, 2001

Etude n°2 “ Enhanced frequency discrimination performance near the hearing loss cutoff: a consequence of central auditory plasticity induced by cochlear damages”

Hung Thai-Van¹, Christophe Micheyl^{1,3}, Brian C.J. Moore³, Lionel Collet^{1,2}

Soumis

Le but de cette seconde étude a été d'approfondir les mécanismes sous-jacents à l'amélioration des performances de discrimination fréquentielle autour de Fc (“ effet Fc ”). Pour ce faire, nous avons testé 5 autres sujets en modifiant sensiblement notre protocole

en vertu de la loi du droit d'auteur.

expérimental. Dans l'étude n°1, nous n'étions pas certains, malgré les précautions précises, d'avoir éliminé complètement les indices de sonie lors de la tâche de discrimination fréquentielle. En effet, les courbes d'isosonie étaient déterminées avec une précision de seulement $\frac{1}{2}$ octave et ne rendaient donc pas compte des changements abrupts de la sensation de sonie susceptibles d'intervenir autour de F_c . Il est probable que la randomisation d'intensité de ± 3 dB ait été insuffisante pour neutraliser ces variations (Green, 1988). Dans l'étude n°2, la précision de la procédure d'égalisation de sonie était de $\frac{1}{8}$ d'octave et le niveau de randomisation d'intensité pour la procédure de mesure des DLFs de ± 6 dB.

Une autre question restée en suspens concernait les conditions nécessaires à l'observation de l' " effet F_c ". De récents travaux, publiés après le traitement de nos 1ères données, ont rapporté que les fortes pentes de perte auditive sont fréquemment associées à la présence de régions mortes cochléaires (Moore et coll., 2000 ; Moore, 2001). Dans l'étude n°2, une recherche systématique de régions mortes cochléaires a été effectuée en augmentant la précision du test développé par Moore et collègues (2000) de $\frac{1}{2}$ à $\frac{1}{4}$ d'octave.

Enfin, l'origine périphérique ou centrale de l' " effet F_c " a été discuté.

**Enhanced frequency discrimination performance near the hearing loss cutoff:
A consequence of central auditory plasticity induced by cochlear damage?**

Hung Thai-Van^{1,2}, Christophe Micheyl^{1,2}, Brian G.J. Moore³, Lionel Collet^{1,2}

1- CNRS UMR 5080, Laboratoire « Neurosciences et Systèmes Sensoriels », CNRS GDR 2213 « Prothèses auditives », Université Claude Bernard Lyon I, Lyon, France.

2- Service d'Audiologie et d'Explorations Orlolaires, Hôpital Edouard Herriot, Lyon, France.

3- Department of Experimental Psychology, University of Cambridge, Cambridge, England.

SUMMARY

Patients with steeply sloping hearing losses of cochlear origin exhibit enhanced difference limits for frequency (DLFs) near the cutoff frequency of their hearing-loss (F_c). This effect has been related to observations in deafened animals of an F_c over-representation in the primary auditory cortex. The present work aims at eliminating other possible, peripheral, causes: loudness cues and spontaneous otoacoustic emissions (SOAEs). In our patients, the DLF enhancement effect was still observed when loudness cues were absent. No SOAEs were observed in the vicinity of F_c . This supports the hypothesis that the DLF enhancement observed is due to injury-induced cortex reorganization. Further studies are required to confirm our finding that cochlear dead regions were systematically associated with the DLF enhancement effect.

INTRODUCTION

A crucial feature of sensory systems is that receptor surfaces are represented topographically ('mapped') in the central nervous system. Over the last two decades, an increasing number of experimental studies have demonstrated that the organization of these sensory maps is not fixed after development, but retains a large degree of plasticity, even in adulthood. Dramatic alterations in sensory maps at the cortical and subcortical levels have been observed following peripheral lesions that affected restricted portions of sensory receptor surfaces: rather than becoming silent, neurones deprived from peripheral input become responsive to stimuli applied onto peripheral regions of the receptor surfaces, to which they formerly did not respond. A striking illustration of this phenomenon is provided by results of Jones and Pons (1980), which show that, after upper limb amputation in monkeys, neurones in the somatosensory cortex that initially responded specifically to the severed limb are activated by stimuli applied to the face. Since the face is represented next to the upper arm in the somatosensory cortex, this observation can be explained by re-routing of neural inputs between neighbouring cortical regions: it can also be described, metaphorically, as the 'invasion' of one cortical territory by another. Analogous neural reorganization phenomena have been observed in the primary visual cortex following focal retinal lesions: units deprived of peripheral input start responding to stimulation of neighbouring retinal sites (Kaas et al., 1990; Kaas, 1991; Gilbert and Wiesel, 1992). Similarly, in the auditory modality, cochlear lesions affecting a restricted portion of the cochlea have been shown to affect dramatically the tonotopic functional organization of the primary auditory cortex and key neurones that are deprived from direct cochlear inputs due to the lesion all become responsive to cochlear sites at which significant input is still present (Robinson and Irvine, 1985; Rajan et al., 1993; Schreiner et al., 1993; Irvine and Rajan, 1995).

An important question relates to the perceptual consequences, if any, of injury-related neural plasticity. Since neural sensory maps are assumed to play an important role in the processing of sensory information, changes in these maps should induce changes at the perceptual level. One possible effect is a distortion, leading to illusory sensations or perceptions. This can be understood by considering that, whilst neurones in primary sensory cortices adapt to peripheral lesions by deriving their inputs from adjacent regions of the receptor surface, these neurones may however continue to represent the original peripheral region on other parts of the cortex. In other words, neurones located in non-primary cortical areas, to which the reorganized primary sensory cortex is connected, send

information, may not be aware of that the information which they receive is in fact derived from a different peripheral region than was the case before the lesion. Therefore, stimuli applied onto intact parts of the receptor surface may be mistakenly attributed to stimulation of the lesioned region. Clinical data in human amputees spectacularly support this hypothesis. It has indeed been known for more than a century that amputees often experientially visit sensations that originate, apparently, in their amputated limb (Ramachandran et al., 1992; Ramachandran, 1993; Flor et al., 1993; Kwech et al., 1995, 1998). These sensations are known as "phantom limb" sensations. Furthermore, it has been shown that stimulation of the amputation stump, or even the face, could elicit sensations that are perceptually related to the amputated limb (Ramachandran, 1996). These perceptual phenomena can be explained in the light of results like those of Jones and Flor (1998), which indicate that after amputation of the upper limb, neurones in the primary somatosensory cortex that formerly responded specifically to this limb start to respond to stimuli applied to the face. Similarly, in the visual modality, neural plasticity induced by restricted retinal lesions might explain the perceptual filling-in of visual scotomas (Zellner, 1998). In the auditory modality, analogous early-induced reorganization might be responsible for the occurrence of phantom auditory sensations, known as tinnitus (Nitzan et al., in press).

Besides illusory or distorted sensations, another possible perceptual consequence of the injury-induced reorganization of sensory maps relates to fact that this reorganization results in the over-representation of certain portions of the receptor surface. This fact has been strikingly demonstrated in the primary auditory cortex, where, following mechanical lesions of the basal turn of the cochlea, most of the neurons deprived of their usual peripheral inputs, had best frequencies (BFs) corresponding the hearing loss (HL) cutoff or "edge" frequency. As a result, the hearing loss cutoff frequency was over-represented at the cortical level. In some cases, half or more of the whole surface of the primary auditory cortex was occupied by neurones having a BF corresponding to this frequency.

The results of electrophysiological and behavioral studies conducted by Recanzone et al. (1992a,b,c, 1993) in monkeys indicate that the ability to discriminate stimuli evoking a restricted portion of a sensory receptor surface is related to the size of the primary cortical area devoted to the representation of that portion. For instance, Recanzone et al. (1992) found that thresholds for the discrimination of two successive sounds differing slightly in frequency were correlated to the size of the area devoted to the representation of those frequencies in the primary auditory cortex. They

showed that animals who had repeatedly practiced the frequency discrimination task around a specific nominal frequency exhibited an enlarged cortical representation of the trained frequency region, as compared to that of untrained frequencies. If the size of the primary auditory cortex area devoted to the representation of a given frequency range is related to perceptual discrimination performance in that same frequency range, then discrimination performance should be enhanced at the hearing loss cutoff frequency, which is over-represented in the primary auditory cortex as a result of injury-induced plasticity.

Three previous studies have examined in detail whether discrimination abilities were enhanced near the HL edge in patients with hearing loss of cochlear origin (Suss et al., 1998; McDermott et al., 1998; Thai-Van et al., 2002). In the same two studies, difference limens for frequency (DLFs) were found to be significantly enhanced at or near the HL cutoff frequency in patients with steeply sloping, high-frequency hearing loss. Although this finding is consistent with an interpretation in terms of injury-induced plasticity, it can more parsimoniously be explained in terms of peripheral mechanisms. For instance, the finding of enhanced DLFs in patients with steeply sloping loss, but not in patients with more gradual hearing loss, can be explained by the fact that, in the former, a given increase in stimulus frequency above the hearing loss cutoff produced a larger difference in loudness than in the latter. The authors of the cited studies took certain methodological precautions to control for this. In particular, they measured equal loudness contours (ELCs) in each of their subjects prior to the frequency discrimination task, and adjusted the nominal level of the tones used in this task, so that their average loudness would remain approximately constant. Furthermore, they randomized the actual levels of the tones over a certain range around their adjusted nominal level. These two precautions were intended to prevent subjects from relying on loudness cues in the frequency discrimination task. However, as acknowledged by the authors themselves, the relative coarseness of the ELC procedures (which were performed in 10 decibel notches), and the relatively small level randomization range (± 3 decibels SPL) prevented them from confidently ruling out loudness cues. Consequently, no conclusive evidence could be provided against the hypothesis that the DLF enhancement near the hearing loss edge is due to the use of loudness cues.

The present study examines the two sides of two possible peripheral mechanisms that might contribute to the DLF enhancement effect for frequencies near the HL onset in patients with hearing loss of cochlear origin. Firstly, more stringent methodological constraints were employed in this study

than in previous studies, to ensure that the patients would not rely on loudness cues in the frequency discrimination task; specifically, DLFs were measured using much finer frequency steps (1/8 oct) than in previous studies (½ oct), and stimulus level was randomized over a larger range (+/- 6 dB, instead of +/- 3 dB). We reasoned that if enhanced DLFs were still observed near the hearing loss cutoff with such stringent methodological constraints, we could safely conclude that the effect is not explained by loudness cues. Secondly, the patients were screened for spontaneous otoacoustic emissions (SOAEs) because these emissions, which are generated inside the cochlea (Kemp, 1979), may interact with external tones of neighboring frequencies and provide additional cues for frequency discrimination. Recent experimental results indicate that, in normal-hearing subjects, DLFs can be locally enhanced in the vicinity of SOAEs (Morand et al., in press). Although SOAEs presumably originate in the spontaneous activity of the cochlear outer hair cells (OHCs), which are in general adversely affected by cochlear damage (Moulin et al., 1991), they may be generated in regions of the cochlea where functional OHCs are bordered by lesioned OHCs (Powers et al., 1993); therefore, they might be observed near the cutoff frequency of steeply-sloping hearing losses. Finally, we assessed the presence of cochlear dead regions in all the patients. Cochlear dead regions are defined as regions of the cochlea where there are no surviving inner hair cells (IHCs) and/or primary afferent auditory nerve fibers, so that no information can be transmitted to higher auditory structures. Cochlear dead regions cannot be reliably identified on the basis of traditional audiometric tests, but can be assessed non-invasively in human patients using a specific perceptual test devised by Moore et al. (2000), the threshold-equalizing noise (TEN) test. The rationale for applying this test to the patients of the present study is that the presence of such dead regions is, according to the results of certain neurophysiological studies (Rajan and Irvine, 1968), a necessary condition for the occurrence of injury-induced plasticity in the central auditory system. Previous studies of the enhancement of DLFs near the hearing loss edge have not used any test to confirm the presence of dead regions.

RESULTS

Table 1. Patient data

Code name	Age at time of testing (years)	Test ear	Etiology of deafness	F ₀ (Hz)	Hearing loss slope (dB/octave)
P.D.U.	49	Right	Presbycusis	1257	32
M.F.L.	50	Left	Acute hearing loss	855	38
B.G.O.	68	Left	Otitotoxicity (otramycol)	1109	42
J.M.O.	54	Right	Occupational noise exposure	1297	49
L.P.A.	50	Left	Presbycusis	2181	68

Five subjects with hearing loss at high frequencies took part in this study. The patients' age and audiological characteristics (etiology of deafness, hearing loss cutoff frequency, and hearing loss slope in the test ear) are summarized in Table 1. Following Thai-Van et al. (2002), subjects were tested in the ear in which the hearing-loss slope was steeper, even if only slightly. Also, the hearing loss cutoff frequency (F_0) was estimated for each patient as the highest test frequency above the audiogram edge (identified by visual inspection) at which the measured absolute threshold was within 5 dB of the best absolute threshold. F_0 varied between 855 and 2181 Hz across patients. The hearing-loss slope, measured as the difference in absolute threshold at the hearing loss cutoff frequency and one octave above that frequency, varied between 32 and 68 dB/oct.

Figure 1.

Absolute thresholds (filled squares), EMG (open squares), and DCFs (filled circles) measured at intervals of 1/3 octave. Absolute thresholds are expressed in dB HL. Data (not reported) for standard errors of the means across three DCF runs.

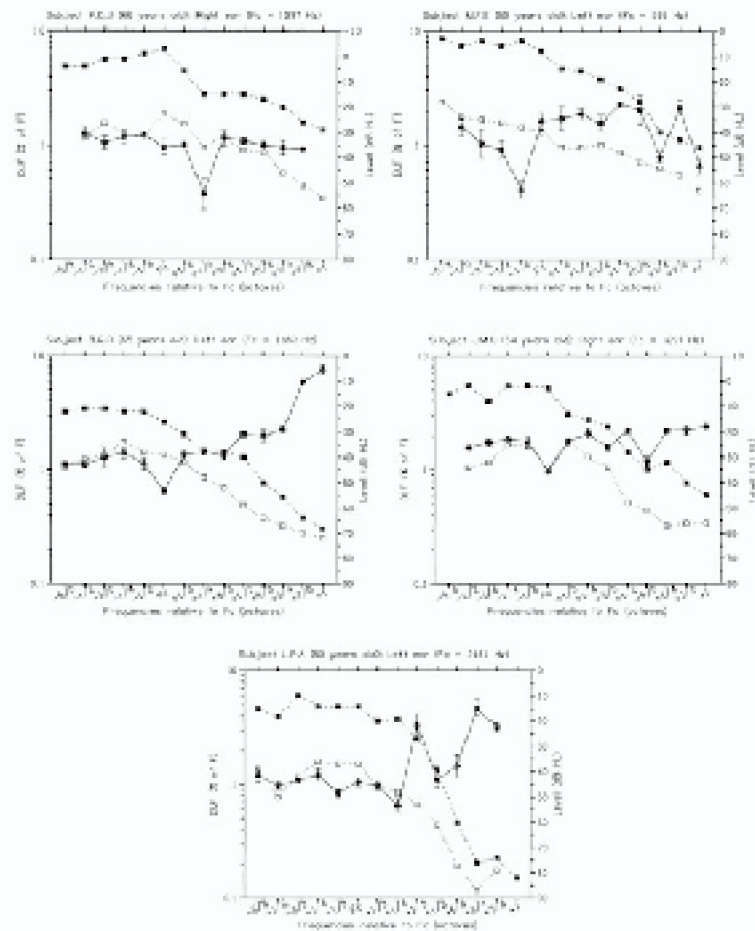


Table II. Results of statistical comparisons between DUFs across frequencies.

Subjects	Results of one-way ANOVA looking for differences in DUFs across all test frequencies	Frequencies at which DUFs were found to be significantly smaller than at adjacent frequencies	Outcomes of t-test comparing DUF at the considered frequency with the DUF measured at the adjacent lower frequency	Outcomes of t-test comparing DUF at the considered frequency with the DUF measured at the adjacent higher frequency
P.O.B.	$F(11,25) = 5.1$ $p < 0.001$	Fc+1/4 octave	$p < 0.05$	$p < 0.05$
M.F.B.	$F(12,25) = 8.02$ $p < 0.001$	Fc+1/6 octave Fc+1/8 octave	$p < 0.05$ $p < 0.05$	$p < 0.005$ $p < 0.05$
R.G.O.	$F(13,26) = 43.87$ $p < 0.001$	Fc	$p < 0.01$	$p < 0.005$
J.M.O.	$F(12,26) = 13.77$ $p < 0.001$	Fc Fc+3/8 octave Fc+5/8 octave	$p < 0.005$ $p < 0.05$ $p < 0.005$	$p < 0.005$ $p < 0.05$ $p < 0.001$
L.P.A.	$F(12,25) = 15.06$ $p < 0.001$	Fc+1/6 octave Fc+1/8 octave	NS $p < 0.05$	$p < 0.005$ NS

Figure 1 shows the absolute thresholds (filled squares), equal loudness contours (open squares), and DUFs (filled circles) for each patient. In all five patients, DUFs were found to reach a minimum at or near (i.e. no more than 1/8 of an octave away from) Fc. In some of the patients, in addition to the absolute minimum in DUFs at or around the Fc, local minima in the DUF curves were observed above Fc. Such minima were observed at Fc+3/8 and Fc+5/8 octaves in patient J.M.O., at Fc+1/4 octave in patient M.F.B., at Fc+1/2 octave in patient L.P.A. One-way ANOVA and Student Newman-Keuls

pairwise comparisons were used to test for the significance of local DLF improvements. Statistically significant differences are summarized in Table II. In all patients, a significant local improvement in DLFs was observed at or near $(-1/8$ or $+1/4$ oct) F_0 . In three of the patients, a second local DLF improvement was found well above $(+1/2, +3/4, \text{ or } +5/8$ oct) F_0 .

Table III summarizes the results of otoacoustic emission recordings. Reproducible transiently evoked otoacoustic emissions (TEOAEs) could be obtained in 3 out of the 5 patients. The TEOE spectra are shown in Figure 2. It can be seen that most of the components in these spectra ranged from 500 to 3000 Hz. None of the 5 patients was found to have SOAEOs. Therefore, it can be concluded that the local DLF enhancement observed in the patients was not caused by external tones interacting with SIAEs.

Table II. Outcome of otoacoustic emissions recordings. + indicates presence of otoacoustic emissions; - indicates absence of otoacoustic emissions.

Subjects	TEOEs	SOAEOs
P.D.U.	+	-
M.F.E.	-	-
B.G.O.	+	-
J.M.O.	+	-
L.P.A.	-	-

Figure 2.

TOAC spectra (open circles/triangles) obtained using the Oxygraph-1000 system. Black bars represent the noise floor.

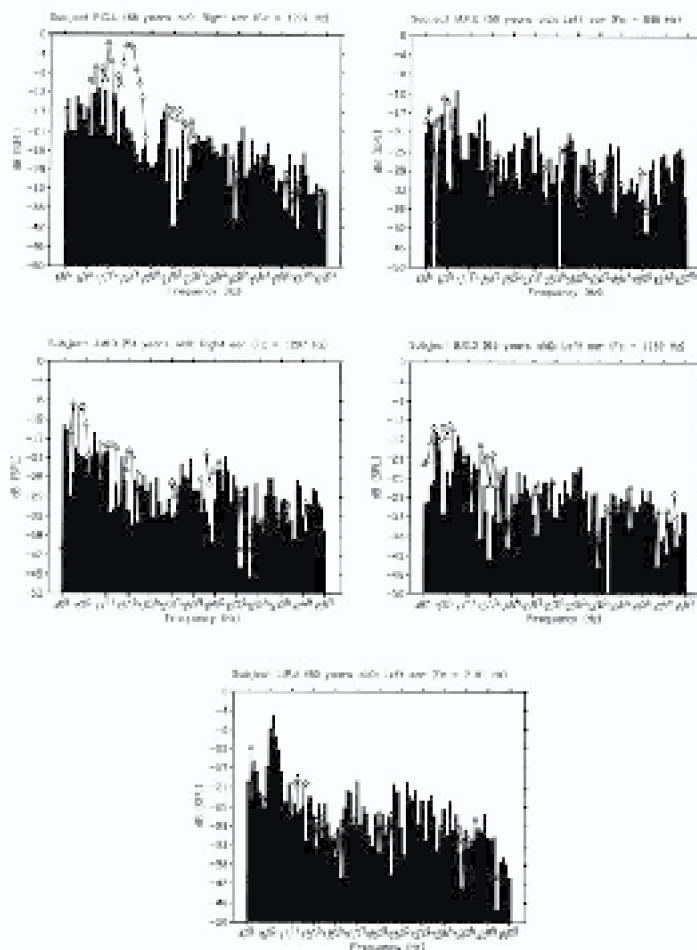


Figure 2

Comparison of regions estimated using the TFS test. The open circles show absolute thresholds measured manually using the frequency-modulated method (Sugawara and Watanabe, 1979). An over-inverted triangle indicates that the 1000 Hz threshold was too high to be measured. The filled erect triangles show not used frequency measured in the presence of the TFS. The asterisks show the level of the TFS. Some levels are in dB SPL; the noise level is expressed in dB SPL (FPL). All frequencies between 100 and 1024 Hz, in case of a octave, were tested. However, the TFS was not applied when the absolute threshold was higher than 40 dB SPL. Dotted regions, corresponding to frequencies of 1 kHz, but a tested threshold was at least 10 dB above both the absolute threshold and the TFS level per 4 Hz, are indicated by hatched areas.

