

**Université Lumière – Lyon 2**  
**Ecole doctorale : Sciences cognitives**  
**Institut de Psychologie**  
*Laboratoire Neurosciences et Systèmes sensoriels*

# Plasticité de l'organisation tonotopique corticale chez le cochleo-lésé en cours de réhabilitation auditive

**par Damien GABRIEL**

Thèse de doctorat en Sciences cognitives

*Mention psychologie*

sous la direction de Lionel COLLET

soutenue le 7 avril 2005

Devant un jury composé de : Olivier KOENIG, Professeur à l'Université Lyon 2 Christian LORENZI, Professeur à l'Université Paris 5 Lionel COLLET, Professeur à l'Université Lyon 1 Paul AVAN, Professeur à l'Université de Clermont-Ferrand 1 Catherine LIEGEOIS-CHAUVEL, Directrice de Recherche à l'Université d'Aix-Marseille 2 Evelyne VEUILLET, Ingénieur de Recherche à l'Université Lyon 1



# Table des matières

<b>Principales abréviations .</b>	<b>1</b>
<b>Résumé .</b>	<b>3</b>
<b>Introduction. Chapitre 1. La tonotopie .</b>	<b>5</b>
1.1. Au niveau périphérique .	5
1.1.1. Codage d'un son .	5
1.1.2. La tonotopie cochléaire .	8
1.2. Jusqu'aux voies centrales .	10
1.2.1. Le Noyau Cochléaire (NC) . .	13
1.2.2. Le Complexe de l'Olive Supérieure (COS) .	15
1.2.3. Le Lemnisque Latéral (LL) . .	16
1.2.4. Le Colliculus Inférieur (CI) . .	19
1.2.5. Le thalamus . .	21
1.2.6. Le cortex auditif .	22
<b>Chapitre 2. Plasticité de l'organisation tonotopique corticale . .</b>	<b>41</b>
2.1. Introduction .	41
2.1.1. Définition .	41
2.1.2. Domaines d'étude du phénomène de plasticité . .	42
2.2. Plasticité des cartes sensorielles . .	42
2.2.1. Dans les modalités somesthésiques et visuelles . .	42
2.2.2. Dans la modalité auditive . .	50
2.2.3 Mécanismes sous-jacents à la plasticité des cartes sensorielles . .	70
<b>Chapitre 3. La réhabilitation auditive : une plasticité secondaire ? .</b>	<b>73</b>
3.1. Introduction .	73
3.2. Plasticité secondaire et somesthésie . .	74
3.3. Plasticité secondaire en audition .	77
3.3.1. Les nouveaux outils de réhabilitation : les prothèses auditives . .	77

3.3.2. Conséquences d'un appareillage auditif sur l'organisation cérébrale .	77
<b>Synthèse et objectifs .</b>	<b>81</b>
Etape n°1 : étude de l'organisation tonotopique corticale chez le sujet normo-entendant .	82
Etape n°2 : étude de la plasticité des cartes tonotopiques lors d'une réhabilitation auditive ..	83
Etape n°3 : influence du phénomène de plasticité sur des tâches plus comportementales ..	84
<b>Matériel et méthode .</b>	<b>85</b>
Mesure directe de l'organisation tonotopique corticale : technique de magnétoencéphalographie (Etude n°1) .	85
Sélection des sujets . .	85
Analyse des données .	86
Enregistrements IRM . .	88
Mesure indirecte de l'organisation tonotopique corticale : technique psychoacoustique (Etude n°2) .	89
Sélection des sujets . .	89
Mesure des seuils auditifs .	89
Egalisation de sonie .	90
Procédure de discrimination de fréquences .	90
Analyse statistique . .	91
Mesure des conséquences comportementales de la réorganisation du cortex auditif : tâche de temps de réaction simple (Etude n°3) .	91
Principe .	91
Sélection des sujets . .	91
Mesure du temps de réaction .	92
Analyse statistique . .	92
<b>Résultats .</b>	<b>95</b>
Etude n°1 .	95
Etude n°2 .	96
Summary .	97
Introduction .	97

Material and methods .	99
Results . .	101
Discussion .	105
References .	108
Etude n°3 .	109
Abstract .	110
Introduction .	110
Material and methods .	112
Results . .	115
Discussion .	119
References .	122
<b>Discussion .</b>	<b>125</b>
1. Organisation tonotopique du cortex auditif .	125
1.1. Interprétation des résultats expérimentaux . .	125
1.2. Discussion .	127
2. Plasticité de l'organisation tonotopique . .	129
2.1. Interprétation des résultats expérimentaux . .	129
2.2. Discussion .	130
3. Conséquences comportementales du phénomène de plasticité . .	134
3.1. Interprétation des résultats expérimentaux . .	134
3.2. Discussion .	136
<b>Conclusion .</b>	<b>139</b>
<b>Bibliographie . .</b>	<b>141</b>



## Principales abréviations

- A1 : Cortex auditif primaire
- AL : Région antérolatérale de la zone de ceinture
- ANOVA : Analyse de Variance
- bDLF : Fréquence présentant les meilleurs seuils de discrimination fréquentielle
- CCE : Cellules Ciliées Externes
- CCI : Cellules Ciliées Internes
- CF : Fréquence Caractéristique
- CGM : Corps Genouillé Médian
- CI : Colliculus Inférieur
- COS : Complexe de l'Olive Supérieure
- CVLL : Complexe Ventral du Lemnisque Latéral
- dCGM : Division dorsale du corps genouillé médian
- DLF : Seuils de discrimination fréquentielle
- EEG : Electroencéphalographie
- Fc : Fréquence de Coupure
- GH : Gyrus de Heschl
- GTS : Gyrus Temporal Supérieur
- IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
- IRMf : Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle
- LL : Lemnisque Latéral
- mCGM : Division médiane du corps genouillé médian
- MEG : Magnétoencéphalographie
- N1m : Equivalent magnétique de la N100
- N100 : Onde apparaissant dans le cortex environ 100 ms après la stimulation auditive
- NC : Noyau Cochléaire
- NCAV : Noyau Cochléaire Antero Ventral
- NCCI : Noyau Central du Colliculus Inférieur
- NCD : Noyau Cochléaire Dorsal
- NCPV : Noyau cochléaire Postero Ventral
- NCV : Noyau Cochléaire Ventral
- NDCI : Noyau Dorsal du Colliculus Inférieur

- NDLL : Noyau Dorsal du Lemnisque Latéral
- NECI : Noyau Externe du Colliculus Inférieur
- NILL : Noyau Intermédiaire du Lemnisque Latéral
- NPS : Noyau Paraolive Supérieur
- NMCT : Noyau Médian du Corps Trapézoïde
- NVLL : Noyau Ventral du Lemnisque Latéral
- OSL : Olive Supérieure Latérale
- OSM : Olive Supérieure Médiane
- PL : Région posterolatérale de la zone de ceinture
- PO : Groupe Postérieur du Thalamus
- PT : Planum Temporale
- TEP : Tomographie par Emission de Positron
- TR : Temps de Réaction
- vCGM : Division ventrale du corps genouillé médian

---

## Résumé

A tous les niveaux des voies auditives, le codage et le cheminement de l'information fréquentielle sont effectués selon un agencement ordonné, appelé tonotopie. Les travaux conduits chez l'animal ont mis en évidence l'existence d'une ou plusieurs cartes tonotopiques par noyau et pointent ainsi l'importance majeure de ce type d'organisation. Malheureusement, les travaux portant sur l'étude de la tonotopie chez l'humain sont plus rares. En effet, le caractère invasif de la plupart des techniques d'exploration freine les recherches et les méthodes non invasives ne permettent majoritairement que l'étude du dernier niveau de traitement de l'information : le cortex. L'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) ou la magnétoencéphalographie (MEG), ont ainsi pu révéler une organisation tonotopique du cortex auditif chez l'humain, mais le sens de cette organisation et le nombre de cartes présentes restent débattus. En outre, l'étude de l'organisation des fréquences permet de souligner la formidable malléabilité de notre cerveau. Dans de nombreux noyaux, l'organisation tonotopique n'est en effet pas figée, elle peut être remodelée sous diverses pressions environnementales (perte d'audition, sur-exposition ou apprentissage), un phénomène appelé plasticité. Ainsi, lors d'une lésion de la cochlée, les neurones codant les régions situées en bordure de lésion sont sur-représentés dans le cortex auditif primaire. Cette réorganisation des cartes tonotopiques engendre une amélioration locale des capacités de discrimination fréquentielle d'individus cochleo-lésés, mais les conséquences plus comportementales restent à déterminer. De même, des interrogations subsistent quant à la réversibilité et l'utilité de ce processus de plasticité.

L'objectif de ce travail de thèse était d'une part d'étudier plus en profondeur l'organisation tonotopique du cortex auditif, mais également d'apporter de nouvelles informations sur la plasticité des cartes tonotopiques. Dans ce but, nous avons étudié la réversibilité de l'amélioration locale des performances de discrimination fréquentielle et recherché si la réorganisation pouvait engendrer des modifications plus comportementales. L'organisation tonotopique corticale de sujets sains a été décrite à partir d'une technique de magnétoencéphalographie. Nos résultats confirment l'existence d'une organisation tonotopique entre 1000 et 12000 Hz et apportent des informations supplémentaires telles que la présence de plusieurs cartes tonotopiques dans l'hémisphère droit : une pour une stimulation de l'oreille gauche et une pour une stimulation de l'oreille droite. De plus, à la suite d'une stimulation controlatérale, l'organisation tonotopique serait différente selon l'hémisphère étudié. Dans les deux hémisphères, les fréquences seraient ordonnées selon un axe antero-postérieur, mais également selon un axe infero-supérieur au niveau de l'hémisphère droit. Afin d'investiguer les phénomènes de plasticité de l'organisation tonotopique corticale, notre deuxième étude s'est focalisée sur l'amélioration locale en discrimination fréquentielle observée à la fréquence de coupure d'une perte abrupte. Si cette amélioration est le reflet indirect de la sur-représentation de la dernière fréquence saine du cortex auditif primaire, alors l'inversion de l'organisation tonotopique devrait faire disparaître cette amélioration. Chez des individus cochleo-lésés en cours de réhabilitation auditive, le premier mois d'appareillage est suffisant pour observer une dégradation des performances de discrimination fréquentielle en bordure de perte, ce qui suggère une seconde plasticité du cortex auditif. La question des conséquences comportementales du phénomène de plasticité a été abordée par l'étude des performances de temps de réaction d'individus cochleo-lésés également candidats à un appareillage auditif. Si aucune altération du temps de réaction n'a pu être observée à la fréquence où les sujets parvenaient le mieux à discriminer en fréquence, aussi bien avant qu'après appareillage, la corrélation entre ces deux

facteurs s'est tout de même améliorée lors de la réhabilitation auditive.

Les travaux présentés dans cette thèse apportent donc de nouvelles informations sur l'organisation tonotopique du cortex auditif, sa capacité de réorganisation et les conséquences de cette plasticité, et soulignent la remarquable adaptabilité de notre cerveau face au monde qui nous entoure.

# Introduction. Chapitre 1. La tonotopie

## 1.1. Au niveau périphérique

Avant d'étudier en détail l'organisation tonotopique de la cochlée il est nécessaire de rappeler brièvement le mécanisme de transduction d'un message acoustique en signal interprétable par le cerveau.

### 1.1.1. Codage d'un son

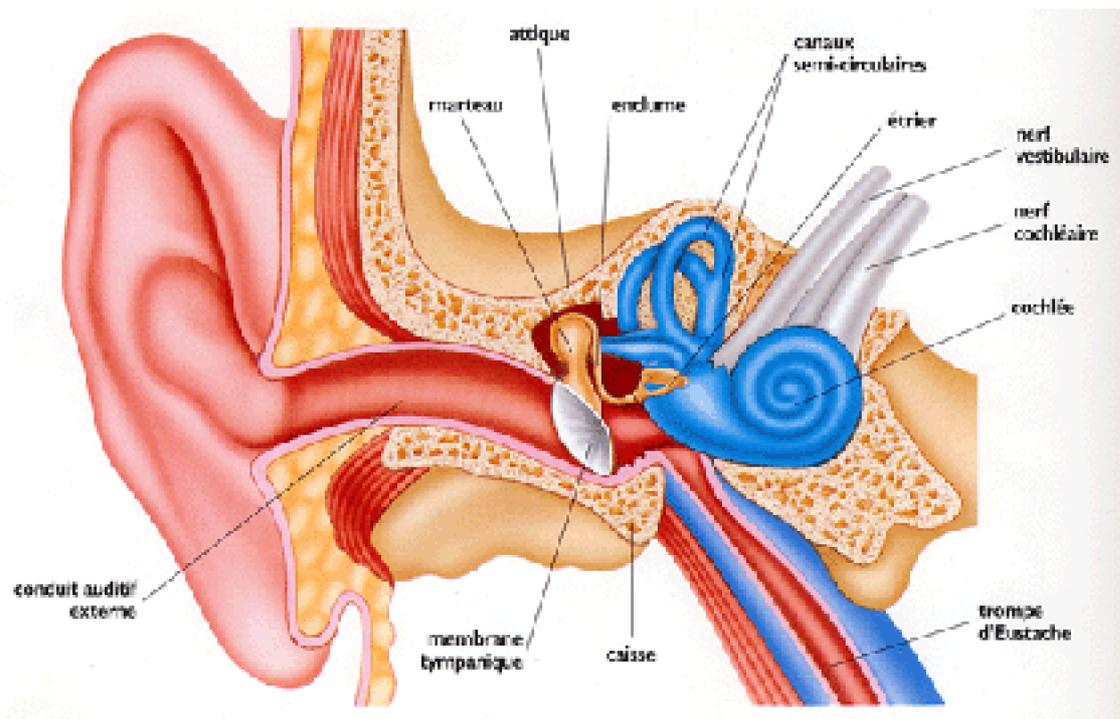
---

Le codage d'un son implique toute une série de processus débutant au niveau de l'oreille externe, partie visible de l'oreille constituée du pavillon et du conduit auditif externe. L'anatomie du pavillon permet d'une part d'amplifier les pressions aériennes de l'ordre de 5 à 20 dB pour les fréquences de 1,5 à 7 kHz, mais fournit également des indices sur la localisation de la source sonore. Le signal sonore est dirigé vers le tympan qui marque la limite entre l'oreille externe et l'oreille moyenne et va transformer la conduction aérienne du son en conduction osseuse.

L'oreille moyenne est constituée du tympan et de la chaîne des osselets (marteau, enclume et étrier) et relie la membrane tympanique à la fenêtre ovale de l'oreille interne. Son rôle est de résoudre les problèmes d'impédance entre l'oreille externe, située en

milieu aérien, et l'oreille interne, en milieu liquidien. Une pression exercée sur la membrane tympanique provoque des vibrations de la chaîne des osselets ainsi qu'une concentration de l'énergie à transmettre. La fenêtre ovale subit alors une augmentation de pression proportionnelle à la différence de diamètre entre la membrane tympanique et la membrane de la fenêtre ovale (cette dernière étant environ 20 fois plus petite).

L'oreille interne est une structure complexe qui possède des fonctions dans le maintien de l'équilibre grâce aux canaux semi-circulaires et aux structures otolithiques (utricule et saccule), et dans l'audition avec la cochlée (Figure 1).



*Figure 1 : appareil auditif périphérique schématisé*

La cochlée peut être considérée comme un transducteur qui convertit le son (stimulus vibratoire) dans une forme interprétable par le système nerveux. Localisée à l'intérieur de l'os temporal, la cochlée mesure environ 35 mm et est séparée en trois canaux délimités par deux membranes qui s'étendant sur presque toute sa longueur. Deux de ces canaux sont le canal vestibulaire et le canal tympanique. Remplis d'un liquide appelé perilymphe, ils sont en connexion par une ouverture située à l'apex de la cochlée appelée hélicotrème. Si le canal vestibulaire est bordé à son extrémité par la fenêtre ovale, le canal tympanique aboutit quant à lui à la fenêtre ronde, qui maintient la pression liquidienne en compensant les mouvements de la fenêtre ovale. Le troisième canal, appelé canal cochléaire, est rempli d'un liquide appelé endolymphe. Dans ce canal se situe l'organe récepteur de l'audition : l'organe de Corti (Figure 2).

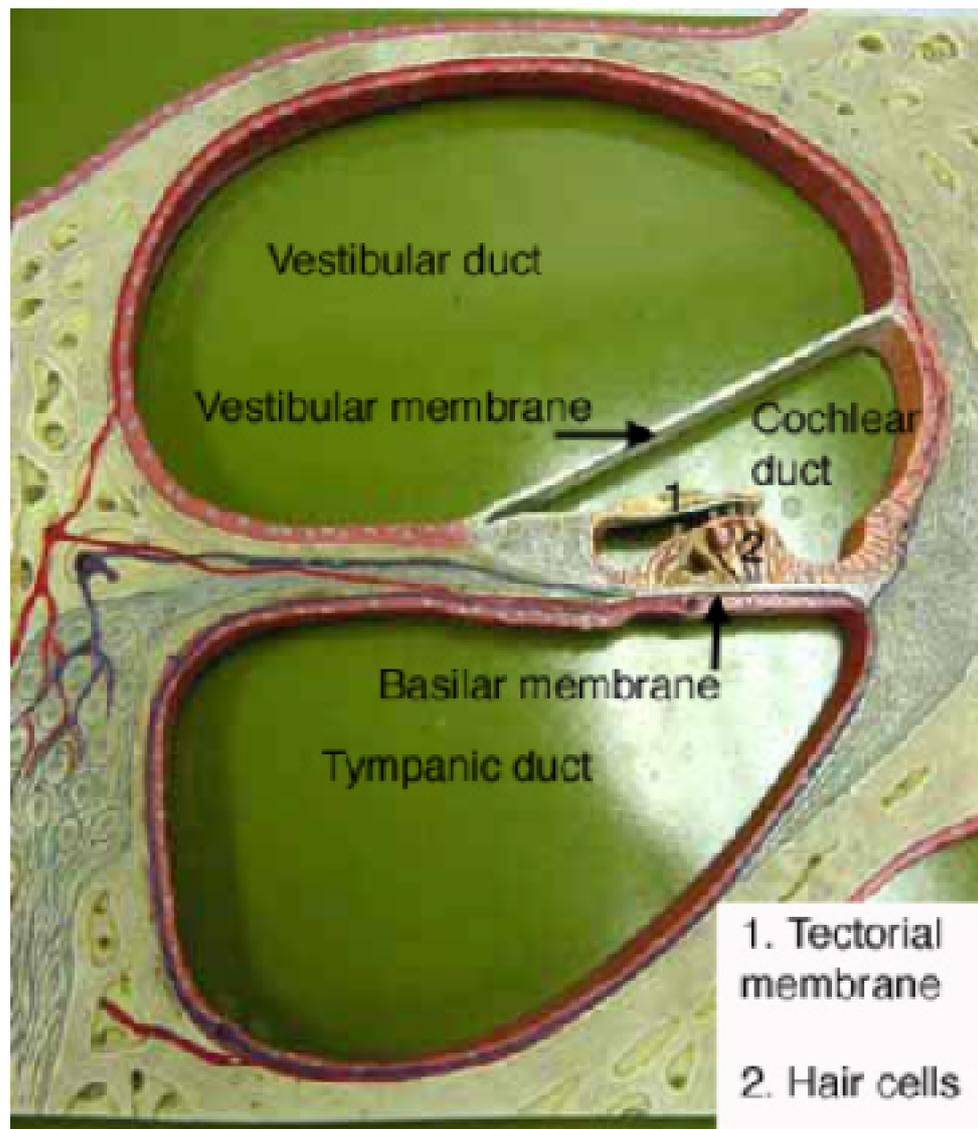


Figure 2 : Coupe de la cochlée permettant de visualiser les trois canaux présents à l'intérieur.

L'organe de Corti est constitué des cellules sensorielles, réceptrices de l'information auditive, qui reposent sur la membrane basilaire. Ces cellules sont dites ciliées car des terminaisons apicales, nommées stéréocils, sont présentes à leur sommet et sont en contact avec la membrane tectoriale. Selon leur localisation, morphologie et connexions, deux types de cellules ciliées peuvent être distinguées : les cellules ciliées internes (CCI) et les cellules ciliées externes (CCE).

Les CCI sont réparties sur une seule rangée et sont au nombre d'environ 3500 chez l'humain. Chaque CCI est innervée par plusieurs fibres nerveuses afférentes transportant l'information dans les voies auditives centrales jusqu'au cerveau. Des fibres efférentes innervent ces fibres afférentes. Les CCE sont au nombre de 12000 et sont réparties sur 3 ou 4 rangées, parallèlement aux CCI. Les CCE ont très peu de connexions nerveuses avec les fibres afférentes, mais sont directement innervées par des fibres efférentes.

Lors d'une stimulation auditive, la force de pression exercée sur la fenêtre ovale va provoquer un mouvement de la perilymphe. Les parois assez souples du canal endolymphatique vont suivre ce mouvement de façon ondulatoire et induire un déplacement relatif de la membrane basilaire par rapport à la membrane tectoriale. Ce déplacement va provoquer un fléchissement rythmique des stéréocils en direction de l'axe de la cochlée. Des canaux potassiques vont ainsi s'ouvrir à l'extrémité des stéréocils. Des neurotransmetteurs vont être libérés à l'intérieur de la cellule, provoquant la dépolarisation des cellules ciliées et une augmentation de la décharge vers les fibres du nerf auditif et les voies auditives centrales.

### 1.1.2. La tonotopie cochléaire

---

On peut définir la tonotopie comme la représentation ordonnée de la fréquence d'un stimulus dans le système auditif. La manière dont la cochlée code spécifiquement les sons en fonction de leur fréquence a été sujette à de nombreuses investigations et plusieurs théories ont été proposées pour expliquer ce phénomène.

Helmholtz, en 1885, formule l'hypothèse selon laquelle le codage des sons suivrait une théorie de la place. La membrane basilaire serait constituée de petits fragments répondant spécifiquement à une fréquence particulière. Ainsi, lorsqu'un stimulus parvient à la cochlée, les parties de la membrane basilaire dont les fréquences correspondent aux composantes de ce stimulus vont commencer à vibrer et induire un message nerveux. Cependant, Bekesy, en 1948, a démontré que ces fragments n'existaient pas et a proposé une évolution de la théorie de la place en théorie de l'onde propagée. La distance parcourue par l'onde propagée le long de la membrane basilaire dépendrait de la fréquence du son. En effet, la structure de la membrane basilaire n'est pas identique à la base et à l'apex de la cochlée. A la base, la membrane est moins large, d'environ un facteur 5, mais également plus rigide, d'environ un facteur 100. Ainsi, lorsqu'un son de haute fréquence atteint l'oreille, la base de la membrane vibre beaucoup, en dépensant beaucoup d'énergie et l'onde ne se propage pas très loin. Pour les basses fréquences, l'onde peut se déplacer de la base jusqu'à l'apex de la membrane basilaire, avant que toute l'énergie soit épuisée. Cette relation qui lie la fréquence du son et la localisation entre la base et l'apex du codage est nommée carte cochléaire fréquentielle par Liberman (1982). De par l'existence de ce gradient, la membrane basilaire, et par extension la cochlée, sont dites organisées de manière tonotopique (Figure 3).

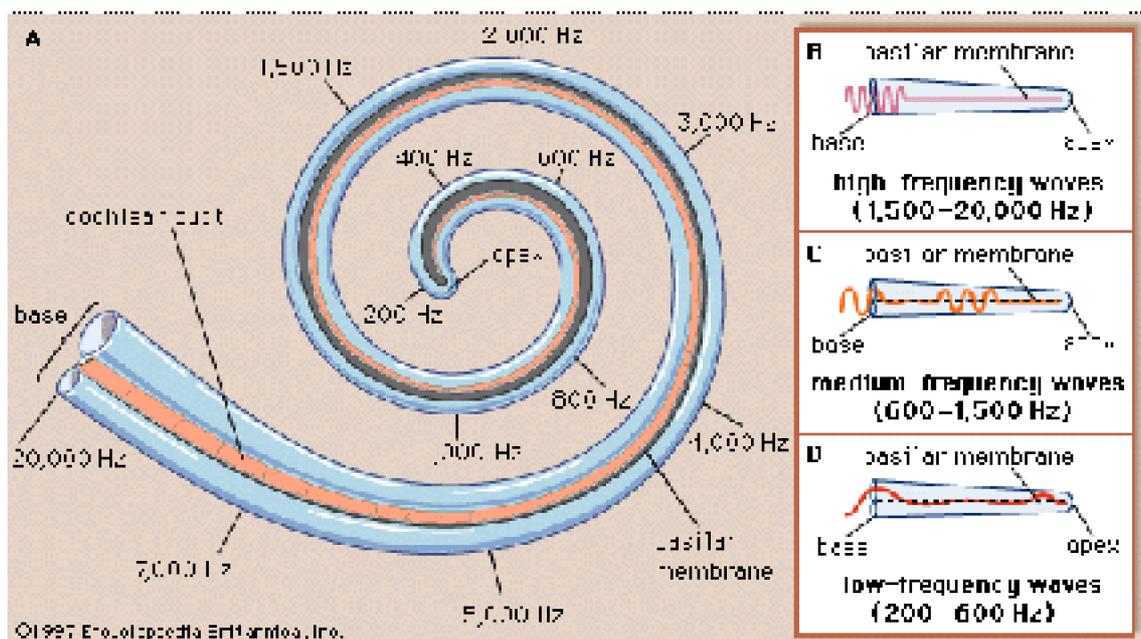


Figure 3 : Organisation tonotopique cochléaire (A) et réponse de la membrane basilaire aux stimulations acoustiques (B, C, D). Les sons de haute fréquence font vibrer uniquement la partie apicale de la cochlée (B) alors que les sons de basse fréquence induisent une vibration jusqu'à l'apex (D).

Remarque : Bekesy (1949) est également le premier à avoir démontré qu'en réponse à des stimulations sonores, la membrane basilaire vibrait en décrivant une courbe d'accord. Cela signifie que les cellules de la cochlée codent préférentiellement une certaine fréquence mais également les fréquences voisines de façon moins spécifique. Les courbes d'accord tendent à devenir plus étroites lorsque la fréquence augmente. Cet « accord en fréquence » serait étroitement lié à l'organisation tonotopique de la cochlée et de toutes les voies auditives, comme nous allons le voir.

La théorie fréquentielle propose que le système auditif périphérique ne réalise pas d'analyse du message parvenant à la cochlée, mais qu'il transmet uniquement le message au système nerveux central pour tout le décodage. Dans ce cas, les neurones transmettraient l'information fréquentielle contenue dans le message en déchargeant autant de fois par seconde qu'il y a de cycles dans le stimulus (par exemple, décharger 500 fois par secondes pour coder un son de 500 Hz). Or, les neurones ne peuvent décharger trop rapidement. Au-delà d'une certaine limite, la décharge des neurones est bloquée par la présence d'une période réfractaire. Un deuxième problème lié à cette théorie est que, physiologiquement, une destruction de la partie basale de cochlée induit une perte auditive aux hautes fréquences, ce qui n'est pas explicable dans ce cas puisque toute la cochlée devrait être également sensible à chaque fréquence.

En réalité, les 2 théories citées ci-dessus sont complémentaires et le codage des sons au niveau de la cochlée suit un mécanisme fréquence-place. Un mécanisme fréquentiel est particulièrement important pour le traitement des basses fréquences, alors qu'un mécanisme selon la place est essentiel pour les hautes fréquences (Wever, 1949). En-dessous de 300-400 Hz, le codage selon la place est inadapté et le codage des

fréquences supérieures à 4000-5000 Hz ne peut être fréquentiel car cela induirait des décharges trop rapides pour les neurones.

Pour le codage des sons complexes comme la parole, les stimulations sont décomposées dans les fréquences fondamentales qui les composent.

Cet agencement ordonné des stimulations sonores est poursuivi du nerf auditif jusqu'aux voies auditives centrales, permettant un maintien de l'organisation tonotopique le long des différentes structures auditives.

## **1.2. Jusqu'aux voies centrales**

La description la plus triviale du trajet parcouru par l'information auditive ascendante à partir de la cochlée jusqu'au cortex serait la suivante :

A partir de la cochlée, les fibres afférentes primaires constituant le nerf auditif vont cheminer jusqu'au ganglion spiral puis pénétrer dans le tronc cérébral. A ce niveau, les axones aboutissent dans les noyaux cochléaires. Les cellules du noyau cochléaire projettent des axones dans l'hémisphère controlatéral, vers l'olive supérieure, puis le lemnisque latéral, et innervent le colliculus inférieur. Les neurones du colliculus se projettent vers le corps genouillé médian du thalamus, dont les neurones atteignent le cortex auditif (Figure 4).

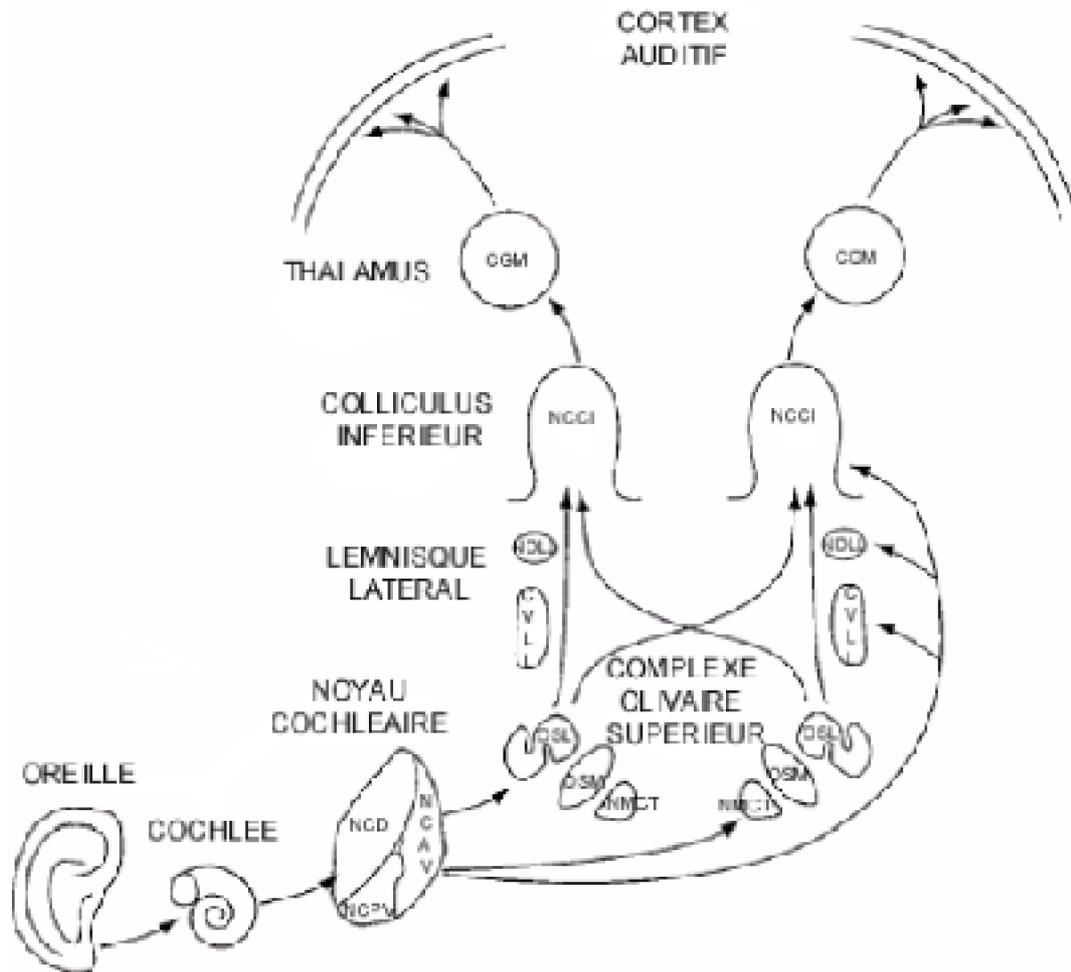


Figure 4 : Représentation schématique des 10 noyaux principaux présents le long des voies auditives (Glendenning et Hutson, 1998).

Cependant, cette description est trop schématique pour se vouloir réaliste. Il existe des voies qui ne traversent pas toutes les structures, des voies parallèles, et des informations efférentes qui vont agir sur la transmission afférente (Figure 5).

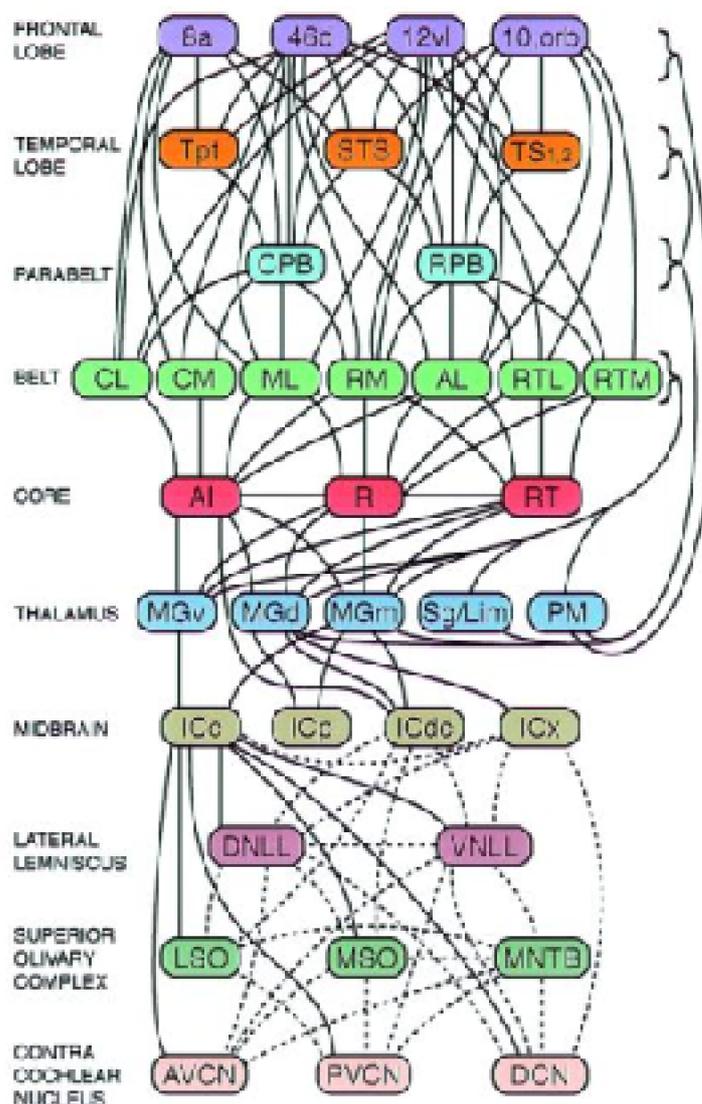


Figure 5 : Connexions corticales et sous-corticales des voies auditives chez le primate. Ce graphique illustre la remarquable complexité du cheminement de l'information en vue de son traitement (Kaas et Hackett, 2000).

Le but de ce chapitre n'est cependant pas de décrire toute la complexité de cette organisation mais uniquement de montrer que dans la grande majorité des relais, l'information auditive est ordonnée selon la fréquence.

Il est à signaler que les travaux présentés concernant les projections jusqu'au thalamus ont été exclusivement conduits chez l'animal, puisque chez l'humain il n'existe à ce jour pas de méthode permettant une étude précise de ces régions. De même, les travaux actuels conduits sur l'organisation tonotopique corticale chez l'humain sont encore trop peu précis pour refléter en détail l'organisation neuronale. C'est pourquoi, et même s'il existe des différences anatomiques et physiologiques entre l'espèce animale et l'espèce humaine, les travaux qui vont être présentés par la suite demeurent indispensables pour mieux appréhender l'organisation fonctionnelle humaine.

### 1.2.1. Le Noyau Cochléaire (NC)

Les fibres du nerf auditif vont transmettre le message nerveux provenant de la cochlée jusqu'au noyau cochléaire. L'arrangement tonotopique observé au niveau de la cochlée se poursuit le long du nerf auditif. Les fibres apicales, codant les basses fréquences, sont localisées dans la région centrale du nerf, alors que les fibres basales, codant les hautes fréquences, sont plus localisées en périphérie (Sando, 1965).

Les fibres basales du nerf auditif vont pénétrer dans la partie dorsale du noyau cochléaire. La majorité des fibres apicales va aboutir dans le noyau cochléaire ventral, et quelques unes dans le noyau cochléaire dorsal (Lewy et Kobrak, 1936) (Figure 6).

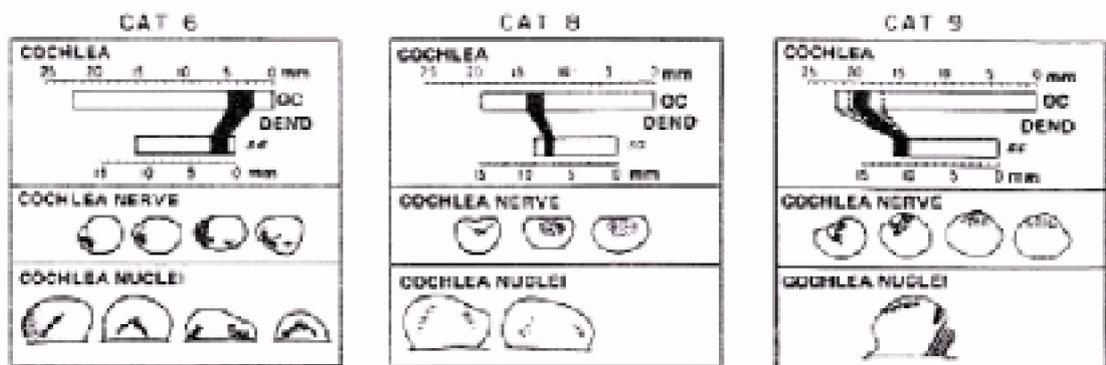


Figure 6 : Relations tonotopiques existant entre l'organe de Corti (OC), le ganglion spiral (SG), le nerf auditif (cochlea nerve) et les noyaux cochléaires. Selon la partie lésée de la cochlée, des zones de dégénérescence apparaissent dans des zones bien spécifiques du nerf auditif et du noyau cochléaire (Sando, 1965).

Le noyau cochléaire (NC) est le premier relais sous-cortical. Il est localisé sur la face dorso-latérale du tronc cérébral, à la jonction du pont et de la medula. Il est le premier relais auditif sur la voie ascendante et toute l'information provenant de la cochlée doit obligatoirement traverser ce noyau. Le NC peut se décomposer en 2 régions principales qui sont le noyau cochléaire dorsal (NCD) et le noyau cochléaire ventral (NCV), ce dernier étant lui-même subdivisé en noyau cochléaire antero-ventral (NCAV) et noyau cochléaire postero-ventral (NCPV).

Le rôle principal du noyau cochléaire est de traiter les informations en provenance de la cochlée, de les modifier (des systèmes d'inhibition vont permettre d'accentuer les contrastes pour la mise en forme du message sensoriel) et enfin de les distribuer vers les centres nerveux supérieurs. Pour cela, de nombreuses interconnexions existent entre les différentes parties du noyau et entre les deux noyaux cochléaires. Trois voies de sortie relaient le noyau cochléaire aux centres supérieurs : l'une vers les trois noyaux de l'olive supérieure (strie acoustique ventrale), la seconde vers les noyaux péri-olivaires (strie acoustique intermédiaire), et la dernière vers le lemnisque latéral et le colliculus inférieur controlatéral (strie acoustique dorsale dite de Monakow).

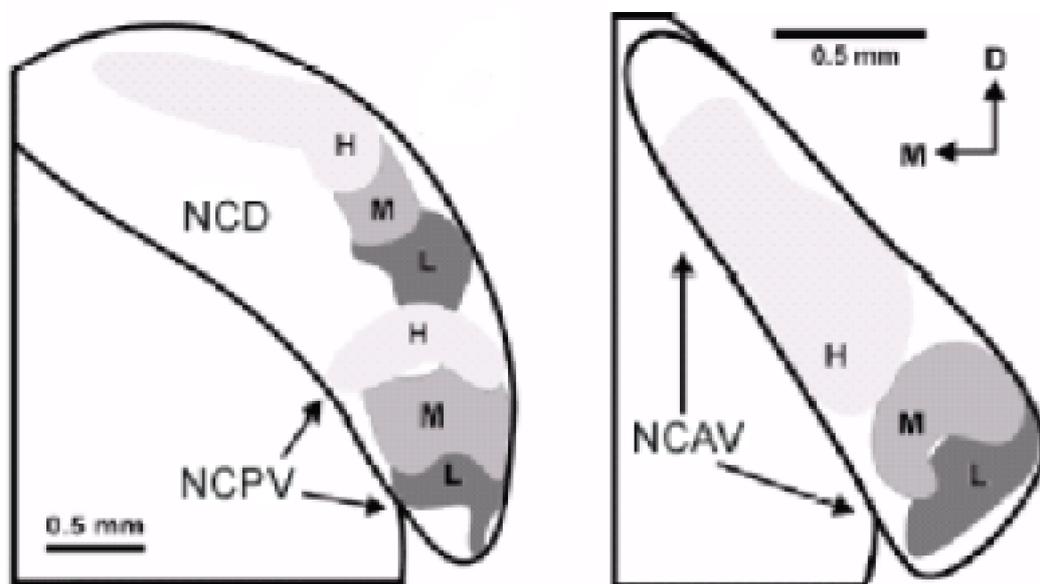
Les 3 régions principales du noyau cochléaire sont organisées de manière

tonotopique. La région la plus étudiée est le NCD puisque c'est une structure bien organisée qui reçoit des afférences ordonnées du nerf auditif (Webster, 1971 ; Morest et Bohne, 1983 ; Schweitzer et Cant, 1984 ; Ryan et al, 1988).

Plusieurs techniques ont été utilisées pour révéler l'organisation fréquentielle du NCD. Des travaux basés sur l'étude du 2-deoxyglucose (2-DG) <sup>1</sup> chez le rat ou chez la gerbille ont montré que les neurones seraient distribués selon un gradient tonotopique. Ce dernier existe sur l'axe médiolatéral du NCD (Ryan et al., 1982 ; Ryan et Woolf, 1988 ; Ryan et al., 1988). Pour ces deux espèces, les stimuli de haute fréquence activent des régions dans la portion médiale du NCD alors que les basses fréquences activent des régions situées plus latéralement. De plus, les neurones sensibles à une fréquence donnée sont ordonnés en bandes orientées radialement sur presque toute l'épaisseur du NCD.

L'utilisation de microélectrodes implantées à l'intérieur du NCD a permis de confirmer cette organisation chez le rat (Yajima et Hayashi, 1989), chez la souris (Willott et al., 1983) et chez le chinchilla (Kaltenbach et Saunders, 1987). Les hautes fréquences caractéristiques (FC) des neurones étaient localisées à un niveau médian et les basses FC plus latéralement.

Les deux noyaux du NCV sont également organisés tonotopiquement. Cela a notamment été démontré par l'étude de l'expression du gène c-fos <sup>2</sup> où au niveau du NCPV et du NCAV, une augmentation de la fréquence a été corrélée à une expression de plus en plus dorsomédiane de c-fos (Saint-Marie et al., 1999a) (Figure 7).



<sup>1</sup> Lors d'une stimulation sonore la molécule de 2-deoxyglucose va être véhiculée sur le site de consommation du glucose mais ne pourra pas être métabolisé. Marqué au <sup>14</sup>C, il peut donc servir de mesure de consommation locale d'énergie.

<sup>2</sup> Le gène c-fos est un régulateur de la transcription exprimé par de nombreux types de neurones en réponse à une stimulation sonore. Ce gène est exprimé par les neurones du système nerveux central en réponse à une stimulation brève et intense ou bien soutenue et modérée.

*Figure 7 : Illustration de l'organisation tonotopique du noyau cochléaire dorsal (NCD) et des noyaux cochléaires postero-ventral (NCPV) et antero-ventral (NCAV). Sur ce schéma sont représentées les régions codant les hautes (H), les moyennes (M) et les basses (L) fréquences. Orientation : D, dorsal ; M, médian (Saint Marie et al., 1999).*

### 1.2.2. Le Complexe de l'Olive Supérieure (COS)

---

Le COS est le deuxième grand relais des voies auditives centrales. Il reçoit des afférences directes des noyaux cochléaires ventraux et est constitué de neuf noyaux, dont quatre principaux :

- a. le Noyau Médian du Corps Trapézoïde NMCT
- b. l'Olive Supérieure Latérale (OSL)
- c. l'Olive Supérieure Médiane (OSM)
- d. le Noyau Paraolivaire Supérieur (NPS)

En recevant des informations des deux cochlées, le COS constitue le premier niveau où se produit une interférence dichotique essentielle à la localisation spatiale des sources sonores. Ainsi, l'OSM est connue comme étant responsable du traitement des différences temporelles interauriculaires, notamment des différences de phase (Spitzer et Semple, 1995). L'OSL est quant à elle principalement impliquée dans l'analyse des différences d'intensité et de fréquence interauriculaire (Tsuchitani et Bodreau, 1969 ; Tsuchitani, 1977). Ces fonctions expliquent également l'utilité du COS pour faire la distinction entre plusieurs stimuli interférant entre eux (ex : situation d'ambiance de type cocktail party).

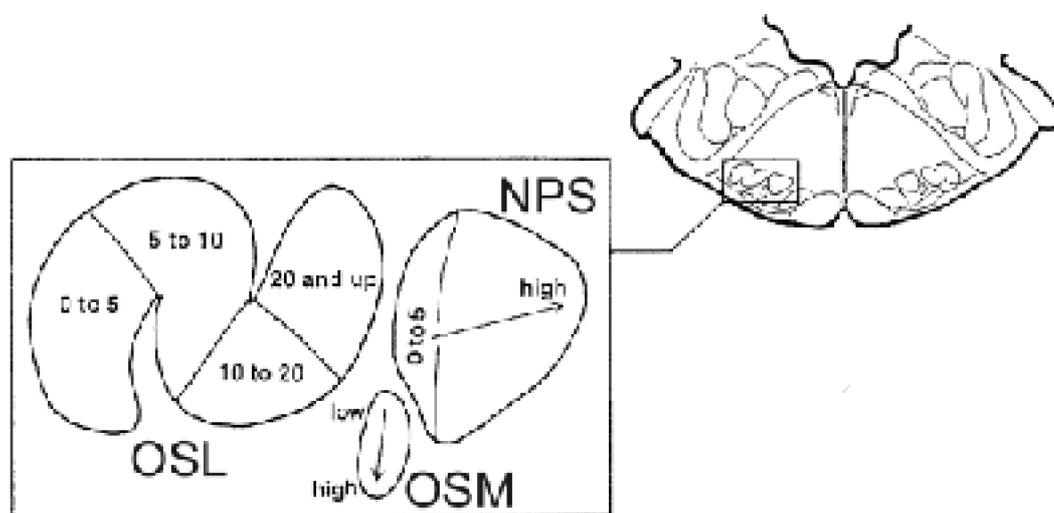
Les fonctions précises du NMCT demeurent toujours incertaines. En revanche, plusieurs études ont montré qu'il serait organisé de manière tonotopique, avec la FC des neurones qui serait élevée dans les régions ventro-médianes et qui serait basse en position dorso-latérale (Spangler et al., 1985 ; Saint-Marie et al., 1999b).

Chez le chat, la représentation des fréquences des neurones de l'OSL est ordonnée de 20 Hz jusqu'à 40 kHz. Dans cette région la représentation tonotopique est très stricte, avec les basses fréquences représentées latéralement et les hautes fréquences codées dans les régions médianes (chez le chat : Guinan et al., 1972 ; Tsuchitani, 1977 ; chez le rat : Kelly et al., 1998). Cependant, ce schéma peut légèrement différer selon les espèces puisque l'OSL est de forme et de dimension extrêmement variable. Chez le chat, cette structure est en forme de S alors que chez l'humain, l'OSL est bien plus petite et vaguement ovoïde (Moore, 2000). Par conséquent, il est donc probable que l'organisation tonotopique humaine diffère de celle chez l'animal.

A l'instar de l'OSL, une organisation tonotopique de l'OSM a été démontrée. Les cellules à basse FC sont situées à un niveau dorsal, les neurones à FC plus élevée sont localisés plus ventralement. (Chez le chien : Goldberg et Brown, 1968 ; chez le chat : Guinan et al., 1972 ; chez le rat : Kelly et al., 1998). Les études électrophysiologiques unitaires ont révélé que seules des fréquences relativement basses étaient codées dans cette structure. Dans plusieurs études menées chez le chat, la plupart des unités enregistrées avaient en effet des fréquences caractéristiques de moins de 3-4 kHz

(Galambos et al., 1959 ; Yin et Chan, 1990). Anatomiquement, plusieurs études ont révélé que l'OSM était principalement innervée par les axones du noyau cochléaire codant de 1,2 à 5 kHz (Warr, 1982) et que les efférences quittant l'OSM innervaient principalement la région basse fréquence du noyau central du colliculus inférieur (Aitkin et Schuck, 1985).

Le NPS, subdivision proéminente du COS, commence seulement à être physiologiquement décrit. Ses propriétés sont peu connues mais un de ses rôles principaux concernerait l'encodage des composantes temporelles des sons complexes (Kulesza et al., 2003). Une représentation ordonnée des fréquences est difficile à observer à ce niveau (Brueckner et al., 1996 ; Dehmel et al., 2002). Néanmoins, il semblerait que les hautes fréquences soient représentées médialement et les basses fréquences latéralement (Kelly et al., 1998 ; Saldaña et Berrebi, 2000 ; Kulesza et al., 2003) (Figure 8).



*Figure 8 : Résumé de l'organisation tonotopique du complexe olivaire supérieur chez le rat (Kelly et al., 1998).*

### **1.2.3. Le Lemnisque Latéral (LL)**

---

Bordé dorsalement par le Colliculus Inférieur (CI) et ventralement par le COS, le lemnisque latéral reçoit des afférences bilatérales de ces deux noyaux. Sur le plan de la cytoarchitecture, le LL est divisé en deux zones distinctes : le Noyau Dorsal (NDLL) et le Complexe Ventral (CVLL), ce dernier pouvant être subdivisé en Noyau Ventral (NVLL), en Noyau Intermédiaire (NILL) ainsi que de nombreuses autres subdivisions selon le critère d'étude choisi.

D'un point de vue fonctionnel, le NDLL et le CVLL ont des fonctions bien spécifiques dans le traitement de l'information auditive. Le NDLL appartient au système binaural. Les neurones sont sensibles à des variations de durée inter-auriculaire et aux différences d'intensité, deux indices primordiaux pour localiser les sons. Les réponses binaurales des neurones du NDLL sont en général excitatrices lors d'une stimulation de l'oreille controlatérale, et inhibitrices lors d'une stimulation de l'oreille ipsilatérale. Les neurones du

NDLL se projettent bilatéralement vers le Noyau Central du Colliculus Inférieur (NCCI), controlatéralement vers le NDLL opposé et ipsilatéralement vers le thalamus auditif. Contrairement au NDLL, les neurones du NVLL répondent uniquement à une stimulation de l'oreille controlatérale et les domaines de réponse des neurones du NILL sont toujours assez flous.

La représentation tonotopique du NDLL est assez complexe car les résultats observés diffèrent grandement selon les espèces. Il est par conséquent impossible d'établir un schéma global de l'organisation fréquentielle du NDLL. Chez le chat, les neurones qui répondent aux basses fréquences sont localisés dorsalement et les neurones qui répondent aux hautes fréquences ventralement (Aitkin et al, 1970 ; Roth et al, 1978 ; Bajo et al, 1999). Une organisation similaire a pu être observée chez le cochon d'Inde (Malmierca et al., 1996). En revanche, chez le rat, l'organisation du NDLL est différente et demeure assez controversée. Certaines études tendent à montrer que l'organisation serait plutôt concentrique, en forme d'oignon (Merchà et al., 1994), les couches externes représentant les hautes fréquences et les couches internes les basses fréquences. Cette non-linéarité des gradients de fréquence pourrait expliquer pourquoi certaines études, qui s'attendaient à une organisation similaire à celle décrite chez le chat, n'ont pu trouver une tonotopie à ce niveau (Buckthorpe et al., 1993). D'autres études suggèrent au contraire que le NDLL du rat comporterait deux représentations en miroir, les hautes fréquences étant représentées ventralement et dorsalement, alors que les basses fréquences seraient plutôt représentées au centre (Preuss, 1991 ; Friauf, 1992 ; Caicedo et Herbert, 1993). Saint Marie et al. (1999b) ont proposé une hypothèse pour expliquer ces différences : l'organisation du NDLL serait fortement concentrique, toutefois, il existerait également une représentation dorso-ventrale des fréquences, avec les hautes fréquences représentées ventralement et les basses fréquences dorsalement, et enfin, les neurones du NDLL seraient plus sensibles aux hautes fréquences qu'aux basses (Figure 9).

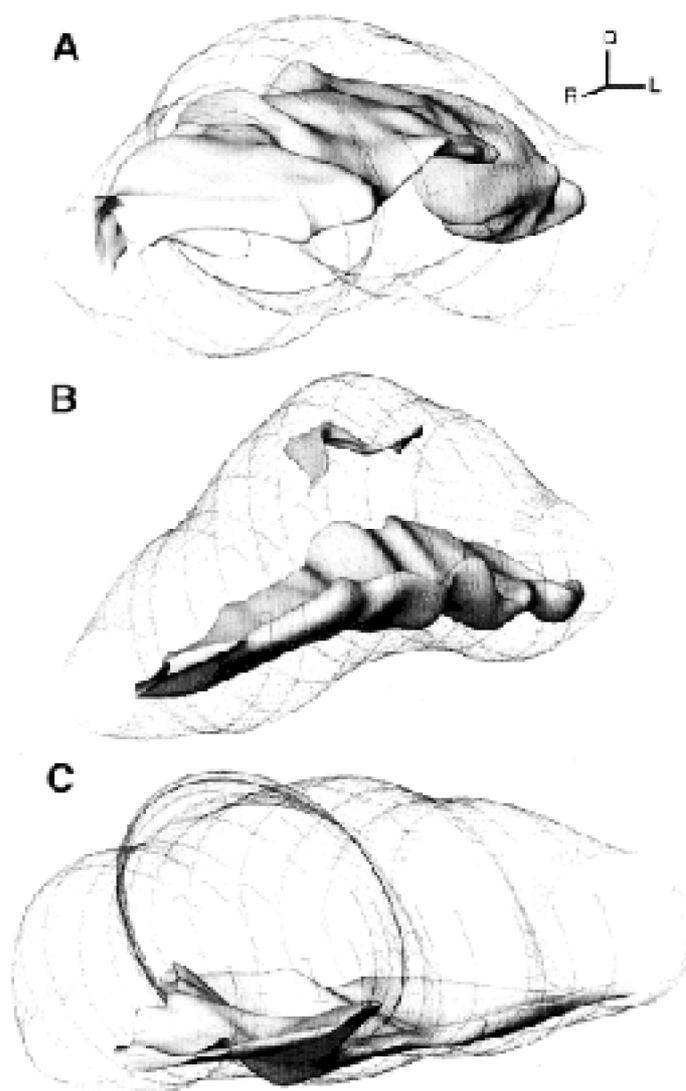


Figure 9 : Reconstructions tridimensionnelles du noyau dorsal du lemnie latéral chez le chat. A : région activée par des stimulations de basse fréquence. B : activation par des stimulations de sons de moyenne fréquence. C : activation par des stimulations de haute fréquence (Bajo et al., 1999).

Si le NDLL est organisé plus ou moins laminairement, la tonotopie du CVLL est encore plus difficile à observer. Chez le chat, Aitkin et al. (1970) ont observé à l'aide de techniques électrophysiologiques, une carte tonotopique unique, avec les basses fréquences à un niveau dorsal et les hautes fréquences à un niveau ventral. Cependant, Guinan et al (1972), avec la même méthode, ne sont pas parvenus à confirmer une quelconque organisation. De même, si plusieurs études ont échoué dans la recherche de la tonotopie à l'aide de méthodes anatomiques (Adams, 1979 ; Friauf, 1992 ; Glendening et Hutson, 1998), d'autres semblent confirmer une légère organisation (Willard et Martin, 1983 ; Merchàn et Berbel, 1996).

Certains auteurs ont suggéré que le manque d'évidence sur l'organisation du CVLL pouvait s'expliquer par la présence de plusieurs cartes tonotopiques (Friauf, 1992), ce qui

serait logique étant donné les nombreuses subdivisions trouvées dans ce noyau. Mais aucune preuve n'existe à ce jour pour étayer cette hypothèse. Des travaux plus récents ont observé une représentation des basses fréquences en périphérie du CVLL et des hautes fréquences au centre (Merchà et Berbel, 1996 ; Malmierca et al., 1997 ; Merchà et al., 1997) et ont ainsi émis l'hypothèse d'une organisation en spirale. Malmierca et al. (1998), par l'utilisation de marqueur radioactif et de reconstruction tridimensionnelle, ont suggéré une organisation plus complexe du CVLL. Il existerait dans tout le noyau des amas de neurones, des clusters, qui seraient responsables de la représentation de certaines bandes de fréquences. Les basses fréquences seraient codées par des clusters localisés à un niveau plutôt medio-caudal, alors que les hautes fréquences seraient plus codées à un niveau rostro-médian.

Cependant, puisque certaines études récentes ne parviennent toujours pas à observer la présence d'une carte de représentations des fréquences (par exemple Glendenning et Hutson, 1998), aucun jugement définitif ne peut donc encore être porté sur l'organisation tonotopique du CVLL.

