



HAL
open science

Études des réponses évoquées dans le cortex auditif primaire obtenues par des stimulations électriques délivrées par un implant cochléaire

Elie Partouche

► **To cite this version:**

Elie Partouche. Études des réponses évoquées dans le cortex auditif primaire obtenues par des stimulations électriques délivrées par un implant cochléaire. Neurosciences. Université Paris-Saclay, 2023. Français. NNT : 2023UPASL026 . tel-04138948

HAL Id: tel-04138948

<https://theses.hal.science/tel-04138948v1>

Submitted on 23 Jun 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Études des réponses évoquées dans le cortex auditif primaire obtenues par des stimulations électriques délivrées par un implant cochléaire

*Investigating the evoked responses in the primary auditory cortex obtained by
electrical stimulations through a cochlear implant*

Thèse de doctorat de l'université Paris-Saclay

École doctorale n°568, Signalisations et réseaux intégratifs en biologie (BIOSIGNE)
Spécialité de doctorat : Neurosciences
Graduate School : Life Sciences and Health. Référent : Faculté de médecine

Thèse préparée à l'Institut des Neurosciences Paris-Saclay (Université Paris-Saclay, CNRS), sous la
direction de **Jean-Marc EDELINE** (DR CNRS)

Thèse soutenue à Paris-Saclay, le 23 mars 2023, par

Elie Partouche

Composition du Jury

Membres du jury avec voix délibérative

Micaela GALANTE Professeure des universités, Institut des Neurosciences Paris Saclay (NeuroPSI), Université Paris Saclay	Présidente
Tania BARKAT Associate Professor, Brain and Sound Lab, Department of Biomedicine, University of Basel	Rapportrice & Examinatrice
Daniel PRESSNITZER Directeur de recherche CNRS, Laboratoire des Systèmes Perceptifs, ENS de Paris, Université PSL	Rapporteur & Examineur
Valérie EGO-STENGEL Directrice de recherche CNRS, Institut des Neurosciences Paris Saclay (NeuroPSI), Université Paris Saclay	Examinatrice
Olivier MACHEREY Chargé de recherche CNRS, Laboratoire de Mécanique et d'Acoustique (LMA), Université Aix Marseille	Examineur

Titre : Études des réponses évoquées dans le cortex auditif primaire obtenues par des stimulations électriques délivrées par un implant cochléaire.

Mots clés : Implant cochléaire ; cortex auditif ; électrophysiologie in vivo ; cobaye, pulse en rampe

Résumé : L'implant cochléaire, qui restaure l'audition en cas de surdité sévère ou profonde, est la neuroprothèse la plus utilisée actuellement dans le monde. On peut prévoir une augmentation des sujets implantés dans le futur à cause du vieillissement de la population et des nuisances sonores de plus en plus importantes. Bien que les sujets implantés puissent avoir une bonne compréhension de la parole dans le silence, leur compréhension reste moindre dans un milieu bruyant. Des améliorations techniques considérables et la recherche d'indices objectifs sont donc nécessaires, rendant les modèles animaux indispensables à cette fin.

Le but de cette thèse est d'étudier les réponses des neurones corticaux lors de l'utilisation de différentes formes de pulses électrique : le pulse biphasique rectangulaire, classiquement utilisé en clinique, est comparé à quatre formes de pulse biphasique en rampe, la première phase de tous ces pulses est soit anodique soit cathodique.

Quel que soit le pulse en rampe, nous avons pu observer : (i) une augmentation du taux de décharges maximal des neurones corticaux, (ii) une diminution du seuil de réponse, (iii) un niveau de charge injectée plus bas pour atteindre le taux de décharge maximal, (iv) aucun changement significatif concernant la gamme dynamique, (v) une diminution des latences des réponses en fonction de la charge injectée et (vi) une reproductibilité plus grande en comparaison avec un pulse rectangulaire. De plus, en comparant les réponses évoquées par la stimulation électrique et par la stimulation acoustique, nous avons montré que (vii) le taux de décharges neurones est inchangé, (viii) les latences sont plus basses avec la stimulation électrique et (viii) il n'y a aucune différence sur la reproductibilité temporelle.

L'utilisation d'un pulse en rampe par l'implant cochléaire demeure donc une piste prometteuse à explorer pour les prochaines années.

Title: Investigating the evoked responses in the primary auditory cortex obtained by electrical stimulations through a cochlear implant.

Keywords: Cochlear implant; auditory cortex; in vivo electrophysiology; guinea pig; ramped pulse

Abstract: Cochlear implant, which restores hearing in cases of severe or profound deafness, is the most widely used neuroprosthesis in the world today. An increase in the number of implanted subjects should be expected in the future due to general aging and increase in noise pollution. Although the implanted subjects can have a good understanding of speech in silence, their understanding is usually poor in noisy environments. Considerable technical improvements and the search for objective measures are therefore necessary, making animal models mandatory for this purpose.

This thesis aims at studying the responses of cortical neurons during the use of different shapes of electrical pulses: the rectangular biphasic pulse, classically used in clinic and four shapes of biphasic ramped pulses, the first phase of these pulse was either anodic or cathodic.

With each ramped pulse, we observed: (i) an increase in the cortical neurons maximum firing rate, (ii) a decrease in response threshold, (iii) a lower level of injected charge to reach the maximum firing rate, (iv) no significant change in dynamic range, (v) a decrease in response latencies as a function of the increase in injected charge and (vi) a higher reproducibility compared to a rectangular pulse. Furthermore, when comparing the response to electrical stimulations and to acoustic stimulations, we showed that (vii) neuronal firing rate was unchanged, (viii) latencies were lower with electrical stimulation and (viii) there was no difference in temporal reproducibility.

The use of ramped pulses in cochlear implants will be a promising strategy to explore in the incoming years.

Auditory Neuroscience Post-Doc Candidate

Elie
Partouche

23/01/1994
French



Contact

elie.partouche@universite-paris-saclay.fr
+33 7 68 28 93 29



Skills

In Vivo Electrophysiology

Auditory system (cortex)
Auditory brainstem responses
Cochlear implantation

Computing

Data analysis: *MATLAB*,
GraphPad
Database management: *Excel*

Molecular and Cellular Neuroscience

Cell culture, Western-Blot
Histology/Immunohistology
Epifluorescence/confocal microscopy



Language

French: native

English: spoken & written

Education

Ph.D. in Neuroscience **2019-2023**
Paris-Saclay University, Orsay, France

Master Degree in Neuroscience **2017-2019**
Paris-Saclay University, Orsay, France

Bachelor Degree in Biology-Health **2014-2017**
Paris-Saclay University, Evry, France

Work experience

Doctoral Researcher **2019-2023**
Paris-Saclay Institute of Neuroscience, UMR CNRS 9197
Paris-Saclay University, Orsay, France
Subject: Investigating the evoked responses in the primary auditory cortex obtained by electrical stimulations through a cochlear implant.
Ph.D. Director: Dr. Jean-Marc Edeline.

Master's degree (2nd year) **2019 (6 months)**
Paris-Saclay Institute of Neuroscience, UMR CNRS 9197
Paris-Saclay University, Orsay, France
Subject: Effects of different electrical stimulation strategy delivered by a cochlear implant.
Supervisor: Dr. Jean-Marc Edeline.

Master's degree (1st year) **2018 (4 months)**
SABNP, UMR INSERM U 1204
Paris-Saclay University, Evry, France
Subject: Study on spastin, protein implicated in hereditary spastic paraplegia.
Supervisor: Dr. Andrea Burgo

Publications

Partouche E, Adenis V, Stahl P, Huetz C, Edeline JM. What Is the Benefit of Ramped Pulse Shapes for Activating Auditory Cortex Neurons? An Electrophysiological Study in an Animal Model of Cochlear Implant. *Brain Sci.* **2023** Jan 31;13(2):250.
[doi: 10.3390/brainsci13020250](https://doi.org/10.3390/brainsci13020250).

Partouche E, Adenis, Gnansia Dan, Stahl Pierre, Edeline Jean-Marc. *Increased Threshold and Reduced Firing Rate of Auditory Cortex Neurons after Cochlear Implant Insertion.* *Brain Sci.* **2022**, 12(2), 205; <https://doi.org/10.3390/brainsci12020205>

Referees

Dr. Jean-Marc EDELINE

Research Director

Department of Integrative
and Computational
Neurosciences

Team « Neural Code and Auditory
Perception »

[jean-
marc.edeline@universite-
paris-saclay.fr](mailto:jean-marc.edeline@universite-paris-saclay.fr)

Dr. Chloé Huetz

Research engineer

Department of Integrative
and Computational
Neurosciences

Team « Neural Code and Auditory
Perception »

[chloe.huetz@universite-
paris-saclay.fr](mailto:chloe.huetz@universite-paris-saclay.fr)

Oral communications & Posters

Partouche E, Adenis V, Gnansia D, Stahl P, Edeline JM. (2020) Cortical consequences of cochlear implant insertion: An electrophysiological study in the Primary Auditory Cortex of Guinea Pig *43th Midwinter Meeting of the Association for Research in Otolaryngology, San Jose, CA, USA.*

Adenis V, **Partouche E**, Gnansia D, Stahl P, Edeline JM. (2020) Modulation of Auditory cortex responses by the pulse asymmetry and the pulse polarity in an animal model of cochlear implant *43th Midwinter Meeting of the Association for Research in Otolaryngology, San Jose, CA, USA.*

Hobbies & Interests

Teaching mathematic, biology and physics

For high school student (Paris)

2014-present

Remerciements

Merci au Dr François Rouyer en sa qualité de directeur d'unité, pour m'avoir permis d'effectuer ma thèse au sein de l'institut des neurosciences de Paris-Saclay.

Merci à l'entreprise Oticon Medical pour le soutien matériels et financiers, œuvrant au bon fonctionnement de ce travail de thèse. Plus particulièrement, mes pensées vont à Dan Gnansia pour la confiance qu'il m'a accordé et à Pierre Stahl, pour m'avoir suivi du début à la fin sur ce projet gargantuesque malgré les hauts et les bas.

Merci à la fondation pour l'audition pour son soutien financier en fin de thèse me permettant de finir dans de bonnes conditions et de fournir un travail qui a été, je l'espère, présentable.

Merci à l'ensemble des membres de mon jury d'avoir accepté de prendre le temps de lire et commenter mon travail de thèse, mais aussi pour les excellentes discussions et questions le jour de la soutenance de thèse ayant rendu ce moment à mon sens, bien trop court et inoubliable.

Merci à mon directeur de thèse, le Dr Jean-Marc Edeline pour avoir eu la folie de parier sur moi. Bien des épreuves se sont présentées durant ces trois ans et demi, mais ton soutien est resté indéfectible.

Merci à Victor Adenis et Chloé Huetz. Sans vous deux ce travail n'aurait pas été le même (je pèse lourdement mes mots) et, peut-être qu'il n'aurait pas existé tout simplement.

Merci à Juliette Royer et Samira Souffi de m'avoir accueilli aussi chaleureusement dans l'équipe avec de nombreuses heures caféinés et chocolatés, pour le plus grand plaisir de ma santé mentale.

Merci aux doctorant.e.s de l'institut pour les moments partagés et les amitiés précieuses nouvellement formées.

Merci aux très nombreuses personnes avec qui j'ai pu interagir dans l'institut, aussi bien pour partager un bon repas, que de discuter Sciences ou encore d'installer internet.

Table des matières

INTRODUCTION	- 1 -
1. GENERALITES SUR LES SYSTEMES SENSORIELS	- 2 -
2. ORGANISATION ANATOMIQUE ET PHYSIOLOGIE DU SYSTEME AUDITIF : DE LA PERIPHERIE AU CENTRE	- 3 -
2.1 – ANATOMIE DU SYSTEME AUDITIF PERIPHERIQUE.....	- 3 -
2.2 – LES RELAIS SOUS-CORTICAUX.....	- 10 -
2.3 – LE CORTEX AUDITIF.....	- 13 -
3. PATHOLOGIES ET TROUBLES AUDITIFS	- 20 -
4. L'AVENEMENT DE LA PREMIERE NEUROPROTHESE FONCTIONNELLE : L'IMPLANT COCHLEAIRE	- 21 -
4.1 – NEUROPROTHESE : DEFINITION ET EXEMPLES.....	- 21 -
4.2 – HISTORIQUE.....	- 22 -
4.3 – DESCRIPTION ET FONCTIONNEMENT.....	- 23 -
5. ENJEUX ACTUELS DE L'IMPLANT COCHLEAIRE	- 25 -
5.1 – L'IMPLANT COMME OUTIL D'INVESTIGATION.....	- 25 -
5.2 – COMMENT AMELIORER L'IMPLANT COCHLEAIRE ?.....	- 27 -
5.3 – LE CODAGE DE L'INTENSITE AVEC L'IMPLANT COCHLEAIRE.....	- 37 -
6. OBJECTIFS DE LA THESE	- 39 -
MATERIELS ET METHODES	- 42 -
7. AUDIOGRAMME	- 43 -
8. CHIRURGIE CORTICAL ET IMPLANTATION COCHLEAIRE	- 43 -
9. ENREGISTREMENTS DES NEURONES DU CORTEX AUDITIF PRIMAIRE	- 45 -
10. DETERMINATION DES REPONSES CORTICALES EVOQUEES PAR DES SONS PURS....	- 46 -
12. ANALYSE DES DONNEES	- 48 -
13. STATISTIQUES	- 49 -
RESULTATS EXPERIMENTAUX	- 51 -
14. MODULATION OF CORTICAL ACTIVATION BY ASYMMETRIC AND RAMPED PULSES DELIVERED BY COCHLEAR IMPLANTS: AN ELECTROPHYSIOLOGICAL STUDY IN THE GUINEA PIG PRIMARY AUDITORY CORTEX.	- 53 -
15. WHAT IS THE BENEFIT OF RAMPED PULSE SHAPES FOR ACTIVATING AUDITORY CORTEX NEURONS? AN ELECTROPHYSIOLOGICAL STUDY IN AN ANIMAL MODEL OF COCHLEAR IMPLANT.	- 56 -
16. DONNEES ET ANALYSES SUPPLEMENTAIRES	- 58 -
16.1 ANALYSES COMPLEMENTAIRES SUR LES REPONSES DECLENCHEES PAR LES PULSES ELECTRIQUES.....	- 58 -
16.2 – COMPARAISON DES REPONSES CORTICALES ACOUSTIQUES ET ELECTRIQUES	- 63 -
DISCUSSION	- 70 -

17. SYNTHÈSE DES PRINCIPAUX RESULTATS OBTENUS	- 71 -
18. LES LIMITES METHODOLOGIQUES DE CE PROJET	- 72 -
18.1 – L'ANESTHESIE.....	- 72 -
18.2 – LES ANIMAUX NORMO-ENTENDANTS.....	- 72 -
19. QUE FAIRE POUR AMELIORER LA SELECTIVITE FREQUENTIELLE DES IMPLANTS COCHLEAIRES ?.....	- 73 -
19.1 – LES MODES DE STIMULATIONS.....	- 74 -
19.2 – LES FORMES DE PULSES	- 75 -
20. UN DES ELEMENTS CLEFS DE LA STIMULATION ELECTRIQUE : L'ETAT DU NERF AUDITIF	- 78 -
21. PULSE CATHODIQUE VERSUS ANODIQUE, QUE CHOISIR ?	- 80 -
22. LA COMPARAISON DES REPONSES ACOUSTIQUES ET DES REPONSES ELECTRIQUES- 84	- 84 -
-	
23. QUE DOIT TENTER DE REPLIQUER L'IMPLANT COCHLEAIRE POUR S'APPROCHER DES TRAITEMENTS REALISES PAR UNE COCHLEE SAINNE ?	- 85 -
CONCLUSION GENERALE	- 91 -
REFERENCES	- 94 -
ANNEXES	- 124 -

CHAPITRE I

INTRODUCTION

1. Généralités sur les systèmes sensoriels

Issu du latin *sensus*, le mot sens se définit par « le fait de s'apercevoir ou de percevoir ». Dès l'antiquité le philosophe grec Aristote exposa sa réflexion sur les cinq sens externes – l'odorat, le goût, le toucher, l'ouïe et la vue – et leurs organes récepteurs qui nous permettent de percevoir notre environnement. L'intégration de ces signaux extérieurs, indispensable à la survie, incombe aux organismes vivants des plus simple aux plus complexes. Ces cinq modalités sensorielles s'articulent autour de la détection d'un signal physique ou chimique par leur organe récepteur spécialisé et de la transduction que ce dernier génère afin d'intégrer l'information externe sous la forme d'un signal physiologiquement invariant : le potentiel d'action. Les trains de potentiels d'action produits par ces organes sont ensuite traités de manière indépendante et parallèle par le système nerveux central. Exception faite du bulbe olfactif et de la rétine, les organes récepteurs des différentes modalités sensorielles envoient des projections nerveuses vers des noyaux du tronc cérébral. Ces noyaux projettent ensuite vers le thalamus, qui est la structure cérébrale centralisant les entrées vers le cortex. Les noyaux thalamiques des différentes modalités sensorielles projettent chacune vers une région dédiée du néocortex. Les régions corticales recevant une majorité d'entrées sensorielles du thalamus sont appelées cortex sensoriels primaires. Il existe également des régions corticales attenantes qui reçoivent des projections en provenance du cortex sensoriel primaire et du thalamus. Ces régions sont appelées cortex sensoriels secondaires. Dans le système visuel, auditif et somesthésique, il existe une organisation similaire du système thalamo-cortical. Les neurones du noyau thalamique au sein desquels la topographie de la périphérie est préservée (le LGN, le MGv, le VB) projettent sur l'aire corticale primaire, alors que les noyaux thalamiques où cette topographie n'est pas préservée (le pulvinar, le MGd) projettent sur des aires corticales secondaires (pour revue Lee & Sherman, 2008, 2011; Sherman & Guillery, 1996, 2002). Une revue exhaustive des aires auditives primaires sera proposée dans la partie 2.3. Par son caractère archaïque, le système olfactif constitue une exception à ce schéma d'organisation. Les neurones olfactifs projettent vers les glomérules du bulbe olfactif, qui est une structure indépendante du cortex mais faisant également partie du télencéphale. Les projections efférentes du bulbe olfactif se séparent en deux catégories : (i) les projections directes vers le cortex olfactif et des régions avoisinantes du lobe temporal puis (ii) un tractus à deux relais passant par les neurones du tubercule olfactif puis par le noyau médiodorsal du thalamus avant d'innover le cortex orbitofrontal. Cette configuration anatomique unique place

le système olfactif à part des autres systèmes sensoriels. Pour clôturer cette brève introduction, notons que le système auditif possède dans son architecture sous-corticale plus de relais – le noyau cochléaire, le complexe olivaire supérieur, le lemnisque latéral, le colliculus inférieur et le corps genouillé médian – que les quatre autres. A titre d'exemple le système visuel n'utilise qu'un seul relais, le corps genouillé latéral, entre la rétine et le cortex visuel primaire. De plus, le cortex auditif projette sur un grand nombre de structures auditives sous-corticales depuis le thalamus auditif, le colliculus inférieur, jusqu'au noyau cochléaire (Jacomme et al., 2003). Néanmoins pour la suite de mon exposé, seule la voie ascendante du système auditif sera détaillée.

2. Organisation anatomique et physiologie du système auditif : de la périphérie au centre

2.1 – Anatomie du système auditif périphérique

Les différentes vibrations de l'air, plus communément appelés sons, survenant continuellement dans notre environnement sont captées en premier lieu par l'oreille. Cette dernière est divisée en trois parties : externe, moyenne et interne (figure 1).

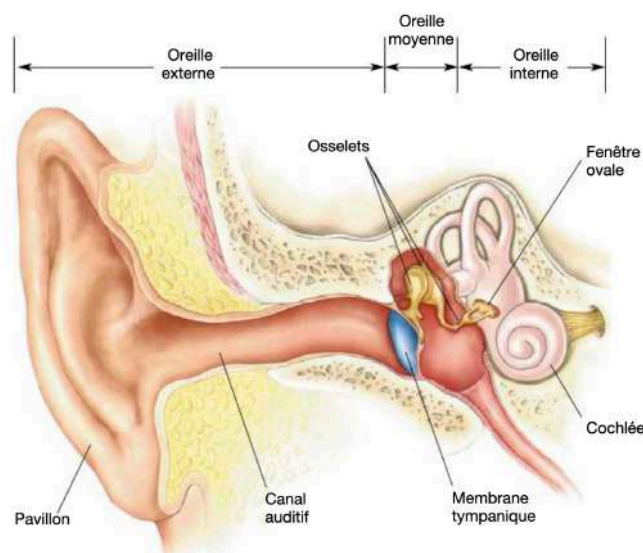


Figure 1. Anatomie de l'oreille. Schéma illustrant respectivement de gauche à droite l'oreille externe, moyenne et interne. Issue de *Neuroscience: Exploring the brain*, F. Bear, W. Connors, and A. Paradiso, 2020, fourth edition.

L'oreille externe se compose du pavillon et du conduit auditif, tous deux permettant la bonne convergence des sons vers l'oreille moyenne. Cette deuxième partie, où l'on trouve la membrane tympanique sur laquelle vient s'ancrer et s'articuler les osselets (respectivement le marteau, l'enclume et l'étrier), permet de transmettre et d'amplifier le signal sonore. Notons que chez l'Homme, le spectre de l'audible s'étend de 20 Hz à 20 kHz avec une préférence pour

les sons ayant une fréquence comprise entre 1-5 kHz (gamme fréquentiel associé au langage, voir par exemple Varnet et al., 2013). L'oreille interne quant à elle, contient la cochlée – l'organe responsable de la mécano-transduction – phénomène traduisant le passage d'une énergie mécanique (vibration de l'air) en énergie électrique (potentiel d'action).

La cochlée est un canal osseux enroulé en spirale (figure 2). Elle se divise en trois canalicules : la rampe tympanique, la rampe vestibulaire et le canal cochléaire. Cet organe en colimaçon possède à sa base deux orifices fermées par des membranes, (i) la fenêtre ovale qui limite la base de la rampe vestibulaire et sur laquelle vient s'insérer l'étrier et (ii) la fenêtre ronde qui clôt la base de la rampe tympanique, tout en servant de régulateur de la pression. Ces deux rampes sont remplies d'un liquide conducteur nommé périlymphe et communiquent entre elles en un point – l'hélicotrème – situé au sommet de la cochlée, l'apex. Au centre, le troisième canalicule baigne dans un liquide appelé endolymphe. Dans la partie basale du canal cochléaire, reposant sur la membrane basilaire se trouve l'organe de Corti. C'est précisément au sein de ce dernier que s'effectue la transduction du message acoustique en message électrique. Il contient deux types de cellules sensorielles disposées le long de la membrane basilaire : une rangée de cellules ciliées internes (CCIs) jouant le rôle principal pour transduire le signal et trois rangées de cellule ciliées externes (CCEs) contribuant à amplifier la déflexion que subit la membrane basilaire lors de la propagation d'un son (Ashmore & Kolston, 1994; Ashmore, 2008; Ashmore et al., 2010). Chez l'Homme, on estime la présence d'environ 3 500 CCIs et 12 500 CCEs (Bear et al., 2020; Kandel et al., 2021). Ces cellules sont fragiles et, chez les mammifères, elles ne peuvent se renouveler en cas de lésion, ce malgré les avancées en termes de thérapie génique. Donc, à ce jour tout dommage au niveau de ces cellules est irréversible. Au-dessus des cellules sensorielles se trouve la membrane tectoriale. Lors de déflexions de la membrane basilaire, les stéréocils présents sur la partie apicale des cellules ciliées internes vont se plier, en direction de la strie vasculaire, dû au contact avec la membrane tectoriale. Les canaux sensibles à ce phénomène mécanique provoquent une entrée massive dans la cellule d'ion K^+ . Remarquons que les CCIs ont la particularité d'avoir un gradient de potassium inversé par rapport à la plupart des cellules de notre organisme (Bear et al., 2020). De fait la présence importante de potassium dans le cytoplasme va provoquer une dépolarisation aboutissant à l'activation de canaux calciques situés sur la partie basale de la CCI. Ce calcium entrant va favoriser la libération de glutamate au niveau d'une synapse – qualifiée de synapse en ruban – entre les cellules ciliées internes et les dendrites des neurones du ganglion spiral. De plus, il a été montré que la quantité de neurotransmetteur libérée à la

synapse est proportionnelle à l'amplitude du mouvement de la membrane basilaire (Nobili et al., 1998).

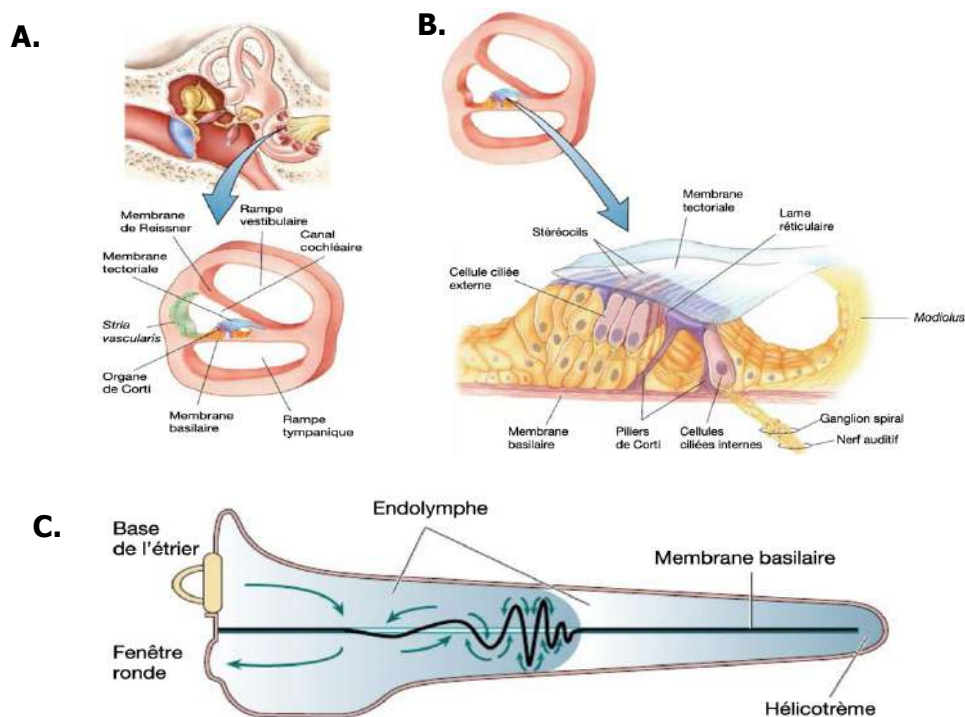


Figure 2. Organisation de la cochlée. (A.) Coupe transversale de la cochlée. (B.) Schéma détaillé de l'organe de Corti. (C.) Propagation d'une onde sonore de 3kHz le long de la membrane basilaire. Flèches vertes : mouvement de la périlymphe induit par l'étrier. Tracé noir : oscillation de la membrane basilaire agrandie de 10^6 fois. Adapté d'après Bear et al., 2020.