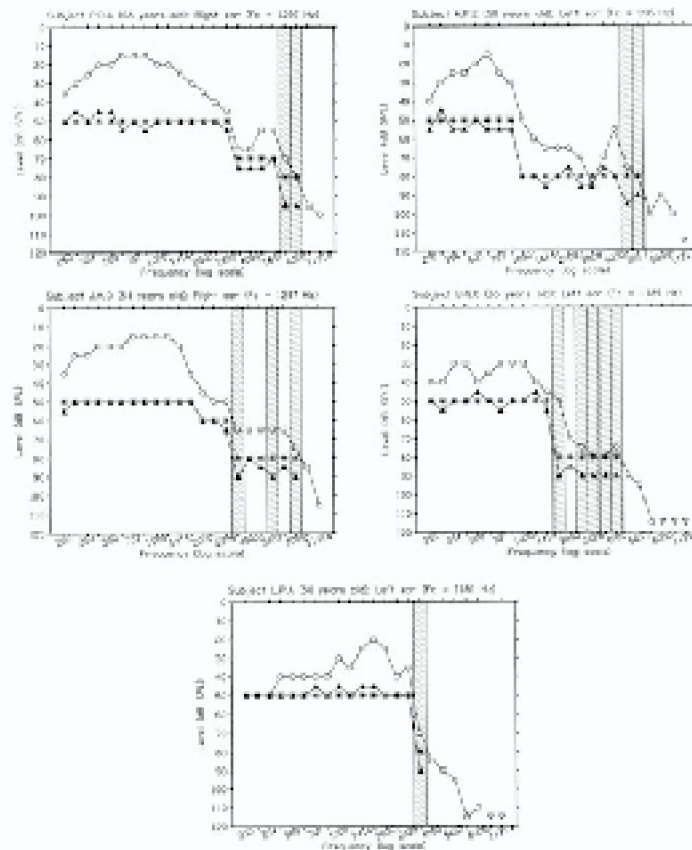


Figure 3 shows the results of the TEN-test. Absolute thresholds are represented by open circles and masked thresholds by filled circles (Fig. 3). The asterisks show the level of the TEN used at each test frequency. The hatched bars correspond to frequencies at which the masked threshold was at least 10 dB above the absolute threshold and above the level of the TEN. As can be seen, dead regions were identified in all the patients. In three of the subjects, the dead regions occupied frequency regions situated well above (i.e. at least 1 octave) f_{HL} . In the other two patients, dead regions were found fairly close to the hearing loss edge frequency (i.e. 50 octaves above f_{HL} in patient L.P.A. and 10 octaves above f_{HL} in patient B.G.O.). In these two patients, DLFs were available for some of the frequencies corresponding to dead regions (as shown by the hatched areas in Figure 3). It was found that at frequencies corresponding to dead regions, DLFs were substantially elevated (up to 8%) as compared to those measured at frequencies where no dead regions were present. This effect is, however, as in the three patients who had no dead region in the frequency range over which frequency discrimination performance was measured, DLFs remained lower than about 2-3% at all the tested frequencies even though the hearing loss measured at some of these frequencies was comparable to that at which elevated DLFs were observed in the patients with dead regions close to f_{HL} .

DISCUSSION

The results obtained, showing that DLFs are locally enhanced in the vicinity of the hearing loss cutoff frequency in patients with sensorineural hearing loss, are in general agreement with the findings of McDermott *et al.* (1989), as well as the more recent results of Thai Van *et al.* (2002). One important advantage of the present study over previous ones is that, owing to the use of finer frequency steps for the assessment of ELGs (i.e. 1/3 oct. instead of 1/2 oct. in earlier studies) and the larger range of level stimuli used for the measurement of DLFs (a lowest of 6 dB in earlier studies), it provides convincing evidence against an exaggeration of the effect in terms of loudness bias. The present results demonstrate that the DLF enhancement effect is robust and occurs when subjects cannot reliably detect differences in loudness between the test tones in order to perform the discrimination task. Indeed, even assuming a hearing loss slope of 20 dB/oct. – which is higher than

the largest slope measured in this study, i.e. 88 dB/oct., - the difference in absolute threshold between two tones separated by roughly 1% - the largest test OUF measured in this study - was around 1 dB, well below the 12 dB range of level having used here. Therefore, it can safely be concluded that the enhanced OUFs measured near F₀ in the present study cannot be accounted for by differences in loudness between the test tones.

As mentioned in the Introduction, another possible aspect of cochlear functioning that might explain the enhanced OUFs near F₀ relates to the existence of SOAEs, which may interact (comp) with external tones, and provide additional cues for their discrimination. This hypothesis is made more plausible by recent results showing that OUFs can be significantly enhanced in the vicinity of SOAEs, at least in subjects with normal hearing (Morina et al., in press). The present results, showing that none of the patients had SOAEs, indicate that the local enhancement in OUF observed in these subjects is not due to an interaction between external tones and SOAEs.

By ruling out both an interpretation in terms of loudness cues and an interpretation in terms of SOAEs, the present results do not support explanations of the OUF enhancement effect in terms of peripheral mechanisms. On the other hand, the present results are consistent with the hypothesis that the OUF enhancement effect is related to injury-induced neural plasticity in the central auditory system. Experimental studies in animals indicate that for injury-induced central auditory plasticity to occur there must be 'a cochlear region in which damage is so comprehensive that there is no neural outflow from this region' (Rajan and Irvine, 1998). The present results, which indicate that all the patients who took part in this study had cochlear dead regions, suggest that in humans, like in animals, total deprivation of peripheral input may be a necessary condition for injury-induced central reorganization to occur. It is interesting to note that the dead regions were not necessarily close to F₀ and to the frequency at which OUFs were found to be enhanced; in some cases, like in patients P.D.U. and M.F.E., the dead regions were located several octaves above F₀. This lack of systematic relationship between the location of the dead regions and that at which OUF were enhanced may at first sight appear as an argument against an underlying linkage between the two phenomena. However, the results of some of the animal studies cited above indicate that, when the region of complete damage is adjacent to a region where damage is more gradual, the frequency that is over-represented at the central level is not one at which the damage is profound, but rather, one at which absolute thresholds are only slightly elevated (Rajan and Irvine, 1998). This observation in animal is consistent with our observation in

humans, of enhanced DLFs near Fc at frequencies for which absolute thresholds were only slightly elevated, even though dead regions were in some cases found only at much higher frequencies. Another interesting aspect of the present results is that for these patients, local minima in the DLFs were observed not only near Fc, but also at frequencies where absolute thresholds changed rapidly. This observation suggests that, when there is more than one breakpoint in the audiogram, there can be more than one frequency that gets over-represented centrally in the auditory system. This effect needs replication and further study before its significance can be assessed. Finally, it should be pointed out that there are some data in the neurophysiological literature to suggest that injury-induced reorganization can occur even in cases of progressive hearing loss, where the elevation in thresholds at high frequencies remains limited (Wit et al., 1990). The results obtained by Tsai-Wen et al. (2002) suggest that, in human subjects, relatively steep hearing losses are a necessary condition for the occurrence of significant enhancement in DLFs near Fc.

In conclusion, the results obtained in this study indicate that the enhancement in DLF which is observed near the audiogram edge in patients with hearing loss can be explained neither by the use of loudness cues, nor by SQAEs interacting with the lost tones for frequencies near Fc. Overall, this rules out two of the main possible interpretations of the DLF enhancement effect in terms of peripheral mechanisms. On the other hand, the present results are consistent with an interpretation in terms of injury-induced reorganization of tonotopic maps in the central nervous auditory system, leading to an over-representation of Fc. The finding of cochlear dead regions in all the five patients who took part in this study, in all of whom DLFs were also found to be significantly enhanced near Fc, is consistent with earlier data in animals indicating that complete removal of peripheral output from certain cochlear sites is necessary for the occurrence of injury-induced central auditory reorganization. However, future studies involving larger subject samples are required in order to obtain further information on this point.

EXPERIMENTAL PROCEDURES

Psychophysical procedures

Subjects were tested individually in a double-walled sound-attenuating booth. All stimuli were delivered binaurally via Sennheiser HD 545 headphones and consisted of pulsed pure tones with a 20-ms rise/fall time and a 300-ms plateau. Customized software, running on an IBM-compatible computer, was used to control the stimuli and to collect each subject's responses. We used a Turtle Beach Systems Pro-Series Digital Audio sound card (version 1.0.10), with a sampling rate of 44.1 kHz. Subjects were tested during three sessions with an overall duration of approximately 12 hours, including rest periods. The three sessions took place within the same week.

Absolute hearing threshold measurement

The first phase of the experiment involved measurement of absolute hearing thresholds. The stimulus frequencies were distributed between 250 Hz and 4000 Hz in half-octave intervals. Frequency intervals were reduced to one eighth of an octave near the beginning of the audiogram slope, so that f_0 could be estimated more precisely. At least 18 frequencies, spaced at intervals of one eighth of an octave, were tested in the vicinity of f_0 , the lowest being set 5/8 or 1/2 octave below f_0 and the highest 2/8 or one octave above. Absolute thresholds were measured using a 1-interval, 'yes/no' procedure in which the subject's task was to indicate whether he/she had perceived a tone. Following a one-down one-up adaptive tracking rule, the stimulus level, initially set at 80 dB HL, was decreased after a 'yes' response and increased after a 'no' response. With this rule, thresholds converged to the 50% correct response point on the psychometric function (Levitt, 1971). The level was varied in 0.25 steps until the 4th reversal in level direction, and in 2.0 dB steps thereafter. The procedure stopped after a total of 8 reversals. The absolute threshold was computed as the arithmetic mean of the levels at the last four reversals. Two threshold estimates were obtained for each frequency; the absolute thresholds shown in the Results section correspond to the average of these two estimates. The various frequencies were tested in random order. It took an hour and a half to measure the absolute thresholds for 25 different frequencies in each subject.

Equal loudness contour measurement

The second phase of the experiment involved measurement of the ELC. The ELC was measured using as a reference a 600-m tone 50 dB above the hearing threshold of the subject (30 dB SL), i.e. at a comfortable level. Each subject had to determine the intensity level of various comparison tones which created the same loudness sensation as did the reference tone. Comparison tones were distributed between 600 Hz and 6500 Hz. In order to take into account the rapid changes in loudness with frequency that may occur, comparison tones were spaced at intervals of one eighth of an octave in the vicinity of 600 Hz. Loudness matches were performed using an adaptive two interval, two alternative procedure with a two-down two-up forcing rule. On each trial two successive observation intervals were presented, separated by a 300-m silent gap. One interval contained a 600-Hz reference tone with a fixed 50-dB SL level, and the other contained a comparison tone of variable level. The two tones were presented in random order, with an equal probability of either one coming first. The subject was asked to indicate in which interval the tone was louder. The level of the comparison tone, which was initially set at random ± 10 dB below or 10 dB above that of the reference tone, was decreased when it was judged louder than the reference on two consecutive trials, and increased when it was judged less loud on two consecutive trials. 5-dB steps were used until the 2nd level reversal and 1-dB steps thereafter. The arithmetic mean of the levels at the last four reversals was computed. The order of testing was determined by random selection from among the set of frequencies spaced 1/8 oct apart in the audiogram. For each tested frequency, the test was the average of two runs. The overall ELC measurement took about 3 h to complete per subject.

Frequency discrimination procedure

Finally, DLFs for pure tones were measured. All frequencies for which absolute threshold and equal-loudness values had previously been determined were tested. Methodological precautions were taken to prevent subjects basing their judgments in the DLF task on frequency-related changes in loudness rather than on changes in pitch. Firstly, stimuli were calibrated at a constant loudness level independently of frequency, using each subject's previously obtained ELC. Levels for frequencies between those tested in the loudness matching procedure were calculated by linear interpolation. Secondly, to prevent subjects from exploiting any residual loudness differences as the frequency changed in the DLF procedure, the level of each stimulus was varied in each trial by a random value

selected from a uniform distribution ranging between -6 and +6 dB. Each subject performed an test OUP training with a small number of runs, with feedback provided at the end of each trial in the form of a green light coming on after each correct response and a red one after each incorrect response; responses were not collected from these training runs. The OUPs were measured using a three-interval, two alternative forced-choice procedure with a two-down one-up decision rule. In each trial, two of three successive observation intervals contained pure tones of a reference frequency; the remaining interval, which had a 60% chance of coming second and a 40% chance of coming third, contained a pure tone of variable frequency which was always higher than the reference. The intervals were separated by 500ms silent gaps. The subject's task was to identify the interval that contained the higher tone. The difference between the reference and the variable frequencies was initially set to 20% of the reference. After two consecutive correct responses, the difference in frequency was decreased; it was increased after each incorrect response. Ten reversals were obtained in each run. The frequency difference was varied by a factor of 2 until the fourth reversal occurred and by a factor of 1.41 thereafter. After each run, the geometric mean frequency at the last six reversals was computed. The order of testing was determined by random selection from among the set of frequencies spaced one eighth of an octave apart, for which the absolute hearing threshold and the equal-loudness contour had been previously measured. Three runs were collected at each of these test frequencies. The overall mean was taken as the geometric mean of these three. The overall OUP task lasted about 4 hours per subject.

Cochlear dead regions

Cochlear dead regions were assessed using the TRF test (covered by Moore et al., 2000). This requires the measurement of detection thresholds for pure tones in quiet and in the presence of a TCH masker designed, as indicated by its name, so as to produce consistent masked thresholds across frequencies in normal-hearing listeners. The absolute and masked thresholds were measured from 250 to 1000 Hz in 1/3-oct intervals. The level of the noise was set to 80 dB SPL/ERB if the absolute threshold at the test frequency was smaller than 20 dB SPL; if the threshold was larger, the noise level was increased to 20, 30, or 40 dB SPL/ERB, so that the noise was always audible, unless the absolute threshold was larger than 80 dB SPL – in which case the TRF test was no longer applicable.

and the result undetermined $\pm$. Following Moore et al. (2000), frequencies at which the masked threshold was at least 10 dB above both the absolute threshold and the TEN level per equivalent rectangular bandwidth (ERB) were taken as corresponding to dead regions.

Otoacoustic emission recordings

Otoacoustic emissions were recorded in a soundproof room using the GGDynamics L008 system. The probe, comprising a transducer and a microphone, was fitted to the external auditory meatus with a foam rubber tip. Long latency TOAEs were elicited by 80- μ s clicks of 57 $\pm$ 3 dB SPL_{pe} (peak equivalent sound pressure level). Stimulus artifact was eliminated by excluding the first 2.5 ms of the response. The click rate was 12.5 Hz, and the post-stimulus analysis time was 80 ms, divided into four equal bins. Averaging was over 200 responses, with a 500-6000 Hz pass band. The response spectrum was analyzed with a 50-Hz resolution. Each ear was tested twice in order to demonstrate reproducibility of any given peak identified in the measured spectra.

The SOAEs were assessed using the SOAE search facility of the L008 software. The procedure took advantage of the possibility of recording long latency TOAEs synchronized by the stimulus. SOAEs were defined as present when synchronized TOAEs were present more than 60 ms after the click stimulus, and were at least 3 dB above the noise floor. The equivalence between long latency TOAEs and SOAEs has been shown previously (Wible and Collet, 1994). Further details about SOAE recording and processing methods may be found in Moulin (2002a, b).

Acknowledgments

The study was approved by the local ethics committee (Hospices Civils de Lyon, France). Written informed consent was obtained, in accordance with the Declaration of Helsinki. The authors are grateful to Kamel Adjout and Jean-François Vézian (Laboratoire Van & Entendre, Grande Pharmacie Lyonnaise, Lyon, France) for their help in testing cochlear dead regions. This work was supported by research grants from CNRS, CEA Group, Entendre, Oticon, Phonak, and Siemens Audiologie.

REFERENCES

- Guss, E., Hall, J.W., II, Grose, J.H., and Haidy, D.R. (1998). Perceptual consequences of peripheral hearing loss: do edge effects exist for abrupt cochlear lesions? *Hear. Res.*, 135, 93-108.
- Hu, H., Ebner, T., Knecht, S., Watanabe, G., Panley, C., Birsbaumer, M., Lottig, W., and Taub, E. (1999). Phantom limb pain as a perceptual correlate of cortical reorganization following amputation. *Nature* 395, 482-484.
- Gilbert, C.D. (1986). Adult cortical dynamics. *Physiol. Rev.* 70, 467-485.
- Gilbert, C.D., and Wiesel, T.N. (1982). Receptive field dynamics in adult primary visual cortex. *Nature*, 299, 160-162.
- Hughson, W., and Westlake, H. (1944). Manual for program outline for rehabilitation of warl casualties both military and civilian. *Trans. Am. Acad. Otolaryngol. Otolaryngol. Suppl.* 48, 1-15.
- Ivry, D.R., and Repp, R. (1995). Plasticity in the mature auditory system. In *Advances in Hearing Research*, G.A. Manley, B.M. Klump, G. Kopp, G. Fiedt, H. Dederghaus, eds. (Singapore: World Scientific), pp. 5-23.
- Jones, E.G., and Peters, T.P. (1993). Thalamic and brainstem contributions to large-scale plasticity of primate somatosensory cortex. *Science* 262, 1121-1126.
- Koss, J.H. (1991). Plasticity of sensory and motor maps in adult mammals. *Annu. Rev. Neurosci.* 14, 107-167.
- Koss, J.H., Krulitzer, L.A., Chino, Y.M., Langdon, A.L., Polley, E.H., and Blah, N. (1990). Reorganization of retinotopic cortical maps in adult mammals after lesions of the retina. *Science* 249, 229-231.
- Kemp, D.T. (1979). Stimulated acoustic emissions from within the human auditory system. *J. Acoust. Soc. Am.* 64, 1326-1331.
- Knecht, S., Hemminger, H., Ebner, T., Hu, H., Hübner, G., Panley, C., and Taub, E. (1999). Reorganizational and perceptual changes after amputation. *Brain* 122, 1212-1219.