#### **1.2.4. Le Colliculus Inférieur (CI)**

---

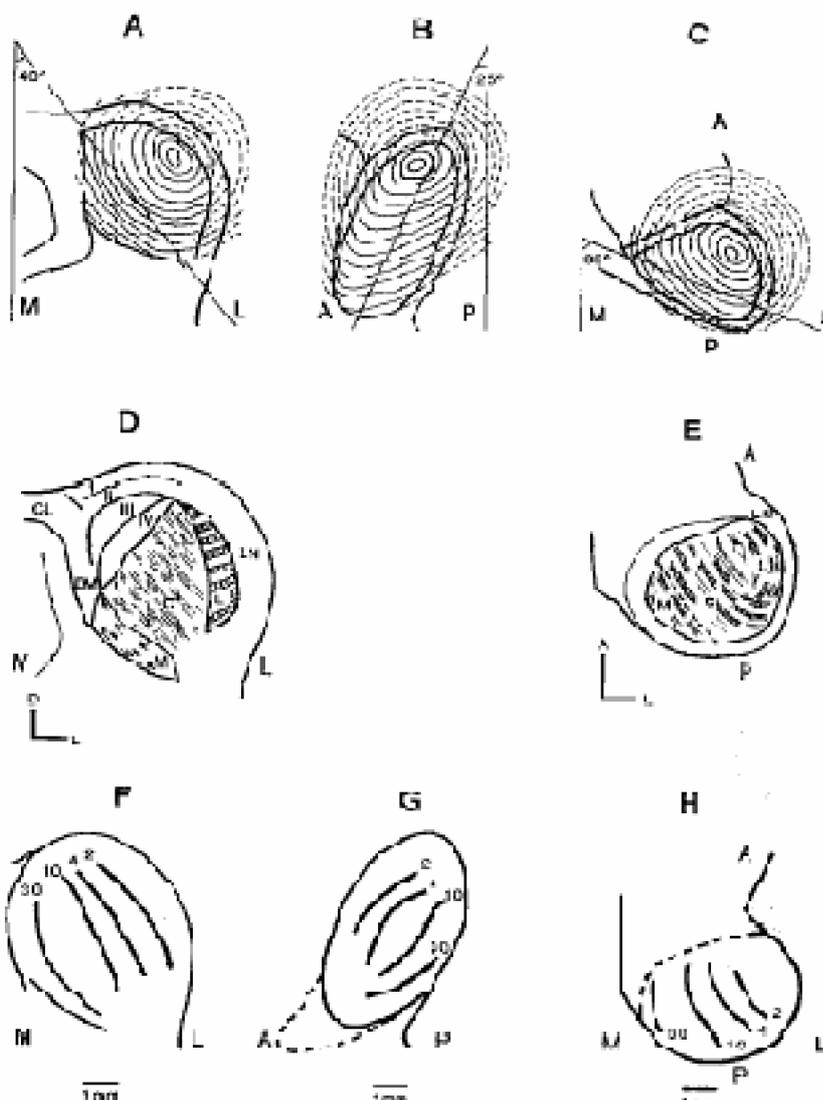
Le colliculus inférieur (CI) se situe dans la partie médiane du tronc cérébral, au niveau du toit du mésencéphale. Les afférences provenant des noyaux précédents (noyau cochléaire, olive supérieure latérale, noyaux intermédiaire et dorsal du lemnisque latéral majoritairement) convergent vers le CI, qui est un relais synaptique quasi obligé pour tous les neurones ascendants.

D'un point de vue anatomique, le CI est constitué d'un Noyau Central volumineux (NCCI), coiffé d'une calotte formée par le noyau péricentral ou Noyau Dorsal (NDCI), et par le Noyau Externe (NECI).

Le CI est un site important pour l'intégration de l'information véhiculée par les voies auditives ascendantes et descendantes (Irvine, 1986, 1992 ; Spangler et Warr, 1991 ; Huffman et Henson, 1990). Il envoie des informations vers les centres situés plus haut dans les voies auditives, et fournit également des informations descendantes vers les noyaux situés plus bas dans le tronc cérébral, notamment le NCD, le NDLL, le NMCT, et peut-être le NVLL (Syka et al., 1988 ; Shore et al., 1991 ; Malmierca et al., 1995). Il est également intéressant de souligner l'implication de cette structure dans le traitement d'autres modalités sensorielles. Ainsi, le noyau latéral du CI reçoit des informations provenant du système somato-sensoriel et est donc sensible à une stimulation tactile.

Le noyau central étant la partie majoritaire du CI à la fois anatomiquement et fonctionnellement, la plupart des études de tonotopie se sont axées sur ce noyau. Des techniques d'enregistrement unitaire conduites chez le chat ont mis en évidence une organisation tonotopique du NCCI (Rose et al., 1963 ; Merzenich et Reid, 1974 ; Aitkin et al., 1975 ; Semple et Aitkin, 1979 ; Serviere et Webster, 1981 ; Serviere et al., 1984). Certaines de ces études se sont axées sur la structure tridimensionnelle du NCCI et ont montré que l'organisation des fréquences suivait la forme de couches empilées (Merzenich et Reid, 1974 ; Semple et Aitkin, 1979). La tonotopie est dite ascendante : les

basses fréquences sont codées à un niveau dorsal et latéral, alors que les hautes fréquences sont plutôt traitées à un niveau ventral et médian. Ces résultats ont pu être ultérieurement confirmés par des techniques basées sur le marquage au 2-DG (chez la gerbille : Melzer, 1984 ; chez le rat : Huang et Fex, 1986 ; chez le cochon d'Inde : Martin et al., 1988 ; chez le chat : Brown et al., 1997). Bien qu'il fut longtemps considéré que les lignes d'isofréquence avaient un parcours tout à fait parallèle aux lamelles d'entrée du NCCI, il semblerait en réalité que cette correspondance n'est pas aussi stricte (Brown et al., 1997) (Figure 10).



*Figure 10 : Représentations schématiques de la topographie anatomique et fonctionnelle du colliculus inférieur du chat.*

A-C : organisation laminaire du CI proposée par Rockel et Jones (1973) respectivement dans les plans frontal, sagittal et horizontal. D, E : organisation laminaire du CI proposée par Oliver et Morest (1984), respectivement dans les plans frontal et horizontal. F-H : Organisation fonctionnelle du CI proposée par Brown et al. (1997) respectivement dans les plans frontal, sagittal et horizontal. CL = partie latérale du noyau

commisural ; I-IV = couches 1-4 du cortex dorsal ; DM = noyau dorsomédian ; M = subdivision médiane du noyau central du colliculus inférieur (NCCI) ; C = subdivision centrale du NCCI ; L = subdivision centrale du NCCI ; L = subdivision latérale du NCCI ; LN = noyau latéral (Brown et al., 1998).

Le NECI et le NDCI reçoivent des informations principalement multisensorielles et moins de la moitié des neurones répondent aux stimulations auditives (Pieper et Jürgens, 2003). Ces noyaux agissent certainement comme des centres de plus haut niveau dans le traitement de l'information auditive (Huffman et Henson, 1990 ; Casseday et Covey, 1996). A notre connaissance, aucune trace d'organisation tonotopique n'a pu être observée.

### 1.2.5. Le thalamus

---

Le thalamus est le dernier relais avant l'entrée dans le cortex pour à peu près toute l'information sensorielle, qu'elle soit auditive, visuelle, ou somatosensorielle. Il reçoit principalement ses afférences du CI.

Il comprend trois régions distinctes : le corps genouillé médian (CGM), la partie latérale du groupe postérieur du thalamus (PO) et le secteur auditif du noyau réticulé du thalamus. Le noyau principal est le CGM. Il est lui-même subdivisé en trois zones cytoarchitecturales distinctes : la division ventrale (vCGM), la division dorsale (dCGM) et la division médiane (mCGM). Le vCGM peut lui aussi se subdiviser en partie ventrale et partie ovoïde.

Le thalamus joue un rôle important dans la transformation et l'intégration de l'information ascendante (Winer et al., 1996 ; Yan et Suga, 1996), notamment dans les mesures temporelles interauriculaires (Fitzpatrick et al., 1997).

L'organisation tonotopique du thalamus est principalement présente au niveau du vCGM. La région ventrale du vCGM contient en effet un arrangement spécifique des fréquences, avec les basses fréquences situées à un niveau latéral et dorsal alors que les hautes fréquences sont localisées à un niveau plus médian et ventral (avec des potentiels évoqués : Rose et Woosley, 1949 ; avec des techniques d'enregistrement unitaire : Morel et al., 1987 ; Cetas et al., 2001), ce qui concorde avec l'organisation laminaire présente à ce niveau. Peu d'information est disponible sur l'organisation tonotopique de la région ovoïde du vCGM, principalement pour des raisons de dimension et de la difficulté à la délimiter. Cependant, un arrangement ventro-latéral vers dorso-médial, respectivement pour les basses et les hautes fréquences, a tout de même pu être observé (Morel et al., 1987 ; Rodrigues-Dagaëff et al., 1989).

La structure du dCGM est très complexe. De nombreuses unités neuronales présentes à ce niveau ne répondent pas aux stimuli acoustiques simples, mais s'activent lors d'une stimulation plus complexe (Buchwald et al., 1988). Aucune organisation tonotopique n'a pu être mise en évidence dans cette région.

Des recherches ont également été menées au niveau du mCGM, sur la portion magnocellulaire. Une organisation tonotopique a pu être observée, avec une organisation ventro-latérale vers dorso-médiale, des basses fréquences vers les hautes fréquences

(Rouiller et al., 1989).

Le PO est également organisé de façon tonotopique, les hautes fréquences étant codées dans sa partie caudale, et les basses fréquences dans sa partie rostrale. Il pourrait être formé de lamelles d'isofréquence empilées les unes sur les autres (Imig et Morel, 1985) (Figure 11).

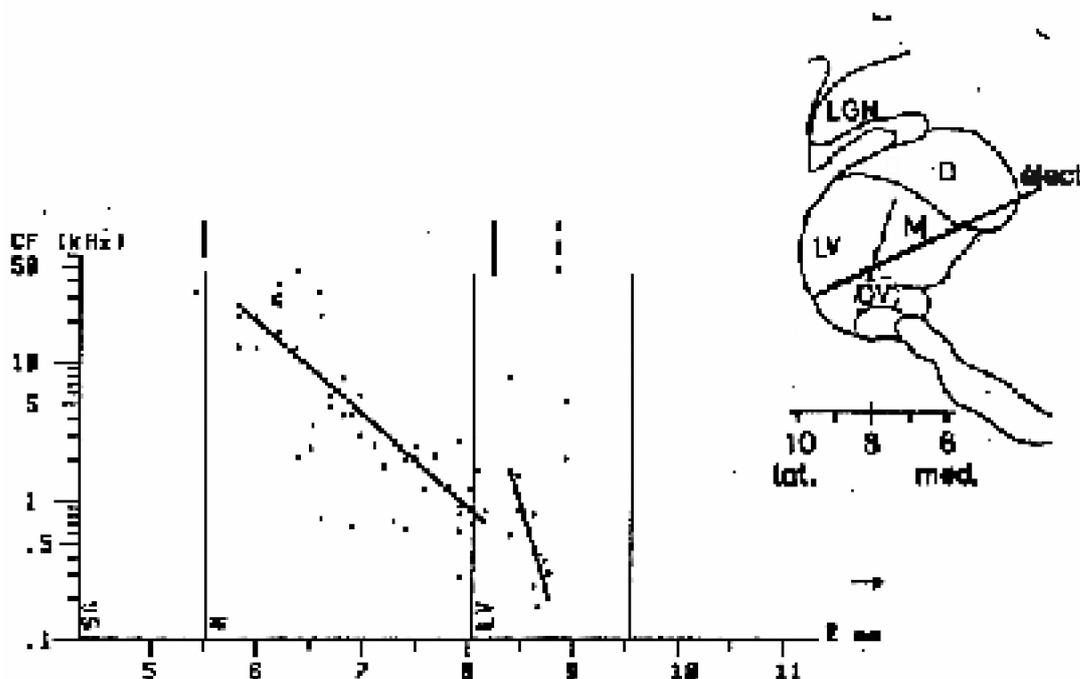


Figure 11 : Organisation tonotopique présente au niveau du thalamus.

Après l'implantation d'une électrode traversant plusieurs structures du thalamus (schéma à droite), les fréquences caractéristiques des neurones ont été mesurées au niveau de la partie ventrale du vCGM (LV) et au niveau du mCGM (M). Dans ces deux structures, les neurones codant les hautes fréquences sont localisés à un niveau plus médian que ceux codant les basses fréquences. D = division dorsale du corps genouillé médian (dCGM) ; OV = partie ovoïde du vCGM (Rouiller et al., 1989).

Des travaux conduits chez l'humain, utilisant la tomographie par émission de positron (TEP, explication de la méthode dans la section 1.2.6.2.1.2, p.30) ont mis en évidence une différence de 2 mm entre la zone d'activation pour des stimulations de 500 Hz et celle pour des stimulations de 4000 Hz au niveau du corps genouillé médian (Lockwood et al., 1999). Toutefois, les auteurs signalent à juste titre que cet écart était tellement réduit que cela ne reflète pas forcément la présence d'une organisation tonotopique.

## **1.2.6. Le cortex auditif**

### **1.2.6.1. Organisation anatomique du cortex auditif**

D'un point de vue strictement fonctionnel, les aires du néocortex qui répondent préférentiellement aux stimulations sonores sont considérées comme appartenant au cortex auditif. Toutefois, afin de différencier précisément les différentes aires corticales, des études architectoniques basées sur la connectivité, les caractéristiques neuro-chimiques, la morphologie et la composition des différentes couches du cortex ont été menées depuis maintenant plus de 100 ans, avec en particulier les travaux de Brodmann (1909).

Les chapitres suivants vont être consacrés à l'étude du cortex auditif de l'homme et du singe, les autres espèces ayant des caractéristiques trop différentes qui nécessiteraient de faire un chapitre à part pour chacune d'entre elles.

#### **1.2.6.1.1. Anatomie du cortex auditif chez le primate (à l'exception de l'humain)**

Des études récentes menées chez le macaque ont précisément développé un modèle de structure du cortex auditif à partir de données anatomiques et physiologiques (Hackett et al., 1998 ; Kaas et al., 1999 ; Kaas et Hackett, 2000). Selon ce modèle, le cortex auditif du primate est constitué d'un ensemble de trois régions principales contenant 12 différentes aires.

Au cœur du cortex auditif est présente la région dite 'centrale' (core area), localisée dans la partie inférieure du sulcus transverse. Cette région peut être subdivisée en trois zones qui sont AI (aire primaire), R (aire rostrale) et RT (aire rostrotemporale). Cette zone est fortement myélinisée, hautement granulaire et son activité métabolique est très active. Les afférences qui innervent la région centrale proviennent du vCGM. Les neurones de cette région répondent de façon préférentielle aux sons purs, avec une courbe d'accord très étroite à leur fréquence caractéristique (Rauschecker et al., 1995, 1997). Les connexions corticales entre les 3 aires de la zone centrale sont quelque peu inhabituelles pour un cortex sensoriel primaire. Chaque aire est très fortement connectée avec son entourage, et même AI et RT ont des interconnexions. Ainsi, les aires de la zone centrale doivent très certainement fortement s'influencer entre elles. De plus, chacune de ces aires se projette également sur les aires voisines entourant la zone centrale et doivent ainsi être responsables de leur activation (Rauschecker, 1997 ; Recanzone, 2000).

La région centrale est encerclée par un ensemble d'aires non primaires, appelé région ceinturante (belt area). Cette région regroupe probablement sept aires qui sont de moins forte densité et sont également moins myélinisées que la région centrale. Chaque aire reçoit la majorité des afférences de la région centrale et à un niveau moindre du dCGM et vCGM.

A un niveau plus latéral sont présentes les aires 'autour de la ceinture' (*parabelt area*). L'architecture de cette zone n'est pas très bien connue et des enregistrements systématiques avec des microélectrodes n'ont toujours pas été réalisés. Il est très difficile de la subdiviser, même si deux régions semblent se distinguer : la zone rostrale autour de la ceinture et la zone caudale autour de la ceinture. La majorité des informations reçues provient majoritairement des neurones de la zone ceinturante, mais également du vCGM et dCGM. La zone autour de la ceinture est connectée avec des régions du lobe temporal,

du lobe pariétal et du lobe frontal et à partir de ces régions, à un quatrième niveau de traitement de l'information auditive se produit (Figure 12).

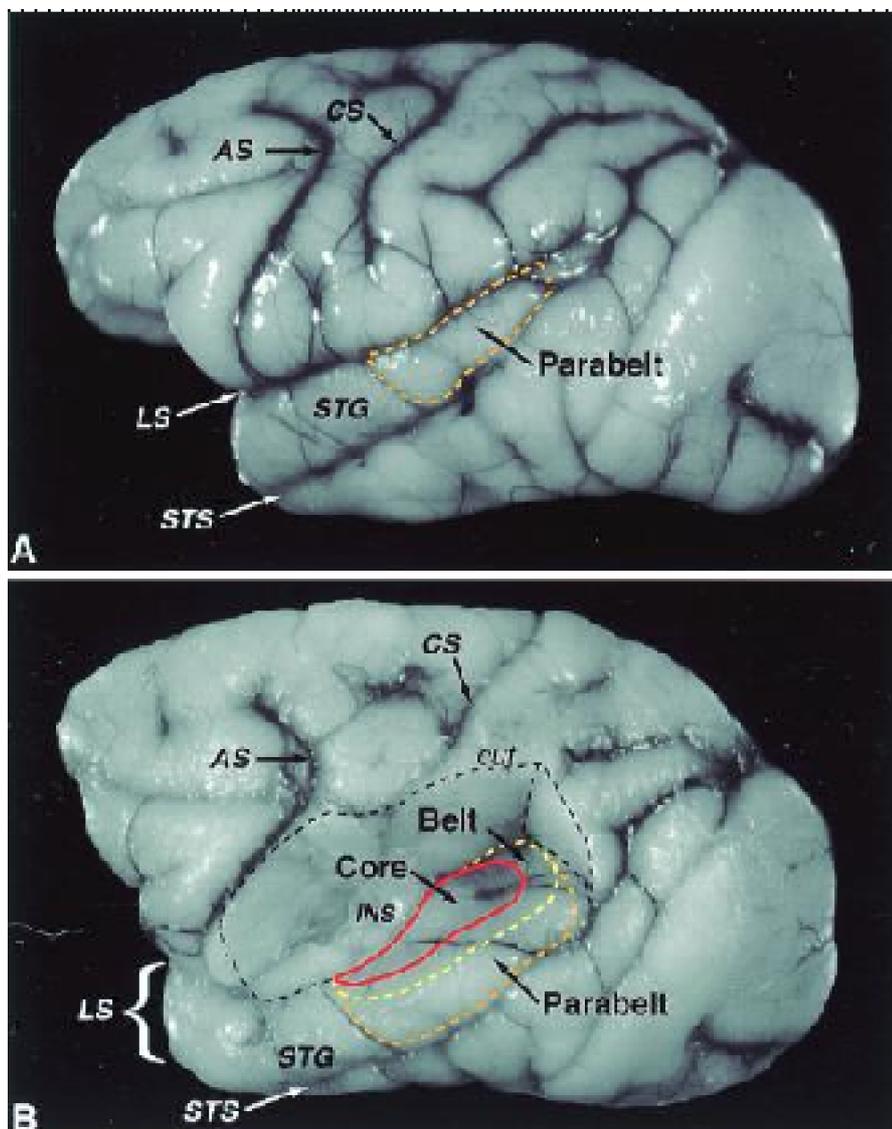


Figure 12 : Vue latérale du cortex du macaque.

A: localisation approximative de la région autour de la ceinture (parabelt) sur le gyrus temporal supérieur (STG). B: vue dorsolatérale du même cerveau après suppression du cortex pariétal qui recouvrait les régions centrale (core) et ceinturante (belt) (Kaas et Hackett, 2000).

#### **1.2.6.1.2. Anatomie du cortex auditif chez l'humain**

Bien que des travaux tentent d'identifier avec précision les corrélations anatomiques entre le cortex auditif de l'humain et celui de certains primates (Hackett et al., 2001), l'étendue des rapports entre ces deux espèces reste difficile à déterminer, et toute comparaison est forcément limitée par des considérations phylogénétiques sur l'organisation du cerveau. C'est pourquoi dans les descriptions portant sur la structure du cortex auditif, les différents

liens pouvant exister entre les deux espèces ne seront présentés que très succinctement.

Chez l'humain, le cortex auditif primaire se situe à l'intérieur du gyrus de Heschl (GH), un gyrus localisé dans la circonvolution transverse du gyrus temporal supérieur, et profondément enfoui à l'intérieur de la scissure de Sylvius. Il n'est pas rare d'observer plus d'un GH sur un ou les deux hémisphères. Le GH droit est localisé plus en avant que le GH gauche, d'environ 6 mm. La région centrale, ou aire primaire, est de forme allongée et recouvre les 2/3 du GH (Rademacher et al., 2001) et est constituée de koniocortex. Cette organisation laminaire est caractéristique de toutes les zones primaires dans chaque modalité sensorielle : granulaire et très myélinisée. Cette région est parfois nommée aire A1, mais les études menées chez le primate non-humain tendent à penser qu'elle pourrait être subdivisée en au moins deux ou trois aires distinctes en raison de différences physiologiques et anatomiques. Cependant, rien ne confirme une telle similarité.

Les limites des zones de ceinture et autour de la ceinture n'ont pas été établies avec précision chez l'humain, mais elles s'étendent à partir du GH à la fois antérieurement et postérieurement le long du gyrus temporal supérieur (GTS), et également sur la partie latérale du gyrus et à l'intérieur du sulcus temporal supérieur, à l'instar de ce que l'on peut observer chez le macaque.

Il existe également des preuves d'existence d'aires auditives au niveau de l'aire operculaire temporopariétale (Galaburda et Sanides, 1980) et dans certaines portions de l'insula qui borde la portion médiane du GH postérieur (Rivier et Clarke, 1997). Cependant les limites de ces zones demeurent particulièrement floues.

En arrière du GH est localisé le planum temporale (PT), une aire grossièrement triangulaire située le long du GTS, bordant la fissure de Sylvius. Cette région serait impliquée dans le traitement du langage.

Derrière ces régions reposent des zones multimodales, comme le gyrus temporal moyen qui peut intégrer à la fois l'information auditive et l'information visuelle.

Par rapport à la région centrale, l'organisation architectonique de toutes ces aires est nettement moins établie.

Avant de conclure sur l'organisation du cortex auditif, il est important de noter que la position et la forme des aires auditives, notamment l'aire auditive primaire, est particulièrement variable selon les individus (Hackett et al, 2001 ; Rademacher et al, 2001).

## **1.2.6.2. Tonotopie du cortex auditif**

### **1.2.6.2.1. Organisation tonotopique du cortex auditif chez le primate non humain**

Dans la zone centrale, une façon de distinguer chaque aire (AI, R, RT) consiste à étudier les différentes représentations de la cochlée. En effet, trois gradients de fréquence sont nettement identifiables dans la région centrale du singe macaque : dans la zone AI, les neurones qui sont préférentiellement activés par des sons de haute fréquence sont

localisés dans la partie caudale, alors que les neurones localisés dans la partie rostrale sont plutôt activés par les basses fréquences. Les zones AI et R partagent une bordure codant les basses fréquences, et la carte tonotopique dans la zone R est inversée par rapport à celle de AI. Dans R les basses fréquences sont donc représentées au niveau caudal, et les hautes fréquences au niveau rostral. Les zones R et RT partagent également une bordure, cette fois-ci pour les hautes fréquences ( Merzenich et Brugge, 1973 ; Morel et Kaas, 1992 ; Morel et al., 1993 ; Kosaki et al., 1997) (Figure 13). La représentation tonotopique dans RT n'a pas encore été étudiée avec précision, mais il semblerait que les hautes fréquences soient représentées à un niveau caudal, et les basses fréquences à un niveau rostral.

Une organisation cochléotopique peut être identifiée à l'intérieur de la zone de ceinture, bien que les neurones situés dans cette région répondent moins fortement aux sons purs que les ceux présents dans la région centrale. Cette représentation ordonnée des fréquences n'est toutefois observable que dans quelques unes des aires comprises dans cette région (Rauschecker et al., 1995 ; Kosaki et al., 1997). Ainsi, Kosaki et al. (1997) ont pu noter la présence de deux représentations complètes des fréquences au niveau de la division située latéralement à la région centrale, et ont nommé ces zones régions antérolatérales (AL) et posterolatérales (PL). Au niveau de AL, on observe une représentation des basses fréquences approximativement au milieu du plan supratemporal et les plus hautes fréquences sont codées à un niveau plus antérieur. Pour PL, la représentation des fréquences est l'opposée de AL. Les auteurs ont également pu observer une tonotopie au niveau de l'aire médiane (M), bien que la courbe d'accord des neurones dans cette région ne soit pas très aiguë. Les basses fréquences sont représentées à un niveau postérieur et le codage de fréquences de plus en plus élevées augmente en se déplaçant antérieurement à partir de ce point. Les autres divisions de la zone de ceinture n'ont pas été assez étudiées pour mettre en évidence une quelconque organisation tonotopique.

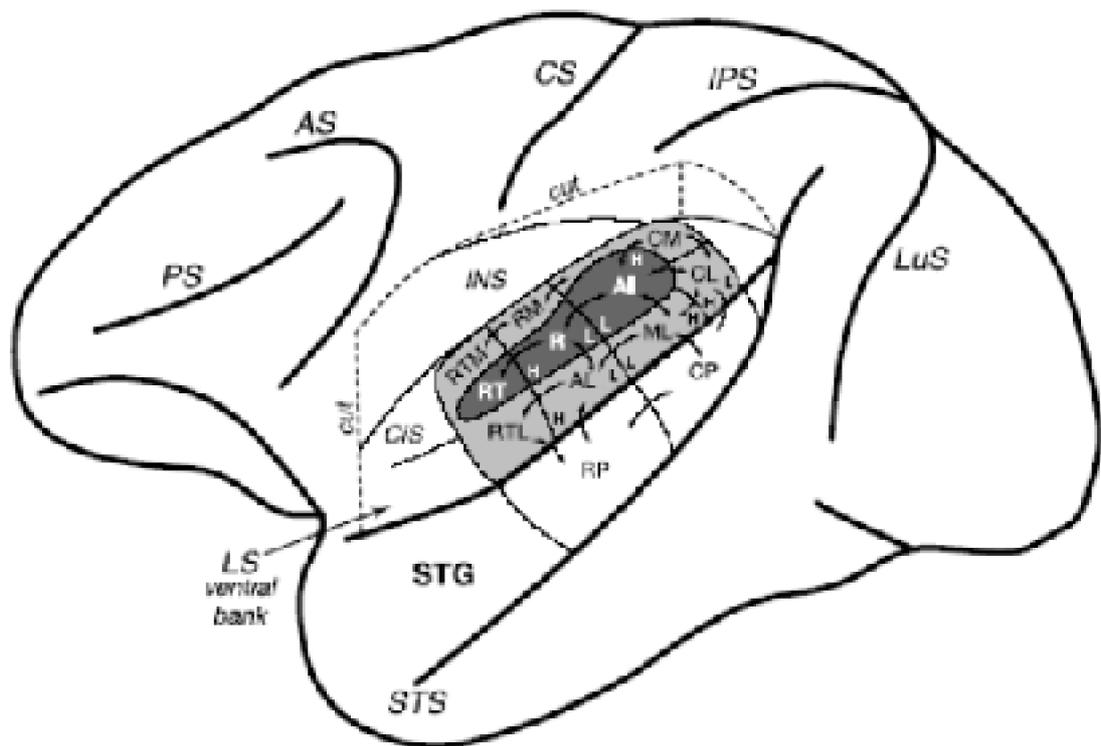


Figure 13 : Organisation tonotopique corticale au niveau de l'hémisphère gauche d'un macaque. L'organisation des fréquences présente dans les différentes régions est indiquée par les lettres H (hautes fréquences) et L (basses fréquences).

La partie dorsale du sulcus latéral a été supprimée afin de pouvoir visualiser le planum temporal supérieur (LS). La région centrale (en sombre) contient trois subdivisions (AI, R, RT). La région ceinturante (plus claire) pourrait être constituée de 7 subdivisions (région latérale antérieure AL, région caudolatérale CL, région caudomédiane CM, région latérale moyenne ML, région rostromédiane RM, région rostrotemporolatérale RTL, région rostrotemporomédiane RTM). La région autour de la région ceinturante est localisée au niveau de la surface du gyrus temporal supérieur (STG) (Hackett et al., 2001).

#### 1.2.6.2.2. Organisation tonotopique chez l'humain

L'avènement d'outils permettant de visualiser les zones d'activation cérébrale a révolutionné le monde des neurosciences cognitives. Les images détaillées obtenues grâce à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) peuvent être maintenant combinées avec des informations provenant de l'imagerie fonctionnelle avec une résolution spatiale parfois inférieure au centimètre.

Nous allons maintenant présenter chacune de ces techniques, en discutant leurs avantages mais également leurs limitations, et insister sur leur apport au niveau de la tonotopie corticale chez l'humain.

##### 1.2.6.2.2.1. Méthodes invasives d'exploration de l'activité cérébrale

### **1.2.6.2.1.1. Microélectrodes**

Lors d'explorations fonctionnelles pré-opératoires de patients épileptiques, il est possible sous certaines conditions d'implanter des électrodes directement au niveau du cortex auditif. Cette technique présente une grande similarité avec l'implantation d'électrodes chez l'animal. Elle permet donc d'étudier avec précision les aires corticales responsables du codage des stimulations sonores grâce à son excellente résolution spatiale et la très bonne résolution temporelle (inférieure à la milliseconde).

L'essor de cette technique est apparu lors de l'utilisation de microélectrodes implantées. En effet, les premiers travaux ne pouvaient enregistrer des zones réduites d'activation corticale à cause de l'implantation d'électrodes de taille macroscopique. Il était alors particulièrement difficile d'observer une organisation tonotopique rigoureuse chez des patients soumis à une opération intracrânienne (Celesia, 1976).

Howard et al. (1996) ont par conséquent utilisé des microélectrodes hybrides placées en profondeur (HDI). A première vue, ces électrodes ont la même largeur que les macroélectrodes cliniques, mais en réalité elles regroupent un ensemble de 6 sites de mesures qui permettent un enregistrement de zones corticales bien précises. Ce type d'électrodes est implanté dans le cortex de patients épileptiques afin de localiser les foyers épileptogènes. Le risque apporté n'étant pas supérieur à celui provoqué avec des électrodes standard. Ainsi, le placement des électrodes dans le gyrus de Heschl droit d'un patient permet d'observer les réponses du cortex auditif selon la fréquence des sons purs administrés. Les réponses neuronales suivaient une organisation tonotopique, les sons de haute fréquence étaient codés à un niveau postérieur-médian et les sons de basse fréquence à un niveau plus antérieur-latéral.

Liegeois-Chauvel et al. (1994) ont étudié des patients avec des électrodes implantées dans le gyrus de Heschl de sujets épileptiques et ont identifié quatre composantes de latence moyenne activées par une stimulation sonore. Leur maximum d'amplitude se situait approximativement à une latence de 30, 50, 60, et 80 millisecondes. Quelques années plus tard, Liegeois-Chauvel et al. (2001) ont enregistré à nouveau les générateurs du cortex auditif répondant à différentes fréquences de stimulation. Les auteurs ont tout d'abord étudié les générateurs de l'onde N30 (onde apparaissant environ 30 millisecondes après la stimulation auditive) et n'ont observé que de faibles variations d'amplitude en fonction de la fréquence de stimulation. L'onde apparaissant 50 ms après la stimulation auditive était d'amplitude maximale dans la région médiane du cortex auditif primaire pour des fréquences de 4000 Hz, et dans les régions latérales pour des fréquences de 400-500 Hz. Des variations d'amplitude étaient également observées pour l'onde apparaissant 80 millisecondes après la stimulation, onde générée dans les aires auditives secondaires antérieurement et latéralement au cortex primaire. Dans l'hémisphère droit, une organisation tonotopique mediolatérale et anteropostérieure était observée, les hautes fréquences étant représentées postero-mediallement et les basses fréquences antéro-latéralement. Enfin, les auteurs ont noté une nette différence de sélectivité fréquentielle entre l'hémisphère droit et l'hémisphère gauche (Figure 14).

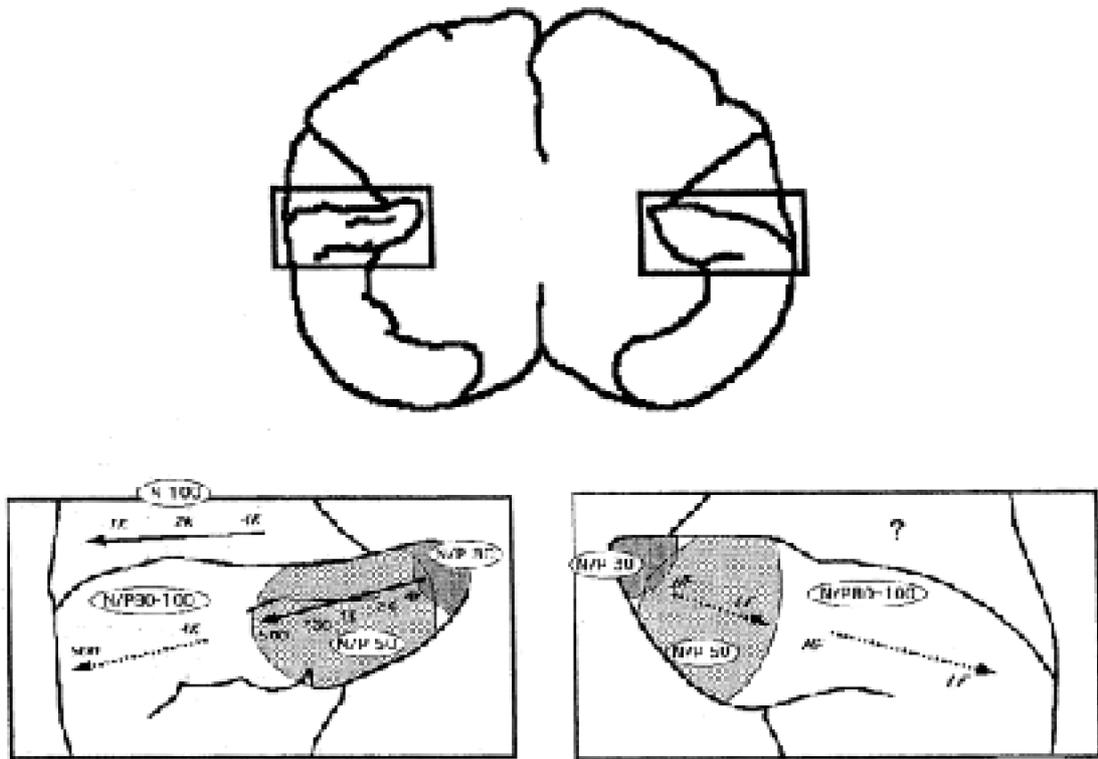


Figure 14 : Organisation tonotopique du cortex auditif observée grâce à des microélectrodes implantées dans les hémisphères droit (représenté à gauche) ou gauche (représenté à droite).

Après stimulation sonore, des organisations tonotopiques différentes sont observées en fonction de la latence de l'onde étudiée. (Liegeois-Chauvel et al., 2001).

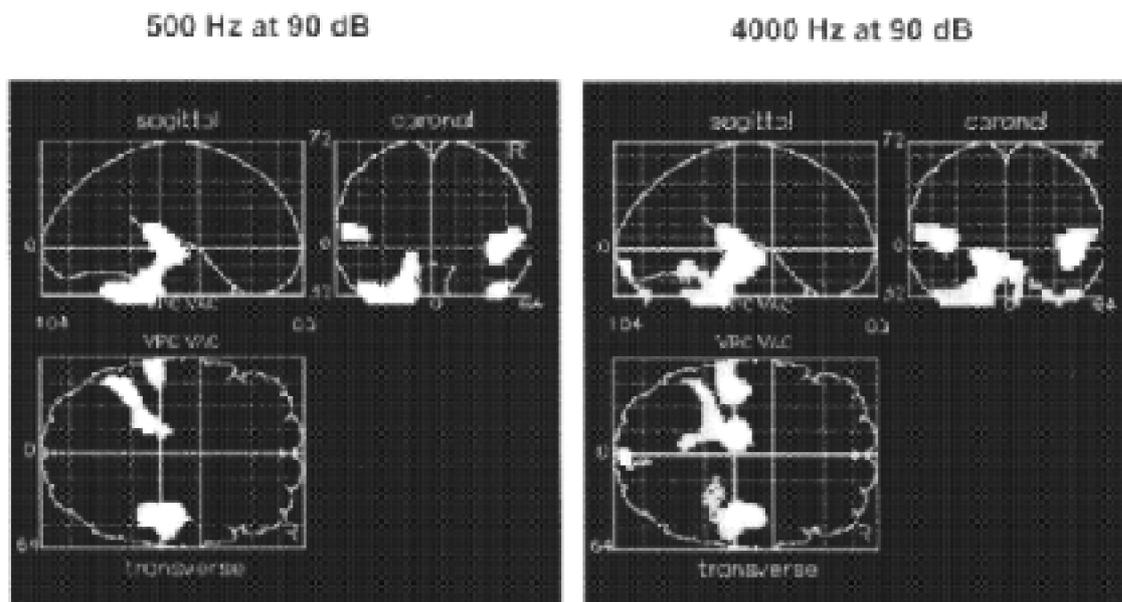
L'inconvénient majeur lié à l'utilisation de microélectrodes concerne les contraintes anatomocliniques. Les patients sont tous soumis à une opération chirurgicale. De plus, étant généralement épileptiques, leur organisation corticale n'est peut-être pas physiologiquement identique à celle de sujets sains. Il est en effet raisonnable de supposer que les foyers épileptogènes peuvent induire une réorganisation du cortex auditif.

#### **1.2.6.2.2.1.2. Tomographie par Emission de Positron TEP**

Apparue dans les années 70, cette technique consiste à localiser la transformation de certains éléments radioactifs émetteurs de positons (particule d'antimatière). Ces éléments sont incorporés à la place de leurs isotopes naturels dans des molécules biologiques qui sont injectées au sujet. La présence de ces molécules dans une région du cerveau est repérée par les émissions de positons. D'un point de vue expérimental, on injecte au sujet un isotope radioactif par voie intraveineuse. Cet isotope est transporté jusqu'à l'encéphale où l'émission de positons sera proportionnelle à la densité locale d'isotope instable. Lors d'une dépense d'énergie importante, le débit sanguin cérébral va

se modifier et la consommation d'oxygène va augmenter. Lors de la rencontre entre ce positon et un électron les deux particules vont s'annihiler, deux photons gamma sont alors émis simultanément. Ces deux photons vont traverser les tissus vivants sans être déviés et atteindre des détecteurs disposés autour du patient. Un système de traitement informatique permet ensuite de reconstruire ces données sous forme d'images tridimensionnelles représentant la concentration locale de la molécule injectée. L'étude des variations temporelles de cette concentration permet d'estimer le débit sanguin cérébral régional (DSCr).

Lauter et al. (1985) ont mis en évidence une organisation tonotopique en étudiant les variations de débit sanguin cérébral en réponse à des sons purs. Ils ont utilisé des stimuli de 500 Hz et de 4000 Hz et leur analyse s'est limitée à l'étude du cortex auditif primaire dans la portion supérieure du lobe temporal gauche. Les auteurs ont mis en évidence au niveau du gyrus de Heschl une activation cérébrale latérale et en superficie pour les sons de basse fréquence, et une activation plus médiane du gyrus pour les stimuli de haute fréquence. Cependant, des travaux ultérieurs ont démontré que cette organisation était certainement incomplète. Lockwood et al (1999) ont d'une part mis en évidence une aire d'activation pour les stimulations de basse et de haute fréquence située dans la portion latérale du planum temporal supérieur. Ensuite, un second site s'activant spécifiquement pour les sons de haute fréquence serait présent au niveau du cortex auditif primaire (Figure 15).



*Figure 15 : Aires corticales activées par une stimulation de 500 Hz et une stimulation de 4000 Hz enregistrées à partir d'une technique de Tomographie par Emission de Positron (TEP).*

Pour des stimulations de haute fréquence, une aire supplémentaire s'active au niveau du cortex auditif primaire (Lockwood et al., 1999).

Plusieurs limites sont liées à l'utilisation de la TEP : premièrement, au niveau de la résolution spatiale, le lieu d'émission du positon diffère toujours de quelques millimètres

de son lieu d'annihilation, ce qui provoque un flou inévitable, bien que faible. Un deuxième inconvénient de cette technique est son incapacité à mesurer les variations de flux sanguin dans les régions corticales profondes. Enfin, le matériel est très coûteux.

Une autre technique reprend l'utilisation de traceurs radioactifs, la Tomographie par Emission de Simple Photons (TSEP). Dans ce cas, un seul photon est émis lors de la rencontre entre un électron et un positon. Comme on ne peut pas bénéficier des informations apportées par deux photons, les corrections d'atténuation sont moins précises et cette technique est donc moins fine que la TEP. Toutefois son avantage est de ne pas nécessiter d'infrastructure lourde, elle est donc beaucoup utilisée en clinique.

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

#### **1.2.6.2.2.2. Méthodes non-invasives d'exploration de l'activité cérébrale**

##### **1.2.6.2.2.2.1. L'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf)**

Apparue au milieu des années 90, la technique d'IRMf exploite les propriétés magnétiques de l'hémoglobine contenue dans les globules rouges (effet « BOLD » ou Blood Oxygen Level Dependent). Le sang veineux contient de la déoxyhémoglobine dont la quantité est modulée par la consommation en oxygène du tissu cérébral, et donc par l'activité des régions concernées. Pour une tâche précise effectuée par le patient, les régions activées vont consommer de l'énergie et, par voie de conséquence, diminuer le taux local en déoxyhémoglobine. Cette diminution provoque une variation du signal IRM qui sera alors comparée à une image acquise au repos. La résolution spatiale de la technique est d'environ  $10 \text{ mm}^3$  pour une résolution temporelle de l'ordre de la minute.

Bien que l'excellente résolution spatiale de cette technique convienne en théorie parfaitement à l'observation d'une organisation tonotopique, les premières études d'IRMf n'ont apporté qu'une image incomplète de la représentation corticale des fréquences. En effet, ces travaux ne s'intéressaient qu'au maximum d'activation corticale pour chaque fréquence de stimulation au lieu de rechercher les multiples zones d'activation fréquentielle. De plus, les stimuli utilisés étaient majoritairement des bouffées tonales, stimulus adéquat pour observer les activations dans le cortex auditif primaire mais pas le plus efficace pour activer les aires non primaires (par exemple, Rauschecker et al., 1995).

Wessinger et al. (1997) ont comparé les sites d'activation maximale engendrés par deux stimuli de fréquence inférieure à 1 kHz (55 Hz et 880 Hz) présentés binauralement. Dans l'hémisphère gauche, les stimuli de 880 Hz activaient une zone plus posteromédiale que celle observée pour les stimuli de 55 Hz. Aucune tendance n'était observée dans l'hémisphère droit. Bilecen et al. (1998), en utilisant des bouffées tonales de 500 Hz et de 4000 Hz, ont étudié la zone d'activation dans la globalité du lobe temporal. Ils notèrent que l'activation pour les stimuli de haute fréquence s'étendait en général plus

antérieurement et médialement que les stimuli de basse fréquence.

Avec l'avènement de techniques d'IRMf de plus haute résolution (Turner et al., 1998 ; Di Salle et al., 1999), une étude plus précise de l'organisation fonctionnelle de champs bien spécifiques a pu être réalisée. Cependant, un inconvénient majeur subsistait : la présence d'un lourd bruit de fond couvrant de larges fréquences. Ce bruit peut empêcher les sujets de percevoir convenablement le stimulus acoustique. De plus, l'interférence entre les réponses hémodynamiques du bruit et celles du stimulus peut influencer négativement sur la cartographie des aires auditives (Bandettini et al., 1998 ; Bilecen et al., 1998 ; Ulmer et al., 1998 ; Shah et al., 1999). Deux solutions sont possibles pour se soustraire à ce bruit de fond : soit travailler à le réduire au maximum, soit présenter les stimuli dans le silence.

L'apparition de techniques de mesures silencieuses de l'activité cérébrale en IRMf a déclenché de nouvelles recherches de l'organisation fréquentielle du cortex. Cependant, même sans bruit de fond, les résultats demeurent contradictoires. Ainsi, Yang et al (2000) n'ont pu mettre en évidence qu'une seule aire corticale organisée de façon tonotopique. Pour des stimulations de trois fréquences différentes, les auteurs ont montré que la zone d'activation se déplaçait latéralement avec l'augmentation de la fréquence. En revanche, Talavage et al (2000) ont décrit l'existence de huit sites d'activation dépendant de la fréquence au niveau du cortex auditif. Quatre de ces sites répondaient plus fortement aux stimulations de basse fréquence et les quatre autres aux stimuli de haute fréquence. Ces sites refléteraient donc l'existence de quatre cartes organisées de manière tonotopique dans le cortex auditif, voire plus (Figure 16). En effet, les résultats observés chez l'animal (décrits dans le chapitre 1.2.6.2.1) indiquent que certaines cartes sont adjacentes et en miroir les unes par rapport aux autres, par conséquent un même site d'activation pourrait être la fin de deux représentations tonotopiques différentes. Cependant comme l'ont très justement suggéré les auteurs dans la discussion de leur article, rien ne prouve que chaque site d'activation ne peut contenir lui-même une représentation tonotopique des fréquences, cette hypothèse étant également partagée par d'autres auteurs (Schönwiesner et al., 2002).

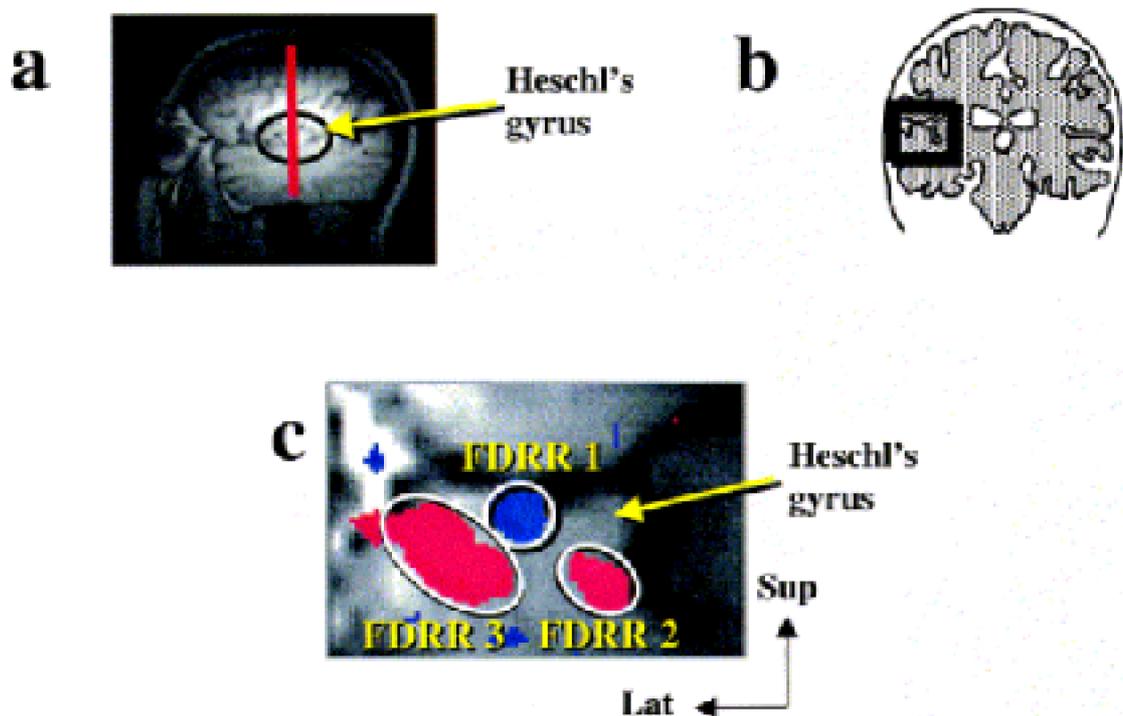


Figure 16 : Organisation tonotopique corticale enregistrée avec une technique d'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf).

(a) l'organisation tonotopique est observée sur une coupe coronale effectuée au niveau du gyrus de Heschl. (b) Vue schématique de la coupe coronale montrant la zone élargie en (c). (c) 3 régions sont activées en fonction de la fréquence de stimulation (FDRR1-3). FDRR 1 est activée par des stimulations de basse fréquence alors que FDRR 2 et 3 sont activées par des stimulations de haute fréquence (Talavage et al., 2000).

Récemment, Engelien et al. (2002) ont montré une zone de tonotopie au niveau de la moitié latérale du gyrus de Heschl. Cette aire est latéralement adjacente à A1 et son organisation tonotopique est en miroir par rapport à celle de A1. Ces derniers travaux tendent à affirmer que cette technique d'imagerie est la plus précise spatialement pour confirmer les résultats observés chez l'animal.

Dans le domaine de l'audition la technique d'IRMf a longtemps été considérée comme peu appropriée en raison du bruit ambiant provoqué par le fonctionnement du système mais, comme nous venons de le voir, c'est une technique en perpétuelle évolution et seule sa résolution temporelle assez faible apparaît comme un problème.

#### **1.2.6.2.2.2. L'électroencéphalographie (EEG)**

A la différence des techniques précédentes, les mesures d'enregistrement EEG et MEG (voir le chapitre suivant) permettent de répondre de manière non invasive à la question « quand et où » se déroulent les étapes de traitement de l'information dans le cerveau (Wood, 1994), grâce à leur excellente résolution temporelle

Le principe de l'EEG (réalisé pour la première fois chez l'homme par Hans Berger en 1924) est de mesurer, à la surface du crâne, les potentiels électriques caractérisant l'influx nerveux grâce à des électrodes posées sur le scalp. Les potentiels mesurés sont générés par la combinaison des courants associés aux potentiels d'action et des courants associés aux potentiels post-synaptiques. Leur intensité se situe entre 10 et 100 microvolts. La pose de nombreuses électrodes (de plusieurs dizaines à une centaine) permet d'obtenir une carte détaillée de l'activité électrique à la surface du crâne. En effet, aux différents points de contact des capteurs, des différences de potentiel sont mesurées par rapport à une référence commune. A partir de ces différences de potentiel, et en extrapolant entre les points de mesure, des lignes d'iso-amplitudes sont alors générées, et reflètent les sites d'activité corticale.

Bertrand et al. (1988, 1991) ont étudié la variation de l'onde N100 (onde prééminente apparaissant environ 100 millisecondes après la stimulation auditive) en réponse à des sons de différentes fréquences et ont cartographié sa source par la modélisation d'un dipôle. Les résultats obtenus chez quelques sujets ont révélé l'existence de deux générateurs de cette onde, un dans chaque hémisphère cérébral. En fonction de la fréquence de stimulation, des changements d'orientation du dipôle de courant équivalent ont été notés. Cette variation pourrait refléter la géométrie des sillons au niveau du lobe temporal. Verkindt et al. (1995) ont poursuivi ces travaux et ont confirmé la variation de l'orientation du dipôle en fonction de la fréquence, ce dipôle devenant plus radial à la fois dans le plan coronal et dans le plan sagittal lorsque la fréquence augmente (Figure 17).

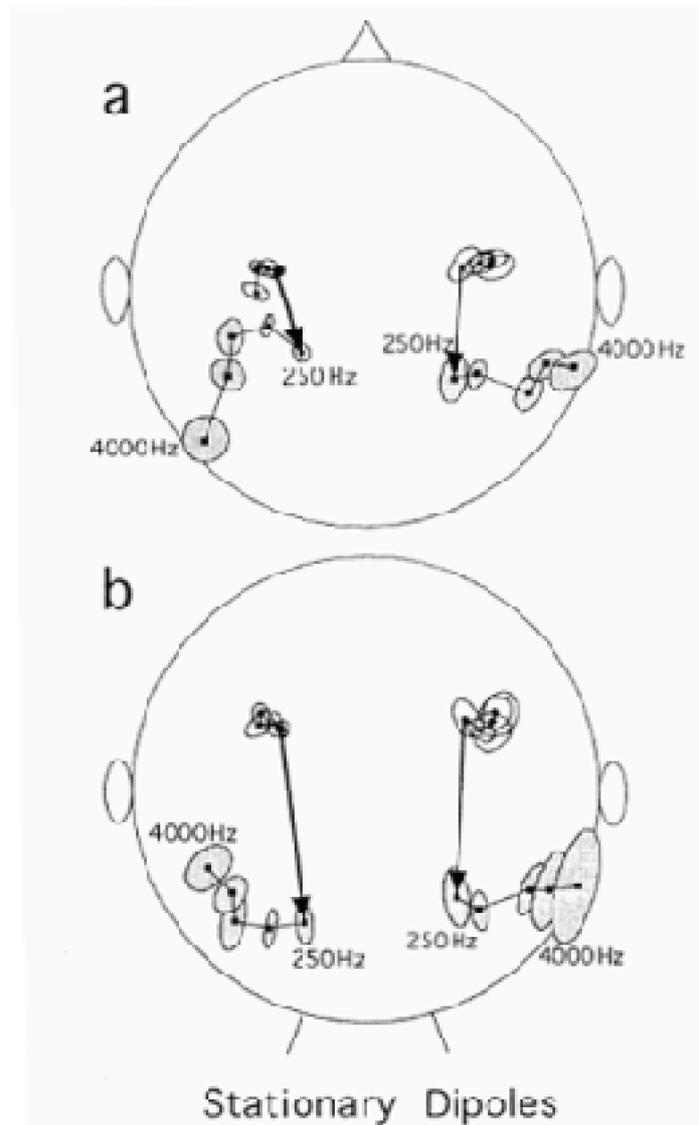


Figure 17 : Organisation tonotopique corticale enregistrée à partir d'une technique d'électroencéphalographie (EEG) (a : vue de dessus et b : vue de dos).

Avec l'augmentation de la fréquence, l'orientation des dipôles représentant l'activité de l'onde N100 devient plus radiale dans les plans coronal et sagittal (Verkindt et al., 1995).

Un des défauts majeurs dans l'utilisation de l'EEG pour la localisation des sources est que les courants électriques recueillis à la surface du scalp sont déformés par les milieux qu'ils traversent (os, peau, méninges, substance grise, substance blanche).

### **1.2.6.2.2.3. La magnétoencéphalographie (MEG)**

La MEG est une technique qui enregistre les champs magnétiques générés par les courants électriques. Comparée à l'EEG, elle permet d'obtenir une meilleure résolution spatiale car les signaux sont moins perturbés par la traversée des os du crâne. Par ailleurs, ils reflètent plus précisément l'activité cérébrale. Les champs magnétiques

enregistrés sont extrêmement faibles : un milliard de fois plus faibles que le champ magnétique terrestre. Cet enregistrement est rendu possible par l'emploi de matériaux supraconducteurs à basse température (SQUID) qui permettent de mesurer des champs magnétiques très faibles. Les courants électriques captés par la MEG sont issus de l'activité d'un grand nombre de neurones, jusqu'à un million de cellules. L'enregistrement des champs magnétiques créés par ces courants électriques s'effectue par des capteurs, regroupés dans un casque, et reliés à des dispositifs supraconducteurs refroidis à très basse température. L'appareil est installé dans une chambre isolante qui atténue tous les champs magnétiques extérieurs.

Les machines actuelles peuvent enregistrer en une seule fois l'intensité du champ magnétique au voisinage du cuir chevelu, grâce à des multicateurs répartis de nos jours sur plus de 200 points. La résolution spatiale de ce type de machines est de quelques millimètres et la résolution temporelle de l'ordre de la milliseconde, ce qui permet de réaliser une cartographie des champs magnétiques. La MEG est parfois liée à la technique d'EEG car si la première permet de localiser des sources dans les sillons, la seconde permet de localiser les générateurs parallèles à la surface.