Nous pouvons résumer brièvement la mécano-transduction s'opérant dans la cochlée selon ces différentes étapes : L'oreille externe capte un son, ce qui va provoquer la vibration de la membrane tympanique engendrant la mise en mouvement des osselets. L'étrier étant relié à la cochlée via la fenêtre ronde, l'onde sonore va se propager dans la périlymphe et donc mettre en mouvement la membrane basilaire. Les cellules ciliées internes de l'organe de Corti reposant sur cette dernière vont se retrouver dépolariser. Du glutamate va être libéré et ce dernier allant se fixer sur les récepteurs AMPA et NMDA localisés sur les terminaisons des fibres du nerf auditif va permettre l'émission de potentiels d'action par les axones des neurones du ganglion spiral, formant le nerf auditif, et ainsi propager le message vers les différents relais du tronc cérébral (Puel et al., 1991; Safieddine & Eybalin, 1995; Zhang-Hooks et al., 2016). Pour conclure ce paragraphe, intéressons-nous à une propriété inhérente du système auditif agissant depuis la périphérie jusqu'au relais le plus intégré. En effet, du fait des propriétés

biomécaniques de la membrane basilaire – rigide à la base et souple à l’apex – les ondes sonores de hautes fréquences provoquent une déflexion maximale de cette membrane dès le premier tour de la cochlée, à l’inverse des ondes sonores de basses fréquences qui produisent une déflexion maximale à l’apex (Békésy, 1960; Greenwood, 1961). Cette organisation fréquentielle se reflète depuis la cochlée jusqu’au cortex auditif et est appelée : tonotopie (figure 3).

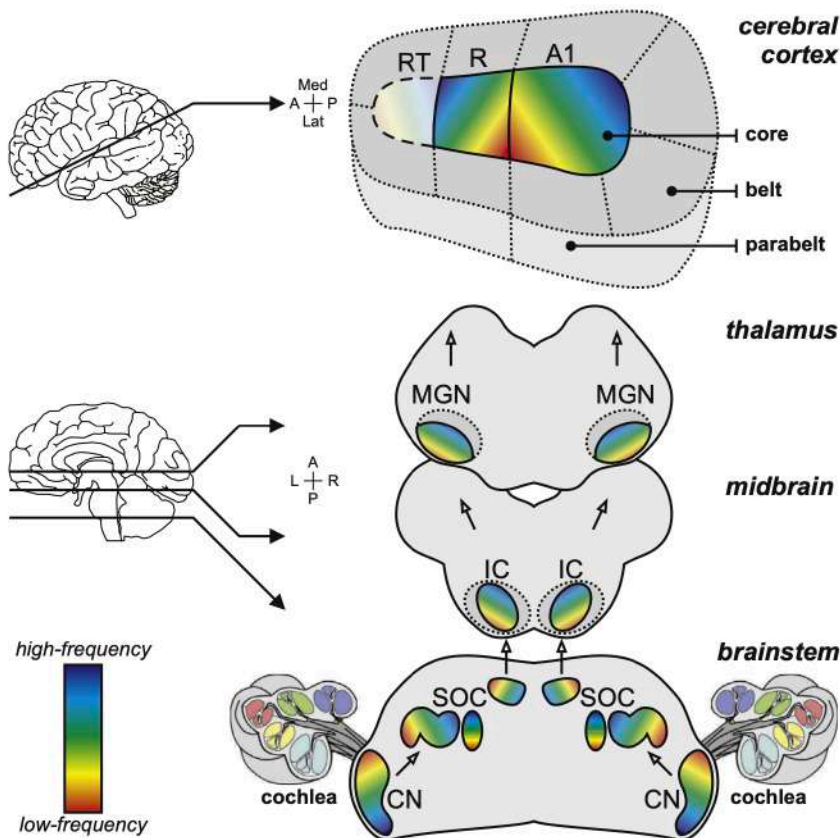


Figure 3. Représentation du gradient tonotopique ascendant de la cochlée au cortex auditif. Chaque relais du système auditif présente une organisation fréquentielle. CN = Noyaux cochléaires, SOC = Complexe Olivaire Supérieur, IC = Colliculus inférieur et MGN = Corps genouillé médian. Rappelons que les aires « belt et parabelt » forment le cortex auditif secondaire. Saenz & Langers, 2013.

La jonction entre le système auditif périphérique et central est assurée par le nerf vestibulo-cochléaire – plus communément nommé nerf auditif ou nerf VIII – composé de la fusion entre les axones des neurones situés dans le ganglion spiral et ceux des neurones se trouvant dans le ganglion vestibulaire. Rappelons que les neurones auditifs afférents ont leurs dendrites au contact des cellules ciliées et que leurs axones se projettent vers les noyaux cochléaires, premier étage du tronc cérébral auditif. Chez l’Homme, environ 35 000 neurones sont présents dans le ganglion spiral (Bear et al., 2020). Concernant les fibres contactant les cellules sensorielles, l’existence de deux catégories morphologiquement distinctes a été identifiée : (i) les fibres de type 1 – représentant 90-95% – qui sont myélinisées et innervent les CCI et a contrario (ii) les fibres de type 2 – 5 à 10% - ne sont pas myélinisées et font

seulement contacte sur les CCEs (Kiang et al., 1982; Spoendlin, 1972, 1979; Spoendlin & Schrott, 1989). Chaque fibre composant le nerf auditif produit une série de potentiel d'action en fonction des caractéristiques comme la fréquence, l'intensité et la durée du stimulus. Dès la fin des années 50, Katsuki et collègues ont décrit ce qu'ils ont qualifiés de courbe d'accord caractéristique en forme de V, démontrant l'existence d'une fréquence optimale – nommée fréquence caractéristique – déterminé par la position de la cellule ciliée qu'elle innerve (figure 4; Katsuki et al., 1958).

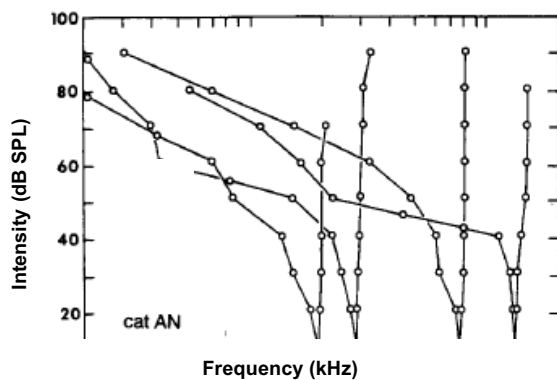


Figure 4. Courbes d'accord de fibres du nerf auditif chez le chat. Chaque courbe représente le seuil (en dB SPL) d'une fibre du nerf en fonction de la fréquence des sons (basé sur Katsuki et al., 1958, voir aussi pour revue Suga, 1995)

En effet, les fibres apicales du nerf codant les basses fréquences sont localisées dans la région centrale du nerf à l'inverse des plus hautes fréquences dont les fibres se retrouvent en périphérie (Kimura et al., 1964). Précisons qu'une fibre d'un neurone du ganglion spiral n'innerve qu'une seule cellule ciliée mais que plusieurs neurones peuvent contacter la même cellule ciliée (Kiang et al., 1982; Liberman et al., 2015; Liberman, 1982; Wu et al., 2016). Néanmoins, toutes les fibres du nerf auditif n'ont pas les mêmes seuils d'activation. En 1978, Liberman démontra l'existence de trois classes de fibres du nerf basée sur les différences en termes d'activités spontanées. Il proposa la classification suivante : (i) les fibres possédant un taux de décharge spontanée élevé – supérieur à 20 potentiels d'actions par seconde (PA/s) – ont un seuil bas en termes d'intensité sonore, (ii) celles dont le taux de décharge spontanée est compris entre 0,5 et 20 PA/s, sont des fibres dont les seuils sont atteints avec une intensité sonore moyenne et (iii) les fibres dont l'activité spontanée est inférieure à 0.5 PA/s sont activées par des intensités de stimulation élevée. Les fibres à bas seuil, moyen et haut seuil se répartissent respectivement à hauteur de 60%, 25% et 15% sur l'ensemble des fibres du nerf auditif (Liberman, 1978). Le système auditif est donc capable d'encoder dès la périphérie, l'information fréquentielle sur une large gamme d'intensité. L'hypothèse sous-jacente à ces différences en seuil a été attribuée initialement à une différence morphologique : plus les seuils sont hauts plus le diamètre de la fibre est grand (Liberman, 1982). Elle fût précisée quelques

années après lors de l'enregistrement de fibres de petit diamètre ayant un taux de décharge élevées (Merchan-Perez & Liberman, 1996). Par la suite du fait de la présence de nombreux contacts – quelques dizaines – de dendrites sur une seule et même cellule ciliée interne, il a été suspecté que l'origine des différences entre les trois types de fibre trouverait son explication par la synapse en ruban qui se forme entre la cellule ciliée interne et la fibre du neurone du ganglion spiral. Ajoutons qu'il a été démontré que les fibres à moyen et haut seuil contactent la CCI sur le côté le proche du modiolus tandis que celles à haut seuil se localisent sur coté proche des cellules pilaires internes (Liberman et al., 2015; Liberman, 1982; Niwa et al., 2021).

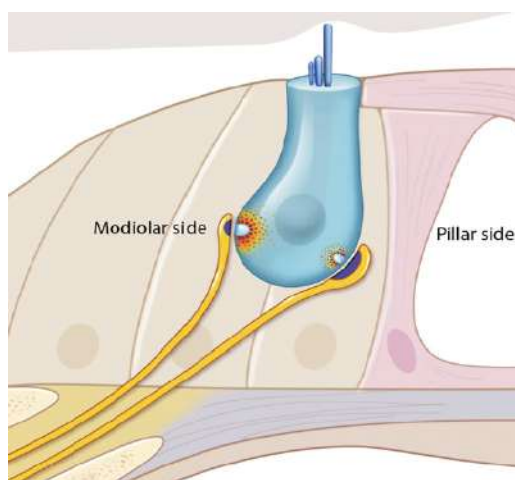


Figure 5. Deux types de fibres partent des cellules ciliées internes. Représentation schématique d'une cellule ciliée interne d'où part deux populations de fibres correspondant à deux différents types de synapses. Les points rouges indiquent les différences de densité en canaux calciques, et le bleu foncé en post-synaptique représente la distribution et densité des récepteurs au glutamate. D'après la figure 5 de Niwa et al., 2021.

Des analyses en microscopie électronique ont permis d'identifier deux types de synapses qualifiés de plaques synaptiques (i) simples et (ii) complexes. De plus, l'étendu de la fente synaptique est plus grande et contient plus de vésicule pour les fibres à haut et moyen seuil par rapport aux fibres à bas seuil (Merchan-Perez & Liberman, 1996). Il a également été proposé que la différence d'activité spontanée des fibres pourrait s'expliquer par des facteurs affectant la composante pré- ou post-synaptique, voire les deux. Parmi la pléthore d'hypothèses pour expliquer ces différences, nous pouvons citer : des différences dans le nombre et l'arrangement spatial des canaux Cav 1.3 – qui sous-tendent le signal calcique requis pour l'exocytose des neurotransmetteurs – ou encore la taille des amas de récepteurs AMPA, au niveau post-synaptique, qui diffère selon les fibres (voir pour revue Heil & Peterson, 2015). Pour clôturer ce paragraphe et plus généralement, cette partie consacrée au système auditif périphérique, détaillons une dernière particularité associée au nerf auditif lors d'une stimulation avec un son pur : le principe de « calage de phase » ou « phase-locking ». Dans les cas de stimuli très simples comme des sons purs, les neurones du ganglion spiral sont

capables de se synchroniser sur la périodicité du stimulus (figure 6). Pour des stimuli sonores de basses fréquences, les fibres du nerf auditif vont émettre des potentiels d'actions de manière synchrone avec la fréquence du stimulus. Cependant, pour les sons de hautes fréquences, les réponses observées (en termes de taux de décharge) montrent un pic dès le début du stimulus puis une diminution rapide. Ce phénomène de calage de phase perdure le long des voies auditives ascendantes mais devient limité à des fréquences de plus en plus basses à mesure qu'on s'éloigne de la périphérie. Notons que chez les mammifères – dont l'Homme – cela peut aller jusqu'à des fréquences de stimulation de 4-5 kHz au niveau du nerf auditif (Joris & Yin, 1992) mais que cela descend à des fréquences inférieures à quelques dizaines de hertz dans le cortex auditif (Eggermont, 1998; pour revue Joris et al., 2004; Liang et al., 2002; Miller et al., 2002; Schreiner & Urbas, 1988). Bien que controversé, il a été montré que ce phénomène de « phase locking » – forme la plus simple de code temporel – sous-tend l'utilisation des indices interauraux pour la localisation d'une source sonore, mais servirait également pour le codage de la périodicité associé au stimulus et par conséquent, de la hauteur tonale (Oxenham, 2012).

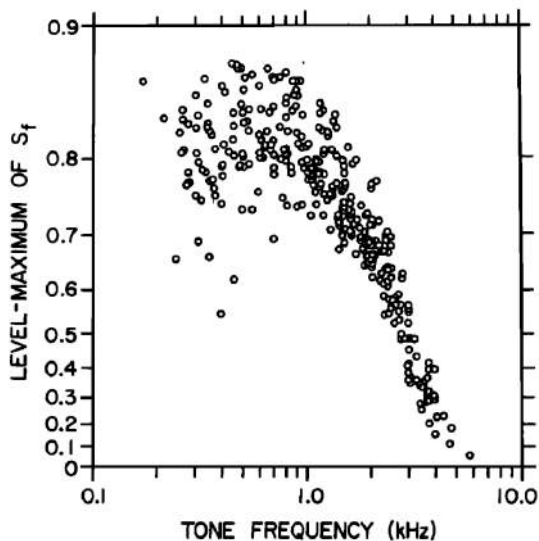


Figure 6. Synchronisation des fibres du nerf auditif en fonction de la fréquence d'un son pur. L'indice utilisé a été défini pour quantifier le phénomène de calage de phase. Plus sa valeur se rapproche de 1, plus la fibre enregistrée est synchronisée avec la fréquence. A l'inverse, l'asynchronie se traduit par une valeur proche de 0. Extrait de Johnson, 1980.

Ajoutons qu'une très grande majorité de fibres du nerf auditif présente des courbes d'intensité fonction (aussi appelées « rate-level function ») qui sont monotoniques c'est à dire que le taux de décharge évoqué augmente progressivement avec l'intensité des sons jusqu'à un plateau de saturation (voir par exemple Schalk & Sachs, 1980).

2.2 – Les relais sous-corticaux

Poursuivons à présent cet exposé avec le premier relais du système auditif central ascendant – le noyau cochléaire (NC) – premier centre de traitement et d'intégration des messages véhiculés dans le nerf auditif. Les axones du nerf vestibulo-cochléaire propagent l'information au tronc cérébral en innervant le noyau cochléaire ipsilatéral. Ce dernier se divise en deux régions distinctes : (i) le noyau cochléaire ventral et (ii) le noyau cochléaire dorsal. La division du NC en sous-régions n'est pas seulement due aux projections des fibres du nerf auditif. En effet, ce dernier se caractérise principalement par la présence de différentes populations morphologiques de neurones dont la distribution spatiale délimite son organisation (Hackney et al., 1990; Winter & Palmer, 1991). De plus, ces neurones possèdent des profils temporels de réponses très différents les uns des autres quand ils sont activés par des sons purs (Friauf & Ostwald, 1988; Goldberg & Brownell, 1973; Kiang et al., 1975; MøLLER, 1969; Pfeiffer, 1966). La tonotopie créée au niveau de la membrane basilaire est conservée dans les deux régions du noyau cochléaire grâce aux projections des neurones situés à la base de la cochlée sur le noyau cochléaire dorsal et celles des neurones localisés à l'apex sur la partie ventrale du noyau cochléaire. Récemment il a été montré que le NC est également innervé par des projections centrifuges venant de noyaux supérieurs, du noyau cochléaire controlatéral et même du cortex auditif primaire (Davis, 2005; Doucet et al., 2009; Jacomme et al., 2003).

L'ensemble des neurones du NC vont contacter – principalement de manière controlatérale, la minorité restante le fait ipsilatéralement – le second relais du système auditif à savoir le complexe olivaire supérieur (COS). Il s'organise en trois noyaux principaux, respectivement (i) le noyau olivaire supérieur latéral, (ii) le noyau olivaire supérieur médian et (iii) le noyau médian du corps trapézoïde. Ces relais reçoivent les afférences binaurales. De fait, les neurones du COS auraient pour fonction de détecter la position des sources sonores en recoupant les indices fournis par les interactions entre les complexes ipsi et controlatéraux (pour revue, (Grothe et al., 2010)). Pour ce faire les neurones de ce relais utilise a minima deux paramètres différents selon les fréquences du stimulus perçu. Succinctement, pour une onde sonore inférieure à 3 kHz, les neurones du COS sont encore capables d'utiliser les informations sur le calage de phase qui diffèrent entre les informations ipsi et controlatérales ; au-dessus de 3kHz, ils utilisent les différences d'intensité des sons entre les entrées ipsi et controlatérales (Pollak et al., 2003).

Le troisième relais de cette voie auditive ascendante – le lemnisque latéral (LL) – est traversé par un faisceau de fibre formé par les axones issus du complexe olivaire supérieur. Il

se compose d'un noyau ventral et d'un noyau dorsal, tous deux organisés de manières tonotopiques (Bajo et al., 1999; Malmierca et al., 1998). Anatomiquement, sa partie dorsale reçoit des projections du COS et sa partie ventrale est innervée par le noyau cochléaire controlatéral et le noyau médian du corps trapézoïde ipsilatéral. Les neurones du LL ont été décrits comme étant sensibles à des indices comme la modulation d'amplitude d'une onde sonore (Recio-Spinoso & Joris, 2014). À partir de ce relais du système auditif, les différentes projections des noyaux composant la voie auditive ascendante se séparent en deux, l'une est qualifiée de voie lemniscale et l'autre de voie non-lemniscale. La première est composée du noyau central du colliculus inférieur, de la partie ventrale du corps genouillé médian et du cortex auditif primaire. La deuxième est composée du cortex externe et dorsal du colliculus inférieur, des parties dorsale et médiale du corps genouillé médian et du cortex auditif secondaire. Nous reviendrons brièvement par la suite sur le colliculus inférieur et sur le corps genouillé médian tandis que la partie 2.3 s'organisera autour du cortex auditif. La voie lemniscale implique des structures qui vont traiter les informations auditives avec des caractéristiques communes – tonotopie stricte, latence courtes, sélectivité fréquentielle élevée, axones myélinisés – afin de les transmettre le plus rapidement possible au relais le plus intégré, le cortex auditif. À l'inverse la voie non lemniscale qui se caractérise par des propriétés opposées à celles énoncées précédemment, est non seulement plus lente mais elle n'est pas exclusivement consacrée au traitement des signaux acoustiques. En effet, le traitement d'information somesthésique et visuel y a été décrit (Love & Scott, 1969; Wepsic, 1966).

Au-delà des noyaux cochléaires, les voies auditives présentent plusieurs voies divergentes. Cependant, elles convergent pour former des synapses sur les neurones relais de la dernière structure du tronc cérébral auditif : le colliculus inférieur (CI). Le CI se divise en trois régions : (i) le noyau central, (ii) le cortex dorsal et (iii) le cortex latéral. La région du noyau central est innervée par des prolongements venant du lemnisque latéral – ventral et dorsal – et aussi du complexe olivaire supérieur. Une des particularités du cortex latéral du colliculus inférieur, est de recevoir des prolongations du lemnisque dorsal mais aussi d'une autre région du CI, le noyau central. Le cortex dorsal est seulement contacté par le LL dorsal. La position stratégique du colliculus inférieur au sein du système auditif central lui permet de recevoir une dizaine d'entrées excitatrices et inhibitrices provenant des autres structures du tronc cérébral (voir pour revue Malmierca, 2003). Ajoutons également d'importante innervation de fibres efférentes issues du cortex auditif. Chez la chauve-souris, certains neurones du CI vont répondre spécifiquement et précisément à une gamme de durées des stimuli auditifs (Brand et al., 2000; Casseday et al., 1994; G. D. Chen, 1998). Il a également été montré chez cette espèce, qu'un grand nombre de neurone de cette structure vont

répondre sélectivement au retard temporel – de quelques microsecondes – entre deux sons purs (Yan & Suga, 1996b, 1996a). Cette propriété émerge probablement du fait de l'importance de l'écholocation chez la chauve-souris. Pour conclure en faisant écho à la propriété du calage de phase énoncé précédemment, la revue de littérature de Joris, Schreiner et Rees (2004) pointe clairement que les neurones du CI sont capables de suivre temporellement des modulations de fréquences jusqu'à des cadences de 200 Hz.

Relais obligatoire entre le tronc cérébral et le cortex auditif, le corps genouillé médian (CGM) – ou thalamus auditif – comprend plusieurs noyaux bien définis du fait de leur densité et morphologie cellulaire mais aussi par les projections, afférentes et efférentes qu'ils reçoivent et envoient (pour revue Edeline, 2011). Ces subdivisions – ventrale, dorsale et médiale – ne conservent pas toute la tonotopie initiée à la périphérie. En effet, seule la partie ventrale du thalamus auditif présente clairement cette propriété (Anderson & Linden, 2011; Bordi & LeDoux, 1994; Hackett et al., 2011; Imig & Morel, 1985). Les deux autres régions semblent peu ou pas l'exprimer (Calford, 1983; Edeline et al., 1999; Jacomme et al., 2003). Chaque région du CI va innervier une région du CGM : (i) les neurones du noyau central vont projeter leurs axones au niveau du corps genouillé médian ventral, (ii) ceux du cortex dorsal sur la partie dorsale et (iii) le cortex latéral projette sur le corps genouillé médial. La figure 7 ci-dessous illustre l'ensemble des différents étages et connexions de la voie auditive ascendante depuis la périphérie jusqu'au cortex auditif primaire.

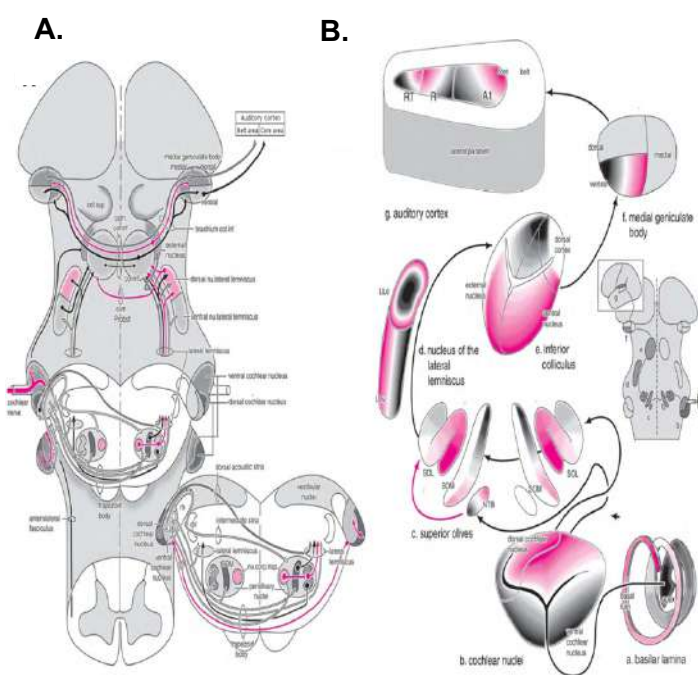


Figure 7. Schéma de la voie auditive ascendante principale allant de la cochlée au cortex auditif primaire chez l'Homme.

(A.) Détail des projections des noyaux auditifs du tronc cérébral. (B.) Les noyaux tonotopiques de cette voie sont représentés en dégradé de couleur, le noir correspondant aux régions répondant aux basses fréquences, le violet aux hautes fréquences. Flèches noires : projections excitatrices, flèches roses : projections inhibitrices. SOL : Olive Supérieure Latérale. SOM : Olive supérieure Médiale. NTB : Noyau du corps trapézoïdal. LLd : Lemnisque Latéral dorsal. LLv : Lemnisque Latéral ventral. D'après Nieuwenhuys et al., 2008.

2.3 – Le cortex auditif

Détaillons maintenant le dernier relais de la voie ascendante du système auditif central : le cortex auditif. Il est localisé au niveau temporal et se trouve subdivisé en plusieurs aires sur la base de critères anatomiques et physiologiques. Néanmoins, selon les espèces le nombre d'aires auditives décrites est variable. A titre d'exemple, chez le rat il en a été décrit entre trois à cinq, six pour la gerbille, treize chez le chat ou encore jusqu'à douze voire plus pour le macaque (rat : Polley et al., 2007; Shi & Cassell, 1997; gerbille : Thomas & López, 2003; chat : Lee & Winer, 2005; macaque : Kaas & Hackett, 1998). De manière générale l'ensemble des mammifères possède une organisation anatomique similaire. En effet, le cortex est divisé en un centre d'aires primaires tonotopiques, entouré d'une ceinture d'aires secondaires. Notons que chez les mammifères possédant un cortex développé comme le macaque, les aires secondaires peuvent former jusqu'à deux ceintures concentriques – respectivement appelées la belt et la parabelt – enveloppant les aires primaires. D'un point de vue anatomique ces régions corticales ont clairement été identifiées grâce aux afférences provenant du thalamus auditif. La partie ventrale de ce dernier se projette sur le cortex auditif primaire, alors que les aires auditives secondaires reçoivent les projections des parties dorsale et médiale du thalamus auditif. De plus, alors que la partie primaire généralement composée d'une à trois aires conservant une tonotopie stricte, la partie secondaire est, selon l'espèce, organisée en trois à huit aires présentant une tonotopie plus diffuse voire non détectable (Doron et al., 2002; Grimsley et al., 2012; Romanski & Averbeck, 2009; Rutkowski et al., 2003; Stiebler et al., 1997). Historiquement les premières expériences visant à cartographier les réponses corticales – au travers du recueil des potentiels évoqués – utilisèrent des stimulations électriques de la cochlée (Walzl & Woolsey, 1946) puis des stimuli auditif (Rose & Woolsey, 1948) chez le chat. Par la suite, l'enregistrement unitaire et multi-unitaire du taux de décharges des neurones corticaux ont permis de préciser ces cartes auditives (Evans & Whitfield, 1964; Merzenich et al., 1975). Cependant, l'avènement de méthodes d'imagerie optiques telle que les colorants sensibles au voltage, le signal intrinsèque cortical ou l'imagerie calcique bi-photonique ont parfois remis en question les cartes obtenues par l'électrophysiologie (Nelken et al., 2004, 2008). Il semble que si l'organisation tonotopique soit confirmée au niveau macroscopique, elle soit moins stricte au niveau microscopique (Bandyopadhyay et al., 2010; Gaucher et al., 2020; Rothschild et al., 2010). En d'autres termes, l'existence d'un gradient tonotopique globale n'est pas remise en cause par ces nouvelles techniques d'imagerie, mais au sein d'une même colonne corticale les neurones peuvent avoir des fréquences préférés (BFs) très différentes, ce qui n'est pas surprenant

puisque les épines dendritiques d'un même neurone ne présentent pas la même sélectivité fréquentielle (Chen et al., 2011). Par ailleurs, des études électrophysiologiques concernant les aires corticales primaires ont montré que les neurones du cortex auditif émettent des potentiels d'actions (PAs) avec une latence courte après la présentation d'un stimulus auditif – allant de 10 à 15 ms – de manière phasique, correspondant à de brèves bouffées de PAs (Rutkowski et al., 2003; Wallace & Palmer, 2008). D'autres études menées sur les aires secondaires ont également caractérisé la réponse des neurones corticaux : la latence de la réponse est plus longue – elle varie entre 15 et 25 ms – et les réponses neuronales sont de type tonique, terme employé pour définir une activité maintenue régulière durant la durée de la stimulation (Redies et al., 1989; Wallace et al., 1999). Il est souvent suggéré dans la littérature que les aires secondaires sont capables d'effectuer des traitements plus complexes et présentent une meilleure sélectivité pour des catégories de sons voire répondent de manière sélective à une vocalisation de l'espèce (Rauschecker et al., 1995).