- Kreft, S., Hammings, Helling, G. H., Elbert, T., Flor, H., Parth, G., and Taub, E. (1995). Plasticity of plasticity? Changes in the pattern of peripheral correlates of reorganization after amputation. *Brain* 118, 717-734.
- Levitt, H. (1971). Transformed up-down methods in psychocooustics. *J. Acoust. Soc. Am.* 49, 467-477.
- McDermott, H.J., Sachs, M., Kornblum, M.S., and Irvine, D.R.F. (1990). Loudness perception and frequency discrimination in subjects with slowly sloping hearing loss: possible correlates of neural plasticity. *J. Acoust. Soc. Am.* 109, 3314-3323.
- Moore, B.C.J., Haas, M., Vickers, D.A., Glasberg, B.R., and Alcantara, J.L. (2003). A test for the diagnosis of dead regions in the cochlea. *Br. J. Audiol.* 34, 209-224.
- Moulin, A. (2000a). Influence of primary frequency ratio on distortion product otoacoustic emissions amplitude. I. Inter-subject variability and consequences on the DPOAE-prom. *J. Acoust. Soc. Am.* 107, 1460-1470.
- Moulin, A. (2000b). Influence of primary frequency ratio on distortion product otoacoustic emissions amplitude. II. Interrelations between multicomponent DPOAEs, time-locked OAEs, and spontaneous OAEs. *J. Acoust. Soc. Am.* 107, 1471-1485.
- Moulin, A., Collet, L., Dell, D., and Merzen, A. (1991). Spontaneous otoacoustic emissions and sensorineural hearing loss. *Acta Otolaryngol.* 111, 625-641.
- Norcia, A., Michalski, G., Dumont, J.D., Chery-Croze, S., and Collet, L. Perceptual correlates of neural plasticity related to spontaneous otoacoustic emissions? *Hebr. Res.* in press.
- Powers, M.L., Sakl, R.J., Wang, J., Spang, V., and Chu, G.K. (1995). Elevation of auditory thresholds by spontaneous cochlear oscillations. *Nature* 375, 585-587.
- Rajan, R., and Irvine, D.R.F. (1996). Neuronal responses across cortical field A1 in plasticity induced by peripheral auditory organ damage. *Austral. Neurosci. J.* 123-144.
- Rajan, R., Irvine, D.R.F., Wae, L.Z., and Hill, P. (1993). Effect of unilateral partial cochlear lesions on adult cats on the representation of lesioned and unlesioned cochleas in primary auditory cortex. *J. Comp. Neurol.* 328, 17-39.
- Ramachandran, V.S. (1993). Behavioral and magnetoencephalographic correlates of massive cortical reorganization. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90, 10413-10420.

Ramachandran, V.G., Rogers-Ramachandran, D., and Stewart, M. (1992). Perceptual correlates of massive cortical reorganization. *Science*, 258, 1159-1160.

Reederson, G.H., Merzenich, M.M., and Jenkins, W.M. (1989). Frequency discrimination training mapping a restricted skin surface results in an enlargement of a cutaneous response zone in cortical area 3a. *J. Neurophysiol.*, 62, 1037-1070.

Reederson, G.H., Merzenich, M.M., and Schwint, C.F. (1988). Changes in the distributed temporal response properties of SI cortical neurons reflect improvements in performance on a temporally based tactile discrimination task. *J. Neurophysiol.*, 60, 1671-1688.

Reederson, G. H., Schreiner, C. E., and Merzenich, M. M. (1989). Plasticity in the frequency representation of primary auditory cortex following discrimination training in adult owl monkeys. *J. Neurosci.*, 9, 87-108.

Reederson, G.H., Merzenich, M.M., Jenkins, W.M., Stryker, K.A., and Olsson, H.F. (1982). Topographic reorganization of the hand representation in cortical area 3b owl monkeys trained in a frequency discrimination task. *J. Neurophysiol.*, 67, 1031-1050.

Reberstein, D., and Irvine, D.R.F. (1989). Plasticity of frequency organization in auditory cortex of guinea pigs with partial unilateral deafness. *J. Comp. Neurol.*, 287, 465-471.

Schwartz, H. K., Carraghy, P.L., and Koss, J.H. (1988). Neuroplasticity of the adult primate auditory cortex following cortical hearing loss. *Ann. N.Y. Acad.*, 54, 282-289.

Thi-Mien, H., McKay, C., Norris, A., and Collet, L. (2008). Local improvement in auditory frequency discrimination is associated with hearing loss depth in subjects with cochlear damage. *Brain*, 125, 524-537.

Wada, J., and Collet, L. (1994). Can synchronized stochastic oscillations really be attributed to SOAEP? *Hear. Res.*, 80, 143-145.

Wheeler, J.H., Zatorre, R.J., and Belin, P.A. (1990). Plasticity of auditory cortex associated with sensorineural hearing loss in adult C57BL/6J mice. *J. Comp. Neurol.*, 308, 400-411.

Footnote

In the context of this article, the expression «dB HL» refers to stimulus levels expressed relative to hearing thresholds measured in a population of 20 young subjects with no evident hearing loss.

have normal hearing (i.e. hearing thresholds comprised between -10 and 10 dB 'HL') using standard (Telephonics TDH 49) headphones and a common (InterAcoustics AC30) audiometer. Those reference hearing thresholds were measured using exactly the same testing material and headphones as used with the subjects of the experiments. Test frequencies ranged between 125 and 8000 Hz in half-octave intervals; the reference values for intermediate frequencies were derived using linear interpolation.

Etude n°3 “ Electrophysiological findings in two bilateral cochlear implant cases: Does the duration of deafness affect electrically evoked auditory brainstem responses?”

H. Thai Van, S. Gallégo, E. Truy, E. Veuillet, L. Collet.

Accepté le 27/09/2001 dans “Annals of Otology, Rhinology, & Laryngology”

Dans cette étude de cas, nous avons abordé les conséquences de la plasticité auditive de privation à partir de mesures électrophysiologiques. Ces mesures ont consisté à enregistrer les PEE du tronc cérébral chez des patients sourds profonds ayant reçu le système d'implantation cochléaire bilatérale “ Digisonic Convex” (Laboratoires MXM). Ce système est constitué de deux faisceaux d'électrodes placés dans chaque scala tympani lors du même temps opératoire et commandés par un unique récepteur positionné sur un côté. Il permet une stimulation électrique des voies auditives comparable à une stimulation acoustique binaurale diotique. Nous avons essayé d'objectiver les effets délétères de la privation sensorielle en suivant 2 patients avec des $\square$ tS très asymétriques entre les 2 oreilles (différence de 39 ans pour le 1er sujet et de 10 ans pour le 2nd). L'hypothèse était que les effets de la privation auditive sur les PEE seraient davantage marqués pour l'oreille ayant le $\square$ tS le plus important.

Les mesures des PEE ont montré chez les 2 patients, testés 2 fois à intervalle de 3 mois, un allongement de la latence de l'onde V du côté ayant le plus long $\square$ tS. Chez un patient, les mesures ont également mis en évidence un défaut de reproductibilité de l'onde III du côté ayant subi la plus longue privation auditive.

Les différences inter-aurales observées peuvent s'expliquer par une détérioration de la transmission neurale du côté de l'oreille avec le plus long $\square$ tS et/ou par une compensation de l'autre côté.

**ELECTROPHYSIOLOGICAL FINDINGS IN TWO BILATERAL COCHLEAR IMPLANT
CASES: DOES THE DURATION OF DEAFNESS AFFECT ELECTRICALLY EVOKED
AUDITORY BRAINSTEM RESPONSES?**

Hung Thai-Van^{1,2}, Stéphane Collège³, Eric Truy^{1,4}, Evdyma Voutier³, Lionel Collet^{3,4}

1- UMR-CNRS 5020, Université Claude Bernard, Lyon, France.

2- Service d'Audiologie et d'Explorations Otoacoustales

Hôpital Edouard Bellet, Lyon, France.

3- MCM Laboratory, Valaurie, France

4- Service ORL, Hôpital Edouard Bellet, Lyon, France.

ABSTRACT

Bilateral cochlear implantation provides an interesting model for *in vivo* study of the effect of long-term profound deafness on neural transmission. We present electrophysiological observations on two patients implanted with the MCM Binaural Digsonic Convex system. This uncommon design consists of two electrodes arrays placed bilaterally into the scala tympani and controlled by a single speech processor. In both patients, the duration of deafness before cochlear implantation clearly differed from one ear to the other. Electrically evoked auditory brainstem responses (EABRs) were measured. EABRs from the ear with the longer deafness duration showed a lengthening of wave V latency. In one patient, recordings from this ear also showed a lack of reproducibility of wave III. The data suggest that neural responsiveness in the peripheral and intermediate auditory pathways is adversely affected by deafness duration. Poor EABRs on one ear possibly results from the total duration of deafness in this ear and/or compensation by the other ear.

KEY WORDS – bilateral cochlear implant, electrically evoked auditory brainstem responses, deafness duration

INTRODUCTION

To our best knowledge, electrically evoked auditory brainstem response (EABR) in bilateral implantation has so far only been reported in a patient equipped with the internal cochlear implant (wearing a device with a percutaneous plug) and who had undergone two-step surgery.¹ Recently, we had the opportunity to study EABR in two patients equipped with the bilateral Digisonic Convex cochlear implant (MM Laboratories, Valaurie, France). In this design, two electrode arrays are placed bilaterally into the scala tympani during a single surgical session and are controlled by a single receiver placed on one side. As a result, such a device provides electrical stimulation similar to electric bilateral acoustic stimulation. In both of the cases reported here, the duration of deafness (Δt) clearly differed from one ear to the other, prior to the implantation procedure. Thus, it provides an opportunity to investigate the influence of Δt on EABR.

MATERIAL AND METHODS

Bilateral Digisonic Convex cochlear implant

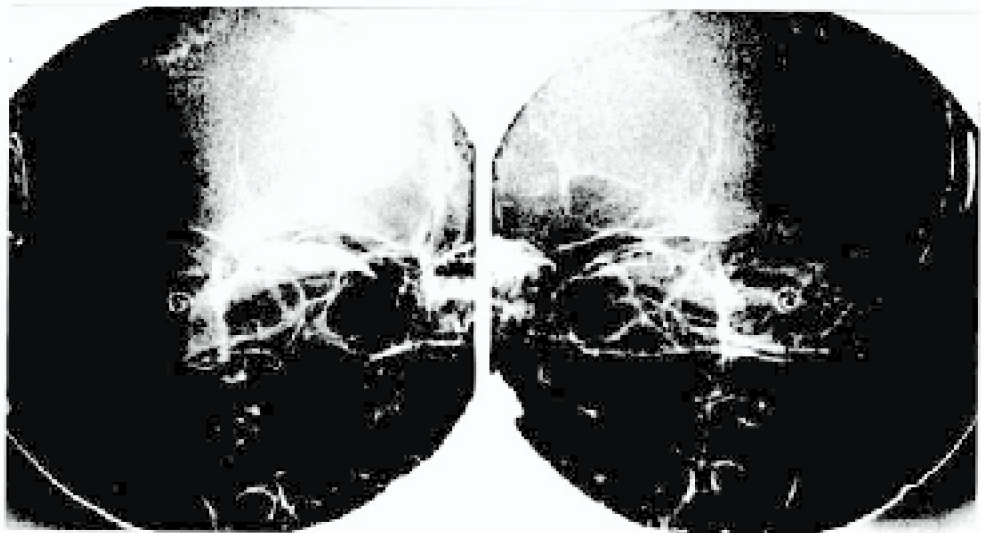
The MM Bilateral Digisonic Convex is a multi-electrode transcutaneous cochlear implant. The implanted part of the device consists of a single coil receiver and 16 (or 15 mm diameter electrodes (numbered 1 to 16). The electrodes are shared between two arrays, one for each ear. Electrodes 1 and 2 are the most basal, and electrodes 14 and 15 are the most apical. The odd-numbered electrodes (1, 3, 5, 7, 9, 11, 13 and 15) are distributed in the right array and the even-numbered electrodes (2, 4, 6, 8, 10, 12 and 14) in the left one. The whole system is driven by one single speech processor, which allows both sides to be activated simultaneously. On each side, the stimulation mode used is the "common ground" mode in which one electrode at a time is activated, all the others being grounded.

Both patients underwent bilateral one-step surgery, with full insertion of electrode arrays into the scala tympani. The insertion was symmetrical (Fig. 1). At 8 months after surgery, each one had fully active electrode arrays on both sides.

3

Figure 1

Radiological images showing, in subject 1, the symmetrically placed electrode arrays in the scala tympani (vertical arrows). The receiver is positioned on the right side (horizontal arrow).



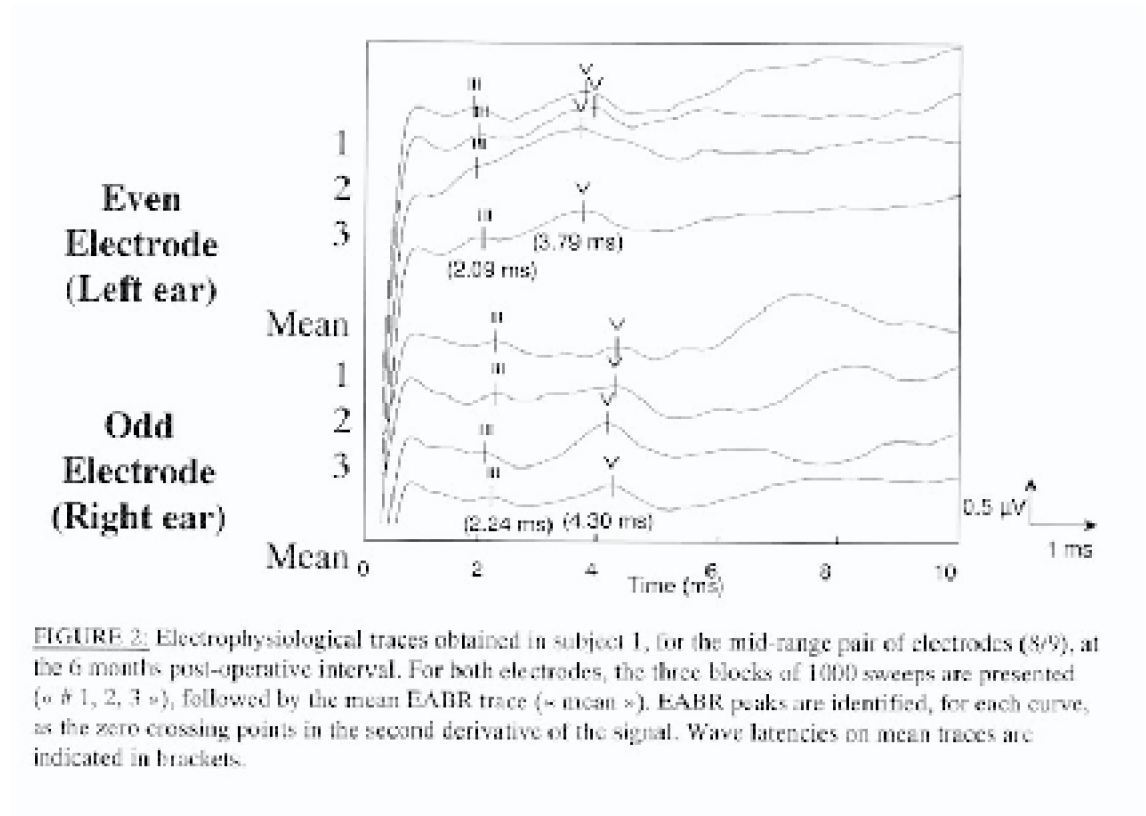
EABR recordings

EABRs were recorded between a positive Ag-AgCl electrode centrally placed on the forehead, and a negative one positioned under the chin. A further electrode attached to the forehead served as ground.³⁰

Electrical stimuli were generated using the manufacturer's stimulus device (Digital m system, VSM Laboratories, Houston) connected to a computer via a serial port. This system also triggered the evoked-potential measurement device (Dantec system, A/Da-Med, Bonedux, France). In both subjects, EABRs were measured in response to stimuli in three bilateral pairs of electrodes: one basal pair (B3), one mid-range pair (M3), and one rostral pair (R3). A pair consisted of electrodes positioned symmetrically, with in one cochlea. For each pair of electrodes, a comparison was made between EABRs obtained from either side.

The programming software used arbitrary rather than pulse-duration units to represent stimulus levels. EABRs were obtained for each tested electrode using a stimulation level corresponding to 70% of the dynamic range defined during the implant fitting session. The stimulation rate was set at 54 Hz.

Responses were filtered with a 1.6 to 1800 Hz analog band pass filter and the amplifier sensitivity set to 100 μ V. An analysis time of 10 milliseconds was used with a sampling rate of 25 kHz. For each tested electrode, the initial averaging process involved 1000 sweeps. To verify the reproducibility of the EABR peaks obtained, three averages of 1000 sweeps were collected per stimulus configuration. The three blocks were then summed and averaged, providing the mean trace. The wave latencies were determined using an algorithm based on the detection of peaks and inflection points in the first derivative of the signal. According to this algorithm, adapted from Galinet *et al.*,⁴ detection of zero crossings in the second derivative of the averaged potentials can be used to identify waves III and V in EABR recordings. Wave latencies measured from mean traces were used for comparison between ears. Fig. 2 shows typical EABR recordings obtained using this method. Further details about the EABR recording and processing methods may be found in previous articles by our team.^{3,32}



CASE REPORTS

Case 1. A 52 year-old man had developed progressive degenerative hearing loss resulting in profound right-sided deafness when he was 12 years old. His left-side hearing began to fail when he was a young adult. At the age of 45 years, the deterioration in his hearing function led to a severe left-sided deafness and he lost the ability to communicate at conversational levels. He was consequently fitted with left-ear amplification. The left auditory performance continued to deteriorate afterwards, especially during the year which lead up to bilateral implantation, resulting in bilateral profound deafness (Fig. 3). Thus, the duration of profound deafness, Δt_0 , could be estimated at 40 years for the right ear and at 1 year for the left.

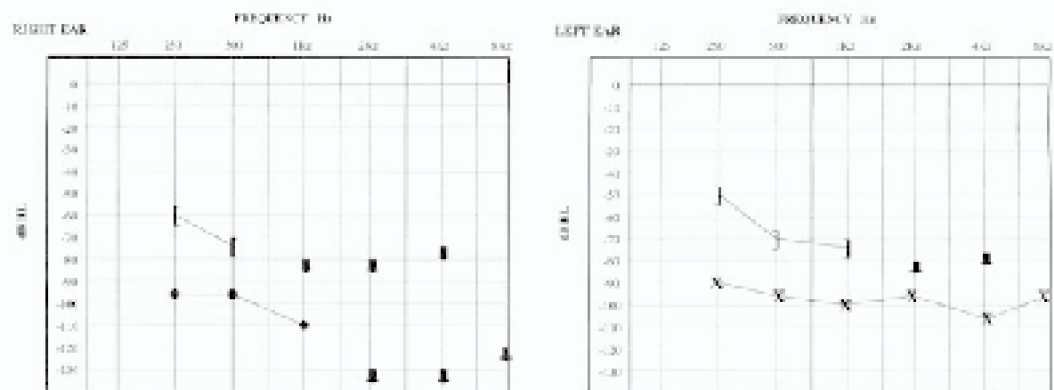


FIGURE 3: Subject 2's pure-tone audiogram, obtained one month prior to bilateral implantation.

EABRs were recorded at 3 and 6 months after surgery. Measurements from electrodes with symmetric intra-cochlear locations (2/3, 8/9, and 12/13) were paired. Fig. 4 shows the patient's EABRs obtained 3 months after surgery, in apical, mid-range and basal pairs. Each curve represents the result of filtering and summing three blocks of 1000 sweeps. The upper curve corresponds to EABRs elicited from the left ear, which had experienced shorter Δt_0 . The lower curve corresponds to recordings from the right ear.

Waves III and V could easily be identified for each pair of electrodes. Measurements made 6 months post-operatively revealed similar patterns for the three pairs.

Table 1 contains EABR wave III and V latencies obtained in case 1, with mean values and standard deviations. Inter-aural shift in wave latencies was computed for each bilateral pair of electrodes. Comparison between right- and left-side electrodes showed no noticeable difference in wave III latency but a remarkable difference in wave V latency. Whatever the pair of tested electrodes and the test time, wave V was delayed in the ear with the greater Δt_0 .

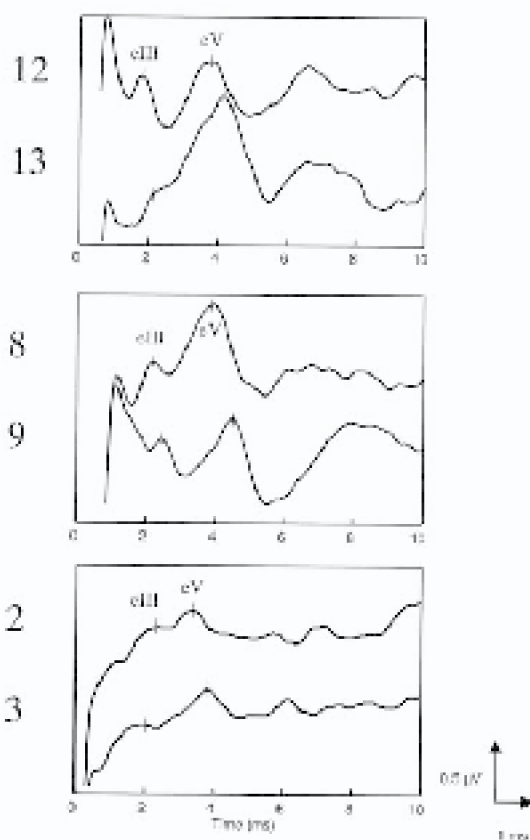


FIGURE 4

EABRs obtained in subject 1 at the post-operative interval of 3 months, for the tested apical (12/13), mid-range (8/9) and basal (2/3) electrodes. For each pair of electrodes, the upper curve corresponds to recordings from the ear with the shorter deafness duration.