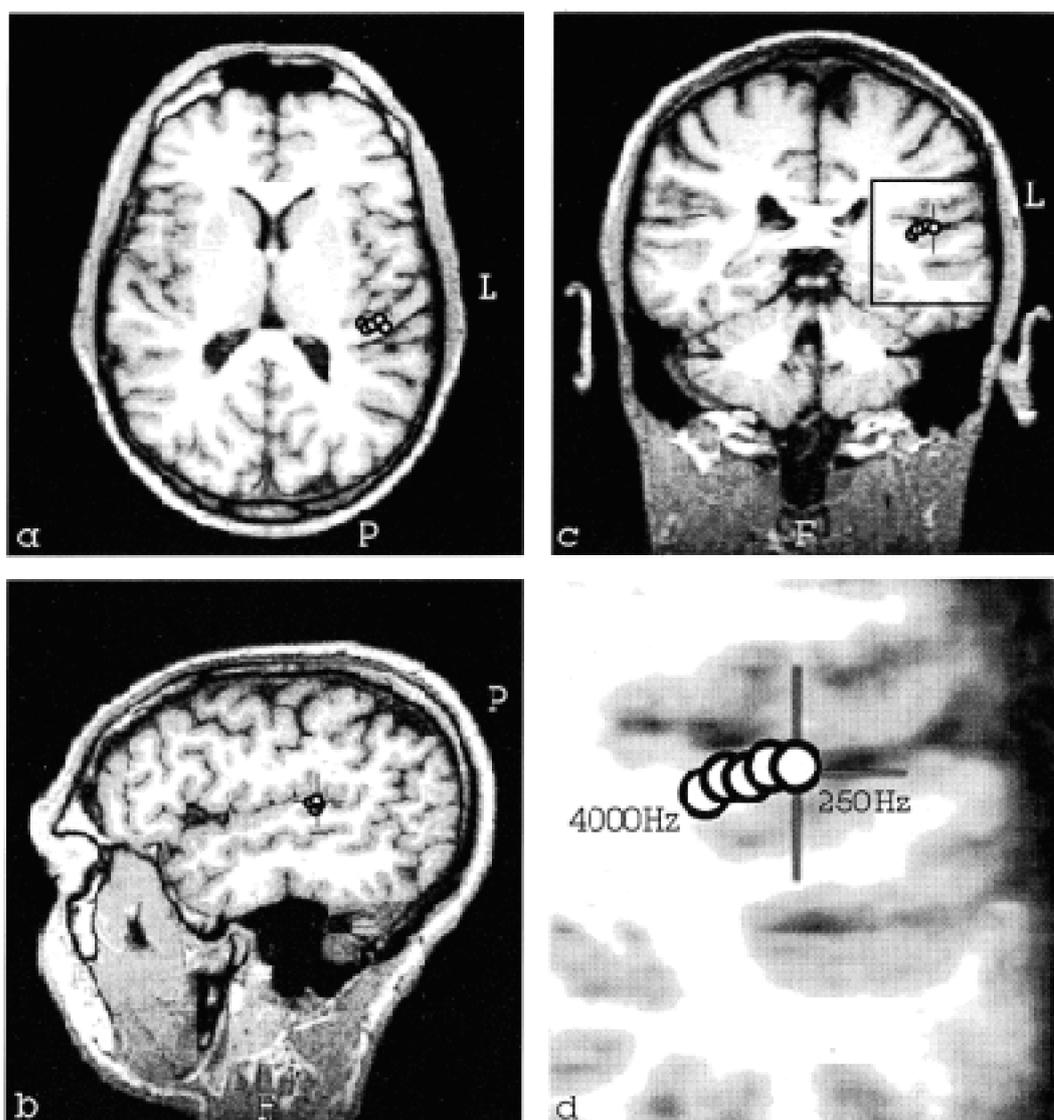
La MEG est un outil puissant pour étudier la distribution de réseaux neuronaux dans différentes régions cérébrales. Elle peut ainsi être d'une grande aide en pathologie clinique, notamment lors d'interventions chirurgicales pour les épilepsies sévères. Les signaux enregistrés en surface permettent en effet de repérer les zones cérébrales impliquées lors d'une crise, et donc d'éviter l'implantation pré-opératoire d'électrodes.

Les premières études de tonotopie basées sur l'enregistrement des champs magnétiques datent de 1982 (Romani et al., 1982a ; 1982b) et ont été réalisées avec des sons modulés en amplitude. Dans ces études, les auteurs ont observé une modification de la représentation du champ magnétique selon la fréquence de stimulation utilisée. Cet effet était consistant avec l'hypothèse d'une augmentation de la profondeur de la source sous-jacente (c'est-à-dire la distance entre le dipôle calculé et le scalp) selon le logarithme de la fréquence de stimulation. Une variation de fréquence de 4-5 octaves était associée à un changement de localisation d'environ 1 cm. Cette observation était interprétée comme reflétant une carte tonotopique ordonnée dans le cortex auditif. Durant la même période, Elberling et al. (1982) ont étudié la réponse du système auditif à des stimuli transitoires (bouffées tonales d'une durée de 500 ms). Ils ont localisé la source N1m d'un son de 500 Hz approximativement 9 mm en avant de celle d'un son de 4000 Hz, avec la source d'un son de 1000 Hz entre les 2. Cela a amené les auteurs à conclure, avec une certaine réserve, à « *une organisation tonotopique du cortex auditif* ». Des travaux menés par la suite par le même groupe (Arlinger et al., 1982) ont cependant été moins optimistes : la source dérivée des réponses MEG à des glissements de fréquence (durée de 20 ms ; changement de la fréquence de 20% par rapport à la fréquence de base) avaient une localisation dépendant de la fréquence uniquement dans l'hémisphère droit. Ces résultats étaient en désaccord avec l'hypothèse d'une carte tonotopique ordonnée. A la différence de Elberling et al. (1982), Tuomisto et al. (1983) ont noté que les sources N1m obtenues pour des hautes fréquences étaient plus antérieures que celles obtenues pour des basses fréquences, mais uniquement chez 1 des 3 sujets, les 2 autres sujets ne montrant aucune variation dépendant de la fréquence. Ce dernier résultat

est en accord avec Pelizzone et al. (1985) : chez aucun de leurs trois sujets la localisation de la N1m n'était sensible à la fréquence de la bouffée tonale. Hari et Mäkelä (1986) ont étudié l'organisation tonotopique en modulant la fréquence d'un son continu (intervalle de 2.3 secondes entre chaque modulation) et ont observé une localisation plus antérieure de la source d'une fréquence porteuse de 1000 Hz par rapport à la source d'une fréquence de base de 500 Hz (la différence des coordonnées ayant une médiane de 4 mm), ce qui est exactement l'opposé de Elberling et al. (1982). Cependant, aux vues de la variabilité interindividuelle de leurs propres données, de la diversité des résultats précédents présentés en MEG, et de l'incohérence avec leurs données et celles obtenues chez l'animal, Hari et Mäkelä ont présenté leurs résultats avec une réserve certaine.

Une partie des différences entre toutes ces études peut être imputée aux différents paradigmes expérimentaux. En raison de la quantité importante d'études de tonotopie, nous allons donc nous concentrer cette discussion sur les études MEG enregistrant l'activité de l'onde N1m en réponse à des bouffées tonales. A la différence des études pionnières reportées ci-dessus, Pantev et al (1988, 1990, 1994) ont trouvé que la profondeur de la source N1m s'accroissait globalement selon le logarithme de la fréquence du stimulus, comme cela avait été décrit auparavant par Romani et al. (1982a, 1982b) pour des stimulations steady-state (Figure 18). Leur conclusion était que « *la composante N1m de la réponse transitoire et l'activité prédominante de la réponse steady-state sont générées au même niveau dans le cortex auditif* » (Pantev et al., 1988). Cette opinion est contradictoire non seulement avec les résultats de Pelizzone et al., (1985), qui avaient trouvé une différence de localisation d'environ 1 cm entre les stimuli steady-state et les réponses transitoires (source N1m localisée plus postérieure et plus inférieure), mais également avec une étude ultérieure réalisée par la même équipe de Pantev et al. (1996), qui suggère que la source de l'onde induite par des stimulations steady-state est localisée 5 mm plus en avant et 1 cm plus médialement que la source N1m. L'idée d'une augmentation de la profondeur de la source de l'onde N1m liée avec l'augmentation de la fréquence de stimulation a néanmoins été acceptée par la communauté de la neuroimagerie. Plusieurs études ont apporté des résultats corroborant partiellement cette opinion, même si l'aspect 'tonotopie' n'était pas particulièrement l'axe central des travaux, et la robustesse de certaines remarques semble de nos jours sujette à caution. Kuriki et Murase (1989) ont observé une localisation du dipôle plus profonde aux hautes fréquences pour 5 des 6 hémisphères observés, et ils estimèrent qu'un changement de fréquence d'un facteur 10 se traduisait par un changement de profondeur de dipôle de 6 mm en moyenne. Yamamoto et al. (1992) observèrent que la source N1m était localisée plus en profondeur pour un son de 1500 Hz que pour 750 Hz, pour chacun des 3 sujets étudiés. Cependant, un bémol apparaît car dans cette étude la localisation varie d'environ 1,7 cm pour seulement 1 octave de différence, ce qui est trop éloigné pour refléter une organisation tonotopique du cortex auditif. Cansino et al. (1994) conclurent, sur une base de 3 sujets, que lorsque la fréquence augmente d'un facteur 10, la profondeur du dipôle augmente de 10 mm. Les résultats fournis par Mäkelä et Hari (1994) sont partiellement en accord avec le point de vue selon lequel les hautes fréquences sont localisées dans des zones plus profondes, mais, en raison du faible nombre de sujets ainsi que des différences observées entre chaque hémisphère, leurs observations ne permettent pas d'aboutir à une conclusion générale. Cet effet sur la profondeur reporté

par Huotilainen et al. (1995) n'atteint qu'un niveau de significativité de  $p=0.08$ , ce qui n'est pas convaincant non plus. Une profondeur de dipôle augmentant avec la fréquence du stimulus a été récemment observée dans deux études cliniques. Ainsi, Tecchio et al. (2000) et Rojas et al. (2002) observent une telle dépendance dans leur groupe de sujets contrôles, alors que des résultats déviants étaient observés chez leurs patients. Lütkenhöner et Steinsträter (1998) observent également, bien que l'étude n'ait porté que sur un seul sujet, une organisation tonotopique du cortex auditif.



*Figure 18 : Organisation tonotopique du cortex auditif observée à partir d'une méthode de magnétoencéphalographie (MEG).*

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

D'autres études ont également apporté des résultats contradictoires : Tiitinen et al. (1993) ainsi que May et al. (1999) ont observé une rotation du champ magnétique dépendante de la fréquence, mais aucune influence significative sur la localisation du dipôle. Ni Roberts et Poeppel (1996), ni Stufflebeam et al. (1998) n'ont observé un effet de la fréquence de stimulation sur la localisation du dipôle. Même les résultats de Pantev et al. (1998) ne montrent pas de manière indiscutable la présence d'une relation entre le logarithme de la fréquence du stimulus et la profondeur du dipôle. Rosburg et al. (1998) ont observé que le dipôle à 5000 Hz était 2 mm plus postérieur et 2 mm plus supérieur que le dipôle à 1000 Hz, mais uniquement dans l'hémisphère gauche de leurs sujets. Dans une autre étude (Rosburg et al., 2000), où 32 patients schizophrènes et 33 sujets contrôles étaient testés, un effet significatif était observé dans la direction antérieure-postérieure des deux hémisphères (le dipôle à 5000 Hz était 3 mm plus postérieur que le dipôle à 1000 Hz), mais là encore aucune différence significative sur la profondeur du dipôle N1m. Hirata et al. (1999), qui ont examiné les réponses à des sons entre 263 et 1324 Hz (trois d'entre eux étant des sons de piano), n'ont retrouvé aucune différence significative entre les localisations du dipôle N1m. Enfin, Fujioka et al (2002) ont étudié un intervalle de fréquence très large (de 4000 à 14000 Hz), mais n'ont observé aucun effet significatif de la fréquence sur les coordonnées du dipôle.

Comme Lütkenhoner et al. (2003) le signalent très justement, la disparité de ces résultats pourrait être liée à l'utilisation d'un seul dipôle pour modéliser l'activité cérébrale dans chaque hémisphère du cortex auditif. Cette contrainte nécessaire, et ce malgré l'existence indiscutable de plusieurs sources dans le cortex auditif, apparaît indiscutablement comme une limite à l'utilisation de la MEG.



# Chapitre 2. Plasticité de l'organisation tonotopique corticale

## 2.1. Introduction

### 2.1.1. Définition

---

Depuis plus de 20 ans, les systèmes sensoriels de l'adulte ne sont plus considérés comme des structures figées mais comme des structures dotées d'une large capacité à se réorganiser, à court et à long terme. Ce phénomène est appelé la plasticité cérébrale. Cette plasticité, en particulier des cartes sensorielles, peut survenir après diverses circonstances :

- un apprentissage
- une stimulation sensorielle, c'est-à-dire une exposition répétée à un stimulus particulier
- une déafférentation, c'est à dire la suppression d'une partie des informations destinées à la modalité sensorielle considérée.

## 2.1.2. Domaines d'étude du phénomène de plasticité

---

L'étude de la réorganisation des cartes sensorielles peut s'opérer à de multiples niveaux, tous complémentaires.

Le premier niveau est synaptique : les études s'intéressent aux modifications de paramètres synaptiques comme les variations d'amplitude des potentiels post synaptiques excitateurs en réponse à un protocole donné. La réalisation de ces études repose en général sur des préparations sur couches de cellules. 1.

Au niveau cellulaire : le phénomène de plasticité peut s'observer en étudiant les réponses unitaires de neurones in vivo en réponse à des protocoles de conditionnement à court-terme (quelques minutes ou quelques dizaines de minutes) 2.

Au niveau des cartes sensorielles : à ce niveau les changements sont induits par des modifications à plus long terme de l'information afférente, comme des lésions périphériques ou centrales, ou par un long apprentissage. Ces changements se produisent entre quelques jours et plusieurs mois. 3.

A un niveau comportemental : la réorganisation des cartes sensorielles peut induire des modifications comportementales et se traduire par une altération des performances de discrimination fréquentielle ou de temps de réaction par exemple. 4.

De nos jours, de nombreux travaux cherchent à comprendre les bases neuronales de cette plasticité et cherchent plus particulièrement à établir une relation de cause à effet entre le phénomène de plasticité synaptique et le phénomène de plasticité des cartes sensorielles. Bien qu'il soit impossible de dissocier tous les niveaux d'étude de la plasticité, dans la suite de ces travaux nous développerons la plasticité des cartes sensorielles, et plus particulièrement celle des cartes tonotopiques.

## 2.2. Plasticité des cartes sensorielles

### 2.2.1. Dans les modalités somesthésiques et visuelles

---

Le système auditif est organisé de manière tonotopique, c'est-à-dire qu'à tous les niveaux des voies auditives il existe une représentation topographique ordonnée des stimuli environnants. Mais cette particularité n'est pas exclusive à la modalité auditive. Elle est commune à la modalité somesthésique (toucher) et visuelle (vision). Ainsi, dans le cortex somatosensoriel, des cartes représentant la surface de la peau sont présentes et dites somatotopiques. Des régions de peau voisines sont codées par des régions corticales voisines. Et d'une manière similaire, le cortex visuel est organisé selon des coordonnées rétino-topiques (Figure 19).

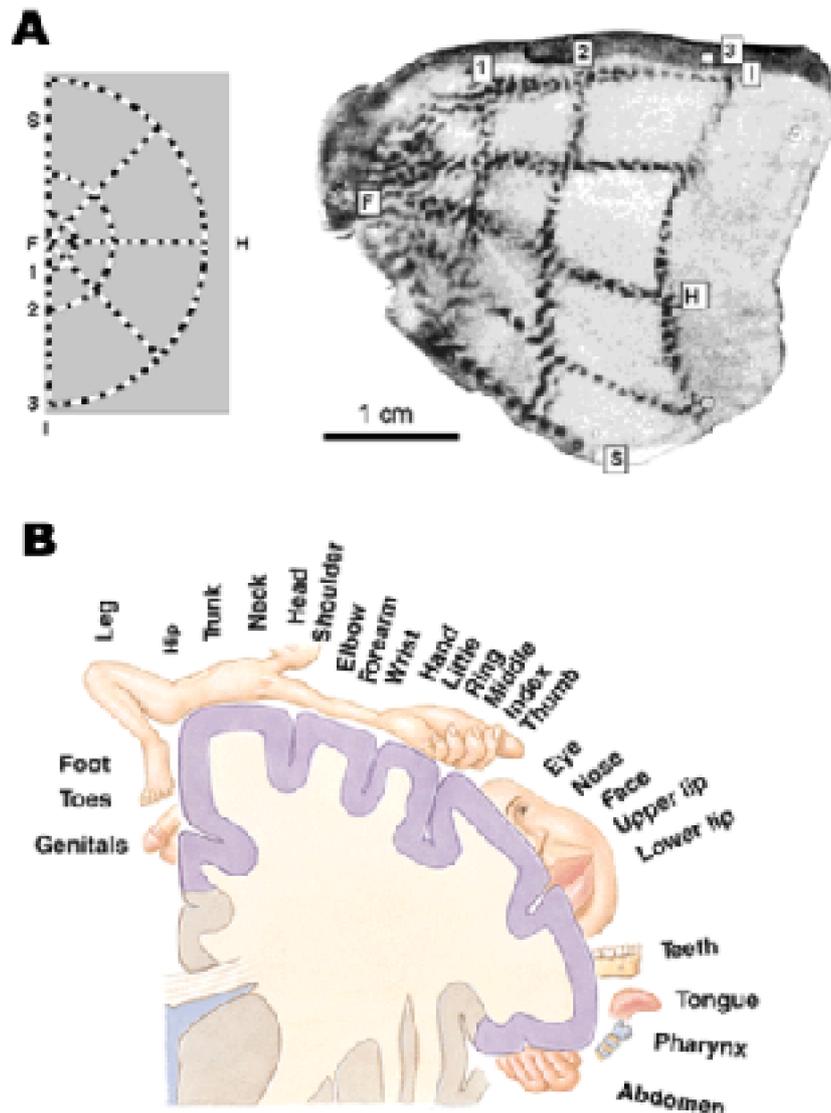


Figure 19 : Organisations rétinotopique (A) et somatotopique (B) corticale.

Dans ces trois modalités les cartes sensorielles ne restent pas statiques chez l'adulte. Au contraire, elles peuvent se réorganiser suite à des manipulations sensorielles exercées en périphérie.

Si les travaux présentés dans cette thèse seront centrés sur les phénomènes de réorganisation survenant dans la modalité auditive, il est cependant important de pouvoir les comparer avec ceux qui se produisent dans d'autres modalités, et cela afin de mieux comprendre le processus global de plasticité. En effet, la modalité somesthésique étant de loin la modalité la plus étudiée, elle donne plus d'informations sur tous les cas de réorganisation de cartes sensorielles. Quant à la modalité visuelle, elle présente un point commun majeur avec la modalité visuelle dans le sens où un grand nombre de neurones corticaux répondent à une stimulation bilatérale, et non pas seulement contralatérale à l'hémisphère étudié (Figure 20).

	Développement	Adulte	
		Déafférentation	Apprentissage
Audit	●	●	●
Somest	●	●	●
Visuel	●	●	●

Figure 20 : Estimation subjective de l'étendue des recherches effectuées en plasticité sensorielle. La taille relative des points indique la quantité de travaux effectués dans la thématique concernée (adapté de Weinberger, 1995).

### 2.2.1.1. Modalité somesthésique

#### 2.2.1.1.1. Après déafférentation

Merzenich et ses collègues sont les principaux investigateurs des phénomènes de plasticité dans le cortex somatosensoriel chez l'animal adulte. Ils ont investigué la capacité de réorganisation du cortex à la suite d'une suppression à long-terme de l'information afférente. Pour déterminer les cartes somatotopiques, les auteurs ont implanté plusieurs centaines d'électrodes au niveau de l'aire 3b du cortex somatosensoriel primaire S1 de singes hiboux. En 1984, Merzenich et al. ont amputé 1 ou 2 doigts de ces singes et ont examiné leur cortex de 2 à 8 mois plus tard. Lorsqu'un seul doigt est amputé, les neurones qui étaient responsables avant amputation de sa représentation codent progressivement les doigts adjacents ainsi que la paume de la main. Lorsque deux doigts sont amputés, une réorganisation massive se produit, avec une expansion des représentations des doigts adjacents de l'ordre de 1,8 fois sa dimension d'origine. Cependant, dans ce dernier cas, l'expansion se limitait au maximum à une distance de 500 à 700  $\mu$ m et une zone non sensible à toute stimulation sensorielle, d'une étendue d'environ 1 mm était également présente. Aucune augmentation significative de la représentation des autres doigts n'était en revanche observée. Cette faible expansion des zones adjacentes a été remise en question par des études plus récentes qui ont mis en évidence une réorganisation corticale s'étendant jusqu'à 14 mm à la suite d'une amputation (Pons et al., 1991 ; Manger et al., 1996). De plus, et de façon

étonnante, ce phénomène de sur-représentation des zones corticales adjacentes peut se produire à un niveau plus central, notamment dans le cas d'un infarctus. Chez le singe hibou présentant une petite lésion au niveau de S1, la surface de la peau, qui était initialement codée par la zone corticale lésée, est dorénavant codée par la région corticale en bordure (Jenkins et Merzenich, 1987). Les champs récepteurs des zones corticales situées en bordure de lésion se sont donc élargis, puisque la même région corticale représente une zone de peau plus grande.

Dans le but de déterminer le décours temporel de cette réorganisation, Merzenich et al.(1983) ont régulièrement cartographié l'aire 3b de singes entre 2 semaines et plusieurs mois suivant la section du nerf médian. Cependant, à deux semaines la réorganisation était déjà survenue, la plasticité existait déjà avant cette période. Le même phénomène survient également après section d'un doigt (Figure 21).

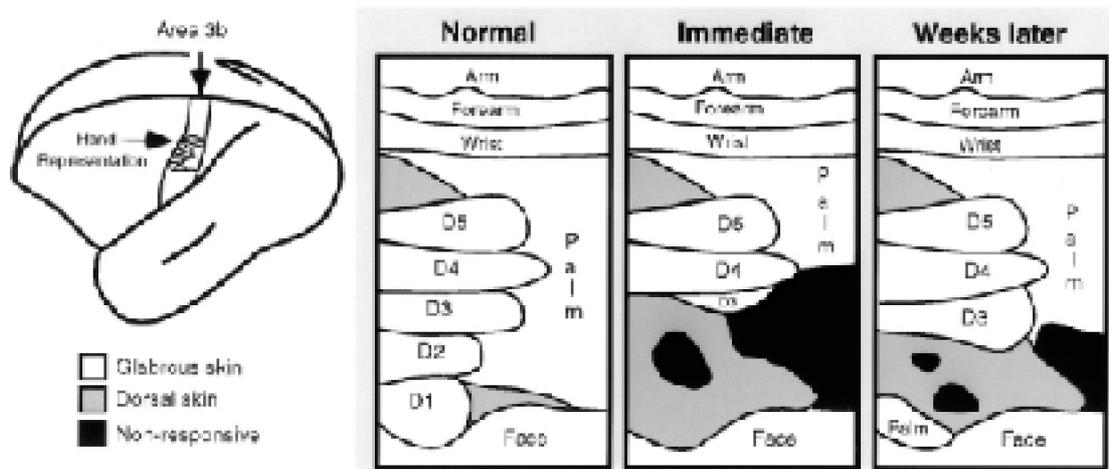


Figure 21 : Exemple de réorganisation du cortex somatosensoriel (aire 3b) chez des singes hibou après la section du nerf médian responsable de l'innervation de la moitié de la paume de la main (dont le pouce).

A gauche est représenté le cerveau du singe et est indiqué approximativement la région codant la main au niveau de l'aire 3b. Les figures à droite représentent l'agrandissement de cette région. Chez le singe sain, la représentation des doigts 1 à 5 ainsi que la paume de la main est étendue dans le cortex. Immédiatement après la lésion, la représentation corticale des deux premiers doigts a disparue et le troisième doigt est faiblement représenté. Quelques semaines plus tard, les représentations du troisième doigt et de la paume de la main, situées en bordure de lésion se sont élargies dans le cortex somatosensoriel (Merzenich et al., 1983).

Pour étudier plus précisément ce phénomène, le mieux est non plus de se placer au niveau des cartes mais au niveau des neurones. Peu de temps après une lésion périphérique, de nouveaux champs récepteurs vont s'exprimer et d'autres déjà présents vont s'étendre. Par exemple, lors de l'étude du champ récepteur d'un groupe de neurones dont les afférences ont été bloquées par une anesthésie locale, il est possible d'observer une augmentation de son expression après seulement quelques minutes. A la fin de l'anesthésie, quelques minutes seront nécessaires avant que le champ récepteur

revienne à son état initial. Mais même sans retour à un état 'sain' ces phénomènes de plasticité finissent par diminuer après quelques jours (Calford et Tweedale, 1988). Il existerait donc un effet réversible à court terme et un effet à long terme de plasticité. Un inconvénient majeur est cependant que les décours temporels enregistrés après dénervation périphérique dépendent énormément du protocole expérimental utilisé. Par exemple, lors de l'étude de la représentation corticale du nerf adjacent au nerf sciatique après section de ce dernier, l'expansion observée au niveau de l'aire déafférentée apparaît soit immédiatement (Barbay et al., 1999), soit après plusieurs semaines (Cusick et al., 1990) en fonction du protocole utilisé.

Chez l'humain, plusieurs études de cartographie sont en faveur d'un remodelage à grande échelle des aires somatosensorielles, et cela immédiatement après l'amputation d'un membre (Fuhr et al., 1992 ; Kew et al., 1994 ; Yang et al., 1994 ; Knecht et al., 1995). Cependant, ce remodelage ne semble pas toujours présent, comme en témoigne l'étude de Elbert et al. (1994), où la réorganisation corticale n'est présente que chez un sujet sur cinq.

Des phénomènes de réorganisation corticale se produisent également chez l'humain non plus après amputation d'un membre mais après des lésions du nerf périphérique. Chez des patients présentant une paralysie faciale, des études TEP ont révélé un agrandissement de la zone corticale codant la main avec une extension médiale vers le site présumé du visage (Rijntjes et al., 1997).

Cette plasticité peut également influencer la perception des sujets. Chez des individus amputés d'un bras ou d'une main, l'action de toucher le visage et le haut du corps peut engendrer des sensations liées au membre fantôme amputé ( Ramachandran et al., 1992 ; Ramachandran, 1993 ; Flor et al., 1995 ; Knecht et al., 1996 ; 1998). Les représentations somatotopiques corticales du visage et du haut du bras étant situées à proximité de celles de la main et du bas du bras, ces sensations seraient le reflet d'une expansion des représentations du visage et du haut du corps allant jusqu'à occuper les zones du bras et de la main. Knecht et al. (1996) ont cependant remis en cause cette théorie en montrant que la relation entre le site stimulé et la perception du membre fantôme n'était pas constante, mais pouvait varier en fonction de la durée post amputation.

Il est intéressant de souligner que dès 1949, Teuber et al. ont observé chez des amputés une meilleure acuité tactile du moignon que celle de sujets sains stimulés sur la surface de peau correspondante. Teuber et ses collègues ont suggéré que cette différence pourrait refléter des « réajustements centraux où le moignon aurait acquis certaines caractéristiques du membre amputé ».

#### **2.2.1.1.2. Après apprentissage**

Les études d'apprentissage ont également mis en évidence une expansion de zones corticales bien précises lors de l'augmentation par entraînement de l'activité de certaines afférences.

Un technique originale utilisée pour observer un apprentissage est de réaliser une syndactylie, c'est-à-dire une fusion de la peau de deux doigts adjacents. Dans ce cas,

chaque doigt est entraîné sur l'activité réalisée par l'autre doigt fusionné. Les résultats d'une telle opération montrent qu'un nombre considérable de neurones finissent par avoir des champs récepteurs pour les deux doigts (Clark et al., 1988 ; Allard et al., 1991), c'est-à-dire répondent aux afférences provenant des deux doigts adjacents, propriété neuronale très rare chez les animaux sains. Ces résultats suggèrent que les cartes sensorielles ne se réorganisent pas uniquement après des blessures périphériques mais également après une synchronisation des afférences périphériques.

Mais est-ce qu'un apprentissage comportemental peut avoir le même effet ? Lorsque des singes hiboux sont entraînés à réaliser des tâches tactiles avec le bout de leurs doigts dans le but de recevoir une récompense (apprentissage comportemental), la représentation des cartes corticales est modifiée après 3 mois d'entraînement (Jenkins et al., 1990). La zone corticale représentant la surface de la peau entraînée est élargie et la taille des champs récepteurs après entraînement est étonnamment petite. Deux mois après la fin de l'apprentissage les champs récepteurs et la zone codant la surface entraînée retrouvent leur taille initiale. (Jenkins et al., 1990 ; Recanzone et al., 1992a,b,c,d) ont poursuivi ce type d'expériences et ont également observé une augmentation de 1 à 3 fois de la zone corticale codant la peau entraînée. En revanche leurs travaux ont montré que les champs récepteurs des neurones entraînés étaient significativement plus larges que ceux des doigts non entraînés. Par rapport aux travaux de Jenkins et al., les auteurs ont supposé que cette différence d'évolution de la taille des champs récepteurs était liée à des protocoles différents. De manière assez surprenante, aucune corrélation n'a été remarquée entre la largeur des champs récepteurs, l'étude des cartes, et la performance comportementale des singes. De même, un apprentissage naturel de la surface de la peau peut engendrer une expansion de la représentation corticale de cette surface. Ainsi, Xerri et al. (1994) ont noté une expansion de 2 fois de la représentation corticale des mamelons chez des rats femelles en lactation comparés à des rats femelles non lactantes.

Chez l'humain, des modifications d'organisation des cartes corticales à la suite d'un apprentissage sont également observables. Par exemple, il existe des différences de représentation des doigts chez des adultes capables de lire le Braille (Pascual-Leone et Torres, 1993). L'organisation topographique corticale est plus importante pour l'index droit (responsable de la lecture) par rapport à l'index gauche chez les mêmes sujets, ou par rapport à l'index droit d'individus n'ayant pas appris à lire le Braille. Sterr et al. (1998a,b) ont confirmé ces résultats et ont poursuivi les travaux en étudiant les phénomènes de réorganisation chez les sujets utilisant trois doigts pour lire du Braille. Lors d'une stimulation tactile, ces sujets ont des difficultés à bien déterminer lequel de leurs doigts est touché, ces résultats indiquant que le phénomène de réorganisation pourrait diminuer la capacité à discriminer la localisation de petits stimuli.

### 2.2.1.1.3. Sites de plasticité

A quels étages des voies sensorielles intervient le phénomène de plasticité ? A priori, et sous certaines circonstances, il peut exister des phénomènes de plasticité à tous les niveaux des voies somesthésiques. En effet, des indices de plasticité ont été montrés au niveau des noyaux de la colonne dorsale (Saade et al., 1982), du nucleus gracilis

(Panestos et al., 1995) ou du thalamus (Nicoletis et al., 1993 ; Garraghty et Kaas, 1991). Par exemple, une anesthésie locale induit une réorganisation réversible et immédiate du thalamus, au niveau du noyau médian postérieur ventral (Nicoletis et al., 1993).

Pour déterminer les sites d'importance dans le processus de réorganisation corticale ainsi que leur influence au niveau cortical, une approche consiste à enregistrer à la fois les réponses dans le thalamus et celles dans le cortex. Si, à la suite d'une lésion périphérique ou d'un apprentissage, la réorganisation observée dans le thalamus est inexistante ou très faible, alors les sites de réorganisation sont majoritairement situés au niveau des projections thalamocorticales ou intracorticales. Les résultats obtenus avec cette méthode ont mis en évidence que parmi tous les sites capables de se réorganiser, le site de plasticité prépondérant serait le cortex (Wang et al., 1995).

### **2.2.1.2. Modalité visuelle**

#### **2.2.1.2.1. Après déafférentation**

La suppression d'une partie des afférences visuelles peut engendrer une réorganisation des cartes corticales. Toutefois, certaines spécificités propres à la modalité visuelle nécessitent d'utiliser des paradigmes bien particuliers souvent très différents de ceux utilisés pour les autres modalités. Par exemple, la plupart des neurones du cortex visuel primaire V1 ayant des champs récepteurs binoculaires, il est nécessaire de léser les deux rétines pour supprimer toutes les afférences d'une certaine portion de V1. Kaas et al (1990) ont ainsi léser une région bien précise de la rétine de chats (l'aire située entre 5 et 10°), l'autre œil étant supprimé, et ont observé l'organisation des cartes corticales plusieurs semaines après la lésion. Les neurones codant cette zone ne reçoivent plus d'afférences de la zone lésée, et deviennent alors sensibles à la stimulation de zones adjacentes à la lésion au niveau de la rétine (Kaas et al., 1990 ; Chino et al., 1992) (Figure 22). Des résultats similaires sont obtenus lors d'une même lésion sur les deux rétines des chats (Gilbert et Wiesel, 1992 ; Chino et al., 1995) et des singes (Heinen et Skavenski, 1991). En cas de lésions uniquement monoculaires (une seule rétine est lésée, l'autre œil restant indemne), une réorganisation du même type se produit alors que les mêmes neurones forment une carte topographique tout à fait normale pour l'œil intact (Schmid et al., 1996 ; Calford et al., 2000).

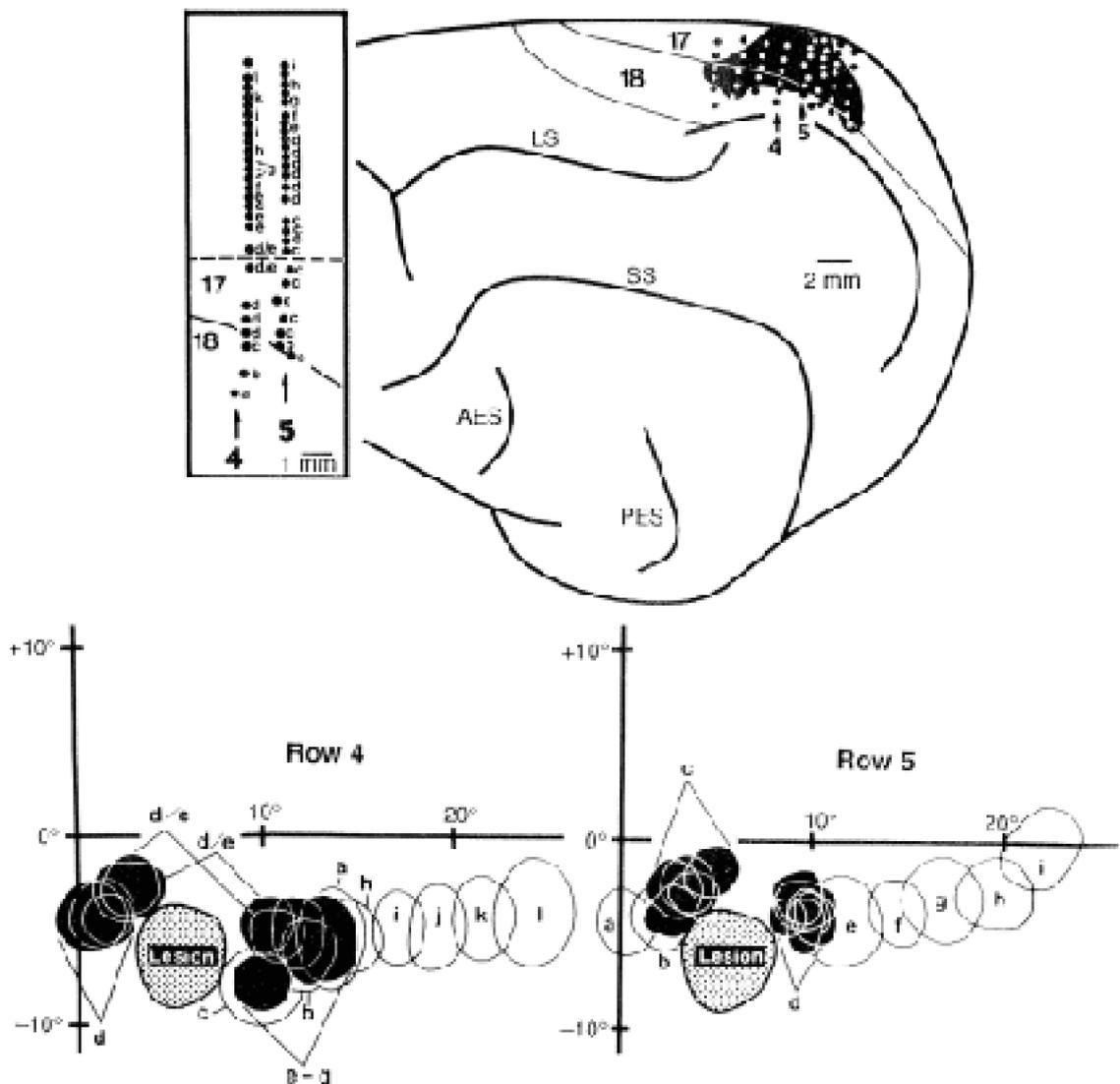


Figure 22 : Exemple de réorganisation du cortex visuel.

Après avoir lésé localement la rétine d'un chat, les aires corticales 17 et 18 de l'animal ont été étudiées à l'aide de 121 sites d'enregistrement. Quelques semaines après la lésion, des phénomènes de plasticité ont pu être notés au niveau des quatrième et cinquième rangées de sites d'enregistrement. Les champs récepteurs qui étaient localisés dans la zone lésée sont déplacés en bordure de lésion. Les cercles vides correspondent aux champs récepteurs classiques des neurones alors que les cercles noirs représentent les champs récepteurs déplacés. (Kaas et al., 1990).

#### 2.2.1.2.2. Après apprentissage

A la différence de la modalité somesthésique, il semblerait qu'un apprentissage perceptif visuel n'exerce aucune influence sur l'organisation topographique de V1. En effet, ni la discrimination d'orientation (Schoups et al., 2001 ; Ghose et al., 2002), ni la tâche de bissection de lignes (Crist et al., 2001), ne semblent induire de modifications de

l'organisation rétinotopique corticale.

### **2.2.1.2.3. Sites de plasticité**

Des études ont été menées pour déterminer si les cartes rétinotopiques pouvaient se réorganiser dans les étages inférieurs au cortex. Après lésion monoculaire totale, des traces de plasticité ont été observées au niveau du noyau genouillé latéral (Eysel et al., 1980, 1981). Toutefois, ces résultats sont remis en cause depuis quelques années (Gilbert et Wiesel, 1992 ; Darian-Smith et Gilbert, 1995). Par exemple, Gilbert et Wiesel (1992) ont montré que des lésions binoculaires focales pouvaient induire des réponses atypiques des aires corticales, mais que les aires du noyau genouillé latéral n'étaient pas modifiées deux mois après la lésion. Ces résultats sont assez contradictoires et soulignent la faible réorganisation sous-corticale, si réorganisation il y a. Il semblerait donc que dans le système visuel, la plasticité des cartes se produit exclusivement dans le cortex.

## **2.2.2. Dans la modalité auditive**

---

### **2.2.2.1. Au niveau cortical**

#### **2.2.2.1.1. Après déafférentation**

##### **2.2.2.1.1.1. Après déafférentation totale d'une cochlée**

Chez le ferret, après l'ablation d'une cochlée la proportion de neurones excités par une stimulation de l'oreille intacte est inhabituellement élevée dans le colliculus inférieur (Moore et Kowalchuk, 1988) et dans le cortex (Moore et al., 1997) ipsilatéraux à la lésion. Dans le cortex auditif primaire, la représentation topographique s'est étendue et la proportion de loci activés a également augmenté. Cette augmentation se produit progressivement après l'ablation de la cochlée. Des résultats similaires ont été observés chez le cochon d'Inde (Popelar et al., 1994).

Chez l'humain, les conséquences centrales d'une surdité unilatérale ont été étudiées par imagerie cérébrale (Vasama et al., 1995 ; Scheffler et al., 1998 ; Ponton et al., 2001). Chez des sujets sains la stimulation auditive d'une oreille engendre principalement une activation du cortex controlatéral à la lésion. En revanche, chez les sujets présentant une surdité unilatérale, la stimulation de l'oreille saine induit l'activation quasi-équivalente des deux hémisphères cérébraux. Cette activation bilatérale refléterait une modification de l'organisation corticale ipsilatérale dans le but de compenser la perte en permettant un meilleur traitement des informations provenant de l'oreille saine. Comme chez l'animal, cette réorganisation se produit graduellement, et les principaux changements interviennent plus de deux ans après l'apparition de la surdité (Figure 23).

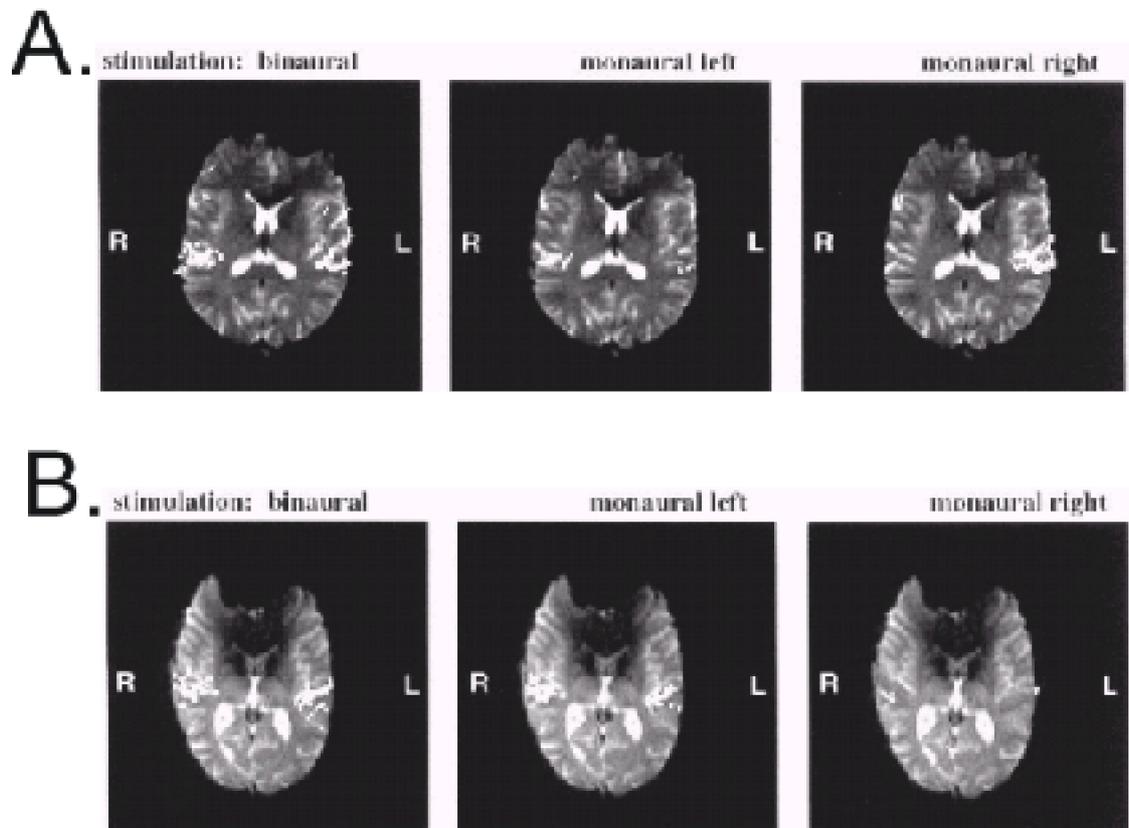


Figure 23 : Plasticité auditive corticale en cas de surdité totale d'une oreille.

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

De manière assez surprenante, aucune étude s'intéressant très précisément à la cartographie de l'organisation tonotopique dans l'hémisphère controlatéral à la lésion n'a encore été réalisée. Un protocole intéressant serait de provoquer l'ablation d'une cochlée chez des animaux et d'implanter de nombreuses microélectrodes dans le cortex auditif primaire ipsilatéral, puis de stimuler la cochlée saine. En comparant l'organisation neuronale de ces animaux lésés avec celle présente au niveau controlatéral et celle d'animaux sains, il serait ainsi possible de connaître l'expansion des cartes ipsilatérales.

### **2.2.2.1.1.2. Après déafférentation partielle**

#### **2.2.2.1.1.2.1. Chez l'animal**

##### **Plasticité de l'organisation tonotopique corticale**

Une lésion restreinte de la cochlée d'animaux jeunes ou adultes peut induire une perte auditive partielle, à savoir une perte d'audition sur l'intervalle de fréquences concerné par la lésion cochléaire. Les premières expériences réalisant des lésions partielles de la cochlée d'animaux à la naissance ont été conduites chez le chat (Harrison et al., 1991). Une perte aux hautes fréquences a été induite par injection de produits ototoxiques et les cartes tonotopiques corticales de l'animal ont été observées après 12 mois de survie. Le cortex auditif primaire du chat était alors largement réorganisé. Les régions corticales initialement responsables du codage des hautes fréquences codaient dorénavant les fréquences en bordure de lésion. Cela engendrait donc une sur-représentation des neurones responsables du codage des fréquences situées en bordure de perte.

Si ces résultats mettent bien en avant la possibilité de réorganisation du cortex auditif, il faut cependant souligner que des phénomènes de plasticité développementale (par exemple, une poussée d'axones considérable) ont très bien pu s'ajouter aux mécanismes responsables de la plasticité dans le système nerveux. Ces résultats ont donc nécessité d'être objectivés chez l'adulte. Chez l'animal adulte, l'étude pionnière sur la plasticité engendrée par une lésion partielle de la cochlée a été réalisée par Robertson et Irvine (1989). Les auteurs ont induit une lésion en encoche abrupte dans l'intervalle 10kHz-20 kHz de cochons d'Inde adultes. Entre 35 et 81 jours après avoir induit la perte, l'organisation corticale a été étudiée au niveau du cortex auditif primaire controlatéral à l'oreille lésée. La région corticale initialement responsable du codage des fréquences de l'intervalle 10-20 kHz, présentait un codage élargi des fréquences correspondant aux bordures des lésions cochléaires (9,9-10,8 kHz et 20,6-22,0 kHz). L'amplitude et le seuil des réponses neuronales dans ces régions réorganisées du cortex étaient tout à fait comparables à ceux observés chez des animaux contrôles sains. Cela permet d'écarter l'hypothèse d'une organisation reflétant une réponse résiduelle pré-lésionnelle (Rajan et al., 1993) (Figure 24).

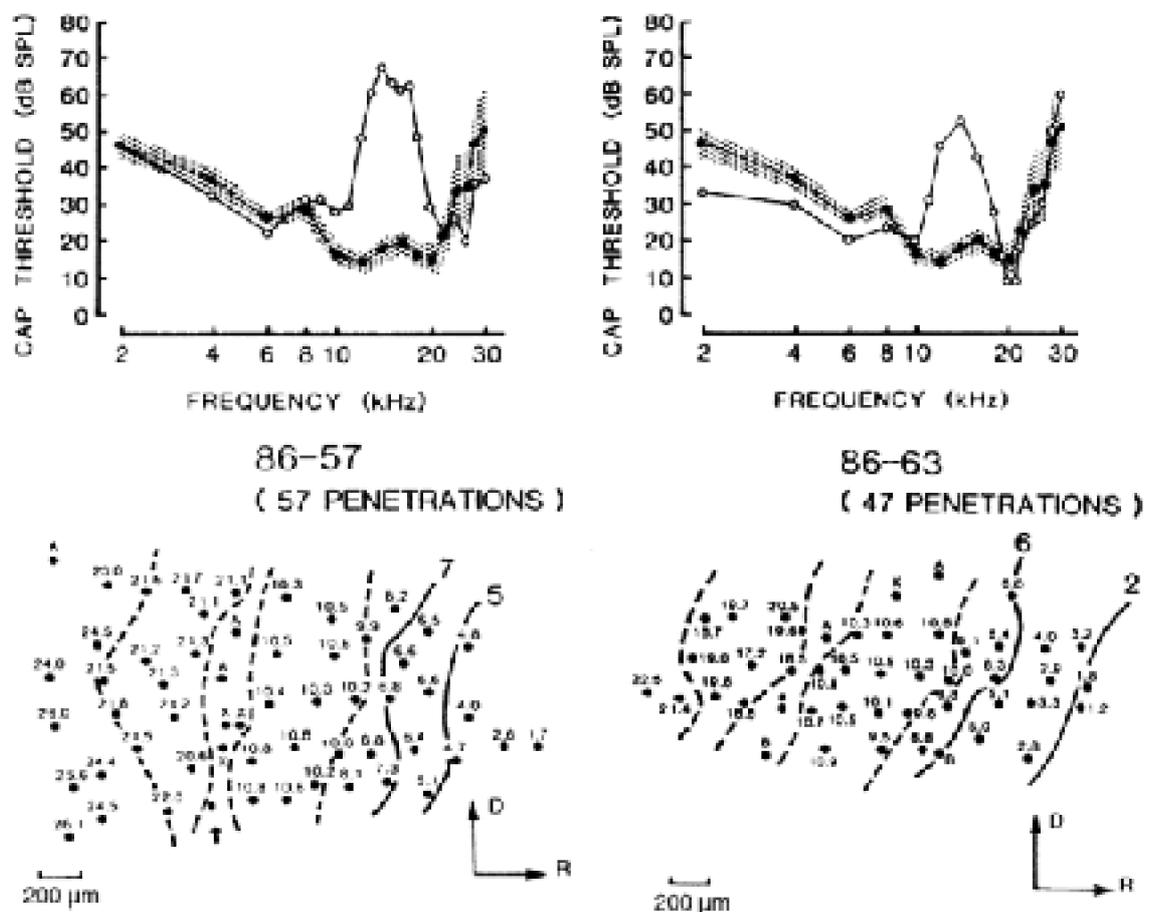


Figure 24 : Plasticité du cortex auditif primaire chez deux cochons d'Inde avec une perte en encoche.

Haut : audiogramme des animaux réalisé à partir des potentiels d'action composites (CAP) des animaux. Les zones sombres correspondent à l'audiogramme moyen de 10 animaux normo-entendants. Chez les 2 animaux lésés, une perte en encoche est présente respectivement sur l'intervalle 8-20 kHz et sur l'intervalle 10-20 kHz. Bas : Organisation fréquentielle du cortex auditif après la lésion. Chaque point correspond à un site d'enregistrement avec la fréquence caractéristique des neurones à cet endroit. Chez les 2 animaux, les fréquences en bordure de perte sont sur-représentées dans le cortex auditif (Robertson et Irvine, 1989).

Rajan et al. (1993) ont appliqué ce protocole chez le chat. Les auteurs ont provoqué une lésion mécanique de la cochlée des animaux de manière à obtenir une perte abrupte aux hautes fréquences. L'organisation du cortex auditif controlatéral à la lésion a été étudiée soit après stimulation de la cochlée atteinte, soit à la suite d'une stimulation de la cochlée indemne. Après stimulation de l'oreille lésée, la dernière fréquence saine

précédent la perte auditive était sur-représentée dans le cortex auditif, ce qui est conforme aux résultats de Robertson et Irvine. En revanche, après stimulation de l'oreille saine, l'organisation tonotopique dans le même hémisphère est semblable à celle d'animaux sains. Les neurones du cortex auditif primaire codent donc une information différente selon l'oreille stimulée, ce qui suggère que la réorganisation observée au niveau cortical serait la résultante d'une plasticité survenant en amont, avant la fusion binaurale des informations auditives (Irvine et Rajan, 1995) (Figure 25).

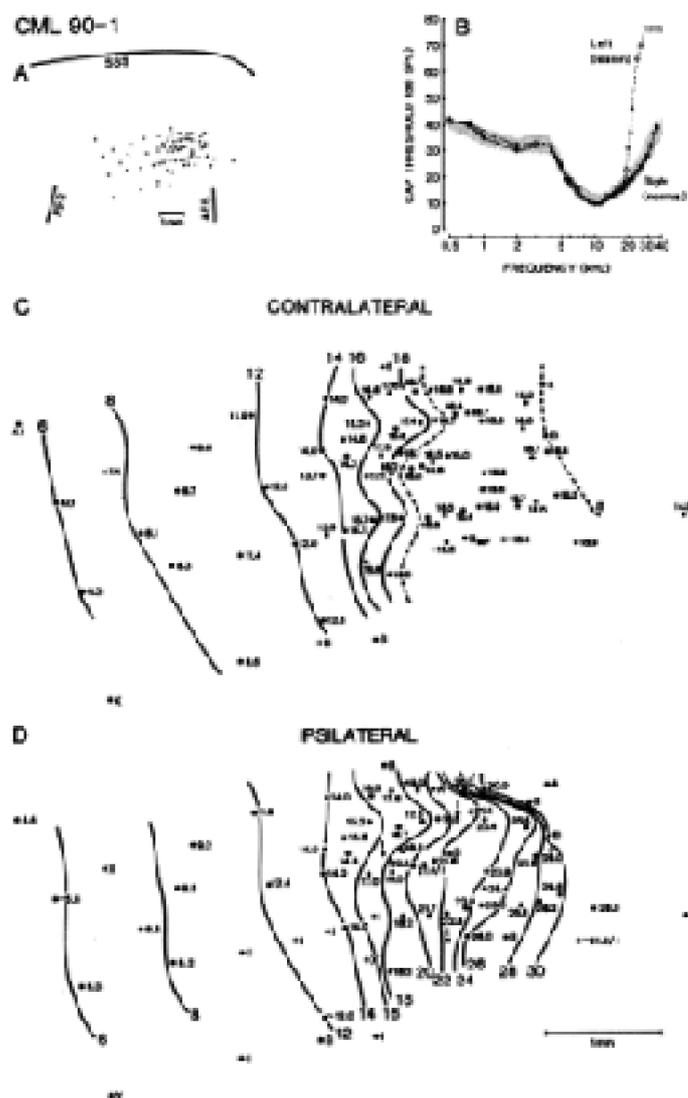


Figure 25 : Conséquences d'une lésion cochléaire unilatérale sur la représentation des fréquences dans le cortex auditif du chat.

Une lésion de la cochlée gauche a été induite et les deux hémisphères cérébraux ipsi (hémisphère gauche) et contralatéral (hémisphère droit) à la lésion ont été étudiés. A : localisation de l'implantation des électrodes dans le cortex auditif. B : audiogramme de l'animal présentant une perte de sensibilité aux hautes fréquences au niveau de l'oreille gauche. C : Organisation tonotopique de l'hémisphère contralatéral à la lésion. La fréquence 18kHz, située en bordure de perte, est sur-représentée. D : Organisation

tonotopique de l'hémisphère ipsilatéral à la lésion. L'organisation des fréquences est identique à celle d'un chat sain (Irvine et Rajan, 1995).

Schwaber et al. (1993) ont cartographié le cortex auditif primaire de trois macaques adultes avant et après avoir induit une perte aux hautes fréquences par l'injection de produits ototoxiques. 80-90 jours après le traitement, la région du cortex auditif primaire codant initialement les hautes fréquences, codait dorénavant les fréquences en bordure de lésion (la fréquence de coupure  $f_c$ ). Bien que Schwaber et al. n'aient pas présenté les valeurs des seuils de réponse des neurones dans cette région, l'étendue de la représentation concorde difficilement avec l'hypothèse selon laquelle elle serait simplement le résidu de réponses pré-lésionnelles.

Si ces différentes études montrent que la lésion mécanique d'une cochlée peut engendrer une réorganisation du cortex auditif, il est également possible d'observer ce phénomène chez les animaux présentant une perte auditive périphérique naturelle. Willott et al. (1993) ont étudié l'organisation tonotopique corticale de souris C57BL/6J (C57). A 1-2 mois d'âge, le système auditif de ces souris se développe naturellement, mais est ensuite suivi d'une pathologie sensorineurale qui commence au niveau basal. En effet, entre 3 et 12 mois d'âge, les animaux perdent progressivement leur sensibilité aux hautes fréquences, et l'audiogramme obtenu après 12 mois est similaire à celui consécutif à une lésion mécanique. L'organisation tonotopique dans le cortex auditif primaire est alors caractérisée par une représentation élargie de l'intervalle des fréquences moyennes (10-13 kHz), qui occupe les régions corticales normalement dévolues aux hautes fréquences chez les souris C57 jeunes. Ces fréquences moyennes correspondent à la bordure de la perte auditive (Figure 26).

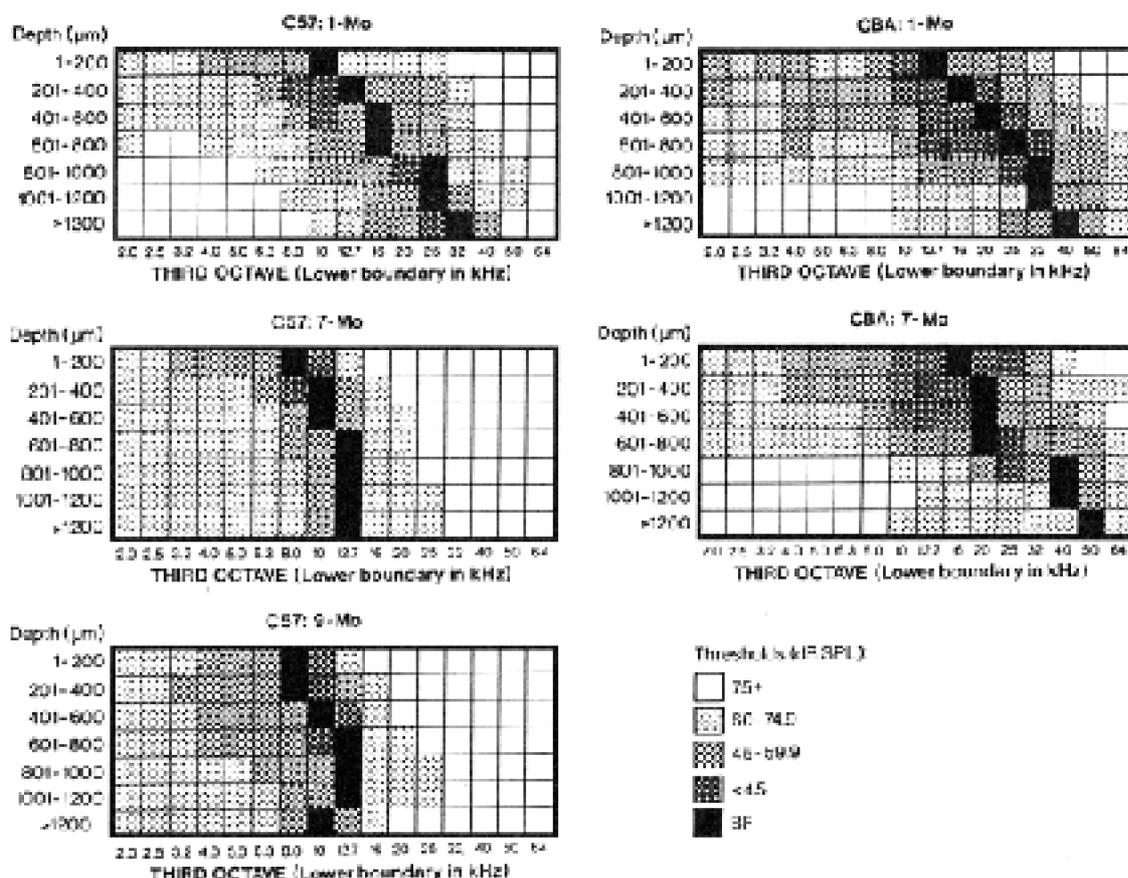


Figure 26 : Modification de la représentation des fréquences dans le colliculus inférieur de souris C57.