Attachons-nous maintenant à présenter succinctement les études concernant le cobaye (*Cavia Porcellus*), modèle animal sur lequel l'ensemble de mes travaux de thèse ont été réalisés. A l'origine, par analogie avec les cartographies réalisées chez le chat, deux aires corticales primaires – en miroir l'une de l'autre – entourées par une ceinture d'aires secondaires ont été caractérisées : (i) l'aire la plus postérieure a été nommé AI et la plus antérieure, AAF (Hellweg et al., 1977; Kayser & Legoux, 1963; Robertson & Irvine, 1989). Notons que l'étude de Redies et collègues en 1989 changea la nomenclature proposée précédemment, AI devenant DC et AAF étant renommée AI. A la suite de ces travaux, d'autres études ont permis d'identifier six aires auditives secondaires : l'aire ventro-rostrale (VRB), la zone de transition (T), l'aire ventro-caudale (VCB), l'aire dorso-caudale (DCB), l'aire dorso-rostrale et le petit champ (S) (Grimsley et al., 2012; Wallace et al., 1999, 2000, 2002). Quatre des aires citées précédemment – AI, DC, VRB et S – présentent une organisation tonotopique et de fortes différences dans les latences et le décours temporel des réponses neuronales aux sons, ce qui permet de clairement les identifier. Des études par imagerie optique utilisant des colorants sensibles au voltage ont permis de valider et préciser la cartographie électrophysiologique de ces différentes aires. En outre, elles ont confirmé la fusion au niveau des hautes fréquences de deux aires corticales – AI et DC – mais également une latence de réponse neuronale plus courte pour les aires primaires en comparaison aux aires secondaires (Horikawa et al., 2001; Nishimura et al., 2007). Pour le reste de mon exposé, les résultats qui y seront présentés suivent la nomenclature proposée par Wallace et collaborateurs en 2000 (figure 8), où les propriétés des réponses des neurones corticaux dans l'aire AI et l'aire DC sont équivalentes. Précisons qu'à l'instar des autres cortex sensoriels, le cortex auditif est divisé en six couches

cellulaires différentes chacune recevant des afférences et envoyant des efférences qui lui est propre (voir pour revue Winer 1991, 1992). De fait, mes enregistrements électrophysiologiques ont été réalisés dans les couches III et IV du cortex auditif, qui ont été décrites comme étant innervées par les afférences de la partie ventrale, tonotopique, du thalamus auditif (Wallace & He, 2011).

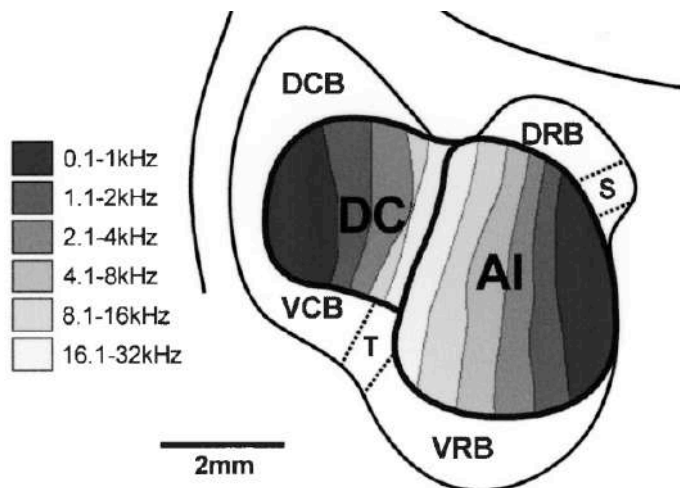


Figure 8. Cartographie des différentes aires du cortex auditif chez le cobaye. Le gradient de gris dans les structures AI et DC représente l'organisation fréquentielle stricte, délimité par les bandes d'isofréquences. Modifié d'après Wallace et al., 2000.

Intéressons-nous maintenant au codage des stimuli auditifs effectué par les neurones corticaux. Pour évaluer la réponse d'un neurone cortical à des stimuli acoustiques, la notion de champ récepteur (ChR) proposé par Hartline en 1938 a été reprise. Par définition il s'agit de la partie de l'espace sensoriel qui est capable d'activer un neurone dans le système nerveux central, et dans le cas du système auditif cela correspond à une gamme de fréquence. Initialement pour identifier le champ récepteur d'un neurone, une large gamme fréquentielle est utilisée pour déterminer la fréquence caractéristique (CF), définie comme étant la fréquence pour laquelle le neurone va émettre des potentiels d'actions à l'intensité la plus basse. Grâce à la détermination du seuil de réponse pour l'ensemble des fréquences testées, on peut tracer les courbes d'accord aux fréquences (Figure 9A). Dans le système auditif central, les champs récepteurs sont donc appelés « courbe d'accord » – ou encore « aire de réponse fréquentielle » – comme nous l'avons vu en figure 4 pour les fibres du nerf auditif. Par la suite, certaines études ont cherché à quantifier plus précisément la force des réponses en fonction de la fréquence du stimulus à une seule intensité donnée, ce qui génère des courbes de réponses d'iso-intensité (Figure 9B). De ces courbes on extrait la fréquence préférée (BF), définie comme la fréquence qui va provoquer, à une intensité donnée, le taux de décharge le plus élevé en termes de nombre de potentiels d'action. Notons que la valeur en fréquence de la CF et la BF d'un neurone n'est pas nécessairement la même, c'est à dire que la fréquence

qui génère le taux de décharge le plus élevé à 75dB n'est pas nécessairement la CF (ceci est une propriété générale qui a été rapportée dès 1963 par Hind et collègues dans le colliculus inférieur). Actuellement ces ChRs et les courbes de réponses d'iso-intensité classiques ont été remplacées par des champs récepteurs spatio-temporel (STRFs), ajoutant une dimension temporelle à la réponse aux différentes fréquences (Figure 9C-D). L'avantage des STRF est de pouvoir être déterminés avec des sons purs plus ou moins denses (voir pour revue Eggermont, 2011) mais également avec des bruits dynamiques de type Dynamic Moving Ripples (Depireux et al., 2001; L. M. Miller & Schreiner, 2000) ou des stimuli naturels (Theunissen et al., 2000; Woolley et al., 2006). Le principal désavantage du STRF réside dans la perte de la dimension liée à l'intensité des stimuli utilisés.

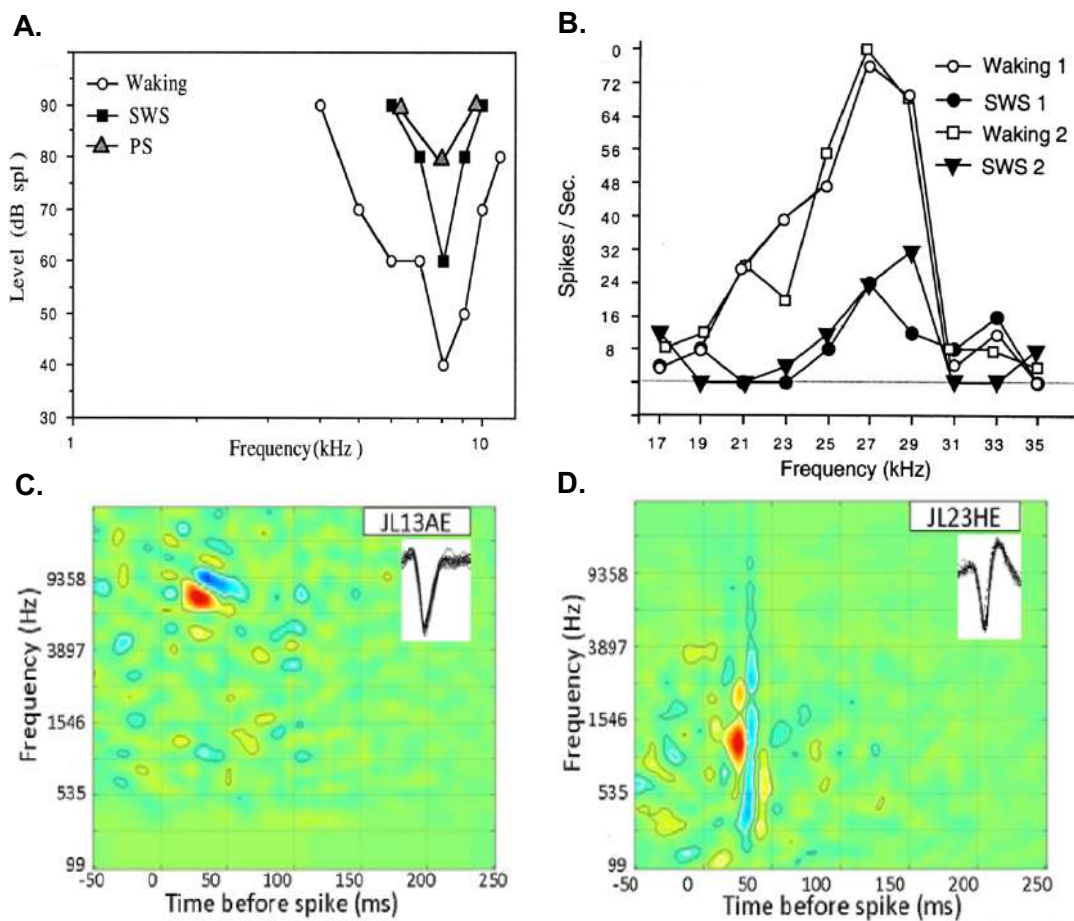


Figure 9. Différentes représentations de la sélectivité fréquentielle des neurones auditifs. (A.) Courbes d'accord aux fréquences représentant le seuil de réponses d'un neurone en fonction de la fréquence (extrait de Edeline et al., 2000). (B.) Courbes de sélectivité aux fréquences à une intensité donnée (ici à 70dB) qui présente le taux de décharges des neurones en fonction de la fréquence (extrait de Edeline et al., 2000). (C.) et (D.) Champs récepteurs spectro-temporels obtenus par la méthode de « corrélation inverse en utilisant un jeu de stimuli artificiels (C.) ou de stimuli naturels (D.). Extrait de Laudanski et al., 2012

Il est important de préciser que, depuis les études initiales, les différentes cartographies du cortex auditif ont été établies grâce à l'étude des champs récepteurs des neurones corticaux en reportant les valeurs des CFs des neurones obtenus avec des sons purs. De nombreux travaux ont montré que la connaissance de la CF au seuil, et de la BF à une intensité donnée, ne permet pas de prédire comment un neurone du système auditif central va répondre à un stimulus naturel comme une vocalisation hétérospécifique ou conspécifique. Concrètement si une vocalisation a un spectre entre 0,5-2 kHz, on constate que des neurones corticaux ayant leurs BF – déterminée avec des sons purs – dans des fréquences bien plus élevées peuvent aussi y répondre (voir par exemple la figure 1 de Gaucher et al., 2013b). Ce phénomène s'explique par le fait que les neurones corticaux seraient peu sensibles au contenu spectral d'un stimulus naturel. Une étude du laboratoire d'Anthony Zador a montré que seulement 11% des réponses des neurones corticaux pouvaient s'expliquer par une intégration linéaire du contenu spectral des stimuli naturels (Machens et al., 2004). Il est possible que les neurones corticaux (et peut-être aussi les neurones sous-corticaux) soient plus sensibles à des paramètres tels que les modulations d'amplitude (Joris et al., 2004) et l'accélération de la pression sonore (Heil & Irvine, 1997) plutôt que le contenu spectral des stimuli naturels.

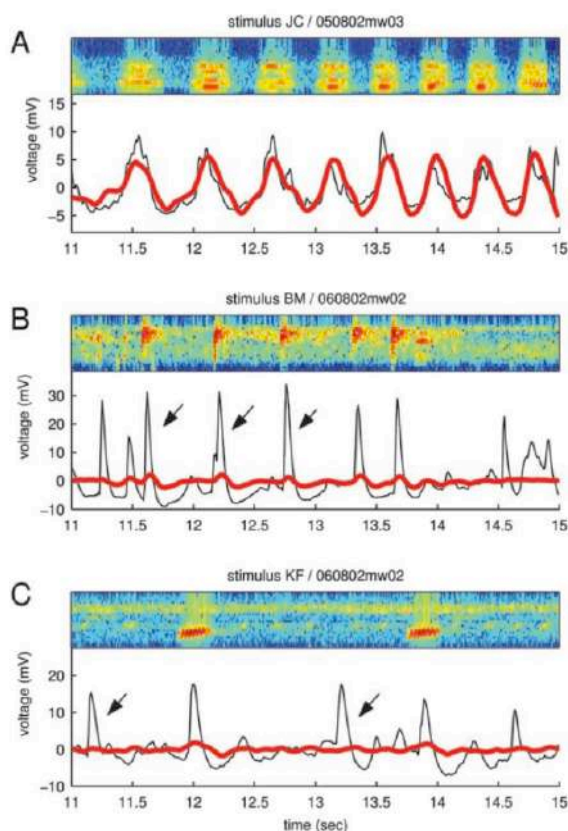


Figure 10. Prédicabilité des réponses à des stimuli naturels. En (A.), (B.) et (C.) le panneau du haut présente le spectrogramme d'un stimulus naturel. Les courbes sous les spectrogrammes représentent les réponses moyennes d'un neurone (en noir) la prédiction issue d'un modèle linéaire (en rouge) du champs récepteur spectrotemporel (STRF). (A.) le modèle linéaire capture bien la réponse évoquée moyenne du neurone. (B.) le modèle linéaire prédit assez bien l'apparition des réponses du neurone, mais échoue à prédire l'amplitude de ces réponses. (C.) le modèle linéaire non seulement échoue à prédire l'amplitude des réponses du neurone mais il est incapable de prédire le moment d'apparition de ces réponses. Tiré de Machens et al., 2004.

Initialement, les courbes d'intensité fonctions (c'est-à-dire l'évolution du taux de décharge au travers des intensités sonores) étant monotoniques au niveau des fibres du nerf auditif (Costalupes et al., 1984; Frisina et al., 1996; Geisler & Sinex, 1980; Katsuki et al., 1958; Palmer & Evans, 1982; Young & Barta, 1986), il a été supposé qu'il en allait de même dans les structures auditives centrales. Pourtant les champs récepteurs de forme circulaire (en O au lieu de la forme en V traditionnelle présentées précédemment en figure 4 et 9A) observés au niveau du noyau cochléaire pouvait faire suspecter, que dès le premier relais, une certaine proportion de neurones répondaient de façon non-monotonique à l'intensité sonore, c'est-à-dire avaient leur maximum de réponses évoquées (en termes de nombre de PAs) atteint pour une intensité particulière puis par la suite leurs réponses diminuaient. A tous les étages du système auditif, la non-monotonie pourrait s'expliquer par le fait que localement les sons les plus forts recrutent plus d'inhibitions que d'excitation dans les entrées convergeant sur le neurone enregistré. Au niveau cortical, plusieurs travaux ont montré que les neurones corticaux reçoivent des courants excitateurs et inhibiteurs en proportion similaire, mais la précession des courants excitateurs semble être à l'origine des réponses phasiques à la présentation de sons purs (Tan et al., 2004; Wehr & Zador, 2003; L. I. Zhang et al., 2003). Certains auteurs ont donc proposé de classer les neurones selon leur degré de « monotonie » (Phillips, 1988; Phillips & Irvine, 1981; Schreiner et al., 1992; Watkins & Barbour, 2011). De ce fait, dans la très grande majorité des cas, il est classiquement considéré que c'est le taux de décharges des neurones qui permet aux neurones des différents étages du système auditif de coder l'intensité sonore (Sun et al., 2017; Watkins & Barbour, 2011). Pourtant, dès les années 60, des observations effectuées lors d'enregistrements neuronaux dans le colliculus inférieur ont montré très clairement que la latence du premier PA à la présentation de sons purs diminuait monotoniquement lorsque l'intensité des sons augmentait, ce qui suggère que la latence peut aussi être un paramètre des réponses neuronales qui permet de coder les intensités sonores. Qu'en est-il au niveau des populations de neurones dans une structure du système auditif central ? L'étude de Ehret & Merzenich (1988a, 1988b) dans le colliculus inférieur laisse penser que si l'on se fie seulement au taux de décharge des neurones, il est très difficile de reconnaître l'intensité sonore des stimuli. En effet, l'existence de neurones présentant des intensité-fonctions non-monotoniques en proportion équivalente aux neurones ayant des intensités-fonctions monotoniques fait que globalement sur l'ensemble de la population enregistrée, le taux de décharge augmente très peu quand l'intensité des sons passe de 25 à 95 dB. Au niveau cortical, l'étude de Watkins et Barbour (2011) a confirmé que dans le cortex auditif d'un animal vigile (le marmoset dans leur cas) la proportion de neurones présentant des intensité-fonctions non-monotoniques sur la base du taux de

décharge, dépasse largement la proportion de neurones ayant des intensité-fonctions monotoniques, en particulier entre 4-8kHz, là où les vocalisations de marmoset contiennent le plus d'énergie (voir figure 3 dans Watkins & Barbour 2011). Rares ont été les études à prendre en compte la non-monotonie des réponses corticales pour déterminer l'activation de l'ensemble de la carte corticale lorsque l'intensité sonore augmente. L'une de ces études dans le cortex auditif a été réalisée par Phillips et collègues en 1994. Ils ont montré que la zone corticale activée par un son pur d'une fréquence donnée dont on fait varier l'intensité pouvait s'étendre jusqu'à trois octaves autour de la zone activée à faible intensité (figure 11, gauche). Cependant, dans certains cas, des neurones activés à une fréquence donnée à de basses intensités deviennent inactifs pour des intensités plus fortes (figure 11, droite). Là encore, cela peut s'expliquer par le fait qu'aux basses intensités sonores les neurones – dont la courbe d'intensité fonction est non-monotonique – s'activent sur la ligne d'iso-fréquence représentant la fréquence du stimulus. Aux fortes intensités, la forte diminution des réponses de ces neurones ne laisse comme zone d'activation sur la carte corticale que les réponses des neurones ayant des réponses monotoniques dont les fréquences préférées sont parfois très distantes de la CF des neurones ayant générés l'activation de la carte tonotopique aux faibles intensités (voir figure 11 ci-dessous).

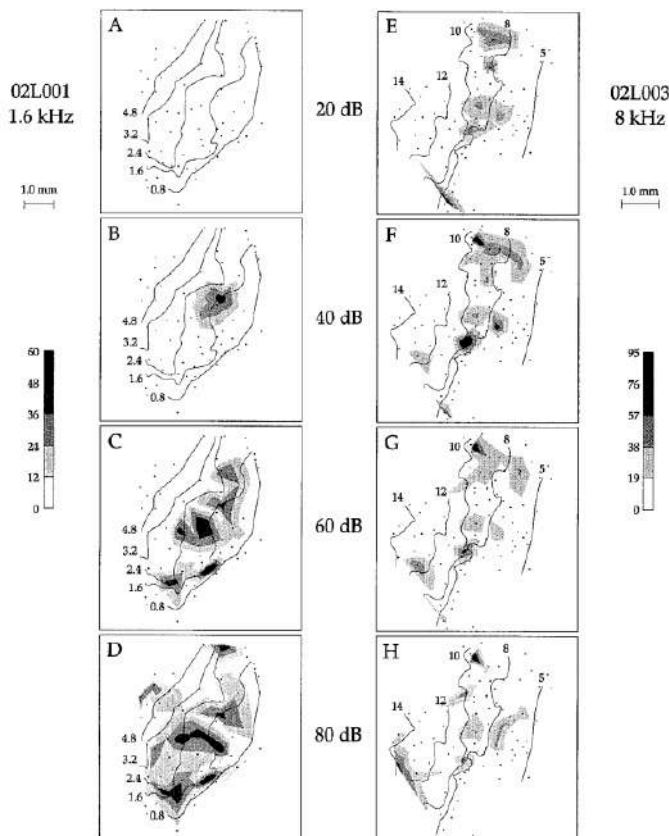


Figure 11. Représentation de la carte d'activation spatiale du cortex auditif primaire en fonction de l'intensité sonore. (A-D). Pour un animal, les points du cortex où les neurones ont répondu à 20, 40, 60 et 80dB sont représentés par les zones en grisé avec le taux de décharge évoqué codé par l'intensité du gris (le noir étant le taux de décharge maximal). (E-H). Idem pour un autre animal. Nous pouvons clairement observer sur ces deux exemples que l'aire corticale activée sur carte tonotopique n'augmente pas linéairement avec l'intensité sonore, probablement en conséquence de l'existence de neurones non-monotoniques. Phillips et al., 1994.

D'autres paramètres des stimuli acoustiques sont aussi codés dès le premier relais du système auditif central jusqu'au dernier comme (i) la modulation d'amplitude (pour revue voir Joris et al., 2004) ou (ii) la modulation de la fréquence. Ces paramètres sont également codés jusqu'au niveau des aires auditives secondaires. Néanmoins ils ne seront pas abordés dans cette introduction bien qu'ils soient aussi très importants pour coder les signaux de communication (voir par exemple Aponte et al., 2021).

3. Pathologies et troubles auditifs

Une perte ou une diminution notable de l'audition est communément appelée surdité ou encore hypoacousie. Selon l'organisation mondiale de la santé, ce serait 1,5 milliard de personnes qui seraient atteintes par une déficience auditive plus ou moins prononcée dans le monde. Nous pouvons distinguer deux types de surdités : (i) les surdités dites de transmissions, provenant d'un problème au niveau de l'oreille externe ou de l'oreille moyenne et (ii) les surdités de perception, qui sont liées à des problèmes touchant l'oreille interne. Pour la suite, je vais dresser un bref catalogue non-exhaustif des causes liées aux différentes surdités. En outre, les surdités de transmissions peuvent être dues à une malformation congénitale de l'oreille – absence de conduit auditif ou de la caisse du tympan –, un blocage mécanique avec la présence d'un bouchon de cérumen dans le conduit, la présence de liquide suite à de nombreuses otites, une répétition de traumatismes au niveau des osselets ou encore à une otospongiose, une maladie affectant les osselets entraînant un blocage de ces derniers. Concernant les surdités de perception – qualifié également de neuro-sensorielles –, elles sont généralement associées à un dysfonctionnement des cellules ciliées présentes dans la cochlée ou bien des fibres du nerf auditif (voir pour revue Kujawa & Liberman, 2019). Elles sont principalement causées par : une malformation d'origine génétique, un vieillissement accéléré dû à un traumatisme sonore, une infection bactérienne ou virale, une prise de médicament ototoxiques, la maladie de Ménière affectant le labyrinthe présent dans le système vestibulaire, des traumatismes de l'oreille interne ou encore un neurinome. Notons qu'un trouble auditif – l'acouphène, qui se traduit par une perception auditive en l'absence de tout stimulus externe – accompagne souvent les surdités neuro-sensorielles (voir pour revue Noreña, 2011, 2015). Indépendamment du type de surdité, une acuité auditive altérée se caractérise par un seuil acoustique situé 20dB au-dessus de la moyenne de sujets sains. En effet, nous parlerons de perte légère s'il se trouve entre 21 et 40 dB au-dessus de la moyenne, de perte moyenne pour une augmentation du seuil entre 41 et 70 dB, de perte sévère pour une augmentation du seuil

entre 70 et 90 dB et enfin de surdité profonde ou totale si l'augmentation du seuil est supérieure à 90 dB. Les surdités sévères ou profondes sont majoritairement dues à la dégénérescence ou l'absence des CCI, et malgré les avancées considérables en matière de thérapie génique les dommages sont toujours irréversibles puisqu'il n'y a pas de possibilité de faire régénérer des cellules ciliées fonctionnelles dans l'organe de Corti (revue Kleinlogel et al., 2020; Lee & Waldhaus, 2022). A ce jour, seul un traitement prévaut pour tenter de pallier ces surdités : la mise en place d'un l'implant cochléaire.

4. L'avènement de la première neuroprothèse fonctionnelle : l'implant cochléaire

4.1 – Neuroprothèse : définition et exemples

Cela fait maintenant bien des années que l'Homme utilise des prothèses – dispositif capable de remplacer ou d'améliorer un organe défectueux voire une partie manquante du corps – en tout genre : dentaire, oculaire, orthopédique, etc. Les avancés dans le domaine des sciences des matériaux ont permis l'utilisation de ce qui a été qualifié de biomatériaux, comme le titane ou encore la silice, en combinaison avec les prothèses déjà existantes afin de les améliorer. Avec ces améliorations est née une nouvelle catégorie de prothèses : les neuroprothèses. Elles sont reliées au système nerveux central ou périphérique, visant à pallier un déficit sensoriel. En d'autres termes, elles fournissent directement les informations nécessaires à la perception de notre environnement au système nerveux en contournant l'organe sensoriel défaillant. Malgré les progrès au cours de la dernière décennie, seules trois sont commercialisés chez l'Homme : (i) l'implant cochléaire, (ii) l'implant rétinien et (iii) les myoprothèses. Seules les neuroprothèses pouvant restaurer une perception vont être aborder ici (pour les neuroprothèses motrices voir pour revue (Bougrain & Golvan, 2016). Les implants de la rétine permettent à des personnes malvoyantes de pouvoir distinguer à basse intensité lumineuse les contrastes de noirs et blancs qu'ils peuvent ensuite interpréter grâce à un entraînement suffisant (Chander, 2019), de lire des mots avec une police grossit (Fornos et al., 2011) et également de se déplacer dans une pièce (Dagnelie et al., 2007). Néanmoins les risques liés à l'implantation, les effets de la stimulation à long terme et les problèmes de vision résiduelle demeurent. A l'inverse l'implant cochléaire – développé depuis les années 1970 et commercialisé depuis 1980 – est la neuroprothèse la plus utilisée avec plus de 200 000

implantés dans le monde dont 15 000 en France (voir le site <https://www.cisic.fr/>). Indiqué en cas de surdité sévère ou profonde, il permet de restaurer partiellement l'audition. Bien que les performances soient variables en fonction des patients, l'implant permet de restaurer, au moins partiellement, la compréhension du langage et de l'environnement dans des conditions silencieuses. Cependant certains facteurs comme la compréhension du langage dans des milieux bruités, l'âge au moment de l'implantation ou encore l'étiologie de la surdité restent des facteurs limitant pour certains les patients implantés (Blamey et al., 1996; Holden et al., 2013).

4.2 – Historique

En 1800, Alessandro Volta réalisa – en reliant les deux bornes d'une pile de 50 volts à ses oreilles – sans doute l'une des premières expériences de stimulation électrique auditive (cité dans Zeng, 2004). Plus tard en 1855, Duchenne mis en évidence la relation entre le courant électrique et la contraction musculaire mais surtout qu'une stimulation du conduit auditif pouvait amener une perception auditive équivalente à bruit blanc (cité dans Dupouy, 2010). Par la suite Wever & Bray (1930) ont démontré que la réponse du nerf auditif, chez le chat, est semblable à la fréquence et l'amplitude du stimulus électrique délivré. Dix ans après Jones, Stevens et Lurie ont mis en évidence chez des patients ayant un défaut de l'oreille moyenne, qu'une stimulation électrique est capable de provoquer une perception auditive. Ces deux derniers résultats donnèrent l'idée à André Djourno et Charles Eyriès d'implanter une électrode directement au niveau du nerf auditif pour le stimuler (Djourno & Eyries, 1957). A la suite de cette expérience, William House proposera le premier implant cochléaire mono-électrode. En effet, il consiste en une seule électrode implantée à demeure via la fenêtre ronde de la cochlée. House démontrera ainsi une amélioration dans la reconnaissance des mots chez les patients implantés, requérant néanmoins de s'aider de la lecture labiale (House, 1987). En parallèle, L'équipe de Blair Simmons implantèrent plusieurs électrodes à différents endroits de la cochlée chez le chat (Lusted et al., 1984). Ils découvrirent que la stimulation de chaque électrode provoque une réponse différente au niveau du colliculus inférieur. Ces résultats seront répliqués et confirmés chez le macaque quelques années après (Merzenich et al., 1973). La même année, Michelson et collaborateurs réaliseront et planteront chez l'Homme le premier implant cochléaire multi-électrodes, composé de 4 électrodes. Finalement un problème demeure, celui du processeur audio relié aux électrodes par des prises transcutanées entraînant très souvent des infections. A la suite d'avancées technologiques considérables – miniaturisation du processeur, transmission électro-magnétique des informations au

stimulateur et algorithmes robustes de traitements des signaux – Patrick MacLeod et Claude-Henri Chouard posèrent les bases de l'implant cochléaire actuel dès 1977 (voir pour revue, Chouard, 2015).