Table 1

EABR wave latencies (ms) in subject 1

Pair of tested electrodes	Interval of testing	Odd electrode		Even electrode		Inter-aural shift in wave latencies (ms)	
		UII	LV	UII	LV	dUII	dLV
Apical	3 ms	2.17	4.17	1.98	3.90	0.19	0.26
Apical	6 ms	1.88	4.75	2.05	4.21	-0.17	0.44
Mid-range	3 ms	2.38	4.51	2.20	3.96	0.07	0.54
Mid-range	6 ms	2.24	4.30	2.09	3.79	0.14	0.50
Basal	3 ms	2.00	3.99	2.31	3.56	-0.22	0.44
Basal	6 ms	2.35	4.15	2.27	3.72	0.07	0.42
Mean (standard deviation)		2.16(0.18)	4.31(0.28)	2.17(0.14)	3.83(0.28)	0.01(0.17)	0.44(0.09)

Case 2. A 35 year-old man had been operated on for a left cholesteatoma at the age of 6 years. His left-side hearing was moderately impaired at that time. He became profoundly deaf on the right side when he was 10 years old, as a result of meningitis (Fig. 5). When he was 15 years old, a decision was made to correct his moderate left-sided hearing loss with a conventional hearing aid. In 1984, he suddenly lost his residual left hearing function. At the time of surgery, he had been profoundly deaf on the right side for 25 years, and on the left side for 15 years.

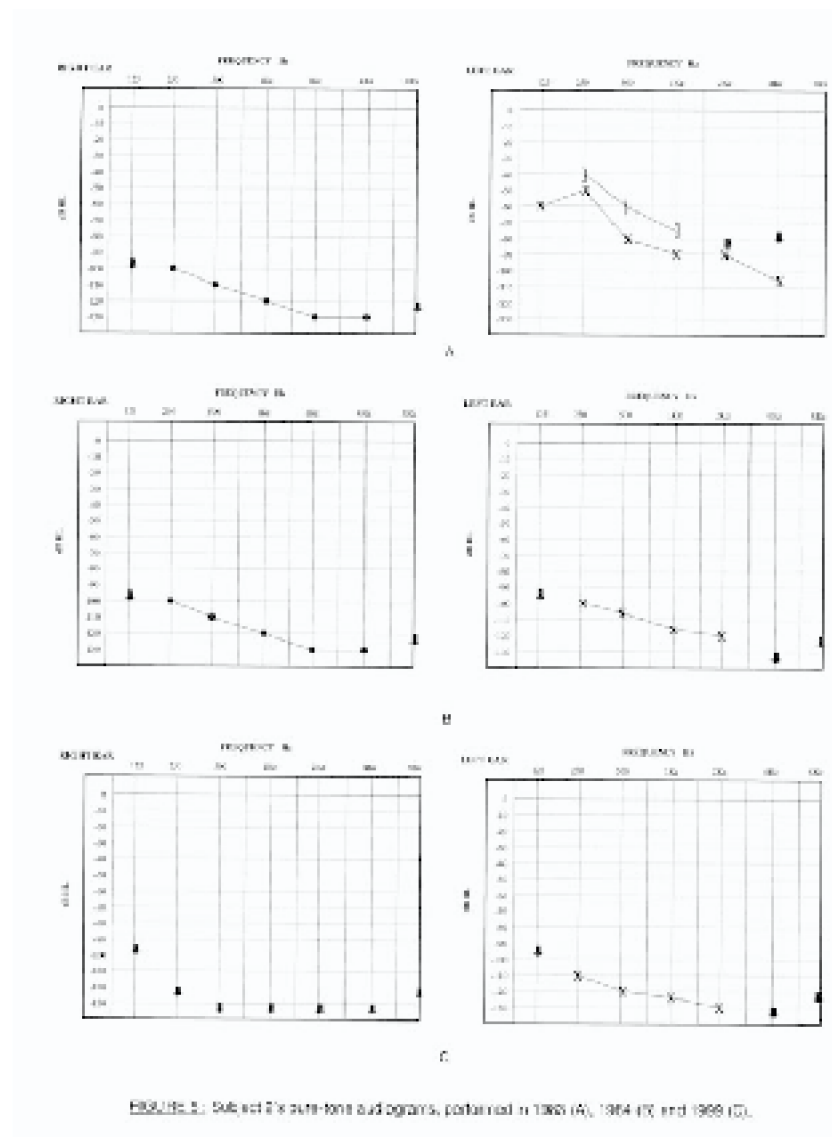


FIGURE 2. Subject 2's pure-tone audiograms, obtained in 1982 (A), 1984 (B) and 1988 (C).

The electrophysiological measurements were performed at 6 and 9 months after surgery.

At both testing times, reproducible evoked potentials could be elicited in pairs 8/9 and 12/13, but not in pair 2/3. Fig. 6 shows EABRs obtained in the apical and mid-range pairs at the post-operative interval of 9 months, the upper curve corresponding to the even electrode (left ear) and the lower to the odd one (right ear). There was no abnormality in EABR wave-shape when testing the even electrodes. Results were quite different for the odd ones, located on the side with the longer Δt_0 . Here, wave V could also be identified. However, there was a lack of reproducibility of wave III when testing electrode 13 at 6 months after surgery, and when testing electrode 9 at 6 and 9 months.

Wave latencies are presented in Table 2, with the corresponding inter-aural shift in wave V latencies. The wave V latency was prolonged in all tests in the ear where Δt_0 was greater.

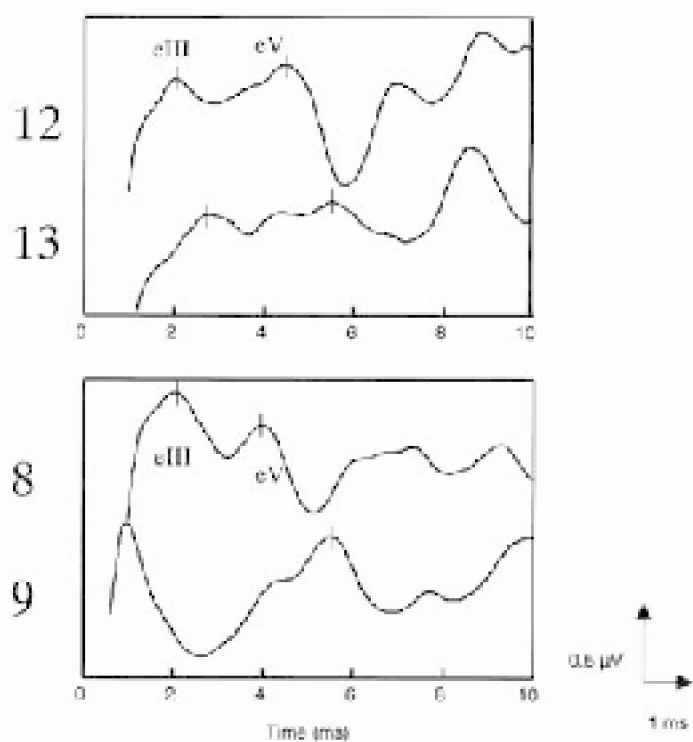


FIGURE 6

EABRs obtained in subject 2 at the post-operative interval of 9 months, for the apical (12/13) and mid-range (8/9) electrodes. The upper curve corresponds to recordings from the ear with the shorter deafness duration, i.e. the left ear.

Table 2

LADR wave latencies (ms) in subject 2

Pair of broad electrodes	Interval of testing	Odd electrode		Even electrode		Inter-aural shift in wave latencies (ms)	
		LIII	LV	LIII	LV	dLIII	dLV
Apical	8 ms	No wave III	5.24	2.05	3.95	-	1.29
Apical	9 ms	2.85	5.43	2.04	4.24	0.76	1.16
Mid-range	6 ms	No wave III	5.53	1.86	3.76	-	1.80
Mid-range	9 ms	No wave III	5.55	2.12	3.98	-	1.60
<i>Mean (standard deviation)</i>		-	5.44(0.18)	2.04(0.07)	3.98(0.20)	-	1.46(0.29)

DISCUSSION

This report is, to our knowledge, the first to investigate electrophysiological outcomes in patients with bilateral implants controlled by a single processor. It studies the characteristics of EABR in two patients where Δt_0 differed from one ear to the other. For each patient, EABR characteristics varied between the two ears, depending on Δt_0 . Good-quality EABR recordings could be obtained on the side with the shorter Δt_0 . On this side, the EABR wave shapes and latencies were similar to those usually obtained in monaural cochlear implant patients, whether with the Digisonic system¹⁸ or with other cochlear implants.^{19,21} Note that wave V latency was lengthened on the side with the greater Δt_0 .

Δt_0 in post-lingually deaf adult cochlear implant patients is thought to be a major predictive factor of cochlear implantation outcome.^{12,14} However, no direct relationship has yet been demonstrated in humans between Δt_0 and EABR characteristics. What has been demonstrated is the influence of Δt_0 on neural survival in mammalian brainstem auditory nuclei.^{20,22} Several results in the literature support the notion that neural survival might be inferred in the growth of EABR.^{14,20} Histological examinations of human temporal bones have revealed that spiral ganglion cell-counts are lower in old than in young deaf subjects and are inversely related to Δt_0 .²³ Furthermore, EABR thresholds are elevated in cats with extensive acoustic nerve pathology.²² Studies conducted in animals have also shown that long-term profound deafness can decrease the inferior colliculus response to electrical stimulation of the cochlea.²⁴ Taken together, these findings suggest that EABR alterations reflect the effect of Δt_0 on neural response properties in the peripheral and intermediate auditory system.

To date, changes in auditory pathways activation induced by prolonged deafness, as assessed by EABR, have only been supported by inter-individual differences in wave quality. Bilateral cochlear implantation provides an interesting model for studying the effects of Δt_0 on brainstem auditory pathway activation within the same subject.

In the cases reported here, there was an inter-aural shift in wave V latency. In one of them, wave V was not reproducible on the side with greater Δt_0 . One interpretation would be that damage to auditory structures is likely to worsen with time, and may therefore differ from one

side to the other in the same subject. The absence of noticeable shift in wave III latency underlines the fact that wave V more accurately reflects any change in brainstem auditory pathway activation.

The observed results could also be linked to differences in deafness etiology between the two ears. Spiral ganglion cell populations in ears suffering from sudden deafness are larger than those in ears deafened due to infectious labyrinthitis or genetic/congenital causes.^{37,38} This could account for some of the interaural difference in EABR characteristics observed in case 2. However, in case 1 deafness etiology was the same for both ears and therefore cannot account for interaural EABR differences.

In these two cases, suppose that the differences in EABR are mainly due to asymmetric deafness duration. Then, does poor EABR on one ear result from the total duration of deafness in this ear, or does it result from the length of time for which it was the patient's only profoundly deaf ear? One may hypothesize that neural transmission on a deaf side deteriorates over time not only due to a lack of activation but also because of a compensation by the other ear. This last hypothesis would need to be further investigated in large studies of bilateral cochlear implant patients with both a wide range in the time intervals, *atp.*, from the onset of profound deafness and asymmetries in the duration of profound deafness for left and right ears. Should such studies accompany the growing use of bilateral cochlear implantation, they would help selecting the most appropriate candidates for this kind of procedure.

ACKNOWLEDGEMENTS – The authors thank Dr Francis Gui and Dr Raymond Yip for their editorial support, and Pr John Curran for his constructive comments.

REFERENCES

1. Pellicione M, Kasper A, Montandon P. Stimuli interaction in a cochlear implant patient. *Hear Res* 1995;94:257-60.
2. Truy E, Gallégo S, Chantal JM, Collet L, Morgan A. Correlation between electrical auditory brainstem response and perceptual thresholds in Bionic cochlear implant users. *Laryngoscope* 1999;109:2544-9.
3. Gallégo S, Michéyl C, Berger-Wichet C, Truy E, Morgan A, Collet L. Ipsilateral ABR with cochlear implant. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1998;118:393-405.
4. Gabriel S, Dumais JD, Dolder AE, Kaphan JE. Computer identification of waves in the auditory brainstem evoked potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1989;80:421-3.
5. Gallégo S, Michéyl C. Intensity discrimination and auditory brainstem responses in cochlear implant and normal-hearing listeners. *Brain Neurosci* 1998;112:103-9.
6. Gallégo S, Fischet B, Michéyl C, Truy E, Collet L. Cochlear implant performance and electrically-evoked auditory brainstem response characteristics. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1995;105:521-5.
7. Gallégo S, Truy E, Morgan A, Collet L. EABRs and surface potentials with a transcutaneous multielectrode cochlear implant. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1997;117:164-8.
8. Gallégo S, Gornier S, Michéyl C, Truy E, Morgan A, Collet L. Loudness growth functions and EABR characteristics in Bionic cochlear implant users. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1999;119:224-8.
9. Pellicione M, Kasper A, Montandon P. Electrically evoked responses in cochlear implant patients. *Audiology* 1998;37:820-9.
10. van den Honert C, Ryugo-Kawsky RH. Characterization of the electrically evoked brainstem response (ABR) in cats and in humans. *Hear Res* 1990;21:109-25.
11. Abbas PJ, Brown GJ. Electrically evoked brainstem potentials in cochlear implant patients with multi-electrode stimulation. *Hear Res* 1993;68:153-62.
12. Plimley PJ, Pyman BC, Gordon M, et al. Factors predicting postoperative verbal scores in postlingually deaf adult cochlear implant patients. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1992;101:342-8.

12. Tyler RS, Summerfield AQ. Cochlear implantation: relationships with research on auditory deprivation and acclimatization. *Ear Hear* 1996;17(suppl 3):35-60.
13. van Dijk JE, van Olphen AF, Langenst 130, Mens LH, Boekx JP, Smoorenburg GP. Predictors of cochlear implant performance. *Audiology* 1999;38:199-18.
15. Rubinstein JT, Parkinson WB, Tyler RS, Gantz BJ. Residual speech recognition and cochlear implant performance: effects of implantation criteria. *Am J Otol* 1998;20:445-52.
16. Webster DB, Webster M. Effects of neonatal conductive hearing loss on bush-stem auditory nuclei. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1979;88:654-9.
17. Moore DR. Postnatal development of the mammalian central auditory system and the neural consequences of auditory deprivation. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1985;92(suppl):19-30.
18. Smith L, Simmons FB. Estimating eighth nerve survival by electrical stimulation. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1983;92:19-28.
19. Lusted H, Shelton G, Simmons S. Comparison of electrode sites in electrical stimulation of the cochlea. *Laryngoscope* 1984;94:878-82.
20. Hof RD. Estimation of surviving spiral ganglion cells in the deaf rat using the electrically evoked auditory brainstem response. *Hear Res* 1990;45:123-35.
21. Nadol JB Jr, Young YS, Glynn RJ. Survival of spiral ganglion cells in profound sensorineural hearing loss: implications for cochlear implantation. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1986;95:411-6.
22. Shephard RK, Javel E. Electrical stimulation of the auditory nerve. I. Comparison of physiological responses with cochlear status. *Hear Res* 1987;108:112-45.
23. Shreane M, Harrison RV. The effects of long and short term profound deafness on the responses of inferior colliculus to electrical stimulation of the cochlea. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1991;469(suppl):32-40.
24. Ott J, Schulercht H, Korn A. Ganglion cell populations in normal and pathological human cochleae: implications for cochlear implantation. *Laryngoscope* 1978;88:123-46.

Etude n°4 “ Relationship between NRT measurements and behavioral levels in children with the Nucleus 24 cochlear implant may change over time: preliminary report. ”

H. Thai Van, J.M. Chanal, C. Coudert, E. Veuillet, E. Truy, L. Collet.

International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology (2001), 58, 153-162

Ce travail préliminaire sur le PAEC du nerf cochléaire visait à étudier les corrélations pouvant exister entre les niveaux de perception psychophysiques auditifs de l'enfant sourd implanté cochléaire et les PAEC obtenu par télémetrie avec les dernières

en vertu de la loi du droit d'auteur.

généralisations d'implant cochléaire (Nucleus CI24). Nous avons décrit dans une population de 23 enfants implantés cochléaires (âge moyen à l'implantation: 4 ans) les corrélations entre le seuil du PAEC et les niveaux psychophysiques T et C en tenant compte de la localisation de l'électrode testée et du délai post-opératoire (3, 6, 9 et 12 mois post-implantation). Les électrodes étudiées étaient les électrodes intra-cochléaires 5, 10, 15, ou 20 de l'implant Nucleus CI24.

Pour les électrodes intra-cochléaires en situation apicale (électrodes 15 et 20), les corrélations avec le seuil T étaient significatives de 3 à 12 mois post-implantation (r compris entre 0,696 et 0,909, $p < 0.05$), et les corrélations avec le niveau C étaient également significatives tout au long de l'étude, sauf pour l'électrode 15 à 9 mois (tendance statistique). Pour les électrodes en situation basale (électrode 5) et intermédiaire (électrode 10), des corrélations significatives étaient également retrouvées, mais de façon ponctuelle; toutefois, à 12 mois post-implantation, une corrélation significative avec les niveaux psychophysiques était démontrée à la fois pour l'électrode 15 ($r = 0,914-0,778$, $p < 0.05$) et pour l'électrode 10 ($r = 0,845-0,720$, $p < 0.05$).

Les résultats de cette étude suggèrent que la corrélation entre le seuil du PAEC et les niveaux psychophysiques pourrait s'améliorer depuis la base jusqu'à l'apex de la cochlée. A 12 mois post-implantation, des corrélations significatives ont pu être démontrées pour toutes les électrodes testées. Durant les 1ers mois post-implantation, il convient de rester vigilant lorsqu'on interprète un enregistrement de PAEC: la présence d'une réponse ne signifie pas nécessairement que le stimulus délivré au nerf cochléaire sera traité par les centres auditifs et conduira à une perception auditive. L'amélioration des corrélations dans le temps pourrait s'expliquer par des processus de plasticité induite par l'exposition à des stimulus sonores.



International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology
156 (2003) 115–121

ELSEVIER
Pediatric
Otorhinolaryngology

www.elsevier.com/locate/ijp

Relationship between NRT measurements and behavioral levels in children with the Nucleus 24 cochlear implant may change over time: preliminary report^a

Hung Thai-Van ^{a,*}, Jean-Marc Chanal ^b, Chrystelle Couderc ^b,
Evelyne Venillet ^a, Eric Truy ^a, Lionel Collet ^a

^a NRT Department, Lyon Pediatric Cochlear Implant Program, Edouard Belin University Hospital, 69632 LYON 0823, France

^b INSERM UMR 508, Lyon, France

Received 25 September 2000; received in revised form 12 January 2001; accepted 13 January 2001

Abstract

Objective: Responses from spiral ganglion cells to electrical stimulation via the Nucleus 24 cochlear implant can be measured using the neural response telemetry system. The purpose of this study was to assess, in children, the correlation between the neural response threshold and the behavioral level used for cochlear implant programming process. **Methods:** The neural response telemetry test was administered to 23 children from age at implantation: 4 years with the Nucleus 24 cochlear implant. Four intra-cochlear electrodes (electrodes 3, 10, 13 and 20) were tested. The neural response threshold at 3, 6, 9 and 12 months post-implantation was compared with the behavioral threshold and the maximum comfort level, estimated during the same periods. A Pearson's correlation test was performed for each tested electrode. **Results:** On apical electrodes, the correlation with the behavioral threshold remained significant from 3 to 12 months post-implantation (r ranging from 0.595 to 0.598, $P < 0.05$), and the correlation with the maximum comfort level was also significant throughout the study period, except on electrode 13 at 3 months (tendency to significance). On basal and intermediate electrodes, statistical correlations were found only at some points of time: nonetheless, at 12 months post-implantation, a significant correlation with behavioral levels could be clearly demonstrated both on electrode 15 ($r = 0.714-0.778$, $P < 0.05$) and on electrode 10 ($r = 0.543-0.725$, $P < 0.05$). **Conclusions:** This preliminary study suggests that the correlation between the neural response threshold and behavioral levels may improve from the base towards the apex of the cochlea. However, a significant correlation can be demonstrated for all tested electrodes at 12 months post-implantation. During the first months post-implantation, care must be exercised when interpreting neural response telemetry measurements: a positive test does not necessarily mean that the signal delivered to the acoustic nerve will be correctly processed with the rest of an auditory

^a Presented at the 1st NRT Workshop, Antwerp, Belgium, 1st June 2000.