En abscisse sont représentées les fréquences utilisées pour tester la sensibilité de l'audition de la souris. En ordonnée est représentée la localisation des neurones testés (en profondeur dans le colliculus inférieur). Chez la souris jeune (en haut), les neurones localisés en profondeurs sont plus sensibles aux hautes fréquences que les neurones situés en surface. En revanche, chez la souris plus âgée l'organisation tonotopique est modifiée. Les neurones situés le plus en profondeur ne répondent plus aux sons de haute fréquence mais à des fréquences plus basses (Willott, 1984).

### Critères audiométriques nécessaires à la réorganisation

Les conditions nécessaires pour obtenir une réorganisation des cartes tonotopiques ne sont toujours pas connues avec certitude. Rajan et Irvine (1996) ont suggéré qu'une perte auditive abrupte était un pré-requis indispensable. Rajan (1998) a étudié cette hypothèse

en provoquant des pertes auditives modérées (jusqu'à 25 dB) sur des chats adultes. Bien qu'une levée d'inhibition et qu'un 'démasquage' d'afférences latentes étaient notés, aucune modification des cartes fréquentielles n'a pu être observée. Toutefois, différents travaux suggèrent tout de même qu'une perte modérée pourrait finalement être suffisante pour observer une réorganisation. Cela a tout d'abord été montré par les travaux de Willott et al. (1993). Les souris C57BL/6J perdant progressivement leur audition aux hautes fréquences, les cartes se sont certainement réorganisées progressivement également. Des travaux plus récents ont montré que chez des chats nouveau-nés ayant subi un trauma sonore entraînant une perte auditive modérée à moyenne, de profonds changements dans la topographie corticale se sont également opérés (Eggermont et Komiya, 2000).

### **Décours temporel du phénomène de plasticité**

Certaines études se sont intéressées au décours temporel de cette réorganisation. Une difficulté majeure est que les techniques habituellement employées pour induire une perte auditive ne peuvent être utilisées. En effet, l'action de provoquer une lésion mécanique de la cochlée peut modifier sa courbe d'accord globale ainsi que la sensibilité de la membrane basilaire. Cet effet est transitoire, mais une longue période de repos est nécessaire avant que la sensibilité cochléaire retrouve son état initial. Pour mesurer les effets à court-terme, il est donc nécessaire de recourir à d'autres méthodes.

Une première méthode consiste à induire une perte auditive non pas de façon mécanique, mais par l'exposition à un son de forte intensité. Calford et al. (1993) ont exposé des chats à une bande de fréquences de forte intensité et ont étudié si la courbe d'accord des neurones corticaux codant cet intervalle fréquentiel était modifiée dans le cortex auditif primaire. Trente minutes après l'exposition à la bande de fréquences, une perte de 30 à 50 dB était observée dans cet intervalle. Dans 1/3 des cas, la courbe d'accord des neurones s'était élargie reflétant une réorganisation quasi immédiate du cortex. Cependant, la modification de la courbe d'accord d'1/3 des neurones n'est pas suffisante pour expliquer l'étendue de la réorganisation corticale observée à long terme dans le cas de lésions mécaniques.

Une deuxième méthode consiste à léser des zones précises du ganglion spiral (Snyder et Sinex, 1998, 2002 ; Snyder et al., 2000). Ce dernier étant organisé de façon tonotopique, il est possible de supprimer le codage central de certaines fréquences. Cette méthode présente l'avantage de ne pas toucher la périphérie (membrane basilaire, organe de Corti) et donc de ne pas modifier la sensibilité cochléaire. Les résultats obtenus par cette technique montrent que la courbe d'accord des neurones est modifiée entre 33 et 78 minutes après la lésion (Snyder et Sinex, 2002).

#### **2.2.2.1.1.2.2. Chez l'humain**

Les modifications de l'organisation tonotopique corticale observées chez de nombreuses espèces (dont les primates) à la suite d'une lésion partielle suggèrent qu'une telle réorganisation doit également se produire chez l'humain. Cependant, chez l'humain la réorganisation des cartes tonotopiques n'a pas encore pu être formellement démontrée,

puisque les techniques actuelles d'imagerie ne parviennent toujours pas à établir avec précision l'organisation tonotopique du cortex. Par conséquent, plutôt que de rechercher une réorganisation globale des cartes, les travaux actuels se concentrent plus spécifiquement sur la sur-représentation neuronale à la fréquence de coupure de la perte auditive. Des mesures de potentiels évoqués ont donc été réalisées chez des sujets présentant une perte abrupte aux hautes fréquences. A la suite d'une stimulation sonore à la fréquence de coupure de la perte auditive, la réponse évoquée à 40 Hz a été mesurée chez des sujets cochléo-lésés (Buss et al., 1998). Le site de génération du potentiel évoqué à 40 Hz n'a toujours pas été clairement établi, prenant soit son origine dans le cortex (Mäkelä et Hari, 1987), soit dans le tronc cérébral (Hall, 1992). S'il est généré dans le cortex auditif primaire, la sur-représentation de la fréquence située en bordure de perte, que l'on observe chez l'animal après lésion, devrait donc se refléter chez l'humain par une augmentation de l'amplitude de l'onde à cette fréquence. Cependant, aucune augmentation d'amplitude n'a été observée pour cette onde.

Des travaux se sont donc plus focalisés sur l'amplitude de l'onde N1m, onde générée en partie dans le cortex auditif primaire (Dietrich et al., 2001). Dans cette étude, les sujets étaient stimulés à des fréquences situées soit en amont, soit à la fréquence de coupure de leur perte auditive. Chez 7 des 8 sujets cochleo-lésés, l'amplitude de l'onde N1m à la fréquence de coupure de la perte auditive s'est révélée supérieure aux fréquences précédant la perte (Figure 27).

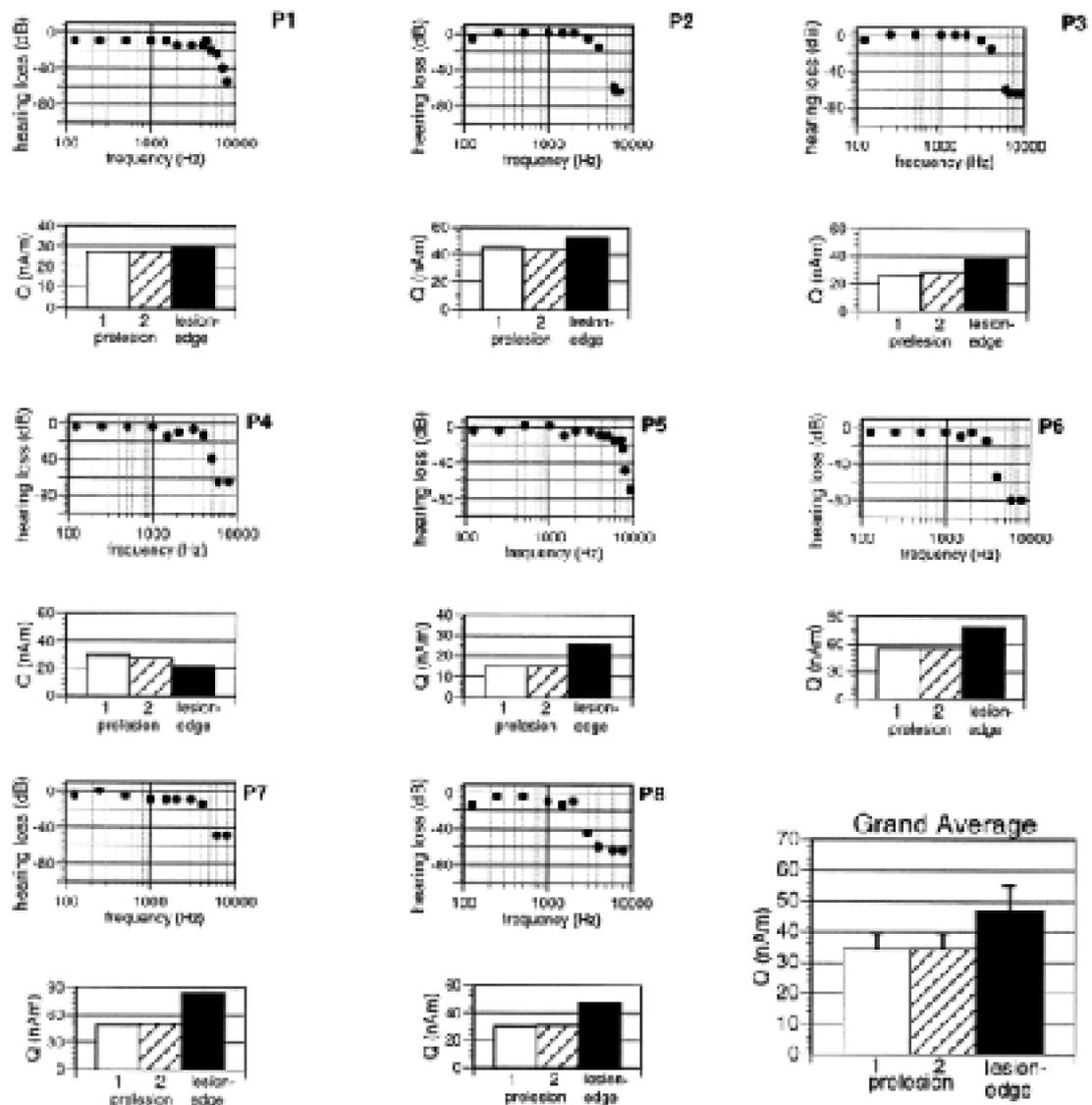


Figure 27 : Plasticité auditive corticale consécutive à une perte auditive aux hautes fréquences observée chez l'humain à partir d'une technique de magnétoencéphalographie.

L'audiogramme et la force de la réponse corticale (mesurée à partir du moment dipolaire) sont représentés chez 8 sujets cochléolésés. Pour la mesure de la force de la réponse corticale, 3 fréquences ont été testée : 2 situées avant la lésion et une en bordure de perte. Les valeurs moyennées chez tous les sujets sont calculées en bas à droite. La force de la réponse est supérieure en bordure de perte, indiquant une probable sur-représentation corticale de cette fréquence (Dietrich et al., 2001)

Ces résultats concordent avec ceux obtenus chez l'animal mais doivent tout de même être considérés avec précaution. En effet, les seuils auditifs des sujets n'ont pas été mesurés avec précision, ne permettant pas une détermination précise de la fréquence de coupure de la perte auditive. Ainsi, la fréquence de coupure de la perte considérée dans cette étude était certainement légèrement différente de la fréquence de coupure 'réelle' des sujets. Ensuite, l'amplitude de l'onde N1m à la fréquence de coupure n'était comparée qu'à deux fréquences en amont.

L'autre point à considérer concerne l'interprétation à donner aux variations d'amplitude de l'onde N1m. Cette onde pourrait ne pas refléter l'activité d'une seule carte corticale, mais de plusieurs. De plus, sa variation d'amplitude pourrait traduire une meilleure synchronisation neuronale et non pas une variation du nombre de neurones qui répondent.

Grâce à un protocole original, il a été possible d'induire une lésion « fonctionnelle » des voies auditives sur une très faible bande de fréquences. Pendant trois jours consécutifs, des sujets devaient écouter trois heures de musique coupée sur un petit intervalle fréquentiel centré sur 1000 Hz. Après écoute, l'activation corticale à 1000 Hz avait significativement diminué par rapport à avant écoute alors qu'aux autres fréquences aucune variation significative n'avait été observée (Pantev et al., 1999). Ces travaux ont montré que le cortex auditif peut très rapidement se réorganiser en fonctions des conditions imposées par l'environnement.

### ***2.2.2.1.1.3. Conséquences perceptives et comportementales de la sur-représentation de la dernière fréquence saine***

Les conséquences de la réorganisation s'avèrent particulièrement difficile à cibler chez les individus cochleo-lésés. En effet, l'atteinte cochléaire induit un élargissement des filtres auditifs, qui va modifier la ségrégation de certaines fréquences à certaines intensités. Dans le quotidien d'un individu malentendant cela se traduira par des réactions comportementales parfois inadaptées. Chez des patients atteints d'une perte abrupte aux fréquences, il est donc particulièrement difficile de déterminer quelle part est liée au dommage de la cochlée et quelle part provient de la réorganisation des voies auditives. S'il est assez fréquent d'extrapoler des observations périphériques à une réorganisation centrale, la seule preuve d'un tel lien ne peut s'obtenir que par l'étude conjointe de ces deux paramètres.

Willott et ses collaborateurs (Willott et al., 1994 ; Willott et Carlson, 1995 ; Carlson et Willott, 1996) ont étudié les conséquences de la réorganisation corticale sur le comportement de souris C57. Le protocole utilisé était le suivant : lors d'une stimulation par un son de forte intensité (S2), les souris ont un réflexe de sursaut. Si une stimulation sonore (S1) est présentée avant S2, le réflexe de sursaut sera plus ou moins inhibé. Les auteurs ont mesuré l'effet de la réorganisation centrale sur cette inhibition. Pour les fréquences moyennes, l'inhibition était plus faible chez les souris jeunes que chez les souris âgées, c'est-à-dire les souris où ces fréquences sont sur-représentées. Ces résultats suggèrent que la réorganisation induite par la perte auditive pourrait modifier la pertinence de certains sons et par extrapolation modifier le comportement des animaux.

Chez l'humain, la réorganisation corticale à la suite d'une lésion cochléaire n'a pas été clairement démontrée, mais quelques études ont tout de même étudié la modification des capacités perceptives de sujets avec des pertes abruptes. McDermott et al. (1998) ont mesuré les performances de perception de la sonie et de discrimination de fréquences de sujets présentant une perte auditive très abrupte ( $\geq 50$  dB/octave) aux hautes fréquences. Chez tous les sujets, la pente relative de croissance de sonie était significativement plus faible à proximité de la fréquence en bordure de perte comparée à

celle obtenue aux fréquences plus basses. Ces observations sont en accord avec des travaux plus anciens de Hellman (1994) et ne sont certainement pas imputables à la réorganisation centrale. En effet, ce phénomène est explicable par des modèles de perception de sonie basée sur des patrons d'excitation périphérique (Florentine et al., 1997 ; Moore et Glasberg, 1997). La plus petite différence de fréquence discriminable (le seuil différentiel de fréquence : DLF) présentait également un minimum local à proximité de la fréquence de coupure. Chez quatre des cinq sujets testés, les seuils de discrimination fréquentielle étaient significativement plus bas dans cette région par rapport au niveau des basses fréquences. Thai Van et al. (2002) ont repris le même protocole, mais ont testé des sujets présentant des pertes modérées à abruptes, aux basses ou hautes fréquences. Les auteurs n'ont observé une amélioration significative des performances de discrimination fréquentielle que pour des pertes de plus de 25 dB/Octave, que la perte soit aux basses ou hautes fréquences (Figure 28). Cette amélioration locale des performances de discrimination fréquentielle est supposée refléter la réorganisation du cortex auditif, puisqu' aucune hypothèse périphérique, telle que l'interférence générée par la présence d'otoémissions acoustiques ou de zones mortes cochléaires, n'a pu expliquer ce phénomène (Thai Van et al., 2003).

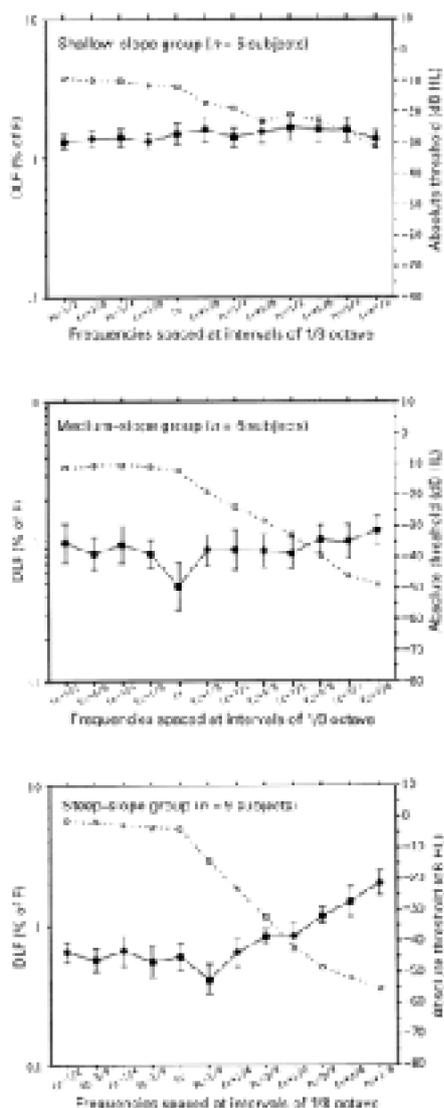


Figure 28 : Seuils auditifs moyens (carrés blancs) et performances de discrimination fréquentielle (cercles noirs) mesurées par 1/8ème d'octave chez des groupes de sujets à perte auditive faible (haut), moyenne (milieu) et forte (bas).

Chez les patients à perte auditive moyenne et forte, une amélioration des performances de discrimination fréquentielle est observable en bordure de perte (Thai Van et al., 2002).

Dans aucune autre tâche perceptive, que cela soit la détection de variations fréquentielles, de discrimination d'intensité, et de détection de trous temporels, une amélioration locale à la fréquence de coupure n'a pu être observée. (Buss et al., 1998).

### 2.2.2.1.2. Après apprentissage

Cette partie sera centrée sur les modifications des cartes auditives à la suite d'un apprentissage associatif, c'est-à-dire lorsqu'un animal apprend l'association entre deux événements et modifie son comportement en fonction de l'association apprise.

Dans la modalité auditive, de nombreuses études ont montré que les champs récepteurs des neurones pouvaient se modifier à la suite d'un apprentissage. Par exemple, lors d'une tâche de conditionnement classique, avec un son de fréquence donnée (CS+) apparié à un choc électrique aversif, la courbe d'accord des neurones du cortex auditif primaire se déplace progressivement vers la fréquence de CS+. A la fin de l'entraînement, les courbes d'accord retournent progressivement à leur état initial (voir Diamond et Weinberger, 1986 ; Bakin et Weinberger, 1990 ; Weinberger et al., 1993 ; Weinberger, 1995).

Par conséquent, si l'organisation tonotopique corticale découle de la sélectivité fréquentielle des neurones, alors un apprentissage devrait modifier ces mêmes cartes. Certains auteurs ont donc supposé que l'entraînement d'un sujet à une fréquence spécifique pourrait modifier la représentation de cette fréquence au niveau de la carte tonotopique corticale (Weinberger et al., 1990) (Figure 29).

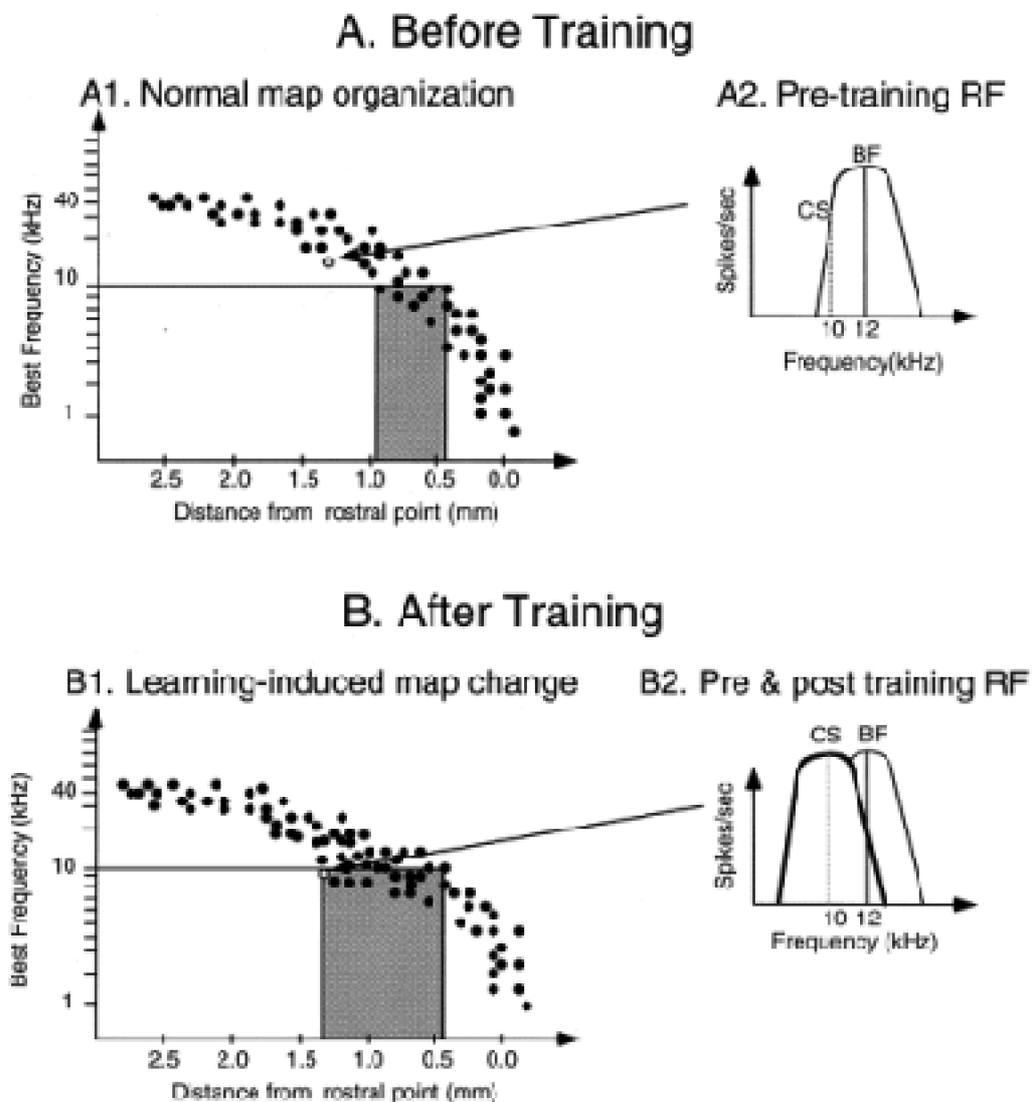


Figure 29 : Probable relation existant entre la plasticité des champs récepteurs et la réorganisation des cartes tonotopiques.

A : Avant apprentissage, le déplacement vers des régions de plus en plus caudales augmente graduellement la fréquence caractéristique des neurones des basses vers les hautes fréquences. B : après apprentissage à 10 kHz, le nombre de neurones codant cette fréquence augmente. La courbe d'accord de certains neurones s'est déplacée vers le 10 kHz. Cette dernière est alors sur-représentée dans le cortex auditif (Edeline, 1999).

Cependant, les résultats obtenus lors des quelques travaux étudiant la réorganisation des cartes corticales après un apprentissage sont contradictoires.

Recanzone et al., (1993) ont entraîné des singes hiboux à détecter des changements de fréquence entre des paires de sons. Le premier son (S1) était soit de 2,5 kHz, 3 kHz, 5 kHz ou 8kHz. Le deuxième son (S2) était à une fraction d'octave de S1 et la différence de fréquence entre S1 et S2 ( $\Delta F$ ) diminuait progressivement à chaque entraînement. Une amélioration considérable des performances comportementales des singes a été observée. En effet, pour chaque animal, la valeur moyenne de la différence  $\Delta F/F$  diminuait fortement avec l'entraînement. Des données électrophysiologiques ont été recueillies sur trois singes entraînés, deux singes stimulés passivement et trois animaux naïfs. Les auteurs ont noté une augmentation du nombre de sites corticaux ainsi que de l'aire corticale totale répondant à la fréquence entraînée par rapport aux fréquences non entraînées. De plus, deux propriétés des réponses neurales étaient apparemment affectées par l'entraînement : d'une part la largeur de bande de la courbe d'accord des neurones des singes entraînés qui était plus étroite que chez les singes naïfs et d'autre part, la latence des réponses des singes entraînés était augmentée.

Ces résultats concordent avec l'hypothèse d'une modification des cartes tonotopiques par un apprentissage. Toutefois, certains travaux plus récents remettent en cause ces observations.

Brown et al. (2004) ont entraîné 5 chats à une tâche de discrimination de fréquence à 8 kHz pendant 9 à 12 mois. Après entraînement, les seuils de discrimination fréquentielle étaient améliorés selon une fonction asymptotique. La courbe d'accord des neurones codant les fréquences entraînées s'était légèrement élargie, mais l'organisation fréquentielle dans le cortex auditif primaire n'était en rien différente de celle des chats non entraînés. Une modification de l'organisation tonotopique corticale ne serait donc pas nécessaire pour observer une amélioration en discrimination fréquentielle.

Selon les auteurs, la différence de résultats avec les travaux de Recanzone et al. (1993), pourrait provenir de la différence d'espèce animale testée ou de paradigme expérimental utilisé. Ces derniers résultats confirment ceux observés en modalité visuelle (Figure 30).

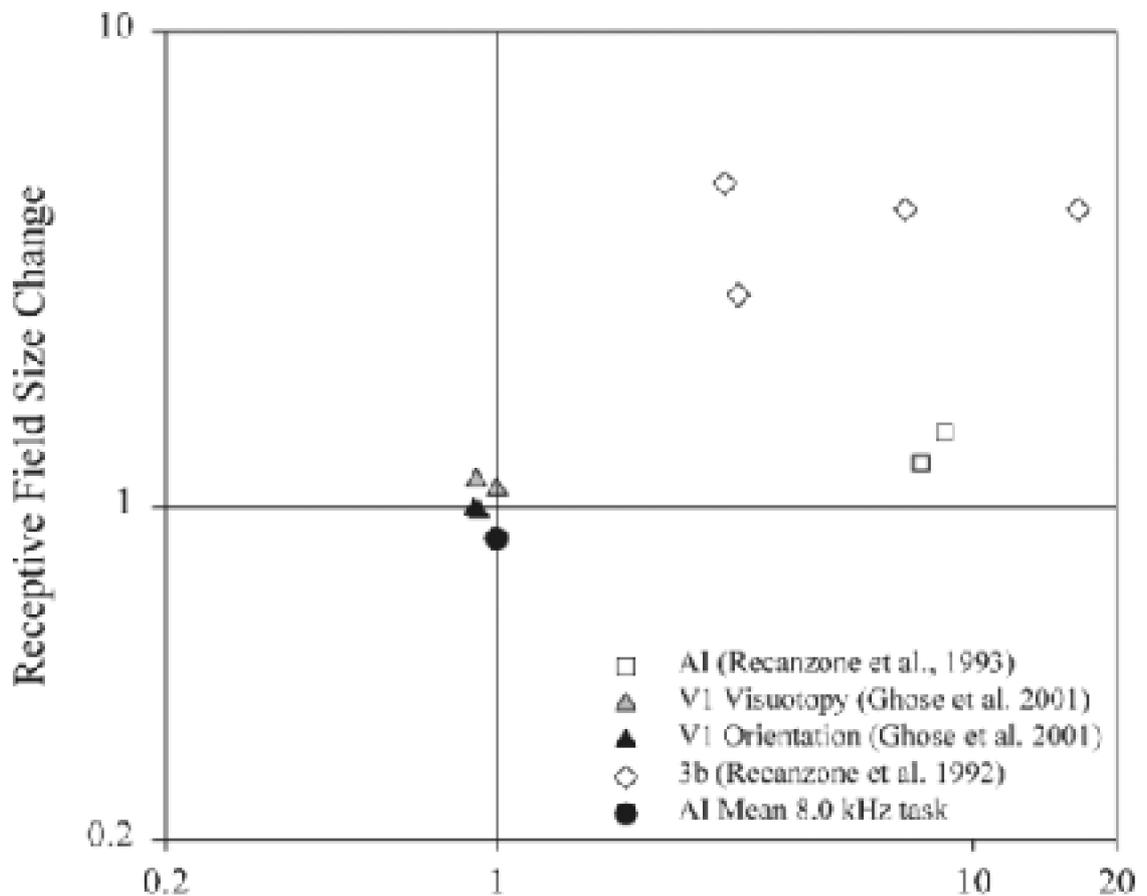


Figure 30 : Comparaison des modifications la représentation corticale et de la taille des champs récepteurs des neurones après apprentissage dans les modalités auditives, visuelles et somesthésiques.

Les modifications sont exprimées par le rapport de la représentation des aires corticales et des mesures de champs récepteurs entre les animaux entraînés et non-entraînés. A l'origine (1,1), aucune différence n'est observée entre avant et après apprentissage. Les cercles noirs correspondent à l'étude de Brown et al. (2004). Une grande variabilité des modifications corticales est observée à la suite d'un apprentissage en fonction des études (Brown et al., 2004 ; modifié à partir de Ghose et al., 2002).

Les résultats des études d'apprentissage réalisées chez l'humain sont plutôt en accord avec les observations de Recanzone et collaborateurs (1993). En effet, toutes ont observé des modifications de l'organisation corticale suite à un apprentissage (Cansino et Williamson, 1997 ; Menning et al., 2000 ; Jäncke et al., 2001). Toutefois, ces modifications diffèrent selon l'étude considérée : certaines montrent que l'apprentissage entraîne une augmentation de l'amplitude de l'onde étudiée (N1m ou onde de discordance MMN)

(Tremblay et al., 1998 ; Menning et al., 2000) alors que d'autres décrivent l'effet inverse (Cansino et Williamson, 1997 ; Jäncke et al., 2001). Il est difficile d'expliquer de telles différences, mais elles sont certainement liées aux différents protocoles d'apprentissage utilisés ainsi qu'à la technique d'imagerie employée.

### **2.2.2.1.3. Après exposition répétée à un stimulus auditif**

L'exposition passive répétée à un stimulus sonore (sans apprentissage d'aucune sorte) peut également engendrer une réorganisation des cartes tonotopiques.

Chez les rats, l'exposition à un son pur de 65 dB SPL pendant les 4 premières semaines de la vie modifie la courbe d'accord des neurones dans le colliculus inférieur et augmente ainsi le nombre de neurones codant cette fréquence (Poon et al., 1990 ; Poon et Chen, 1992). Des résultats similaires ont été rapportés chez des rats plus âgés (Chiu et al., 2003). De même, l'exposition répétée à un stimulus sonore provoque une augmentation de la représentation de ce stimulus au niveau du cortex auditif primaire. Mais elle s'accompagne d'une détérioration de l'organisation tonotopique et de la sélectivité fréquentielle (Zhang et al., 2001) (Figure 31).

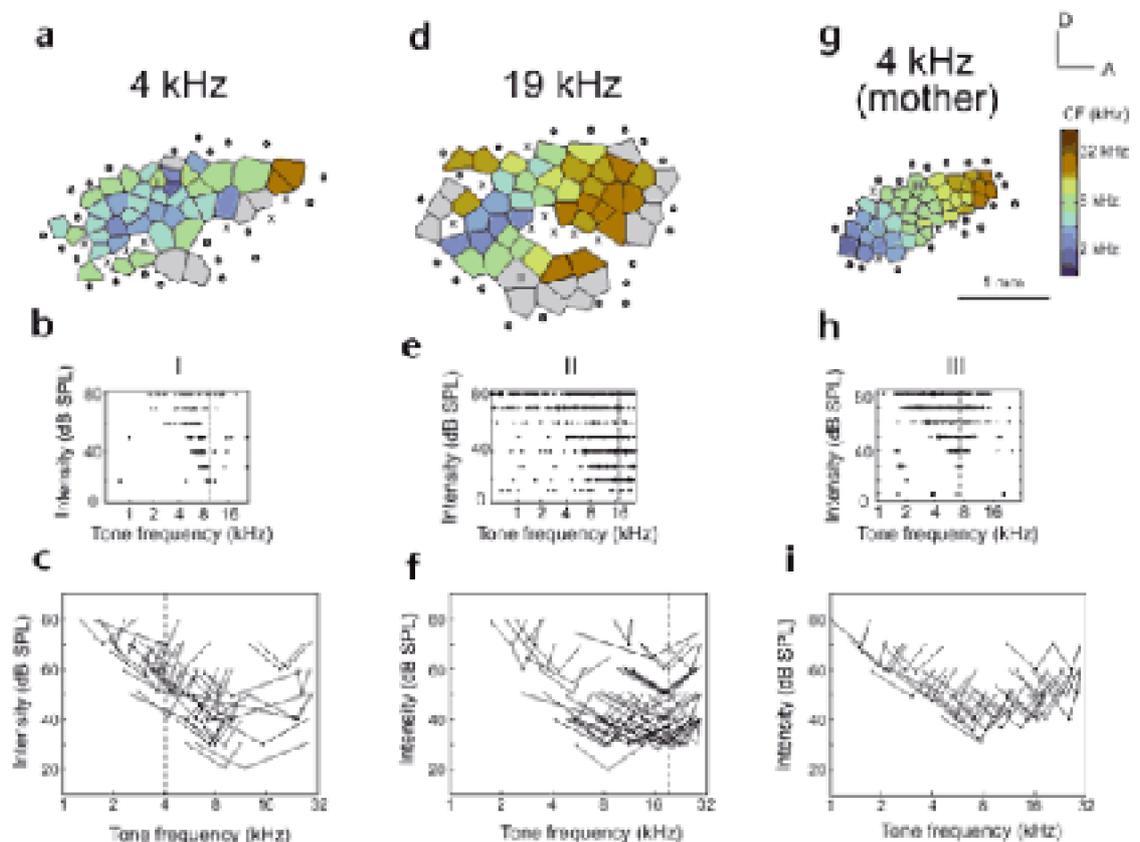


Figure 31 : plasticité du cortex auditif primaire consécutive à l'exposition répétée à un stimulus.

Chez des rats très jeunes, l'exposition répétée à un stimulus de 4 kHz (a) engendre une réorganisation des champs récepteurs qui répondaient initialement à 8 kHz (b). Leur courbe d'accord est déplacée et plus de neurones répondent ainsi à une stimulation de 4 kHz (c). Le même phénomène est observable après une exposition répétée à un stimulus de 19 kHz (b, e, f). En revanche, chez un rat adulte, l'exposition répétée à un son de 4 kHz n'entraîne pas de réorganisation corticale (g, h, i) (Zhang et al., 2001).

Des études ont recherché si l'exposition répétée à un stimulus pouvait influencer sur les capacités perceptives de l'animal à cette fréquence. Lors d'une stimulation électrique répétée du cortex auditif primaire du rat, la représentation corticale de certaines fréquences va augmenter, mais les performances de discrimination fréquentielle ne sont pas modifiées (Talwar et Gerstein , 2001).

Chez l'humain, ce genre de protocole est plus difficile à mettre en place et il n'existe,

à notre connaissance, aucune étude ayant concerné la plasticité de l'organisation tonotopique corticale chez l'humain à la suite d'une stimulation sonore passive de longue durée.

Un cas particulier concerne les travaux conduits chez des patients acouphéniques. Ces patients subissent constamment une exposition répétée à un stimulus sonore (acouphène). Mühlnickel et al. (1998) ont réalisé une étude de magnétoencéphalographie sur l'organisation des fréquences dans le cortex auditif primaire de sujets présentant un acouphène tonal. En utilisant un modèle à simple dipôle, les auteurs ont recherché la localisation du pic N1m et ont observé une variation de la localisation du pic N1m à la fréquence de l'acouphène. Cela a été interprété soit comme une variation, soit comme une expansion de la représentation de l'acouphène dans les zones corticales adjacentes. Si ces résultats semblent assez proches de ceux observés dans le cas de pertes cochléaires abruptes, plusieurs éléments indiquent que le phénomène de réorganisation ne doit pas être tout à fait similaire. Tout d'abord la perte auditive maximale des sujets de Mühlnickel et al (1998) était de 25 dB, ce qui est faible comparé à celle observée dans les études de privation, et insuffisante pour observer une réorganisation chez les chats (Rajan et Irvine, 1996 ; Rajan, 1998) et pour observer des modifications des performances perceptives chez l'humain (Thai Van et al., 2002). Ensuite, la réorganisation décrite chez les sujets acouphéniques était une variation ou une expansion de la fréquence de l'acouphène dans les aires corticales adjacentes plutôt qu'une sur-représentation de la représentation des fréquences en bordure de l'acouphène.

De plus, ces travaux ont permis d'établir un lien entre les phénomènes de réorganisation corticale et leur effet au niveau perceptif. Les auteurs ont montré une forte corrélation positive ( $r=0,82$ ) entre l'amplitude de la réorganisation corticale et l'amplitude subjective de l'acouphène. Cependant, un examen approfondi de ces résultats semble indiquer que cette corrélation est surtout imputable à quatre patients sur les dix testés.

#### **2.2.2.2. Autres sites de plasticité**

A l'instar des autres modalités sensorielles, les phénomènes de plasticité auditive ont été assez peu étudiés au niveau sous-cortical. Pourtant, plusieurs indices permettent de supposer que ces niveaux peuvent également se réorganiser. Premièrement, toutes les structures présentes dans les voies auditives sont organisées de façon tonotopique (cf. chapitre 1.2.). Par conséquent, une modification de l'organisation tonotopique périphérique pourrait influencer sur la topographie des différents noyaux. Ensuite, la courbe d'accord des neurones au niveau cortical est la résultante de tout un ensemble d'interactions excitation/inhibition exercées à chaque étape des voies auditives (Irvine, 1986 ; Ehret et Merzenich, 1988 ; Suga et al., 1997). La disparition partielle d'afférences à certains étages joue donc certainement un rôle important dans la plasticité des réponses neurales au niveau cortical.

Nous avons vu précédemment que d'après les travaux de Rajan et al. (1993), présentés dans le chapitre sur la plasticité induite par déafférentation partielle, la plasticité observée prendrait origine avant la fusion binaurale des informations, c'est-à-dire entre le

noyau cochléaire et le complexe olivaire supérieur. Or, aucune plasticité n'a encore été formellement identifiée à ces niveaux. Au niveau du noyau cochléaire, premier étage dans l'ascension des voies auditives, plusieurs auteurs ont observé, dans la portion dorsale, une réorganisation des cartes (Kaltenbach et al., 1992 ; Meleca et al., 1997 ; Rajan et Irvine, 1998). Cependant, les seuils de réponse dans la zone réorganisée étaient distordus et détériorés, et reflèteraient donc simplement la lésion périphérique. Il est tout de même possible qu'une réorganisation soit présente dès ce niveau, mais qu'elle soit masquée par l'augmentation des seuils de réponse induite par la lésion périphérique.

Le colliculus inférieur est très certainement le site majeur de plasticité sous-corticale. Des phénomènes de réorganisation y ont été observés après lésion totale (Moore et Kowalchuk, 1988) ou partielle (Harrison et al., 1998 ; Snyder et al., 2000 ; Snyder et Sinex, 2002) d'une cochlée. Dans ce dernier cas, la perte auditive partielle peut être induite par différentes méthodes :

- Une injection de produit ototoxique qui peut induire une modification de l'organisation des cartes tonotopiques du colliculus inférieur (Harrison et al., 1998). Une large région de même fréquence est alors observable dans la partie ventrale du noyau central, c'est-à-dire dans la région où les hautes fréquences sont normalement représentées. La courbe d'accord des neurones dans cette région est quasiment la même que celle des neurones codant les régions voisines de la lésion, indiquant que cette réorganisation n'est certainement pas le reflet de la lésion périphérique.
- une lésion de certaines portions du ganglion spiral peut aussi modifier l'organisation tonotopique du colliculus inférieur, en induisant une sur-représentation des fréquences en bordure de lésion (Snyder et al., 2000 ; Snyder et Sinex, 2002).
- Le vieillissement prématuré de l'organe sensoriel des souris C57 induit également une réorganisation. Les neurones du colliculus inférieur ventral, qui répondent initialement aux fréquences aiguës codent progressivement des fréquences plus graves (Willott et Turner, 2000).

Au niveau du thalamus, les neurones du noyau genouillé médian reflètent à la fois les changements observés dans le colliculus inférieur et dans le cortex, en raison des nombreuses afférences corticothalamiques (Winer et al., 1999) et éventuellement une plasticité propre à ce niveau. Différents protocoles de plasticité ont mis en évidence la capacité de réorganisation du thalamus. Des paradigmes de conditionnement peuvent modifier la courbe d'accord des neurones du noyau genouillé médian (Weinberger et Bakin, 1998 ; Edeline, 1999). En cas de lésion cochléaire abrupte, la portion ventrale du corps genouillé médian de chats nouveaux-nés est activée anormalement, avec une représentation accrue des régions cochléaires intactes (Stanton et Harrison, 2000). Des résultats similaires ont été récemment observés chez le chat adulte (Kamke et al., 2003).

Globalement, le degré de plasticité ne paraît donc pas être le même tout au long des voies auditives centrales (Willott et al., 1991). La montée dans les voies auditives semble s'accompagner d'une augmentation de la capacité de réorganisation des noyaux. Si cette observation venait à se confirmer, elle permettrait de connaître quelles informations acoustiques sont sujettes à une réorganisation. Par exemple, les opérations de traitement

de l'information auditive effectuées au niveau du noyau cochléaire seraient moins 'plastiques' que celles effectuées au niveau cortical.

### **2.2.3 Mécanismes sous-jacents à la plasticité des cartes sensorielles**

---

Tous les exemples traités précédemment indiquent deux périodes possibles d'apparition du phénomène de plasticité : il serait soit quasi-immédiat, soit surviendrait après plusieurs semaines. Cela laisse supposer que deux processus différents pourraient être à l'origine de la réorganisation. Les deux mécanismes proposés sont d'une part le démasquage de connexions présentes mais initialement inactives et d'autre part la croissance de nouvelles connexions (repousse neuronale).

Puisque la période de croissance de nouvelles connexions est assez longue, les phénomènes de réorganisation qui se produisent entre quelques minutes et plusieurs heures impliquent certainement le démasquage de synapses excitatrices latentes. Un tel démasquage a de multiples conséquences ; il peut induire une libération accrue de neurotransmetteurs excitateurs, une densité accrue de récepteurs postsynaptiques, des changements de conductance de la membrane augmentant les effets d'afférences faibles ou distantes, le déplacement d'éléments présynaptiques vers un site plus favorable, une diminution d'afférences inhibitrices ou encore une suppression de l'inhibition exercée par des afférences excitatrices (Kaas, 1991).

Parmi toutes ces possibilités, la plus impliquée dans cette plasticité à court-terme est la suppression ou l'inhibition de synapses excitatrices, causée par une réduction de l'inhibition GABAergique. En effet, l'inhibition GABAergique est désormais considérée comme un des facteurs principaux dans la plasticité corticale. Le GABA est le neurotransmetteur inhibiteur le plus important dans le cerveau (Jones, 1993). Les neurones GABAergiques constituent entre 25 et 30% de la population neuronale dans le cortex et leur connexions horizontales peuvent s'étendre à plus de 6 mm (Gilbert et Wiesel, 1992 ; Jones, 1993).

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

Dans les voies centrales, de nouvelles connexions pourraient se former entre des zones intactes et des zones situées dans la lésion et augmenter la représentation des fréquences saines. Ce phénomène de pousse neuronale a été démontré dans toutes les modalités (somesthésique : Florence et al., 1993, visuelle : Darian-Smith et Gilbert, 1994, auditive : Bilak et al., 1997).

Dans la modalité auditive, après une lésion périphérique provoquée par un traumatisme sonore, les neurones du noyau cochléaire sont capables de repousser (Bilak et al., 1997). Cette repousse axonale, ajoutée aux phénomènes de démasquage, pourrait expliquer toute la réorganisation corticale observée en cas de lésion périphérique.

Ces deux mécanismes pourraient expliquer les phénomènes de réorganisation se

produisant lors de la suppression d'une partie de l'information afférente.

Dans l'exemple d'une perte auditive abrupte, le premier mécanisme de plasticité impliquerait la levée de l'inhibition exercée par les neurones situés dans la perte auditive vers les neurones localisés en bordure de perte. A plus long terme, les neurones situés dans les régions saines pourraient également envahir les régions voisines vacantes, ce qui modifierait la carte tonotopique corticale en faveur des régions saines de la cochlée. Cela engendrerait la sur-représentation de la dernière fréquence saine dans le cortex auditif.

Chez l'humain, il est cependant difficile de vérifier ces hypothèses, puisqu'il est d'une part particulièrement aléatoire de cibler précisément la date d'apparition de la perte auditive et que l'étude de réorganisation à si petite échelle est toujours inadaptée.



# Chapitre 3. La réhabilitation auditive : une plasticité secondaire ?

## 3.1. Introduction

Les travaux menés sur la plasticité indiquent que les systèmes sensoriels centraux sont capables de se réorganiser lorsque l'information présente en périphérie est elle-même modifiée. Mais est-ce un phénomène unique ou capable de se répéter ? Est-ce que les cartes sensorielles sont capables de se modifier *de novo*, voire de retourner à leur état initial ? La réponse à ces questions est non seulement de grande importance pour mieux comprendre les phénomènes de plasticité cérébrale, mais pourrait également ouvrir la voie vers des possibilités de traitements thérapeutiques.

Le cas le plus susceptible de provoquer une plasticité secondaire est celui où les systèmes sensoriels auraient subi une première réorganisation à la suite de la perte d'une partie de l'information afférente, puis auraient ensuite retrouvé au moins partiellement cette information.

Dans la modalité auditive, un inconvénient à ce type d'études est que nous ne connaissons toujours pas avec précision les conséquences de la première réorganisation des cartes tonotopiques, principalement au niveau de l'audibilité des individus.

L'augmentation du nombre de neurones alloués à des fréquences toujours audibles (à la fréquence de coupure d'une perte auditive abrupte notamment) devrait être bénéfique pour le sujet, mais les réponses neuronales pourraient également devenir inappropriées. En effet, la relation qui existait entre certains types de neurones répondant à certains stimuli auditifs s'est modifiée, et le codage neuronal peut s'en trouver affecté.

En tenant compte de ces considérations, il est difficile de prévoir les conséquences perceptives et centrales d'un appareillage de sujets cochléo-lésés, d'autant plus que l'influence d'une réhabilitation auditive sur l'organisation des cartes tonotopiques est également méconnue.

Dans ce chapitre, nous allons tout d'abord relater les phénomènes de plasticité secondaire observés en somesthésie, qui là encore fournissent de nombreuses pistes intéressantes pour les autres modalités sensorielles, avant de faire le point sur les recherches en matière de réhabilitation auditive.

## **3.2. Plasticité secondaire et somesthésie**

Au niveau somesthésique, il est aisé de provoquer des phénomènes de déafférentation transitoire chez l'adulte, grâce à l'utilisation d'anesthésiques. Ainsi, le blocage d'un nerf par anesthésie modifie le fonctionnement des neurones privés de l'information afférente dans le cortex somatosensoriel S1 (voir le chapitre précédent) : ainsi les neurones répondent aux régions adjacentes non anesthésiées et un intervalle de temps de 2 à 4 heures est ensuite nécessaire après anesthésie pour observer un retour à la topographie initiale (Metzler et Marks, 1979). Ces résultats suggèrent que la représentation corticale peut être modulée de façon dynamique en fonction des informations afférentes.

Des phénomènes de plasticité plus importants ont été observés chez le singe macaque lors d'une déafférentation à long terme. Lors d'une section du nerf médian sur une longueur limitée, celui-ci peut se régénérer naturellement d'environ 1 mm par jour jusqu'à retrouver son état initial. Dans ce cas, la représentation corticale de la main qui s'était modifiée suite à la lésion retrouve sa topographie originelle (Wall et al., 1983) (Figure 32).

En revanche, des résultats différents sont observés lorsque les extrémités du nerf sectionné sont rattachées chirurgicalement (Paul et al., 1972 ; Wall et al., 1986 ; Florence et al., 1994).

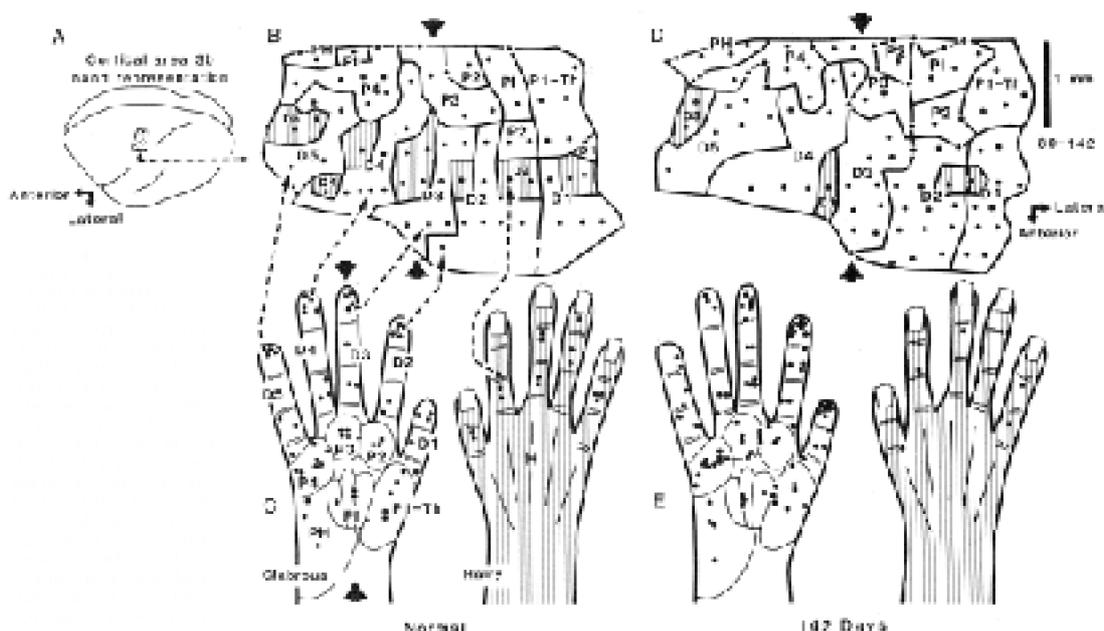


Figure 32 : Plasticité secondaire du cortex somesthésique du singe hibou.

A : Localisation de la région dorsolatérale du cortex pariétal codant les afférences provenant de la main du singe. B et C : Représentation somatotopique de la main du singe sain. D : Organisation somatotopique 142 jours après avoir broyé une portion du nerf médian. Le cortex qui s'était réorganisé immédiatement après la lésion (cf. Figure 22) s'est de nouveau réorganisé au fur et à mesure de la régénération du nerf médian. L'organisation corticale est redevenue semblable à celle de l'animal sain (Wall et al., 1983).

De nombreux champs récepteurs de l'aire 3b des singes macaques sont alors anormalement larges ou impliquent de multiples zones de réponse, alors que l'organisation corticale de l'animal sain est constituée de champs récepteurs étroits et bien spécifiques de certaines de la surface de la peau (Wall et al., 1986 ; Florence et al., 1994, 1996).

C'est cette dégradation des cartes qui est très certainement responsable des difficultés de discrimination sensorielle observées chez les individus ayant subi une lésion d'un nerf, même si ce dernier a été réparé chirurgicalement (Hallin et al., 1981). Toutefois, des améliorations des capacités perceptives peuvent parfois s'observer progressivement au cours de la réhabilitation (Dellon, 1981 ; Wynn Parry et Salter, 1976). Ces améliorations sont certainement liées à des processus de plasticité tentant de restaurer l'organisation fonctionnelle initiale (c'est-à-dire celle présente avant la lésion) dans les voies somatosensorielles. Pour supprimer ces zones corticales anormalement réorganisées, il est également possible de réaliser un entraînement sensoriel sur la main touchée (celle avec le nerf lésé puis réparé) pour induire une réorganisation plus rapide, c'est-à-dire diminuer le nombre de champs récepteurs anormaux (Florence et al., 2001). Cependant, l'entraînement n'aboutit pas une représentation corticale tout à fait normale

de la main.

Chez l'humain, ce type d'expérience est bien évidemment beaucoup plus difficile à mettre en œuvre. A notre connaissance, une seule expérience a été réalisée sur le sujet. Giroux et collaborateurs (2001) ont étudié, par imagerie cérébrale fonctionnelle, l'organisation corticale du cortex moteur d'un patient avant et après la greffe des deux mains. Avant la greffe, la représentation corticale des muscles non touchés est entendue au niveau de la région amputée (Roricht et al., 1999). Après opération, les mains greffées sont progressivement reconnues et activées normalement par le cortex sensorimoteur. Les nouvelles afférences ont engendré un remodelage du cortex et inversé l'organisation fonctionnelle induite par l'amputation (Figure 33).

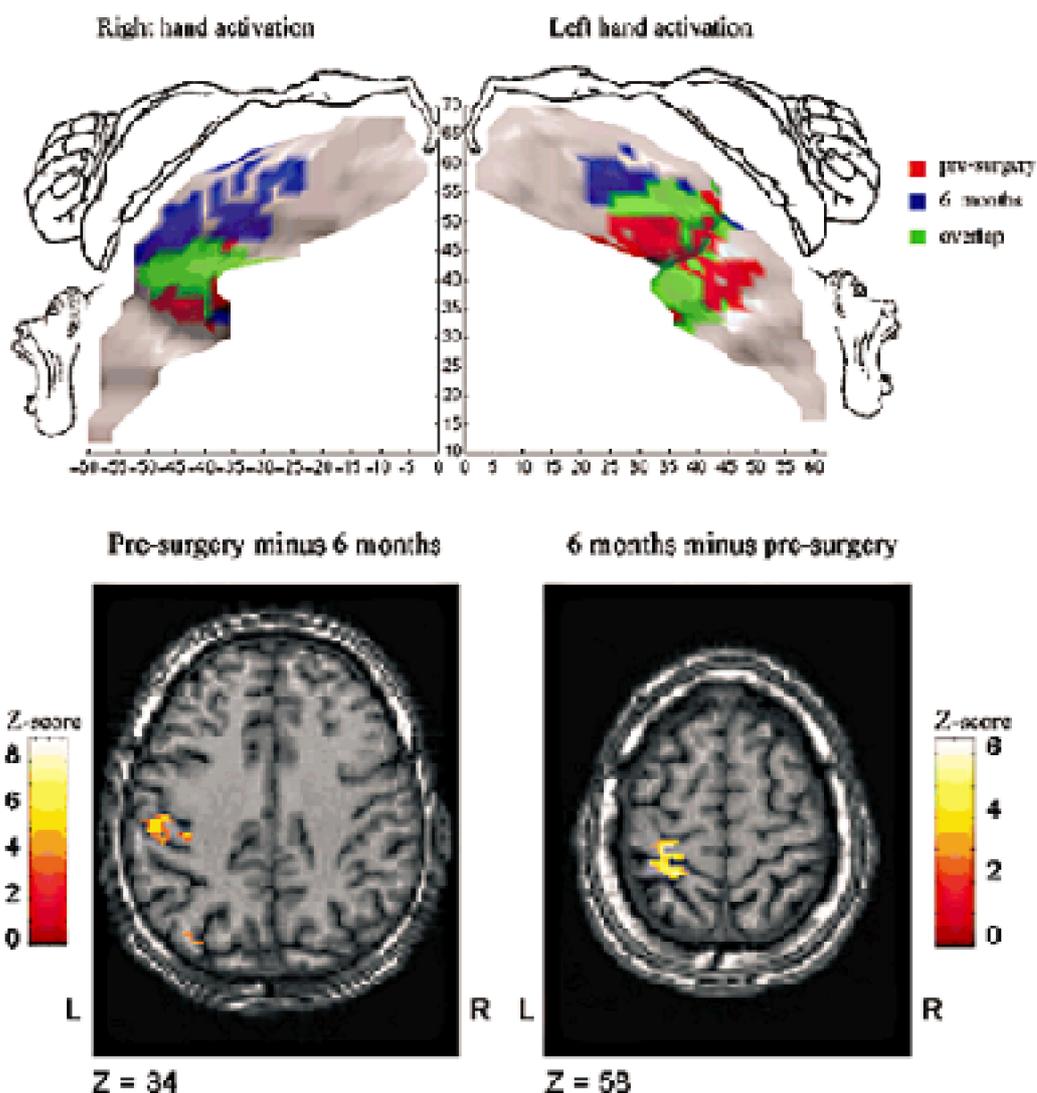


Figure 33 : Réorganisation du cortex moteur lors d'une greffe des deux mains.

6 mois après la greffe, les mains sont progressivement reconnues au niveau du cortex sensorimoteur (haut). De nouvelles régions corticales sont activées (bas) (Giroux et al., 2001).

## 3.3. Plasticité secondaire en audition

### 3.3.1. Les nouveaux outils de réhabilitation : les prothèses auditives

---

Dans le cas d'une perte auditive consécutive à une atteinte de l'organe sensoriel périphérique, la réhabilitation sensorielle est possible grâce au port de prothèses qui permettent de retrouver au moins une partie de l'information disparue à cause d'une perte auditive. Et pourtant, parmi les cinq millions de personnes malentendantes en France, seulement neuf cent mille portent un appareillage auditif et ces chiffres restent inférieurs au reste de l'Europe. En dépit des actuelles avancées technologiques, la connotation d'un appareillage auditif reste négative auprès du grand public et l'image d'Epinal du sonotone est présente dans tous les esprits.