4.3 – Description et fonctionnement

L'implant cochléaire est composé de deux parties, à savoir (i) une partie externe et (ii) une partie interne (figure 12).

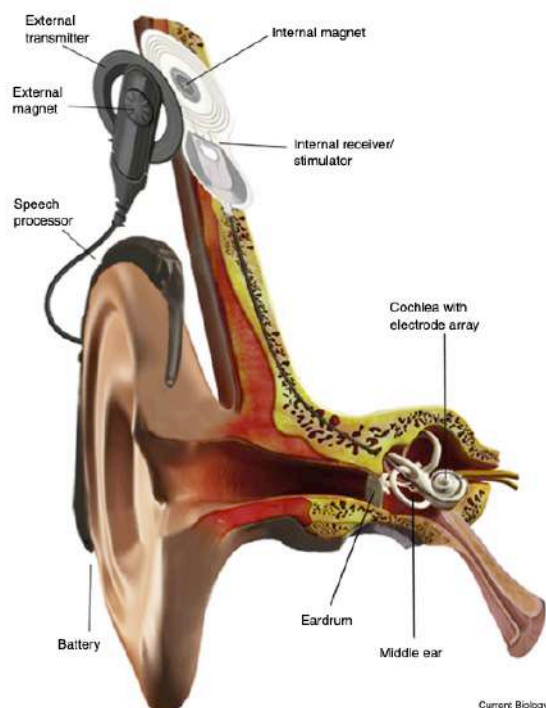


Figure 12. Schématisation des différents composants d'un implant cochléaire. La partie externe est composée d'un processeur audio enregistrant les sons et d'une antenne pouvant recevoir et émettre des informations sonores. La partie interne est constituée du stimulateur électrique et du porte-électrodes – constitué de 8 à 22 électrodes – inséré dans la rampe tympanique de la cochlée. Extrait de Macherey et Carlyon, 2014.

La première comprend le contour d'oreille équipé d'une batterie, d'un (ou plusieurs) microphone(s) et d'un processeur audio. Les signaux acoustiques vont être captés par le(s) microphone(s) pour ensuite être découpés en plusieurs bandes de fréquences par le processeur audio. Il a été défini jusqu'à 24 bandes fréquentielles sur la base d'expériences de psychoacoustiques (Fletcher, 1940; Zwicker et al., 1957; Zwicker & Terhardt, 1980). Ces bandes critiques correspondraient aux fréquences naturellement réparties le long de la membrane basilaire de la cochlée. Chaque bande de fréquence définie par le processeur audio va être traitée par une série de filtres qui vont extraire plusieurs caractéristiques – comme l'enveloppe temporelle – du stimulus acoustique pour coder le plus fidèlement possible l'information perçue. Au final après décomposition, trois paramètres sont obtenus : (i) le

contenu fréquentiel par le nombre de bandes actives, (ii) l'intensité et (iii) le déroulement temporel de cette intensité par l'enveloppe. L'information circule entre les deux parties de l'implant cochléaire grâce à une antenne située de part et d'autre de la boîte crânienne, ancrée par aimantation. La deuxième partie se compose d'un stimulateur électrique et d'un faisceau de plusieurs électrodes – aussi appelé porte-électrode en clinique - qui est inséré dans la rampe tympanique de la cochlée. En fonction des modèles, nous pouvons trouver de douze à vingt-deux électrodes, chacune d'elle étant allouée à une bande fréquentielle du processeur audio. Ainsi lors d'un stimulus auditif, le stimulateur électrique activera une ou plusieurs électrodes en fonction des informations fournies par le processeur audio qui est la partie externe. Rappelons que le faisceau d'électrodes baigne dans la périlymphe. Ce liquide étant conducteur, il va permettre la diffusion des charges localement autour de(s) électrode(s) activée(s) vers le modiolus jusqu'à atteindre les fibres composant le nerf auditif (figure 13A). De fait, si l'intensité de stimulation électrique est suffisamment élevée, alors cela entraînera la dépolarisation des fibres et l'émission de potentiels d'actions (figure 13B). L'implant cochléaire contourne ainsi la perte, ou le dysfonctionnement, des CCI de la cochlée en allant stimuler directement les dendrites des neurones du ganglion spiral.

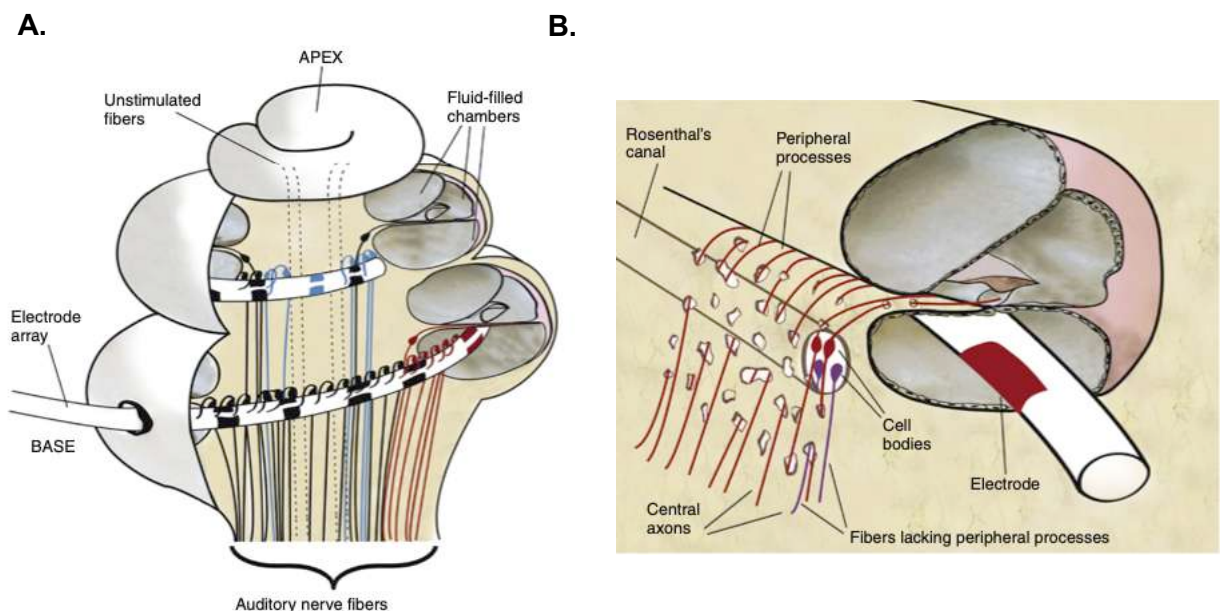


Figure 13. Localisation d'un porte-électrodes au sein de la cochlée. (A.) Coupe transversale d'une cochlée. Le porte-électrode est inséré – après cochléostomie – dans la rampe tympanique, au plus près possible du modiolus. (B.) Visualisation d'une électrode. Son emplacement en regard des fibres du nerf auditif permet d'atteindre les dendrites et soma des neurones du ganglion spiral situé dans le canal de Rosenthal. D'après Macherey et Carlyon., 2014.

5. Enjeux actuels de l'implant cochléaire

5.1 – L'implant comme outil d'investigation

Gardons à l'esprit que la stimulation électrique du nerf auditif via un implant cochléaire est global. En d'autres termes, cela va activer les fibres nerveuses peu importe leur nature ou caractéristique (cf la partie 2.1). Il existe donc un certain nombre de biais pouvant nuire à une perception optimale des sons. A titre d'exemple, nous pouvons citer le fait que la stimulation va toucher aussi bien les fibres afférentes que efférentes, les fibres à bas, moyen ou haut seuil, ou encore que l'état du nerf – à savoir s'il y a plus ou moins de perte de fibres – va influencer sur l'efficacité de la stimulation électrique (Bierer, 2010). Nous reviendrons sur ce dernier point dans la suite de mon exposé. Il apparaît donc nécessaire de trouver un ensemble de paramètres de stimulation modulables pour permettre de fournir le maximum d'informations au système auditif. C'est ainsi qu'est née la notion de stratégie de stimulation. Pour évaluer l'efficacité de certains changements de paramètres par rapport à d'autres, il a fallu s'assurer qu'ils ne soient pas délétères dans le temps. Bien que les expériences de psychoacoustiques permettent de suivre les performances de sujets implantés au cours du temps, trouver l'origine physiologique d'une dégradation demeurent plus complexe (Pfungst et al., 1985; Shannon, 1985). Parmi les indices électrophysiologiques non invasives qui ont été proposés, le premier fût la réponse évoquée du tronc cérébrale (ABR). Il représente la réponse globale des premiers étages du système auditif depuis la volée afférente du nerf auditif jusqu'au colliculus inférieur et peut être obtenu chroniquement (figure 14A). De fait, l'ABR a été utilisé pour étudier les conséquences de stimulations électriques chroniques de la cochlée (Leake-Jones et al., 1981; Miller et al., 1983; Walsh et al., 1981). Notons que dans ce cadre, le terme de eABR – c'est-à-dire une réponse évoquée électriquement – a été proposé et adopté (van den Honert & Stypulkowski, 1986). L'utilisation de l'eABR permet d'étudier la relation entre les réponses électrophysiologiques observées, le comportement et l'histologie chez l'animal (Maslan & Miller, 1987; Miller et al., 1995a; Miller et al., 1995b) puis l'Homme (Shallop et al., 1991). Cette technique présente également un véritable avantage dans la rééducation de jeunes enfants implantés n'ayant pas ou peu acquis le langage verbal (Bordure et al., 1996; Kileny, 1991; Kileny et al., 1994, 1997). Certaines équipes ont utilisés cette technique pour caractériser sans risques les gammes de stimulations efficaces (Brown et al., 1994; Kasper et al., 1992; Shallop et al., 1991), définir un indice fiable de la future performance d'un patient implanté (Aubert & Clarke, 1994; Gallégo et al., 1998; Groenen et al., 1996; Makhdoum et al., 1997) ou encore comme un outil de sélection péri-opératoire (Mason et al., 1997). De nos

jours, l'eABR permet aussi d'établir de nouveaux protocoles de mesure de performance et de pronostic (Guevara et al., 2016; Lammers et al., 2015; Lundin et al., 2015; Michel, 2016). Néanmoins l'artefact électrique généré par la stimulation provoque très souvent le masquage de la première onde. De fait un deuxième indice a été proposé, détourné encore une fois des études acoustiques classiques. En effet, pour accéder à la quantification du potentiel d'action composite du nerf auditif (CAP), plusieurs équipes ont essayé de l'enregistrer directement via la cochlée ou de sa fenêtre ronde (Aran et al., 1983; Cazals et al., 1983; Charlet de Sauvage, 1985; Stypulkowski & van den Honert, 1984). En 1990 Brown et collègues eurent l'idée d'utiliser le porte-électrode inséré dans la rampe tympanique pour recueillir des potentiels d'action composites évoqué électriquement chez l'Homme (eCAP). En outre, ils réutilisèrent un protocole mis en place par l'équipe de Charlet de Sauvage en 1983 – le forward masking, résultant de l'alternance sur une même électrode entre le mode stimulation et enregistrement – afin de soustraire l'artéfact électrique. Cette technique permettant de mesurer l'impact direct d'une stimulation sur la réponse physiologique du nerf auditif est encore utilisée à ce jour et a été améliorée (Akhoun et al., 2015; Dillier et al., 2002). Gardons à l'esprit que l'eCAP n'est pas le reflet exact de l'activité du nerf. Potentiellement, la stimulation électrique touchant une proportion inconnue de fibres générant des PAs ortho- et antidromiques, cela va légèrement biaiser la réponse obtenue puisque que seuls les PAs orthodromiques portent l'information (Briaire & Frijns, 2005; McKay et al., 2013; Miller et al., 2004).

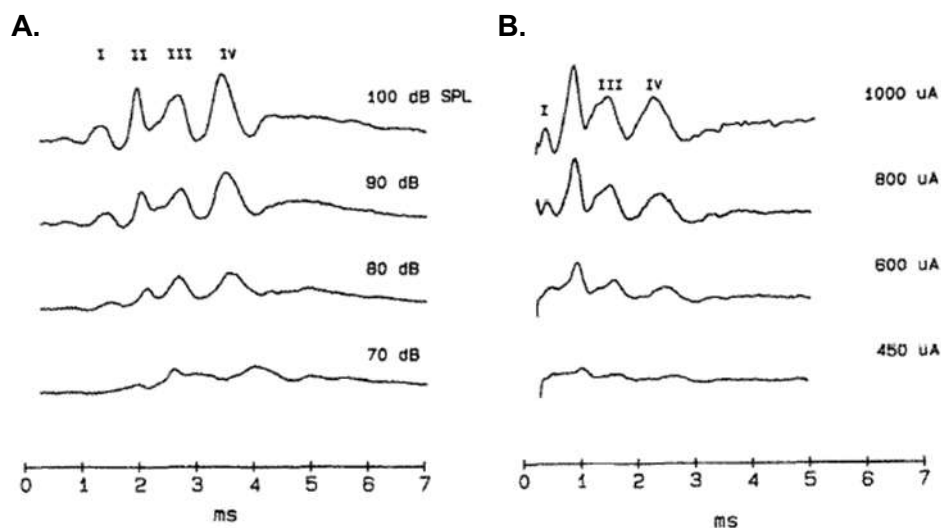


Figure 14. Exemple d'un ABR et d'un eABR. Comparaison entre les potentiels évoqués du tronc cérébral (ABR) obtenus chez le chat à la présentation de stimuli acoustiques (A., clics de 100 μ s) et de stimuli électriques (B., pulse de 50 μ s par phase délivrés en monopolaire). Notons que les latences de toutes les ondes sont plus courtes sur les eABR que sur les ABR. Modifié d'après Van den Honert & Stypulkowski 1986.

Intéressons-nous brièvement à un troisième indice électrophysiologique également largement utilisé : l'électrocochléographie (ECoChG). En fonction de la position des électrodes d'enregistrements – extra- ou intra-cochléaire, parfois les deux – il permet d'investiguer les réponses des CCEs, CCI, des dendrites mais aussi les axones des neurones du ganglion spiral dans le but de pouvoir identifier l'origine de la surdité neurosensorielle (Valenzuela et al., 2021). Aussi bien en recherche fondamentale qu'en clinique cette technique peut être mise en place avant ou après l'insertion de l'implant et est utilisée pour quantifier les réponses suites à des pertes en cellules ciliées après l'utilisation d'une drogue, la détection de neuropathie auditives, la prédictibilité de la performance chez un patient, la reconnaissance du langage dans le silence ou le bruit et bien d'autres (voir pour revue Pienkowski et al., 2018). Malgré une variabilité de paramètres pouvant influencer l'enregistrement d'un ECoChG, son amélioration demeure essentielle pour les cliniciens (Chertoff et al., 2012; Forgues et al., 2014; Lichtenhan et al., 2014). A titre d'exemple, les avancées en traitement du signal et de la télémétrie ont permis l'enregistrement intracochléaire d'un ECoChG via un implant cochléaire (Kim et al., 2018; Koka & Litvak, 2017) ouvrant la voie à des mesures objectives qui pourraient permettre de meilleurs réglages de l'implant.

5.2 – Comment améliorer l'implant cochléaire ?

5.2.1 – La clef de voûte de l'implant cochléaire : Le processeur audio

Avec la mise en place des outils cités précédemment – eABR, eCAP et ECoChG – les recherches pour améliorer l'implant cochléaire se sont organisées en trois axes majeurs : (i) le processeur audio, (ii) le stimulateur électrique et (iii) le nerf auditif. Le premier étudie dans un premier temps l'impact de stratégies simples de vocoding chez des sujets ayant une audition saine. Il a été démontré que 4 à 6 bandes fréquentielles suffisent pour comprendre la parole dans le silence (Dorman et al., 1997; Loizou et al., 1999; Z. M. Smith et al., 2002). Avec l'ajout de bruit, il faut dix bandes de fréquences pour retrouver une compréhension parfaite de la parole (Friesen et al., 2001; Shannon et al., 2004). Pour des tâches jugées difficiles pour un sujet sain, 30 à 64 bandes sont nécessaires pour atteindre un score de réponses satisfaisantes (Smith et al., 2002). Dues à des considérations anatomiques il est – encore actuellement – impossible d'insérer le porte électrode jusqu'au bout de la cochlée, limitant donc le nombre d'électrodes physiquement présentes dans la cochlée et *in fine* le nombre de canaux fréquentielles utilisable par le processeur audio. De fait le découpage en différentes bandes

fréquentielles effectué par le processeur audio va conditionner une perception plus ou moins bonne chez le patient sain comme implanté. A l'origine l'une des premières stratégies de découpage du son par le processeur audio d'un l'implant fût proposé par Schindler et collaborateurs en 1986. Elle consistait en un système qui identifiait en temps réel les caractéristiques de la fréquence fondamentale F0 et des deux premiers formant F1 et F2. Les électrodes associées à ces fréquences étaient alors activées simultanément en continu avec une cadence de stimulation basée sur F0. Cependant les résultats obtenus furent considérés comme peu satisfaisant et variables d'un patient à l'autre (Schindler et al., 1987). En outre, l'activation simultanée de plusieurs électrodes provoquent des effets d'interactions rendant la perception confuse. En 1988, Wilson et collègues proposèrent une nouvelle méthode – l'interleaved pulse, qui limite les interactions en ayant à un instant t qu'une seule électrode d'active – démontrant une augmentation des performances chez deux patients pour lesquels la stratégie compressed-analog (CA, REF) n'avaient aucun impact. Par la suite, une autre stratégie de découpage par le processeur audio vu le jour appelées Continuous interleaved sampling (CIS). En effet, dès 1991 Wilson et collaborateurs proposèrent cette méthode qui repose sur une analyse spectrale du stimulus perçu. Le signal est décomposé à l'aide d'une transformée de Fourier ou d'un banc de filtre passe-bande afin de pouvoir séparer le spectre du signal d'origine (figure 15). De plus pour s'affranchir des effets d'interactions survenant avec une activation simultanée de plusieurs électrodes, les trains de pulses sont entrelacés. Malgré des biais importants comme le décalage entre la fréquence assignée à une électrode par le processeur audio et la fréquence tonotopique réelle présente au niveau de la membrane basilaire (Reiss et al., 2014), la stratégie CIS demeure l'une des stratégies les plus utilisées en clinique. Actuellement les efforts pour améliorer le processeur audio sont tournés vers les problèmes liées à la perception de stimuli auditifs dans un environnement bruité, la hauteur d'un son, le timbre de la voix ou encore la perception musicale. Le défaut majeur de la stratégie CIS réside dans la perte de la structure fine des signaux acoustiques, qui dans certaines conditions serait responsable de la compréhension de la parole.

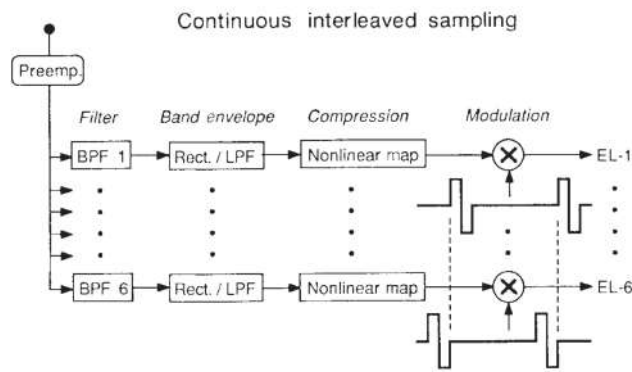


Figure 15. Décomposition d'un son par la méthode CIS. Ce diagramme représente les étapes majeures s'opérant avec la stratégie CIS. Elle utilise dans un premier temps un filtre de préaccentuation (Preemp.) pour atténuer certaines basses fréquences présentes, qui pourrait masquer des composants à haute-fréquence important. Par la suite cinq à six électrodes (EL-1 – EL-6) vont traiter le signal. Chaque électrode va suivre le même cheminement : Filtrage passe-bande (BPF), détection de l'enveloppe, compression et modulation. Adapté de Wilson et al., 1991.

Une étude de psychoacoustique a démontré chez des patients ayant une audition saine, que la présentation de la structure fine seule permet une bonne compréhension de mots et de phrases (Lorenzi et al., 2006). Par la suite d'autres études ont confirmé le lien de causalité entre l'absence de structure fine et des performances médiocres chez des sujets implantés (Dincer D'Alessandro et al., 2018; Prentiss et al., 2016). D'autres équipes avancèrent une hypothèse alternative supposant que les informations données par la structure fine permettent au système auditif de ségréger le bruit de la parole, et son absence expliquerait les chutes de performances dans le bruit lors de test psychoacoustique (Apoux & Healy, 2011, 2013; Hopkins & Moore, 2010; Qin & Oxenham, 2003). Néanmoins peu de stratégies de décodage intégrant la structure fine sont utilisées en clinique (Magnusson, 2011; Muller et al., 2012; Riss et al., 2011). Cependant une récente étude nuance la nécessité de réintroduire la structure fine. En effet, selon eux les mauvaises performances d'un sujet implanté sont surtout dues au processeur audio en lui-même, il mélange les différents stimuli sonores en les traitant comme un seul signal. Avec un prototype fournissant deux signaux distinct – les stimuli acoustiques et le bruit de fond – les patients ont réussi à accroître leur performance dans un milieu bruitée avec des signaux de communications dépourvu de structure fine (Apoux et al., 2015). Notons également l'existence d'autres stratégies qualifiées de sélectives tel que la advanced combinaison encoder (ACE) ou encore le n-of-m. Ces stratégies vont sélectionner les bandes de fréquences contenant le plus d'information – par la détection des pics spectraux – et n'activer que les électrodes reliées à ces dernières (Skinner et al., 2002). Le domaine de

recherche concernant l'amélioration du processeur audio de l'implant est toujours en pleine expansion, la revue écrite par Wouters et collaborateurs (2015) fait un inventaire exhaustif des stratégies développées. Pour finir cette partie, développons le lien entre les différentes stratégies existantes et les performances des patients. Il a été observé une augmentation des scores des sujets implantés suivant le nombre de bandes de fréquences alloué par le processeur audio (Fishman et al., 1997). Dans une autre étude, Friesen et collègues (2001) ont comparé des sujets normo-entendants et implantés sur une même tâche. Ces derniers ont une performances maximale équivalente à une personne saine limitée à quatre bandes fréquentielles. La revue de Wilson & Dorman en 2008 fait l'état des lieux en dressant un tableau comparatif des performances obtenus entre sujets implantés et sujets sains. De fait, il semblerait que les implantés cochléaires soient incapable d'utiliser toutes les informations fournies par le processeur audio. Cela abouti à d'autres réflexions au tour notamment, du stimulateur de l'implant et de la stimulation électrique en elle-même.

Rappelons-nous qu'après le traitement d'un stimulus acoustique par le processeur audio de l'implant cochléaire, le stimulateur va activer certaines électrodes afin de pouvoir dépolariser les dendrites des neurones du ganglion spiral et ainsi propager l'information sonore dans le système auditif central. Le porte électrodes étant inséré dans la rampe tympanique de la cochlée, il baigne dans la périlymphe chargée en électrolytes. Lors d'une stimulation électrique dans ce milieu conducteur le courant va diffuser le long de la rampe, engendrant un défaut de sélectivité spatiale (Shannon, 1983). Par la suite les lignes de courant dans la cochlée ont été analysées afin d'espérer amoindrir cette diffusion, pouvant parfois être responsable d'une contraction involontaire des muscles faciaux bien que la majorité du courant passe par le modiolus (pour revue voir Micco & Richter, 2006). De fait, les tentatives d'améliorations concernant le stimulateur électrique de l'implant ont été majoritairement orientés sur deux paramètres : (i) le mode de stimulation, c'est-à-dire la manière dont les électrodes vont générer des lignes de courant qui vont diffuser plus ou moins de leur site d'émission et (ii) la forme du pulse électrique délivrée.

5.2.2 – *Le mode de stimulation*

Le premier mode de stimulation – ou configuration – qui a été proposé est qualifié de mode monopolaire. Il consiste en l'activation d'une seule électrode intra-cochléaire tout en ayant un retour du courant électrique par une masse situé à la base du porte-électrodes (figure 16A). Il a été démontré que cette méthode efficace comporte cependant un défaut majeur. En effet l'étalement du courant autour du site de stimulation est important et provoque, de fait, des superpositions au niveau de zone d'électrodes adjacentes engendrant une sélectivité spatiale médiocre (Townshend & White, 1987). Une amélioration de ce mode a été proposée où cette fois l'ensemble des électrodes inactives lors d'une stimulation servent de retour pour le courant. Il a été envisagé que la taille théorique et la proximité des électrodes entre elles permettraient un meilleur contrôle de la diffusion du courant. Néanmoins Friesen et collègues (2001, 2005) démontrèrent des avantages limités de ce mode de stimulation où un manque d'indépendance entre électrodes de l'implant demeure. À la suite de cela, un second mode de stimulation fit son apparition, le mode bipolaire (figure 16B). Il permet d'utiliser deux électrodes voisines pour stimuler en miroir – c'est à dire en polarité opposée – ce qui permettrait de réduire l'étalement du courant dans la cochlée (Patrick & Clark, 1991; Schindler et al., 1977). Cependant les résultats concernant son utilisation restent mitigés. En effet, des études psychoacoustiques ont montrés que les performances des sujets implantés sont identiques voire parfois inférieures en comparaison avec le mode monopolaire (Lehnhardt et al., 1992; Pfungst et al., 1997; Zwolan et al., 1996). Par la suite, des modes de stimulation qualifiés de multipolaires furent proposés comme le tripolaire, aussi appelé quadripolaire en premier lieu (Jolly et al., 1996). Ils s'appuient sur l'utilisation de courant latéraux dits « inhibiteur » vis-à-vis de l'électrode stimulatrice, tout en ayant une polarité inversée, et ce toujours dans le but de réduire la diffusion des courants électriques (Figure 16C). Les résultats obtenus ont montré une augmentation de la sélectivité spatiale au niveau du nerf auditif (Kral et al., 1998; Miller et al., 2003), du colliculus inférieur (Bierer & Middlebrooks, 2002; Snyder et al., 2008) et du cortex auditif (Bonham & Litvak, 2008; Middlebrooks & Bierer, 2002). Notons également l'existence du mode tripolaire partiel qui permet de contrôler la zone de stimulation en jouant sur le rapport des « courants inhibiteurs » à l'aide d'un facteur sigma (Bierer et al., 2010; C.-C. Wu & Luo, 2013). Néanmoins l'utilisation chez l'Homme des modes multipolaires n'ont pas apporté les résultats escomptés par rapport au monopolaire (Berenstein et al., 2008; Donaldson et al., 2011; Pfungst et al., 2001). Ils sont d'ailleurs peu implémentés dans les implants cochléaires actuels, à cause d'une faible durée de vie de la batterie pour arriver à des seuils perceptifs équivalent à ceux obtenus en mode monopolaire (Berenstein et al., 2010;

Pfingst & Xu, 2005). Le mode de stimulation monopolaire reste donc le plus utilisé malgré la forte diffusion des courant qu'il génère.