* Corresponding author. Present address: Service d'Exploration Fonctionnelle ORL, 6 Audubert, Professe D — CHU Edouard Belin, 69632 LYON 0823, France (E-mail: 69437, Lyon, Cedex 03, France; Tel.: +33-47810250; fax: +33-47810264).

E-mail address: hung.thai-van@chu-lyon.fr (H. Thai-Van).

perception. © 2001 Elsevier Science B.V. All rights reserved.

Keywords: Cochlear implant; programming process; Neural response telemetry; Electrical compound action potential; Auditory perception; Congenital deafness.

1. Introduction

Cochlear implant (CI) fitting remains a difficult challenge in congenitally or pre-linguistically deafened children. It requires competence of experienced audiologists with expertise in behavioral techniques for hearing function assessment. To program the Nucleus 24 CI, the audiologist has to determine the stimulation threshold (T-level) and to estimate the maximum stimulation level compatible with a comfortable auditory perception (C-level) on up to 22 different electrodes. Such behavioral measurements depend not only on the child's cognitive maturation but also on his/her hearing status prior to implantation. In many children with profound deafness, the residual auditory ability before implantation has persisted at best a small amount of information limited to the low frequencies. As a consequence, many uncertainties remain, during the first months after implantation, with regard to the perception of high-pitched sounds conveyed by the CI electrodes located at the base of the cochlea. All the difficulty lies in making sure that effective but not too loud auditory stimuli are delivered to the child, insofar as no auditory intolerance will be induced.

To improve the programming reliability, physicians and audiologists have focused on possible correlation between electrophysiological and behavioral measurements. The neural response telemetry (NRT) system, developed by Cochlear Ltd. and the University of Zurich, allows the recording of the electrical compound action potential (CAP) in response of the Nucleus 24 CI [1]. This non-invasive objective method consists in sending an electrical signal to any selected intra-cochlear electrode, and recording the CAP synchronized by local spiral ganglion cells from an adjacent electrode. It is commonly admitted that NRT allows a verification of neural responsiveness to electrical stimulation [2]. An important

question remains: Can the NRT threshold (T-NRT) be used to approximate T- and/or C-level? Recently, the Iowa team pioneered research on correlation between T-NRT and behavioral levels in adults [3] as well as in children [4]. T-NRT values obtained on all tested electrodes were correlated with behavioral measures made on one electrode. Thanks to this method a good correlation was found between predicted and measured T/C-levels pooled for a group of four electrodes in adults, and of seven electrodes in children.

Part of the present data was gathered in the framework of a study conducted in three French pediatric cochlear implantation centers [5]. The multicenter study aimed at assessing the reliability of post-operative NRT measurements, as well as their possible correlation with behavioral results. In the present study, a total of 23 children was tested at four closed intervals: 3, 6, 9 and 12 months after surgery. Results from four intra-cochlear electrodes (electrodes 5, 10, 15 and 20) were analyzed separately. Our goal was to investigate, in children, the relationship between T-NRT and T/C-levels depending on the location of the stimulated electrode and time of testing.

2. Methods

2.1. Population

Twenty-three patients (15 girls, ten boys) participated in the study. Age at implantation ranged from 19 months to 12 years and 8 months with a mean age of 4 years. Only one subject was post-lingually deafened, having developed a progressive sensorineural hearing loss. Otherwise, cause of deafness was congenital in 16 subjects, due to meningitis in one subject, and unknown in five subjects. Cochlear implantation was performed between January 1998 and December 1999. All children received the Nucleus 24 CI with full

insertion and activation of the electrode array. Throughout the study period, all used the SPEAK speech encoding strategy.

For each evaluation period and electrode, subjects were included in the analysis only if both NRT measurements and behavioral data were available.

2.2. Programming process of the Nucleus 24 device

Connection was performed at 10 days post-implant. Children were equipped with the SPeak speech processor. The processor was programmed with Cochlear Corporation's WinDPS software. This software lets the audiologist stimulate at a level varying from 1 to 222 cochlear programming units (p.u.), i.e. from 10 μ A to 1.75 mA. The SPEAK default parameters of monopolar stimulation were applied: a 500 μ s train of biphasic pulses delivered at a rate of 250 Hz, pulse duration of 25 μ s/phase, and an inter-train interval of 500 ms. The threshold level (T-level) and maximum comfort level (C-level) were obtained by means of behavioral methods adapted to the age of the patient. Care was exercised especially when programming the high frequency electrodes. In order to minimize the risk of device rejection, the C-level should be set 20 p.u. above auditory reaction, the T-level being set at 50 programming units below the C-level. Such a method was used only on high-frequency electrodes at the post-operative interval of 3 months.

At the time the speech processor was programmed, the audiologist was blind to the results of the NRT measurements.

2.3. Neural response telemetry system

The intra-cochlear portion of the Nucleus 24 CI has 22 electrodes numbered from 1 to 22, with electrode 1 being the most basal and electrode 22 being the most apical. Two extra-cochlear ground electrodes, MP1 and MP2, allow for monopolar stimulation. MP1 is a ball electrode placed under the temporalis muscle at the time of surgery. MP2 is a plate electrode located inside the internal meatus/epimastoid.

The Nucleus 24 CI is equipped with a telemetry system described in detail by Ashari et al. [6] and by Brown et al. [7]. The EAP was recorded using version 2.0 or higher of the neural response telemetry (NRT) software. This system uses reverse telemetry to measure both the impedance of each intra-cochlear electrode and the voltage across a selected pair of electrodes after electrical stimulation. It is designed to record a series of 16 samples after each stimulus pulse, with a maximum sampling rate of 10 kHz. Two sets of 16 samples are superimposed, resulting in a 1.6 ms sampling window with an effective sampling rate of 20 kHz.

The EAP is extracted from stimulus artifact using a subtraction method, adapted from Charlet de Sauvage et al. [8] by Brown et al. [7]. This method takes advantage of the refractory properties of the auditory nerve. First, the response to a probe pulse after a masker pulse is subtracted from the response to the probe pulse presented alone. The response obtained on the probe alone consists of both stimulus artifact and evoked neural response. In the masker-plus-probe condition, the auditory nerve will fire in response to the masker and be refractory and unable to fire in response to the probe. As a result, the subtraction reduces stimulus artifact from the probe-alone response. Because the resultant waveform is still contaminated by stimulus artifact associated with the masker pulse, it is necessary to perform a second subtraction of the response recorded in the masker-alone condition. These subtractions are performed on-line in the recent versions of the NRT software.

2.4. EAP recording procedure

The EAP was obtained with monopolar stimulation delivered at a rate of 80 Hz. To be consistent with behavioral data, the stimulus duration was set at 25 μ s/phase. One intra-cochlear electrode (electrode 5, 15, 16 or 20) with MP1 as reference was chosen for the stimulating pole. The recording electrode (electrode 7, 12, 17 or 22) was located at 1.5 mm from the stimulating intra-cochlear electrode and referenced to MP2. Default recording parameters of the NRT software

were initially applied — amplifier gain 60 dB, number of sweeps 100, sampling delay 50 μ s — but could be optimized for each subject. The masker advance, i.e. the time interval between masker and probe, was set at 900 μ s. Both probe and masker levels were initially set at between 201 and 250 p.u. To obtain the NRT threshold (T-NRT), the probe level was decreased by steps of 3 p.u., the masker level being fixed (Fig. 1). The EAP growth function was determined using the cross-correlation method previously described by Brown et al. [3]. However, T-NRT was detected visually whenever waveforms were jagged and whenever the leading negative peak was missing.

2.5. Statistical analysis

The results of NRT measurements at the post-operative intervals of 3, 6, 9 and 12 months were compared with the corresponding T- and C-levels. Correlations between T-NRT and behavioral lev-

els were assessed separately for each electrode, by taking test time into account. Because the distribution of both behavioral data and T-NRT values was normal, a parametric Pearson's correlation test was used. Statistical significance was accepted at the level of $P < 0.05$.

3. Results

3.1. Relationships between T-NRT and behavioral levels on electrodes 5 and 16

Table 1 summarizes results of the Pearson's correlation test for basal and intermediate electrodes, with the number of assessable subjects for each comparison. Correlation coefficients were determined between, on the one hand, T-NRT and T-level and, on the other hand, T-NRT and C-level measured at 3, 6, 9 and 12 months.

On electrode 5 the T-NRT was significantly correlated with the T- and the C-level at 3 months, but not at 6 and 9 months. A significant correlation could be demonstrated at 12 months with both T-level ($r = 0.914$, $P < 0.005$) and C-level ($r = 0.778$, $P = 0.028$). The results of the regression analysis at 12 months are depicted in Fig. 2.

On electrode 16, similar correlations were found over time. A significant correlation between T-NRT and T/C levels was also seen at 3 months. No statistical correlation could be demonstrated at 6 and 9 months. At the end of the study, T-NRT was found to be correlated with both T-level ($r = 0.645$, $P < 0.005$) and C-level ($r = 0.736$, $P = 0.015$). Fig. 3 illustrates correlations of T-NRT with behavioral levels at 12 months.

3.2. Relationships between T-NRT and behavioral levels on electrodes 15 and 20

The results of the Pearson's product moment for apical electrodes are shown in Table 1.

On electrode 15, correlations between T-NRT and behavioral levels remain, in contrast with basal and intermediate electrodes, significant at 6 months with both T-level ($r = 0.834$, $P = 0.016$) and C-level ($r = 0.812$, $P = 0.001$). For the five

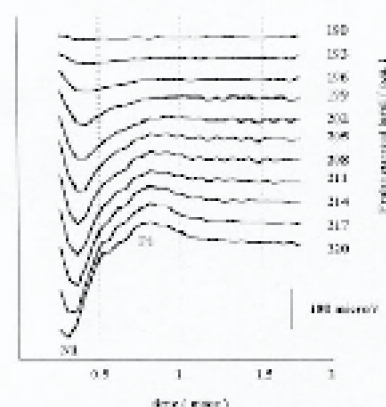


Fig. 1. NRT measurement performed on electrode 20 in a deafened child at 3 months post-implantation. The NRT waveform consists of an initial negative peak (N) and a less prominent positive potential (P). To obtain the T-NRT, the probe level is decreased by steps of 3 p.u., the masker level being set at 250 p.u.

Table 1
Relationship between T-NRT and T-C levels on electrodes 3 and 10.

	Months			
	3	6	9	12
Months 3				
T-NRT vs. T-level	$r = 0.707$ ($P = 0.004$)	$r = 0.218$ ($P = 0.347$)	$r = -0.131$ ($P = 0.59$)	$r = 0.914$ ($P < 0.001$)
T-NRT vs. C-level	$r = 0.987$ ($P < 0.001$)	$r = 0.948$ ($P = 0.018$)	$r = 0.984$ ($P = 0.001$)	$r = 0.778$ ($P = 0.028$)
Number of subjects evaluated	9	7	3	8
Months 12				
T-NRT vs. T-level	$r = 0.716$ ($P = 0.012$)	$r = 0.196$ ($P = 0.671$)	$r = 0.821$ ($P = 0.154$)	$r = 0.548$ ($P < 0.008$)
T-NRT vs. C-level	$r = 0.848$ ($P < 0.001$)	$r = 0.976$ ($P = 0.001$)	$r = 0.711$ ($P = 0.077$)	$r = 0.718$ ($P = 0.118$)
Number of subjects evaluated	11	7	3	5

* Bold type, significant.

12 months after implantation (n=8)

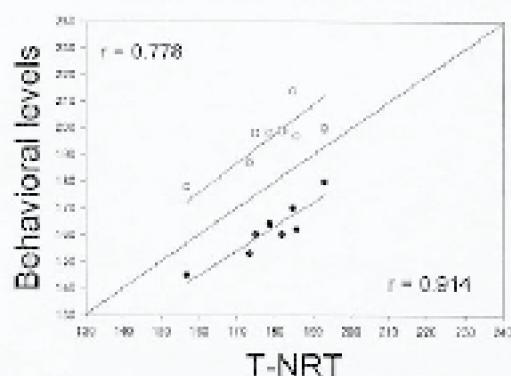


Fig. 2. Correlations between T-NRT and behavioral levels collected on electrode 3 at the postoperative interval of 12 months. T-NRT and behavioral levels are reported in Gaussian programming units. Black circles plot the relationship (T-NRT vs. T-level) while white circles plot the relationship between T-NRT and C-level. The solid diagonal line shows where T- or C-level is equal to T-NRT. The dotted line shows the results in linear regression analysis.

subjects available at 9 months, the correlation tended to be significant with the Control ($r = 0.526$, $P = 0.082$) and was significant with the

T-level ($r = 0.901$, $P = 0.036$). Strong correlation coefficients were found at 12 months (Fig. 4). The most constant correlations over time were

12 months after implantation (n=10)

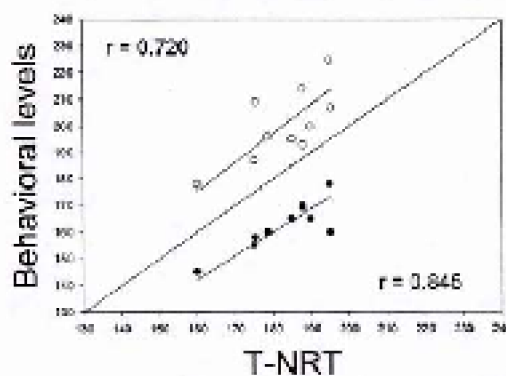
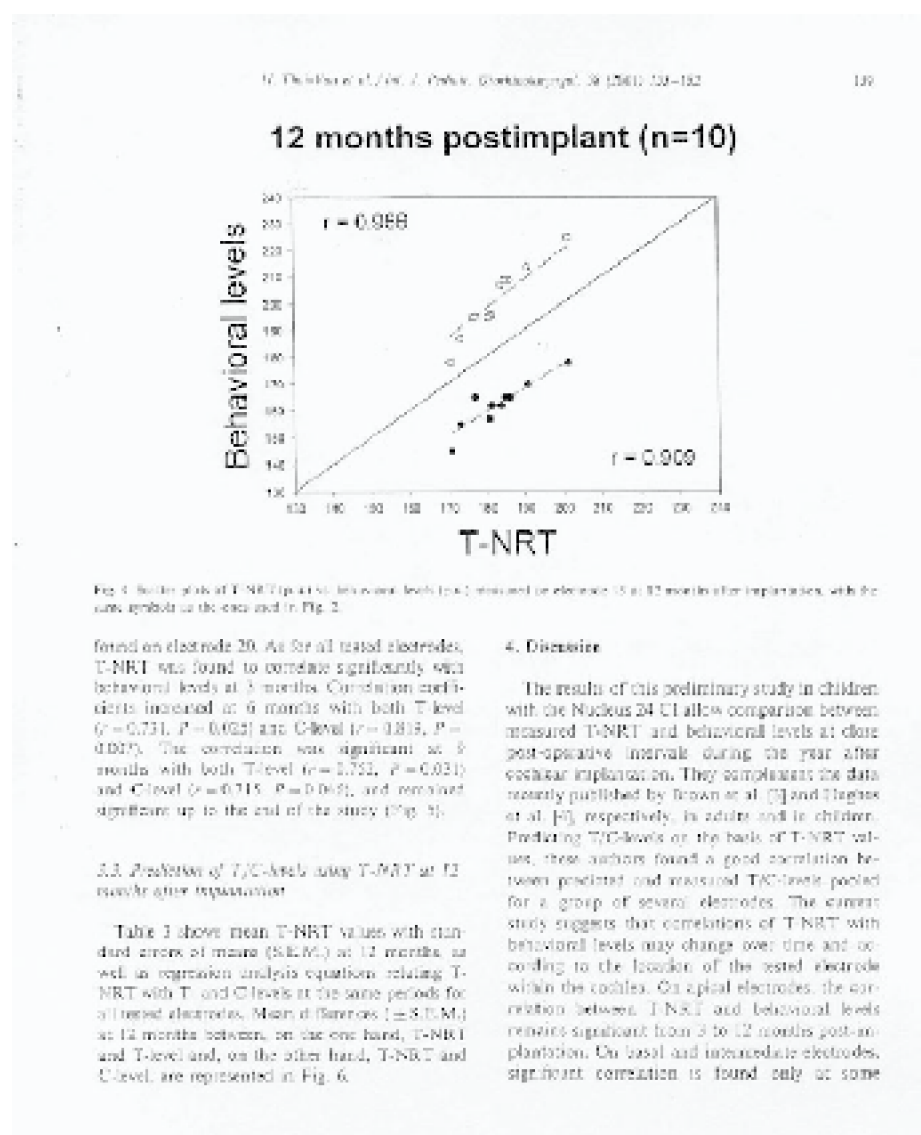


Fig. 3. Scatter plot of T-NRT (p.u.) vs. behavioral levels (dB) measured on electrode B at 12 months after implantation, with the same symbols as the ones used in Fig. 2.

Table 2
Relationship between T-NRT and T-C-levels on electrodes B and D

	Months			
	3	6	9	12
Electrode B				
T-NRT vs. T-level	$r = 0.837^*$ ($P < 0.001$)	$r = 0.834$ ($P = 0.013$)	$r = 0.901$ ($P = 0.015$)	$r = 0.909$ ($P < 0.001$)
T-NRT vs. C-level	$r = 0.569$ ($P = 0.055$)	$r = 0.526$ ($P = 0.081$)	$r = 0.527$ ($P = 0.082$)	$r = 0.565$ ($P < 0.001$)
Number of subjects evaluated	12	8	8	10
Electrode D				
T-NRT vs. T-level	$r = 0.886$ ($P = 0.017$)	$r = 0.731$ ($P = 0.025$)	$r = 0.752$ ($P = 0.014$)	$r = 0.947$ ($P < 0.001$)
T-NRT vs. C-level	$r = 0.647$ ($P = 0.055$)	$r = 0.519$ ($P = 0.087$)	$r = 0.714$ ($P = 0.045$)	$r = 0.651$ ($P = 0.029$)
Number of subjects evaluated	11	9	8	11

* Bold type, significant.



points of time. How such heterogeneous results can be explained?

The current behavioral techniques of hearing function assessment, i.e. visual reinforcement audiometry and play audiometry, can be administered only when the child's conditioning is feasible. In this study T-levels were determined using an ascending method of stimulation (stimu-

lus intensity is increased progressively until an attention or an interruption in the child's behavior occurs). Clinical practice indicates that it might be difficult or impossible to obtain reliable behavioral levels in the first post-operative months [8]. This is especially true on facial electrodes. Children included in this study, because of their degree of hearing impairment and precocity of

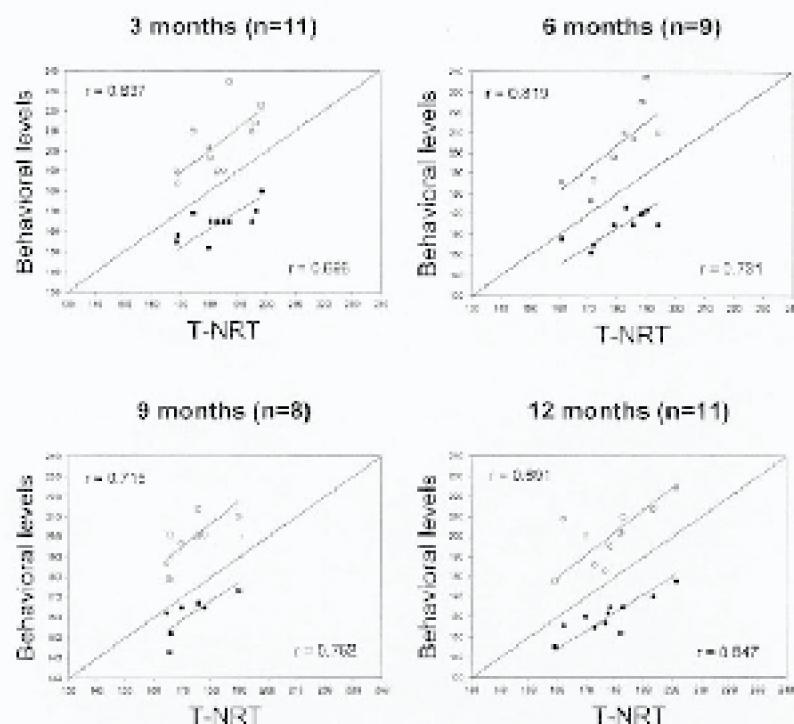


Fig. 3. Correlation between T-NRT (x-axis) and behavioral levels (y-axis) obtained on electrode 22 at 3, 6, 9, and 12 months after implantation, with the same symbols as the ones used in Fig. 2.