L'appareillage auditif peut être globalement de deux types :

- l'implant cochléaire est un appareillage puissant mais qui nécessite une opération chirurgicale pour pouvoir être inséré à l'intérieur de l'oreille, au niveau de la cochlée.
- L'aide auditive qui se porte au niveau de l'oreille (en contour ou intra) ne nécessite pas d'opération chirurgicale mais présente des capacités d'amplification plus limitées

La recherche de l'influence d'un appareillage sur les phénomènes centraux de plasticité peut être d'une importance capitale pour la réussite de la réhabilitation d'individus cochleo-lésés. Par exemple, il est possible de supposer que la réorganisation corticale des cartes tonotopiques est bénéfique parce que les neurones qui ne peuvent plus répondre à la stimulation d'une région cochléaire endommagée contribuent à l'audibilité des fréquences saines. Dans ce cas, si les fréquences 'non audibles' sont à nouveau perçues grâce à l'appareillage auditif, alors une compétition pourrait s'exercer au niveau des neurones de la perte afin de déterminer quelle fréquence coder. Cela pourrait engendrer des problèmes d'encodage des sons. Si tel est le cas il est important de s'interroger sur la réversibilité du phénomène de plasticité. Un appareillage auditif pourrait en effet être contre-indiqué si la première plasticité ne pouvait être inversée. Dans ce cas, le gain apporté par la réorganisation des voies auditives engendrée par la perte pourrait avoir plus de poids que les bénéfices de l'appareillage auditif. En revanche, si l'appareillage peut induire une plasticité secondaire, alors le processus d'acclimatation peut également se produire.

### 3.3.2. Conséquences d'un appareillage auditif sur l'organisation cérébrale

---

De manière assez surprenante, si la quantité de travaux scientifiques menés au niveau de l'implant cochléaire est assez dense, peu d'études se sont intéressées à l'influence d'une

aide auditive sur l'activité centrale. Nous allons traiter séparément les recherches menées en fonction du type d'appareillage.

### **3.3.2.1. Implant cochléaire**

Cela fait maintenant plus de 20 ans que les travaux ciblés sur les conséquences du port d'un implant cochléaire sont conduits, ce qui permet d'avoir aujourd'hui assez de recul sur les changements qui peuvent être apportés par ce type de réhabilitation à un niveau central.

Tout d'abord il faut souligner que l'amélioration apportée par l'implant cochléaire se met en place progressivement et se poursuit encore après plusieurs années d'implantation (Fryauf-Bertschy et al., 1997), avec toutefois un pic d'amélioration entre 9 et 12 mois.

Des études d'imagerie TEP ont montré qu'après implantation, les patients présentaient un regain d'activité métabolique dans les aires auditives corticales (Herzog et al., 1991 ; Ito et al., 1993 ; Naito et al., 1995). L'activation cérébrale est différente entre des individus sains et des individus porteurs d'un implant cochléaire comme le montrent les signaux de parole qui activent en effet plus d'aires corticales chez ces derniers (Naito et al., 2000). De plus, des stimuli auditifs et visuels (langage des signes) présentés simultanément chez des individus portant un implant depuis plusieurs années vont activer le cortex auditif, alors que ce n'est pas le cas chez les individus portant un implant depuis peu de temps (Nishimura et al., 2000). Si ces travaux semblent bien mettre en avant la capacité d'un implant cochléaire à induire une nouvelle plasticité cérébrale de réhabilitation, aucune information n'est cependant apportée sur sa capacité à modifier l'organisation tonotopique du cortex auditif primaire ou à retrouver l'organisation initiale. Il faut se tourner vers l'animal pour obtenir certains éléments de réponse à ces interrogations.

Des expériences ont été menées chez le chat sourd congénital dont l'organe de Corti ne possède aucune cellule ciliée alors que les voies afférentes restent préservées. Une stimulation électrique du nerf auditif montre qu'avant implantation, ce chat présente une organisation tonotopique corticale rudimentaire (Hartmann et al., 1997). Après implantation, une stimulation de longue durée des régions situées à l'apex de la cochlée permet d'activer les régions initialement inactives du cortex auditif primaire correspondant. Ces observations permettent de supposer l'existence d'une plasticité secondaire de réhabilitation (Figure 34). Mais elles doivent tout de même être considérées avec précaution puisque l'organisation tonotopique observée diffère de celle d'un chat normo-entendant. En effet, une simple stimulation électrique chronique à certaines fréquences est suffisante pour activer des régions corticales plus importantes que chez le chat sain (Kral et al., 2002) (Figure 34). Au phénomène de réhabilitation simple apporté par l'implant s'est certainement ajouté un phénomène de plasticité engendré par l'exposition répétée au stimulus auditif.

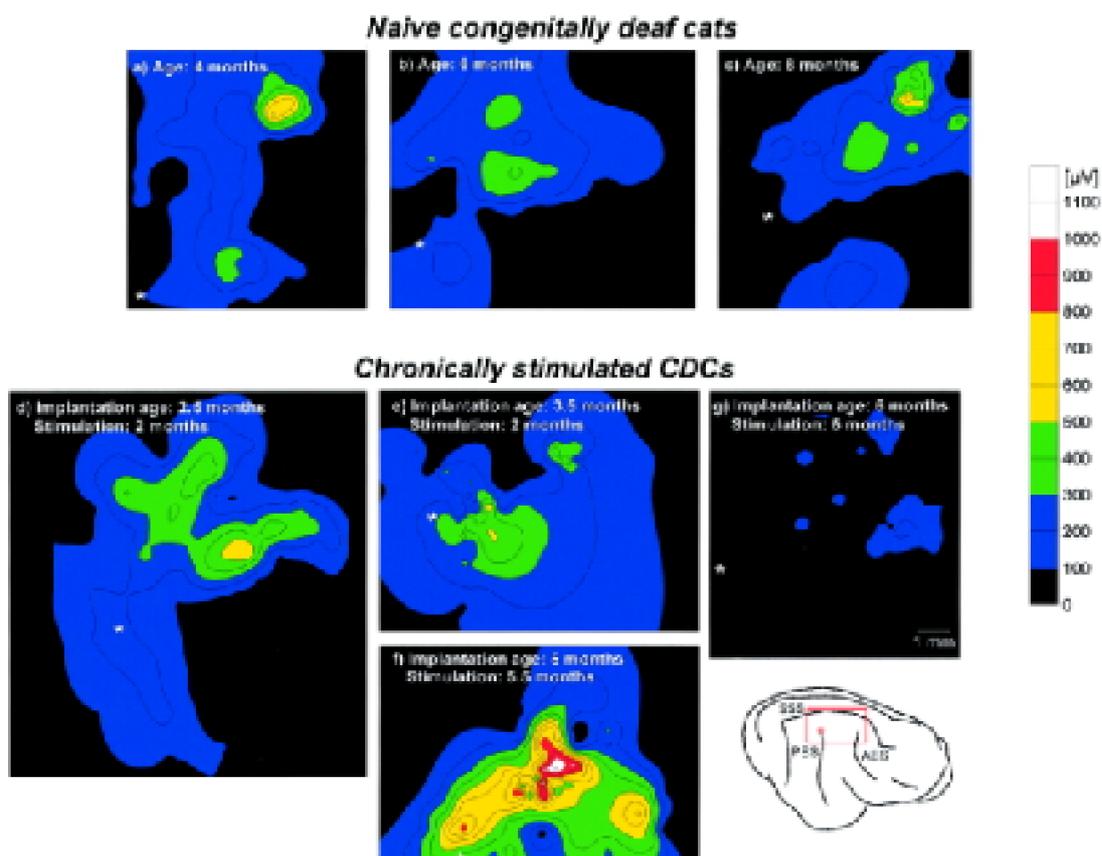


Figure 34 : Plasticité secondaire de l'organisation du cortex auditif chez le chat.

Chez le chat sourd congénital (CDC), une stimulation électrique du nerf auditif induit de faibles activations du cortex et ce, quel que soit son âge (a, b, c). En revanche, si un implant cochléaire est apporté assez tôt à l'animal, les zones activées par une stimulation régulière de la cochlée vont rapidement s'étendre dans le cortex auditif (d, e, f). Il semblerait toutefois qu'il existe un âge limite d'implantation afin d'observer un phénomène de plasticité (g) (Kral et al., 2002).

Afin de savoir si l'organisation des chats implantés pourrait devenir similaire à celle des chats sains, il serait intéressant de laisser ces chats dans un milieu naturel pendant une période assez longue (un an par exemple) et de cartographier leur cortex auditif primaire ensuite.

### 3.3.2.2. Aides auditives

La littérature concernant la modification des cartes tonotopiques à la suite du port d'une

aide auditive est inexistante. Ce type d'appareillage est en effet moins puissant que l'implant cochléaire et par conséquent ne permet de rehausser que des pertes auditives faibles à moyennes. Ensuite, l'efficacité de cet appareillage dépend très nettement de la motivation du malentendant, qui peut ou non porter utiliser son appareil selon ses envies et ses besoins. Mais cette approche présente tout de même des avantages : la réhabilitation par aide auditive est non invasive, les sujets candidats à la prothèse auditive sont donc plus nombreux que les porteurs d'implants cochléaires. De plus, ces appareils peuvent être facilement enlevés pendant les expérimentations, ce qui peut être intéressant pour conduire des expériences de magnétoencéphalographie ou d'IRM fonctionnelle où tout élément magnétique est à exclure de la salle d'expérimentation.

Jusqu'à présent les recherches se sont principalement attachées à démontrer l'existence d'une plasticité fonctionnelle liée à l'appareillage, sans utilisation de techniques d'imagerie. Des différences de discrimination d'intensité (Robinson et Gatehouse, 1995, 1996 ; Philibert et al., 2002), de perception de la sonie (Philibert et al., 2002) et des modifications de la latence des Potentiels Evoqués Auditifs Précoces (Philibert et al., soumis) sont notamment observées après appareillage, ce qui suggère une réorganisation des sites centraux responsables du codage de l'intensité. Ces études soulignent le rôle du cortex auditif primaire dans le codage de l'intensité (chez l'animal : Heil et al., 1994 ; chez l'humain : Belin et al., 1998). Il est donc possible que certaines cartes (dites amplitopiques) présentes à ce niveau, se soient réorganisées. Ces cartes pourraient éventuellement avoir une influence sur l'organisation tonotopique présente également dans le cortex auditif primaire.

Tout cela reste très subjectif, et l'utilisation de techniques d'imagerie cérébrale pourrait fournir des preuves objectives concrètes sur les possibilités de plasticité secondaire apportées par une prothèse. L'autre approche consiste à réaliser des mesures des performances de discrimination fréquentielle avant et après appareillage pour savoir si une réorganisation tonotopique s'est produite.

## Synthèse et objectifs

Dans toutes les modalités sensorielles, le traitement de l'information est réalisé de manière structurée, grâce à l'existence de cartes qui décodent l'information afférente. Le long des voies auditives allant de la cochlée jusqu'au cortex, il existe une représentation ordonnée des fréquences grâce à la présence de cartes tonotopiques. Les travaux effectués depuis plus d'une vingtaine d'années ont montré que ces cartes sensorielles ne sont pas fonctionnellement figées et notamment qu'une privation de l'information afférente pouvait conduire à leur remodelage. Ce phénomène est dénommé plasticité. Plusieurs études menées chez l'animal ont ainsi montré que dans la modalité auditive les systèmes neuronaux matures des voies auditives centrales sont capables de se réorganiser à la suite d'une perte d'audition. Une lésion cochléaire entraînant une perte abrupte sur les hautes fréquences provoque la réorganisation des cartes tonotopiques dans le cortex auditif primaire et la sur-représentation des fréquences bordant la perte (Robertson et Irvine, 1989 ; Rajan et al., 1993). Des résultats similaires ont été rapportés chez l'humain (Dietrich et al., 2001). Ce phénomène peut engendrer des modifications subjectives des performances perceptives dans des tâches psychoacoustiques de discrimination de fréquence (McDermott et al., 1998 ; Thai Van et al., 2002, 2003). En revanche, les conséquences plus comportementales restent obscures.

De même, peu de travaux se sont intéressés à la réversibilité de la réorganisation des cartes corticales. Dans la modalité somesthésique, suite à la greffe des deux mains d'un sujet amputé, quelques mois sont suffisants pour observer une inversion de l'organisation corticale préalablement modifiée par l'amputation (Giroux et al., 2001). Dans la modalité auditive, bien qu'il existe des techniques permettant de réhabiliter l'information

perdue (implant cochléaire, prothèse auditive externe), aucune étude n'a, à notre connaissance, étudiée les conséquences d'un renouvellement de l'information afférente sur l'organisation des cartes tonotopiques.

L'objectif principal de cette thèse était donc d'étudier la réversibilité du phénomène de plasticité engendré par une privation auditive, à un niveau perceptif et à un niveau plus comportemental. Dans un premier temps nous avons objectivé l'organisation tonotopique corticale chez le sujet normo-entendant afin de bien définir les cartes tonotopiques corticales. Ensuite, nous avons régulièrement testé des sujets malentendants en cours de réhabilitation auditive afin de déterminer si la plasticité engendrée par la privation auditive pouvait s'inverser et si oui quel était le décours temporel de cette réorganisation. La dernière étape de cette thèse a été d'étudier les conséquences comportementales de la réorganisation des cartes, à l'aide de tâches de temps de réaction.

## **Etape n°1 : étude de l'organisation tonotopique corticale chez le sujet normo-entendant**

Grâce aux études conduites chez l'animal, il est désormais clairement établi que dans les voies auditives centrales, le traitement de l'information est réalisé de façon structurée, tonotopique. En revanche, les données chez l'humain demeurent toujours incomplètes, et parfois contradictoires. Premièrement, les techniques d'imagerie actuelles ne permettent pas d'étudier avec précision le cortex auditif et ne peuvent pas préciser les organisations sous-corticales. Ensuite, les observations de l'organisation tonotopique du cortex auditif primaire diffèrent selon la technique d'imagerie utilisée. Bien que toutes les méthodes d'imagerie soient censées mesurer une même activité neuronale en réponse à une stimulation sonore, la méthode de mesure peut différer. Ces méthodes vont soit enregistrer directement le champ électrique neuronal, soit le champ magnétique correspondant, ou indirectement enregistrer le flux sanguin alentour. Cette variabilité des enregistrements conduit à une variabilité des résultats. Si un consensus apparaissait il y a quelques années pour décrire une organisation tonotopique latéro-médiane du cortex auditif primaire, avec des générateurs de plus en plus profonds suivant l'augmentation de la fréquence, cette représentation est aujourd'hui de plus en plus critiquée et critiquable. Les études actuelles ont en effet de plus en plus de difficultés à confirmer les premières observations (Lütkenhöner et al., 2003 ; Schönwiesner et al., 2002). En outre, la majorité des travaux n'ont étudié que l'organisation tonotopique d'un seul hémisphère (en général l'hémisphère gauche) et dans la majorité des cas lors d'une stimulation contralatérale. Peu d'études se sont intéressées aux différences d'organisation entre une stimulation ipsilatérale et une stimulation contralatérale, sur les différences entre l'hémisphère gauche et l'hémisphère droit, ainsi que sur des stimulations avec des sons de haute fréquence.

Cette première étude a été réalisée pour faire précisément le point sur l'organisation tonotopique du cortex auditif. Nous avons pour cela utilisé comme technique d'imagerie cérébrale la MEG qui présente comme avantage d'être un outil silencieux et d'avoir un

excellent décours temporel. Les stimulations sonores utilisées couvraient une large gamme de fréquence, de 1000 à 12 000 Hz, ce qui permettait d'étudier l'organisation du cortex auditif à la fois pour des fréquences courantes et pour des fréquences plus hautes.

Dans cette étude, nous avons tenté de répondre aux questions suivantes :

1. Existe-t-il une organisation tonotopique stricte chez tous les sujets ou bien une forte variabilité qui expliquerait les différences de résultats observées entre les études ?
2. Est-ce que cette organisation se poursuit pour les fréquences supérieures à 6000 Hz ?
3. Existe-t-il une différence d'organisation entre l'hémisphère droit et l'hémisphère gauche ?
4. Est-ce que les cartes tonotopiques sont les mêmes selon le type de stimulation (ipsilatérale ou controlatérale) ?

## **Etape n°2 : étude de la plasticité des cartes tonotopiques lors d'une réhabilitation auditive**

De nombreuses études conduites chez l'animal ont mis en évidence la capacité de réorganisation du cortex auditif primaire en cas de perte auditive abrupte. Les travaux réalisés par Mc Dermott et al. (1998), puis par Thai Van et al. (2002, 2003) tendent à prouver qu'une perte d'audition peut également engendrer une réorganisation chez l'humain. L'amélioration de la capacité à discriminer des fréquences aux alentours de la fréquence de coupure ( $f_c$ ) de la perte auditive de sujets cochleo-lésés serait le reflet de cette réorganisation et aucune hypothèse périphérique, comme la présence d'otoémissions ou de zones mortes cochléaires, n'est parvenue à expliquer cette amélioration (Thai Van et al., 2003). Ces études chez l'humain n'ont toutefois pas déterminé tous les paramètres liés à la plasticité des cartes tonotopiques. Si le caractère abrupte d'une perte est certainement un critère essentiel à l'apparition de cartes réorganisées (Rajan et al., 1998 ; Thai Van et al., 2002), en revanche aucune information n'est fournie sur la durée nécessaire à l'apparition de cette plasticité ni sur sa capacité continue de remodelage : est-ce que la réorganisation des cartes est unique ou bien peut elle survenir à plusieurs reprises, notamment lors d'un appareillage auditif ?

Pour répondre à ces questions, nous avons testé des sujets présentant une perte auditive abrupte sur les hautes fréquences et candidats à un appareillage. Nous les avons suivis avant puis tout au long de leur réhabilitation. Est-ce que la réhabilitation des fréquences perdues peut modifier leur représentation centrale, jusqu'à retrouver une organisation semblable à celle d'un sujet sain ? Nous avons mesuré si l'amélioration locale à discriminer des fréquences observée à la fréquence de coupure de la perte avant appareillage se dégradait ou non et déterminé l'éventuel décours temporel de ce phénomène. La connaissance de ce dernier paramètre apporterait des indications

supplémentaires sur les phénomènes de plasticité qui se mettent en place. Selon qu'ils interviennent à court ou à long terme, des processus centraux différents seraient impliqués.

Ainsi, cette étude présente une grande importance tant à un niveau fondamental qu'à un niveau plus pratique puisqu'elle permet à la fois de mieux objectiver les mécanismes centraux de plasticité et de mettre l'accent sur l'utilité d'un appareillage auditif chez les sujets cochleo-lésés.

## **Etape n°3 : influence du phénomène de plasticité sur des tâches plus comportementales**

Si la conséquence de la sur-représentation de la fréquence de coupure au niveau perceptif est dorénavant mieux connue, son influence au niveau comportemental reste toujours une grande inconnue. Chez la souris C57, qui subit une perte d'audition naturelle aux hautes fréquences à l'âge de 5-6 mois, Willott et al. ont montré qu'une perte auditive abrupte engendrait une augmentation de la saillance des sons dans la région réorganisée (Willott et al., 1994 ; Willott et Carlson, 1995 ; Carlson et Willott, 1996). Cette augmentation pourrait avoir une influence dans la vie quotidienne du sujet cochléo-lésé : par exemple les sons présentés à la fréquence de coupure de la perte auditive pourraient paraître plus gênants, voire désagréables chez des personnes âgées qui sont plus facilement gênées par des bruits environnants (Lukas et Kryter, 1970). De même, cette modification de la saillance pourrait logiquement se traduire par des modifications de temps de réaction des sujets à la fréquence de coupure de leur perte auditive. De plus, quelles seraient les conséquences comportementales de l'ajout d'une prothèse auditive ? Est-ce que la saillance va s'en trouver affaiblie ou renforcée ?

Nous avons donc voulu tester si les phénomènes de sur-représentation à la fréquence de coupure de la perte auditive pouvaient se traduire par des modifications comportementales de temps de réaction des sujets. Dans un premier temps nous avons émis l'hypothèse qu'avant appareillage, le temps de réaction serait amélioré à la fréquence de coupure de la perte auditive par rapport aux autres fréquences. Ensuite nous avons voulu déterminer l'effet de l'appareillage sur ce temps de réaction : va-t-il avoir un effet délétère ou ne pas influencer ? Tous ces processus étaient bien entendu étroitement liés à l'influence de l'appareillage sur l'organisation tonotopique corticale.

## Matériel et méthode

Ce chapitre va être consacré à la présentation des techniques utilisées au cours des travaux de recherche inclus dans cette thèse. Elles se répartissent en trois types de mesures :

- Enregistrement direct de l'activité cérébrale par l'utilisation de la technique de magnétoencéphalographie (MEG)
- Mesure indirecte de la réorganisation du cortex auditif par l'emploi de techniques psychoacoustiques de discrimination de fréquence
- Mesure des conséquences comportementales de la réorganisation par l'utilisation de mesures de temps de réaction.

### **Mesure directe de l'organisation tonotopique corticale : technique de magnétoencéphalographie (Etude n°1)**

#### **Sélection des sujets**

---

10 hommes droitiers, âgés de 20 à 25 ans, ont participé à la première étude. Tous étaient normo-entendants. Un consentement de participation était obtenu des sujets avant l'expérience et tous étaient indemnisés pour leur participation. Les procédures expérimentales ont été approuvées par un comité d'éthique de Lyon (Centre Léon Bérard).

Les stimulus auditifs étaient des bouffées tonales d'une durée de 200 ms, avec 3 ms de temps de montée/descente. Les stimulus étaient des sons purs de 6 fréquences différentes : 1000, 2000, 4000, 6000, 8000 et 12 000 Hz. Pour chaque fréquence, l'intensité était située 60 dB au-dessus du seuil individuel des sujets (dB SL). La présentation de ces 6 stimulus variait pseudo-aléatoirement, la répétition d'un même son étant interdite. L'intervalle interstimulus a varié aléatoirement entre 600 et 800 ms. 750 stimulus (125 pour chaque fréquence) constituaient une série de stimulus. Quatre séries étaient enregistrées alternativement dans chaque oreille, avec une pause de 1 minute entre chacune. Les sons étaient générés par un transducteur piezo-électrique situé à 1 mètre de la tête du sujet et possédant une bande passante linéaire entre 2000 et 16000 Hz. Ils étaient délivrés au travers d'un tube en plastique (13 mm de diamètre interne, 1 mètre de long) jusqu'à un adaptateur en polyester comprenant un bouchon à oreille en silicone. A l'extérieur du tube, le signal était analysé pour chaque fréquence et les distorsions harmoniques totales étaient toujours inférieures à 0,01%.

Les réponses corticales étaient enregistrées au centre MEG de Paris avec un système tête entière Omega 200 comprenant 151 gradiomètres (CTF, Vancouver). La fréquence d'échantillonnage était de 625 Hz.

Tous les enregistrements corticaux se déroulaient dans une pièce blindée empêchant toute perturbation magnétique. Le bruit ambiant à l'intérieur de la pièce était toujours inférieur à 60 dB SPL. La tête des sujets était bloquée contre la surface interne du système d'enregistrement MEG au moyen d'un casque en silicone, ce qui permettait d'éviter tout mouvement inopportun pendant l'enregistrement.

### Analyse des données

---

Les analyses étaient tout d'abord réalisées sur la moyenne des deux premières séries de stimulus, c'est-à-dire la moyenne de 250 enregistrements pour chaque fréquence. Chaque enregistrement durait 890 ms (avec un temps préstimulus de 200 ms) et était filtré avec un filtre passe-bas de fréquence de coupure 0,1 Hz.

Tous les enregistrements étaient inspectés visuellement et ceux contaminés par un artefact musculaire ou un clignement d'œil étaient rejetés avant la procédure de moyennage. Ensuite, la même analyse était réalisée sur la moyenne des deux dernières séries de manière à déterminer la reproductibilité de l'expérience.

L'analyse des sources était basée sur le modèle d'un dipôle de courant équivalent unique (ECD) dans un volume sphérique. Les générateurs de la réponse enregistrée étaient modélisés avec un algorithme de dipôle simple qui se déplace. Les modèles à dipôle multiples, prenant en compte les multiples sources des générateurs du cortex auditif, tendaient à être instables et par conséquent n'étaient pas utilisés dans cette étude.

L'onde N1m était analysée spécifiquement dans les canaux correspondant à l'hémisphère étudié en fonction de la latence (intervalle de temps entre l'apparition du stimulus et la valeur de RMS (Root Mean Square) maximale de l'onde N1m), l'amplitude (mesurée en Root Mean Square et Moment Dipolaire), et la localisation du Dipôle de Courant Equivalent (ECD) pour une stimulation ipsilatérale et une stimulation controlatérale. Tous ces paramètres étaient étudiés au pic de l'onde N1m. La localisation de l'ECD était validée si elle était en accord avec les contraintes suivantes :

La fonction d'erreur (calculée avec une méthode des moindres carrés normalisée et exprimée en pourcentage) dans la localisation de l'ECD dans le champ magnétique enregistré devait être <15%.

L'équation de la fonction d'erreur était la suivante :

$$Error = \frac{\sum_{j=1}^M \sum_{i=1}^N (B_{ij} - B'_{ij})^2}{\sum_{j=1}^M \sum_{i=1}^N B_{ij}^2}$$

Avec N = nombre de capteurs ou d'électrodes

M = nombre de points d'enregistrements dans la fenêtre de localisation

B = signal observé sur le capteur i

B' = signal calculé sur le capteur i

Dans les 10 ms entourant le pic de l'onde N1m, la localisation du dipôle devait rester stationnaire (variation de moins de 5 mm dans chaque direction).

Comme les enregistrements MEG sont très focalisés, les deux hémisphères étaient analysés séparément (dans la moitié des canaux), quelque soit l'oreille stimulée : l'algorithme de localisation du dipôle mouvant (moving dipôle) fournit de meilleurs résultats quand il est utilisé de cette manière.

Par conséquent, l'onde N1m était étudiée dans quatre conditions :

- Dans l'hémisphère gauche avec une stimulation controlatérale (c'est-à-dire de l'oreille droite)
- Dans l'hémisphère gauche avec une stimulation ipsilatérale (donc de l'oreille gauche)
- Dans l'hémisphère droit avec une stimulation controlatérale (donc de l'oreille gauche)
- Dans l'hémisphère droit avec une stimulation ipsilatérale (donc de l'oreille droite)

Pendant l'enregistrement MEG, la localisation de la source était estimée dans un système de coordonnées se référant à la tête. De manière à fixer les positions des senseurs par rapport à la tête, trois marqueurs étaient fixés sur le nez et les deux points pré-auriculaires. L'origine de ce système de coordonnées était fixé au milieu de l'axe médio-latéral (axe y) qui connectait les deux points pré-auriculaires. L'axe postero-antérieur (axe x) était orienté à partir de cette origine jusqu'au nez, et l'axe inféro-supérieur (axe z) était perpendiculaire au plan x-y et pointait vers le vertex (Figure

35).

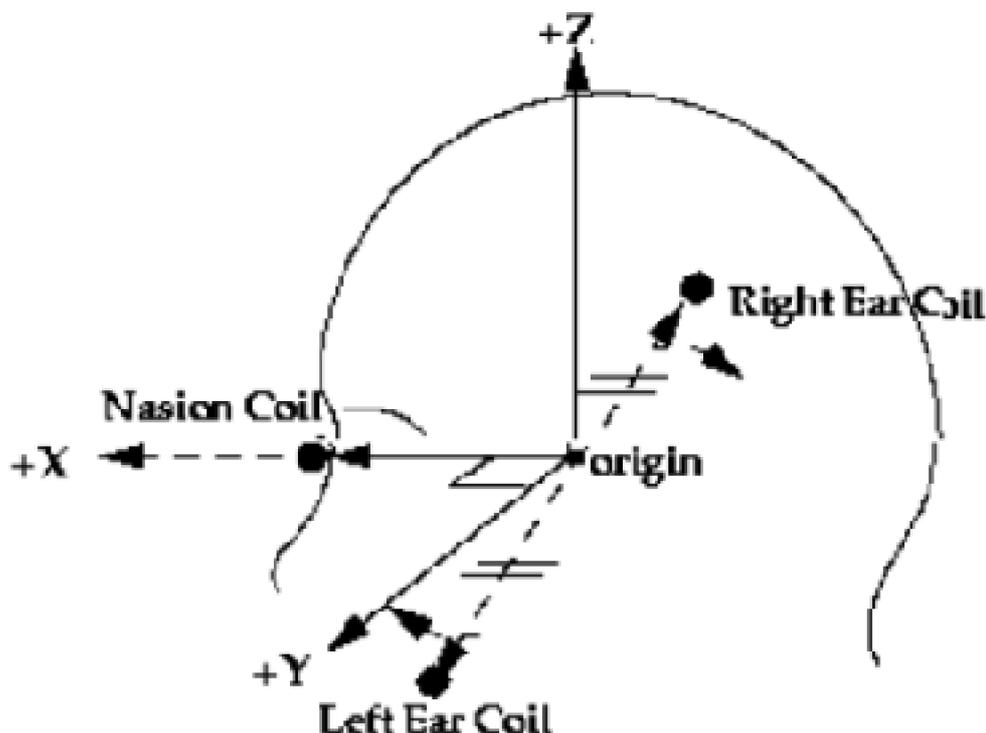


Figure 35 : Localisation des coudes et orientation des axes dans un enregistrement MEG.

## Enregistrements IRM

---

Une imagerie par résonance magnétique (IRM) a été effectuée chez 6 sujets, à partir d'un scanner 1,5-T (Gyrosan Intera Philips). Les enregistrements étaient des acquisitions en 3D sagittale, avec une durée de répétition de 24 ms, une durée d'écho de 8 ms, et une largeur des coupes de 0,98 cm. Pendant l'enregistrement IRM, trois petites capsules de vitamine E étaient fixées sur les points de repère localisés sur la tête.

Pour faire correspondre les enregistrements MEG avec les coupes IRM, trois points de repères étaient utilisés pendant l'enregistrement IRM : un en haut du nez (à l'intersection entre le nez et le front), un sur le canal de l'oreille gauche et un sur le canal de l'oreille droite. Pendant l'expérience MEG, les marqueurs étaient localisés sur ces points de repère, la localisation de ces marqueurs étant enregistrée par le système MEG lui-même.

### Analyse statistique

Les localisations de l'ECD au niveau postéro-antérieur, medio-latéral et inféro-supérieure, l'amplitude RMS, le moment dipolaire et la latence de l'onde N1m ont été analysés séparément dans les quatre conditions d'étude de l'onde N1m (LHc, LHi,

RHc, RHi) avec une ANOVA sur mesures répétées à un facteur, le facteur mesures répétées étant la fréquence (1000, 2000, 4000, 6000, 8000 et 12000 Hz).

Les comparaisons entre les stimulations ipsi- et contralatérale ainsi qu'entre les hémisphères droit et gauche étaient réalisées par ANOVA sur mesures répétées à deux facteurs, les facteurs répétés étant la fréquence et soit l'oreille, soit l'hémisphère étudié.

Les comparaisons post-hoc étaient des tests de Tukey.

## Mesure indirecte de l'organisation tonotopique corticale : technique psychoacoustique (Etude n°2)

### Sélection des sujets

9 sujets, 8 hommes et 1 femme, âgés entre 35 et 73 ans, avec une perte cochléaire sur les hautes fréquences, ont participé à cette étude. Un consentement de participation de chaque sujet a été obtenu et l'étude était approuvée par le comité d'éthique Leon Berard (Lyon, France). Les sujets étaient testés dans l'oreille dans laquelle la perte auditive était la plus abrupte : pour 8 sujets dans l'oreille droite et 1 dans la gauche. Tous les sujets étaient initialement candidats à un appareillage auditif et tous ont été testés avant leur réhabilitation auditive, puis à 1 mois, 3 mois et 6 mois après appareillage auditif. 6 sujets portaient un appareillage binaural et 3 portaient un appareillage monaural. Tous les tests étaient réalisés sans le port de la prothèse auditive.

Les stimulus étaient des sons purs d'une durée de 350 ms avec un temps de montée/descente de 20 ms, généré à partir d'une carte son Roland UA3 avec une fréquence d'échantillonnage de 44,1 kHz. Les sons étaient alors délivrés monoralement au moyen d'un casque Sennheiser HD 265 linéaire. Les sujets étaient testés pendant une journée entière (environ 8 heures) pour chaque session dans une cabine insonorisée.

La procédure expérimentale était réalisée en 3 étapes : dans un premier temps les seuils auditifs étaient recueillis, la seconde étape était la procédure d'égalisation de sonie, et enfin les performances de discrimination de fréquence étaient mesurées.

### Mesure des seuils auditifs

Les seuils auditifs de chaque sujet étaient mesurés de manière à déterminer avec précision la pente de la perte auditive. Le recueil était réalisé entre 250 et 8000 Hz, tout d'abord par octave, puis s'affinait graduellement jusqu'au 1/8 d'octave au niveau de la perte auditive. Ces mesures permettaient de déterminer précisément la limite de la perte auditive, définie comme la fréquence de coupure ( $F_c$ ). Une fois la  $F_c$  localisée, les seuils auditifs des 9 fréquences voisines étaient déterminés : 8 fréquences espacées par intervalle de 1/8 d'octave autour de  $F_c$  et une fréquence de référence non amplifiée par

l'appareillage auditif et localisée 1 octave avant  $F_c$ .

Le paradigme de mesure des seuils auditifs était le même que celui de Thai Van et al. (2003). C'était une procédure oui/non à 1 intervalle dans laquelle la tâche du sujet était de signaler quand il percevait un son. L'intensité de stimulation était initialement ajustée à 50 dBHL et augmentait après une réponse 'non' et diminuait après une réponse 'oui'. L'intensité de stimulation variait par pas de 6 dB jusqu'à la quatrième inversion, et de 2 dB ensuite. Après un total de 8 inversions, la procédure s'arrêtait et le seuil auditif relevé correspondait à la moyenne arithmétique des quatre dernières inversions.

Chaque fréquence était testée aléatoirement et le seuil absolu final était la moyenne de deux mesures.

## **Egalisation de sonie**

---

La procédure d'égalisation de sonie utilisait un paradigme two-down, down-up. Deux sons étaient présentés successivement, entrecoupés d'un silence de 300 ms. Un des sons était le son de référence et était fixé à 30 dBSL, l'autre était la fréquence de comparaison d'intensité variable et correspondant à une des 9 fréquences avoisinant  $F_c$ .

L'ordre de présentation des deux sons était randomisé, chaque son ayant la même probabilité d'être présenté en premier. Le sujet devait indiquer quel son était le plus fort. L'intensité du son de comparaison diminuait quand le sujet le jugeait plus fort que le son de référence sur deux essais consécutifs et augmentait quand il était jugé moins fort sur deux essais consécutifs. Des pas de 5 dB étaient utilisés jusqu'à la seconde inversion et des pas de 2 dB ensuite. La moyenne arithmétique des intensités des quatre dernières inversion était alors réalisée. Les différentes fréquences étaient testées en ordre aléatoire.

## **Procédure de discrimination de fréquences**

---

Les seuils de discrimination de fréquence des sons purs étaient alors mesurés. Toutes les fréquences autour de  $F_c$  utilisées pour la tâche d'égalisation de sonie mis à part la plus haute étaient testées. Pour empêcher les sujets d'exploiter des différences de sonie résiduelles avec les variations de fréquence de la procédure DLF, l'intensité de chaque stimulus variait d'une valeur aléatoire choisie dans une distribution uniforme entre -6 et +6 dB. Les seuils de discrimination fréquentielle étaient mesurés à partir d'une procédure à choix forcé à deux alternatives, avec une règle de décision two-down, one-up. A chaque essai, deux des trois intervalles d'observation successifs contenaient d'une part les sons purs à une fréquence de référence, et le son restant, qui avait 50% de chance d'arriver en second et 50% de chance d'arriver en troisième position, contenait un son pur de fréquence variable mais toujours supérieur à la fréquence de référence. Les intervalles étaient séparés par des silences de 300 ms. La tâche du sujet était d'identifier l'intervalle contenant le son le plus aigu. La différence entre le son de référence et le son de fréquence variable était initialement fixée à 20%. Après deux réponses correctes successives, la différence en fréquence diminuait, et augmentait après chaque réponse incorrecte. Dix inversions étaient obtenues pour chaque série. La différence en fréquence

variait d'un facteur 2 jusqu'à la quatrième inversion puis d'un facteur 1,41 ensuite. Après chaque série, la moyenne géométrique des six dernières inversions était réalisée. L'ordre des tests était déterminé par une sélection aléatoire des fréquences, espacées d'1/8 octave (à l'exception de la fréquence de référence) pour lesquelles les seuils absolus et les valeurs d'égalisation de sonie avaient déjà été mesurés. Trois séries étaient collectées pour chaque fréquence testée.

## Analyse statistique

---

Les comparaisons entre la durée de la réhabilitation auditive (avant, et 1 mois, 3 mois et 6 mois après) et les différentes fréquences testées ont été réalisées avec une ANOVA à mesures répétées à 2 facteurs, la variable dépendante étant soit les seuils auditifs, la sonie ou les performances de discrimination fréquentielle. Les résultats étaient considérés comme statistiquement significatifs lorsque  $p < .05$ . Les comparaisons post-hoc étaient effectuées par un test de Bonferroni.

# Mesure des conséquences comportementales de la réorganisation du cortex auditif : tâche de temps de réaction simple (Etude n°3)

## Principe

---

Le temps de réaction est l'intervalle de temps qui se déroule entre l'apparition d'un stimulus et la réponse du sujet. Ce type de protocole peut varier en fonction de la tâche demandée au sujet, entre répondre le plus rapidement possible ou effectuer un choix. La méthode utilisée dans cette étude est celle du temps de réaction simple, c'est-à-dire qu'il n'y a qu'un seul stimulus et une seule réponse. Le sujet doit simplement indiquer le plus rapidement possible l'apparition d'un stimulus.

## Sélection des sujets

---

6 hommes droitiers ont participé à cette étude. Tous étaient âgés entre 46 et 68 ans et présentaient une perte auditive abrupte sur les hautes fréquences. 5 des 6 sujets étaient candidats à un appareillage auditif. Tous ont signé un consentement de participation à l'étude. Les sujets étaient tous testés dans l'oreille présentant la perte auditive la plus abrupte : 3 dans l'oreille droite et 3 dans l'oreille gauche. Les tests se sont déroulés avant la réhabilitation auditive des sujets, puis 3 mois après réhabilitation (3 mois après le premier test pour le sujet contrôle). 2 sujets portaient un appareillage monaural et 3 étaient porteurs d'un appareillage binaural. Tous les tests étaient réalisés sans le port de la prothèse auditive.

Le déroulement de la procédure expérimentale comportait 4 étapes. Les trois premières étaient la mesure des seuils auditifs, la procédure d'égalisation de sonie et la mesure des performances de discrimination de fréquences. Ces étapes se déroulaient de manière identique à l'Etude n°2. La dernière étape était la mesure du temps de réaction des sujets. La durée d'une session était d'environ une journée et demi avant appareillage et une journée et demi 3 mois après le port de la prothèse auditive (ou juste 3 mois plus tard en ce qui concerne le sujet témoin).

Les stimulus utilisés étaient les mêmes pour toutes les étapes, c'est-à-dire des sons purs de durée 350 ms avec un temps de montée/descente de 20 ms, généré à partir d'une carte Roland UA3 avec une fréquence d'échantillonnage de 44,1 kHz. Les stimulus étaient délivrés monoralement à partir d'un casque Sennheiser HD265 linéaire.

### Mesure du temps de réaction

---

Pour déterminer le temps de réaction des sujets, un boîtier de mesures a été spécialement conçu. Le protocole utilisé était une tâche de temps de réaction simple, les sujets devant appuyer le plus rapidement possible sur le bouton dès qu'ils entendaient un stimulus auditif. Les sujets étaient testés sur 7 fréquences bordant la fréquence de coupure de la perte et la fréquence où les performances de discrimination fréquentielle étaient les meilleures. Pour chaque fréquence, la mesure était répétée 200 fois, ce qui donne un total de 1400 mesures par sujet. L'intensité de stimulation était de 30 dB mesuré en égalisation de sonie.

Le déroulement d'une mesure de temps de réaction était le suivant. La première étape était l'apparition d'un signal préparatoire lumineux d'une durée de 50 ms indiquant la proximité d'une stimulation auditive. Puis, une période de silence de durée variant entre 600 et 1000 ms et de distribution exponentielle précédait le stimulus auditif. Le stimulus était présenté sur une seule oreille et sa fréquence variait pseudoaléatoirement. Dès que le sujet pressait sur le bouton, une nouvelle série de mesure apparaissait. Si aucun temps de réaction n'était enregistré à 1000 ms post-stimulation, une nouvelle série de mesure se déclenchait alors automatiquement. L'intervalle entre chaque essai variait entre 100 ms et 1000 ms. Toutes les 35 stimulations le sujet disposait d'une petite pause.

L'analyse des résultats était effectuée sur les temps de réaction de durée comprise entre 100 et 800 ms. Les enregistrements non compris dans cet intervalle étaient éliminés. Ainsi, 3,4 % des observations ont été rejetées.

### Analyse statistique

---

Les comparaisons effectuées entre l'influence de la réhabilitation (avant et 3 mois après appareillage) et les différentes fréquences ont été soumises à une ANOVA sur mesures répétées à deux facteurs.

Lorsque la variable dépendante était le temps de réaction, quatre fréquences autour de  $F_c$  étaient testées ( $f_{ref}$ ,  $F_c - 1/8$  octave,  $F_c$ ,  $F_c + 1/8$  octave) ainsi que quatre fréquences autour de la fréquence présentant les meilleurs seuils en discrimination de fréquence

bDLF (fref, Fc-1/8 octave, Fc, Fc+1/8 octave).

Lorsque la variable dépendante était les seuils auditifs ou la perception de la sonie, dix fréquences autour de Fc étaient soumises à une ANOVA (fref et neuf fréquences de Fc-1/2 octave). Les résultats étaient considérés comme statistiquement significatifs lorsque  $p < .05$ . Les comparaisons post-hoc ont été effectuées par un test de Tukey.

Le sujet contrôle a été exclu de toutes les analyses statistiques effectuées sur des moyennes. Ses performances ont été étudiées individuellement pour l'analyse des mesures de temps de réaction à Fc ainsi qu'à bDLF et pour les mesures de régression linéaire.



# Résultats

## Etude n°1

“Effect of stimulus frequency and stimulation site on the N1m response of the human auditory cortex”

D. Gabriel, E. Veuillet, R. Ragot, D. Schwartz, A. Ducorps, A. Norena, J.D. Durrant, A. Bonmartin, F. Cotton, L. Collet

*Hearing Research* (2004), 197, 55-64.

Le but de cette première étude était d’approfondir les connaissances sur l’organisation tonotopique du cortex auditif. Si la littérature s’est beaucoup intéressée à cette représentation corticale des fréquences, les différents protocoles et diverses techniques utilisées n’ont toujours pas abouti à un consensus. En outre, en dépit de la quantité d’information apportée, l’organisation du cortex reste incomplète sur de nombreux points. Peu d’informations sont en effet disponibles sur le codage des sons de haute fréquence, les différences de codage entre des stimulations ipsilatérales et contralatérales ainsi que entre l’hémisphère droit et l’hémisphère gauche. Nous avons donc étudié l’organisation cérébrale du cortex auditif en réponse à des sons purs de 1000, 2000, 4000, 6000, 8000 et 12000 Hz à partir d’une technique de magnétoencéphalographie (151 capteurs). Les enregistrements magnétiques ont été

effectués sur dix sujets droitiers âgés entre 20 et 25 ans. Les analyses étaient centrées sur la latence, la localisation et l'amplitude de l'onde apparaissant environ 100 ms après la stimulation auditive, l'onde N1m.

Nos résultats ont apporté de nouvelles informations sur l'organisation du cortex auditif. Premièrement, entre 1000 et 12000 Hz cette organisation suivrait principalement un gradient antero-postérieur dans les deux hémisphères cérébraux, mais également un gradient infero-supérieur au niveau de l'hémisphère droit des sujets. Ensuite, cette organisation serait présente aussi bien lors d'une stimulation controlatérale qu'ipsilatérale à l'hémisphère étudié. Plusieurs cartes tonotopiques ont ainsi pu être mises en évidence dans l'hémisphère droit, puisque la localisation des générateurs codant une stimulation ipsilatérale et de ceux codant une stimulation controlatérale était significativement différente.

Toutefois, l'origine de l'onde N1m nécessite d'être discutée afin de pouvoir interpréter adéquatement ces informations.

[gabriel\\_d\\_etude1.pdf](#)

## **Etude n°2**

“Secondary functional plasticity: influence of rehabilitation on auditory privation plasticity”

D. Gabriel, E. Veuillet, J.F. Vesson, L. Collet

Soumis

Le but de cette étude était d'investiguer plus en profondeur la capacité de réorganisation du cortex auditif. Les travaux de McDermott et al. (1998) ainsi que ceux de Thai Van et al. (2002 ; 2003) ont mis en évidence des modifications locales des capacités perceptives de sujets cochleo-lésés. Aux alentours de la fréquence de coupure d'une perte auditive, les performances des sujets à discriminer des fréquences sont améliorées, reflétant une sur-représentation de cette fréquence au niveau cortical. La question qui se pose alors est de savoir si cette plasticité est réversible, c'est à dire si la réintroduction de l'information acoustique perdue peut inverser la première réorganisation. Dans ce but, nous avons testés 9 sujets cochleo-lésés candidats au port d'un appareillage auditif. Des tests de discrimination de fréquence ont été réalisés avant la réhabilitation auditive des sujets, puis 1 mois, 3 mois et 6 mois post-réhabilitation. Avant appareillage, une amélioration des performances de discrimination fréquentielle pouvait s'observer chez chaque sujet, confirmant les résultats des études précédentes. En revanche, dès le premier mois post-réhabilitation cette amélioration des performances disparaît et tend progressivement vers une normalisation avec les autres fréquences.

Un appareillage auditif peut donc modifier les performances perceptives des sujets cochleo-lésés. L'inversion des performances de discrimination fréquentielle pourrait être le reflet d'une plasticité secondaire du cortex auditif.

**SECONDARY FUNCTIONAL PLASTICITY: INFLUENCE OF REHABILITATION ON**

---

## AUDITORY PRIVATION PLASTICITY

GABRIEL D., VEUILLET E., VESSON J.F., COLLET L.

Unité CNRS UMR 5020, Laboratoire “Neurosciences et Systèmes Sensoriels”, CNRS GDR 2213 “Prothèses auditives”, Université Claude Bernard Lyon I, 50 av. Tony Garnier, 69366 Lyon, Cedex 07, France.

---

### Summary

Several studies have already demonstrated that patients with steeply sloping hearing loss of cochlear origin exhibit an improvement in frequency discrimination performance at or around the cut-off frequency. This enhancement cannot be explained in terms of peripheral mechanisms and should rather be interpreted in terms of central reorganization: i.e., injury-induced cortical plasticity. However, the reversibility and time course of such reorganization has not yet been described. Would reintroducing auditory stimuli alter this hearing loss-induced plasticity? The main goal of the present study was therefore to investigate the occurrence of secondary plasticity associated with hearing-aid fitting in human subjects. 9 subjects with steeply sloping hearing loss and who were candidates for auditory rehabilitation were tested. Discrimination-limen-for-frequency (DLF) enhancement was investigated at the frequency with the best DLF of each individual subject (bDLF) before and during auditory rehabilitation (at 1 month, 3 months and 6 months). From one month on, frequency discrimination performance decreased significantly at the bDLF frequency, while remaining stable at other frequencies. This normalization may reflect a new central reorganization reversing the initial injury-induced changes in the cortical map.

---

### Introduction

Changes in primary cortex functional organization with sensory deprivation are beginning to be extensively analysed in each sensory modality.

In the somatosensory modality, animal models have provided some well-described examples of such plasticity: following amputation, primary sensory cortex areas initially responding to the deafferented body become responsive to input from adjacent body parts. (Kelahan et al., 1981; Merzenich et al., 1983; Pons et al., 1991). Similar results have been observed recently in human amputees, with the region previously encoding the amputated segment beginning to encode neighbouring muscles (Roricht et al., 1999).

The reversibility of this reorganization has also been studied - in monkeys, with neuronal changes following a nerve crush reversed after regeneration (Wall et al., 1983), and in one human subject who received a double hand graft (Giroux et al., 2001). The latter study, performed with MRI measurements, revealed that a only few months were necessary to reverse the prior amputation-induced reorganization.

Cortical reorganization following auditory deprivation has also been a matter of research, leading to the conclusion that plasticity can also be observed in this modality. Several authors have studied the effect of a mechanically generated cochlear lesion resulting in severe high-frequency hearing loss, in various animal species (guinea pigs:

Robertson and Irvine, 1989; cats: Rajan et al., 1993; macaques: Schwaber et al., 1993). Electrophysiological recordings showed that the primary auditory cortex reorganized so that cortical regions previously encoding high-frequency tones subsequently encoded frequencies at the edge of the hearing loss; this presumably results in an enlarged representation of these unimpaired frequencies. A similar reorganization was also observed in animals with natural progressive loss of high-frequency hearing. Willott et al. (1993) observed enlarged cortical representation of middle frequencies in aged C57 mice (a breed which suffers high-frequency hearing loss as of the age of 3 months).

Several pieces of evidence have also been given in humans for reorganization of the cortex in case of auditory deprivation. Some studies of unilaterally deaf adults have used imaging methods to observe bilateral activation of the auditory cortices under monaural stimulation, **whereas in normal-hearing subjects only a strong contralateral activation of auditory cortex is recordable** (Bilecen et al., 2000; Fujiki et al., 1998; Ponton et al., 2001; Scheffler et al., 1998). Another branch of studies has focused on plasticity caused by high-frequency cochlear hearing-loss. As this plasticity certainly occurs in a wide range of animal species, it can reasonably be expected to be observed in humans. Thus, Dietrich et al. (2001) noted an increase in the amplitude of the N1m wave (a prominent wave, reflecting auditory cortex response and peaking approximately 100 ms after stimulus onset) at the hearing-loss cut-off frequency. Another way of studying neuronal change in humans is based on the assumption that cortical reorganization should involve some difference in perceptual performance in hearing-impaired subjects. Despite the wide range of tasks used, Buss et al. (1998) failed to find any significant effect at the hearing-loss cut-off frequency. Nevertheless, perceptual changes in frequency discrimination have been observed at the lesion-edge frequency (McDermott, 1998) of a steep hearing loss, the slope of the loss being a determining factor in the cortical reorganization (Thai Van et al., 2002). Although these results are not direct proof of cortical plasticity, no peripheral phenomenon, such as loudness cues or spontaneous otoacoustic emissions, has been found to explain them (Thai Van et al., 2003).

In the auditory modality, the reversal of such deprivation-induced plasticity, a phenomenon that may be termed *rehabilitation plasticity*, has yet to be investigated - although the situation is readily available for study in humans in the form of auditory amplification due to hearing aid (HA) fitting. The perceptual recovery provided by the HA may induce neuronal changes in the auditory cortex. Since the work of Gatehouse (1989), HA effects on the perceptual capacity of hearing-impaired subjects have been clearly demonstrated (e.g. Robinson and Gatehouse, 1995; Olsen, 1999; Philibert et al., 2002), suggesting a form of functional plasticity. Further light, however, needs to be thrown on the possible functional rearrangement induced by HA use.

Consequently, one of the goals of the present study was to investigate further the perceptual changes in frequency discrimination induced by auditory deprivation followed by rehabilitation. The time course of the changes was also studied. We made the hypothesis that the local frequency discrimination enhancement observed around the lesion-edge frequency of patients with steeply sloping hearing losses may be renormalized with respect to other frequencies in the same patients undergoing auditory rehabilitation, indicating secondary plasticity in the auditory pathway.

## Material and methods

9 subjects, 8 male and 1 female, aged between 35 and 73 years, with high-frequency cochlear hearing loss, participated in this study. Informed consent was obtained and the study was approved by the Leon Bérard Centre (Lyon, France) ethical committee. Subjects were tested in the ear in which the hearing-loss slope was steeper: i.e., 8 in the right ear and 1 in the left. All subjects were initially candidates for HA fitting and all were tested before auditory rehabilitation and then 1 month, 3 months and 6 months after it had begun. 6 subjects had binaural and three had monaural HA fitting (see Tables 1 and 2). All tests were conducted without the HA.

Subject	Age (yr)	Gender	Tested ear	Fitting	Fc (Hz)	Frequency located 1 octave before Fc	Fc	bDLF
J.R.	59	M	RIGHT	MONAURAL	1500	450	270	12000 (230 Hz)
Y.C.	73	M	RIGHT	BINAURAL	1800	450	515	12000 (187 Hz)
T.D.	59	M	RIGHT	BINAURAL	1414	450	200	12000 (220 Hz)
T.P.	72	M	RIGHT	BINAURAL	1000	450	500	12000 (200 Hz)
J.	45	M	RIGHT	MONAURAL	1000	450	500	12000 (180 Hz)
M.M.	55	M	RIGHT	BINAURAL	311	100	120	12000 (77 Hz)
H.C.	54	M	RIGHT	BINAURAL	707	100	354	12000 (145 Hz)
F.C.	72	M	LEFT	BINAURAL	1414	450	200	12000 (180 Hz)
J.P.D.	47	M	RIGHT	BINAURAL	1800	450	505	12000 (180 Hz)

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

Fc is the lesion-edge frequency; fref is the frequency located 1 octave before Fc which is not amplified by the hearing aid; bDLF corresponds to the frequency with the best frequency discrimination limen.

The stimuli were pure tones of 350 ms length with a 20 ms rise/fall time, generated via a Roland UA3 soundcard with a 44.1 kHz sampling rate. The tones were then delivered monaurally via SennheiserHD 265 linear headphones. Subjects were tested during 1 whole day (approximately 8 hours) per session, in a soundproof room.

The experimental procedure was carried out in three steps: first, absolute hearing threshold measurement; next, a loudness matching procedure; and finally, the frequency discrimination procedure.

	Aided Gain				
	250	500	1000	2000	4000
J.R.	0	0	0	10	15
Y.C.	0	0	0	20	20
T.D.	0	0	0	20	25
S.D.	0	0	5	20	20
G.J.	0	0	0	20	20
M.M.	0	0	5	25	25
H.C.	0	0	20	25	20
F.C.	0	0	0	20	10
J.P.D.	0	0	0	20	20

Table 2 : Aided gains brought by the hearing aid at various frequencies at the end of the period of hearing aid adjustment.

**Absolute hearing threshold:** Each subject's absolute hearing threshold was measured, in order to target the hearing-loss slope precisely. Thresholds were measured

between 250 and 8,000 Hz, first by octaves and then down to 1/8 octave around the hearing loss. These measurements enabled the audiogram edge of the hearing loss, or cut-off frequency ( $F_c$ ), to be located.  $F_c$  was defined as the test frequency that corresponded to the audiogram edge and as the highest with a hearing threshold not more than 5 dB above that of the best hearing frequency. Once the  $F_c$  was precisely located, the hearing thresholds of 9 neighbouring frequencies were determined: eight spaced at intervals of 1/8 octave around the  $F_c$  and one located 1 octave below  $F_c$  (the reference frequency).

The absolute threshold paradigm was the same as that of Thai Van et al. (2003): a one-interval, yes/no procedure in which the subject's task was to signal when he or she perceived a tone. The stimulus level was initially set at 50 dBHL, and was increased after a 'no' response and decreased after a 'yes' response (one-down, one-up adaptive tracking rule). The stimulus level varied by 6dB steps until the fourth reversal, and by 2 dB steps thereafter. After a total of eight reversals, the procedure stopped and the absolute threshold as measured was the arithmetic mean of the levels of the last four reversals.

Each frequency was tested in random order and the final absolute threshold was the average of two measurements.

*Loudness matching:* The loudness matching procedure used a two-down, two-up tracking rule. Two tones were presented successively with a 300 ms silence in between. One of the tones was the reference and was fixed at 30 dBSL and the other was the comparison frequency, of variable level. The reference was the frequency located one octave below  $F_c$ , whereas the comparison frequency was one of the 9 frequencies neighbouring the  $F_c$ .

The order of presentation of the two tones was randomised, each tone having an equal probability of being presented first. The subject had to indicate in which interval the tone was louder. The level of the comparison tone was decreased when the subject judged it louder than the reference tone 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 2 dB steps thereafter. The arithmetic mean of the levels at the last four reversals was computed. The various frequencies were tested in random order.

### **Frequency discrimination procedure:**

DLFs for pure tones were then measured, using all of the frequencies around the  $F_c$  used for the loudness-scaling task except the highest. In order to prevent subjects exploiting any residual loudness differences as the frequency changed in the DLF procedure, the level of each stimulus was varied by a random value selected from a uniform distribution ranging between -6 and +6 dB around the loudness matching value. The DLFs were measured using a three-interval, two-alternative forced-choice procedure with a two-down, one-up decision rule. On each trial, two of three successive observation intervals contained pure tones at a reference frequency; the remaining interval, which had a 50% chance of coming second and a 50% chance of coming third, contained a pure tone of a frequency that was variable but always higher than the reference frequency. The intervals were separated by 300 ms silent gaps. The subject's task was to identify the interval that

contained the highest tone. The difference between the reference and the variable frequency was initially set at 20%. After two consecutive correct responses, the difference in frequency was decreased, and 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 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.

### Statistical analysis:

The comparisons between the time course of the auditory rehabilitation (before, and 1 month, 3 months and 6 months after) and between the various frequencies tested were made by 2-way repeated-measures ANOVA, the dependent variable being either the auditory threshold, or the loudness or the frequency discrimination score. Results were regarded as statistically significant when  $p < 0.05$ . Post-hoc comparisons were made by Bonferroni test.