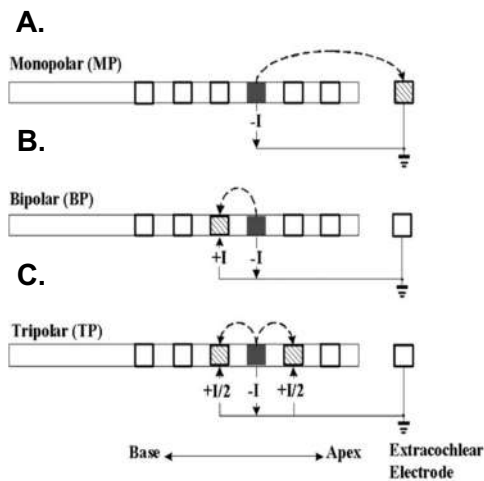


Figure 16. Principaux modes de stimulation électrique avec un implant cochléaire. (A.) La stimulation monopolaire nécessite l'activation d'une électrode. (B.) En mode bipolaire, des deux électrodes adjacentes sont utilisées en stimulant avec une polarité opposée pour limiter la diffusion des courants électriques. (C.) Le tripolaire requiert l'utilisation de deux électrodes adjacentes avec une polarité opposé à l'électrode de stimulation. (A-C) Quel que soit le mode de stimulation, le retour du courant se fera sur une électrode de masse extracochléaire. Extrait de Zhu et al., 2012.

5.2.3 – La forme des pulses

En plus du schéma de stimulation utilisé par l'implant, la forme des pulses électriques délivrées est aussi un paramètre largement étudié pour améliorer la stimulation cochléaire. Il a d'abord été démontré que lors de stimulation intra-cochléaire il est préférable d'utiliser un train de pulses plutôt qu'une stimulation continue, qui provoque des dommages tissulaires pouvant aller même jusqu'à l'apparition d'os autour de l'électrode de stimulation (J. M. Miller et al., 1983; Sutton, 1984). En se basant sur les stimulations du tissu cérébrale (Pudenz et al., 1977), Loeb et son équipe (1983) proposèrent en premier lieu l'utilisation de pulse monophasique (figure 17A). Cependant ils observèrent que son utilisation à long terme provoque des déséquilibres osmotiques intra- et extracellulaire pouvant endommager le tissu sollicité. Notons que des études précédentes avaient déjà montrés que de tels changements pouvaient à terme dégrader des électrodes par électrolyses (Brummer et al., 1977; McHardy et al., 1980). Il fût donc proposé d'utiliser non plus une forme de pulse monophasique mais biphasique (figure 17B). Ce dernier composé de deux phases symétriques de polarités alternées permettant une conservation de l'osmose cellulaire et de fait une préservation du tissu lors de stimulation chronique. Partant de ce postulat une étude a testé plusieurs formes de pulses, montrant que les pulses sinusoïdaux et carrés étaient ceux qui permettaient d'obtenir des seuils d'activations des fibres les plus bas (van den Honert & Stypulkowski, 1987). Le pulse carré fût pris comme la référence et décomposé en plusieurs paramètres facilement modulable – l'amplitude du pulse, la durée de chaque phase et la cadence de stimulation – pour observer l'impact de leurs modifications sur la réponse du nerf auditif (Parkins & Colombo,

1987). Par exemple il a rapidement été démontré qu'en augmentant l'amplitude du pulse, le taux de décharge évoqué des fibres s'en trouvaient augmenté (Shepherd & Javel, 1997). Précisons qu'actuellement le pulse biphasique carré – qualifié également de rectangulaire – symétrique est la forme la plus employée chez les patients implantés.

A.

**Monophasic
pulses**



B.

**Biphasic
pulses**



Figure 17. Schéma de différentes formes de

pulses électrique. (A.) Le pulse monophasique n'est pas utilisé en recherche clinique du fait des dommages tissulaire sur le long terme qu'il provoque. (B.) L'ajout d'une deuxième phase pour équilibrer la charge injectée par la première permet au pulse biphasique une stimulation sans danger pour les patients implantés. D'après Shepherd & Javel, 1999.

Bien que non utilisés à long terme, certaines expériences aiguës chez l'animal – sous anesthésie et sans réveil – ont permis de montrer qu'un pulse monophasique permet une activation des fibres nerveuses à un seuil plus bas qu'un pulse biphasique (Miller et al., 2001; Rubinstein et al., 2001). Certaines équipes ont donc essayé de définir de nouvelles formes de pulses en se rapprochant du plus possible d'un pulse monophasique. Il y eût d'abord des essais avec des pulses biphasiques où la durée entre les deux phases (IPG) fût modulée de $10\mu\text{s}$ à $100\mu\text{s}$ montrant une réduction des seuils d'activations des fibres du nerf auditif proche de celle obtenue avec un pulse monophasique (McKay & Henshall, 2003; Shepherd & Javel, 1999). Une autre forme consista à utiliser des pulses monophasiques espacé de 5 ms et s'alternant en polarité (Figure 18 ; van Wieringen et al., 2005). Néanmoins ces deux propositions posent divers problèmes. En effet, augmenter le temps entre les deux phases va intrinsèquement limiter la cadence de stimulation. De plus les deux phases étant symétriques une instabilité des latences peut apparaître dans les réponses évoquées due à la sensibilité des fibres à la polarité de la première phase, nous reviendrons également sur ce point en discussion. Par la suite un pulse triphasique a été proposé (Bonnet et al., 2004; Eddington et al., 2004). Il a été développé dans l'espoir d'obtenir de bons résultats à une cadence de stimulation très hautes tout en gardant une activation des fibres proche de celle obtenus avec un pulse monophasique sans lésions à long terme. Cependant les résultats de Bahmer & Baumann (2013) montrent

des réponses neuronales faibles et des seuils plus haut par rapport au pulse biphasique classique. En parallèle, un pulse qualifié de pseudo-monophasique – ou pulse asymétrique – a été développé et étudié (Van Wieringen et al., 2005). Il est constitué d'une première phase courte en durée mais d'amplitude élevée puis d'une seconde phase de durée longue et d'amplitude courte. Carlyon et collaborateurs (2005) reprenant le principe du pulse pseudo-monophasique et en y implémentant un IPG, proposèrent le pulse pseudo-monophasique retardé (Fig 18). Succinctement, la seconde phase du pulse n'est pas délivrée à la suite de la première mais à la moitié du temps séparant deux trains de pulse. Une étude exhaustive menée par Macherey et collègues (2006) a rapporté que l'utilisation de pulses pseudo-monophasiques retardés permet une amélioration substantielle des seuils perceptifs et donc des performances chez des patients implantés en comparaison avec le pulse biphasique ou encore le pulse monophasique alternée.

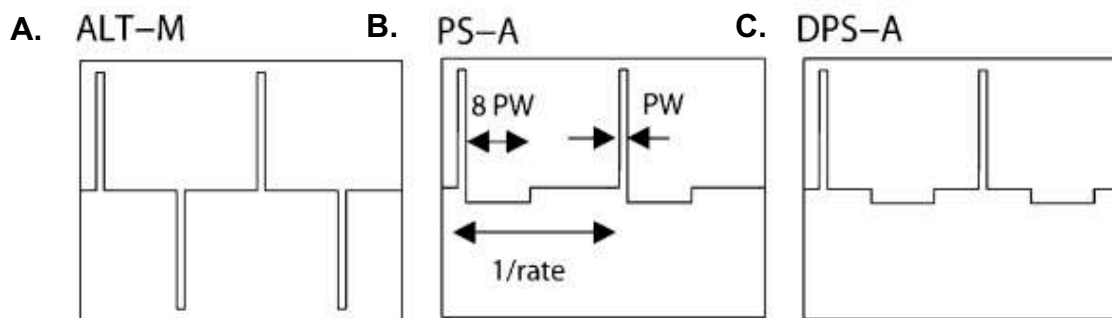


Figure 18. Nouvelles formes de pulses électrique. (A.) Succession de pulse monophasique avec une alternance de polarité, la présence d'une durée variable entre deux pulses limiterait les problèmes sur le long terme. (B.) Pulse pseudo-monophasique dont la seconde phase possède une amplitude réduite et une durée allongée proportionnellement par rapport à la première phase. (C.) Pulse pseudo-monophasique retardé, l'ajout d'un IPG permettrait de s'affranchir des effets indésirables potentiellement générés par la deuxième phase d'un pulse biphasique classiquement utilisé. Adapté de Macherey et al., 2006.

Pour finir, détaillons l'étude princeps sur laquelle mon projet de thèse se base. Dans cette étude *in vitro* Ballestero et collaborateurs (2015) ont proposés une nouvelle forme : le pulse en rampe (figure 19). Cette étude effectuée sur des cultures de neurones du ganglion spiral de souris propose que le pulse en rampe prendrait en compte les propriétés biophysiques des neurones du ganglion spiral et permettrait de réduire la diffusion du courant électrique dans la cochlée. Grâce à des enregistrements électrophysiologiques en patch clamp, les auteurs ont montrés que pour émettre un PA, un pulse en rampe doit atteindre une amplitude pic – en d'autres termes, une charge injectée – plus élevée par rapport à un pulse biphasique rectangulaire (respectivement 7nA pour le premier et 5nA pour le deuxième, voir figure 6 Ballestero et al., 2015). Ce pic étant théoriquement atteint plus lentement avec un pulse en rampe, les auteurs ont alors émis l'hypothèse que l'introduction d'une pente dans le pulse de stimulation jouerait sur l'activation des canaux potassique et donc, sur la sensibilité qu'auraient les neurones du ganglion spiral à cette pente. De plus, cela pourrait permettre une moindre diffusion électrique lors de stimulation avec des pulses en rampes. Cette réduction théorique de l'étalement pourrait potentiellement aider à améliorer la sélectivité d'activation des fibres du nerf auditif et ainsi, dans ces conditions la sélectivité fréquentielle des implants serait améliorée.

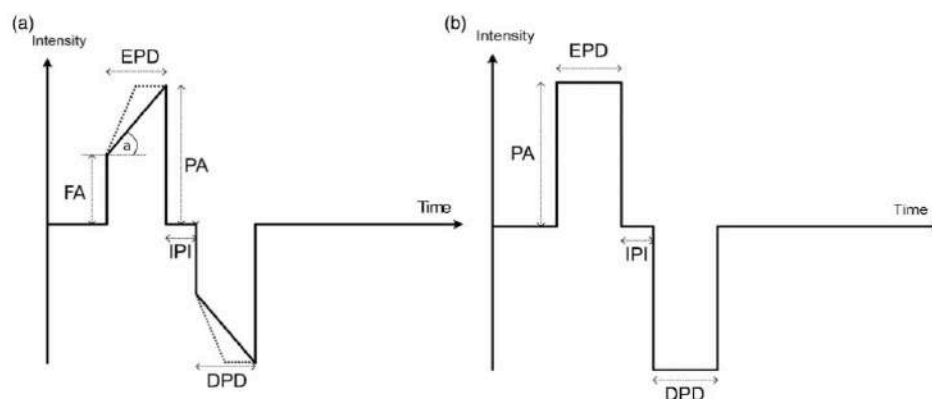


Figure 19. Description d'un pulse en rampe. Basé sur un pulse biphasique rectangulaire symétrique, plusieurs paramètres ont été défini afin de créer le pulse en rampe : le front de montée (FA), la durée d'une phase (EPD/DPD), l'angle de la pente (a), l'amplitude du pulse (PA) et la durée entre les deux phases du pulse (IPI). De fait, la modulation d'un ou plusieurs de ses paramètres permet d'obtenir tout un panel de pulse en rampe. Extrait de Ballestero et al., 2015.

Plus récemment, sur la base de ces résultats deux études réalisées respectivement chez l'animal puis l'Homme ont pu vérifier l'impact réel de cette forme de pulse. En premier lieu, Navntoft et collaborateurs (2020) ont réalisé chez la souris des stimulations électriques avec

des pulses biphasiques et des pulses en rampes dans le but de comparer les résultats eABR obtenus (figure 20A). Ils ont rapporté que quelle que soit la forme de pulses en rampe utilisées, elles génèrent des eABR avec des seuils plus bas (figure 20B) et des courbes de croissance plus pentues (figure 20C) en comparaison avec un pulse biphasique rectangulaire. Notons qu'une des formes de pulse en rampe utilisée présente des latences de réponses plus courtes (figure 20D) par rapport aux pulses biphasiques rectangulaires. Plus précisément, ces résultats indiquent qu'il faut injecter moins de charge pour obtenir un eABR mais aussi pour atteindre la réponse maximale de l'onde. Cela apparaît clairement en contradiction avec les résultats obtenus dans l'étude de Ballesteros et collègues en 2015 qui ont rapporté qu'il fallait augmenter la charge injectée pour l'émission d'un potentiel d'action par les neurones du ganglion spiral. Nous reviendrons en discussion sur ce point. Par la suite, Navntoft et collègues (2021) ont réalisé une étude psychoacoustique en sélectionnant de leur étude précédente deux formes particulières de pulses en rampes. Les résultats qu'ils ont obtenus dans une tâche de discrimination montrent que les patients atteignent un seuil de réponse équivalent, que la stimulation électrique comporte des pulses en rampes ou des pulses rectangulaires. De plus parmi les sept sujets implantés dans cette étude, seulement un a pu distinguer les différentes formes utilisées pour les stimulations électriques.

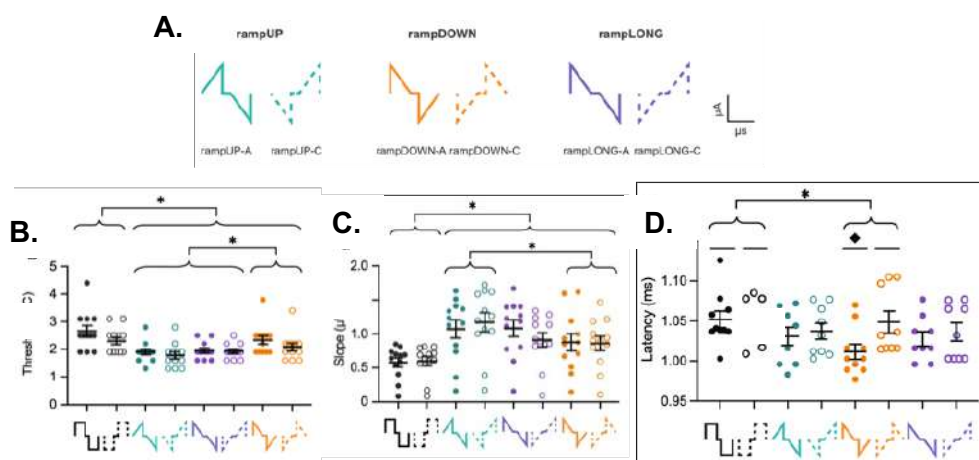


Figure 20. Etude de l'impact des pulses en rampe. (A.) Pulses rampés utilisées dans l'étude de Navntoft et collaborateur en 2020. (B.) Quantification du seuil de l'onde II. Peu importe la forme du pulses en rampe, le seuil diminue de manière significative en comparaison avec le pulse rectangulaire. (C.) Quantification de la pente de la courbe de croissance issue l'onde II. L'ensemble des pulses en rampe provoquent une augmentation significative de la pente par rapport au pulse rectangulaire. (D.) Quantification de la latence des réponses trois décibels au-dessus du seuil. Seule une forme de pulse en rampe a une latence de réponse plus courte (en orange) que le pulse biphasique rectangulaire. Adapté de Navntoft et al., 2020.

5.3 – Le codage de l'intensité avec l'implant cochléaire

Nous avons vu précédemment – dans le chapitre 2.3 – comment s'effectue le codage des stimuli sonores par le cortex auditif en situation physiologique mais qu'en est-il pour les patients implantés ? Chez ces derniers il a rapidement été possible d'étudier les paramètres sous-tendant la perception de l'intensité sonore perçue dans des protocoles de psychoacoustique. En effet, (Zeng & Shannon, 1994, 1995) ont comparé les intensités perçues lors de stimulations électriques de la cochlée ou du tronc cérébral. Ils ont observé que lors de stimulations du tronc cérébral, l'intensité perçue suit une loi exponentielle quelle que soit la fréquence utilisée. Cependant lorsqu'ils stimulent via le nerf auditif, deux cas de figures se présentent : (i) pour une fréquence supérieure à 300 Hertz (Hz) l'intensité perçue suit également une loi exponentielle mais (ii) pour une fréquence inférieure à 300 Hz, cette fois l'intensité semble suivre une fonction de puissance comme il a été classiquement décrit par Mackay en 1963. Les auteurs proposèrent donc un système en deux étapes, qui serait dépendant de la fréquence et mettrait en jeu deux structures au moins du système auditif. Notons que ces résultats ont été obtenus au travers des expériences de psychoacoustique, il serait donc important d'obtenir des résultats électrophysiologiques pour confirmer ou infirmer ces données. Une autre étude viendra corroborer les résultats décrits précédemment en précisant que ce système de compression du signal est fonction de l'intensité sonore du stimulus (Zhang & Zeng, 1997). Concernant le codage de l'intensité sonore par le stimulateur, il a toujours été associé à la charge injectée par unité de temps (Eddington et al., 1978). De plus dans cette étude il a été proposé que trois paramètres – l'amplitude du pulse, sa durée et la fréquence de stimulation – pouvaient être modulés afin de mimer les changements de l'intensité sonore. Plus tard, il a été proposé que les variations d'intensités pouvaient être codées de manière équivalente par des variations de l'amplitude ou de la durée d'un pulse électrique (Clark et al., 1987). Cette théorie – equal charge, equal loudness – postule que si la charge injectée par un implant cochléaire reste constante alors, de fait l'intensité sonore perçue l'est également et ce, peu importe le paramètre utilisé. Néanmoins cette théorie sera vivement mise à mal dans un premier temps par des études chez l'Animal (Pfungst et al., 1995; Smith & Finley, 1997) puis par les résultats psychoacoustiques de Zheng et collègues (1998), l'ensemble de ces études montrant que pour une même augmentation de charge injectée, l'augmentation de l'intensité perçue par un patient implanté est plus forte lorsqu'ils font varier l'amplitude du pulse au lieu de sa durée. L'origine de cette différence de perception et les mécanismes physiologiques sous-jacents demeurent encore à ce jour inconnu. Pourtant il a été récemment montré que l'utilisation de la durée pour coder l'intensité n'est pas encore

totalément à bannir (Bonne et al., 2015; Bonnet et al., 2012). Soulignons que chez l'Animal une étude basé sur des courbes de croissance d'eCAPs a également montré que même si d'un animal à l'autre, l'amplitude ou la durée est plus efficace, il demeure que la stratégie la plus efficace au niveau du nerf auditif le sera également au niveau du cortex (voir figure 7, Adenis et al., 2018). En d'autres termes, l'activité des neurones du cortex auditif est potentiellement un reflet direct des effets qui s'observent au niveau du nerf auditif. En théorie le troisième paramètre proposé par Eddington et ses collègues (1978) – la cadence ou fréquence de stimulation – peut être également utiliser pour coder l'intensité sonore. Mais augmenter la fréquence de stimulation va se faire au détriment de la durée des stimuli utilisés. De plus cela entrainera une modification dans le décours temporel de l'enveloppe du signal électrique provoquant une imprécision temporelle dans les informations transmises. Ce paramètre qui n'a donc jamais été exploré pour améliorer les stratégies de codage avec un implant cochléaire, est néanmoins utilisé pour suivre plus finement l'enveloppe d'un stimulus. Plusieurs études ont observé un abaissement élevée des seuils perceptifs et un abaissement moindre des niveaux d'intensités supportables lors de stimulation avec des hautes fréquences généralement supérieures à 500 Hz (Carlyon et al., 2015; Mitchell et al., 1997; Pfingst et al., 1995; Shannon, 1989; Skinner et al., 2000; Vandali et al., 2000). En d'autres termes, la gamme dynamique est augmentée. Cet effet est à tempérer, puisque Kreft et collaborateurs (2004a) ont démontrés qu'au-delà de 3250 pulses par seconde l'élargissement de la gamme dynamique atteint un plateau de saturation. De plus, le nombre de pas d'intensité détectable – traduisant la sensibilité d'un patient implanté aux variations d'intensités – se réduirait à mesure que la fréquence de stimulation augmente, réduisant les performances du patient (Kreft et al., 2004a). Ajoutons que des études ont montré que l'utilisation de hautes fréquences de stimulation peut également modifier d'autres aspects de la perception sonore. Par exemple, comme les trains de pulses délivrés par l'implant sont généralement modulés en amplitude pour suivre l'enveloppe du signal perçu, Middlebrooks (2008) a montré qu'augmenter la cadence de stimulation finit par altérer la capacité des neurones du cortex auditifs à suivre ces modulations d'amplitudes. Galvin & Fu (2009) sont arrivés aux mêmes conclusions dans une étude de psychoacoustique. Enfin citons une série d'article de l'équipe de Colette McKay qui défend l'idée que la fréquence de stimulation influe sur la perception de la modulation d'amplitude et des variations de l'enveloppe d'un stimulus (Azadpour et al., 2018; McKay et al., 2001, 2003; McKay & Henshall, 2003). A ce jour seul deux paramètres semblent réellement intéressants pour coder les variations d'intensités sonores : (i) l'amplitude et (ii) la durée du pulse électrique. Le premier est sans doute le moins contraignant, ne limitant pas la gamme

dynamique perçue tandis que l'utilisation du second peut limiter la cadence de stimulation si elle atteint des valeurs trop grandes.

6. Objectifs de la thèse

L'étude de Ballestero et collègues (2015) avait été réalisée en collaboration avec une entreprise d'implant cochléaire, Neurelec, qui a été ultérieurement rachetée par Oticon Medical. Pour éprouver plus directement l'hypothèse que les pulses à rampe peuvent *in vivo* réduire la diffusion des courants dans la cochlée, une collaboration entre notre équipe et cette entreprise a été initiée. Dans le cadre de sa thèse, Victor Adenis – ancien doctorant de l'équipe (2014-2018) – a effectué des enregistrements électrophysiologiques dans le cortex auditif primaire du cobaye. Notre idée était que si un type de pulses génère une moindre grande diffusion des courants dans la cochlée, nous devions en avoir le reflet au niveau (1) de la force des réponses évoquées corticales et (2) de l'étendue corticale activée. Les résultats préliminaires qu'il a obtenus en utilisant différents pulses en simple rampe conforte l'hypothèse que cette forme pourrait réduire l'étalement des courants lors de la stimulation électrique. En effet, il a observé que le taux de décharge moyen des neurones corticaux diminuait progressivement avec des pulses en simple rampe présentant une pente dont l'angle est de plus en plus réduit (figure 21A). Par la suite, Victor a pu mettre en évidence une réduction de l'étendue corticale activée avec des pulses en simple rampe par rapport au pulse biphasique rectangulaire (figure 21B). Ces résultats préliminaires ont été réalisés avec une charge injectée constante (24nC) afin de n'étudier que l'effet de la forme du pulse en lui-même.

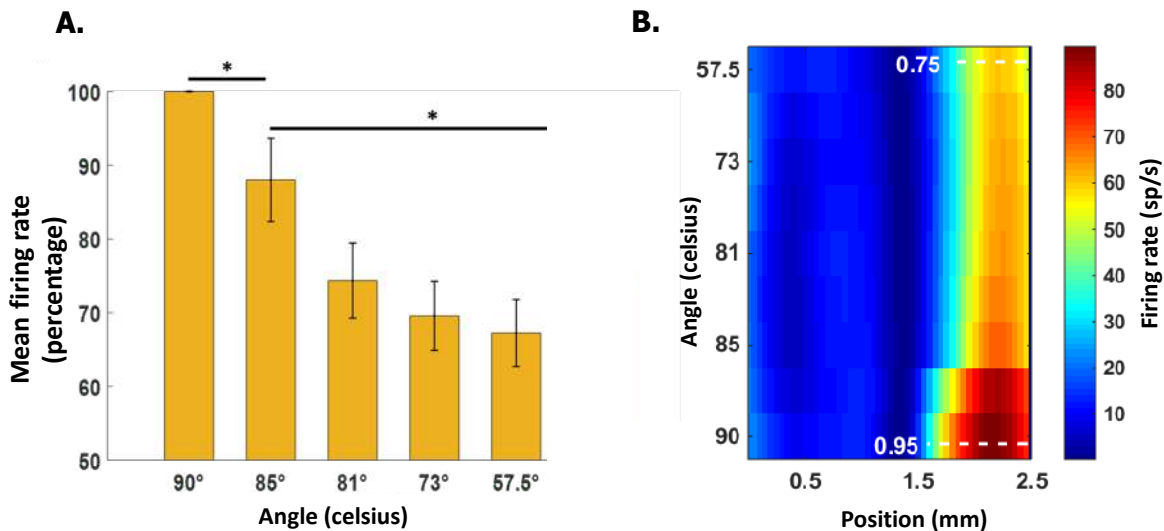


Figure 21. Comparaison entre pulses en rampes et pulse rectangulaire. (A.) Taux de décharge moyen des neurones corticaux. A charge constante (i.e. 24nC), nous pouvons observer une diminution significative avec les pulses en rampe par rapport au pulse rectangulaire. Cette diminution est d'autant plus grande lorsque l'angle de la pente diminue également. Soulignons que les formes de pulses en rampe utilisées dans cette expérience possèdent une première phase avec une pente et une deuxième phase rectangulaire de polarité alternée. (B.) Étendue corticale d'activation. Sur la base d'enregistrements simultanés en huit positions corticales, une interpolation mathématique a été utilisée pour générer une carte d'activation du cortex auditif primaire selon l'axe rostro-caudale. Le taux de décharge y a été reporté à l'aide d'un code couleur. En comparaison avec un pulse rectangulaire, les pulses en rampe diminuent l'étendue d'activation corticale. Notons que plus l'angle de la rampe baisse, plus l'activation est focalisée.

C'est donc dans ce contexte que s'est développé mon projet de thèse. À la différence de Victor, j'ai utilisé plusieurs formes de pulses en doubles rampes – où j'ai fait varier soit l'amplitude du pulse, soit l'angle de la pente – mais surtout nous avons réalisés des stimulations électriques avec des charges injectées croissantes allant de 3 à 31nC. Le but de mon projet se découpe en deux axes principaux : (i) Comparer les réponses obtenues avec un pulse en double rampes et un pulse biphasique rectangulaire au niveau des neurones du cortex auditif primaire du cobaye et (ii) déterminer si les réponses évoquées obtenues par l'implant sont similaires à celles obtenues lors de stimulations acoustiques avec des sons purs. Un troisième point visait à définir un modèle animal de vieillissement accéléré par injection d'une drogue – l'oxaliplatine, un anticancéreux connu pour provoquer des neuropathies – et observer l'impact de différents niveaux de dégénérescence des fibres du nerf auditif sur les stratégies de stimulations utilisées (c'est à dire un pulse en rampe ou rectangulaire). Ce troisième point n'a pas abouti dû à des problèmes techniques.

CHAPITRE II

MATERIELS ET METHODES

Nous allons à présent détailler dans cette partie les matériels et méthodes utilisés dans le cadre de ma thèse. Pour simplifier mon discours, seule la partie électrophysiologique sera abordée précisément. Vous trouverez dans l'article ci-joint après ce chapitre, des matériels et méthodes concernant (i) le modèle animal utilisé, (ii) la procédure d'insertion de l'implant cochléaire, (iii) les formes de pulses électriques testées et, (iv) les protocoles de stimulations utilisés.

7. Audiogramme

Les audiogrammes des animaux sont déterminés deux à trois jours avant l'expérience en testant les réponses du tronc cérébral auditif (ABR) sous anesthésie à l'isoflurane (2,5%). Trois électrodes (SC25, Neuro-Services) placées en sous cutanées, l'une au niveau du vertex, l'autre à côté de l'os mastoïde tandis que la dernière servant de masse se situe dans le cou, permettent d'enregistrer les variations de potentiel reflétant l'activité des structures auditives du tronc cérébral. A l'aide d'un hardware et son logiciel dédié (OtophyLab/RTLab, Echodia France) nous avons pu présenter (i) des sons à des fréquences spécifiques délivrées dans une seule oreille via un embout de 17mm en polyéthylène placé dans le conduit de l'animal, relié à un haut-parleur miniature (Knowles Electronics, Itasca, IL, USA) et (ii) enregistrer le voltage entre nos deux électrodes d'enregistrements. Le signal a été filtré (0,2 – 3,2 kHz, taux d'échantillonnage : 100 kHz) et les courbes de réponses ont été moyennées (500 traces brutes par intensité). Les seuils ABRs (dB SPL) ont été déterminés comme étant le niveau le plus bas (0 dB SPL = 20 µPA) où l'onde III est encore observable. Les animaux ont été testés avec des sons purs allant de 0,5 à 32 kHz avec une progression d'octave en octave, présentés à des intensités variant de 80 à -10 dB SPL. A chaque fréquence, le stimulus consistait en 6 cycles au niveau du plateau et 2 cycles pour la pente montante et descendante. Pour être inclus dans l'expérience, chaque animal devait avoir au seuil minimum 35 dB SPL à 16 kHz.