Table 3
Predictions of behavioral levels at 12 months after implantation^a

	Mean NRT threshold	T-level	C-level
Electrode 5	177.14 (± 3.71)	NRT threshold + 16.36 (± 1.57)	NRT threshold + 17.32 (± 12.91)
Electrode 10	180.96 (± 14.40)	NRT threshold + 20.96 (± 1.59)	NRT threshold + 17.41 (± 3.62)
Electrode 15	183.13 (± 2.80)	NRT threshold + 20.73 (± 1.19)	NRT threshold + 18.37 (± 1.83)
Electrode 20	175.07 (± 9.12)	NRT threshold + 17.56 (± 3.00)	NRT threshold + 21.62 (± 1.16)

^a Mean values ± S.E.M. are given, using Cochran programming table.

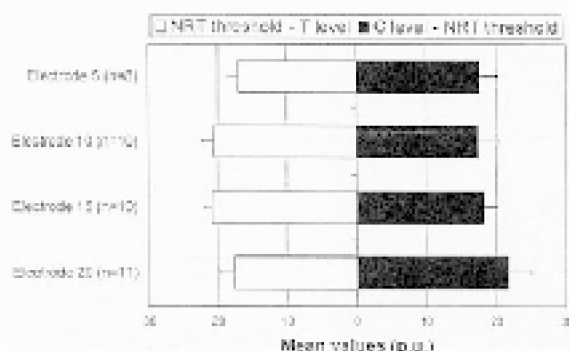


Fig. 5. Mean differences (± S.E.M.) at 12 months between T-NRT and behavioral levels for all tested electrodes.

deafness onset, are unlikely to have ever experienced high-pitched sounds before implantation. Because of the subsequent lack of reliability of behavioral measurements on high frequency electrodes, in order to achieve complete mapping of the speech processor at 3 months, T- and C-levels on basal and intermediate electrodes had been estimated using predetermined variations from the auditory reaction thresholds. To rule out the risk of inducing an auditory intolerance while ensuring auditory perception, the C-level had been set 20 p.u. above auditory reaction, the T-level being set 10 p.u. below. This may account for the strong correlation observed at 3 months on basal and intermediate electrodes. In contrast, at 6 and 9 months, when standard mapping techniques were applied for all tested electrodes, no correlation was found on electrodes 5 and 10.

To explain the absence of significant correlation on basal and intermediate electrodes at 6 and 9 months, it should be also borne in mind that NRT only assesses an investigation of neural responsiveness in the peripheral auditory system. Spinal ganglion cells firing does not necessarily mean auditory stimulus will be perceived at a more central level. A positive NRT test cannot ensure that cognitive mechanisms involved in auditory perception are activated. Conversely, an improvement in correlation between T-NRT and T-C levels leads to consider that information has been actually conveyed from the acoustic nerve to the central auditory system. Such an improvement appears on basal and intermediate electrodes at 12 months post-implantation, indicating that some alterations in high-pitched sound perception are

Even distantly, it also follows that it may take 12 months to obtain strong correlations between T-NRC and both T- and I-curve responses, the location of the tested electrode. The 12-month period observed here may correspond to a period of time needed to compensate the absence of high-pitched auditory stimuli prior to implantation.

This preliminary NRT study concludes on several points:

1. In children with the Nucleus 24 CI, correlations between T-MRT and TV-beats on loyal electrodes could be shown by the lack of reliability of behavioral measurements during the first months post-implantation.
2. If the correlation seems to improve from the first towards the apex of the cortex, it can be demonstrated for all tested electrodes at 18 months post-implantation.

Acknowledgements

References

- [1] M. A. Abadi, D. L. Brown, J. S. Wright, et al. Summary of results using the Nuclear CMM approach to account for structurally-mediated compound action potentials. *Cell Tissue Res* 1999; 295:45-56.
- [2] C. J. Brown, P. L. Abadi, R. J. Davis. Preliminary experience with neural impulse identity system in the Nucleus CMM approach to compound action potentials. *Cell Tissue Res* 1999; 295:201-209.
- [3] C. J. Brown, M. L. Hagler, B. L. Luk, P. L. Abadi, S. A. Wolstein, J. P. Gossard. The relationship between NAD and TMRD thresholds and methods used to program the Nucleus CMM approach to compound action potentials. *Cell Tissue Res* 2000; 291:151-163.
- [4] M. L. Hagler, C. J. Brown, P. L. Abadi, S. A. Wolstein, J. P. Gossard. Comparison of NAD thresholds with NAD input in the Nucleus CMM approach to compound action potentials. *Cell Tissue Res* 2000; 291:179-184.
- [5] H. De Baat, M. M. Tharel, C. G. Desmedt et al. Compound action NAD thresholds and subjective measurements in implanted children: results of a multicenter study. *Spine* presented at the 3rd European Symposium on Pediatric Spinal Cord Impairment, Belgium, June 2000.
- [6] A. Chabot, D. Sauvage, Y. Caron, J. P. Gossard, J. M. Wray. Structurally derived auditory nerve action potentials: clinically applied approach to estimation of the number of single unit contributors. *J. Acoust. Soc. Am.* 1993; 93:650-657.
- [7] C. J. Brown, P. L. Abadi, R. J. Davis. Human evoked compound action potentials: data from human cochlear implant users. *J. Acoust. Soc. Am.* 1995; 98:1931-1941.
- [8] C. J. Brown, P. L. Abadi, H. Frenzel, G. W. Gossard, D. L. Brown, B. L. Gossard. Intracochlear and extracochlear electrically evoked auditory brain stem responses in Nucleus cochlear implant users: implications for the fitting process. *Ear Hear* 2000; 21:60-69.

DISCUSSION GENERALE

Les travaux que nous venons de présenter apportent des arguments à la fois perceptuels et électrophysiologiques en faveur de la plasticité du système auditif chez le sujet humain cochléo-lésé. En quoi les modifications observées dans les 4 études peuvent –t-elles être interprétées comme les résultats de processus plastiques ?

LE PARADOXE DE L'AMELIORATION LOCALE DES DLFs AUTOUR DE F_c

Les deux premières études soulignent les conséquences perceptuelles que peut avoir une privation sensorielle auditive prolongée et précisent leurs conditions de survenue. Elles corroborent les conclusions de l'étude préliminaire de McDermott et coll. (1998) qui la première avait montré une amélioration locale des performances de discrimination fréquentielle autour de F_c . En débutant notre travail de thèse, il nous a vite semblé nécessaire de vérifier ce résultat qui pouvait paraître surprenant à plusieurs titres.

1) Les données de la littérature spécialisée en psychoacoustique suggèrent que la perte auditive a des effets délétères sur les DLFs (Turner & Nelson, 1982; Moore & Peters, 1992). Les théories existantes sur le codage fréquentiel considèrent que celui-ci s'opère grâce à un traitement local (Zwicker, 1970) ou temporel (Rose et coll., 1968 ; Moore, 1973, 1989) de l'information par le système auditif périphérique. Les effets

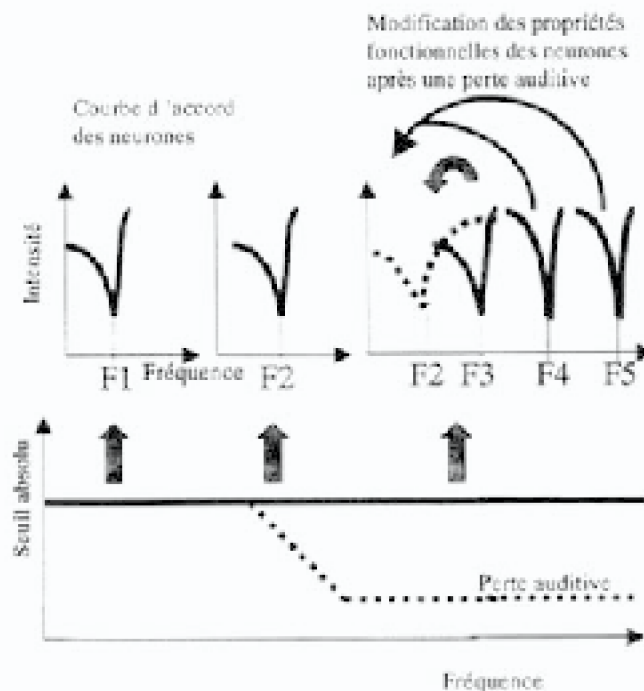
délétères sur les DLFs pourraient donc s'expliquer soit par une réduction de la sélectivité fréquentielle, soit par une réduction de la synchronisation des fibres nerveuses auditives afférentes. Dans les deux cas, il y aurait une diminution de la quantité et/ou de la qualité de l'information fréquentielle en provenance de la périphérie. Ce point de vue est corroboré par le fait que le masquage par des filtres passe-bas, passe-haut ou centrés sur une fréquence conduit à l'altération des performances de discrimination fréquentielle (Emmerich et coll., 1986 ; Moore & Glasberg, 1989). La logique de ces données est en faveur d'une augmentation, et non d'une amélioration, des DLFs autour de la Fc de sujets souffrant d'une perte auditive importante sur les fréquences aiguës et ayant de ce fait un accès limité à l'information sur ces fréquences.

2) Chez l'animal cochléo-lésé, les données sur la réorganisation de A1 reposent pour la plupart sur des enregistrements électrophysiologiques effectués après lésion cochléaire aiguë par traumatisme mécanique (Rajan et al., 1993 ; Robertson & Irvine, 1989) ou administration de substances ototoxiques (Harrison et coll., 1991; Kakigi et coll., 2000). Chez l'humain adulte, il est difficile de contrôler la lésion cochléaire, son étendue, et son mécanisme physiopathologique exact dans la mesure où les observations sont limitées à des lésions " naturelles " (en dehors des cas de surdité brusque). Le fait que la date exacte d'installation de la surdité ne soit pas connue et que son évolution soit progressive rend à priori plus aléatoire l'observation de phénomènes de plasticité tels que ceux décrits chez l'animal après une lésion cochléaire aiguë.

3) Chez des sujets souffrant de perte auditive en " pente de ski ", Buss et coll. (1998) n'ont pas retrouvé de modification autour de Fc des performances à différentes tâches de perception auditive (détection de modulation de fréquence, discrimination d'intensité, détection de pause et discrimination de durée de pause). Ce résultat pourrait laisser croire que les phénomènes de plasticité induits par la privation, observés chez l'animal avec une perte auditive abrupte, soient plus inconstants chez l'homme. Il pourrait également signifier, à l'instar des résultats de Talwar & Gerstein (2001), que la modification des cartes tonotopiques n'ait pas toujours les conséquences escomptées au niveau perceptif. Cependant, il faut rappeler que la méthodologie employée par Buss et collègues était totalement différente de celle de McDermott et coll. (1998) puisqu'elle ne comprenait pas de mesure des DLFs.

4) Chez le chat, la sélectivité fréquentielle des neurones sur-représentés dans A1 est dégradée par rapport à celle des régions adjacentes de A1 non affectées par la déafférentation ou par rapport à celle mesurée chez l'animal normo-entendant (Rajan et al., 1993 ; Rajan & Irvine, 1998b). Les valeurs du Q10 (CF du neurone, divisée par la largeur de la courbe d'accord mesurée 10 dB au-dessus du seuil) sont en effet diminuées dans la région correspondant à la sur-représentation. Toutefois, ce résultat pourrait s'expliquer par le fait que les processus de ré-allocation neuronale ne concerneraient pas une seule, mais plusieurs fréquences situées à proximité de la lésion cochléaire (Figure 12). Si tel était le cas, les données électrophysiologiques obtenues chez le chat pourraient en fait concerner plusieurs sous-groupes neuronaux répondant à des fréquences proches mais différentes, ce qui expliquerait l'élargissement relatif des courbes d'accord dans la région de A1 réorganisée. Pour autant, cela n'exclue pas qu'un de ces sous-groupes neuronaux puisse prendre le dessus sur les autres d'un point de vue fonctionnel.

Elargissement des courbes d'accord des neurones corticaux en cas de perte auditive.
(d'après Rajan et coll., 1993)



Le schéma illustre les modifications de la fréquence caractéristique et de la sélectivité fréquentielle des neurones de A1 sur-représentés.

Figure 12

QUELLES SONT LES CARACTERISTIQUES AUDIOMETRIQUES ASSOCIEES A L'AMELIORATION LOCALE DE LA DISCRIMINATION FREQUENTIELLE CHEZ LE SUJET COCHLEO-LESE?

En mettant en évidence une amélioration locale des DLFs dans une bande fréquentielle de $\pm 1/8$ octave autour de F_c , les résultats de l'étude n°1 concordent avec ceux de Rajan & Irvine (1996) sur la réorganisation de A1 chez le chat cochléo-lésé. Ces auteurs retrouvent en effet une sur-représentation corticale d'une bande de fréquences de largeur

comprise entre 1/12 et 1/6 d'octave autour de Fc. Nos résultats montrent aussi que l'amélioration locale des DLFs peut être retrouvée en dehors de cette bande, à Fc + 1/4 d'octave. Ceci peut s'expliquer par le caractère très strict de nos critères de détermination de Fc, à savoir un seuil de détection ne dépassant pas de plus de 5 dB HL le meilleur seuil mesuré. En utilisant des critères moins stricts, la coupure de l'audiogramme aurait été plus éloignée des fréquences normalement perçues et l'amélioration des DLFs aurait été observée plus près de la coupure.

A partir de leurs travaux chez le chat cochléo-lésé, Rajan & Irvine (1998b) proposent d'extrapoler à l'humain certains critères audiométriques susceptibles d'être associés à des phénomènes de plasticité: perte auditive définitive et supérieure à 30 dB, altération de la conduction osseuse, réduction brutale des afférences en provenance d'une région cochléaire située à proximité de la région non lésée. Ces critères, qui laissent en suspens la question de la pente de la perte audiométrique, doivent être rectifiés à la lumière de nos résultats. Les conclusions de l'étude n°1 suggèrent que l'effet Fc (amélioration des DLFs autour de Fc) dépend avant tout de l'importance de la pente de la perte audiométrique: il n'a été observé que lorsque la pente était supérieure à 12 dB/ 1/2 octave. Par ailleurs, plus la pente était abrupte, plus le DLF moyen dans la bande centrée sur Fc était faible et plus la différence entre les DLFs mesurés autour de Fc et ceux mesurés sur les bandes adjacentes était importante. Il n'a pas, par contre, été retrouvé de corrélation entre ces deux paramètres et la valeur de Fc ou l'importance de la perte auditive. Cette absence de corrélation est-elle surprenante?

D'après Irvine et coll. (2000a), le fait que les DLFs soient améliorés à l'intérieur d'une bande étroite centrée sur Fc doit être rapproché des données neurophysiologiques qui, chez l'animal, montrent une sur-représentation dans A1 des fréquences entourant Fc. L'étude MEG de Dietrich et coll. (2001), en montrant que le maximum du champ magnétique évoqué par des stimulus auditifs se situe au niveau de Fc, semble confirmer chez l'humain malentendant l'augmentation du nombre de neurones codant pour Fc. Cette augmentation serait donc bien à l'origine de l'amélioration des performances de discrimination fréquentielle observée. Dans la logique de ce raisonnement, une hypothèse à envisager serait que la situation de Fc (vers les basses ou les hautes fréquences) puisse influencer le degré de réorganisation tonotopique. En cas de surdité sur les fréquences aiguës, l'effet Fc pourrait être d'autant plus marqué que le coupure de l'audiogramme soit située vers les basses fréquences, le nombre de neurones disponibles pour coder la bande fréquentielle étroite centrée sur Fc étant plus important. Nos résultats vont à l'encontre de cette dernière hypothèse. Alors que la pente de l'audiogramme des sujets chez qui nous avons observé un effet Fc était comparable à celle des sujets testés par McDermott et coll. (1998), les valeurs de Fc étaient très différentes: comprises entre 1414 et 2594 Hz dans l'étude n°1, elles variaient entre 480 et 850 Hz dans celle de McDermott et collègues. Pour autant, l'ampleur de l'effet Fc était comparable dans les 2 études et nous avons observé une amélioration locale des DLFs aussi bien pour des fréquences de coupure graves qu'aiguës.

On aurait également pu s'attendre à ce que l'importance de l'effet Fc soit corrélée à l'importance de la perte auditive, Rajan & Irvine (1998b) ayant posé comme condition à la réorganisation l'existence d'une région cochléaire n'envoyant aucune information au nerf

et aux centres auditifs. Chez l'homme, les données de psychoacoustique suggèrent que, au moins entre 250 et 8000 Hz, les pertes auditives supérieures à 85 dB HL sont souvent associées à des ZMC (Moore et al., 2000). En fait, des ZMC pourraient être présentes pour des pertes nettement moins importantes, surtout en cas de perte auditive à pente raide (Moore & Alcantara, 2001). Il est intéressant de noter que, dans l'étude n°2, des régions mortes ont été retrouvées à moins d'1 octave de Fc seulement chez 2 sujets sur 5, alors que tous présentaient une amélioration locale des DLFs autour de Fc. De plus, chez ces 2 sujets, les DLFs étaient plus élevés aux fréquences correspondant aux régions mortes qu'aux autres fréquences.

L'hypothèse selon laquelle l'importance de la perte auditive jouerait un rôle prédominant dans la survenue de modifications perceptuelles est également battue en brèche par les résultats obtenus chez les sujets ayant une perte auditive en encoche. Chez ces sujets, malgré la faiblesse relative de la perte auditive, une amélioration des DLFs a pu être constatée soit au niveau de la première berge de l'encoche, soit au niveau des 2 berges de l'encoche lorsque la pente de la perte audiométrique calculée à partir de chaque berge était supérieure à 32 dB/ 1/2 octave. L'importance de la pente de l'audiogramme semble donc bien être le principal facteur associé à l'effet Fc.

Un des objectifs que nous nous étions fixé était de déterminer si l'effet Fc était tributaire du type d'atteinte cochléaire selon qu'il s'agisse d'une atteinte affectant l'apex cochléaire (fréquences graves), sa base (fréquences aiguës) ou bien une portion très limitée des cellules sensorielles de la cochlée (perte auditive en encoche). L'observation près de Fc de minima locaux dans les valeurs de DLF aussi bien en cas de perte en encoche qu'en cas de perte sur les fréquences graves démontre qu'une perte en " pente de ski " sur les fréquences aiguës ne représente en rien une condition nécessaire à la réorganisation du système auditif. Rajan & Irvine (1998) ont rapporté une absence de réorganisation de A1 chez un chat avec une perte auditive sur les graves, mais il s'agissait d'une surdité de transmission n'excédant pas 30 dB et avec une pente faible.

PEUT ON EXPLIQUER L'AMELIORATION LOCALE DE LA DISCRIMINATION FREQUENTIELLE AUTREMENT QUE PAR UNE REORGANISATION TONOPIQUE CORTICALE?

Influence de l'apprentissage de la tâche

L'hypothèse selon laquelle l'apprentissage de la tâche de discrimination fréquentielle peut être fréquence-dépendante, ce qui est loin d'être acquis d'après les données de la littérature au moins pour les fréquences inférieures à 4000-5000 Hz (Demany, 1985 ; Irvine et coll., 2000b), devrait conduire à un effet " apprentissage " plus marqué autour de

Fc, expliquant l'amélioration locale des DLFs observée. Cette hypothèse doit être rejetée puisque nous n'avons pas retrouvé de différence statistique entre les résultats des 3 mesures de DLF effectuées pour chaque fréquence de test.