## Results

### Analysis of DLF measurements.

A repeated-measures ANOVA was first performed, with frequency and run number as within-subject factors. No significant difference across frequencies or across runs was found before rehabilitation (for frequency,  $F(8,128)=1.501$ ,  $p=0.175$ ; for run,  $F(2,128)=0.375$ ,  $p=0.693$ ), at 1 month (for frequency,  $F(8,128)=0.417$ ,  $p=0.907$ ; for run,  $F(2,128)=1.135$ ,  $p=0.346$ ), at 3 months (for frequency,  $F(8,128)=0.430$ ,  $p=0.899$ ; for run,  $F(2,128)=2.115$ ,  $p=0.153$ ) or at 6 months (for frequency,  $F(8,128)=0.604$ ,  $p=0.712$ ; for run,  $F(2,128)=0.872$ ,  $p=0.437$ ) post-rehabilitation.

For each subject, the best DLF was located in the vicinity of the  $F_c$ , between  $F_c-3/8$  octave and  $F_c+1/4$  octave. The analysis centred on the individual best DLF (bDLF).

Figure 1 shows the individual alteration in DLF values during auditory rehabilitation in the nine subjects. At bDLF, all subjects except one (subject M.M.) had better DLFs before auditory rehabilitation than one month after, one subject had better DLFs at 3 months than before (subject J.P.B.), and 2 subjects had better DLFs at six months than before (subjects J.P.B. and P.C). The frequencies corresponding to  $F_c$  and bDLF for each subject can be found in Table 1.

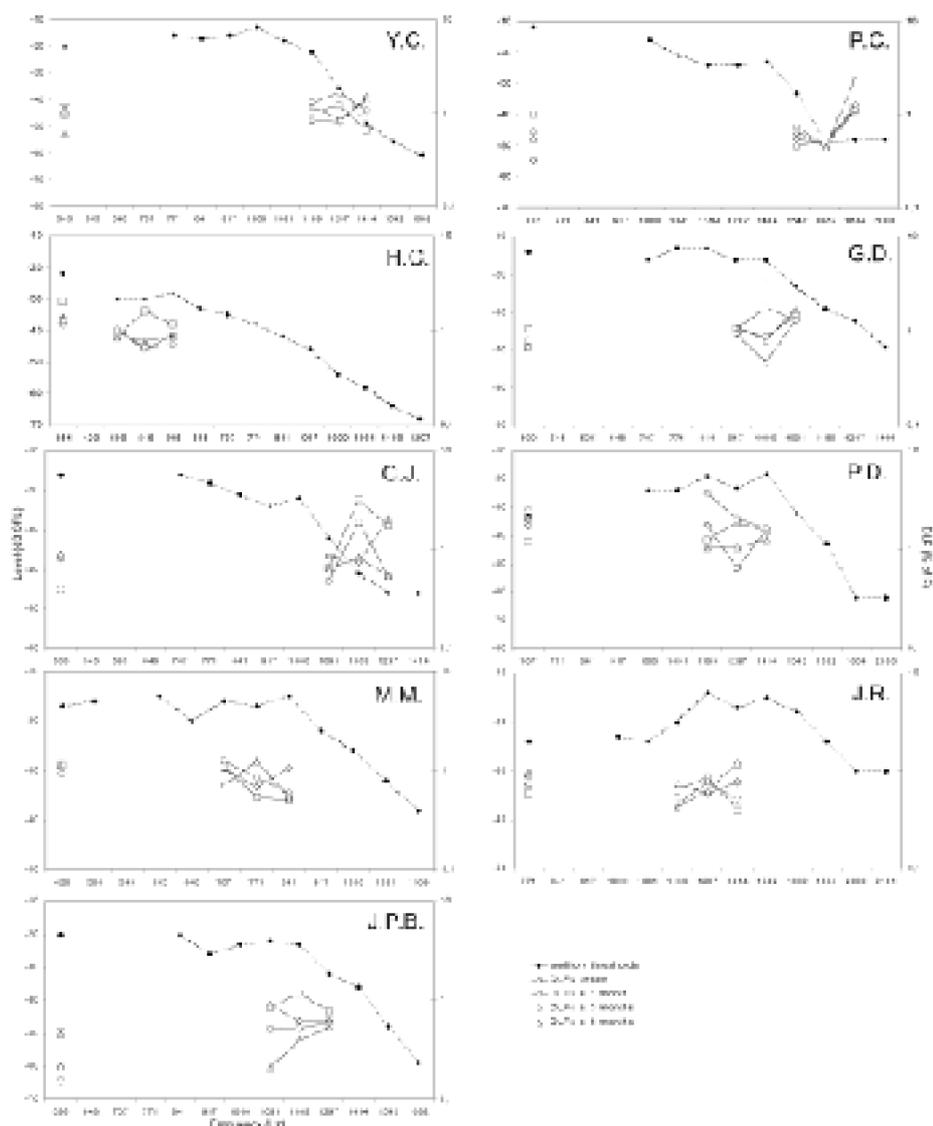


Figure 1: Example of alteration in DLFs in each subject.

The bDLF is located in the vicinity of the hearing-loss cut-off frequency. DLFs are plotted on a log scale as a percentage of the frequency tested.

To compare DLF thresholds, a two-way repeated-measures ANOVA was then performed for the various test times (before, 1 month, 3 months and 6 months after rehabilitation) and for various frequencies around bDLF (Fref, bDLF-1/8 octave, bDLF and bDLF+1/8 octave) (Figure 2). The interaction between 'frequency' and 'time course of the rehabilitation' proved significant ( $F(9,72)=3.214$ ;  $p=0.003$ ). Post-hoc tests revealed that DLF thresholds at bDLF were significantly lower than at bDLF+1/8 octave before hearing-aid fitting ( $p=0.008$ ). DLF thresholds at bDLF were then found to increase during hearing-aid fitting: at 1 month and 3 months post-rehabilitation, DLF thresholds were significantly higher than before the rehabilitation (at 1 month,  $p=0.004$ ; at 3 months,  $p=0.016$ ). No statistical difference was found at 6 months post-rehabilitation for this frequency, and no alteration in DLF was found for the other frequencies during the auditory rehabilitation (Figure 2). No significant effect of 'frequency' alone ( $F(3,72)=3.214$ ,

$p=0.640$ ) or 'time course of the rehabilitation' alone ( $F(3,72)=0.982$ ,  $p=0.418$ ) was found.

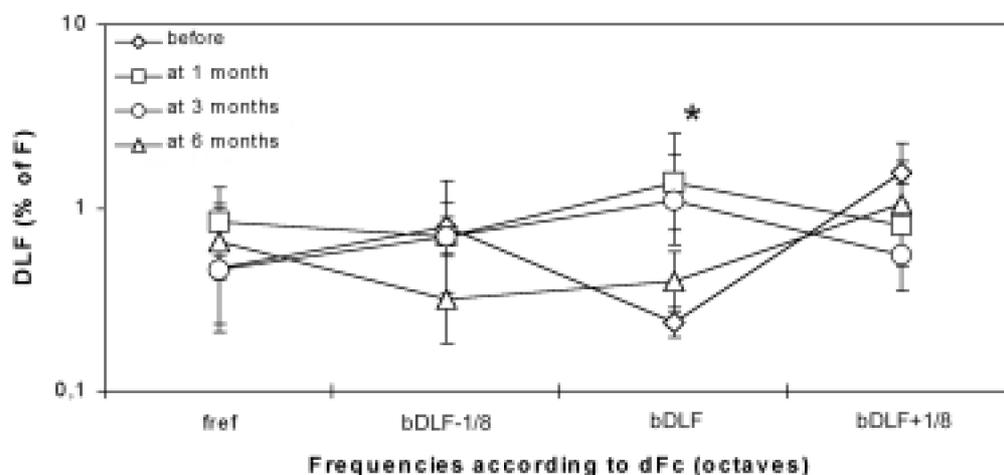


Figure 2: Mean DLFs for the 9 subjects with high-frequency hearing loss.

DLFs are measured at the best frequency limen ( $dFc$ ) $\pm 1/8$  octave and at  $F_{ref}$ . DLFs are plotted on a log scale as a percentage of the frequency tested; the standard error of the mean is indicated for each mean DLF.

### Alteration in auditory threshold and loudness measurement according to bDLF.

In order to analyse whether the DLF alterations occurring at the bDLF might also influence auditory threshold and perceived loudness scaling, a two-way repeated-measures ANOVA was performed for various frequencies around the bDLF ( $F_{ref}$ , bDLF $-1/8$  octave, bDLF and bDLF $+1/8$  octave) and for the various times of rehabilitation (before, and at 1 month, 3 months and 6 months). However, no significant effect of auditory rehabilitation on hearing threshold ( $F(3,24)=0.422$ ,  $p=0.739$ ) or on loudness matching performance ( $F(3,24)=1.508$ ,  $p=0.238$ ) was found at any of these frequencies.

### Alteration in auditory threshold during auditory rehabilitation.

The average hearing thresholds centred on  $F_c$  were measured in all subjects before and during hearing-aid fitting. A 2-way repeated-measures ANOVA (on frequency and rehabilitation time course) showed a significant effect for frequency ( $F(9,216)=42.921$ ;  $p<0.001$ ), with higher auditory thresholds for higher frequencies, whereas no overall effect was found for rehabilitation time course ( $F(3,216)=1.210$ ,  $p=0.327$ ). Nevertheless, a significant interaction between some of the frequencies and stages of hearing-aid fitting was observed ( $F(27,216)=2.087$ ;  $p=0.002$ ). Post-hoc tests revealed that, at  $F_c+1/8$  and  $F_c+1/4$  octave, auditory thresholds were significantly worse 6 months after auditory rehabilitation than before (at  $F_c+1/8$ ,  $p=0.006$ ; at  $F_c+1/4$ ,  $p=0.01$ ). No significant difference was found for any of the other frequencies.

### Alteration in loudness perception during auditory rehabilitation.

Figure 3 illustrates loudness matching results for each frequency and the various test times. On 2-way repeated-measures ANOVA, a significant effect was found for frequency ( $F(9,216)=18.318$ ;  $p<0.001$ ), with less intensity being necessary for high frequency tones to be perceived as being as loud as the reference frequency. No effect was found for rehabilitation time-course ( $F(3,216)=2.491$ ,  $p=0.084$ ), but a significant interaction was observed ( $F(27,216)=1.623$ ,  $p=0.032$ ). Post-hoc tests revealed that this effect was only observable at  $F_c$  and at  $F_c+1/8$  octave, with a modification in loudness perception between 1 month and 6 months post-rehabilitation (at  $F_c$ ,  $p<0.001$ ; at  $F_c+1/8$ ,  $p<0.001$ ): 6 months after the auditory rehabilitation, the intensity needed to match the reference frequency tone at 30 dBSL was clearly weaker than 1 month after the auditory rehabilitation.

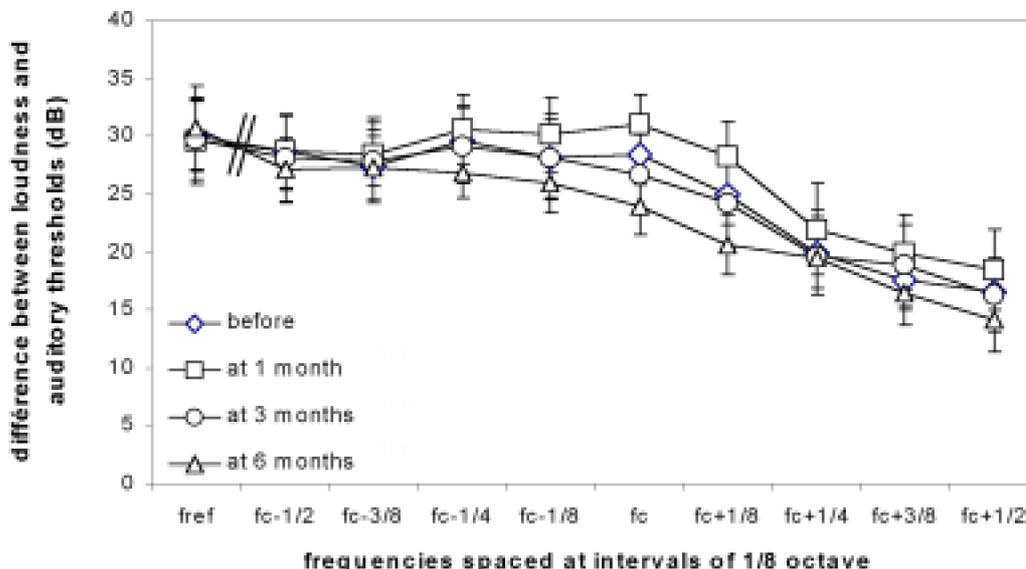


Figure 3: Mean equal-loudness contours for the 9 subjects with high-frequency hearing loss.

The loudness cues were measured at intervals of 1/8 octave around the  $F_c$ , except for  $F_{ref}$  which was measured at 1 octave before  $dF_c$  and was set at 30 dBSL.

Pearson's correlation was used to assess the relationship between the alteration in loudness perception observed between 1 and 6 months at  $F_c+1/8$  octave and the degradation in auditory threshold over the same period (Figure 4). A significant positive correlation emerged between the difference in auditory threshold between 1 month and 6 months on the one hand and the difference in loudness perception between 1 month and 6 months on the other hand ( $r= 0.837$ ,  $p=0.003$ ): i.e., the increase in loudness perception at 6 months was correlated with the degradation in auditory threshold.

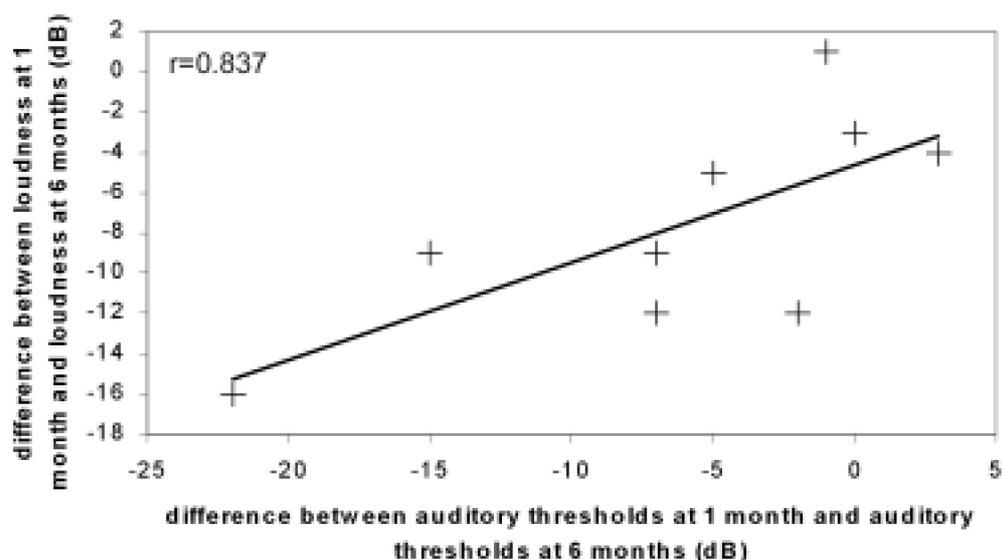


Figure 4: correlation between the alteration in auditory threshold and loudness perception at 1 month versus 6 months after auditory rehabilitation at  $Fc+1/8$  octave. Each cross represents one of the nine subjects.

## Discussion

The present study measured the alteration in perceptual performance before and during the six months following initial hearing-aid fitting in nine subjects with steeply sloping high-frequency hearing loss. The results focused on the frequency with the best discrimination limen around the hearing-loss cut-off frequency and revealed some modifications in auditory threshold, loudness perception and frequency discrimination around this frequency. While the first two parameters may be explained in terms of peripheral mechanisms such as presbycusis, the last one could reflect a central plasticity and will be discussed separately.

### Alteration in auditory threshold and loudness scaling measurements during the 6 first months of auditory rehabilitation.

In addition to the significant effect of frequency, which simply means that subjects had better auditory thresholds for low frequencies than for high, a significant degradation in auditory threshold was observed in our subjects during their auditory rehabilitation at  $Fc+1/4$  and  $Fc+1/8$  octave. Obviously, this may have been induced not by the auditory rehabilitation but rather by presbycusis, a natural progressive degradation of the inner hair cells due to aging. The hair cells encoding frequencies around the cut-off frequency appear to lie at the border between the damaged and undamaged hair cells, and are the most sensitive to aging. This loss of hearing may appear to be unduly rapid; but closer investigation revealed that in fact just two patients accounted for most of this statistical impairment (subjects J.R and M.M.).

A significant effect of frequency was also observed in the loudness scaling

measurements, reflecting a loudness recruitment phenomenon, as observed in most presbycusis subjects (Fowler, 1936; Steinberg and Garner, 1937). Loudness recruitment is linked to the reduced dynamic range of hearing in SNHL subjects: they may be able to hear loud sounds in the same way as normal-hearing listeners, but if these loud sounds are made even louder they become uncomfortable to listen to.

Furthermore, the alteration in loudness perception at  $F_c$  and  $F_c+1/8$  octave during auditory rehabilitation is almost certainly linked to loudness recruitment. The significant correlation between change in auditory threshold and change in loudness showed that the greater the degradation in the subject's auditory thresholds during rehabilitation, the more strongly loudness decreased. At  $F_c+1/8$  octave, the dynamic range of hearing gradually reduced over these six months of testing and the recruitment phenomenon got correspondingly stronger.

### **Effects of auditory rehabilitation on DLF performance.**

The experimental design used in the present study was the same as McDermott et al.'s (1998) and Thai Van et al.'s (2003). These studies revealed that DLFs measured near the hearing-loss cut-off frequency in subjects with steeply sloping hearing loss are locally improved, suggesting a central reorganization induced by the hearing loss. Our study is in agreement with these results. DLF scores were significantly better at the initial best frequency (bDLF) than at  $bDLF+1/8$  octave. Furthermore, following auditory rehabilitation, an alteration in DLF scores was observed at the bDLF of each subject, whereas no significant difference was found at any other frequencies. At bDLF, the DLFs that were found to be smallest before rehabilitation were somewhat normalized with respect to other frequencies one month and three months after fitting. The fact that no significant difference could be observed between 'before' and '6 months after the rehabilitation' may perhaps be explained by a new phase of plasticity but more probably by procedural or task learning: i.e., subjects progressively improved their DLF performance by doing the test at every frequency including the bDLF. Moreover, these results can certainly not be imputed to an 'acclimatization effect' (cognitive changes linked to the hearing-aid fitting) since they were observable only at one single frequency (bDLF) and not at neighbouring frequencies.

During rehabilitation, no change in hearing threshold or loudness perception was observed for the frequencies centred on the bDLF; consequently these two parameters presumably did not influence the change in DLF.

### **Is this a case of central plasticity?**

The relationship between frequency discrimination ability and auditory map organization in the primary cortex has already been demonstrated in animal studies (Recanzone et al., 1993). Consequently, one could reasonably hypothesize that the improvement in DLFs at the cut-off frequency of a steeply sloping hearing loss reflects an overrepresentation of the lesion-edge frequency.

Furthermore, Thai Van et al. (2003) demonstrated that this improvement in DLF could not be explained by peripheral mechanisms such as the presence of otoacoustic

---

emissions or the use of loudness cues to perform the frequency discrimination task. These authors also found dead cochlear regions in the vicinity of the cut-off frequency of all subjects, which is consistent with the hypothesis that auditory input deprivation at certain cochlear sites is necessary for any cortical reorganization to be observed (Rajan and Irvine, 1998). Consequently, they concluded that the DLF enhancement may reflect central plasticity and neural rearrangement.

### **What central effect of auditory rehabilitation around the bDLF, then, is conceivable?**

In our high-frequency sensorineural hearing-loss subjects, the basal part of the cochlea was damaged and consequently unresponsive to high-frequency tones. Thus, before the auditory rehabilitation, the neurons initially encoding this part of the cochlea were already reorganized, in that they were encoding the frequency at the edge of the damaged area. The resulting tonotopic map in the auditory cortex would have an enlarged representation of the lesion-edge frequency. The amplification brought about by the hearing aid meant that some acoustic information was again arriving in the high-frequency region of the cochlea. Thus, the neurons initially encoding these frequencies could get back to their initial function. The tonotopic map in the auditory cortex could thus come to have the same representation as in normal-hearing subjects.

One important feature concerns the time course of recovery: how much time is necessary for such secondary plasticity to be observed? Since the DLF thresholds were normalized for each frequency around the bDLF one month after auditory rehabilitation, it may be hypothesized that the reorganization had already occurred by then, and that the overrepresentation observed at the cut-off frequency was no longer present. This main rehabilitation effect could be observed up to three months post-rehabilitation. The findings at six months may reflect another mechanism of plasticity.

This plasticity may appear to be rather fast, but that is consistent with other studies and other sensory modalities. Indeed, in the somesthetic modality, Giraux et al. (2001) used fMRI to show that, in a double hand-graft patient, only two months were necessary for normal activation of the hands by the sensorimotor cortex to be observed, suggesting that the reorganization induced by the amputation was already reversed by then.

Consequently, if our perceptual changes reflect cortical sensory plasticity, it seems that the first three months of sensory rehabilitation are crucial in the reorganization of sensory pathways.

### **Mechanisms underlying this plasticity.**

In each sensory modality, receptor organ damage leads to an unmasking of normally silent inputs in the corresponding primary cortex. This probably causes loss of inhibition in the deprived sensory cortex and a modification in its organization (see, for example, Garraghty et al., 1991; Hendry and Jones, 1986). In the present study, a loss of inhibition may have occurred at the border between the damaged and undamaged areas, resulting in cortical over-representation at the cut-off frequency. However, Rajan (1998) demonstrated in animals that, even if such decreased inhibition does occur in case of

steeply sloping high-frequency hearing loss, it is not accompanied by any cortical tonotopic map reorganization. Loss of inhibitory input may not be the only cause of plasticity. A second mechanism, such as axonal sprouting, may be involved in this plasticity.

Thus, although the perceptual changes in DLF performance induced by hearing-aid fitting may well reflect a central reorganization, the mechanisms of this plasticity remains unclear, since not all the parameters at work in such reorganization are yet known. Nevertheless it may be hypothesized that the process involves new masking of silent input responsible for inhibition in the primary auditory cortex.

## **References**

---

- Fowler F.P. (1936) A method for the early detection of otosclerosis. *Arch. Otolaryngol.* 24:731-41.
- Garraghty P.E., Kaas J.H., (1991). Functional reorganization in adult monkey thalamus after peripheral nerve injury. *Neuroreport* 2:747-750.
- Gatehouse S. (1989) Apparent auditory deprivation effects of late onset: the role of presentation level. *J. Acoust. Soc. Am.* 86(6):2103-6.
- Giroux P., Sirigu A., Schneider F., Dubernard J.M. (2001) Cortical reorganization in motor cortex after graft of both hands. *Nat. Neurosci.* 4(7):691-2.
- Hendry S.H., Jones E.G. (1986) Reduction in number of immunostained GABAergic neurones in deprived-eye dominance columns of monkey area 17. *Nature.* 320(6064):750-3.
- McDermott H.J., Lech M., Kornblum M.S., Irvine D.R. (1998) Loudness perception and frequency discrimination in subjects with steeply sloping hearing loss: possible correlates of neural plasticity. *J. Acoust. Soc. Am.* 104(4):2314-25.
- Merzenich M.M., Kaas J.H., Wall J.T., Sur M., Nelson R.J., Felleman D.J. (1983) 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(3):639-65.
- Philibert B., Collet L., Vesson J.F., Veuillet E. (2002) Intensity-related performances are modified by long-term hearing aid use: a functional plasticity? *Hear. Res.* 165(1-2):142-51.
- Rajan R. (1998) Receptor organ damage causes loss of cortical surround inhibition without topographic map plasticity. *Nat Neurosci.* 1(2):138-43.
- 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. *J. Comp. Neurol.* 338(1):17-49.
- Rajan R, Irvine DR.F. (1998) Neuronal responses across cortical field A1 in plasticity induced by peripheral auditory organ damage. *Audiol. Neurootol.* 3(2-3):123-44.
- Recanzone G.H., Schreiner C.E., Merzenich M.M. (1993) Plasticity in the frequency representation of primary auditory cortex following discrimination training in adult owl monkeys. *J. Neurosci.* 13(1):87-103.

- Robertson D., Irvine D.R. (1989) Plasticity of frequency organization in auditory cortex of guinea pigs with partial unilateral deafness. *J. Comp. Neurol.* 282(3):456-71.
- Roricht S., Meyer B.U., Niehaus L., Brandt S.A. (1999) Long-term reorganization of motor cortex outputs after arm amputation. *Neurology.* 53(1):106-11.
- Steinberg J.C., Gardner M.B. (1937) The dependency of hearing impairment on sound intensity. *J. Acoust. Soc. Am.* 9:11-23.
- Thai-Van H., Micheyl C., Norena A., Collet L. (2002) Local improvement in auditory frequency discrimination is associated with hearing-loss slope in subjects with cochlear damage. *Brain.* 125(Pt 3):524-37.
- Thai-Van H., Micheyl C., Moore B.C., Collet L. (2003) Enhanced frequency discrimination near the hearing loss cut-off: a consequence of central auditory plasticity induced by cochlear damage? *Brain.* 126(Pt 10):2235-45.
- Wall J.T., Felleman D.J., Kaas J.H. (1983) Recovery of normal topography in the somatosensory cortex of monkeys after nerve crush and regeneration. *Science.* 221(4612):771-3.

## Etude n°3

“Influence of auditory rehabilitation on reaction time performance in steeply sloping hearing loss”

D. Gabriel, E.Veuillet, C. Bonnet, J.F. Vesson, L.Collet

Soumis

Dans cette troisième étude, les conséquences du phénomène de réorganisation corticale ont été étudiées. Chez l'animal, la sur-représentation de la dernière fréquence saine peut avoir une influence sur la perception des sons présentés à cette fréquence. La saillance de ces sons est en effet modifiée et le comportement des animaux est lui aussi altéré (Willott et al., 1994). Mais si les études conduites chez l'animal ont montré une modification du réflexe de sursaut, quelles pourraient être les conséquences chez l'humain ? Notre étude s'est intéressée aux temps de réaction. Le mécanisme de réponse d'une tâche de temps de réaction simple implique une série complexe de processus à la fois périphériques, corticaux, moteurs... qui pourraient éventuellement subir l'influence du phénomène cortical de réorganisation. De même, nous nous sommes interrogés si ces éventuelles conséquences pouvaient être inversées par une réhabilitation auditive. Afin de vérifier cette hypothèse, 6 patients cochleo-lésés, 5 candidats à un appareillage auditif et un témoin, ont été testés. Des tests de discrimination de fréquence ont été effectués afin de déterminer la fréquence qui serait sur-représentée au niveau cortical. Ensuite, une tâche de temps de réaction simple a été réalisée à ces fréquences. Ces mesures ont été effectuées avant puis 3 mois après appareillage auditif (à trois mois après le premier test pour le sujet témoin).

Nos résultats montrent qu'à 3 mois après appareillage, les temps de réaction ont été modifiés chez tous les sujets pour toutes les fréquences. Cela reflèterait plus une énorme

variabilité intra et inter-individuelle qu'un effet de l'appareillage puisque les temps de réaction ont été augmentés ou réduits. De même, aussi bien avant qu'après appareillage les performances de temps de réaction ne sont pas modifiées aux fréquences où les performances de discrimination fréquentielle sont améliorées. Le processus de temps de réaction ne nécessite certainement qu'une faible participation du cortex auditif et donc les phénomènes de sur-représentation seraient certainement peut impliqués. Toutefois, à la suite de l'appareillage auditif une corrélation est apparue entre les performances de discrimination fréquentielle et les tâches de temps de réaction. La signification de l'apparition de cette corrélation reste à déterminer.

**Influence of auditory rehabilitation on reaction time performance in steeply sloping hearing loss**

GABRIEL D.<sup>a</sup>, VEUILLET E.<sup>a</sup>, BONNET C.<sup>b</sup>, VESSON J.F.<sup>a</sup>, COLLET L.<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Unité CNRS UMR 5020, Laboratoire "Neurosciences et Systèmes Sensoriels", CNRS GDR 2213 "Prothèses auditives", Université Claude Bernard Lyon I, 50 av. Tony Garnier, 69366 Lyon, Cedex 07, France.

<sup>b</sup> Laboratoire des Systèmes Biomécaniques et Cognitifs, Université Louis Pasteur, IMFS UMR 7507 du CNRS, Strasbourg, France

## **Abstract**

---

The aim of the present study was to investigate the reaction time (RT) performance of subjects with steeply sloping sensorineural hearing loss. This kind of hearing loss has the particularity of inducing a reorganisation of the primary auditory cortex (Dietrich et al., 2001). We investigated whether this cortical plasticity might affect RT. The effect of auditory rehabilitation on reaction time was also studied.

5 subjects undergoing auditory rehabilitation were tested before and three months after their hearing-aid fitting. Changes in discrimination-limen-for-frequency (DLF) and in RT were studied at the frequency with the best DLF for each subject individually (bDLF).

The results demonstrated that RT was unmodified by the local improvement in frequency discrimination. Thus, RT must be controlled by exogenous parameters, masking any potential effect of the cortical reorganisation. However, a significant linear relationship was found between RT and frequency discrimination performance at three months post-rehabilitation.

## **Introduction**

---

In the auditory modality, there is growing evidence of cortical plasticity induced not only by profound unilateral deafness, but also by partial sensorineural hearing loss. In the latter case, a severe lesion of the basal turn of the cochlea, where high-frequency tones are encoded, may induce a reorganisation of the primary auditory cortex (Rajan et al., 1993). The cortical area which initially encoded high-frequency tones becomes responsive to tones at the edge of the hearing loss. The lesion-edge frequency is thus over-represented

---

in the auditory cortex. This phenomenon has been observed in many animal species (e.g., in cats: Rajan et al., 1993; in guinea pigs: Robertson and Irvine, 1989; in monkeys: Schwaber et al., 1993). In humans, there is also proof of cortical reorganisation in subjects with severe sensorineural hearing loss: at the cut-off frequency ( $F_c$ ) of their hearing loss: the amplitude of N1m (a prominent wave reflecting primary auditory cortex activity) is higher there than at lower frequencies (Dietrich et al., 2001). This cortical over-representation may also affect some perceptual abilities. Around the cut-off frequency of a hearing loss, the ability to discriminate frequencies is improved (McDermott et al., 1998; Thai Van et al., 2002). Since no peripheral factors, such as the presence of otoacoustic emissions or the use of loudness clues, have been able to explain this improvement, a central origin is clearly indicated (Thai Van et al., 2003). Such plasticity also has consequences on behaviour. Willott et al. (1994), using a startle modification paradigm in mice, demonstrated an enhanced capacity to modify startle reflex when the animals where hearing tones presented at hearing-loss edge frequencies. This suggests that the salience of tones was perceived differently at these frequencies. The present study investigated whether the cortical reorganisation could also affect reaction time.

Reaction Time (RT) has long been used as a sensory measure. Piéron showed that Simple Reaction Time decreases as a power function of stimulus intensity in various sensory modalities. Extensive data confirming Piéron's law were provided by Chocholle (1940) for pure tones. In fact, Piéron's law contains two meaningful parameters, which reflect the effects of two types of factor. The first is sensitivity, which varies with tone frequency in parallel with auditory threshold. Thus, RT will basically be longer in the frequency range concerned by hearing impairment (see review in Scharf, 1978) – although, when tones at different frequencies have the same perceived loudness level, the RTs are identical (Chocholle, 1940; Pfungst et al., 1975; Seitz and Rakerd, 1997). The other parameter is an asymptotic time-constant related to task complexity, to the subject's 'willingness to respond', and more generally to response criterion factors (Bonnet & Dresch, 2001; Link, 1992). For example, Gatehouse and Gordon (1990) demonstrated a decrease in RT for speech stimuli in hearing-aided subjects; this was attributed by the authors to easier perceptual processing rather than to any increase in loudness. One question is what level of processing is mainly involved in these two parameters. The second of the two is clearly related to central processing of the decisional aspects of the task (Bonnet & Dresch, 2001; Link, 1992). The answer is less straightforward concerning the "sensitivity" factor: does it rely on receptor-level or more central processing? As stated above, there are reasons to believe that the enhanced discrimination around the hearing-loss cut-off frequency has a central origin. An absence of any specific effect of this frequency on RT would argue in favour of a peripheral origin for the variation in RT observed with intensity.

Consequently, the overall goal of this study was to investigate whether RT is influenced by the local frequency discrimination improvement situated around the cut-off frequency of steeply sloping hearing loss. Simple RT paradigms were used to test the hypothesis that RT would not be shortened at the frequency at which frequency discrimination performances were the best (bDLF) if they had a peripheral origin. If an alteration in RT was observed at the bDLF, this would indicate that central reorganisation can modify the behaviour of steeply-sloping hearing-impaired listeners. The

consequences of auditory rehabilitation on RT performance were also investigated, first in general, and then specifically at the bDLF.

## Material and methods

The six subjects, 5 male and 1 female, who participated in this experiment were aged between 46 and 68 years old. All had high-frequency cochlear hearing loss. Informed consent was obtained from the participants prior to the study, which was approved by an ethics committee in Lyon (France). All subjects were initially applicants for HA fitting and were tested first before and then 3 months after their auditory rehabilitation began. 3 subjects had binaural and 2 monaural hearing-aid (HA) fitting. The last subject gave back his hearing aids during the first week of rehabilitation, but was also tested at three months in order to serve as control. All were tested in the ear in which the hearing-loss slope was steeper: i.e., 3 in the right ear and 3 in the left (see Tables 1 and 2). All tests were conducted without the HA.

Subject	Age (years)	Sex	Cochlear lesion	Type of hearing aid	Fc (Hz)	Reference Fc (1 octave below Fc)	bDLF
J.L.	40	M	COCHLEA	BINAURAL	2500	1500	1500 (1500 Hz)
E.F.	40	F	COCHLEA	BINAURAL	1111	707	707 (707 Hz)
M.H.	49	M	COCHLEA	BINAURAL	1111	707	707 (707 Hz)
A.D.	68	M	COCHLEA	BINAURAL	1200	750	750 (750 Hz)
B.L.	41	M	COCHLEA	MONAURAL	174	108	108 (108 Hz)
S.G.	60	M	COCHLEA	-	1200	750	750 (750 Hz)

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

Fc is the lesion-edge frequency. fref is the reference frequency, located 1 octave before Fc and not amplified by the HA. bDLF: frequency with the best frequency discrimination limens. Data for the control subject S.G. are in italics.

Stimuli were the same throughout: i.e., pure tones of 350 ms length with a 20 ms rise/fall time, generated via a Roland UA3 soundcard with a 44.1 kHz sampling rate. Tones were delivered monaurally via Sennheiser HD 265 linear headphones. Subjects were tested during 1 day and a half (approximately 10 hours) in each session, in a soundproof room.

The experiment comprised four assessments:

- absolute threshold, 1.
- loudness matching, 2.
- frequency discrimination, and 3.
- reaction time. 4.

The first three steps were carried out as in Thai Van et al.'s (2003) study. The experimental procedure was the same before rehabilitation and at three months.

	Aided Gain				
	250	500	1000	2000	4000
F.P.	0	0	7	0	37
D.P.	0	10	5	25	40
Y.M.	0	0	5	25	0
A.D.	0	0	5	10	0
C.V.	0	0	3	10	10

Table 2: Aided gains with HA at various frequencies at the end of the period of HA adjustment.

Absolute hearing threshold: Each subject's absolute hearing threshold was measured, in order to target the hearing-loss slope precisely. Thresholds were measured at between 250 and 8,000 Hz, first by octaves and then down to 1/8 octave around the hearing loss. These measurements enabled the audiogram edge of the hearing loss, or cut-off frequency (Fc), to be located. Fc was defined as the test frequency that corresponded to the audiogram edge and as the highest with a hearing threshold not more than 5 dB above that of the best hearing frequency. Once the Fc was precisely located, the hearing thresholds of 9 neighbouring frequencies were determined: eight spaced at intervals of 1/8 octave around the Fc and one located 1 octave below Fc (the reference frequency).

The absolute threshold paradigm was the same as that of Thai Van et al. (2003): a one-interval, yes/no procedure in which the subject's task was to signal when he or she perceived a tone. The stimulus level was initially set at 50 dBHL, and was increased after a 'no' response and decreased after a 'yes' response (one-down, one-up adaptive tracking rule). The stimulus level varied by 6dB steps until the fourth reversal, and by 2 dB steps thereafter. After a total of eight reversals, the procedure stopped and the absolute threshold as measured was the arithmetic mean of the levels of the last four reversals. Each frequency was tested in random order and the final absolute threshold was the average of two measurements.

Loudness matching procedure: The loudness matching procedure used a two-down, two-up tracking rule. Two tones were presented successively with a 300 ms silence in between. One of the tones was the reference and was fixed at 30 dBSL and the other was the comparison frequency, of variable level. The reference was the frequency located one octave below Fc, whereas the comparison frequency was one of the 9 frequencies neighbouring the Fc. The order of presentation of the two tones was randomised, each tone having an equal probability of being presented first. The subject had to indicate in which interval the tone was louder. The level of the comparison tone was decreased when the subject judged it louder than the reference tone 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 2 dB steps thereafter. The arithmetic mean of the levels at the last four reversals was computed. The various frequencies were tested in random order.

Frequency discrimination procedure: DLFs for pure tones were then measured, using all of the frequencies around the Fc used for the loudness-scaling task except the highest.

In order to prevent subjects exploiting any residual loudness differences as the frequency changed in the DLF procedure, the level of each stimulus was varied by a random value selected from a uniform distribution ranging between -6 and +6 dB around the loudness-matching value. The DLFs were measured using a three-interval, two-alternative forced-choice procedure with a two-down, one-up decision rule. On each trial, two of three successive observation intervals contained pure tones at a reference frequency; the remaining interval, which had a 50% chance of coming second and a 50% chance of coming third, contained a pure tone of a frequency that was variable but always higher than the reference frequency. The intervals were separated by 300 ms silent gaps. The subject's task was to identify the interval that contained the highest tone. The difference between the reference and the variable frequency was initially set at 20%. After two consecutive correct responses, the difference in frequency was decreased, and 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 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.

**Reaction time:** The present study employed simple reaction time measurements: i.e. subjects had to press a button as quickly as possible when they heard a tone. Subjects were tested on the reference frequency and on six frequencies surrounding the hearing-loss cut-off frequency and the best discrimination limen for frequency. For each frequency, measurement was repeated 200 times; consequently, the total number of recorded RTs was 1,400 per subject. The tone level was set at 30 dB in the loudness matching procedure. A recording box was specially designed in the laboratory in order to measure reaction time as accurately as possible.

The reaction time measurement procedure was as follows: on each trial, a dim red 50 ms flash indicated the occurrence of a stimulus. This was followed by an interval of between 600 and 1,000 ms. A monaural tone of pseudorandomly varying frequency was then presented. As soon as the subject pressed the button response, a new trial was set off. If no response was made after 1 second, the trial was automatically terminated. The inter-trial interval was between 100 ms and 1,000 ms. Every 35 trials, there was a pause to allow the subject to rest. Analysis was performed on RTs lasting more than 100 ms and less than 800 ms. 3.4 % of the data were eliminated on this criterion.

**Statistical analysis:** Interaction between the influence of the auditory rehabilitation (before and 3 months after) and the various frequencies tested was analysed by 2-way repeated measures ANOVA. With reaction time as dependent variable, four frequencies around  $F_c$  ( $f_{ref}$ ,  $F_c - 1/8$  octave,  $F_c$ ,  $F_c + 1/8$  octave) and four around the bDLF ( $f_{ref}$ , bDLF - 1/8 octave, bDLF, bDLF + 1/8 octave) were tested. With auditory threshold and with loudness perception as dependent variables, ten frequencies around  $F_c$  were tested ( $f_{ref}$  and 9 frequencies from  $F_c - 1/2$  to  $F_c + 1/2$  octave). Results were regarded as statistically significant when  $p < 0.05$ . Post-hoc comparisons were made by Tukey test.

The control subject (S.G.) was excluded from all statistical analysis on means. His performances were studied individually for the analysis of RT measurements at  $F_c$  and at

bDLF and for the linear regression measurements.

## Results

### Analysis of reaction time at Fc.

A repeated-measures ANOVA on RT was first performed, with frequency relative to Fc (Fref, Fc-1/8, Fc and Fc+1/8) and rehabilitation time-course as within-subject factors. No significant difference was found across frequencies ( $F(3,7978)=1.230$ ,  $p=0.30$ ). However, RTs were significantly shorter 3 months after HA fitting ( $F(1,7978)=22.409$ ,  $p<10^{-4}$ ) (Figure 1). No significant interaction was found between these two factors ( $F(3,7978)=0.491$ ,  $p=0.69$ ).

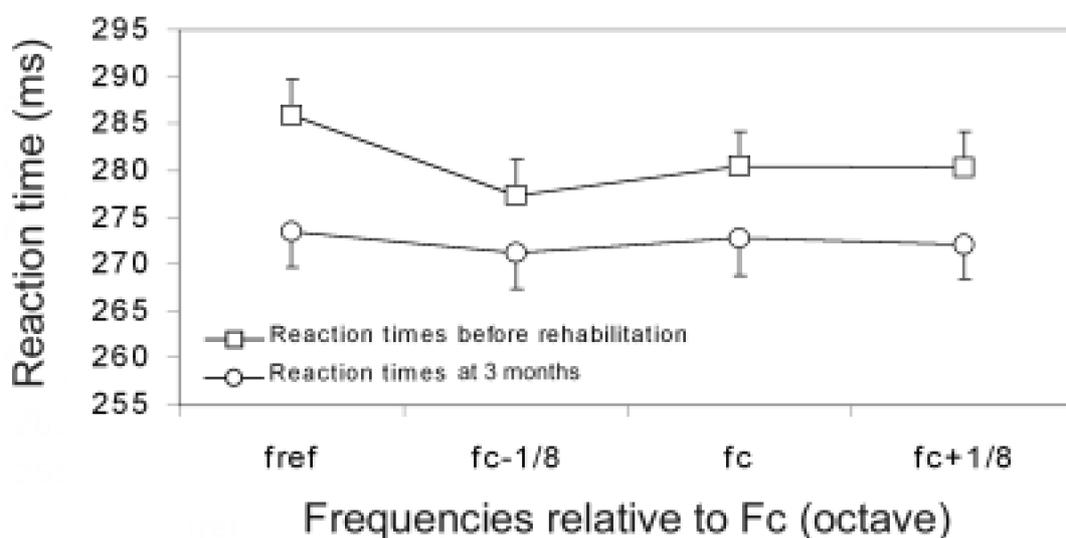


Figure 1: Mean RT recorded around Fc (Fc-1/8; Fc; Fc+1/8) before and three months after auditory rehabilitation for the 5 subjects with a hearing aid.

fref is the reference frequency and was located one octave before Fc. Around Fc, RTs were significantly shorter at 3 months post-rehabilitation. Error bars represent standard errors.

As each frequency was tested about 200 times in each subject, a two-factor ANOVA (rehabilitation time-course and frequency relative to Fc) was also performed individually. In every subject, reaction times were significantly different after auditory rehabilitation (subject F.P.:  $F(1,1543)=16.99$ ,  $p<10^{-4}$ ; subject D.P.:  $F(1,1603)=12.17$ ,  $p<10^{-3}$ ; subject Y.M.:  $F(1,1547)=59.2$ ,  $p<10^{-4}$ ; subject A.D.:  $F(1,1638)=32.39$ ,  $p<10^{-4}$ ; subject C.V.:  $F(1,1619)=49.40$ ,  $p<10^{-4}$ ). However, no frequency effect or interaction was observed. In subjects F.P., Y.M. and C.V., RTs were shorter at 3 months post-rehabilitation, whereas they were longer in subjects D.P. and A.D (Figure 2). In the control subject S.G., RTs were significantly shorter at three months post-rehabilitation ( $F(1,1597)=15.83$ ,  $p<10^{-4}$ ).

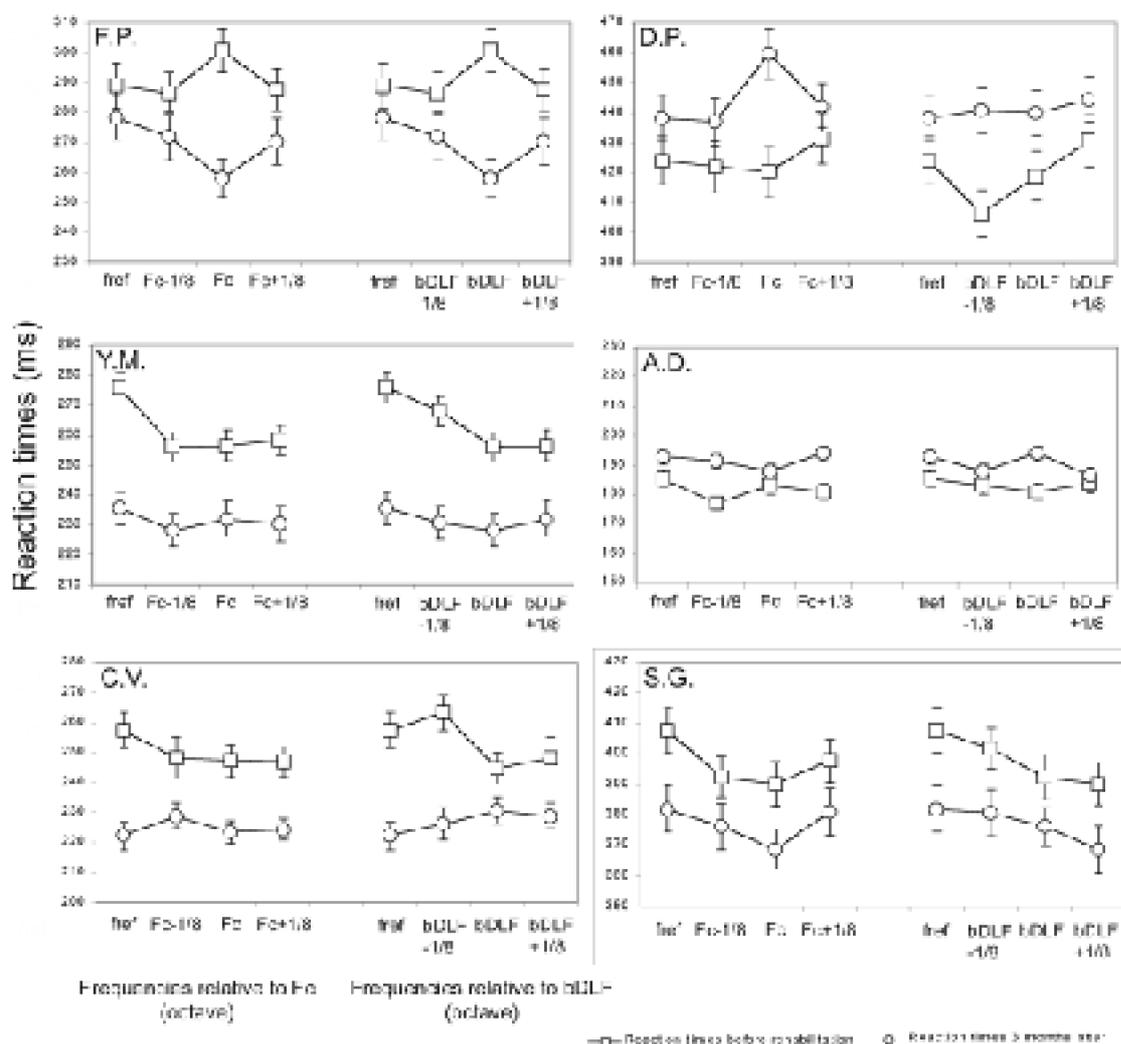


Figure 2: Alteration in reaction time around Fc (Fc-1/8; Fc; Fc+1/8) and bDLF (bDLF-1/8; bDLF; bDLF+1/8) before and three months after auditory rehabilitation in each subject.

Note that in every subject, RTs were different before and 3 months after rehabilitation: they improved in subjects F.P., Y.M. and C.V. and lengthened in subjects D.P. and A.D. Bottom right: RTs for the control subject S.G..

### Analysis of reaction time at bDLF.

Before the auditory rehabilitation of each subject began, a local enhancement of frequency discrimination could be observed around the hearing-loss cut-off frequency. This local improvement was named bDLF and was also studied at three months post-rehabilitation (Figure 3).

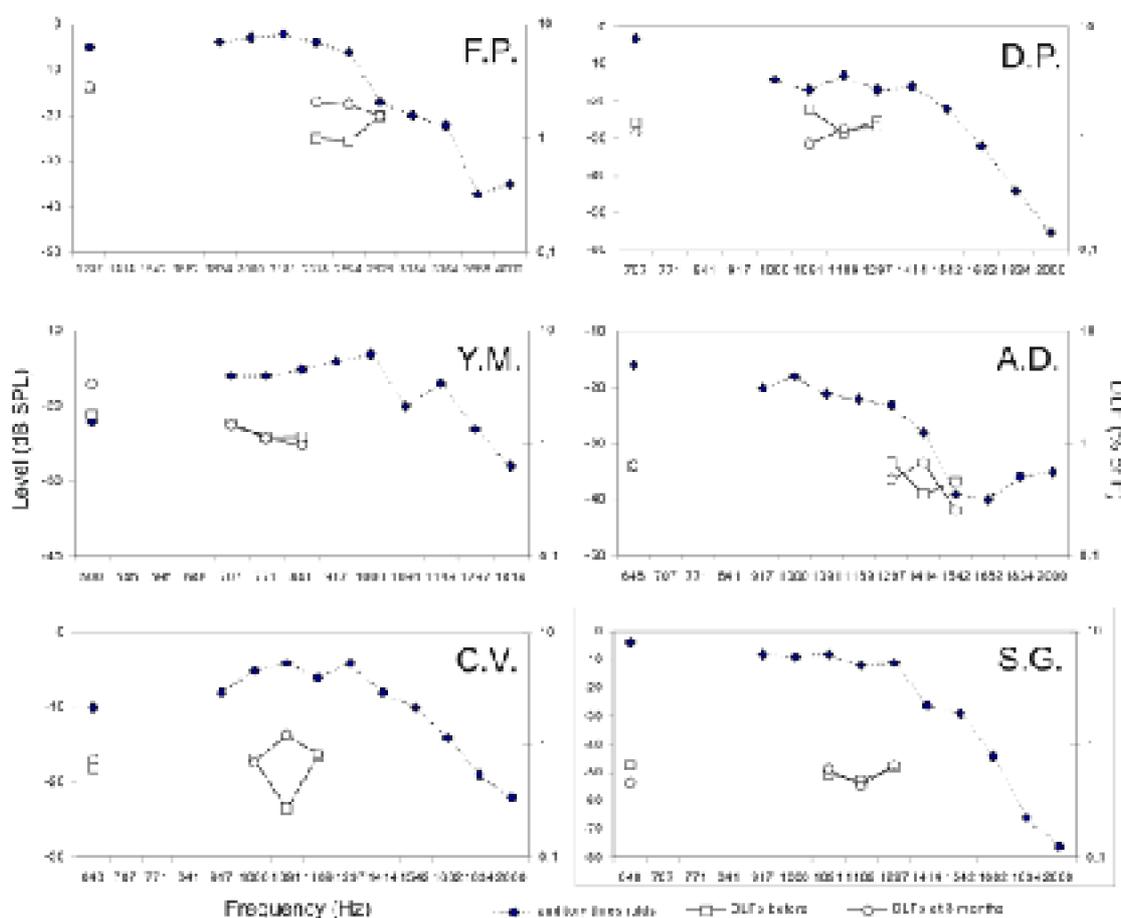


Figure 3: Alteration in DLF in each subject. bDLF is located in the vicinity of the cut-off frequency of the hearing loss.

Four DLF frequencies are represented: the reference frequency  $f_{ref}$ , bDLF-1/8 octave, bDLF, and fbDLF +1/8 octave. DLF performance at bDLF decreased in subjects F.P., D.P., A.D. and C.V. three months after the auditory rehabilitation and was unchanged in subject Y.M.. DLFs are plotted on a log scale as a percentage of the frequency tested. Bottom right: alteration in DLF for the control subject S.G.

A two-way repeated-measures ANOVA on RT before and three months after rehabilitation was performed at frequencies surrounding bDLF (bDLF, bDLF-1/8 octave, bDLF and bDL+1/8 octave). No differences in RT were observed with frequency ( $F(3,7971)=1.053$ ,  $p=0.37$ ). However, RTs were significantly shorter after the auditory rehabilitation ( $F(1,7971)=28.606$ ,  $p<10^{-4}$ ) (Figure 4). No significant interaction between the frequencies and the auditory rehabilitation was found ( $F(1,7971)=0.197$ ,  $p=0.90$ ).

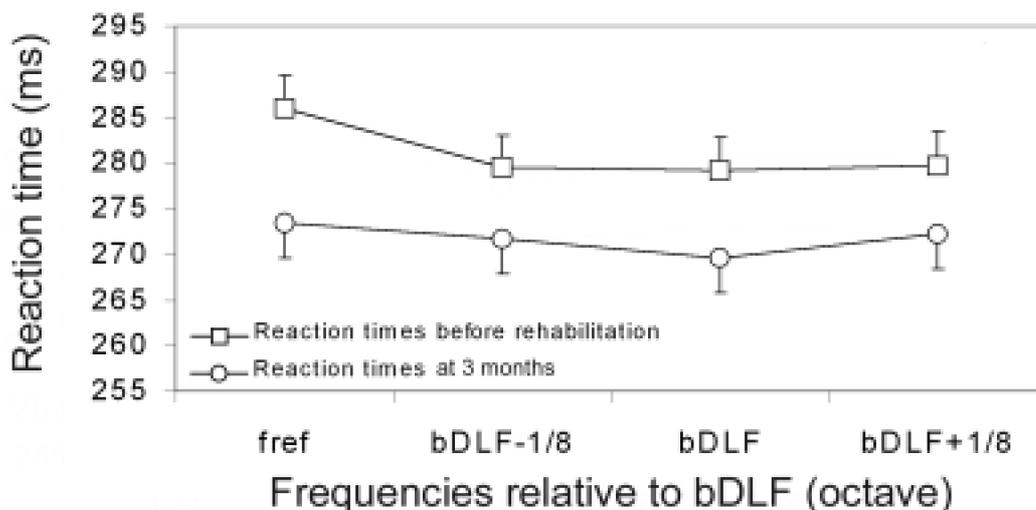


Figure 4: Mean RT recorded around bDLF (bDLF-1/8; bDLF; bDLF+1/8) before and three months after auditory rehabilitation for the 5 subjects with a hearing aid.

fref is the reference frequency and was located one octave before Fc. Around bDLF, reaction times were significantly shorter at 3 months post-rehabilitation. Error bars represent standard errors.

In each subject, a two-factor ANOVA (rehabilitation and frequency relative to bDLF) was performed. Significant differences in RT before and after rehabilitation were found in each subject (subject F.P.:  $F(1,1543)=16.99$ ,  $p<10^{-4}$ ; subject D.P.:  $F(1,1603)=12.17$ ,  $p<10^{-3}$ ; subject Y.M.:  $F(1,1547)=59.2$ ,  $p<10^{-4}$ ; subject A.D.:  $F(1,1638)=32.39$ ,  $p<10^{-4}$ ; subject C.V.:  $F(1,1619)=49.40$ ,  $p<10^{-4}$ ). In subjects D.P. and A.D., RTs were longer at 3 months post-rehabilitation, whereas they were shorter in subjects F.P., Y.M. and C.V.. In the control subject S.G., RT was significantly shorter at three months post-rehabilitation ( $F(1,1599)=17.01$ ,  $p<10^{-4}$ ). No frequency effect or interaction was found (Figure 2).

### Linear regression between RT and DLF measurements.

In order to assess the relationship between RT and DLF performance, a linear regression adjustment was performed on each subject. Before auditory rehabilitation, the linear regression model did not fit accurately for any of our subjects (subject F.P.:  $F(1,5)=1.672$ ,  $p=0.253$ ; subject D.P.:  $F(1,5)=0.098$ ,  $p=0.767$ ; subject Y.M. :  $F(1,5)=1.104$ ,  $p=0.341$ ; subject A.D.:  $F(1,5)=0.066$ ,  $p=0.808$ ; subject C.V.:  $F(1,5)=2.515$ ,  $p=0.174$ ). However, three months after HA fitting, the linear relationship between RT and DLF performance improved in four subjects ( significantly in two subjects and as a tendency in one ) ; one other remained stable (subject F.P.:  $F(1,5)=1.437$ ,  $p=0.284$ ; subject D.P.:  $F(1,5)=8.756$ ,  $p=0.032$ ; subject Y.M.:  $F(1,5)=3.05$ ,  $p=0.141$ ; subject A.D.:  $F(1,5)=6.447$ ,  $p=0.052$ ; subject C.V.:  $F(1,5)=11.926$ ,  $p=0.018$ ). Figure 5 shows the change in linear adjustment in subject D.P.. In the control subject S.G., there was no linear relationship on the first test ( $F(1,5)=0.118$ ,  $p=0.745$ ) and no real improvement 3 months later ( $F(1,5)=0.389$ ,  $p=0.560$ ).