8. Chirurgie cortical et implantation cochléaire

L'ensemble des chirurgies aiguës ont été réalisées sous anesthésie à l'uréthane (1,2g/kg, i.p) avec de faibles doses de rappels (0,4-0,6g/kg, i.p) quand des mouvements réflexes ont été visibles lors de la vérification de la profondeur d'anesthésie. L'animal est disposé dans un cadre stéréotaxique, sur une couverture chauffante afin de maintenir sa température corporelle proche de 37°C. Après l'injection locale d'analgésiant sur le crâne

(xylocaïne 2%, s.c), une incision est pratiquée pour ouvrir la peau et repousser les muscles temporaux. Le crâne est alors nettoyé puis fraisé afin d'y insérer trois vis en acier inoxydable au niveau du cavarium, sur lesquelles un socket miniature est placé et ancré avec une résine dentaire en acrylique. Une crâniotomie est ensuite réalisée au niveau de l'os temporal. L'ouverture est faite dans l'axe rostro-caudale, plus précisément 5 mm en dessous du Bregma et d'une largeur allant de 8-10 mm. Succinctement, la mise en place de l'implant cochléaire est réalisé après ouverture de la bulle tympanique, donnant accès à la partie basal de la cochlée. A l'aide d'une loupe binoculaire, une cochléostomie est effectuée manuellement – avec une tréphine de 0,4 mm de diamètre – à 1-1,5 mm en dessous de la fenêtre ronde. L'insertion du faisceau d'électrodes (faisant 0,3 mm de diamètre total) dans la rampe tympanique se fait sous la loupe binoculaire afin de confirmer visuellement le nombre d'électrode mis en place dans la cochlée. Pour plus de détails concernant la procédure d'implantation cochléaire, se référer aux matériels et méthodes des deux articles présenter après ce chapitre. Pour conclure, à la fin de la collecte de données, les animaux ont été euthanasiés par une injection intracardiaque létale d'uréthane. Sur la plupart des animaux (n=35/40), les os temporaux ont été rapidement isolés afin de prélever les cochlées pour des analyses histologiques.

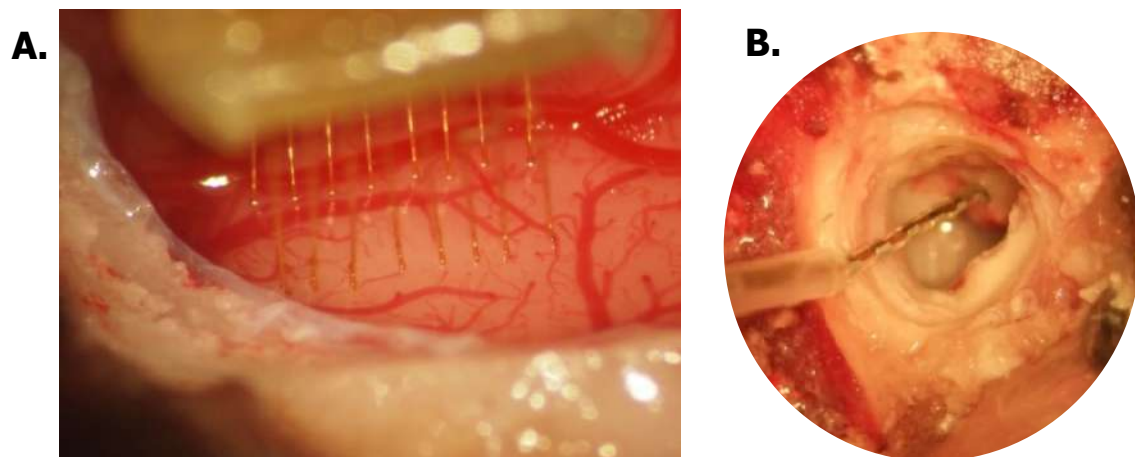


Figure 22. Photographies de la crâniotomie et de la cochléostomie.

(A.) Positionnement de la matrice de 16 électrodes au niveau du cortex auditif primaire du cobaye, identifiable dans un premier temps grâce au pattern de vascularisation. (B.) Après ouverture de la bulle tympanique, la cochléostomie à la base de la cochlée est réalisée pour y insérer le faisceau d'électrodes de l'implant cochléaire. Précisons que la première électrode du faisceau (E0), la plus apicale, est celle qui nous a servis d'électrode de stimulation durant nos expériences.

9. Enregistrements des neurones du cortex auditif primaire

Nous avons enregistré l'activité multi-unitaire au niveau du cortex auditif primaire AI, en utilisant les mêmes techniques et le même matériel que précédemment dans l'équipe (Adenis et al., 2018; Gaucher et al., 2013a; Gaucher et al., 2013b; Ocelli et al., 2019; Souffi et al., 2020, 2021, 2023). Une matrice corticale, constitué de 16 électrodes (\varnothing : 33 μm , <1 M Ω) disposé en deux rangés de huit électrodes séparées par 1000 μm et 350 μm entre les électrodes d'une même rangée, a été insérée perpendiculairement à la surface du cortex auditif pour enregistrer l'activité multi-unitaire des couches III/IV se situant à une profondeur de 500/600 μm . Un câble en argent (\varnothing : 200 μm) a été utilisé comme masse et a été disposé entre l'os temporal et la dure-mère du côté ipsilatéral. La position relative du cortex auditif primaire a d'abord été estimée grâce à sa vascularisation (Aushana et al., 2018; Souffi et al., 2020; Wallace et al., 2000). Le signal brut a été amplifié 10 000 fois (TDT Medusa) puis traité par un système d'acquisition de données multicanaux (RX5, TDT). Le signal enregistré par chaque électrode a été filtré (610-10000 Hz) pour extraire l'activité multi-unitaire. Le niveau de détection des potentiels d'action (PA) a été méticuleusement réglé pour chaque électrode afin de sélectionner les potentiels d'action les plus larges émanant du signal. La visualisation en direct des formes des PAs a montré que les enregistrements de l'activité multi-unitaire sont composés de plusieurs formes de PAs provenant d'un petit groupe de neurones – entre 2 et 6 – proches d'une électrode. A chaque expérience, la matrice est placée pour acquérir les réponses des neurones corticaux depuis les basses jusqu'au hautes fréquences en progressant selon l'axe rostro-caudale.

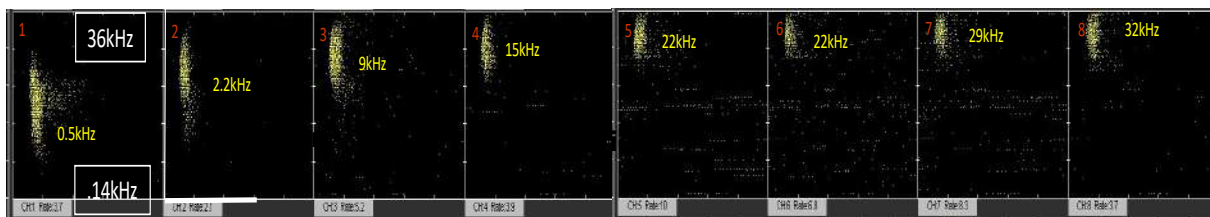


Figure 23. Visualisation des réponses corticales durant l'expérience. Au cours d'une expérience, les PAs collectés sous chaque électrode apparaissent sous forme de points dans une fenêtre de 100ms après le début des sons, avec en ordonnées les fréquences. La densité de point permet d'avoir une estimation du champ récepteur et de la fréquence préférée des neurones sous chaque électrode. Ici nous avons l'exemple du gradient tonotopique obtenu dans l'axe rostro-caudal sur une rangée de huit électrodes corticales. Cette progression des fréquences préférées des neurones du cortex depuis les basses vers les hautes fréquences, nous permet de confirmer l'emplacement de la matrice d'électrodes au niveau du cortex auditif primaire.

10. Détermination des réponses corticales évoquées par des sons purs

Les champs récepteurs spectro-temporels – ou STRFs – sous chaque électrode corticale sont déterminés avec des sons purs de 50 ms (dont l'enveloppe est une fonction gamma) présentés à 75 dB SPL et 129 fréquences différentes allant de 0,14 à 36 kHz. Il y a 16 fréquences par octave et chacune d'elles est présentée pseudo-aléatoirement huit fois à 4 Hz. Le champ récepteur d'un neurone est représenté par le taux de décharge avec des classes de 1 ms en fonction de la fréquence et du temps post-stimulus. Chaque classe est considérée comme significatif lorsque le taux de décharge évoqué qui lui est associé est supérieur à la valeur moyenne de l'activité spontanée plus six fois l'écart-type de l'activité spontanée (Gaucher et al., 2013a). Pour faciliter la visualisation lors de l'expérience, un lissage par une fenêtre de 5x5 classes est appliqué. De plus, l'aire de réponse aux fréquences (appelé en anglais FRA pour Frequency-Response Area) est également déterminée, ce qui permet de déterminer le seuil auditif des neurones corticaux sous chaque électrode. Pour cela, des sons purs de 32 ms sont utilisés à différentes intensités variant de 5 à 75 dB SPL par pas de dix dB SPL pour un total de 33 fréquences. Les fréquences sont également comprises entre 0,14 et 36 kHz (quatre fréquences par octave). Les couples d'intensités-fréquences sont présentés huit fois à 2,5 Hz de manière pseudo-aléatoire. A partir de ces FRAs, on peut établir la progression du taux de décharge en fonction de l'intensité sonore pour chaque fréquence. Ces courbes sont appelées « intensity-function » ou « rate-level functions » dans la littérature.

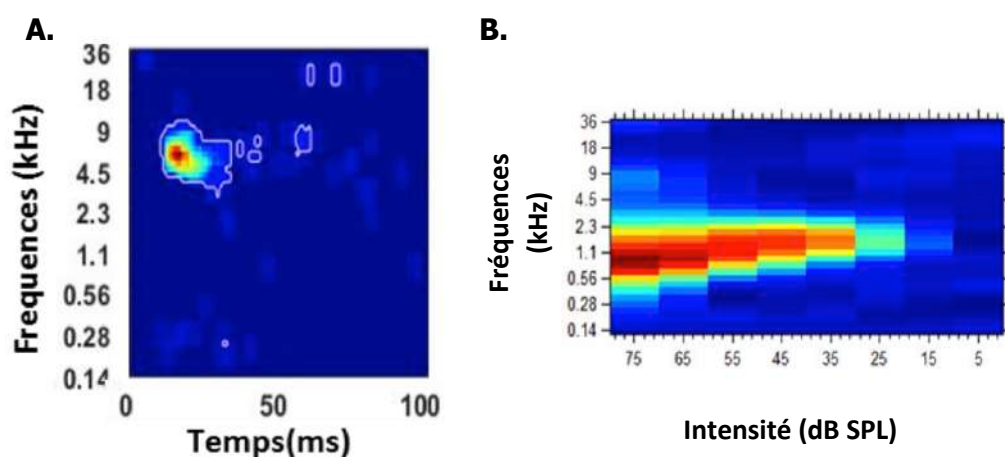


Figure 24. Représentation d'un STRF et d'un FRA. (A) Exemple d'un champ récepteur spectro-temporel enregistré sous une électrode corticale. On représente le taux de décharge évoqué sur une fenêtre de 100ms avec les fréquences en ordonnées. (B) Représentation de l'aire de réponse aux fréquences (FRA) obtenue en présentant les fréquences de 0.14 kHz à 36kHz entre 75 dB et 5 dB. Dans les deux cas, le code couleur indique le taux de décharge évoqué (spike/sec).

11. Protocole de stimulation électrique

Nos stratégies de stimulation électrique ont été définies à l'aide d'un logiciel fourni par l'entreprise Oticon Medical. Elles ont été établies en utilisant mêmes critères pour toutes les formes de pulses, à savoir : (i) 20 niveaux de charges injectées allant de 3 à 31 nC par pas de 1,5nC et (ii) chaque niveau de charge est répété 32 fois. Pour une forme de pulse (i.e., rectangulaire ou en rampe, pour détails voir article 2) la présentation des 20 niveaux de charge répétés 32 fois dure 180 secondes. Pour chaque expérience notre protocole de stimulation électrique était le suivant : Pour une polarité donnée, nous présentons d'abord le pulse rectangulaire puis les quatre formes de rampes présentées aléatoirement. La durée de l'ensemble de notre protocole, c'est-à-dire la présentation des pulses rectangulaire et des 4 formes de rampes avec les deux polarités dure 30min. Quand un protocole est achevé, le pulse rectangulaire est utilisé pour vérifier les réponses sont toujours présentes et similaires à celle obtenues avec le pulse rectangulaire précédent. Si ce n'est pas le cas, les réponses évoquées acoustiques sont de nouveau testées afin de retrouver des réponses évoquées robustes (la plupart du temps en se déplaçant en profondeurs au sein des mêmes colonnes corticales ou, si cela est nécessaire, en changeant la position de la matrice d'électrodes sur la carte corticale). Sur un même animal, 1 à 6 protocoles ont pu être réalisés successivement. A l'instar des réponses acoustiques enregistrées, les réponses évoquées électriquement ont été qualifiées de « pseudo-STRFs ». En effet, les STRF acoustiques représentent les réponses évoquées à une gamme de fréquences en fonction du temps après les stimulations. Les « pseudo-STRFs » représentent les réponses évoquées à une gamme de niveau de charge en fonction du temps après les stimulations. Dans les deux cas le code de couleur indique le taux de décharge en PA/sec.

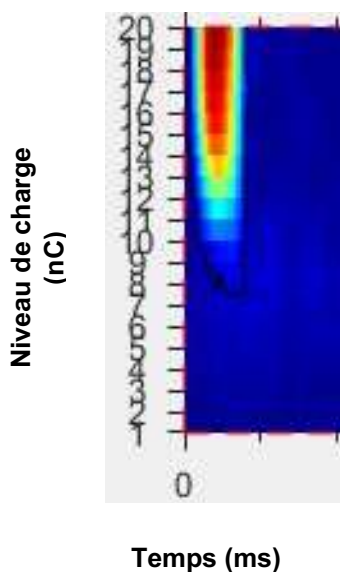


Figure 25. Exemple de visualisation d'un pseudo-STRF.

Réponse évoquée des neurones corticaux présents sous une électrode avec des stimulations électriques délivrées par un implant cochléaire, au travers des 20 niveaux de charges en fonction du temps. Le code couleur représente le taux de décharge évoqué (spike/sec).

12. Analyse des données

Une fois les données collectées, nous avons utilisés plusieurs scripts MatLab (réalisés par Chloé Huetz) afin d'extraire les paramètres et réaliser les quantifications les plus pertinentes (figure 26). Dans un premier temps, une analyse niveau par niveau (i.e., aux 20 niveaux de charge injectées) est effectuée pour déterminer le taux de décharge évoqué – soustrait du spontané – et la latence du pic de la réponse (msec) à chaque niveau. Puis dans un second temps, pour chaque enregistrement plusieurs mesures sont quantifiées automatiquement : (i) le taux de décharge évoqué maximum (MaxFR, spike/sec) calculé sur les 20 niveaux de charges répétés 32 fois, (ii) le niveau de charge provoquant le MaxFR, (iii) le seuil (nC) définit comme le niveau d'intensité électrique le plus bas produisant une réponse au-dessus du spontané plus trois écart-types de l'activité spontanée. Notons que nous avons décidé d'un critère supplémentaire qui requiert que les deux niveaux de charge suivants soient aussi significatifs pour que le seuil soit considéré comme valable. Enfin, (iv) le dynamique range (nC) représente la différence en termes de charge injectée entre le niveau évoquant le MaxFR et le seuil.

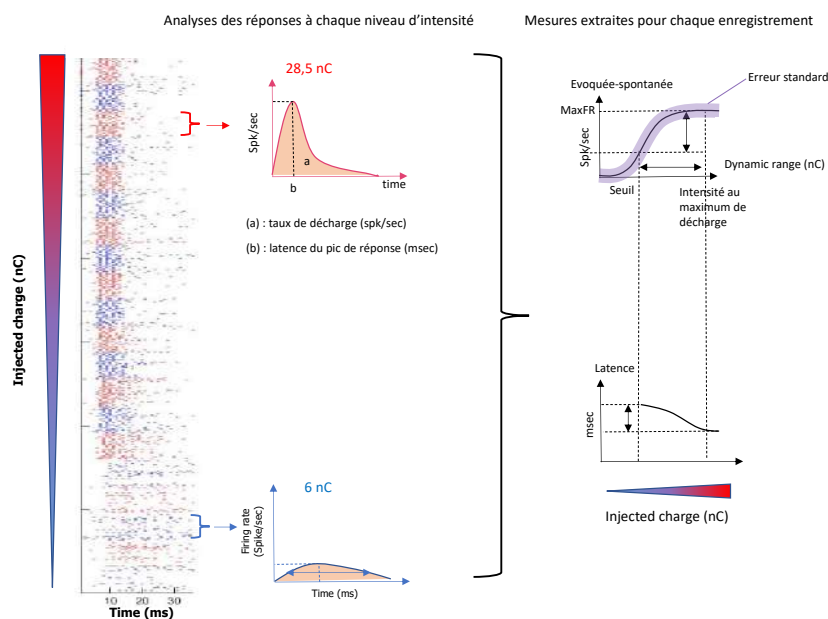


Figure 26. Représentation schématique des différents paramètres quantifiés dans l'analyse des réponses évoquées corticales aux pulses électriques. Grâce aux scripts Matlab, une analyse niveau par niveau des réponses corticales est effectuée afin de pouvoir construire la courbe de croissance du taux de décharge évoqué (spike/sec) en fonction de la charge injectée (nC). Sur cette dernière, plusieurs paramètres sont extraits et quantifiés. Le taux de décharge évoqué est quantifié sur une fenêtre temporelle de 0-45ms post stimulation. La latence des réponses évoquées est prise au pic du taux de décharge à chaque niveau de courant.

13. Statistiques

Dans un premier temps, la normalité des données a été testé à l'aide d'un test de Shapiro-Wilk. Dans la majorité des cas, elles ne suivaient pas une distribution normale. Pour effectuer nos analyses, basé sur la comparaison entre les réponses obtenues avec le pulse rectangulaire et celles obtenues avec chacune des formes de pulse en rampe nous avons utilisés un test non-paramétrique. Toutes les quantifications des paramètres ont été faite avec un test bilatéral de rangs signés de Wilcoxon avec un niveau de $p < 0,05$ (alpha=5%) comme seuil pour la valeur de significativité. Tous les tests statistiques ont été réalisés avec Graphpad Prism (version 9).

CHAPITRE III

RESULTATS EXPERIMENTAUX

Ce chapitre sera composé de trois sous-parties. Dans une première partie, nous présenterons des résultats initiaux à l'origine de mon sujet de thèse. Ces derniers ont été obtenus en comparant les réponses des neurones corticaux enregistrés lors d'une stimulation électrique utilisant soit des pulses biphasiques rectangulaires soit des pulses en rampes, avec pour chaque forme une première phase cathodique ou anodique. Précisons que dans ces expériences, la rampe se situe uniquement sur la première phase du pulse tandis que la seconde reste rectangulaire – Ces pulses sont qualifiés de simple rampe. Ces résultats préliminaires font l'objet d'un article en préparation à ce jour, inséré à la suite une brève présentation de ces derniers.

Puis dans une seconde partie, je détaillerai les premiers résultats obtenus sur la comparaison des réponses corticales déclenchées par des pulses biphasique rectangulaires en comparaison avec différents pulses biphasique en rampes qui sont cette fois-ci en double rampes, c'est-à-dire rampés sur les deux phases. Ils ont fait l'objet d'un article en révision, qui est fourni après une présentation succincte des principaux résultats obtenus.

La troisième partie sera consacrée aux données supplémentaires obtenus à la fois sur la comparaison des réponses corticales déclenchées par des pulses rectangulaires versus des pulses en double rampes, mais également sur la comparaison des réponses corticales évoquées par des stimuli acoustiques et électriques.

Enfin, en annexe sera mis un article publié dans la revue Brain Sciences (Partouche et al., 2022) présentant un projet secondaire mené au début de ma thèse. Il montre les conséquences de la pose d'un implant cochléaire sur les réponses évoquées par des sons purs dans le cortex auditif primaire de cobaye.

14. Modulation of cortical activation by asymmetric and ramped pulses delivered by cochlear implants: an electrophysiological study in the guinea pig primary auditory cortex.

Adenis V, **Partouche E**, Stahl P, Gnansia D, Edeline J-M (article en préparation).

Ces résultats initiaux présentés sous forme d'un article caractérisent l'impact sur la réponse des neurones du cortex auditif de deux formes de pulses différentes, (i) le pulse rectangulaire asymétrique et (ii) le pulse en simple rampe, en comparaison au pulse rectangulaire classique utilisé en recherche animale et clinique. Ils portent sur la collecte de données électrophysiologiques *in vivo* enregistrés chez le cobaye anesthésié. L'ensemble des formes de pulses qui ont été utilisés sont présentées en figure 1. Il est important de préciser que ces formes de pulses ont été présentées soit avec une première phase anodique soit cathodique, à une intensité fixe de 24 nC. Bien que des figures présentent des résultats préliminaires obtenus avec des pulses rectangulaires asymétriques, par cohérence je ne détaillerai que celles concernant les pulses en rampes.

La figure 6 de cet article présente les données de groupe concernant l'évolution (en pourcentage) du taux de décharge évoqué des neurones corticaux par (i) le pulse rectangulaire symétrique, (ii) quatre formes de pulse en simple rampe possédant chacune un angle de pente différent (variant de 85° à 57,5°) et (iii) un pulse en double rampe dont l'angle de la pente est de 85°. L'ensemble des pulses ont été testés pour les deux polarités mais seuls les résultats préliminaires concernant les pulses dont la première phase est anodique sont présentés dans cette figure. Nous pouvons observer que quel que soit le pulse en simple rampe, il y a une diminution significative du taux de décharge moyen des neurones corticaux en comparaison au pulse rectangulaire classique (i.e., 90°). De plus, en comparant pour une même mesure d'angle de 85°, le pulse en simple rampe par rapport au pulse en double rampe, nous constatons une diminution du taux de décharge moyen statistiquement plus grande avec un pulse en double rampe. La figure 7 illustre par des exemples individuels et des données de groupes l'effet des pulses en rampe sur le taux de décharge évoqué et l'étendu d'activation cortical. Ce dernier paramètre n'ayant pas été repris dans mes analyses (figure 7B-D), je ne présenterais que les résultats préliminaires concernant le taux de décharge évoqué. La figure 7A montre les variations du taux de décharge évoqué pour un enregistrement cortical en fonction (i) du pulse rectangulaire (90°) et (ii) de quatre formes de pulse en simple rampe possédant chacune un angle de pente différent (variant de 85° à 57,5°). Pour comparer la diminution des réponses évoquées entre ces pulses à rampe et les différentes formes de pulses asymétriques, nous avons calculé la différence des réponses évoquées entre chaque forme de pulse en simple

rampe et le pulse rectangulaire symétrique (méthode similaire à celle de la figure 1). La figure 7C présente les valeurs moyennes de ces différences. Nous pouvons observer en moyenne une valeur négative pour les pulses en simple rampe, confirmant les précédentes observations, la diminution est même plus importante qu'avec les pulses asymétriques. L'ensemble de ces résultats préliminaires indique qu'à charge constante, les pulses en simple rampe diminuent le taux de décharges évoqué, cet effet étant potentialisé par la diminution de l'angle de la pente utilisé pour le pulse en simple rampe.

Modulation of cortical activation by asymmetric and ramped pulses delivered by cochlear implants: an electrophysiological study in the guinea pig primary auditory cortex.

Adenis V.^{1,2,3*}, Partouche E.^{1,2,3}, Stahl P.⁴, Gnansia D.⁴, Edeline J-M^{1,2,3}

¹ Paris-Saclay Institute of Neurosciences (Neuro-PSI)

²CNRS UMR 9197, ³Université Paris-Saclay,

91405 Orsay cedex, France

⁴ Oticon Medical, Vallauris, France

Corresponding Author: Jean-Marc Edeline

Paris-Saclay Institute of Neuroscience (Neuro-PSI)
UMR CNRS 9197, Université Paris-Sud, Bâtiment 446,
91405 Orsay cedex, France
Email: jean-marc.edeline@u-psud.fr

Number of pages: 39

Number of Figures: 8

Number of Supplementary figure: 1

Number of Table: 1

Number of words in the abstract: 250

Number of words in the introduction: 893

Number of words in the discussion: 2082

ABSTRACT

Cochlear implants (CIs) are the most successful neuro-prosthetic devices to restore hearing, but several aspects still need to be improved. Interactions between electrodes through current spread occurring within the cochlea can drastically limit the number of discriminable electrodes and thus can ultimately result in poor speech perception. One potential solution relies on the use of new pulse shapes such as asymmetrical pulses, which can potentially reduce the current spread within the cochlea. The present study characterized the impact of changing electrical pulse shapes (at a fixed charge) from the standard biphasic symmetrical pulse shape to the asymmetrical pulse shape through the changes in evoked firing rate and in spatial activation along the tonotopic axis of the guinea pig primary auditory cortex (A1). The effect of using ramped rather than squared pulses on cortical responses and spatial activation was also assessed. Both the firing rate and the spatial activation in A1 decreased (by 5 to 20 %) when asymmetrical pulses were used, suggesting a potential reduction of the spread of excitation inside the cochlea. A strong “polarity-order” effect was found, which could be related to the effectiveness of asymmetric and ramped pulses in reducing the spread of activation. The ramped pulses appeared to be the more efficient to reduce spatial activation (around 30%) in the cortex, confirming that this new pulse shape can help focusing the current within the cochlea. Altogether, the use of asymmetrical and ramped pulse shapes in clinical settings should help reducing the channel interactions in CI users.

Keywords: Cochlear implant, Auditory cortex, Electrophysiology, Cortical map, Pulse shape, Guinea pig.

1. Introduction

For several decades, cochlear implant (CI) has been a neuro-prosthetic device that allowed thousands of patients affected with severe to profound hearing loss to recover hearing sensations and speech understanding. One of the main limitations of this device comes from the electrodes inserted in the scala tympani which are not stimulating totally independent pools of auditory nerve fibers. The reason is that current largely spreads when delivering electrical pulses in the cochlear perilymph so that adjacent electrodes activate crossed pools of auditory nerve fibers, contributing to decrease CI user's performances (Srinivasan et al. 2014; Arenberg et al. 2018). Stimulation modes (i.e., various configurations of active and return electrodes) that aim to focus the stimulation current such as bipolar (Arnoldner et al. 2008; Bingabr et al. 2014) or tripolar mode (Bierer and Middlebrooks, 2002; Bierer et al. 2010; Goldwyn et al. 2010; see for review Zhu et al. 2012) have been, and are still, investigated to limit the current spread within the cochlea. Pulse shape is also known to affect the current spread. First, it was shown to be an efficient way to reduce undesirable facial nerve activation through CI stimulation (Bahmer and Baumann, 2016). Second, asymmetrical pulse shapes are used to study the polarity sensitivity (Carlyon et al. 2015; Macherey et al. 2006, 2008, 2017) and its relationship with neural survival (Bierer, 2010; Seyyedi et al. 2013; DeVries et al. 2016), with psychoacoustic performance (Chua et al. 2011; Carlyon et al. 2018) or with CI fitting improvements (Goerhing et al. 2019).