Influence de l'utilisation d'indices de sonie

Une autre interprétation possible de l'amélioration locale des DLFs repose sur l'hypothèse que les sujets testés aient pu fonder leurs jugements lors de la tâche de discrimination fréquentielle non pas sur des différences de hauteur mais sur des indices de sonie. Dans l'étude n°1, tout en gardant à l'esprit la nécessité d'un compromis entre le souci de précision de nos mesures et celui de leur faisabilité, nous avons pourtant pris 2 précautions :

- la 1^{ière} était de ne pas présenter les stimulus à un niveau physique (SPL) constant, ce qui aurait eu pour effet systématique de générer des variations de la sensation de sonie d'une fréquence à l'autre en particulier chez les sujets dont la pente de la fonction de sonie se modifiait en fonction de la fréquence (McDermott et coll., 1998); au lieu de cela, les stimulus étaient présentés à un niveau de sonie constant, en utilisant la courbe d'isosonie établie pour chaque sujet avec une précision de ½ octave;
- la 2^{nde} était de randomiser le niveau de présentation des stimulus de +/- 3 dB.

Pour autant, ces précautions ne nous permettaient pas d'exclure formellement la présence résiduelle d'indices de sonie, notamment dans les régions fréquentielles correspondant à un changement brutal de la pente de la perte à l'audiogramme. En effet, la précision des courbes d'isosonie (½ octave) ne pouvait tenir compte des modifications rapides de la sensation de sonie susceptibles de survenir à proximité de Fc. Par ailleurs, la randomisation d'intensité de 6 dB, également utilisée par McDermott et coll. (1998), était insuffisante pour neutraliser complètement les différences inter -fréquences de sensation de sonie d'une fréquence à l'autre (Green, 1998). Le fait que l'amélioration locale des DLFs soit significative seulement chez les patients présentant une pente de perte raide aurait donc pu s'expliquer par l'utilisation accrue d'informations de sonie au niveau de la coupure de l'audiogramme, amputant considérablement l'idée d'une réorganisation corticale sous-jacente.

Pour lever définitivement le doute, nous nous sommes résolus, dans l'étude n°2, à tester un nombre restreint de sujets en affinant notre méthodologie, la précision de la procédure d'égalisation de sonie étant portée à 1/8 d'octave et le niveau de randomisation d'intensité lors de la mesure des DLFs à +/- 6 dB. Ces ultimes précautions ont permis, en confirmant l'effet Fc chez les 5 sujets testés, d'apporter un sérieux argument à l'hypothèse d'une réorganisation de la tonotopie de A1 chez le sujet cochléo-lésé.

PEUT ON OBJECTIVER CHEZ L'HUMAIN DES

CONSEQUENCES DE LA PLASTICITE AUDITIVE DE PRIVATION AU NIVEAU DU TRONC CEREBRAL ?

Nombreuses sont les données de la littérature établissant un lien entre la durée de la surdité (t_S) et la dégradation de la conduction nerveuse depuis la cochlée jusqu'aux noyaux auditifs du tronc cérébral. Cette dégradation se comprend aisément à la lumière des résultats d'études histologiques et électrophysiologiques sur les conséquences de la privation auditive. L'examen anatomo-pathologique post-mortem d'os temporaux humains montre que le nombre de cellules du ganglion spiral décroît avec t_S (Nadol et coll., 1989). Chez le chinchilla, les réponses du colliculus inférieur à la stimulation électrique de la cochlée diminuent également en cas de surdité profonde prolongée (Shirane & Harrison, 1991). Il était donc intéressant de vérifier que chez l'humain, à l'instar des constatations faites chez l'animal (Hall, 1990; Smith & Simmons, 1983), une relation pouvait être établie entre la qualité des PEE des voies auditives du tronc cérébral et t_S . Chez les 2 sujets implantés cochléaires binauraux, les différences inter-aurales que nous avons observées tant dans les latences que dans les formes d'ondes des PEE confirment l'effet délétère de la privation sensorielle. Elles suggèrent que le dommage infligé aux structures auditives empire avec le temps et peut différer d'une oreille à l'autre en cas d'asymétrie de t_S . Pour autant, on peut se demander si la dégradation unilatérale des tracés de PEE résulte avant tout de la durée totale de surdité de l'oreille concernée, ou si elle ne résulte pas plutôt, à la faveur d'un processus actif de plasticité, de la durée durant laquelle cette oreille a été la seule atteinte d'une surdité profonde. En effet, une hypothèse à envisager est que la détérioration dans le temps de la conduction nerveuse du côté atteint résulte non seulement d'un défaut d'activation mais aussi d'une compensation par l'autre oreille. Avec le développement de l'implantation cochléaire bilatérale, il sera intéressant de tester cette hypothèse dans de larges populations présentant à la fois d'importantes différences à la fois dans leurs durées de surdité profonde ou totale et dans leurs degrés d'asymétrie de t_S .

SUIVI ELECTROPHYSIOLOGIQUE DE L'ENFANT IMPLANTE COCHLEAIRE ET PLASTICITE FONCTIONNELLE DE REHABILITATION AUDITIVE

Nous avons voulu clore la présentation de nos travaux par une étude illustrant les conséquences de la réhabilitation auditive chez l'enfant implanté cochléaire. Les résultats de cette étude préliminaire suggèrent que les corrélations entre les seuils du PAEC du nerf auditif et les niveaux psychophysiques utilisés pour le réglage de l'implant cochléaire varient à la fois dans le temps et en fonction de la situation de l'électrode intra-cochléaire

testée. Alors que les seuils électrophysiologiques corréleront avec les seuils psychophysiques dès les 1^{ers} mois post-implantation pour les électrodes situées à l'extrémité apicale du faisceau intra-cochléaire (fréquences graves), il faut attendre 12 mois post-implantation pour être sûr de la valeur des corrélations pour les électrodes intermédiaire ou basale (fréquences aiguës).

Une 1^{ière} explication à ces résultats pourrait être le manque de fiabilité des mesures psychophysiques sur les électrodes codant les fréquences aiguës chez les enfants les plus jeunes. Rappelons que ces enfants n'ont pour la plupart eu aucune expérience des sons aigus avant l'implantation alors qu'il est fréquent en clinique d'observer des restes auditifs sur les fréquences graves parmi les candidats à l'implant cochléaire.

Une autre hypothèse mérite d'être soulevée. La mesure du PAEC du nerf auditif explore uniquement les capacités de réponse du système auditif périphérique. En d'autres termes, la présence d'un PAEC ne signifie pas pour autant qu'une activation des mécanismes cognitifs impliqués dans la perception auditive a bien lieu. Lorsqu'on commence à observer de bonnes corrélations entre seuils du PAEC et niveaux psychophysiques, il est raisonnable de penser que la transmission nerveuse le long des fibres auditives aboutit à la perception du signal. D'un point de vue neurophysiologique, les progrès de la perception des sons aigus pourraient alors traduire un processus de plasticité centrale.

Cependant, il faut également envisager la possibilité selon laquelle la réhabilitation auditive par l'implant cochléaire aboutit avec le temps à des modifications physiologiques périphériques sous la forme d'une meilleure synchronisation des fibres nerveuses auditives.

CONCLUSION

L'ensemble des modifications perceptuelles et électrophysiologiques que nous avons observées chez le sujet cochléo-lésé témoignent de la remarquable adaptabilité des propriétés fonctionnelles du système auditif humain tout au long de la vie.

Ces observations appellent plusieurs remarques. Elles montrent tout d'abord que la plasticité auditive fonctionnelle de privation est susceptible de s'exprimer à des niveaux très différents du système nerveux: nerf cochléaire, noyaux du tronc cérébral, ou structures plus centrales impliquées dans la perception. Selon les résultats de l'expérimentation animale (Irvine et coll., 2000; Robertson & Irvine, 1989; Schwaber et coll., 1993; Willot, 1996) et de récents travaux de neuro-imagerie fonctionnelle (Dietrich et coll., 2001), les modifications perceptuelles observées autour de Fc pourraient être liés à une réorganisation de la tonotopie de A1.

Doit-on pour autant considérer la plasticité fonctionnelle auditive chez l'humain - quelle soit de privation ou de réhabilitation - comme un processus impliquant systématiquement et dans une même mesure l'ensemble des voies auditives? Elle devrait alors se traduire par des remaniements ayant un impact aussi important sur tous les relais auditifs depuis la cochlée jusqu'au cortex. Chez le sujet atteint d'une surdité progressive (presbycusie, exposition professionnelle au bruit) et chez l'adulte implanté cochléaire, il apparaît clairement que la privation auditive a des conséquences sur les centres auditifs et les noyaux du tronc. En revanche, nos résultats préliminaires chez l'enfant implanté cochléaire ne permettent pas d'exclure que l'amélioration dans le temps des corrélations entre mesures électrophysiologiques et psychophysiques soit surtout due à l'adaptabilité

des cellules du ganglion spiral à de nouvelles stimulations.

Un des principaux défis à relever sur le chemin de la compréhension des mécanismes de plasticité auditive sera, dans les années à venir, de préciser leur dérours temporel. Pourra-t'on définir, chez les patients que nous suivrons (enfants, adultes jeunes, sujets âgés), à partir de quel moment après l'installation de la surdité et avec quelle rapidité ces mécanismes se mettent en place? La question n'a pu pour l'instant être abordée que dans des cas de surdité d'installation brutale (Bilecen et coll., 2000). En cas de surdité d'installation progressive, il est difficile de connaître la date exacte d'installation de la surdité ce qui complique considérablement la tâche.

Il reste également à préciser si les processus de plasticité connaissent des limites et si oui à quelle échéance ces limites ou plateaux sont ils atteints. Enfin, ces limites diffèrent elles en fonction du relais auditif concerné et/ou du type de population et de lésion? Une meilleure connaissance du dérours temporel des phénomènes de plasticité permettrait d'affiner les stratégies de réhabilitation auditive.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES DE LA THESE

- 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 & Hearing*, 20, 45-59.
- Alloway, K.D., & Burton, H. (1991). Differential effects of GABA and bicuculline on rapidly- and slowly-adapting neurons in primary somatosensory cortex of primates. *Experimental Brain Research*, 85, 598-610.
- Alloway, K.D., Rosenthal, P., & Burton, H. (1989). Quantitative measurements of receptive field changes during antagonism of GABAergic transmission in primary somatosensory cortex of cats. *Experimental Brain Research*, 78, 514-532.
- Arlinger, S., Gatehouse, S., Bentler, R.A., Byrne, D., Cox, R.M., Dirks, D.D., Humes, L., Neuman, A., Ponton, C., Robinson, K., Silman, S., Summerfield, A.Q., Turner, C.W., Tyler, R.S., & Willot, J.F. (1996). Report of the Eriksholm workshop on auditory deprivation and acclimatization. *Ear & Hearing*, 17, 87S-98S.
- Batuev, A.S., Alexandrov, A.A., Scheynikov, N.A., Kcharazia, V.N., & Chan, C.A. (1989). The role of inhibitory processes in the formation of functional properties of neurons in the vibrissal projection zone of the cat somatosensory cortex. *Experimental Brain Research*, 76, 198-206.
- Benson, C.G., Gross, J.S., Suneja, S.K., & Potashner, S.J. (1997). Synaptophysin

- immunoreactivity in the cochlear nucleus after unilateral cochlear or ossicular removal. *Synapse*, 25, 243-257.
- 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. *Experimental Neurology*, 147, 256-268.
- Bilecen, D., Seifritz, E., Radü, E.W., Schmid, N., Wetzel, S., Probst, R., & Scheffler, K. (2000). Cortical reorganization after acute unilateral hearing loss traced by fMRI. *Neurology*, 54, 765-767.
- 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. *Annals of Otology, Rhinology & Laryngology*, 101, 342-348.
- Boettcher, F.A., & Salvi, R.J. (1993). Functional changes in the ventral cochlear nucleus following acute acoustic overstimulation. *Journal of the Acoustical Society of America*, 94, 2123-2134.
- Boothroyd, A. (1993). Recovery of speech perception performance after prolonged auditory deprivation : case study. *Journal of the American Academy of Audiology*, 4, 331-336.
- Brown, C.J., Abbas, P.J., & Gantz, B.J. (1990). Electrically evoked whole-nerve action potential: data from human cochlear implant users. *Journal of the Acoustical Society of America*, 88, 1385-1391.
- Brown, C.J., Abbas, P.J., & Gantz, B.J. (1998). Preliminary experience with neural response telemetry system in the Nucleus CI24M cochlear implant. *American Journal of Otology*, 19, 320-327.
- Brown, C.J., Hughes, M.L., Luk, B., Abbas, P.J., Wolaver, A.A., & Gervais, J.P. (2000). The relationship between ECAP and EABR thresholds and levels used to program the Nucleus 24 speech processor: data from adults. *Ear & Hearing*, 21, 151-163.
- Buss, E., Hall, J.W. III, Grose, J.H., Hatch, D.R. (1998). Perceptual consequences of peripheral hearing loss: do edge effects exist for abrupt cochlear lesions? *Hearing Research*, 125, 98-108.
- Calford, M.B., & Tweedale, R. (1988). Immediate and chronic changes in responses of somatosensory cortex in adult flying-fox after digit amputation. *Nature*, 332, 446-448.
- Calford, M.B., & Tweedale, R. (1991). Acute changes in cutaneous receptive fields in primary somatosensory cortex after digit denervation in adult flying-fox. *Journal of Neurophysiology*, 65, 178-187.
- Caspary, D.M., Rybak, L.P., & Faingold, C.L. (1984). Baclofen reduces tone-evoked activity of cochlear nucleus neurons. *Hearing Research*, 13, 113-122.
- Charlet de Sauvage, R., Cazals, Y., Erre, J.P., & Aran, J.M. (1983). Acoustically derived auditory nerve action potential evoked by electrical stimulation: An estimation of the waveform of single unit contribution. *Journal of the Acoustical Society of America*, 73, 616-627.
- Cheng, A. K., Grant, G.D., & Niparko, J.K. (1999). Meta-analysis of pediatric cochlear implant literature. *Annals of Otology, Rhinology, & Laryngology*, 108, 124-128.

- Chino, Y.M., Kaas, J.H., Smith III, E.L., Langston, A.L., & Cheng, H. (1992). Rapid reorganization of cortical maps in adult cats following restricted deafferentation in retina. *Vision Research*, 32, 789-796.
- D'Amelio, F., Fox, R.A., Wu, L.C., & Dauntan, N.G. (1996). Quantitative changes of GABA-immunoreactive cells in the hindlimb presentation of the rat somatosensory cortex after 14-day hindlimb unloading by tail suspension. *Journal of Neuroscience Research*, 44, 532-539.
- Demany, L. (1985). Perceptual training in frequency discrimination. *Journal of the Acoustical Society of America*, 78, 1118-1120.
- Dietrich, V., Nieschalk, M., Stoll, W., Rajan, R., & Pantev, C. (2001). Cortical reorganization in patients with frequency cochlear hearing loss. *Hearing Research*, 158, 95-101.
- Donoghue, J.P., Suner, S., & Sanes, J.N. (1990). Dynamic organization of primary motor cortex output to target muscles in adult rats. II. Rapid reorganization following motor nerve lesions. *Experimental Brain Research*, 79, 492-503.
- Edeline, J.M. (1999). Learning-induced physiological plasticity in the thalamo-cortical sensory systems: a critical evaluation of receptive field plasticity, map changes and their potential mechanisms. *Progress in Neurobiology*, 57, 165-224.
- Edeline, J.M., Pham, P., & Weinberger, N.M. (1993). Rapid development of learning-induced receptive field plasticity in the auditory cortex. *Behavioral Neuroscience*, 107, 539-551.
- Eggermont, J.J., & Komyia, H. (2000). Moderate noise trauma in juvenile cats results in profound cortical topographic map changes in adulthood. *Hearing Research*, 142, 89-101.
- Elbert, T., Flor, H., Birbaumer, N., Knecht, S., Hampson, S., Larbig, W., & Taub, E. (1994). Extensive reorganization of the somatosensory cortex in adult humans after nervous system injury. *NeuroReport*, 5, 2593-2597.
- Elbert, T., Pantev, C., Wienbruch, C., Rockstroh, B., & Taub, E. (1995). Increased cortical representation of the fingers of the left hand in string players. *Science*, 270: 305-7.
- Emmerich, D.S., Fantini, D.A., & Brown, W.S. (1986). Frequency discrimination of tones presented in filtered noise. *Journal of the Acoustical Society of America*, 80, 1668-1672.
- Evans, E.F., & Nelson, P.G. (1973). The response of single neurones in the cochlear nucleus of the cat as a function of their location and the anaesthetic state. *Experimental Brain Research*, 17, 402-427.
- Evans, E.F., & Zhao, W. (1993). Varieties of inhibition in the processing and control of processing in the mammalian cochlear nucleus. *Progress in Brain Research*, 97, 117-126.
- Flor, H., Elbert, T., Knecht, S., Wienbruch, C., Pantev, C., Birbaumer, N., Larbig, W., & Taub, E. (1995). Phantom limb pain as a perceptual correlate of cortical reorganization following arm amputation. *Nature*, 375, 482-484.
- Frachet, B., Minvielle, E., Chouard, C.H., Meyer, B., Narcy, P., Garabédian, E.N.,

- Sterkers, O., Roulleau, P., & Manac'h, Y. (1995). Final report on 1992-1993 children's cochlear implant at the Assistance Publique-Hôpitaux de Paris. *Advances in Otolaryngology*, 50, 102-107.
- 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 & Hearing*, 22, 289-299.
- Galvan, V.V., & Weinberger, N.M. (2002). Long-term consolidation and retention of learning-induced tuning plasticity in the auditory cortex of the Guinea pig. *Neurobiology of Learning and Memory*, 77, 78-108.
- Garraghty, P.E., & Kaas, J.H. (1991). Functional reorganization in adult monkey thalamus after peripheral nerve injury. *Neuroreport*, 12, 747-750.
- Garraghty, P.E., LaChica, E.A., & Kaas, J.H. (1991). Injury-induced reorganization of somatosensory cortex is accompanied by reductions in GABA staining. *Somatosensory and Motor Research*, 8, 347-354.
- Gatehouse, S. (1989). Apparent auditory deprivation effects of late onset : the role of presentation level. *Journal of the Acoustical Society of America*, 86, 2103-2016.
- Gelfand, S.A., Silman, S., & Ross, L. (1987). Long-term effects of monaural, binaural and no amplification in subjects with bilateral hearing loss. *Scandinavian Audiology*, 16, 201-207.
- Gilbert, C.D., Wiesel, T.N. (1992). Receptive field dynamics in adult primary visual cortex. *Nature*, 356, 150-2.
- Green, D.M. (1988). Profile analysis. Oxford: Oxford University Press.
- Hall, R.D. (1990). Estimation of surviving spiral ganglion cells in the deaf rat using the electrically evoked auditory brainstem response. *Hearing Research*, 45, 123-136.
- 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. *Hearing Research*, 54, 11-19.
- Hughes, M.L., Brown, C.J., Abbas P.J., Wolaver, A.A., & Gervais, J.P. (2000). Comparison of ECAP thresholds with MAP levels in the Nucleus 24 cochlear implant: data from children. *Ear & Hearing*, 21, 164-174.
- Hurley, R.M. (1999). Onset of auditory deprivation. *Journal of the American Academy of Audiology*, 10, 529-534.
- Illing, R.B. (2001). Activity-dependent plasticity in the adult auditory brainstem. *Audiology & Neurotology*, 6, 319-345
- Illing, R.B., Forster, C.R., & Horvath, M. (1997). Evaluating the plasticity potential of the auditory brainstem nucleus in the rat. *American Journal of Otolaryngology*, 18 Suppl 6, 52-53.
- Illing, R.B., & Horvath, M. (1995). Re-emergence of GAP-43 in the cochlear nucleus and superior olive following cochlear ablation in the rat. *Neuroscience Letters*, 194, 9-12.
- Irvine D.R.F. (2000). Injury- and use-related plasticity in the adult auditory system. *Journal of Communication Disorders*, 33, 293-311.