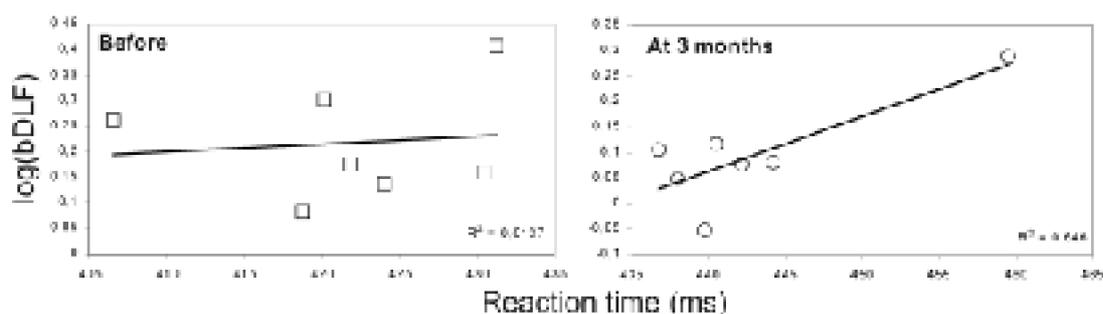


Figure 5: Linear adjustment between the logarithm of DLF values and reaction time in subject D.P..

Left, linear adjustment before HA fitting. Right, linear adjustment at three months post-rehabilitation. R2 is the square of the correlation coefficient.

### Change in auditory threshold and loudness perception between before and three months after auditory rehabilitation.

To determine whether or not auditory thresholds were modified in the three months between the first and the second test, a 2-way repeated measures ANOVA (on frequency and rehabilitation time-course) was performed. A significant effect was found for frequency ( $F(9,36)=8.738$ ,  $p<0.001$ ), with higher auditory thresholds at higher frequencies, whereas no overall effect was found for rehabilitation time-course ( $F(1,36)=1.504$ ,  $p=0.287$ ). The interaction between the two factors was not significant ( $F(9,36)=0.710$ ,  $p=0.696$ ).

The same statistical analysis was performed on the loudness-matching results. Once again there was a significant effect for frequency ( $F(9,36)=3.662$ ,  $p=0.002$ ): a lower intensity was necessary for high frequency tones to be perceived as being as loud as the reference frequency. No effect of rehabilitation time-course ( $F(1,36)=1.939$ ,  $p=0.236$ ) or interaction between the two factors ( $F(9,36)=0.906$ ,  $p=0.531$ ) were found.

### Change in auditory threshold and loudness perception according to bDLF.

To compare the change in auditory threshold and perceived loudness scaling at the bDLF, a two-way repeated measures ANOVA was performed at the reference frequency and frequencies surrounding bDLF (Fref, bDLF-1/8 octave, bDLF and bDL+1/8 octave), comparing results before and three months after rehabilitation. No significant change in loudness perception was found after rehabilitation ( $F(1,12)=3.267$ ,  $p=0.145$ ). Loudness perception was not significantly different between specific frequencies ( $F(3,12)=2.154$ ,  $p=0.147$ ). Nor was there any interaction between frequency and rehabilitation time-course ( $F(3,12)=2.243$ ,  $p=0.136$ ). No significant effect on hearing threshold was found for auditory rehabilitation time-course ( $F(1,12)=0.904$ ,  $p=0.396$ ), but an effect was found for frequency ( $F(3,12)=5.470$ ,  $p=0.013$ ), post-hoc Tukey tests revealing that the auditory threshold difference was significant between fref and bDLF+1/8 octave ( $p=0.008$ ). No significant interaction was found ( $F(3,12)=1.289$ ,  $p=0.323$ ).

## Discussion

### **Change in auditory threshold and loudness perception at Fc and bDLF after three months of auditory rehabilitation.**

The significant effect of frequency on auditory threshold observed here simply reflects the audiograms of these subjects, whose hearing thresholds were better on low than on high frequencies. The frequency effect on bDLF doubtless derives from the same phenomenon: subjects' auditory thresholds were better at the lowest frequency (fref) than at the highest (bDLF+1/8).

A significant effect of frequency was also observed in the loudness-scaling measurements. Less intensity was necessary for high frequency tones to be perceived as being as loud as the reference frequency. This observation is also reported in presbycusis subjects, and may be explained by a loudness recruitment phenomenon (Fowler, 1936; Steinberg and Garner, 1937) whereby sensorineural hearing-impaired subjects are able to hear loud sounds in the same way as normal-hearing listeners, but sounds that are even louder become uncomfortable to listen to, since the dynamic range of hearing is reduced.

No significant difference with auditory rehabilitation time-course was found for auditory thresholds or for loudness perception: i.e., the auditory abilities of the subjects did not vary between the two parts of the experiment.

### **RT at bDLF.**

The interest of using reaction time measurements was two-fold. Firstly, it enabled the possible behavioural consequences of a local improvement in DLF to be further investigated. This improvement is thought to be linked to both cortical (Robertson and Irvine, 1989; Rajan et al., 1993) and sub-cortical (Harrison et al., 1998) over-representation of the cut-off frequency of a steeply sloping hearing loss. This over-representation has further been shown in animals to modify the salience of lesion-edge frequency tones, and may thus modify behaviour (Willott et al., 1994). We consequently investigated whether over-representation at the bDLF could also alter reaction time.

Secondly, one of the goals of this study was to shed light on the processing of a simple reaction time task. A simple reaction time procedure involves several mechanisms. The first is the encoding of the signal at a peripheral level and its transduction. Next, there is the time of transduction of the signal to the brain, and lastly the time it takes to activate the muscles to press the button. There are many arguments to show a peripheral influence on RT measurement (Chocholle 1940), but the central counterpart is less well-known. If the central component has an influence on RT, then RT would be likely to be altered at the bDLF.

Reaction time did not vary with tone frequency at either the first or the second time of testing. This result was expected, since the tones, although of different frequencies, were of equal loudness. Moreover, there was no change in RT at the bDLF. As stated in the Introduction, this fact argues in favour of a peripheral origin to the relationship between RT and frequency. Another possibility is that the plasticity represented by the frequency discrimination improvement may be too subtle a sign with regard to other mechanisms

that may be involved. Cortical factors being just one part of a complex process, cortical plasticity may not be sufficient in itself to induce an increase or decrease in a gross behavioural parameter.

### **Influence of auditory rehabilitation on reaction time.**

Although no specifically bDLF-related change in RT was observed, a general alteration was found at 3 months' auditory rehabilitation. This effect was subject-dependent: in two subjects (subjects D.P. and A.D.), RT was significantly longer after HA fitting, and in three subjects (subjects F.P, Y.M. and C.V.) it was significantly shorter. Furthermore, even response times at the reference frequency  $f_{ref}$ , which was located one octave before the beginning of the hearing loss and might consequently be expected not to be affected by HA fitting, were altered by the rehabilitation.

How can this change in mean RT between the two experimental sessions be explained? Repeated practice of an RT task affects the resultant mean RT, generally reducing it (e.g., Welford, 1980). One of the present authors has shown that change in mean RT from session to session does not involve the sensitivity factor of RT, but merely results from a change in the response criterion used by the subject, whether RT decreases or increases (Bonnet & Dresp, 2001). Another factor that might, more hypothetically, be involved in the variations in reaction time is the type of HA fitting. The two subjects in whom RT was significantly longer after rehabilitation had had monaural HA fitting. The type of HA is now known to be extremely important in the rehabilitation of hearing-impaired listeners, and monaural rehabilitation is known to have a negative impact on the unaided ear (Gelfand et al., 1987; Hurley, 1999). Consequently, this negative effect of monaural rehabilitation may be reflected in an overall increase in RT.

An intriguing result concerns the linear relationship between reaction time and frequency discrimination limens at three months post-rehabilitation. Except in one subject in whom the linear adjustment model remained stable and non-significant, this relationship tended to increase, was statistically significant in two subjects and marginally significant in one. RTs were faster when DLF performance was better. How could auditory rehabilitation have a positive influence on this linear relationship? One possible explanation could be linked to the improved discrimination performance in our subjects. This local improvement did not alter the reaction time, but may have had a negative impact on the linear adjustment as a whole. At 3 months, with the supposed disappearance of the local bDLF improvement (Gabriel et al., submitted), the relationship between RT and DLF may thus have strengthened. However, it is hard to imagine how data for one frequency out of seven could be sufficient to elicit such an increase in the linear adjustment model. Another factor linked to procedural learning may be involved. At three months post-rehabilitation, subjects knew the tasks, both RT and DLF, they had to perform, which may have affected their degree of attention, for example, so modifying the results of at least one of the tasks.

The present study emphasised on two points. Firstly, RT is certainly more dependent on peripheral than on central parameters. Furthermore, a remarkable inter-individual variability occurs in hearing-impaired subjects. In our subjects with high-frequency steeply sloping hearing loss, RT were increased or decreased at 3 months post rehabilitation, but

certainly reflects more a variation in the response criterion than an effect of HA fitting.

Secondly, if the DLF improvement corresponds to a cortical reorganisation of the representation of lesion-edge frequencies, then the behavioural consequences of this plasticity seem to be difficult to observe and reaction time tasks may be inadequate for this purpose. Nevertheless, HA fitting does enhance the correlation between DLF and RT, so that a straightforward relationship may be present between these two factors. Any such relationship, however, remains to be determined.

## **References**

---

- Bonnet C. & Dresch B. 2001. Investigations of sensory magnitude and perceptual processing with reaction times. *Psychologica*, 28, 63-86.
- Chocholle R. 1940. Variation des temps de réaction auditifs en fonction de l'intensité à diverses fréquences. *Année Psycho*, 41:65-124.
- Dietrich V, Nieschalk M, Stoll W, Rajan R & Pantev C. 2001. Cortical reorganization in patients with high frequency cochlear hearing loss. *Hear Res*;158, 95-101.
- Fowler F.P. 1936. A method for the early detection of otosclerosis. *Arch Otolaryngol*, 24, 731-41.
- Gatehouse S. & Gordon J. 1990. Response times to speech stimuli as measures of benefit from amplification. *Br J Audiol*, 24, 63-8.
- Gelfand S.A., Silman S. & Ross L. 1987. Long-term effects of monaural, binaural and no amplification in subjects with bilateral hearing loss. *Scand Audiol*, 16, 201-7.
- Goodwin P.E. & Johnson R.M. 1980. A comparison of RT to tinnitus and nontinnitus frequencies. *Ear Hear*, 1, 148-55.
- Harrison R.V., Ibrahim D. & Mount R.J. 1998. Plasticity of tonotopic maps in auditory midbrain following partial cochlear damage in the developing chinchilla. *Exp Brain Res*, 123, 449-60.
- Hurley R.M. 1999. Onset of auditory deprivation. *J Am Acad Audiol*, 10, 529-34.
- Luce R.D. 1986. Response times. Oxford University Press, New York.
- McDermott H.J., Lech M., Kornblum M.S. & Irvine D.R. 1998. Loudness perception and frequency discrimination in subjects with steeply sloping hearing loss: possible correlates of neural plasticity. *J Acoust Soc Am*. 104, 2314-25.
- Pfingst B.E., Hienz R., Kimm J. & Miller J. 1975. Reaction-time procedure for measurement of hearing. I. Suprathreshold functions. *J Acoust Soc Am*, 57, 421-30.
- Pieron H. 1914. Recherche sur les lois de variation des temps de latence sensorielle en fonction des intensités excitatrices. *Année Psycho*, 20, 17-96.
- Rajan R., Irvine D.R., Wise L.Z. & Heil P. 1993. Effect of unilateral partial cochlear lesions in adult cats on the representation of lesioned and unlesioned cochleas in primary auditory cortex. *J Comp Neurol*, 338, 17-49.
- Robertson D. & Irvine D.R. 1989. Plasticity of frequency organization in auditory cortex of guinea pigs with partial unilateral deafness. *J Comp Neurol*, 282, 456-71.
- Scharf B. 1978. Loudness. In E.C. Carterette and M.P. Friedman (Eds.), *Handbook of*

- perception, vol.IV. Academic Press, New York, pp. 187-242.
- Seitz P.F. & Rakerd B. 1997. Auditory stimulus intensity and reaction time in listeners with longstanding sensorineural hearing loss. *Ear Hear*, 18, 502-12.
- Steinberg J.C. & Gardner M.B. 1937. The dependency of hearing impairment on sound intensity. *J Acoust Soc Am*, 9, 11-23.
- Thai-Van H., Micheyl C., Norena A. & Collet L. 2002. Local improvement in auditory frequency discrimination is associated with hearing-loss slope in subjects with cochlear damage. *Brain*, 125, 524-37.
- Thai-Van H., Micheyl C., Moore B.C. & Collet L. 2003. Enhanced frequency discrimination near the hearing loss cut-off: a consequence of central auditory plasticity induced by cochlear damage? *Brain*, 126, 2235-45.
- Welford A.T. 1980. Choice reaction time: Basic concepts. In AT Welford (Ed.), RT. Academic Press, New York, pp. 73-128.
- Willott J.F, Carlson S. & Chen H. 1994. Prepulse inhibition of the startle response in mice: relationship to hearing loss and auditory system plasticity. *Behav Neurosci*, 108, 703-13.



# Discussion

## 1. Organisation tonotopique du cortex auditif

En débutant le travail de thèse, il était nécessaire d'objectiver la représentation tonotopique corticale avant d'étudier l'éventuelle plasticité de la représentation de ces fréquences. En effet, les techniques d'imagerie actuelles n'ont toujours pas permis d'établir une organisation tonotopique précise, stable et complète du cortex auditif. Le but de la première étude était d'apporter de nouvelles informations sur l'organisation fréquentielle du cortex auditif, notamment pour les sons de haute fréquence et les différences ipsi et contralatérales.

### 1.1. Interprétation des résultats expérimentaux

---

#### **Mise en évidence d'une organisation sur l'axe antero-latéral**

Nos résultats, en faveur d'une organisation tonotopique dans l'axe antero-postérieur, sont à la fois en accord et en désaccord avec des travaux plus anciens réalisés en magnétoencéphalographie (MEG). En effet, la majorité des travaux réalisés en MEG ont révélé la présence d'une organisation tonotopique soit medio-latérale, soit

antero-postérieure, et dans ce dernier cas le sens de cette organisation a été sujet à controverses. Parfois, pour les sons de basse fréquence les sources N1m étaient plus postérieures (Tuomisto et al., 1983 ; Hari et Makela, 1986) et parfois la localisation était plus antérieure (Elberling et al., 1982 ; Rosburg et al., 2000). Nos résultats sont en accord avec les deuxièmes observations et montrent que cette organisation se poursuit jusqu'à 12 000 Hz.

De telles variations d'organisation entre toutes les études peuvent en partie s'expliquer par les protocoles expérimentaux utilisés. D'une part, les fréquences de stimulation ont pu varier mais aussi le stimulus utilisé était différent, pouvant s'agir de bouffées tonales ou de sons modulés en amplitude. Ces types de stimulation influent sur la localisation des générateurs d'une onde, la localisation des générateurs du cortex répondant à des stimulations steady-state et à des bouffées tonales pouvant varier de plus de 1 cm (Pelizzone et al., 1985 ; Pantev et al., 1996b).

### **Mise en évidence de différences d'organisation entre les deux hémisphères cérébraux**

Dans notre étude, la localisation des générateurs de l'onde N1m variait différemment selon l'hémisphère étudié. Les sources de N1m sont effectivement plus antérieures dans l'hémisphère droit que dans l'hémisphère gauche, ce qui est en accord avec des études MEG plus anciennes (Mäkelä et al., 1993 ; Nakasato et al., 1995 ; Pantev et al., 1998). Les explorations anatomiques permettent d'expliquer cette observation. Le planum temporal droit des sujets droitiers est en effet localisé plus en avant dans le cortex que le planum temporal gauche (Geschwind et Levitsky, 1968 ; Szikla et al., 1977).

Des différences hémisphériques fonctionnelles ont également déjà été observées. Ainsi, Liegeois-Chauvel et al. (2001), en utilisant des électrodes implantées dans le cortex auditif de patients épileptiques, ont mis en évidence une différence de codage des stimulations sonores entre les deux hémisphères cérébraux. L'organisation tonotopique du cortex auditif primaire droit était plus précise et rigoureuse au niveau de l'hémisphère droit que celle du cortex auditif gauche. Des études MEG ont également révélé des différences d'activité de l'onde N1m entre les deux hémisphères cérébraux. Selon certaines études, les générateurs de l'onde N1m de l'hémisphère droit seraient de plus forte amplitude (Kanno et al., 1996) et couvriraient une aire plus importante (Zouridakis et al., 1998) que ceux de l'hémisphère gauche. Nos résultats n'ont pas confirmé le premier point. En revanche, une différence de latence de l'onde N1m et d'organisation des générateurs a été révélée entre les deux hémisphères. Une explication à ces différences de latence peut être anatomique, à savoir que le trajet des voies auditives ascendantes serait plus long en direction du cortex auditif dans l'hémisphère gauche. Mais l'explication de la différence d'organisation pourrait également être fonctionnelle, les différences de traitement de l'information se reflétant dans des différences de codage au niveau du cortex auditif.

### **Mise en évidence de l'existence de plusieurs cartes tonotopiques**

De nombreuses études conduites chez l'animal ont révélé la présence de plusieurs cartes

---

tonotopiques dans le cortex auditif, notamment au niveau du cortex auditif primaire (par exemple, Kosaki et al., 1997). Ces observations ont été confirmées chez l'homme grâce aux techniques utilisant des électrodes implantées dans le cortex de patients épileptiques candidats à chirurgie mais également à partir de l'IRMf, dont l'excellente résolution spatiale a pu révéler plusieurs sites d'activité en réponse à des stimulations sonores. En revanche, la technique de MEG ne permet pas de calculer directement le nombre de sources à l'origine d'une activité magnétique. La méthode de localisation des sources est fondée sur le principe du modèle inverse, et c'est l'investigateur qui doit lui-même indiquer le nombre de sources à l'origine de l'activité magnétique.

Toutefois, en comparant les cartes tonotopiques évoquées par une stimulation ipsilatérale et celles suivant une stimulation controlatérale, il est possible de rechercher indirectement la présence de plusieurs cartes. Ainsi, dans notre étude, la localisation des différents générateurs de l'onde N1m était différente au sein d'un même hémisphère en fonction de l'oreille stimulée. Deux hypothèses ont ainsi pu être formulées : soit les générateurs activés par la stimulation sont les mêmes mais certains peuvent répondre de manière plus spécifique à une des deux oreilles, soit ce ne sont pas les mêmes générateurs qui sont activés et dans ce cas il existerait deux cartes tonotopiques différentes selon l'oreille stimulée.

## 1.2. Discussion

---

### **Incertitude de localisation**

Si nos résultats apportent de nouvelles informations sur l'organisation du cortex auditif, ceux-ci être considérés avec précaution. Dans notre étude, l'origine de l'onde N1m a été modélisée par un seul dipôle localisé au niveau du cortex auditif primaire. Ce modèle ne constitue qu'une approximation de la réalité puisqu'il est dorénavant clairement établi qu'il existe plusieurs générateurs de l'onde N1m (Williamson et al., 1991 ; Lütkenhöner et Steinsträter, 1998). Cela constitue l'inconvénient majeur des techniques de magnétoencéphalographie et d'électroencéphalographie. De même, on ne peut déterminer avec précision l'origine des sources correspondant à l'activité magnétique enregistrée. L'origine de l'onde N1m reste ainsi toujours discutée. Elle pourrait prendre naissance dans le gyrus de Heschl (Elberling et al., 1982) mais peut-être également dans des aires auditives secondaires (Lütkenhöner et Steinsträter, 1998).

### **Problèmes liés au type de protocole utilisé**

Comme cela a déjà été décrit, les cartes tonotopiques peuvent nettement diverger selon le protocole de stimulation utilisé au sein d'une même technique d'imagerie. La spécificité du codage de certains groupes de neurones est certainement la cause de ces variations d'organisation fréquentielle. Il est donc particulièrement judicieux d'étudier encore plus précisément au niveau cellulaire l'impact de chaque type de stimulation afin de pouvoir déterminer laquelle serait la plus adéquate dans l'étude de certaines régions corticales.

## **Point actuel sur l'imagerie cérébrale**

Les résultats apportés dans notre étude sont encore loin d'apporter une vision définitive de l'organisation tonotopique du cortex auditif. Cela était prévisible puisque même les travaux conduits chez l'animal, qui doivent servir de base aux expériences réalisées chez l'humain, ne parviennent pas à établir une organisation tonotopique précise et universelle. Si la présence de cartes a pu être mise en évidence chez le singe, leur nombre et délimitation restent floues. Il existerait au moins 7 régions organisées de manière tonotopique dans le cortex auditif, et plusieurs régions qui répondraient de manière moins spécifique (Kaas et Hackett, 2000).

En outre, les travaux réalisés chez l'humain sont encore loin de retrouver une organisation identique à l'animal. Non pas à cause des différences d'espèce, mais plutôt en raison des limitations technologiques qui freinent l'objectivation d'une organisation cérébrale. En effet, chaque technique présente à la fois ses atouts et ses faiblesses qui contraignent les observations. Les techniques invasives utilisant des électrodes implantées directement dans le cortex sont évidemment les plus performantes mais le sujet testé ne peut être considéré comme 'sain'. L'excellente résolution temporelle de certaines techniques (EEG, MEG) est malheureusement restreinte par une faible résolution spatiale et l'impossibilité de déterminer le nombre de sources à l'origine de l'activité magnétique ou électrique mesurée. Parfois, c'est l'excellente résolution spatiale qui est contrebalancée par une faible résolution temporelle et un bruit environnant intense (IRMf). A l'heure actuelle, le fossé séparant les travaux chez l'animal et ceux chez l'humain reste donc important.

## **Perspectives**

Si beaucoup de travaux restent à effectuer pour explorer plus précisément la tonotopie chez l'humain, ceux-ci sont d'ordre principalement méthodologiques. Il paraît notamment indispensable d'étudier l'organisation tonotopique d'un intervalle de fréquence le plus large possible, au minimum 250-8000 Hz, afin d'obtenir un écart suffisamment élevé pour observer la plus large organisation possible. Ensuite, il pourrait être utile d'utiliser exactement le même protocole chez les mêmes sujets mais avec des techniques d'imagerie différentes. La combinaison simultanée de plusieurs techniques pourrait être envisageable (ex : MEG et EEG). Des telles expériences permettraient de mieux comprendre les différences qui existent entre toutes les méthodes et tous ces différents points de vue pourraient apporter une réponse à l'organisation du cortex auditif.

La nécessité d'objectiver précisément l'organisation tonotopique du cortex auditif est particulièrement utile dans les études de plasticité. Notamment dans les études sur la plasticité de privation.

Dans le cas d'une perte auditive unilatérale totale, la connaissance précise de l'organisation tonotopique du cortex auditif permettrait de mieux étudier le phénomène de plasticité qui intervient chez les sujets lésés. Chez ces sujets, une stimulation de l'oreille saine induit une réponse des deux hémisphères cérébraux et pas uniquement

de l'hémisphère controlatéral. Mais cette forte réponse de l'hémisphère ipsilatéral à la lésion suit-elle une organisation tonotopique caractéristique d'un sujet sain ou est-elle plus spécifique à certaines fréquences? Cette organisation va-t-elle différer selon l'oreille endommagée ? Les données sur les différences d'organisation hémisphérique fonctionnelle permettraient de répondre à ces questions.

Dans le cas d'une perte auditive partielle, ces connaissances pourraient permettre de décrire avec plus de précision les phénomènes se produisant à la fréquence de coupure de la perte, comme nous allons le voir.

## 2. Plasticité de l'organisation tonotopique

Chez l'animal, nombreux sont les travaux qui ont mis en évidence l'existence d'une plasticité du cortex auditif primaire dans le cas d'une perte auditive abrupte (par exemple, Robertson et Irvine, 1989 ; Rajan et al., 1993). Après avoir créé une lésion cochléaire sur la région codant les hautes fréquences puis stimulé l'oreille lésée, la dernière fréquence saine précédant la perte auditive est sur-représentée au niveau cortical. L'hypothèse proposée pour expliquer ce phénomène serait que la sélectivité fréquentielle des neurones situés dans la perte auditive diminuerait jusqu'à pouvoir coder la dernière fréquence précédant la perte.

Mais quelles seraient alors les conséquences d'un retour à une audibilité normale, c'est-à-dire si l'animal retrouvait son audition d'origine ?

Ce problème est paradoxalement plus facile à résoudre chez l'humain que chez l'animal, grâce à l'utilisation de prothèses auditives.

### 2.1. Interprétation des résultats expérimentaux

Le protocole utilisé se basait sur des mesures psychoacoustiques utilisées pour déterminer de manière indirecte la présence ou l'absence d'une plasticité corticale. Les travaux de McDermott et al. (1998), puis de Thai Van et al. (2002, 2003) ont mis en évidence une amélioration de la capacité à discriminer des fréquences à la fréquence de coupure de la perte auditive, ce qui serait le reflet de la sur-représentation corticale de cette fréquence. Ces études ont de plus permis de souligner les critères audiométriques permettant l'observation du phénomène de plasticité : d'une part, la pente de la perte apparaît comme un facteur déterminant à la réorganisation ; ensuite, des phénomènes d'amélioration des performances de discrimination fréquentielle peuvent aussi bien s'observer en bordure des pertes auditives sur les basses fréquences, sur les hautes fréquences, ou en encoche.

Nos travaux apportent de nouvelles informations sur l'évolution des performances perceptives de patients cochleo-lésés, notamment sur la capacité d'inversion du phénomène de plasticité. Au cours de la réhabilitation des patients, nous avons mesuré une dégradation des seuils de discrimination fréquentielle uniquement à la fréquence où

les performances étaient les meilleures avant appareillage, nommée bDLF, suggérant un mécanisme central de réorganisation à cette fréquence. Si ces informations sont effectivement corrélées alors cela implique que le cortex pourrait se réorganiser continuellement, en fonction des nouvelles informations sensorielles qui lui parviennent. On assisterait alors à une plasticité secondaire du cortex auditif.

Ce travail est à rapprocher de celui conduit en somesthésie par Giroux et al. (2001). Dans cette étude, les auteurs ont mesuré l'organisation somatotopique d'un patient greffé des deux mains. Après deux mois de greffe, la représentation des mains dans le cortex sensorimoteur était conforme à celle d'un sujet sain, suggérant que la réorganisation engendrée par l'amputation s'était déjà inversée. Par conséquent, nos travaux concordent puisque la baisse des capacités perceptives est observée dès le premier mois d'appareillage. Le phénomène de réorganisation cortical impliquerait donc un processus particulièrement rapide.

La notion temporelle apportée par notre étude est particulièrement intéressante pour comprendre les mécanismes de compréhension de ce phénomène de plasticité car elle fournit des indices sur les processus impliqués dans le remodelage (cf. discussion plus bas).

### **Effet au niveau audioprothétique**

Ces résultats mettent également l'accent sur le rôle majeur que peut avoir un appareillage auditif. La prothèse auditive ne jouerait pas uniquement un rôle périphérique en rétablissant l'intensité aux fréquences perdues, mais aurait également un impact à un niveau central. Cela fournit un indice supplémentaire de plasticité fonctionnelle liée à l'appareillage, qui a déjà été observé de manière indirecte en cas de discrimination d'intensité (Robinson et Gatehouse, 1995, 1996 ; Philibert, 2001) et de perception de la sonie (Philibert et al., 2001).

Nos résultats permettent de répondre à certaines interrogations sur le bien fondé d'une réhabilitation auditive 'classique' chez des individus dont le cortex est réorganisé. Si aucune inversion des performances de discrimination fréquentielle n'avait été observée, alors l'appareillage auditif aurait pu avoir uniquement un effet négatif en induisant une compétition pour la fonction des neurones codant les fréquences de la perte. Or, l'observation d'une inversion de l'amélioration des performances de discrimination fréquentielle permet de supposer que le cortex se réorganise en plus du processus d'acclimatation apporté par la prothèse.

## **2.2. Discussion**

---

### **Que représentent réellement les modifications des performances perceptives des sujets ?**

Notre étude ainsi que celles de Thai Van et al (2002, 2003) et de McDermott et al. (1998) se basent sur l'hypothèse selon laquelle l'amélioration des performances perceptives serait le reflet indirect d'une sur-représentation des fréquences au niveau cortical. Or, il

---

n'existe aucune preuve concrète de cela, ni d'ailleurs que ces modifications représentent véritablement une plasticité centrale. Cependant, plusieurs indices viennent étayer l'hypothèse d'une relation entre les performances discriminatives et l'organisation corticale. Premièrement, des travaux conduits chez l'animal (Recanzone et al., 1993) et chez l'humain (Menning et al., 2000) ont mis en évidence un lien entre la capacité à discriminer des fréquences et la représentation corticale. Ensuite, aucune hypothèse périphérique, comme la présence d'otoémissions acoustiques ou de zones mortes cochléaires, n'a permis d'expliquer ce phénomène local d'amélioration des performances de discrimination fréquentielle (Thai Van et al., 2003). De plus, des régions mortes cochléaires sont présentes chez ces sujets cochleo-lésés, ce qui est en accord avec l'hypothèse selon laquelle la déprivation de certaines zones cochléaires est une condition indispensable pour observer une réorganisation (Rajan et Irvine, 1998).

En dépit de tous ces indices encourageants, quelques points restent à éclaircir. En effet, il est nécessaire de déterminer les raisons pour lesquelles aucune modification ni des performances de discrimination d'intensité, ni de la détection de trous temporels, ni de la détection de variations fréquentielles n'a pu être observée chez les sujets avec une perte abrupte aux hautes fréquences (Buss et al., 1998). L'utilisation conjointe de techniques d'imagerie et de discrimination fréquentielle est donc nécessaire pour déterminer objectivement l'origine de l'amélioration fréquentielle.

### **Quel serait le mécanisme impliqué dans ce phénomène ?**

En ce qui concerne les phénomènes de plasticité consécutifs à l'apparition d'une perte auditive abrupte, Rajan et al. (1993) soutiennent l'idée d'une plasticité fondée sur des phénomènes de démasquage. La perte auditive pourrait induire la levée des inhibitions latérales exercées par les neurones corticaux codant les fréquences situées dans la perte auditive. Cette levée d'inhibition aurait pour conséquence d'induire un renforcement synaptique des fréquences situées en bordure de perte auditive. De plus, elle aurait également une influence sur la représentation des cartes tonotopiques sous-corticales. Un processus de réorganisation serait donc présent à plusieurs niveaux des voies afférentes, où l'atteinte périphérique aurait d'abord un effet sur les relais sous-corticaux acheminant l'information. Cependant, selon les données apportées en somesthésie, la représentation élargie des neurones codants les fréquences situées bordure de lésion est parfois trop étendue pour être liée uniquement à une levée d'inhibitions latérales. Un autre phénomène à long terme peut donc être impliqué dans le processus de réorganisation : le bourgeonnement axonal. De nouvelles connexions pourraient se former pour augmenter la représentation des fréquences saines.

Si ces hypothèses correspondent effectivement aux mécanismes de plasticité mis en jeu, alors l'appareillage auditif pourrait avoir réactivé les fibres codant pour les fréquences initialement dans la perte. Dans ce cas, les neurones corticaux codant les fréquences situées dans la perte auditive coderaient à nouveau l'information afférente correspondante et des mécanismes d'inhibition latérale pourront s'exercer sur les neurones voisins (Figure 36).

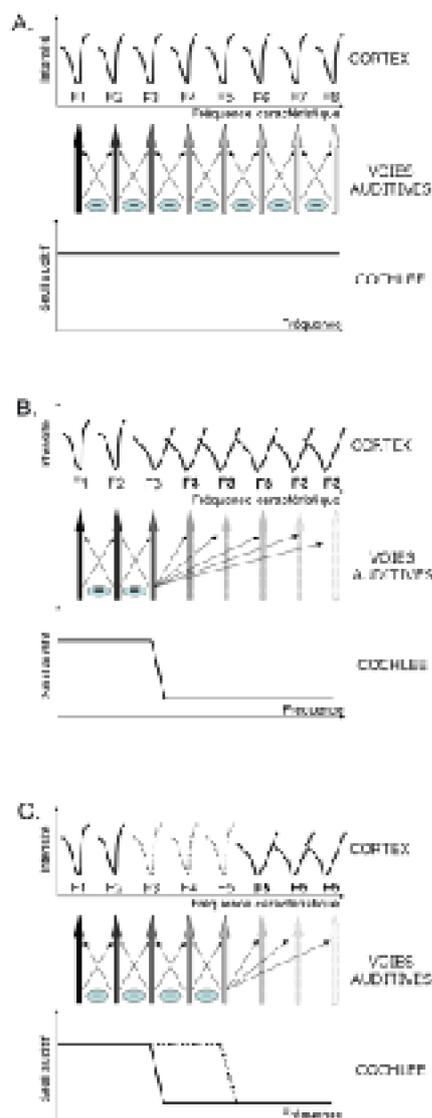


Figure 36 : Représentation schématique des fréquences caractéristiques des neurones de A1 chez un sujet sain (A), un sujet malentendant présentant une perte abrupte aux hautes fréquences (B) et un sujet malentendant appareillé (C).

Cette figure illustre les mécanismes de levée d'inhibition latérale présents chez le sujet malentendant qui permettent une sur-représentation de la dernière fréquence saine. La perte de sélectivité fréquentielle des neurones de la zone sur-représentée est également illustrée (Rajan et al., 1993). Chez le sujet malentendant appareillé l'inhibition latérale pourrait à nouveau se mettre en place jusqu'à la limite d'amplification de l'appareillage. L'éventuelle présence d'un bourgeonnement axonal n'est pas représentée.

Le déroulement temporel du phénomène de plasticité secondaire observé dans notre étude concorde parfaitement avec ce mécanisme puisqu'il est très précoce dans sa mise en action. En revanche, il semble bien peu probable que l'appareillage ait pu inverser des mécanismes de bourgeonnement axonal car ce dernier est un processus à long-terme. Il reste donc à déterminer si l'organisation du cortex auditif après une longue période d'appareillage (supérieure à 1 an) est redevenue identique à celle d'un sujet sain pour les

---

fréquences situées en bordure de perte, ou bien si la réorganisation a uniquement diminué la sur-représentation de la dernière fréquence saine.

### **Perspectives**

Il serait donc particulièrement judicieux d'étudier ce phénomène de plasticité de manière directe, avec des techniques d'imagerie cérébrale. Une augmentation de l'amplitude de l'onde N1m a déjà été observée pour les fréquences situées en bordure de perte auditive abrupte (Dietrich et al., 2001). Ces observations mériteraient d'être complétées. Tout d'abord, il serait intéressant de mesurer les performances de discrimination fréquentielle et l'amplitude de l'onde N1m de mêmes sujets présentant une perte auditive abrupte aux hautes fréquences afin de tenter de déterminer l'existence d'une corrélation entre ces deux variables. Une autre piste consisterait à mesurer si l'activité corticale est corrélée à la pente de la perte audiométrique des sujets. Ensuite, il serait intéressant de mesurer si l'activité corticale diminue à la suite d'un appareillage auditif, tout comme les performances de discrimination fréquentielle ont diminué dans notre deuxième étude. Enfin, l'aspect qui est peut-être le plus pertinent mais aussi le plus contraint à des limitations technologiques serait de cartographier précisément l'organisation tonotopique du cortex auditif des patients et de voir de quelle manière cette dernière peut-être modifiée par la lésion.

De plus, aux vues de nos résultats, le décours temporel de la réorganisation mériterait d'être étudié plus en avant. Comme le processus de plasticité intervient probablement avant le premier mois de réhabilitation auditive, il serait intéressant de se focaliser sur les performances de discrimination fréquentielle au cours des toutes premières semaines d'appareillage, voire au cours des premiers jours.

Ce protocole mériterait également d'être effectué chez l'animal. Après avoir lésé la cochlée de l'animal afin de provoquer une perte auditive abrupte, ce dernier serait alors implanté cochléairement pour restaurer au moins partiellement ses capacités auditives. Pour étudier la plasticité des cartes, une première méthode consisterait à cartographier l'organisation corticale sur la moitié des animaux avant leur implantation et d'implanter les autres animaux. Ensuite il serait possible de comparer les deux types d'organisation cérébrale. La seconde méthode consisterait à utiliser des techniques non invasives d'imagerie chez l'animal pour observer régulièrement l'effet de l'implantation cochléaire sur la sur-représentation de la dernière fréquence saine au niveau cortical.

Enfin, d'un point de vue plus appliqué, ces résultats pourraient ouvrir de nouveaux horizons en matière de réhabilitation auditive. De nouvelles pistes apportées pour la réhabilitation seraient non plus d'inverser le phénomène de plasticité induite par la perte auditive mais de profiter des effets bénéfiques de la réorganisation, c'est à dire rajouter une plasticité du même type que celle apportée par la privation, qui allouerait à de plus en plus de neurones de la perte, le codage des régions disponibles.

## **3. Conséquences comportementales du phénomène**

## de plasticité

Cette dernière étude s'est focalisée sur les conséquences comportementales de la réorganisation des cartes tonotopiques. En ayant mis en évidence la capacité du cortex à se réorganiser, il nous est paru important de connaître ses éventuelles implications dans la vie quotidienne des individus.

En effet, peu d'études se sont intéressées aux conséquences comportementales de la réorganisation du cortex, quelle que soit la modalité sensorielle étudiée. En audition, seuls les travaux conduits par Willott et collaborateurs (Willott et al., 1994 ; Willott et Carlson, 1995 ; Carlson et Willot, 1996) chez la souris C57 se sont intéressés au phénomène. Ces différents travaux ont montré que les souris avaient un réflexe de sursaut anormalement plus élevé pour des sons présentés à la fréquence de coupure de la perte auditive qu'aux autres fréquences bordant la perte. A la fréquence de coupure de la perte, les sons auraient une saillance plus importante. Ces résultats indiquent donc que le comportement des souris est modifié lorsque la fréquence de la stimulation sonore correspond à la zone réorganisée du cortex auditif.

Dans la présente étude, nous nous sommes intéressés aux conséquences sur une tâche comportementale simple de temps de réaction. La réalisation d'une tâche de ce type nécessite la mise en œuvre de plusieurs mécanismes. Le premier est la perception puis l'encodage du signal au niveau périphérique, ensuite est impliquée la transmission du signal jusqu'au cerveau et enfin le temps pris par les muscles pour appuyer sur le boîtier de réponse.

### 3.1. Interprétation des résultats expérimentaux

---

Les résultats obtenus dans cette dernière étude ne permettent pas d'affirmer que le phénomène d'amélioration locale des performances de discrimination fréquentielle puisse modifier le comportement d'individus cochleo-lésés. En effet, aucune modification du temps de réaction des sujets n'a été observée à la fréquence où ils parvenaient le mieux à discriminer (bDLF), aussi bien avant qu'après appareillage. Pour expliquer cette absence d'effet significatif, il est nécessaire de se pencher plus en avant sur les mécanismes impliqués dans une tâche de temps de réaction. Ces mécanismes nécessitent une composante périphérique (l'encodage des sons au niveau de la cochlée) et une composante plus centrale (l'action de répondre ordonnée par le cerveau). La variation des temps de réaction en périphérie peut être modélisée par une fonction, nommée fonction de Pieron<sup>3</sup>, dont l'exposant varie en fonction des seuils de détection du sujet. En égalisant les sons en sonie, ces variations périphériques disparaissent car les temps de

<sup>3</sup> Fonction de Pieron :  $(RT - t_0) = \beta I^{-\alpha}$  où RT est le temps de réaction, I est l'intensité du stimulus,  $t_0$  un temps de réaction asymptotique dépendant du critère de réponse,  $\alpha$  est un caractère spécifique à la modalité sensorielle et  $\beta$  dépend de l'intervalle de temps de réaction observé.

---

réponse observés sont alors identiques quelle que soit l'audiométrie du sujet (Chocholle, 1940 ; Seitz et Rakerd, 1997). Par conséquent, la variation qui aurait pu être observée n'aurait été que la résultante d'influences plus centrales mises en œuvre. Mais les mécanismes corticaux impliqués dans une tâche de temps de réaction simple restent assez méconnus. Il est probable que le trajet mis en œuvre ne nécessite pas l'implication du cortex auditif primaire, et par conséquent ne soit pas influencé par la différence d'organisation tonotopique corticale. Cependant, des structures comme le colliculus inférieur sont également touchées par la réorganisation (Harrison et al., 1998). Par conséquent, si l'amélioration des performances de discrimination fréquentielle est le reflet d'une réorganisation corticale, alors Il est difficile d'imaginer que le trajet poursuivi lors d'une tâche de temps de réaction ne passe par aucune des structures réorganisées. Par conséquent, les phénomènes de réorganisation pourraient exercer une influence trop faible par rapport au processus global et seraient noyés dans la tâche effectuée.

### **Conséquences de l'appareillage**

Etant donné l'absence de modifications du temps de réaction à la fréquence où la capacité à discriminer les fréquences est la meilleure, il est impossible de déterminer les conséquences de l'appareillage à ce niveau, en dépit des résultats de notre deuxième étude. Toutefois une variation globale du temps de réaction est apparue à 3 mois après la réhabilitation auditive des sujets. Cette modification était clairement sujet dépendante puisque chez la moitié des sujets le temps de réaction diminuait alors que pour l'autre moitié il augmentait. De plus, le temps de réaction était également modifié à la fréquence de référence localisée une octave avant le début de la perte. L'hypothèse principale à ces variations implique des modifications du « critère de réponse » des sujets entre les deux expériences (Bonnet et Dresp, 2001). Ce critère dépend de la résistance du sujet, de son état de fatigue et d'autres facteurs exogènes qui peuvent varier entre deux tests. Cela peut induire une variation générale du temps de réaction pour la même tâche. Le fait d'observer également une variation globale du temps de réaction chez le sujet témoin favorise cette hypothèse. Une autre hypothèse concernant l'appareillage des sujets peut également expliquer ces observations. En effet, les deux sujets qui ont vu leur temps de réaction diminuer étaient les seuls à porter un appareillage monaural. Or, les effets négatifs d'une réhabilitation monaurale, notamment sur l'oreille non appareillée, commencent à être bien connus (Gelfand et al., 1987 ; Hurley, 1999). Par conséquent, la réhabilitation monaurale aurait pu avoir une influence négative sur la capacité du sujet à répondre à un stimulus, induisant une augmentation du temps de réaction. Et ce, même si les tests se sont déroulés sans appareillage.

Il faut cependant noter qu'une amélioration de la corrélation linéaire entre le temps de réaction et les performances de discrimination fréquentielle a été observée après appareillage chez 4 des 5 sujets. Le temps de réaction était plus court lorsque les performances de discrimination fréquentielle étaient meilleures. Dans le cas où les performances de discrimination fréquentielle reflètent l'organisation du cortex auditif primaire, ce résultat indiquerait donc que le temps de réaction nécessite tout de même l'implication de facteurs centraux.

## 3.2. Discussion

---

### Choix de la tâche utilisée

Comme cela a été décrit précédemment, la tâche de temps de réaction est un mécanisme complexe impliquant de nombreux paramètres à la fois périphériques et centraux. Si les mécanismes impliqués en périphérie sont bien décrits, le processus central de traitement de la tâche reste plus approximatif. Peut-être ne nécessite-t-il pas l'activation des neurones du cortex auditif primaire. Dans ce cas, l'organisation tonotopique corticale n'aurait absolument aucune influence dans la tâche. Il paraît donc judicieux d'utiliser une tâche comportementale où la reconnaissance du son serait indispensable pour le sujet. Par exemple, en étudiant les performances mnésiques des sujets pour des sons présentés à la fréquence où les performances de discrimination de fréquence sont améliorées (bDLF). Ce type de tâche nécessite forcément une activation du cortex auditif primaire et permettrait une éventuelle altération des performances mnésiques à bDLF.

### Signification fonctionnelle des phénomènes de plasticité

Bien qu'il soit tentant d'admettre que la réorganisation corticale engendrée par le dommage des organes récepteurs soit une compensation centrale de la perte périphérique, il semble que cela ne soit pas l'interprétation la plus appropriée. Dans le système auditif, la réorganisation centrale n'a pas amélioré la sensibilité des sujets pour les fréquences situées dans la perte. Tout comme il est difficile de supposer qu'une portion corticale plus large pour les fréquences en bordure permette de compenser la perte de sensibilité des fréquences voisines. D'un point de vue comportemental, il est de plus difficile d'imaginer en quoi la modification de la saillance des sons en bordure de perte peut être un apport bénéfique.

Ces interrogations sont particulièrement importantes pour comprendre l'utilité de la réorganisation corticale. Est-ce qu'une telle réorganisation joue un rôle compensatoire ? Ou bien est-ce un épiphénomène qui présente peu d'intérêt fonctionnel et qui pourrait même être nuisible ? Le rôle fonctionnel d'une réorganisation à la suite d'une lésion périphérique n'est donc toujours pas évident à déterminer. Si, dans le cas d'une amputation, on conçoit aisément que l'augmentation de la représentation corticale du muscle adjacent à celui lésé, est un moyen de compenser la perte partielle du membre, en revanche il est clairement plus difficile de donner un intérêt à ces phénomènes en vision ou en audition.

De même, il a été montré chez les amputés que l'étendue de la réorganisation sensorielle est corrélée au degré de douleur fantôme (Flohr et al., 1995 ; Knecht et al., 1996), permettant à certains auteurs de supposer que la souffrance pourrait être une conséquence de phénomènes de plasticité dans le cortex somatosensoriel. Selon ces auteurs la réorganisation pourrait donc avoir un effet négatif (Chen et al., 2002). De même, chez les lecteurs de Braille, il peut y avoir des erreurs de localisation tactiles liées à ce phénomène (Sterr et al., 1998a, b).

Une autre interprétation à ces observations peut toutefois être formulée. Des études conduites en somesthésie ont montré que lors d'un infarctus, la surface de la peau qui était initialement codée par la zone corticale lésée est ensuite codée par la région corticale en bordure (Jenkins et al., 1987). Les effets bénéfiques d'un tel cas de plasticité sont facilement compréhensibles : elle s'est opérée afin de préserver toutes les informations sensorielles. Il est possible d'imaginer qu'un tel processus intervienne également lors d'une lésion d'un noyau sous-cortical (le colliculus inférieur par exemple). Or, le noyau ne peut probablement pas déterminer si le manque d'information provient d'une lésion engendrée à sa surface ou en périphérie. Par conséquent, la réorganisation des neurones situés en bordure de lésion s'opère tout de même, même si aucune information sensorielle n'est effectivement perdue.



## Conclusion

Les travaux présentés au cours de cette thèse apportent une preuve supplémentaire de la remarquable organisation des systèmes sensoriels ainsi que de leur adaptabilité.

Tout au long des voies auditives, l'information codée en périphérie chemine de façon tonotopique et ce, jusqu'au cortex auditif. Plus qu'un relais, les cartes tonotopiques présentes au sein des différentes structures pourraient être le reflet de différences de codage entre les hémisphères cérébraux (Liegeois-Chauvel et al., 2001). De même, certaines de ces cartes pourraient être spécialisées dans le codage d'une seule des deux oreilles. Toutefois, les travaux conduits chez l'humain, et à un degré moindre chez l'animal, ne permettent toujours pas d'établir avec certitude la façon dont le codage est effectué au niveau du cortex. Les limitations sont principalement d'ordre méthodologique, car l'amélioration des appareils de mesure ira de pair avec l'amélioration des connaissances en ce domaine.

Si l'on considère les cartes tonotopiques comme des voies d'aiguillage de l'information codée en périphérie ainsi que le reflet de l'organisation des différents noyaux, la connaissance rigoureuse de l'organisation des fréquences devrait permettre de connaître les mécanismes qui se mettent en place lors d'un phénomène de plasticité cérébrale. En effet, lors d'une privation auditive (Robertson et Irvine, 1989), d'un apprentissage (Recanzone et al., 1993) ou d'une sur-stimulation (Poon et al., 1990), les structures corticales et parfois sous-corticales s'adaptent à la nouvelle information. Dans le cas d'une perte auditive partielle aux hautes fréquences, la réorganisation du cortex est ainsi objectivée par la modification de l'organisation tonotopique corticale : les neurones

qui codaient les fréquences dans la perte auditive se mettent à coder la dernière fréquence saine. Cette modification de la carte tonotopique corticale pourrait également se refléter par une amélioration des performances de discrimination fréquentielle. En plus d'être adaptables, les cartes tonotopiques pourraient se réorganiser plus ou moins continuellement, mettant en exergue des phénomènes de plasticité secondaire. En effet, lors de la réhabilitation auditive de sujets cochleo-lésés, l'amélioration locale des performances de discrimination fréquentielle disparaît. L'apport d'informations aux neurones codant les fréquences situées dans la perte auditive pourrait supprimer la sur-représentation de la dernière fréquence saine. Toutefois, des preuves directes utilisant des techniques d'imagerie cérébrale restent à apporter.

De plus, la plasticité corticale serait un mécanisme extrêmement rapide puisque l'amélioration locale des fréquences disparaît dès le premier mois d'appareillage. Il reste à déterminer maintenant si la plasticité se développe dans les premiers jours ou dans les premières semaines d'appareillage.

Des interrogations demeurent toutefois quant au rôle du phénomène de plasticité observé lors d'une perte d'information en périphérie. Est-il réellement compensatoire ou s'agit-il juste d'un épiphénomène ?

Chez les sujets présentant une perte abrupte, les seules modifications perceptives observées à ce jour sont une modification de la saillance des sons chez l'animal et une amélioration de la capacité à discriminer des fréquences chez l'humain. Aucune autre conséquence comportementale n'a pu être observée jusqu'à présent.

Une réponse à ces interrogations pourra éventuellement être apportée par l'étude de lésions non plus périphériques mais directement à un niveau central. Dans le cas où une lésion du cortex auditif entraînerait une sur-représentation du codage des régions adjacentes à la lésion, il est probable que les phénomènes de plasticité observés dans nos études ne soient qu'une mauvaise interprétation de la part du cortex.

Néanmoins, que la plasticité observée dans nos études soit directement utile ou non pour les sujets cochleo-lésés, nul doute que ce phénomène permettra dans l'avenir d'ouvrir de nouvelles voies vers des traitements plus thérapeutiques, notamment d'un point de vue réhabilitation auditive.

---

## Bibliographie

- Adams J.C. (1979) Ascending projections to the inferior colliculus. *J. Comp. Neurol.* 183(3):519-38.
- Aitkin, L.M., Anderson, D.J., Brugge, J.F. (1970). Tonotopic organization and discharge characteristics of single neurons in nuclei of the lateral lemniscus of the cat. *J. Neurophysiol.* 33:421-440.
- Aitkin L.M., Webster W.R., Veale J.L., Crosby D.C. (1975) Inferior colliculus. I. Comparison of response properties of neurons in central, pericentral, and external nuclei of adult cat. *J. Neurophysiol.* 38(5):1196-1207.
- Aitkin, L.M., and Schuck, D. (1985) Low frequency neurons in the lateral central nucleus of the cat inferior colliculus receive their input predominantly from the medial superior olive. *Hear. Res.* 17:87-93.
- Allard T., Clark S.A., Jenkins W.M., Merzenich M.M. (1991) Reorganization of somatosensory area 3b representations in adult owl monkeys after digital syndactyly. *J. Neurophysiol.* 66:1048-1058.
- Arlinger S., Elberling C., Bak C., Kofoed B., Lebech J., Saermark K. (1982) Cortical magnetic fields evoked by frequency glides of a continuous tone. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 54(6):642-53.
- Bajo V.M., Merchan M.A., Malmierca M.S., Nodal F.R., Bjaalie J.G. (1999) Topographic organization of the dorsal nucleus of the lateral lemniscus in the cat. *J. Comp. Neurol.* 407(3):349-66.

- Bakin J.S., Weinberger N.M. (1990) Classical conditioning induces CS-specific receptive field plasticity in the auditory cortex of the guinea pig. *Brain Res.* 536(1-2):271-86.
- Bandettini P.A., Jesmanowicz A., Van Kylen J., Birn R.M., Hyde J.S. (1998) Functional MRI of brain activation induced by scanner acoustic noise. *Magn. Reson. Med.* 39(3):410-6.
- Barbay S., Peden E.K., Falchook G., Nudo R.J. (1999) Sensitivity of neurons in somatosensory cortex (S1) to cutaneous stimulation of the hindlimb immediately following a sciatic nerve crush. *Somatosens. Mot. Res.* 16(2):103-14.
- Behrens S., Blumstein S.E. (1988) Acoustic characteristics of English voiceless fricatives: A description analysis. *J. Phonetics* 16:295-298.
- Bekesy G. von and Rosenblith W. A. (1948). "The early history of hearing - observations and theories," *J. Acoust. Soc. Am.* 20, 727-748.
- Bekesy G. von (1949). The structure of the middle ear and the hearing of one's own voice by bone conduction. *Journal of the Acoustical Society of America*, 21, 217-232.
- Bekesy G. von (1960). *Experiments in Hearing*. McGraw Hill Book Co., New York.
- Bertrand O., Perrin F., Echallier J.-F., Pernier, J. (1988). Topography and model analysis of auditory evoked potentials: tonotopic aspects. In: Pfurtscheller, G. et Lopes da Silva, F., éditeurs, *Functional Brain Imaging*. Toronto:Hans Huber, pp. 75-82.
- Belin P., McAdams S., Smith B., Savel S., Thivard L., Samson S., Samson Y. (1998) The functional anatomy of sound intensity discrimination. *J. Neurosci.* 18(16):6388-94.
- Bertrand O., Thévenet M., Perrin F. (1991). 3D finite elements method in brain electrical activity studies. In: J. Nenonen, H. R. et Katila, T., éditeurs, *Biomagnetic Localisation and 3D modeling*. Espoo, Finland:Helsinki university of technology, pp. 154-171.
- Bilak M., Kim J., Potashner S.J., Bohne B.A., Morest D.K. (1997) New growth of axons in the cochlear nucleus of adult chinchillas after acoustic trauma. *Exp. Neurol.* 147(2):256-68.
- Bilecen D., Scheffler K., Schmid N., Tschopp K., Seelig J. (1998) Tonotopic organization of the human auditory cortex as detected by BOLD- FMRI. *Hear. Res.* 126:19-27.
- Brodmann K. (1909) *Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde in ihren Prinzipien dargestellt auf Grund des Zellenbaues*. Leipzig: JA Barth.
- Brown M., Webster W.R., Martin R.L. (1997) Intensity and frequency functions of [14C]2- deoxyglucose labelling in the central nucleus of the inferior colliculus in the cat. *Hear. Res.* 104(1-2):73-89.
- Brown M., Irvine D.R.F., Park V.N. (2004) Perceptual Learning on an Auditory Frequency Discrimination Task by Cats: Association with Changes in Primary Auditory Cortex. *Cereb. Cortex* 14:952-965.
- Brückner S., Dörrscheidt G.J., Rübsamen R. (1996) Binaural response characteristics of single units in five different nuclei of the gerbil superior olivary complex. . 17th

- 
- Midwinter Research Meeting of the Association for Research in Otolaryngology, St. Petersburg Beach, Florida, USA.
- Buchwald J., Dickerson L., Harrison J., Hinman C. (1988) Medial geniculate body unit responses to cat cries. In J. Syka, R.B. Masterton (eds): Auditory pathway, structure and function. New York, Plenum Press, pp.319-322.
- Buss E., Hall J.W. 3rd, Grose J.H., Hatch D.R. (1998) Perceptual consequences of peripheral hearing loss: do edge effects exist for abrupt cochlear lesions? *Hear. Res.* 125(1-2):98-108.
- Caicedo A., Herbert H. (1993) Topography of descending projections from the inferior colliculus to auditory brainstem nuclei in the rat. *J. Comp. Neurol.* 328(3):377-92.
- Calford M.B., Tweedale R. (1988) Immediate and chronic changes in responses of somatosensory cortex in adult flying-fox after digit amputation. *Nature.* 332(6163):446-8.
- Calford M.B., Rajan R., Irvine D.R. (1993) Rapid changes in the frequency tuning of neurons in cat auditory cortex resulting from pure-tone-induced temporary threshold shift. *Neuroscience.* 55(4):953-64.
- Calford M.B., Wang C., Taglianetti V., Waleszczyk W.J., Burke W., Dreher B., (2000) Plasticity in adult cat visual cortex (area 17) following circumscribed monocular lesions of all retinal layers. *J. Physiol.* 524:587-602.
- Cansino S., Williamson S.J., Karron D. (1994) Tonotopic organization of human auditory association cortex. *Brain Res.* 663:38-50.
- Cansino S., Williamson S.J. (1997) Neuromagnetic fields reveal cortical plasticity when learning an auditory discrimination task. *Brain Res.* 764(1-2):53-66.
- Carlson S., Willott J.F. (1996) The behavioral salience of tones as indicated by prepulse inhibition of the startle response: relationship to hearing loss and central neural plasticity in C57BL/6J mice. *Hear. Res.* 99(1-2):168-75.
- Casseday J.H., Covey E. (1996) A neuroethological theory of the operation of the inferior colliculus. *Brain Behav. Evol.* 47(6):311-36.
- Celesia G.G. (1976) Organization of auditory cortical areas in man. *Brain* 99:403-414.
- Cetas J.S., Price R.O., Velenovsky D.S., Sinex D.G., McMullen N.T. (2001) Frequency organization and cellular lamination in the medial geniculate body of the rabbit. *Hear. Res.* 155(1-2):113-23.
- Chino, Y.M., Kaas, J.H., Smith, E.L., III, Langston, A.L., Cheng, H. (1992) Rapid reorganization of cortical maps in adult cats following restricted deafferentation in retina. *Vis. Res.* 32:789-796.
- Chino Y.M., Smith E.L. III, Kaas J.H., Sasaki Y., Cheng H. (1995) Receptive field properties of deafferented visual cortical neurons after topographic map reorganization in adult cats. *J. Neurosci.* 15:2417-2433.
- Chiu T.W., Poon P.W., Chan W.Y., Yew D.T. (2003) Long-term changes of response in the inferior colliculus of senescence accelerated mice after early sound exposure. *J. Neurol. Sci.* 216(1):143-51.
- Chocholle R. (1940) Variation des temps de réaction auditifs en fonction de l'intensité à diverses fréquences. *Année Psycho.* 41:65-124.