One common approach to quantify this current spread is to determine the spread of excitation (SOE). In theory, the SOE represents the spatial activation of nerve fibers resulting from the stimulation of a given CI electrode. One technique to infer SOE is to estimate the electrodes interaction using forward masking patterns by presenting a

masker and a probe stimulus at different electrode locations. One stimulus (the masker) changes location along the array so that it activates different fractions of the auditory nerve fibers at different distances from a fixed stimulation (probe) and prevents them to respond to the probe because of their refractory states when the two stimulations are close enough. These psychophysical studies (Shannon, 1983; Tong and Clark, 1986; Lim et al. 1989; Cohen et al. 1996a; Chatterjee and Shannon, 1998; McKay et al. 1999; Cohen et al. 2001), where the subject behavioral responses is supposed to reflect the current diffusion within the cochlea, are time consuming and require the patient active participation. Therefore, over the last two decades, these experiments were performed via objective measures, e.g. via electrically evoked compound action potentials (eCAPs; Frijns et al. 2002; Eisen and Franck, 2005; Hughes and Stille 2008, 2010). Since the eCAP is reflecting the compound activation of the auditory nerve, it was originally assumed that psychophysical tuning reflects the eCAP responses, however, they only accounted for 30% of the psychophysical tuning variance (Cohen et al. 2003). This discrepancy indicates either that eCAPs are poor predictors of psychophysical results (e.g. McKay et al. 2013) or that the methodology used to measure SOE with forward masking is not accurate enough. The present study uses the cortical tonotopic map to estimate the SOE more directly and avoid forward-masking paradigms. Cortical evoked responses were simultaneously measured at different locations of the tonotopic map in the primary auditory cortex of guinea pigs. From this spatial cortical activation, we inferred to what extent the stimulation parameters used to stimulate the eighth nerve activated different proportions of fibers. The goal was to observe if novel pulse shapes can provide more focused activation of the primary auditory cortex at high level of stimulation than classical symmetrical pulses.

More precisely, cortical activity was simultaneously recorded from 16 different locations (via a matrix of 16 electrodes implanted in the auditory cortex) and two main quantifications were performed. First, in each cortical location, the evoked firing rate (in spikes/sec) was computed. Second, the spatial activation of the cortical map was computed by plotting a map of significant evoked firing rates (i.e. 6 SD above spontaneous activity). Initially, control experiments were conducted to validate that the cortical response strength and cortical spatial activation are relevant markers of changes in current spread occurring in the cochlea. For decades (Honert and Stypulkowski 1987; Patrick and Clark, 1991), bipolar stimulation is known to be a more focal mode of stimulation associated with a reduction of the spread of excitation within the cochlea and it was already shown that the cortical spatial activation is reduced by this mode of stimulation (e.g. Bierer & Middlebrooks 2002). Then, two different manipulations of the pulse shapes were performed separately at a fixed and constant charge of 24nC: (i) a change in phase asymmetry to generate pseudo-monophasic pulses and (ii) adding a slope to generate ramped pulses as initially proposed by Ballesterro et al., (2015) and recently used by Navntoff et al., (2020). The asymmetry ratio of rectangular pulses was changed from an amplitude ratio of 1/1 to a 1/10 ratio between the first and second phase. The pulse slope of the first phase was progressively changed from a 90° slope (rectangular pulse) to a 57.5° slope (with three intermediate slope values) to generate ramped pulses. Results showed that both changing the ratio of asymmetry and using ramped pulses significantly reduced the spatial cortical activation compared with the classical, symmetrical, rectangular pulses.

2. Methods

2.1. Subjects

The animals were 22 pigmented Guinea Pigs (*Cavia Porcellus*) from 3 to 19 months old and weighting between 500 to 1150 g. Eight of those guinea pigs were used in control experiments. They had a heterogeneous genetic background and came from our own colony housed in a humidity (50-55%) and temperature (22-24°C) controlled facility on a 12 h/12 h light/dark cycle (light on at 7:30 A.M.) with free access to food and water. The animal facility was regularly checked by accredited veterinarians from the Essonne District, the experiments were performed under the national license A-91-557 (project 2014-29, authorization 05202.09) and using the procedures N° 32-2011 and 34-2012 validated by the Ethic committee N°59 (CEEA Paris Centre et Sud). All surgical procedures were performed in accordance with the guidelines established by the European Communities Council Directive (2010/63/EU Council Directive Decree).

The animals' audiograms were determined 2-3 days before cochlear implantation by testing auditory brainstem responses (ABR) under isoflurane anesthesia (2.5%) as previously described (Adenis et al. 2018). The guinea pigs had modest hearing loss (20 dB in the worse cases) corresponding to their age (Gourévitch et al. 2009, Gourévitch & Edeline 2011).

2.2. Cochlear implantation and cortical surgery

The surgery was performed under general anesthesia induced by Urethane (1.2 g/kg, i.p.) and supplemented by lower doses (0.5-0.7g/kg) when reflex movements were observed after pinching the hind paw. Each animal was initially placed in a stereotaxic frame for the craniotomy. A heating blanket allowed maintaining the animal's body

temperature around 37°C. After injection of a local anesthetic (Xylocaine 2%, s.c.), the skin was opened, and the temporal muscles were pushed on the side. The skull was cleaned then dried and four stainless steel screws were threaded into burr holes in the calvarium to anchor a subminiature socket embedded in dental acrylic cement. A craniotomy was performed on the left temporal bone, 5mm behind the Bregma on the rostro-caudal axis to expose the primary auditory cortex; the opening was 8-10 mm wide. The skin behind the right pinna was opened and the tympanic bulla was exposed. The bulla was opened under binocular control with a 2 mm cutting burr (mounted on a surgical drill) and the cochlea orientation was determined based on anatomical landmarks (round window). A cochleostomy was then practiced around 1 - 1.5 mm below the round window with a 0.4 mm diameter trephine.

The animal was implanted with a head connector including two separated cables. One consisted of 70mm tubing ending with large surface ball Platinum-Iridium electrode being used as the extracochlear ground. The other tubing was the intracochlear stimulating array, a shortened version of the EVO electrode array used by Oticon Medical (Smørum, Denmark, see Nguyen et al. 2012). The array (300µm diameter) was composed of 6 ring-shaped Platinum-Iridium electrodes of the same diameter for a 0.0046 mm² surface. Center-to-center inter-electrode distance was 600 µm. The head connector positioning was secured on the calvarium with acrylic cement. The ground electrode was inserted below the skin between the animal's shoulders and the electrode-array was placed in front of the opened tympanic bulla. It was then anchored to the muscles next to the bulla with suturing. The array supporting the six intracochlear electrodes was then inserted into the scala tympani. A visual confirmation of the number of inserted electrodes in the cochlea was made by direct observation through the binocular microscope. In all cases, five electrodes were inside the cochlea with the sixth

being on the edge of the cochleostomy. Electrode impedances were measured before starting the stimulations and always ranged from 2k Ω to 4k Ω . ECAP recordings were performed immediately after surgery for each of the six electrodes to check the post-insertion electrode interface integrity. Note that, as the animals were part of another experiment requiring to quantify their residual hearing, they were not deafened prior to the cochlear implantation (Partouche et al. 2020¹).

2.3. Responses of auditory cortex neurons

Neural activity was recorded in the left primary auditory cortex (A1). Methodologies and procedures for data acquisition were identical to those described in our previous studies (Gaucher et al. 2013; Occelli et al. 2016; Aushana et al. 2018). A 16-channels electrode matrix (\varnothing : 33 μm , <1 M Ω), composed of two rows of 8 electrodes separated by 1000 μm (350 μm between electrodes of the same row), was inserted in A1 perpendicularly to the cortical surface to record multi-unit activity at a depth of 500-600 μm (corresponding to layer III according to Wallace and Palmer 2008). A small silver wire (\varnothing : 200 μm), used as ground, was inserted between the temporal bone and the dura matter on the contralateral side. The location of A1 was estimated based on the pattern of vasculature observed in previous studies (Edeline et al. 1993, 2001; Manunta and Edeline 1999; Souffi al. 2020, 2021). The raw signal was processed as in Adenis et al. (2018). The signal was amplified 10,000 times (TDT Medusa) and processed by an RX5 multichannel data acquisition system (TDT). The signal collected from each electrode was filtered (610-10000 Hz) to extract multi-unit activity (MUA). A trigger level was set for each

¹ Partouche E, Adenis V, Gnansia D, Stahl P, Edeline JM. (2020) Cortical consequences of cochlear implant insertion: An electrophysiological study in the Primary Auditory Cortex of Guinea Fig. 43th Midwinter Meeting of the Association for Research in Otolaryngology, San Jose, CA, USA.

electrode to select the largest action potentials from the signal. Careful on-line and off-line examination of the waveforms indicated that the MUA collected in our experiments was most likely made of action potentials generated by 2 to 6 neurons at the vicinity of the electrode. For each experiment, the position of the electrode array was set in such a way that the two rows of eight electrodes sampled neurons responding from low to high frequency when progressing in the rostral-caudal direction (see examples of tonotopic gradients recorded with such arrays in Figure 1 of Gaucher et al. 2012 and in Figure 6.A of Occelli et al. 2016). To ensure the good placement of the electrode array, tonal frequency response areas (FRA) were measured by presenting 50ms pure tones at 2Hz, from 0.25 to 36kHz and from 5 to 75dB SPL.

2.4. Stimulation Protocols

The stimulation protocol was controlled via a research platform designed by Oticon Medical (Smørum, Denmark, designed at Vallauris, France) and connected to the implant by the head connector secured on the animal's head. Single pulses were delivered at 4Hz in a monopolar mode via the most apical electrode (named E0 in the following). We used a low rate of presentation combined with single pulses instead of pulse trains to avoid the occurrence of electrophonic responses that could contaminate electrically evoked responses, which has been described by Sato et al. (2016) in the inferior colliculus and earlier by van den Honert and Stypulkowski (1987). Despite these conditions, if electrophonic responses still occur during data acquisition, it should activate cortical neurons selectively tuned to 4Hz, which is unlikely given that lowest best frequency ever described in the guinea pig auditory cortex was 80Hz (Wallace et al., 2002; it was 512 Hz in our experiments).

In control experiments, monopolar (MP) and bipolar (BP+1, stimulation between E0 and its closest neighbor electrode, named E1) modes of stimulation were compared. Anodic- and cathodic-first biphasic pulses were presented at 20 levels of charge ranging from 3 to 31.5 nC per phase in either a MP or a BP+1 configuration at a rate of 4 Hz. The charge was increased through the pulse amplitude, which ranged from 100 μ A to 1050 μ A (increments of 50 μ A) with fixed pulse duration of 30 μ sec/phase and an interphase gap of 15 μ sec. This control experiment aimed at evaluating whether our cortical recordings allowed visualizing the smaller current spread that is generated in the cochlea by the BP mode of stimulation compared to the MP mode.

In the second set of experiments, squared and charge-balanced biphasic pulses were used at a fixed charge of 24nC. The ratio of asymmetry between the first and the second phase of the pulse ranged from 1/1 (symmetrical pulse) to 1/10 (asymmetrical; see Fig. 1.A) and was increased step-by-steps (with 8 intermediate values). A 1/10 ratio implies one phase to be 10 times smaller in amplitude and 10 times longer in duration than the other phase of the same pulse so that the total charge injected in each phase was the same. The configuration of the pulse was also modified so that the asymmetry was applied at different phases to create Anodic Short First (ASF), Cathodic Short First (CSF), Anodic Long First (ALF) and Cathodic Long First (CLF) pulses (Fig. 1.C). This resulted in 40 pulse shapes in total (10 ratios, 4 configurations).

In the third set of experiments, a ramp was added to the first phase of the pulses (Fig. 1.B). The ramp slope was controlled by modifying the angle of the first phase onset of the pulse. A decrease of this angle generated ramps with smaller slope values. Four ramps were tested, 85°, 81°, 73° and 57.5°. Each angle is a combination of a peak amplitude and a pulse duration on the first phase of the pulse to keep the charge

balanced at 24nC. An angle of 85° corresponds to 800 μ A for the peak amplitude and a duration of 60 μ sec (81°, 73° and 57.5° are respectively 550 μ A-87 μ sec, 400 μ A-120 μ sec and 275 μ A-174.5 μ sec). A last, fifth, ramped pulse shape was tested consisting of a double-ramped pulse shape with an angle of 85° (800 μ A-60 μ sec for the two phases of the pulse) both on the anodic and cathodic phase. The order of presentation of each pulse shape (ASF, ALF, CSF, CLF, ramped pulses) was randomized from one experiment to the next and there were periods of 30-60sec between each pulse shape to minimize habituation or desensitization of the cortical responses.

2.5. Quantification of cortical responses: response strength and spatial activation

During offline analyses, the cortical evoked firing rate triggered by each pulse shape and by each ratio of asymmetry was quantified over a 50ms time-window starting at the pulse onset. The firing rate (FR, number of action potentials per second) obtained for each cortical electrode was averaged across the 64 repetitions of each ratio of each pulse shape. A cortical recording was considered to generate significant responses when the evoked activity was 6 SD above its spontaneous FR. The FRs obtained from each cortical recording were averaged to obtain group data. To compare the changes in evoked FR across all the asymmetry ratios, we also computed the percentage of change in FR relative to the firing rate obtained for the 1/1 ratio. The same quantifications of the (i) raw evoked firing rate and (ii) percentage of changes relative to the symmetric square pulse were performed for the responses obtained with the ramp pulses.

Changes in firing rate and in spatial activation (SA) were further analyzed. First, in the control experiments, both the FR and the SA were quantified at the maximum charge, 31.5nC and will be referred as FR_{max} and SA_{max} in the results. Second, for the second

set of experiments, the quantification of the FR and the SA were based upon the responses obtained with the most asymmetric (1/10) and the symmetric (1/1) pulse. The changes in firing rate were computed based on the FR obtained for each cortical electrode exhibiting significant responses (i.e. six standard deviations above spontaneous FR). The Δ FR was then calculated as the difference in FR between 1/10 and 1/1 (Fig. 1.D). A negative Δ FR implies that the firing rate decreased as the asymmetry ratio increased (as in Fig. 1.D.1), while a positive Δ FR means that the firing rate increased as the asymmetry ratio increased (as in Fig. 1.D.2). The spatial activation (SA) was computed as the spatial distance (in μm) where significant increases in FR were detected from one array of 8 cortical electrodes to obtain the extent of the cortical activation across the rostro-caudal tonotopic gradient. The spatial activation of A1 was quantified for both the 1/1 (noted $SA_{1/1}$) and 1/10 ratios (noted $SA_{1/10}$). To compute the change in spatial activation as we changed the pulse shape, we defined the ratio of spatial activation (R-SA, Fig. 1.E). The R-SA can be either <1 (indicating a reduction of the spatial activation as we increased the asymmetry ratio, as in Fig. 1.E.1), equal to 1 (no change of the spatial activation with the pulse shape modification), or >1 (indicating an increase of the spatial activation as we increased the asymmetry ratio, as in Fig. 1.E.2). The same analyses were performed to compare the smoothest pulse ramp (57.5°) with the squared pulse shape (90°), and the Δ FR and the R-SA from those stimuli were calculated as described above.

2.6. Statistical analyses

After checking that the analyzed variables did not violate normal distributions (Shapiro-Wilk test), ANOVAs, paired and unpaired t-tests were used with Benjamini-Hochberg corrections to account for multiple tests and ensure the validity of the effects. All tests

were performed with MatLab version 2016b. The level of $p < 0.05$ was used as threshold of the significance value. Chi-square tests were also conducted on the different proportions of spatial activation and a level of $p < 0.05$ was used to assess the significance value.

3. Results

The acoustic threshold and frequency tuning of all recording's sites were characterized before assessing electrical stimulation. The tonotopic gradient established before insertion of the cochlear implant and the short response latencies to pure tones (<20ms) clearly confirmed the placement of recording electrodes in A1.

3.1. Control Experiment: Cortical response strength and cortical spatial activation as cortical markers of the SOE.

The reported data come from 8 guinea pigs from which 144 cortical multiunit recordings were collected during the positioning of the 16-channels electrode matrix in the primary auditory cortex. Figure 2 shows the neural activity evoked with Monopolar (MP) and Bipolar (BP+1) stimulations, either when using Anodic-first or Cathodic-first pulses. The Mean FRmax (Fig. 2.A) was significantly lower for BP+1 than for MP and for both anodic and cathodic first (paired t-tests, MP vs. BP +1, p-value < 0.001 for anodic and p-value = 0.003 for cathodic- first pulses). The mean SAmx (Fig. 2.B) evoked by the BP + 1 mode was significantly smaller than the SA evoked by the MP mode, independently of the polarity scheme (paired t-test, MP vs. BP +1, p-value < 0.001 for anodic-first pulses and p-value = 0.03 for cathodic-first pulses).

These results show that cortical activity, as measured with the firing rate and spatial activation, can be used for estimating differences in current spread occurring in the cochlea: a more focal mode results in decreasing both the firing rate and the spatial activation in the primary auditory cortex.

3.2. Effect of pulse asymmetry.

3.2.1. Cortical evoked firing rate (FR) with the four pulse shapes.

Data reported here are from 14 guinea pigs, from which 1458 cortical multiunit recordings were collected during 119 positions of either one or two rows of 8 electrodes constituting the 16-channels cortical matrix. For these 1458 recording sites, evoked responses were obtained with a constant charge of 24nC with the four configurations of rectangular asymmetric pulses (described in Fig. 1.C) while changing the asymmetry ratios. Figure 3.A shows that compared with the symmetrical shape (1/1 ratio), increasing the ratio of asymmetry between the two pulse phases systematically decreased the mean FR regardless of the pulse shape. A two-factors ANOVA revealed that there was a significant effect of the asymmetry ratio ($F(9,14421)= 8.61, p= 2.91 \cdot 10^{-21}$), a significant effect of the pulse configuration ($F(3,14421)= 33.02, p= 5.54 \cdot 10^{-13}$), but no significant interaction ($F(27,14421)= 0.27, p= 0.79$) between these two factors. The decrease in FR was significant when comparing 1/1 vs. 1/10 for all shapes (all paired t-tests, p-values < 0.0006).

As the evoked firing rate differed between the pulse shapes already for the 1/1 ratio, the consequences of changing the asymmetry ratio were easier to follow as percentage of firing rate changes obtained using the 1/1 ratio as reference point (Fig. 3.B). It clearly appeared that the evolution differed for the four pulse shapes. On average, at equivalent charge, the asymmetrical shapes reduced the evoked response by 5 to 20% compared to the classical symmetrical shape (paired t-test, 1/1 vs. 1/10, all p-values < 0.041). For two pulse shapes (ALF and CLF), the evolution of FR with asymmetry followed monotonic-like decreasing slopes up to reach a plateau around the 1/7 to 1/8 ratios. However, the ASF condition showed a marked U-shape curve with the FR reaching

minimum at 1/4 (with a maximal decrease of 14% in evoked response) and to a lesser extent it was also the case for the CSF condition (with a maximal decrease of 23% in evoked response for the 1/6 ratio). A two-factors ANOVA performed on the percentage of changes indicated that there was a significant effect of the asymmetry ratio ($F(9,14331)= 29.06$, $p= 1.77 \cdot 10^{-17}$), a significant effect of the pulse shape ($F(3,14331)= 27.11$, $p= 1.10 \cdot 10^{-50}$), and a significant interaction ($F(27,14331)= 2.15$, $p=4.72 \cdot 10^{-4}$) between these two factors, suggesting that the decrease in FR differed between the four pulse shapes across the 10 ratios of asymmetry.

Such a decrease in firing rate at fixed charge could reflect a potential reduction in the pulse efficacy to depolarize the auditory nerve fibers in the cochlea. To evaluate this hypothesis, the cortical FR growth functions evoked by symmetric and asymmetric pulses (ratio 1/10) were computed based on 20 levels of injected charges (from 3 to 31.5 nC through the increase of the pulse amplitude). The results for anodic and cathodic first pulse shapes (equivalent to ASF and CSF) are presented in Figure 4. The results are presented as percentage of firing rate changes obtained by using the charge level evoking the highest FR with the 1/1 ratio as reference point. With anodic pulses, the cortical growth functions generated by symmetric and asymmetric were similar in terms of threshold, slope, and saturation level (Fig. 4.A, for all unpaired t-tests $p > 0.23$) which suggests that the asymmetrical pulse shapes were not less “efficient” to depolarize auditory nerve fibers. With cathodic pulses, the threshold and the saturation level were slightly lower with asymmetrical pulses: in fact, the growth function was almost identical to that of the symmetric pulses but shifted to the left by 3nC (the peak value was at 15nC for asymmetric pulses vs. 18 nC for symmetric pulses, for all significant unpaired t-test $p < 0.045$ indicated by a star in Fig. 4.B).

3.2.2. Changes in firing rate (FR) and in spatial activation (SA) with the asymmetry ratio.

The difference in firing rate (FR) obtained between the 1/1 and 1/10 ratio, named Δ FR index, was used to quantify the changes in evoked firing rate for the four pulse shapes (see 2.5. and Fig. 1.D). Two individual recordings showing strong decreases in FR from the 1/1 to the 1/10 ratio are presented on Figure 5.A. Their consequences on the spatial activation of the cortical map are displayed in Figure 5.B: the spatial activation was clearly reduced in both cases (see the values in white in Fig. 5.B). The group data presented in Figure 5.C show the mean Δ FR for the entire set of recordings (n=1458). For the four pulse shapes, lower firing rate was obtained with the 1/10 than with the 1/1 (as indicated by the negative values on the ordinates). The decrease obtained using asymmetry ratio with cathodic first pulse shapes (i.e. CSF and CLF) led to larger Δ FR compared to anodic first shapes (i.e. ASF and ALF), although this was significant only for comparisons between ASF vs. CSF or vs. CLF (unpaired t-test, p-values= 0.022 and 0.004, respectively). Note also that ASF induced a smaller reduction in FR than ALF (unpaired t-test, ASF vs. ALF, p-value= 0.0071).

Group data also confirmed the reduction in spatial cortical activation from the 1/1 to 1/10 for the different shapes (Fig. 5.D). The reduction in spatial activation quantified by the R-SA index (see 2.5. and Fig. 1.E) was 0.83 for CSF and CLF. The spatial activation was less reduced with the anodic-first pulse shapes: The R-SA index was 0.94 for ALF (small reduction) and was 1.08 for ASF (indicating no spatial reduction), which is in agreement with the much smaller decrease in FR with this particular pulse shape. Statistical analyses showed significant reductions in spatial activation with the CLF and

CSF shapes when compared with the ASF shape (unpaired t-test, p-values = 0.0022 and 0.0025 for ASF vs. CSF and ASF vs. CLF, respectively).

In summary, increasing the ratio of asymmetry reduced both the evoked firing rate (FR) and the spatial activation in A1. Cathodic-first pulses were the most efficient polarity to reduce both the evoked FR and the spatial activation in A1.

3.3. Effects of ramped pulses.

3.3.1. Cortical evoked firing rate (FR) with the ramped pulses.

For a subset of recording sites (181 obtained in 11 animals), evoked responses were obtained for the same 24nC constant charge with a set of ramped pulses for which the slopes were modified from 90° to 57.5° (see schematic diagram on Fig. 1.B). Figure 6.A shows that, on average, decreasing the slopes reduced the FR. This decrease was already significant for the 85° slope (paired t-test, 85° vs. 90°, p-value <0.0001) and the lowest evoked FR was reached with the 57.5° slope (paired t-test, 90° vs. 57.5°, p-value <0.0001). The double-ramped pulse shape (noted Db 85° in Fig. 6.A and 6.B) further reduced the FR when compared with its homologous 85° single ramped (paired t-test, 85° vs. Db 85°, p-value <0.0001). As for asymmetrical pulse shapes, the biphasic rectangular 90° shape was used as a reference point for computing the percent change in FR (Fig. 6.B). When compared with the 90° reference slope, a significant percent decrease was already observed for the 85° slope (paired t-test, 90° vs. 85°, p-value = 0.008) and the double-ramped shape also reduced the percent even more (paired t-test, 85° vs. Db 85°, p-value < 0.0001).

3.3.2. Changes in firing rate (FR) and in spatial activation (SA) with ramped pulses.

Figure 7.A provides an example of strong decrease in firing rate (FR) between the 90° and the 57.5° slope. Figure 7.B shows, for the different slope values of ramped pulses (y axis), the changes in spatial activation corresponding to the recording displayed in figure 7.A. The spatial activation was reduced when shifting from 90° to 57.5°.

Group data showed that the ramped pulse shape (noted R) further reduced the FR compared with the asymmetrical pulse shapes (Fig. 7.C). As we modified the first phase of the pulses, we compared the ramped pulse shapes with the ALF and CLF shapes (Fig. 7.C). Remind that for the ramped pulses, the Δ FR is computed between 90 and 57.5°. At fixed charge, ramped pulse shapes induced a greater mean Δ FR than to the one observed with the ALF (unpaired t-test, R vs. ALF, p-value = 0.0008). This is also true when compared with the CLF shape (unpaired t-test, R vs. CLF, p-value= 0.0062). Group data also confirmed the reduction in spatial activation from the 90° to 57.5° (Fig. 7.D). The reduction in spatial activation quantified by the R-SA index was 0.68, indicating a 32% decrease in spatial activation at the cortical level. Note that this was a 18% reduction in spatial activation compared with the CLF pulse shape (unpaired t-test, R vs. CLF, p-value = 0.002) and a 26% reduction compared with the ALF pulse shape (unpaired t-test, R vs. ALF, p-value = 0.0001).

In summary, decreasing the slope of the first phase reduced both the evoked firing rate (FR) and the spatial activation in A1. Double-ramped pulse shape seems even more efficient for reducing the Firing Rate (FR).

3.4. Individual changes in spatial activation with asymmetric and ramped pulse shapes

Careful examination of the individual spatial cortical activation indicated that the evolution of the FR and SA when using asymmetric or ramped pulses was not uniform. In fact, three different profiles of activation were observed (Fig. 8):

- Focalization (FO, Fig. 8.A): it corresponds to monotonic decreases in FR and in spatial activation either from the 1/1 to the 1/10 ratio of asymmetry or from the 90° to the 57.5° ramp pulses. Except for the ASF pulse shape, the FO category was the dominant category for all the other pulse shapes.
- Expansion (EX, Fig. 8.B): it corresponds to monotonic increases in FR and in spatial activation from the 1/1 to 1/10 ratio of asymmetry or from 90° to 57.5°.
- Hourglass (Fig. 8.C): it corresponds to non-monotonic decreases, with a minimum value in FR and in spatial activation for an intermediary ratio of asymmetry or ramp. In the case of the example provided in Figure 8.C showed minimum values at 1/6.

These Hourglass profiles can potentially be considered as a “local focalization” (designated as local FO below) occurring for a particular ratio of asymmetry or ramp. Therefore, the FO and the Hourglass profiles can potentially be grouped together.