- Irvine D.R.F., & Rajan, R. (1994). Plasticity of frequency organization in inferior colliculus of adult cats with unilateral restricted cochlear lesions. In *Abstracts of the Seventeenth Annual Meeting of the Association for Research in Otolaryngology* (pp 21).
- Irvine D.R.F., & Rajan, R. (1995). Plasticity in the mature auditory system. In G.A. Manley, G.M. Klump, C. Köppl, C. Fastl, H. Oeckinghaus (Eds), *Advances in Hearing Research* (pp 3-23). Singapore: World Scientific.
- Irvine D.R.F., & Rajan, R. (1996). Injury- and use-related plasticity in the primary sensory cortex of adult mammals : possible relationship to perceptual learning. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 23, 939-947.
- Irvine, D. R. F., & Rajan, R. (1997). Injury-induced reorganization of frequency maps in adult auditory cortex: the role of unmasking of normally-inhibited inputs. *Acta Otolaryngologica (Stockholm)*, suppl 532, 39-45.
- Irvine, D. R. F., Rajan, R., & McDermott, H.J. (2000). Injury-induced reorganization in adult auditory cortex and its perceptual consequences. *Hearing Research*, 147, 188-199.
- Irvine, D. R. F., Martin, R.L., Klimkeit, E., & Smith, R. (2000). Specificity of perceptual learning in a frequency discrimination task. *Journal of the Acoustical Society of America*, 108, 2964-2968.
- Jacobs, K. D., & Donoghue, J.P. (1991). Reshaping the cortical motor by unmasking latent intracortical connections. *Science*, 251, 944-947.
- Jones, E.G. (1993). GABAergic neurons and their role in cortical plasticity in primates. *Cerebral Cortex*, 3, 361-372.
- Jones, E.G., Pons, T.P. (1998). Thalamic and brainstem contributions to large-scale plasticity of primate somatosensory cortex. *Science*, 282, 1121-1125.
- Kaas, J.H. (1991). Plasticity of sensory and motor maps in adult mammals. *Annual Review of Neuroscience*, 14, 137-167.
- Kaas, J.H. (1995). The reorganization of sensory and motor maps in adult mammals. In M.S. Gazzaniga (Ed), *The Cognitive Neurosciences* (pp 51-72). Cambridge: MIT.
- Kaas, J.H., Krubitzer, L.A., Chino, Y.M., Langston, A.L., Polley, E.H., Blair, N. (1990). Reorganization of retinotopic cortical maps in adult mammals after lesions of the retina. *Science*, 248, 229-31.
- Kakigi, A., Hirakawa, H., Harel, N., Mount, R J., & Harrison, R. V. (2000). Tonotopic mapping in auditory cortex of the adult chinchilla with amikacin-induced cochlear lesions. *Audiology*, 39, 153-160.
- 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. *Hearing Research*, 59, 213-223.
- Kaltenbach, J.A., & McCaslin, D. (1996). Increases in spontaneous activity in the dorsal cochlear nucleus following exposure to high intensity sound: A possible neural correlate of tinnitus. *Auditory Neuroscience*, 3, 57-78.
- Kileny, P.R, Zwolan, T.A., & Ashbaugh, C. (2001). The influence of age at implantation on performance with a cochlear implant in children. *Otology & Neurotology*, 22, 42-46.

- Kim, J., Morest, D.K., & Bohne, B.A. (1997). Degeneration of axons in the brainstem of the chinchilla after auditory overstimulation. *Hearing Research*, 103, 169-191.
- Kimura, M., & Eggermont, J.J. (1999). Effects of acute pure tone induced hearing loss on response properties in three auditory cortical fields in cat. *Hearing Research*, 135, 146-162.
- Levitt, H. (1971). Transformed up-down methods in psychoacoustics. *Journal of the Acoustical Society of America*, 49, 467-477.
- Lieberman, M.C., & Kiang, N.Y.S. (1978). Acoustic trauma in cats. Cochlear pathology and auditory nerve activity. *Acta Otolaryngologica (Stockholm)*, 358, 1-63.
- Lusted, H., Shelton, C., & Simmons, S. (1984). Comparison of electrode sites in electrical stimulation of the cochlea. *Laryngoscope*, 94, 878-882.
- McDermott, H.J., Lech, M., Kornblum, M.S., & Irvine, D.R.F. (1998). Loudness perception and frequency discrimination in subjects with steeply sloping hearing loss: possible correlates of neural plasticity. *Journal of the Acoustical Society of America*, 104, 2314-2325.
- McFadden, S.L., Kasper, C., Ostrowski, J., Ding, D., & Salvi, R.J. (1998). Effects of inner hair cell loss on inferior colliculus evoked potential thresholds, amplitudes and forward masking functions in chinchillas. *Hearing Research*, 120, 121-132.
- Menning, H., Roberts, L.E., & Pantev, C. (2000). Plastic changes in the auditory cortex induced by intensive frequency discrimination. *Neuroreport*, 11, 817-822.
- Merzenich, M.M., Kaas, J.H., Wall, J., Nelson, R.J., Sur, M., & Felleman, D. (1983a). Topographic reorganization of somatosensory cortical areas 3b and 1 in adult monkeys following restricted deafferentation. *Neuroscience*, 8, 33-55.
- Merzenich, M.M., Kaas, J.H., Wall, J., Sur, M., Nelson, R.J., & Felleman, D. (1983b). Progression of change following median nerve section in the cortical representation of the hand in areas 3b and 1 in adult owl and squirrel monkeys. *Neuroscience*, 10, 639-665.
- 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. *The Journal of Comparative Neurology*, 224, 591-605.
- Meyer, V., Bertram, B., & Lenarz, T. (1995). Performance comparisons in congenitally deaf children with different ages of implantation. *Advance in Otorhinolaryngology*, 50, 129-133.
- Moore, B.C.J. (1973). Frequency difference limens for short duration tones. *Journal of the Acoustical Society of America*, 54, 610-619.
- Moore, B.C.J. (1989). An introduction to the psychology of hearing. 3rd ed. London: Academic.
- Moore, B.C.J. (2001). Dead regions in the cochlea: diagnosis, perceptual consequences, and implications for the fitting of hearing aids. *Trends in Amplification*, 5, 134.
- Moore, B.C.J., & Alcantara, J.I. (2001). The use of psychophysical tuning curves to explore dead regions in the cochlea. *Ear & Hearing*, 22, 268-278.
- Moore, B.C.J., & Glasberg, B.R. (1989). Mechanisms underlying the frequency

- discrimination of pulsed tones and the detection of frequency modulation. *Journal of the Acoustical Society of America*, 86, 1722-1732.
- Moore, B.C.J., & Peters, R.W. (1992). Pitch discrimination and phase sensitivity in young and elderly subjects and its relationship to frequency selectivity. *Journal of the Acoustical Society of America*, 91, 2881-2193.
- Moore, B.C.J., Huss, M., Vickers, D.A., Glasberg, B.R., & Alcantara, J.I. (2000). A test for the diagnosis of dead regions in the cochlea. *British Journal of Audiology*, 34, 205-224.
- Moore, D.R. (1985). Postnatal development of the mammalian central auditory system and the neural consequences of auditory deprivation. *Acta Otolaryngologica (Stockholm)*, 421(suppl), 19-30.
- Morest, D.K., Kim, J., & Bohne, B.A. (1997). Neuronal and transneuronal degeneration of auditory axons in the brainstem after cochlear lesions in the chinchilla : cochleotopic and non-cochleotopic patterns. *Hearing Research*, 103, 151-168.
- Morest, D.K., Kim, J., Potashner, S.J., & Bohne, B.A. (1998). Long-term degeneration in the cochlear nerve and cochlear nucleus of the adult chinchilla following acoustic overstimulation. *Microscopy Research and Technique*, 41, 205-216.
- Moulin, A. (2000a). Influence of primary frequencies ratio on distortion product otoacoustic emissions amplitude. I. Intersubject variability and consequences on the DPOAE-gram. *Journal of the Acoustical Society of America*, 107, 1460-1470.
- Moulin, A. (2000b). Influence of primary frequencies ratio on distortion product otoacoustic emissions amplitude. II. Interrelations between multicomponent DPOAEs, tone-burst-evoked OAEs, and spontaneous OAEs. *Journal of the Acoustical Society of America*, 107, 1471-1486.
- Nadol, J.B. Jr, Young, Y.S., & Glynn, R.J. (1989). Survival of spiral ganglion cells in profound sensorineural hearing loss: implications for cochlear implantation. *Annals of Otology, Rhinology, & Laryngology*, 98, 411-416.
- Nikolopoulos, T.P., O'Donoghue, G.M., & Archbold, S. (1999). Age at implantation: its importance in pediatric cochlear implantation. *The Laryngoscope*, 109, 595-599.
- Pantev, C., Engelien, A., Candia, V., & Elbert, T. (2001a). Representational cortex in musicians. Plastic alterations in response to musical practice. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 930, 300-314.
- Pantev, C., Roberts, L.E., Schulz, M., Engelien, A., & Ross, B. (2001b). Timbre-specific enhancement of auditory cortical representations in musicians. *Neuroreport*, 12, 169-174.
- Pantev, C., Wollbrink, A., Roberts, L.E., Engelien, A., & Lütkenhöner, B. (1999). Short-term plasticity of the human auditory cortex. *Brain Research*, 842, 192-199.
- Pascual-Leone, A., & Torres, F. (1993). Plasticity of the sensorimotor cortex representation of the reading finger in Braille readers. *Brain*, 116, 39-52.
- Philibert, B. (2001). Plasticité cérébrale fonctionnelle et latéralisation auditive chez le malentendant presbycousique durant sa réhabilitation audioprothétique. *Thèse de Doctorat, Université Claude Bernard – Lyon 1*.
- Poon, P. W., & Chen, X. (1992). Postnatal exposure to tones alters the tuning

- characteristics of inferior collicular neurons in the rat. *Brain Research*, 585, 391-394.
- 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. *Hearing Research*, 72, 125-134.
- Qiu, C., Salvi, R.J., Ding, D., & Burkard, R. (2000). Inner hair cell loss leads to enhanced response amplitudes in auditory cortex of unanesthetized chinchillas: evidence for increased system gain. *Hearing Research*, 139, 153-171.
- Rajan, R. (1998). Receptor organ damage causes loss of cortical surround inhibition without topographic map plasticity. *Nature Neuroscience*, 1, 138-143.
- Rajan, R., & Irvine, D.R.F. (1996). Features of and boundary conditions for lesion-induced reorganization of adult auditory cortical maps. In R.J. Salvi, D. Henderson, F. Fiorino, & V. Colletti (Eds), *Auditory system plasticity and regeneration* (pp. 224-237). New-York: Thieme Medical Publishers.
- Rajan, R., & Irvine, D.R.F. (1998a). Absence of plasticity of the frequency map in dorsal cochlear nucleus of adult cats after unilateral partial cochlear lesions. *The Journal of Comparative Neurology*, 399, 35-46.
- Rajan, R., & Irvine, D.R.F. (1998b). Neuronal responses across cortical field A1 in plasticity induced by peripheral auditory organ damage. *Audiology & Neurotology*, 3, 123-144.
- Rajan, R., & Irvine, D.R.F., 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. *The Journal of Comparative Neurology*, 338, 17-49.
- Ramachandran, V.S. (1993). Behavioral and magnetoencephalographic correlates of massive cortical reorganization. [Review]. *Proceedings of the National Academy of Sciences (USA)*, 258, 1159-1160.
- Ramachandran, V.S., Rogers-Ramachandran, D., & Stewart, M. (1992). Perceptual correlates of massive cortical reorganization. *Science*, 258, 1159-1160.
- Rauschecker, J.P. (1999). Auditory cortical plasticity: a comparison with other sensory systems. *Trends in Neuroscience*, 22, 74-80.
- Rausell, E., Cusick, C.G., Taub, E., & Jones, E.G. (1992). Chronic deafferentation in monkeys differentially affects nociceptive and nonnociceptive pathways distinguished by specific calcium-binding proteins and down-regulates gamma-aminobutyric acid type A receptors at thalamic levels. *Proceedings of the National Academy of Sciences (USA)*, 89, 2571-2575.
- 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. *Journal of Neuroscience*, 13, 87-103.
- Robertson, D., & Irvine, D.R.F. (1989). Plasticity of frequency organization in auditory cortex of guinea pigs with partial unilateral deafness. *The Journal of Comparative Neurology*, 282, 456-471.
- Rose, J.E., Brugge, J.F., Anderson, D.J., & Hind, J.E. (1968) Patterns of activity in

- single auditory nerve fibers of the squirrel monkey. In: Reuck AVS, Knight J, editors. Hearing mechanisms in vertebrates. London: Churchill, 144-157.
- Rubinstein, J.T., Parkinson, W.S., Tyler, R.S., & Gantz, B.J. (1999). Residual speech recognition and cochlear implant performance: effects of implantation criteria. *American Journal of Otology*, 20, 445-452.
- Salvi, R.J., Wang, J., & Ding, D. (2000). Auditory plasticity and hyperactivity following cochlear damage. *Hearing Research*, 147, 261-274.
- Salvi, R.J., Wang, J., & Powers, N.L. (1996). Rapid functional reorganization in the inferior colliculus and cochlear nucleus after acute cochlear damage. In R.J. Salvi, D. Henderson, F. Fiorino, & V. Colletti (Eds), *Auditory system plasticity and regeneration* (pp. 275-296). New-York: Thieme medical publishers.
- Salvi, R.J., Saunders, S.S., Gratton, M.A., Arehole, S., & Powers, N.L. (1990). Enhanced evoked response amplitudes in the inferior colliculus of the chinchilla following acoustic trauma. *Hearing Research*, 50, 245-257.
- Sanes, J.N., Suner, S., & Donoghue, J.P. (1990). Dynamic organization of primary motor cortex output to target muscles in adult rats. I. Long-term patterns of reorganization following motor or mixed peripheral nerve lesions. *Experimental Brain Research*, 79, 479-491.
- 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. *Cerebral cortex*, 8, 156-163.
- Schwaber, M.K., Garraghty, P.E., Kaas, J.H. (1993). Neuroplasticity of the adult primate auditory cortex following cochlear hearing loss. *American Journal of Otology*, 14, 252-258.
- Shirane, M., & Harrison, R.V. (1991). The effects of long and short term profound deafness on the responses of inferior colliculus to electrical stimulation of the cochlea. *Acta Otolaryngologica (Stockholm)*, 489 (suppl), 32-40.
- Shofner, W.P., & Young, E.D. (1985). Excitatory/inhibitory response types in the cochlear nucleus: relationships to discharge patterns and responses to electrical stimulation of the auditory nerve. *Journal of Neurophysiology*, 54, 917-939.
- Sie, K.C., & Rubel, E.W.. (1992). Rapid changes in protein synthesis and cell size in the cochlear nucleus following eighth nerve activity blockade or cochlea ablation. *The Journal of Comparative Neurology*, 320, 501-508.
- Silito, A.M. (1975). The contribution of inhibitory mechanisms to the receptive field properties of neurones in the striate cortex of the cat. *The Journal of Physiology*, 250, 305-329.
- Silman, S., Gelfand, S.A., & Silverman, C. (1984). Late-onset auditory deprivation: effects of monaural versus binaural HAs. *Journal of the Acoustical Society of America*, 76, 1357-1362.
- Silman, S., Silverman, C., Emmer, M.B., & Gelfand, S.A. (1992). Adult-onset auditory deprivation. *Journal of the American Academy of Audiology*, 3, 390-396.
- Smith, L., & Simmons, F.B. (1983). Estimating eighth nerve survival by electrical stimulation. *Annals of Otology, Rhinology & Laryngology*, 92, 19-23.

- Sterr, A., Müller, M.M., Elbert, T., Rockstroh, B., Pantev, C., & Taub, E. (1998a). Changed perceptions in Braille readers. *Nature*, 391, 134-5.
- Sterr, A., Müller, M.M., Elbert, T., Rockstroh, B., Pantev, C., & Taub, E. (1998b). Perceptual correlates of changes in cortical representation of fingers in blind multifinger Braille readers. *Journal of Neuroscience*, 18, 4417-4123.
- Summerfield, A.Q., & Marshall, D.H. (1995). Preoperative factors of outcomes from cochlear implantation in adults: performance and quality of life. *Annals of Otology, Rhinology, & Laryngology*, Suppl 166, 105-108.
- Talvar, S.K., & Gerstein, G.L. (2001). Reorganization in awake rat auditory cortex by local microstimulation and its effects on frequency-discrimination behavior. *Journal of Neurophysiology*, 86, 1555-1572.
- Turner, C.W., & Nelson, D.A. (1982). Frequency discrimination in regions of normal and impaired sensitivity. *Journal of Speech and Hearing Research*, 25, 34-41.
- Tyler, R.S., & Summerfield, A.Q. (1996). Cochlear implantation: relationships with research on auditory deprivation and acclimatization. *Ear & Hearing*, 17, 38S-50S.
- Tyler, R.S., Lowder, M.W., Parkinson, A.J., Woodworth, G.G., & Gantz, B.J. (1995). Performance of adult Ineraid and Nucleus cochlear implant patients after 3,5 years of use. *Audiology*, 34, 135-144.
- Tyler, R.S., Parkinson, A.J., Woodworth, G.G., Lowder, M.W., & Gantz, B.J. (1997a). Performance over time of adult patients using the Ineraid or Nucleus cochlear implant. *Journal of the Acoustical Society of America*, 102, 508-522.
- Tyler, R.S., Teagle H.F.B., Kelsay, D.M.R., Gantz, B.J., Woodworth, G.G., & Parkinson, A.J. (1997b). Speech perception by prelingually deaf children after six years of cochlear implant use: effects of age at implantation. *Annals of Otology, Rhinology, & Laryngology*, Suppl 185, 82-84.
- 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, 109-116.
- Wable, J., & Collet L. (1994). Can synchronized otoacoustic emissions really be attributed to SOAEs? *Hearing Research*, 80, 141-145.
- Waltzman, S.B., Cohen, N.L., Gomolin, R.H., Shapiro, W.H., Ozdamar, S.R., & Hoffman, R.A. (1994). Long-term results of early cochlear implantation in congenitally and prelingually deafened children. *American Journal of Otology*, 15 Suppl 2, 9-13.
- Wang, J., Caspary, D., & Salvi, R.J. (2000). GABA-A antagonist causes dramatic expansion of tuning in primary auditory cortex. *Neuroreport*, 11, 1137-1140.
- Wang, J., Powers, N.L., Hofstetter, P., Trautwein, P., Ding, D., & Salvi, R. (1997). Effects of selective inner hair cell loss on auditory nerve fiber threshold, tuning and spontaneous and driven discharge rate. *Hearing Research*, 107, 67-82.
- Wang, J., Salvi, R.J., & Powers, N.L. (1996). Plasticity of response properties of inferior colliculus neurons following acute cochlear damage. *Journal of Neurophysiology*, 75, 171-183.
- Warren, R., Tremblay, N., & Dykes, R.W. (1989). Quantitative study of glutamic acid decarboxylase-immunoreactive neurons and cytochrome oxidase activity in normal

- and partially deafferented rat hindlimb somatosensory cortex. *The Journal of Comparative Neurology*, 288, 583-592.
- Webster, D.B., & Webster, M. (1979). Effects of neonatal conductive hearing loss on brain stem auditory nuclei. *Annals of Otology, Rhinology & Laryngology*, 88, 684-688.
- Weinberger, N.M., & Bakin, J.S. (1998). Learning-induced physiological memory in adult primary auditory cortex: receptive fields plasticity, model, and mechanisms. *Audiology & Neurootology*, 3, 145-167.
- Willott, J.F. (1996). Physiological plasticity in the auditory system and its possible relevance to hearing aid use, deprivation effects, and acclimatization. *Ear & Hearing*, 17, 66S-67S.
- Willott, J.F., Aitkin, L.M., & McFadden, S.L. (1993). Plasticity of auditory cortex associated with sensorineural hearing loss in adult C57BL/6J mice. *The Journal of Comparative Neurology*, 329, 402-411.
- Willott, J.F., Pankow, D., Hunter, K.P., & Kordyban, M. (1985). Projections from the anterior ventral cochlear nucleus to the central nucleus of the inferior colliculus in young and aging C57BL/6 mice. *The Journal of Comparative Neurology*, 237, 545-551.
- Willott, J.F., & Turner, J.G. (2000). Neural plasticity in the mouse inferior colliculus: relationship to hearing loss, augmented acoustic stimulation, and prepulse inhibition. *Hearing Research*, 147, 275-281.
- Yang, L., Pollack, G.D., & Resler, C. (1992). GABAergic circuits sharpen tuning curves and modify response properties in the mustache bat inferior colliculus. *Journal of Neurophysiology*, 68, 1760-1774.
- Young, E.D., & Voigt, H.F. (1982). Response properties of type II and type III units in dorsal cochlear nucleus. *Hearing Research*, 6, 153-169.
- Zwicker, E. (1970). Masking and psychological excitation as consequences of the ear's frequency analysis. In: Plomp R, Smoorenburg GF, editors. Frequency analysis and periodicity detection in hearing. Leiden: Sijthoff, pp 376-394.