- Clark S., Allard T., Jenkins W.M., Merzenich M.M. (1988) Receptive fields in the body surface map in adult cortex defined by temporally correlated inputs. *Nature* 332:444-445.
- Crist R.E., Li W., Gilbert C.D. (2001) Learning to see: experience and attention in primary visual cortex. *Nat. Neurosci.* 4(5):519-25.
- Cusick C.G., Wall J.T., Whiting J.H.J., Wiley R.G. (1990) Temporal progression of cortical reorganization following nerve injury. *Brain Res.* 537:355-358.
- Darian-Smith C., Gilbert C.D. (1994) Axonal sprouting accompanies functional reorganization in adult cat striate cortex. *Nature.* 368:737-40.
- Darian-Smith C., Gilbert C.D. (1995) Topographic reorganization in the striate cortex of the adult cat and monkey is cortically mediated. *J. Neurosci.* 15:1631-1647.
- Dehmel S., Kopp-Scheinpflug C., Dorrscheidt G.J., Rubsamen R. (2002) Electrophysiological characterization of the superior paraolivary nucleus in the Mongolian gerbil. *Hear. Res.* 172(1-2):18-36.
- Dellon A.L. (1981) Sensibility and re-education of sensation in the hand. William & Wilkins, Baltimore..
- De Rossi G., Paludetti G., Di Nardo W., Calcagni M.L., Di Giuda D., Almadori G., Galli J. (1996) SPET monitoring of perfusion changes in auditory cortex following mono- and multi-frequency stimuli. *Nuklearmedizin.* 35(4):112-5.
- Diamond D.M., Weinberger N.M. (1986) Classical conditioning rapidly induces specific changes in frequency receptive fields of single neurons in secondary and ventral ectosylvian auditory cortical fields. *Brain Res.* 372:357-360.
- Dietrich V., Nieschalk M., Stoll W., Rajan R., Pantev C. (2001) Cortical reorganization in patients with high frequency cochlear hearing loss. *Hear. Res.* 158(1-2):95-101.
- Di Salle F., Formisano E., Linden D.E., Goebel R., Bonavita S., Pepino A., Smaltino F., Tedeschi G. (1999) Exploring brain function with magnetic resonance imaging. *Eur. J. Radiol.* 30(2):84-94.
- 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. *Prog. Neurobiol.* 57(2):165-224.
- Eggermont J.J., Komiya H. (2000) Moderate noise trauma in juvenile cats results in profound cortical topographic map changes in adulthood. *Hear Res.* 142(1-2):89-101.
- Ehret G., Merzenich M.M. (1988) Complex sound analysis (frequency resolution, filtering and spectral integration) by single units of the inferior colliculus of the cat. *Brain Res.* 472(2):139-63.
- Elberling C., Bak C., Kofoed B., Lebech J., Saermark K. (1982) Auditory magnetic fields: source location and 'tonotopical organization' in the right hemisphere of the human brain. *Scand. Audiol.* 11:61-65.
- Elbert T., Flor H., Birbaumer N., Knecht S., Hampson S., Larbig W. (1994) Extensive reorganization of the somatosensory cortex in adult humans after nervous system injury. *Neuroreport* 5:2593-2597.
- Engelien A., Yang Y., Engelien W., Zonana J., Stern E., Silbersweig D.A. (2002) Physiological mapping of human auditory cortices with a silent event-related fMRI

- technique. *Neuroimage*. 16(4):944-53.
- Eysel U.T., Gonzalez-Aguilar F., Mayer U. (1980) A functional sign of reorganization in the visual system of adult cats: lateral geniculate neurons with displaced receptive fields after lesions of the nasal retina. *Brain Res.* 181(2):285-300.
- Eysel U.T., Gonzalez-Aguilar F., Mayer U. (1981) Time-dependent decrease in the extent of visual deafferentation in the lateral geniculate nucleus of adult cats with small retinal lesions. *Exp. Brain Res.* 41(3-4):256-63.
- Fitzpatrick D.C., Batra R., Stanford T.R., Kuwada S. (1997) A neuronal population code for sound localization. *Nature*. 388(6645):871-4.
- Flor H., Elbert T., Knecht S., Wienbruch C., Pantev C., Larbig W. (1995) Phantom limb pain as a perceptual correlate of massive cortical reorganization in upper extremity amputees. *Nature* 375:482-484.
- Florence S.L., Garraghty P.E., Carlson M., Kaas J.H. (1993). Sprouting of peripheral nerve axons in the spinal cord of monkeys. *Brain Res.* 601:343–348.
- Florence S.L., Garraghty P.E., Wall J.T., Kaas J.H. (1994) Sensory afferent projections and area 3b somatotopy following median nerve cut and repair in macaque monkeys. *Cereb Cortex*. 4(4):391-407.
- Florence S.L., Kaas J.H. (1995) Large-scale reorganization at multiple levels of the somatosensory pathway follows therapeutic amputation of the hand in monkeys. *J. Neurosci.* 15(12):8083-95.
- Florence S.L., Jain N., Pospichal M.W., Beck P.D., Sly D.L., Kaas J.H. (1996) Central reorganization of sensory pathways following peripheral nerve regeneration in fetal monkeys. *Nature* 381(6577):69-71.
- Florence S.L., Boydston L.A., Hackett T.A., Lachoff H.T., Strata F., Niblock M.M. (2001) Sensory enrichment after peripheral nerve injury restores cortical, not thalamic, receptive field organization. *Eur J Neurosci.* 13(9):1755-66.
- Florentine M., Buus S., Hellman R.P. (1997). A model of loudness summation applied to high-frequency hearing loss. In :Jestead, W. (Ed.), *Modeling sensorineural hearing loss*. Erlbaum, Hillsdale, NJ, pp. 187-198.
- Fowler F.P. (1936) A method for the early detection of otosclerosis. *Arch. Otolaryngol.* 24:731-41.
- Friauf E. (1992) Tonotopic Order in the Adult and Developing Auditory System of the Rat as Shown by c-fos Immunocytochemistry. *Eur. J. Neurosci.* 4(9):798-812.
- Fryauf-Bertschy H., Tyler R.S., Kelsay D.M., Gantz B.J., Woodworth G.G. (1997) Cochlear implant use by prelingually deafened children: the influences of age at implant and length of device use. *J. Speech Lang. Hear. Res.* 40(1):183-99.
- Fuhr P., Cohen L.G., Dang N., Findley T.W., Haghghi S., Oro J., Hallett M. (1992) Physiological analysis of motor reorganization following lower limb amputation. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 85(1):53-60.
- Fujioka T., Kakigi R., Gunji A., Takeshima Y. (2002) The auditory evoked magnetic fields to very high frequency tones. *Neuroscience* 112:367-381.
- Gabriel D., Veillet E., Vesson J.F., Collet L. (soumis) Secondary functional plasticity: influence of rehabilitation on auditory privation plasticity.

- Galaburda A., Sanides F. (1980) Cytoarchitectonic organization of the human auditory cortex. *J. Comp. Neurol.* 190(3):597-610.
- Galambos R., Schwartzkopf, A.R. (1959) Microelectric study of superior olivary nuclei. *Amer. j. Physiol.* 197, 527.
- Garraghty P.E., Kaas J.H., (1991). Functional reorganization in adult monkey thalamus after peripheral nerve injury. *Neuroreport* 2:747-750.
- Gatehouse S. (1989) Apparent auditory deprivation effects of late onset: the role of presentation level. *J. Acoust. Soc. Am.* 86(6):2103-6.
- Gelfand S.A., Silman S., Ross L. (1987) Long-term effects of monaural, binaural and no amplification in subjects with bilateral hearing loss. *Scand. Audiol.* 16(4):201-7.
- Geschwind N., Levitsky W. (1968) Human brain: left-right asymmetries in temporal speech region. *Science* 161:186-187.
- Ghose G.M., Yang T., Maunsell J.H. (2002) Physiological correlates of perceptual learning in monkey V1 and V2. *J. Neurophysiol.* 87(4):1867-88.
- Giard M.H., Perrin F., Echallier J.F., Thevenet M., Froment J.C., Pernier J. (1994) Dissociation of temporal and frontal components in the human auditory N1 wave: a scalp current density and dipole model analysis. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 92:238-252.
- Gilbert C.D., Wiesel T.N. (1992) Receptive field dynamics in adult primary visual cortex. *Nature* 356:150-152.
- Giraux P., Sirigu A., Schneider F., Dubernard J.M. (2001) Cortical reorganization in motor cortex after graft of both hands. *Nat. Neurosci.* 4(7):691-2.
- Glendenning K.K., Hutson K.A. (1998) Lack of topography in the ventral nucleus of the lateral lemniscus. *Microsc. Res. Tech.* 41:298-312.
- Goldberg J.M., Brown P.B. (1968). Functional organization of the dog superior olivary complex: an anatomical and electrophysiological study. *J. Neurophysiol.* 31:639–656.
- Goodwin P.E., Johnson R.M. (1980) A comparison of RT to tinnitus and nontinnitus frequencies. *Ear Hear.* 1(3):148-55.
- Guinan J.J. JR, Norris B.E., Guinan S.S. (1972) Single auditory units in the superior olivary complex. II. Locations of unit categories and tonotopic organization. *Int. J. Neurosci.* 4:147-166.
- Hackett T.A., Stepniewska I., Kaas J.H. (1998) Subdivisions of auditory cortex and ipsilateral cortical connections of the parabelt auditory cortex in macaque monkeys. *J. Comp. Neurol.* 394(4):475-95.
- Hackett T.A., Preuss T.M., Kaas J.H. (2001) Architectonic identification of the core region in auditory cortex of macaques, chimpanzees, and humans. *J. Comp. Neurol.* 441(3):197-222.
- Hall J.W. (1992) Handbook of auditory evoked responses. Allyn and Bacon, Boston.
- Hallin R.G., Wiesenfeld Z., Lindblom U. (1981) Neurophysiological studies on patients with sutured median nerves: faulty sensory localization after nerve regeneration and its physiological correlates. *Exp. Neurol.* 73(1):90-106.
- Hari R., Makela J.P. (1986) Neuromagnetic responses to frequency modulation of a

- continuous tone. *Acta Otolaryngol. Suppl.* 432:26-32.
- Harrison R.V., Nagasawa A., Smith D.W., Stanton S., Mount R.J. (1991) Reorganization of auditory cortex after neonatal high frequency cochlear hearing loss. *Hear. Res.* 54(1):11-9.
- Harrison R.V., Ibrahim D., Mount R.J. (1998) Plasticity of tonotopic maps in auditory midbrain following partial cochlear damage in the developing chinchilla. *Exp. Brain Res.* 123(4):449-60.
- Hartmann R., Shepherd R.K., Heid S., Klinke R. (1997) Response of the primary auditory cortex to electrical stimulation of the auditory nerve in the congenitally deaf white cat. *Hear. Res.* 112(1-2):115-33.
- Heil P., Rajan R., Irvine D.R. (1994) Topographic representation of tone intensity along the isofrequency axis of cat primary auditory cortex. *Hear. Res.* 76(1-2):188-202.
- Heinen, S.J., Skavenski, A.A. (1991) Recovery of visual responses in foveal V1 neurons following bilateral foveal lesions in adult monkey. *Exp. Brain Res.* 83:670-674.
- Hellman R.P. (1994) Relation between the growth of loudness and high-frequency excitation. *J. Acoust. Soc. Am.* 96(5 Pt 1):2655-63.
- Hendry S.H., Jones E.G. (1986) Reduction in number of immunostained GABAergic neurones in deprived-eye dominance columns of monkey area 17. *Nature.* 320(6064):750-3.
- Herzog H., Lamprecht A., Kuhn A., Roden W., Vosteen K.H., Feinendegen L.E. (1991) Cortical activation in profoundly deaf patients during cochlear implant stimulation demonstrated by H<sub>2</sub>(15)O PET. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 15(3):369-75.
- Hirata Y., Kuriki S., Pantev C. (1999) Musicians with absolute pitch show distinct neural activities in the auditory cortex. *Neuroreport.* 10(5):999-1002.
- Howard M.A. 3rd, Volkov I.O., Abbas P.J., Damasio H., Ollendieck M.C., Granner M.A. (1996) A chronic microelectrode investigation of the tonotopic organization of human auditory cortex. *Brain Res.* 724(2):260-4.
- Huang C.M., Fex J. (1986) Tonotopic organization in the inferior colliculus of the rat demonstrated with the 2-deoxyglucose method. *Exp. Brain Res.* 61(3):506-12.
- Huotilainen M., Tiitinen H., Lavikainen J., Ilmoniemi R.J., Pekkonen E., Sinkkonen J., Laine P., Naatanen R. (1995) Sustained fields of tones and glides reflect tonotopy of the auditory cortex. *Neuroreport.* 6(6):841-4.
- Huffman R.F., Henson O.W. Jr. (1990) The descending auditory pathway and acousticomotor systems: connections with the inferior colliculus. *Brain Res. Rev.* 15(3):295-323.
- Hurley R.M. (1999) Onset of auditory deprivation. *J. Am. Acad. Audiol.* 10(10):529-34.
- Imig T.J., Morel A. (1985) Tonotopic organization in ventral nucleus of medial geniculate body in the cat. *J. Neurophysiol.* 53:309-340.
- Ito J., Sakakibara J., Iwasaki Y., Yonekura Y. (1993) Positron emission tomography of auditory sensation in deaf patients and patients with cochlear implants. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 102(10):797-801.
- Irvine D.R.F. (1986) *The Auditory Brainstem : A review of the Structure and function of*

- auditory Brainstem Processing Mechanisms. Berlin, New York: Springer-Verlag.
- Irvine D.R.F. (1992): Physiology of the auditory brainstem. In: Popper A, Fay R (eds): The Mammalian Auditory Pathway: Neurophysiology. New York: Springer-Verlag, pp 153–231.
- Irvine D.R.F., Rajan R. (1995) Plasticity in the mature auditory system. In: Manley GA, Klump GM, Köppl C, Fastl C, Oeckinghaus H, editors. Advances in hearing research. Singapore: World Scientific, p. 3–23.
- Jäncke L., Gaab N., Wustenberg T., Scheich H., Heinze H.J. (2001) Short-term functional plasticity in the human auditory cortex: an fMRI study. *Brain Res. Cogn. Brain Res.* 12(3):479-85.
- Jenkins W.M., Merzenich M.M. (1987) Reorganization of neocortical representations after brain injury: a neurophysiological model of the bases of recovery from stroke. *Prog Brain Res.* 71:249-66.
- Jenkins W.M., Merzenich M.M., Ochs M.T., Allard T., Guic-Robles E. (1990) Functional reorganization of primary somatosensory cortex in adult owl monkeys after behaviorally controlled tactile stimulation. *J. Neurophysiol.* 63:82-104.
- Jones E.G. (1993) GABAergic neurons and their role in cortical plasticity in primates. *Cereb Cortex.* 3(5):361-72.
- 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* 248:229-231.
- Kaas J.H., Hackett T.A. (1998) Subdivisions of auditory cortex and levels of processing in primates. *Audiol. Neurootol.* 3(2-3):73-85.
- Kaas J.H., Hackett T.A. (2000) Subdivisions of auditory cortex and processing streams in primates. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 97(22):11793-9.
- Kaltenbach J.A., Saunders J.C. (1987) Spectral and temporal response patterns of single units in the chinchilla dorsal cochlear nucleus. *Exp. Neurol.* 96:406-419.
- Kaltenbach J.A., Czaja J.M., Kaplan C.R. (1992) Changes in the tonotopic map of the dorsal cochlear nucleus following induction of cochlear lesions by exposure to intense sound. *Hear. Res.* 59(2):213-23.
- Kamke M.R., Brown M., Irvine D.R. (2003) Plasticity in the tonotopic organization of the medial geniculate body in adult cats following restricted unilateral cochlear lesions. *J. Comp. Neurol.* 459(4):355-67.
- Kanno A., Nakasato N., Fujita S., Seki K., Kawamura T., Ohtomo S., Fujiwara S., Yoshimoto T. (1996) Right hemispheric dominance in the auditory evoked magnetic fields for pure-tone stimuli. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. Suppl.* 47:129-132.
- Kelly J.B., Liscum A., van Adel B., Ito M. (1998) Projections from the superior olive and lateral lemniscus to tonotopic regions of the rat's inferior colliculus. *Hear. Res.* 116(1-2):43-54.
- Kew J.J., Ridding M.C., Rothwell J.C., Passingham R.E., Leigh P.N., Sooriakumaran S., Frackowiak R.S., Brooks D.J. (1994) Reorganization of cortical blood flow and transcranial magnetic stimulation maps in human subjects after upper limb

- amputation. *J. Neurophysiol.* 72(5):2517-24.
- Knecht S., Henningsen H., Elbert T., Flor H., Hohling C., Pantev C., Birbaumer N., Taub E. (1995) Cortical reorganization in human amputees and mislocalization of painful stimuli to the phantom limb. *Neurosci. Lett.* 201(3):262-4.
- Knecht S., Henningsen H., Elbert T., Flor H., Hoehling C., Pantev C., Taub E. (1996) Reorganizational and perceptual changes after amputation. *Brain* 119:1213-1219.
- Knecht S., Henningsen H., Hoehling C., Elbert T., Flor H., Pantev C., Taub E. (1998) Plasticity of plasticity? Changes in the pattern of perceptual correlates of reorganization after amputation. *Brain* 121:717-724.
- Kosaki H., Hashikawa T., He J., Jones E.G. (1997) Tonotopic organization of auditory cortical fields delineated by parvalbumin immunoreactivity in macaque monkeys. *J. Comp. Neurol.* 386(2):304-16.
- Kral A., Hartmann R., Tillein J., Heid S., Klinke R. (2002) Hearing after congenital deafness: central auditory plasticity and sensory deprivation. *Cereb. Cortex.* 12(8):797-807.
- Kulesza R.J. Jr, Spirou G.A., Berrebi A.S. (2003) Physiological response properties of neurons in the superior paraolivary nucleus of the rat. *J. Neurophysiol.* 89(4):2299-312.
- Kuriki S., Murase M. (1989) Neuromagnetic study of the auditory responses in right and left hemispheres of the human brain evoked by pure tones and speech sounds. *Exp. Brain Res.* 77(1):127-34.
- Lauter J.L., Herscovitch P., Formby C., Raichle M.E. (1985) Tonotopic organization in human auditory cortex revealed by positron emission tomography. *Hear. Res* 20:199-205.
- Lavikainen J., Huotilainen M., Pekkonen E., Ilmoniemi R.J., Naatanen R. (1994) Auditory stimuli activate parietal brain regions: a whole-head MEG study. *Neuroreport* 6:182-184.
- Lewy E.H., Kober H. (1936) The neural projection of the cochlear spirals of primary acoustic centers. *Arch. Neurol. Psychiat.* 35:839-52.
- Liberman M.C. (1982) The cochlear frequency map for the cat: labeling auditory-nerve fibers of known characteristic frequency. *J. Acoust. Soc. Am.* 72(5):1441-9.
- Liegeois-Chauvel C., Musolino A., Badier J.M., Marquis P., Chauvel P. (1994) Evoked potentials recorded from the auditory cortex in man: evaluation and topography of the middle latency components. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 92(3):204-14.
- Liegeois-Chauvel C., Giraud K., Badier J.M., Marquis P., Chauvel P. (2001) Intracerebral evoked potentials in pitch perception reveal a functional asymmetry of the human auditory cortex. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 930:117-132.
- Lockwood A.H., Salvi R.J., Coad M.L., Arnold S.A., Wack D.S., Murphy B.W., Burkard R.F. (1999) The functional anatomy of the normal human auditory system: responses to 0.5 and 4.0 kHz tones at varied intensities. *Cereb. Cortex* 9:65-76.
- Luce RD. (1986) Response times. Oxford University Press, New York.
- Lukas J.S., Kryter K.D. (1970) Awakening effects of simulated sonic boom and subsonic aircraft noise. In: B.L. Welch A.S. Welch (eds.) *Physiological effects of noise*. Plenum

- Press New York and London; S. 283-293.
- Lütkenhöner B., Steinstrater O. (1998) High-precision neuromagnetic study of the functional organization of the human auditory cortex. *Audiol. Neurootol.* 3:191-213.
- Lütkenhöner B., Krumbholz A., Seither-Preisler A. (2003) Studies of tonotopy based on wave N100 of the auditory evoked field are problematic. *Neuroimage* 19:935-949.
- Mäkelä J.P., Hari R. (1987) Evidence for cortical origin of the 40 Hz auditory evoked response in man. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 66(6):539-46.
- Mäkelä J.P., Ahonen A., Hämäläinen M., Hari R., Ilmoniemi R., Kajola M., Knuutila J., Lounasmaa O.V., McEvoy L., Salmelin R., et al (1993) Functional differences between auditory cortices of the two hemispheres revealed by whole-head neuromagnetic recordings. *Hum. Brain Mapping* 1:48-56.
- Mäkelä J.P., Hari R. (1994) Neuromagnetic cortical signals in a patient with hydrocephalus. *Neuroreport* 5,1125-1128.
- Malmierca M.S., Rees A., Le Beau F.E., Bjaalie J.G. (1995) The laminar organisation of frequency-specific local axons within and between the inferior colliculi. *J. Comp. Neurol.* 357,124-144.
- Malmierca M.S., Le Beau F.E., Rees A. (1996) The topographical organization of descending projections from the central nucleus of the inferior colliculus in guinea pig. *Hear. Res.* 93(1-2):167-80.
- Malmierca M.S., Merchán M., Bajo V.M., Bjaalie J.G. (1997) The ventral nucleus of the lateral lemniscus in cat is tonotopically organized. *Assoc. Res. Otolaryngol. Abstr.* 20:164.
- Malmierca M.S., Leergaard T.B., Bajo V.M., Bjaalie J.G., Merchan M.A. (1998) Anatomic evidence of a three-dimensional mosaic pattern of tonotopic organization in the ventral complex of the lateral lemniscus in cat. *J Neurosci.* 18(24):10603-18.
- Manger P.R., Woods T.M., Jones E.G. (1996) Plasticity of the somatosensory cortical map in macaque monkeys after chronic partial amputation of a digit. *Proc. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 263(1372):933-9.
- Martin R.L., Webster W.R., Serviere J. (1988) The frequency organization of the inferior colliculus of the guinea pig: A [<sup>14</sup>C]-2-deoxyglucose study. *Hear. Res.* 33(3):245-55.
- May P., Tiitinen H., Ilmoniemi R.J., Nyman G., Taylor J.G., Naatanen R. (1999) Frequency change detection in human auditory cortex. *J Comput Neurosci.* 6(2):99-120.
- McDermott H.J., Lech M., Kornblum M.S., Irvine D.R. (1998) Loudness perception and frequency discrimination in subjects with steeply sloping hearing loss: possible correlates of neural plasticity. *J. Acoust. Soc. Am.* 104(4):2314-25.
- Meleca R.J., Kaltenbach J.A., Falzarano P.R. (1997) Changes in the tonotopic map of the dorsal cochlear nucleus in hamsters with hair cell loss and radial nerve bundle degeneration. *Brain Res.* 750(1-2):201-13.
- Melzer P. (1984) The central auditory pathway of the gerbil *Psummomys obesus*: A deoxyglucose study. *Hear. Res.* 15: 187-195.
- Menning H., Roberts L.E., Pantev C. (2000) Plastic changes in the auditory cortex induced by intensive frequency discrimination training. *Neuroreport.* 11(4):817-22.

- 
- Merchan M.A., Saldana E., Plaza I. (1994) Dorsal nucleus of the lateral lemniscus in the rat: concentric organization and tonotopic projection to the inferior colliculus. *J. Comp. Neurol.* 342(2):259-78.
- Merchan M.A., Berbel P. (1996) Anatomy of the ventral nucleus of the lateral lemniscus in rats: a nucleus with a concentric laminar organization. *J. Comp. Neurol.* 372(2):245-63.
- Merchán M.A., Malmierca M.S., Bajo V.M., Bjaalie J.G. (1997) The nuclei of the lateral lemniscus: old views and new perspectives. In: *Acoustical signal processing in the central auditory system* (Syka J, ed), pp 211-226. New York: Plenum.
- Merzenich M.M., Brugge J.F. (1973) Representation of the cochlear partition of the superior temporal plane of the macaque monkey. *Brain Res.* 50:275-296.
- Merzenich M.M., Reid M.D. (1974) Representation of the cochlea within the inferior colliculus of the cat. *Brain Res.* 77(3):397-415.
- Merzenich M.M., Knight P.L., Roth G.L. (1975) Representation of cochlea within primary auditory cortex in the cat. *J. Neurophysiol.* 38:231-249.
- Merzenich M.M., Kaas J.H., Wall J.T., Sur M., Nelson R.J., Felleman D.J. (1983) 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(3):639-65.
- Merzenich M.M., Nelson R.J., Stryker M.P., Cynader M.S., Schoppmann A., Zook J.M. (1984) Somatosensory cortical map changes following digit amputation in adult monkeys. *J. Comp. Neurol.* 224(4):591-605.
- Metzler J., Marks P.S. (1979) Functional changes in cat somatic sensory-motor cortex during short-term reversible epidural blocks. *Brain Res.* 177(2):379-83.
- Moore D.R., Kowalchuk N.E. (1988) Auditory brainstem of the ferret: Effects of unilateral cochlear lesions on cochlear nucleus volume and projections to the inferior colliculus. *J. Comp. Neurol.* 272:503-515.
- Moore B.C.J., Glasberg, B.R. (1997) A model of loudness perception applied to cochlear hearing loss. *Aud. Neurosci.* 3:289-311.
- Moore D.R., France S.J., McAlpine D., Mossop J.E., Versnel, H. (1997) Plasticity of inferior colliculus and auditory cortex following unilateral deafening in adult ferrets. In Syka, J. (Ed.), *Acoustical Signal Processing in the Central Auditory System*. New York, Plenum, pp. 489-499.
- Moore JK. 2000. Organization of the human superior olivary complex. *Microsc. Res. Tech.* 51:403-412.
- Morel A., Rouiller E., de Ribaupierre Y., de Ribaupierre F. (1987) Tonotopic organization in the medial geniculate body (MGB) of lightly anesthetized cats. *Exp. Brain Res.* 69(1):24-42.
- Morel A., Kaas J.H. (1992) Subdivisions and connections of auditory cortex in owl monkeys. *J. Comp. Neurol.* 318: 27-63.
- Morel A., Garraghty P.E., Kaas J.H. (1993) Tonotopic organization, architectonic fields, and connections of auditory cortex in macaque monkeys. *J. Comp. Neurol.* 335: 437-459.

- Morest D.K., Bohne B.A. (1983) Noise-induced degeneration in the brain and representation of inner and outer hair cells. *Hear. Res.* 9(2):145-51.
- Muhlnickel W., Elbert T., Taub E., Flor H. (1998) Reorganization of auditory cortex in tinnitus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 95:10340-10343.
- Naka D., Kakigi R., Hoshiyama M., Yamasaki H., Okusa T., Koyama S. (1999) Structure of the auditory evoked magnetic fields during sleep. *Neuroscience* 93:573-583.
- Nakasato N., Fujita S., Seki K., Kawamura T., Matani A., Tamura I., Fujiwara S., Yoshimoto T. (1995) Functional localization of bilateral auditory cortices using an MRI-linked whole head magnetoencephalography (MEG) system. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 94:183-190.
- Naito Y., Okazawa H., Honjo I., Hirano S., Takahashi H., Shiomi Y., Hoji W., Kawano M., Ishizu K., Yonekura Y. (1995) Cortical activation with sound stimulation in cochlear implant users demonstrated by positron emission tomography. *Brain Res. Cogn. Brain Res.* 2(3):207-14.
- Naito Y., Hirano S., Fujiki N., Nishizawa S., Takahashi H., Kojima H., Yamaguchi S., Kawano M., Konishi J., Honjo I. (2000) Development and plasticity of the auditory cortex in cochlear implant users: a follow-up study by positron emission tomography. *Adv. Otorhinolaryngol.* 57:55-9.
- Nicolelis M.A.L., Lin R.C.S., Woodward D.J., Chapin J.K. (1993) Induction of immediate spatiotemporal changes in thalamic networks by peripheral block of ascending cutaneous information. *Nature* 361,533:536.
- Nishimura H., Doi K., Iwaki T., Hashikawa K., Oku N., Teratani T., Hasegawa T., Watanabe A., Nishimura T., Kubo T. (2000) Neural plasticity detected in short- and long-term cochlear implant users using PET. *Neuroreport.* 11(4):811-5.
- Oliver D.L., Morest D.K. (1984) The central nucleus of the inferior colliculus in the cat. *J. Comp. Neurol.* 222(2):237-64.
- Ottaviani F., Di Girolamo S., Briglia G., De Rossi G., Di Giuda D., Di Nardo W. (1997) Tonotopic organization of human auditory cortex analyzed by SPET. *Audiology.* 36(5):241-8.
- Panestos F., Nuñez A., Avendaño C. (1995) Local anaesthesia induces immediate receptive field changes in nucleus gracilis and cortex. *Neuroreport* 7,150:152.
- Pantev C., Hoke M., Lehnertz K., Lutkenhoner B., Anogianakis G., Wittkowski W. (1988) Tonotopic organization of the human auditory cortex revealed by transient auditory evoked magnetic fields. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 69:160-170.
- Pantev C, Hoke M, Lehnertz K, Lutkenhoner B, Fahrendorf G, Stober U. (1990) Identification of sources of brain neuronal activity with high spatiotemporal resolution through combination of neuromagnetic source localization (NMSL) and magnetic resonance imaging (MRI). *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 75(3):173-84.
- Pantev C., Elbert T., Makeig S., Hampson S., Eulitz C., Hoke M. (1993) Relationship of transient and steady-state auditory evoked fields. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 88:389-396.
- Pantev C., Eulitz C., Elbert T., Hoke M. (1994) The auditory evoked sustained field: origin and frequency dependence. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*

---

90(1):82-90.

- Pantev C., Bertrand O., Eulitz C., Verkindt C., Hampson S., Schuierer G., Elbert T. (1995) Specific tonotopic organizations of different areas of the human auditory cortex revealed by simultaneous magnetic and electric recordings. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 94:26-40.
- Pantev C., Roberts L.E., Elbert T., Ross B., Wienbruch C. (1996) Tonotopic organization of the sources of human auditory steady-state responses. *Hear. Res.* 101(1-2):62-74.
- Pantev C., Ross B., Berg P., Elbert T., Rockstroh B. (1998) Study of the human auditory cortices using a whole-head magnetometer: left vs. right hemisphere and ipsilateral vs. contralateral stimulation. *Audiol. Neurootol.* 3:183-190.
- Pantev C., Wollbrink A., Roberts L.E., Engelien A., Lutkenhoner B. (1999) Short-term plasticity of the human auditory cortex. *Brain Res.* 842(1):192-9.
- Pascual-Leone A., Torres F. (1993) Plasticity of the sensorimotor cortex representation of the reading finger in Braille readers. *Brain* 116 ( Pt 1):39-52.
- Paul R.L., Goodman H., Merzenich M. (1972) Alterations in mechanoreceptor input to Brodmann's areas 1 and 3 of the postcentral hand area of *Macaca mulatta* after nerve section and regeneration. *Brain Res.* 39(1):1-19.
- Pelizzone R., Hari R., Makela J.P., Huttunen J., Ahlfors S., Hämäläinen M. (1987) Cortical origin of middle latency auditory evoked responses in man. *Neurosci. Lett.* 82:303-307.
- Pfingst B.E., Hienz R., Kimm J., Miller J. (1975) Reaction-time procedure for measurement of hearing. I. Suprathreshold functions. *J. Acoust. Soc. Am.* 57(2):421-30.
- Philibert B., Collet L., Vesson J.F., Veuille E. (2002) Intensity-related performances are modified by long-term hearing aid use: a functional plasticity? *Hear. Res.* 165(1-2):142-51.
- Philibert B., Collet L., Vesson J.F., Veuille E. (Soumis) Perceptual and electrophysiological evidence for functional plasticity in auditory rehabilitated listeners.
- Pieper F., Jürgens U. (2003) Neuronal activity in the inferior colliculus and bordering structures during vocalization in the squirrel monkey. *Brain Res.* 979(1-2):153-64.
- Pieron H. (1914) Recherche sur les lois de variation des temps de latence sensorielle en fonction des intensités excitatrices. *Année Psycho.* 20:17-96.
- Pons T.P., Garraghty P.E., Ommaya A.K., Kaas J.H., Taub E., Mishin M. (1991) Massive cortical reorganization after sensory deafferentation in adult macaques. *Science* 252:1857-1860.
- Ponton C.W., Vasama J.P., Tremblay K., Khosla D., Kwong B., Don M. (2001) Plasticity in the adult human central auditory system: evidence from late-onset profound unilateral deafness. *Hear. Res.* 154(1-2):32-44.
- Poon P.W., Chen X.Y., Hwang J.C. (1990) Altered sensitivities of auditory neurons in the rat midbrain following early postnatal exposure to patterned sounds. *Brain Res.* 524(2):327-30.

- Poon P.W., Chen X. (1992) Postnatal exposure to tones alters the tuning characteristics of inferior collicular neurons in the rat. *Brain Res.* 585(1-2):391-4.
- Popelar J., Erre J.P., Aran J.M., Cazals Y. (1994) Plastic changes in ipsi-contralateral differences of auditory cortex and inferior colliculus evoked potentials after injury to one ear in the adult guinea pig. *Hear. Res.* 72(1-2):125-34.
- Preu# S. (1991) Elektrophysiologische und neuroanatomische charakterisierung der Kerne des lateralen lemniscus und der umgebenden auditorischen areale bei der ratte. Thesis, Universität Tübingen.
- Rademacher J., Morosan P., Schleicher A., Freund H.J., Zilles K. (2001) Human primary auditory cortex in women and men. *Neuroreport.* 12(8):1561-5.
- 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. *J. Comp. Neurol.* 338(1):17-49.
- Rajan R., Irvine D.R.F. (1996) Features of, and boundary conditions for, lesion-induced reorganization of adult auditory cortical maps. In: Salvi RJ, Henderson D, Fiorino F, Colletti V, editors. *Auditory system plasticity and regeneration.* New York: Thieme Medical, p. 224–37.
- Rajan R. (1998) Receptor organ damage causes loss of cortical surround inhibition without topographic map plasticity. *Nat Neurosci.* 1(2):138-43.
- Rajan R, Irvine DR.F. (1998) Neuronal responses across cortical field A1 in plasticity induced by peripheral auditory organ damage. *Audiol. Neurootol.* 3(2-3):123-44.
- Ramachandran V.S., Rogers-Ramachandran D.C., Stewart M. (1992) Perceptual correlates of massive cortical reorganization. *Science* 258:1159-1160.
- Ramachandran V.S. (1993) Behavioral and magnetoencephalographic correlates of plasticity in the adult human brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90:10413-10420.
- Rauschecker J.P., Tian B., Hauser M. (1995) Processing of complex sounds in the macaque nonprimary auditory cortex. *Science* 268:111-114.
- Rauschecker JP. (1997) Processing of complex sounds in the auditory cortex of cat, monkey, and man. *Acta Otolaryngol. Suppl.* 532:34-8.
- Rauschecker J.P., Tian B., Pons T., Mishkin M. (1997) Serial and parallel processing in rhesus monkey auditory cortex. *J. Comp. Neurol.* 382:89-103.
- Recanzone G.H., Merzenich M.M., Jenkins WM, Grajski KA, Dinse HR (1992a) Changes in the distributed temporal response properties of SI cortical neurons reflect improvements in performance on a temporally based tactile discrimination task. *J. Neurophysiol.* 67:1031-1056.
- Recanzone G.H., Merzenich M.M., Jenkins W.M. (1992b) Frequency discrimination training engaging a restricted skin surface results in an emergence of a cutaneous response zone in cortical area 3a. *J. Neurophysiol.* 67(5):1057-70.
- Recanzone G.H., Merzenich M.M., Jenkins W.M., Grajski K.A., Dinse H.R. (1992c) Topographic reorganization of the hand representation in cortical area 3b owl monkeys trained in a frequency-discrimination task. *J. Neurophysiol.* 67(5):1031-56.
- Recanzone G.H., Jenkins W.M., Hradek G.T., Merzenich M.M. (1992d) Progressive improvement in discriminative abilities in adult owl monkeys performing a tactile

- frequency discrimination task. *J. Neurophysiol.* 67(5):1015-30.
- Recanzone G.H., Schreiner C.E., Merzenich M.M. (1993) Plasticity in the frequency representation of primary auditory cortex following discrimination training in adult owl monkeys. *J. Neurosci.* 13(1):87-103.
- Recanzone G.H. (2000) Spatial processing in the auditory cortex of the macaque monkey. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 97(22):11829-35.
- Reite M., Adams M., Simon J., Teale P., Sheeder J., Richardson D., Grabbe R. (1994) Auditory M100 component 1: relationship to Heschl's gyri. *Brain Res. Cogn. Brain Res.* 2:13-20.
- Rijntjes M., Tegenthoff M., Liepert J., Leonhardt G., Kotterba S., Müller S. (1997) Cortical reorganization in patients with facial palsy. *Ann. Neurol.* 41:621-630.
- Rivier F., Clarke S. (1997). Cytochrome oxidase, acetylcholinesterase, and NADPH-diaphorase staining in human supratemporal and insular cortex: evidence for multiple auditory areas. *Neuroimage* 6, 288–304.
- Roberts T.P., Poeppel D. (1996) Latency of auditory evoked M100 as a function of tone frequency. *Neuroreport* 7:1138-1140.
- Robertson D., Irvine D.R. (1989) Plasticity of frequency organization in auditory cortex of guinea pigs with partial unilateral deafness. *J. Comp. Neurol.* 282(3):456-71.
- Robinson K., Gatehouse S. (1995) Changes in intensity discrimination following monaural long-term use of a hearing aid. *J. Acoust. Soc. Am.* 97(2):1183-90.
- Robinson K., Gatehouse S. (1996) The time course of effects on intensity discrimination following monaural fitting of hearing aids. *J. Acoust. Soc. Am.* 99(2):1255-8.
- Rockel A.J., Jones E.G. (1973) Observations on the fine structure of the central nucleus of the inferior colliculus of the cat. *J. Comp. Neurol.* 147(1):61-92.
- Rodrigues-Dagaëff C., Simm G., De Ribaupierre Y., Villa A., De Ribaupierre F., Rouiller E.M. (1989) Functional organization of the ventral division of the medial geniculate body of the cat: evidence for a rostro-caudal gradient of response properties and cortical projections. *Hear. Res.* 39(1-2):103-25.
- Rojas D.C., Bawn S.D., Carlson J.P., Arciniegas D.B., Teale P.D., Reite M.L. (2002) Alterations in tonotopy and auditory cerebral asymmetry in schizophrenia. *Biol. Psychiatry.* 52(1):32-9.
- Romani G.L., Williamson S.J., Kaufman L. (1982a) Tonotopic organization of the human auditory cortex. *Science* 216:1339-1340.
- Romani G.L., Williamson S.J., Kaufman L., Brenner D. (1982b) Characterization of the human auditory cortex by the neuromagnetic method. *Exp. Brain Res.* 47(3):381-93.
- Roricht S., Meyer B.U., Niehaus L., Brandt S.A. (1999) Long-term reorganization of motor cortex outputs after arm amputation. *Neurology.* 53(1):106-11.
- Rosburg T., Kreitschmann-Andermahr I., Emmerich E., Nowak H., Sauer H. (1998) Hemispheric differences in frequency dependent dipole orientation of the human auditory evoked field component N100m. *Neurosc. letters* 258:105-108.
- Rosburg T., Kreitschmann-Andermahr I., Nowak H., Sauer H. (2000) Habituation of the auditory evoked field component N100m in male patients with schizophrenia. *J.*

- Psychiatr. Res. 34(3):245-54.
- Rose J.E., Woosley C.N. (1949) The relations of thalamic connections, cellular structure and evocable electrical activity in the auditory region of the cat. *J. Comp. Neurol.* 91,441-467.
- Rose J.E., Greenwood D.D., Goldberg J.M., Hind J.E. (1963) Some discharge characteristics of single neurons in the inferior colliculus of the cat. I. Tonotopic organization, relation of spike-counts to tone intensity and firing patterns of single elements. *J. Neurophysiol.* 26:294-320.
- Roth G.L., Aitkin L.M., Andersen R.A., Merzenich M.M. (1978) Some features of the spatial organization of the central nucleus of the inferior colliculus of the cat. *J. Comp. Neurol.* 182:661-680.
- Rouiller E.M., Rodrigues-Dageaff C., Simm G., De Ribaupierre Y., Villa A., De Ribaupierre F. (1989) Functional organization of the medial division of the medial geniculate body of the cat: tonotopic organization, spatial distribution of response properties and cortical connections. *Hear Res.* 39(1-2):127-42.
- Ryan A.F., Woolf N.K., Sharp F.R. (1982) Tonotopic organization in the central auditory pathway of the Mongolian gerbil: a 2-deoxyglucose study. *J. Comp. Neurol.* 207(4):369-80.
- Ryan A.F., Furlow Z., Woolf N.K., Keithley E.M. (1988) The spatial representation of frequency in the rat dorsal cochlear nucleus and inferior colliculus. *Hear. Res.* 36(2-3):181-9.
- Ryan A.F., Woolf N.K. (1988) Development of tonotopic representation in the Mongolian gerbil: a 2-deoxyglucose study. *Brain Res.* 469(1-2):61-70.
- Saade N.E., Jundi A.S., Jabbur S.J., Banna N.R. (1982) Dorsal column input to inferior raphe centralis neurons. *Brain Res.* 250(2):345-8.
- Saint Marie R.L., Luo L., Ryan A.F. (1999a) Effects of stimulus frequency and intensity on c-fos mRNA expression in the adult rat auditory brainstem. *J. Comp. Neurol.* 404(2):258-70.
- Saint Marie R.L., Luo L., Ryan A.F. (1999b) Spatial representation of frequency in the rat dorsal nucleus of the lateral lemniscus as revealed by acoustically induced c-fos mRNA expression. *Hear. Res.* 128(1-2):70-4.
- Saldana E., Berrebi A.S. (2000) Anisotropic organization of the rat superior paraolivary nucleus. *Anat. Embryol. (Berl).* 202(4):265-79.
- Sando I. (1965) The anatomical interrelationships of the cochlear nerve fibers. *Acta Otolaryngol.* 59:417-436.
- Scharf B. (1978) Loudness. In E.C. Carterette and M.P. Friedman (Eds.), *Handbook of perception*, vol.IV. Academic Press, New York. 187-242.
- Scheffler K., Bilecen D., Schmid N., Tschopp K., Seelig J. (1998) Auditory cortical responses in hearing subjects and unilateral deaf patients as detected by functional magnetic resonance imaging. *Cereb. Cortex.* 8(2):156-63.
- Schmid L.M., Rosa M.G.P., Calford M.B., Ambler J.S. (1996). Visuotopic reorganization in the primary visual cortex of adult cats following monocular and binocular retinal lesions. *Cereb. Cortex* 6:388:405.

- Schönwiesner M., Von Cramon Y., Rübsem R. (2002) Is it tonotopy after all ? *Neuroimage* 17:1144-1161.
- Schoups A., Vogels R., Qian N., Orban G. (2001) Practising orientation identification improves orientation coding in V1 neurons. *Nature*. 412(6846):549-53.
- Schwaber M.K., Garraghty P.E., Kaas J.H. (1993) Neuroplasticity of the adult primate auditory cortex following cochlear hearing loss. *Am. J. Otol.* 14(3):252-8.
- Schweitzer L., Cant N.B. (1984) Development of the cochlear innervation of the dorsal cochlear nucleus of the hamster. *J. Comp. Neurol.* 225(2):228-43.
- Seitz P.F., Rakerd B. (1997) Auditory stimulus intensity and reaction time in listeners with longstanding sensorineural hearing loss. *Ear Hear.* 18(6):502-12.
- Semple M.N., Aitkin L.M. (1979) Representation of sound frequency and laterality by units in central nucleus of cat inferior colliculus. *J. Neurophysiol.* 42(6):1626-39.
- Serviere J., Webster W.R. (1981) A combined electrophysiological and [14C] 2-deoxyglucose study of the frequency organization of the inferior colliculus of the cat. *Neurosci Lett.* 27(2):113-8.
- Serviere J., Webster W.R., Calford M.B. (1984) Isofrequency labelling revealed by a combined [14C]-2-deoxyglucose, electrophysiological, and horseradish peroxidase study of the inferior colliculus of the cat. *J. Comp. Neurol.* 228(4):463-77.
- Shah N.J., Jancke L., Grosse-Ruyken M.L., Muller-Gartner H.W. (1999) Influence of acoustic masking noise in fMRI of the auditory cortex during phonetic discrimination. *J. Magn. Reson. Imaging.* 9(1):19-25.
- Shore S.E., Helfert R.H, Bledsoe S.C. Jr, Altschuler R.A., Godfrey D.A. (1991) Descending projections to the dorsal and ventral divisions of the cochlear nucleus in guinea pig. *Hear. Res.* 52(1):255-68.
- Snyder R.L., Sinex D.G. (1998) Tonotopic reorganization of cat primary auditory cortex after acute lesions of restricted sectors of the spiral ganglion. *Soc. Neurosci. Abstr.* 24:904.
- Snyder R.L., Sinex D.G., McGee J.D., Walsh E.W. (2000) Acute spiral ganglion lesions change the tuning and tonotopic organization of cat inferior colliculus neurons. *Hear. Res.* 147(1-2):200-20.
- Snyder R.L., Sinex D.G. (2002) Immediate changes in tuning of inferior colliculus neurons following acute lesions of cat spiral ganglion. *J. Neurophysiol.* 87(1):434-52.
- Spangler K.M., Warr W.B., Henkel C.K. (1985) The projections of principal cells of the medial nucleus of the trapezoid body in the cat. *J. Comp. Neurol.* 238(3):249-62.
- Spangler K.M., Warr W.B. (1991). The descending auditory system. In: Altschuler RA, Bobbin RP, Clopton BM, Hoffman DW, editors. *Neurobiology of hearing: the central auditory system*. New York: Raven Press. p 27–45.
- Spitzer M.W., Semple, M.N. (1995). Neurons sensitive to interaural phase disparity in gerbil superior olive: Diverse monaural and temporal response properties. *J. Neurophysiol.* 73, 1668-1690.
- Stanton S.G., Harrison R.V. (2000) Projections from the medial geniculate body to primary auditory cortex in neonatally deafened cats. *J. Comp. Neurol.* 426(1):117-29.

- Steinberg J.C., Gardner M.B. (1937) The dependency of hearing impairment on sound intensity. *J. Acoust. Soc. Am.* 9:11-23.
- Sterr A., Muller M.M., Elbert T., Rockstroh B., Pantev C., Taub E. (1998a) Changed perceptions in Braille readers. *Nature*. Jan 8;391(6663):134-5.
- Sterr A., Muller 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. *J. Neurosci.* 18(11):4417-23.
- Strainer J.C., Ulmer J.L., Yetkin F.Z., Houghton V.M., Daniels D.L., Millen S.J. (1997) Functional MR of the primary auditory cortex: an analysis of pure tone activation and tone discrimination. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 18:601-610.
- Stufflebeam S.M., Poeppel D., Rowley H.A., Roberts T.P. (1998) Peri-threshold encoding of stimulus frequency and intensity in the M100 latency. *Neuroreport.* 9(1):91-4.
- Suga N., Zhang Y., Yan J. (1997) Sharpening of frequency tuning by inhibition in the thalamic auditory nucleus of the mustached bat. *J. Neurophysiol.* 77(4):2098-114.
- Syka J., Robertson D., Johnstone B.M. (1988) Efferent descending projections from the inferior colliculus in the guinea pig. In: Syka, J., Masterton, R.B. (Eds). *Auditory Pathway: Structure and Function*. Plenum, pp. 299-303.
- Szikla G., Bourvure G., Hori T., Petrov V. (1977) *Angiography of the human brain cortex*. Springer-Verlag, Berlin.
- Talavage T.M., Ledden P.J., Benson R.R., Rosen B.R., Melcher J.R. (2000) Frequency-dependent responses exhibited by multiple regions in human auditory cortex. *Hear. Res.* 150(1-2):225-44.
- Talwar S.K., Gerstein G.L. (2001) Reorganization in awake rat auditory cortex by local microstimulation and its effect on frequency-discrimination behavior. *J. Neurophysiol.* 86(4):1555-72.
- Tecchio F., Biccio G., De Campora E., Pasqualetti P., Pizzella V., Indovina I., Cassetta E., Romani G.L., Rossini P.M. (2000) Tonotopic cortical changes following stapes substitution in otosclerotic patients: a magnetoencephalographic study. *Hum. Brain Mapp.* 10(1):28-38.
- Teuber H.L., Kreiger H.P., Bender M.B. (1949) Reorganization of sensory function in amputation stumps: two-point discrimination. *Fed. Proc.* 8:156.
- Thai-Van H., Micheyl C., Norena A., Collet L. (2002) Local improvement in auditory frequency discrimination is associated with hearing-loss slope in subjects with cochlear damage. *Brain.* 125(Pt 3):524-37.
- Thai-Van H., Micheyl C., Moore B.C., Collet L. (2003) Enhanced frequency discrimination near the hearing loss cut-off: a consequence of central auditory plasticity induced by cochlear damage? *Brain.* 126(Pt 10):2235-45.
- Tiitinen H., Alho K., Huottilainen M., Ilmoniemi R.J., Simola J., Naatanen R. (1993) Tonotopic auditory cortex and the magnetoencephalographic (MEG) equivalent of the mismatch negativity. *Psychophysiology.* 30(5):537-40.
- Tremblay K., Kraus N., McGee T. (1998) The time course of auditory perceptual learning: neurophysiological changes during speech-sound training. *Neuroreport.*

---

9(16):3557-60.

- Tsuchitani C., Boudreau J.C. (1969) Stimulus level of dichotically presented tones and cat superior olive S-segment cell discharge. *J. Acoust. Soc. Am.* 46(4):979-88.
- Tsuchitani C. (1977) Functional organization of lateral cell groups of cat superior olivary complex. *J. Neurophysiol.* 40(2):296-318.
- Tuomisto T., Hari R., Katila T., Poutanen T., Varpula T. (1983) Studies of auditory evoked magnetic and electric responses: Modality specificity and modeling. *Nuovo Cimento 2D*:471-483.
- Turner R., Howseman A., Rees G.E., Josephs O., Friston K. (1998) Functional magnetic resonance imaging of the human brain: data acquisition and analysis. *Exp. Brain Res.* 123(1-2):5-12.
- Ulmer J.L., Biswal B.B., Yetkin F.Z., Mark L.P., Mathews V.P., Prost R.W., Estkowski L.D., McAuliffe T.L., Haughton V.M., Daniels D.L. (1998) Cortical activation response to acoustic echo planar scanner noise. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 22(1):111-9.
- Vasama J.P., Makela J.P., Pyykko I., Hari R. (1995) Abrupt unilateral deafness modifies function of human auditory pathways. *Neuroreport.* 6(7):961-4.
- Verkindt C., Bertrand O., Perrin F., Echallier J-F., Pernier J. (1995) Tonotopic organization of the human auditory cortex: N100 topography and multiple dipole model analysis. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 96:143-156.
- Wall J.T., Felleman D.J., Kaas J.H. (1983) Recovery of normal topography in the somatosensory cortex of monkeys after nerve crush and regeneration. *Science.* 221(4612):771-3.
- Wall J.T., Kaas J.H., Sur M., Nelson R.J., Felleman D.J., Merzenich M.M. (1986) Functional reorganization in somatosensory cortical areas 3b and 1 of adult monkeys after median nerve repair: possible relationships to sensory recovery in humans. *J. Neurosci.* 6(1):218-33.
- Warr W.B. (1982) Parallel ascending pathways from the cochlear nucleus: Neuroanatomical evidence of functional specialization. In: Neff WD (ed) *Contributions to sensory physiology*, vol 7. Academic Press, New York, pp 1–38.
- Webster D.B. (1971) Projection of the cochlea to cochlear nuclei in Merriam's kangaroo rat. *J Comp Neurol.* 143(3):323-40.
- Weinberger N.M., Ashe J.H., Metherate R., Diamond D.M., and Bakin J. (1990) Retuning auditory cortex by learning: a preliminary model of receptive field plasticity. *Concepts Neurosci.* 1:91-123.
- Weinberger N.M., Javid R., Lapan B. (1993) Long-term retention of learning-induced receptive-field plasticity in the auditory cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 90(6):2394-8.
- Weinberger N.M. (1995) Dynamic regulation of receptive fields and maps in the adult sensory cortex. *Annu. Rev. Neurosci.* 18:129-58.
- Weinberger N.M., Bakin J.S. (1998) Research on auditory cortex plasticity. *Science.* 280(5367):1174.
- Welford A.T. (1980) Choice reaction time: Basic concepts. In AT Welford (Ed.), *RT.* Academic Press, New York, 73-128.

- Wessinger C.M., Buonocore M., Kussmaul C.L., Mangun G.R. (1997) Tonotopy in human auditory cortex examined with functional magnetic resonance imaging. *Hum. Brain Map.* 5:18-25.
- Willard F.H., Martin G.F. (1983) The auditory brainstem nuclei and some of their projections to the inferior colliculus in the North American opossum. *Neuroscience* 10:1203-1232.
- Williamson S.J., Lu Z.L., Karron D., Kaufman L. (1991) Advantages and limitations of magnetic source imaging. *Brain Topogr.* 4:169-180.
- Willott J.F., Demuth R.M., Lu S.M., Van Bergem P. (1982) Abnormal tonotopic organization in the ventral cochlear nucleus of the hearing-impaired DBA/2 mouse. *Neurosci. Lett.* 34(1):13-7.
- Willott J.F. (1984) Changes in frequency representation in the auditory system of mice with age-related hearing impairment. *Brain Res.* 309(1):159-62.
- Willott J.F., Parham K., Hunter K.P. (1991) Comparison of the auditory sensitivity of neurons in the cochlear nucleus and inferior colliculus of young and aging C57BL/6J and CBA/J mice. *Hear. Res.* 53(1):78-94.
- Willott J.F., Aitkin L.M., McFadden S.L. (1993) Plasticity of auditory cortex associated with sensorineural hearing loss in adult C57BL/6J mice. *J. Comp. Neurol.* 329(3):402-11.
- Willott J.F., Carlson S., Chen H. (1994) Prepulse inhibition of the startle response in mice: relationship to hearing loss and auditory system plasticity. *Behav. Neurosci.* 108(4):703-13.
- Willott J.F., Carlson S. (1995) Modification of the acoustic startle response in hearing-impaired C57BL/6J mice: Prepulse augmentation and prolongation of prepulse inhibition. *Behav. Neurosci.* 109:396-403.
- Willott J.F., Turner J.G. (2000) Neural plasticity in the mouse inferior colliculus: relationship to hearing loss, augmented acoustic stimulation, and prepulse inhibition. *Hear. Res.* 147(1-2):275-81.
- Winer J.A., Saint Marie R.L., Larue D.T., Oliver D.L. (1996) GABAergic feedforward projections from the inferior colliculus to the medial geniculate body. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 93(15):8005-10.
- Winer J.A., Sally S.L., Larue D.T., Kelly J.B. (1999) Origins of medial geniculate body projections to physiologically defined zones of rat primary auditory cortex. *Hear. Res.* 130(1-2):42-61.
- Wood C.C. (1993) Human brain mapping in both time and Space. *Hum. Brain Map.* 1(4):iii-vi
- Wynn Parry C.B., Salter M. (1976) Sensory re-education after median nerve lesions. *The Hand*, 8, 250–257.
- Xerri C., Stern J.M., Merzenich M.M. (1994) Alterations of the cortical representation of the rat ventrum induced by nursing behavior. *J. Neurosci.* 14(3 Pt 2):1710-21.
- Yajima Y., Hayashi Y. (1989) Response properties and tonotopical organization in the dorsal cochlear nucleus in rats. *Exp. Brain Res.* 75(2):381-9.
- Yamamoto T., Uemura T., Llinas R. (1992) Tonotopic organization of human auditory

- 
- cortex revealed by multi-channel SQUID system. *Acta Otolaryngol.* 112(2):201-4.
- Yan J., Suga N. (1996) The midbrain creates and the thalamus sharpens echo-delay tuning for the cortical representation of target-distance information in the mustached bat. *Hear. Res.* 93(1-2):102-10.
- Yang T.T., Gallen C.C., Ramachandran V.S., Cobb S., Schwartz B.J., Bloom F.E. (1994) Noninvasive detection of cerebral plasticity in adult human somatosensory cortex. *Neuroreport* 5:701-704.
- Yang Y., Engelien A., Engelien W., Xu S., Stern E., Silbersweig D.A. (2000) A silent event-related functional MRI technique for brain activation studies without interference of scanner acoustic noise. *Magn. Reson. Med.* 43:185–190.
- Yin T.C.T., Chan J.C.K. (1990). Interaural time sensitivity in medial superior olive of cat. *J. Neurophysiol.* 64:465-488.
- Zhang L.I., Bao S., Merzenich M.M. (2001) Persistent and specific influences of early acoustic environments on primary auditory cortex. *Nat. Neurosci.* 4(11):1123-30.
- Zouridakis G., Simos P.G., Papanicolaou A.C. (1998) Multiple bilaterally asymmetric cortical sources account for the N1m component. *Brain Topogr.* 10:183-189.