As indicated by the percentages provided in Table 1, grouping these two categories points out that the dominant effect of asymmetric pulse shapes, and even more of the ramped pulses, was the reduction of the cortical firing rate and spatial activation. The total FO profile (including the local FO) represented the majority of the observed profiles when the pulse shape was modified (with 57%, 69%, 69%, 75% and 87% of

occurrence for ASF, CSF and ALF, CLF and Ramp pulse shapes, respectively). Note that the ASF configuration generated the lowest percentage of FO occurrences (31.5%, 57.4% when including the local FO), which is in good accordance with the evolution of the mean firing rate presented in figure 3. In figure 3, the initial decrease in firing rate observed for the ASF for the initial ratios of asymmetry (1/2 to 1/4) can result from the FO profiles, then the subsequent increase in firing rate observed for the other ratios (1/5 to 1/10) can result from to EX and the local FO profiles. A small proportion of profiles fit neither with the FO nor with the EX criteria and have been named "Others". This category includes (i) cases of perfect stability for the firing rate and spatial activation when changing the asymmetry or the ramp shape and (ii) increases or decreases in firing rate occurring for a particular ratio of asymmetry without change in spatial activation. On a given animal, opposite profile of changes were never observed on the two parallel arrays of 8 electrodes. The profiles were either of the same type on the two arrays or a FO type (or EX type) for one array and an "Other" type for the other array. A statistical analysis based on the different proportions of these profiles confirmed that both cathodic first pulses (especially the cathodic long first, CLF) and ramped pulses significantly reduced the spatial activation in A1. The proportion of profiles differed significantly between ASF and CLF (Chi-Square = 16.75, $p < 0.001$), and between ASF and the ramped pulses (Chi-Square = 8.84, $p < 0.05$). It also differed between the ALF and the CLF shape (Chi-Square = 10.06, $p < 0.05$). This indicates that there is a tendency for a higher proportion of EX profiles with the anodic first pulse shapes.

Interestingly, the "local FO" sub-population represented 16% to 28.5% of the total observed profiles (See Table A, line "local FO") and showed that in a minority of cases, reduction of the cortical activation can be further reduced by adjusting the asymmetric

ratio. Unfortunately, on the group data when the Δ FR and R-SA indexes were re-computed with the local FO, no significant change was observed (paired t-tests, all p-values > 0.282; Supplementary Figure 1). This result suggests that adjusting the pulse shape to a particular ratio of asymmetry or a particular slope will only be an advantage on an animal-to-animal basis. Thus, the next question was what factor(s) can explain the occurrence of EX, FO and local FO activation profile on a given animal. From the literature, one potential factor is the fact that some animals had some deficits either in peripheral processes and/or in soma in the spiral ganglion resulting from aged-related hearing loss. Even though our animals were not hearing-impaired, we decided to split our population in two groups depending on the ABR thresholds: some animals (n=5) displayed modest increases in threshold (10-15dB between 8 and 32 kHz) compared with the other animals. We could not find significant differences in the proportion of the different categories (data not shown): The ramped pulse shape remained the one generating the more of FO type of cortical activation and the ASF pulse shape was still the one generating the more EX cortical activation in the two groups of animals, with and without modest aged-related hearing loss.

4. Discussion

In the present study, we show that, at a constant charge, cortical responses evoked by electrical cochlear stimulation are influenced by the shape of the electrical pulses. Specifically, going from the standard symmetric biphasic pulse shape to asymmetric biphasic pulse shapes reduced the evoked responses and the spatial activation in the primary auditory cortex without changing the injected charge. Similar reduction in firing rate and spatial activation were also observed with the ramped pulse shape. In both cases, the decrease in spatial activation observed at the cortical level can be interpreted as a potential consequence of a decrease in the spread of activation within the cochlea.

4.1. Sensitivity to pulse shape, polarity and order.

A number of studies showed that the polarity scheme plays an important role in the efficiency of cochlear implant stimulation. In human, it is usually admitted that cathodic currents are more effective in depolarizing the peripheral processes of spiral ganglion neurons (SGN), whereas anodic currents are effective in depolarizing SGN somas (Rattay et al. 2001a,b; Resnick et al. 2018). Although these studies were based on models, both peripheral processes and somas were suspected to be suitable initiation sites of action potentials based on response latencies (Javel & Shepherd, 2000), but as the peripheral processes are closer from the stimulating electrodes than the soma, their activation (when still present) should lead to lower thresholds with cathodic currents. Lower threshold potentially generates smaller spread of excitation. This difference was studied through the use of asymmetrical pulse shapes at threshold current levels (Macherey et al. 2017, Carlyon et al. 2018) and it is now proposed as a potential tool to assess neural degeneration in CI users under the terms of “polarity effect” (Mesnildrey et al. 2020, Jahn & Arenberg 2019). However, at supra-threshold levels, CI users are mostly

sensitive to anodic stimulation due to the action potential initiation occurring at the soma (Macherey et al. 2008; van Wieringen et al. 2008; Undurraga et al. 2010; Hughes et al. 2017, 2018). Thus, at high intensity of stimulation, the “polarity effect” does not provide information about health of the peripheral processes and, to date, the usefulness of asymmetrical pulse shape remains unknown.

Here, the reduction of the evoked firing rate and spatial activation confirms that asymmetrical pulses modulate cortical spatial activation at high levels of stimulation, which is an important result when aiming at reducing the current spread, or at least the SOE. Reliable quantifications of the SOE are difficult because the peripheral measures (e.g., eCAP) can be masked by the long artifact duration. Also, it is not easy to implement asymmetrical pulses in clinical settings (Spitzer et al. 2019). Cortical recordings in animals present several advantages over traditional eCAP recordings and psychoacoustic methods. First, cortical responses are obtained without complex subtractions required to remove the stimulation artifact when quantifying the eCAP. Second, the different percentages of cortical spatial activation reported here as a function of the pulse shape (ASF, ALF, CSF and CLF) confirm that the polarity scheme has physiological consequences in the central auditory system. Last, it has been documented that the spatial activation of the primary auditory cortex (A1) is related to perceptive abilities (Recanzone et al. 1993; Rutkowski & Weinberger 2005; review in Edeline 1999, 2003) whereas this has been questioned for the eCAP amplitude and threshold (see McKay et al. 2013).

Several points must be considered to explain our results. In human, Spitzer & Hughes (2017) found that for equal current levels in CI users, anodic-first pulses evoked broader SOE than cathodic-first pulses for symmetrical biphasic pulses. In animal models,

cathodic currents depolarize SGN somas whereas anodic currents depolarize the peripheral processes (Miller et al. 1998, 1999 and 2004). Two of our observations are consistent with this finding. Firstly, cathodic-first symmetrical pulses (1/1 ratio) evoked a broader spatial activation in A1 than anodic-first pulses ($p < 0.05$, data not shown). Secondly, cathodic-first pulses also generated a larger reduction in spatial cortical activation when the pulse shape was changed from the symmetrical (1/1 ratio) to asymmetrical shape (1/10 ratio, Figure 5D) suggesting that for high stimulation levels, the asymmetrical pulse shape reduced primarily the recruitment of SGN somas and effectively reduced the spread of activation.

In asymmetrical pulses, and at equal charge, the effectiveness of the long phase with low amplitude to trigger action potentials is smaller than the effectiveness of the short, high amplitude phase (Macherey et al. 2006). For high values of asymmetry, neural responses mostly come from the high amplitude/short duration phase of the pulse (Miller et al. 2001), independently of the polarity of the phase (Undurraga et al. 2013). Some of our results do not match with this hypothesis: with the ASF and the CLF shapes, the cathodic phase became the less effective long-low amplitude phase. Thus, at the 1/10 ratio, the evoked responses should be equivalent for ASF and CLF. This is not the case and the same observation holds true between the CSF and ALF shape. The dynamics of both the ΔFR and R-SA differed between the different shapes, indicating that both the position and the order of the phases inside the pulse are important.

A recent set of experiments by Guérit and colleagues (2018) showed an “order effect” on loudness perception of paired pulses with the use of different asymmetrical pulse shapes at short inter-pulse interval (below $200\mu s$). They replicated the findings of Spitzer & Hughes (2017) and Todd & Landsberger (2018) but claimed that increasing

the inter-phase gap (up to 600 μ s) between the short-high amplitude phase and the long-low amplitude phase increased the order effect and therefore, was not the result of phase interaction. They also showed that order effect disappeared at short inter-pulse interval if the long-low amplitude phases were removed. Here, observations of different cortical activation profiles when changing the asymmetry ratio and polarity scheme clearly suggest an effect within the pulse itself. For example in the ASF and CLF conditions, the cathodic phase is reduced but does not have the same location within the pulse (first in CLF but second in ASF) and led, respectively, to a higher percentage of expansion (EX) of cortical activation with the ASF shape and a higher percentage of focalization (FO) with the CLF shape. To summarize, when using asymmetrical pulses, the polarity of the first phase, and the order of the phases, have consequences on the cortical spatial activation.

The present study reports physiological consequences of the use of ramped pulse shapes in A1. On average, this pulse shape clearly reduced the spatial cortical activation as shown by the smallest R-SA of all conditions. It also promoted the highest proportion of FO profile of spatial activation (87%) making this shape more efficient than the asymmetrical pulse shape in reducing spatial cortical activation. This echoes recent results obtained on eABR by Navntoft and colleagues (2020) when several ramped pulse shapes were tested. Their two main observations were (i) that the pulse shape equivalent to our double ramped pulse needed higher pulse amplitude to reach the eABR amplitudes similar to those evoked by square pulses and (ii) that ramped shapes are more charge-efficient. Replicating their results at the level of the cortex would help further characterize the benefits of this shape. In the present study, only anodic-first ramped pulses have been tested, but the observed differences between half-ramped and double-ramped anodic-first pulses hint at order effects similar to those observed with

asymmetrical pulses. Nevertheless, the ramped pulse shape also seems to be a promising alternative to reduce the spatial activation.

4.2. Potential explanations for the occurrence of different cortical activation profiles.

The observation of different profiles of spatial activation brings new insights on the influence of pulse shape on the electrically evoked responses through a CI. An EX profile means that the reduction of the amplitude of a phase (as the ratio of asymmetry increased) allowed an increase in FR and in SA. This indicates that within the asymmetric pulse shape, either the attenuation in amplitude of a given phase increased the efficiency of the other phase, or increasing the duration of one phase increased its efficiency. A straightforward explanation to account for the EX profile is a reduction of the interactions between the pulse phases that leads to increase the efficiency of the remaining short-high amplitude phase. Such a reduction of interaction was already observed when the inter-phase gap is very long and led to a decrease in threshold (Carlyon et al. 2005).

The local FO profile, which represents 15-25% of the spatial cortical activation among all conditions (see Table 1), corresponds to reduced spatial activation for specific ranges of asymmetry. The existence of these local FO patterns suggests that the interactions between the different pulse phases are not necessarily linear, and that these non-linearities are more prominent in some subjects than in others. This also points toward the idea that each phase does not have equal contribution to the interactions. More precisely, it can be considered that when the interactions between pulse phases are at their highest, the cortical evoked responses are at their lowest both in terms of firing rate and spatial activation. Note also that inside this category, cortical responses

remained always significant (i.e., 6 SD above spontaneous rate) so the interactions occurring between the pulse phases never rendered the pulse ineffective.

Focalization profiles (FO) are characterized by a reduction of both firing rate and spatial activation as the ratio of asymmetry increased. The most parsimonious explanation for FO profiles of spatial activation is a reduction in the number of SGN recruited, which can occur either at the level of the peripheral processes or at the level of the soma. However, it can also come from a phenomenon called “cathodal block” (Frijns et al. 1996) at high level of stimulation. Macherey et al. (2017) highlighted it in CI users through psychoacoustics. Here, it might be encountered as an “anodal block” due to the guinea pig model. If such blocking is responsible for the FO profiles, then anodic-first pulses should be either (a) associated with a majority of FO profiles when the cathodic phase is reduced due to the anodal block predominance, or (b) associated with a majority of EX profiles when the anodic phase is reduced due to the anodal block being lifted and resulted in more action potentials. In fact, the ASF pulse shape induced more EX profiles, whereas the ALF pulse shape did not promote more EX profiles of spatial activation. With the ramped pulse shape, the slope of the first anodic phase of the pulse is reduced and should evoke primarily EX profiles. On the contrary, the ramped pulse shape is the most efficient to induce FO activation profiles. In conclusion, the hypothesis of an “anodal block” seems inappropriate to explain the spatial activation decreases in the guinea pig primary auditory cortex.

4.3. Clinical implications.

The present study reports effects on cortical spatial activation obtained one to five hours after cochlear implant insertion. Several studies have already demonstrated the relative instability of eCAP measurement the first week after implantation (Schvartz-Leizac et al.

2019, Pfingst et al. 2015). Thus, it seems necessary to perform chronic experiments to determine if our results can also be observed a few weeks or months after CI insertion. Last, a quite important question is whether the effects observed here on spatial cortical activation are also observed with animals presenting partial degeneration of the eighth nerve fibers. In this regard, our animal model is relevant to study of the consequence of CI stimulation on higher levels of the auditory system (Middlebrooks 2004) and to propose better paradigms of stimulation to test in CI users. In fact, the observation of potentially stronger reduction at intermediate ratios of asymmetry on an animal-to-animal basis also echoes recent findings about personalized fitting. Several studies have already shown that a certain degree of personalization over different aspects of the electrical stimulation can be beneficial. Two studies (Goehring et al. 2019; Jahn & Arenberg 2019) have proposed an electrode selection method based on the polarity effect to improve speech perception and the spectro-temporal resolution. These procedures remain difficult to implement in clinical settings, but alternative pulse shapes might be good candidates to further improve personalization (or fitting). Our study suggests that modification of the pulse shape (without any change on the electrode map) can benefit CI users with low most comfortable loudness by promoting more focal activation sites at high levels of stimulation. Coupled with the potential advantages of the ramped pulse shape, one can potentially expect to improve CI frequency selectivity.

References

- Adenis V, Gourévitch B, Mamelie E, Recugnat M, Stahl P, Gnansia D, Nguyen Y, Edeline JM (2018) ECAP growth function to increasing pulse amplitude or pulse duration demonstrates large inter-animal variability that is reflected in auditory cortex of the guinea pig. *PLoS One* 13(8):e0201771. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201771>
- Arenberg JG, Parkinson WS, Litvak L, Chen C, Kreft HA, Oxenham AJ (2018) A Dynamically Focusing Cochlear Implant Strategy Can Improve Vowel Identification in Noise. *Ear Hear.* 39(6):1136-1145. <https://doi.org/10.1097/AUD.0000000000000566>
- Arnoldner C, Riss D, Kaider A, Mair A, Wagenblast J, Baumgartner WD, Gstöttner W, Hamzavi JS (2008) The intensity-pitch relation revisited: monopolar versus bipolar cochlear stimulation. *Laryngoscope.* 118(9):1630-6. <https://doi.org/10.1097/MLG.0b013e3181799715>
- Aushana Y, Souffi S, Edeline JM, Lorenzi C, Huetz C (2018) Robust Neuronal Discrimination in Primary Auditory Cortex Despite Degradations of Spectro-temporal Acoustic Details: Comparison Between Guinea Pigs with Normal Hearing and Mild Age-Related Hearing Loss. *J Assoc Res Otolaryngol.* 19(2):163-180. <https://doi.org/10.1007/s10162-017-0649-1>
- Bahmer A, Baumann U (2016) The Underlying Mechanism of Preventing Facial Nerve Stimulation by Triphasic Pulse Stimulation in Cochlear Implant Users Assessed With Objective Measure. *Otol Neurotol.* 37(9):1231-7. <https://doi.org/10.1097/MAO.0000000000001156>
- Ballesteros J, Recugnat M, Laudanski J, Smith KE, Jagger DJ, Gnansia D, McAlpine D (2015) Reducing Current Spread by Use of a Novel Pulse Shape for Electrical Stimulation of the Auditory Nerve. *Trends Hear.* 30;19. <https://doi.org/10.1177/2331216515619763>
- Bierer JA, Middlebrooks JC (2002) Auditory cortical images of cochlear-implant stimuli: dependence on electrode configuration. *J Neurophysiol.* 87(1):478-92. <https://doi.org/10.1152/jn.00212.2001>
- Bierer JA (2010) Probing the electrode-neuron interface with focused cochlear implant stimulation. *Trends Amplif.* 14(2):84-95. <https://doi.org/10.1177/1084713810375249>
- Bierer JA, Bierer SM, Middlebrooks JC (2010) Partial tripolar cochlear implant stimulation: Spread of excitation and forward masking in the inferior colliculus. *Hear Res.* 270(1-2):134-42. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2010.08.006>
- Bierer JA, Faulkner KF, Tremblay KL (2011) Identifying cochlear implant channels with poor electrode-neuron interfaces: electrically evoked auditory brain stem responses measured with the partial tripolar configuration. *Ear Hear.* 32(4):436-44. <https://doi.org/10.1097/AUD.0b013e3181ff33ab>
- Bierer JA, Litvak L (2016) Reducing Channel Interaction Through Cochlear Implant Programming May Improve Speech Perception: Current Focusing and Channel Deactivation. *Trends Hear.* 17; 20. <https://doi.org/10.1177/2331216516653389>
- Bingabr MG, Espinoza-Varas B, Sigdel S (2014) Measurements of monopolar and bipolar current spreads using forward-masking with a fixed probe. *Cochlear Implants Int.* 15(3):166-72. <https://doi.org/10.1179/1754762814Y.0000000065>
- Carlyon RP, van Wieringen A, Deeks JM, Long CJ, Lyzenga J, Wouters J (2005) Effect of inter-phase gap on the sensitivity of cochlear implant users to electrical stimulation. *Hear Res.* 205(1-2):210-24. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2005.03.021>

Carlyon RP, Deeks JM, McKay CM (2015) Effect of Pulse Rate and Polarity on the Sensitivity of Auditory Brainstem and Cochlear Implant Users to Electrical Stimulation. *J Assoc Res Otolaryngol.* 16(5):653-68. <https://doi.org/10.1007/s10162-015-0530-z>

Carlyon RP, Cosentino S, Deeks JM, Parkinson W, Arenberg JG (2018) Effect of Stimulus Polarity on Detection Thresholds in Cochlear Implant Users: Relationships with Average Threshold, Gap Detection, and Rate Discrimination. *J Assoc Res Otolaryngol.* 19(5):559-567. <https://doi.org/10.1007/s10162-018-0677-5>

Chatterjee M, Shannon RV (1998) Forward masked excitation patterns in multielectrode electrical stimulation. *J Acoust Soc Am.* 103(5 Pt 1):2565-72. <https://doi.org/10.1121/1.422777>

Chua TE, Bachman M, Zeng FG (2011) Intensity coding in electric hearing: effects of electrode configurations and stimulation waveforms. *Ear Hear.* 32(6):679-89. <https://doi.org/10.1097/AUD.0b013e31821a47df>

Cohen LT, Busby PA, Whitford LA, Clark GM (1996) Cochlear implant place psychophysics 1. Pitch estimation with deeply inserted electrodes. *Audiol Neurootol.* 1(5):265-77. <https://doi.org/10.1159/000259210>

Cohen LT, Saunders E, Clark GM (2001) Psychophysics of a prototype peri-modiolar cochlear implant electrode array. *Hear Res.* 155(1-2):63-81. [https://doi.org/10.1016/s0378-5955\(01\)00248-9](https://doi.org/10.1016/s0378-5955(01)00248-9)

Cohen LT, Richardson LM, Saunders E, Cowan RS (2003) Spatial spread of neural excitation in cochlear implant recipients: comparison of improved ECAP method and psychophysical forward masking. *Hear Res.* 179(1-2):72-87. [https://doi.org/10.1016/s0378-5955\(03\)00096-0](https://doi.org/10.1016/s0378-5955(03)00096-0)

DeVries L, Scheperle R, Bierer JA (2016) Assessing the Electrode-Neuron Interface with the Electrically Evoked Compound Action Potential, Electrode Position, and Behavioral Thresholds. *J Assoc Res Otolaryngol.* 17(3):237-52. <https://doi.org/10.1007/s10162-016-0557-9>

Edeline JM, Pham P, Weinberger NM (1993) Rapid development of learning-induced receptive field plasticity in the auditory cortex. *Behav Neurosci.* 107(4):539-51. <https://doi.org/10.1037//0735-7044.107.4.539>

Edeline J-M (1999). Learning-induced physiological plasticity in the thalamo-cortical sensory system: A critical evaluation of receptive field plasticity and maps changes and their potential mechanisms. *Progress in Neurobiology*, 57, 165-224

Edeline J-M (2003). The thalamo-cortical auditory receptive fields: Regulation by the states of vigilance, learning and the neuromodulatory systems. *Experimental Brain Research*, 153, 554-572.

Edeline JM, Dutrieux G, Manunta Y, Hennevin E (2001) Diversity of receptive field changes in auditory cortex during natural sleep. *Eur J Neurosci.* 14(11):1865-80. <https://doi.org/10.1046/j.0953-816x.2001.01821.x>

Eisen MD, Franck KH (2005) Electrode interaction in pediatric cochlear implant subjects. *J Assoc Res Otolaryngol.* 6(2):160-70. <https://doi.org/10.1007/s10162-005-5057-2>

Frijns JH, de Snoo SL, ten Kate JH (1996) Spatial selectivity in a rotationally symmetric model of the electrically stimulated cochlea. *Hear Res.* 95(1-2):33-48. [https://doi.org/10.1016/0378-5955\(96\)00004-4](https://doi.org/10.1016/0378-5955(96)00004-4)

- Frijns JH, Briaire JJ, de Laat JA, Grote JJ (2002) Initial evaluation of the Clarion CII cochlear implant: speech perception and neural response imaging. *Ear Hear.* 23(3):184-97. <https://doi.org/10.1097/00003446-200206000-00003>
- Gaucher Q, Edeline JM, Gourévitch B (2012) How different are the local field potentials and spiking activities? Insights from multi-electrodes arrays. *J Physiol Paris.* 106(3-4):93-103. <https://doi.org/10.1016/j.jphysparis.2011.09.006>
- Gaucher Q, Huetz C, Gourévitch B, Edeline JM (2013) Cortical inhibition reduces information redundancy at presentation of communication sounds in the primary auditory cortex. *J Neurosci.* 26;33(26):10713-28. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0079-13.2013>
- Goehring T, Archer-Boyd A, Deeks JM, Arenberg JG, Carlyon RP (2019) A Site-Selection Strategy Based on Polarity Sensitivity for Cochlear Implants: Effects on Spectro-Temporal Resolution and Speech Perception. *J Assoc Res Otolaryngol.* 20(4):431-448. <https://doi.org/10.1007/s10162-019-00724-4>
- Goldwyn JH, Bierer SM, Bierer JA (2010) Modeling the electrode-neuron interface of cochlear implants: effects of neural survival, electrode placement, and the partial tripolar configuration. *Hear Res.* 1;268(1-2):93-104. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2010.05.005>
- Gourévitch B, Doisy T, Avillac M, Edeline JM (2009) Follow-up of latency and threshold shifts of auditory brainstem responses after single and interrupted acoustic trauma in guinea pig. *Brain Res.* 1304:66-79. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2009.09.041>
- Gourévitch B, Edeline JM (2011) Age-related changes in the guinea pig auditory cortex: relationship with brainstem changes and comparison with tone-induced hearing loss. *Eur J Neurosci.* 34(12):1953-65. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2011.07905.x>
- Guérit F, Marozeau J, Deeks JM, Epp B, Carlyon RP (2018) Effects of the relative timing of opposite-polarity pulses on loudness for cochlear implant listeners. *J Acoust Soc Am.* 144(5):2751. <https://doi.org/10.1121/1.5070150>
- Hughes ML, Stille LJ (2008) Psychophysical versus physiological spatial forward masking and the relation to speech perception in cochlear implants. *Ear Hear.* 29(3):435-52. <https://doi.org/10.1097/AUD.0b013e31816a0d3d>
- Hughes ML, Stille LJ (2010) Effect of stimulus and recording parameters on spatial spread of excitation and masking patterns obtained with the electrically evoked compound action potential in cochlear implants. *Ear Hear.* 31(5): 679-92. <https://doi.org/10.1097/AUD.0b013e3181e1d19e>
- Hughes ML, Goehring JL, Baudhuin JL (2017) Effects of Stimulus Polarity and Artifact Reduction Method on the Electrically Evoked Compound Action Potential. *Ear Hear.* 38(3):332-343. <https://doi.org/10.1097/AUD.0000000000000392>
- Hughes ML, Choi S, Glickman E (2018) What can stimulus polarity and interphase gap tell us about auditory nerve function in cochlear-implant recipients? *Hear Res.* 359:50-63. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2017.12.015>
- Jahn KN, Arenberg JG (2019) Evaluating Psychophysical Polarity Sensitivity as an Indirect Estimate of Neural Status in Cochlear Implant Listeners. *J Assoc Res Otolaryngol.* 20(4):415-430. <https://doi.org/10.1007/s10162-019-00718-2>
- Javel E, Shepherd RK (2000) Electrical stimulation of the auditory nerve. III. Response initiation sites and temporal fine structure. *Hear Res.* 140(1-2):45-76. [https://doi.org/10.1016/s0378-5955\(99\)00186-0](https://doi.org/10.1016/s0378-5955(99)00186-0)

Lim HH, Tong YC, Clark GM (1989) Forward masking patterns produced by intracochlear electrical stimulation of one and two electrode pairs in the human cochlea. *J Acoust Soc Am.* 86(3):971-80. <https://doi.org/10.1121/1.398732>

Macherey O, van Wieringen A, Carlyon RP, Deeks JM, Wouters J (2006) Asymmetric pulses in cochlear implants: effects of pulse shape, polarity, and rate. *J Assoc Res Otolaryngol.* 7(3):253-66. <https://doi.org/10.1007/s10162-006-0040-0>

Macherey O, Carlyon RP, van Wieringen A, Deeks JM, Wouters J (2008) Higher sensitivity of human auditory nerve fibers to positive electrical currents. *J Assoc Res Otolaryngol.* 9(2):241-51. <https://doi.org/10.1007/s10162-008-0112-4>

Macherey O, Carlyon RP, Chatron J, Roman S (2017) Effect of Pulse Polarity on Thresholds and on Non-monotonic Loudness Growth in Cochlear Implant Users. *J Assoc Res Otolaryngol.* 18(3):513-527. <https://doi.org/10.1007/s10162-016-0614-4>

Manunta Y, Edeline JM (1999) Effects of noradrenaline on frequency tuning of auditory cortex neurons during wakefulness and slow-wave sleep. *Eur J Neurosci.* 11(6):2134-50. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.1999.00633.x>

McKay CM, O'Brien A, James CJ (1999) Effect of current level on electrode discrimination in electrical stimulation. *Hear Res.* 136(1-2):159-64. [https://doi.org/10.1016/s0378-5955\(99\)00121-5](https://doi.org/10.1016/s0378-5955(99)00121-5)

McKay CM, Chandan K, Akhoun I, Siciliano C, Kluk K (2013) Can ECAP measures be used for totally objective programming of cochlear implants? *J Assoc Res Otolaryngol.* 14(6):879-90. <https://doi.org/10.1007/s10162-013-0417-9>

Mesnildrey Q, Venail F, Carlyon RP, Macherey O (2020) Polarity Sensitivity as a Potential Correlate of Neural Degeneration in Cochlear Implant Users. *J Assoc Res Otolaryngol.* <https://doi.org/10.1007/s10162-020-00742-7>

Middlebrooks JC (2004) Effects of cochlear-implant pulse rate and inter-channel timing on channel interactions and thresholds. *J Acoust Soc Am.* 116(1):452-68. <https://doi.org/10.1121/1.1760795>

Middlebrooks JC (2008) Cochlear-implant high pulse rate and narrow electrode configuration impair transmission of temporal information to the auditory cortex. *J Neurophysiol.* 100(1):92-107. <https://doi.org/10.1152/jn.01114.2007>

Miller CA, Abbas PJ, Rubinstein JT, Robinson BK, Matsuoka AJ, Woodworth G (1998) Electrically evoked compound action potentials of guinea pig and cat: responses to monopolar, monophasic stimulation. *Hear Res.* 119(1-2):142-54. [https://doi.org/10.1016/s0378-5955\(98\)00046-x](https://doi.org/10.1016/s0378-5955(98)00046-x)

Miller CA, Abbas PJ, Robinson BK, Rubinstein JT, Matsuoka AJ (1999) Electrically evoked single-fiber action potentials from cat: responses to monopolar, monophasic stimulation. *Hear Res.* 130(1-2):197-218. [https://doi.org/10.1016/s0378-5955\(99\)00012-x](https://doi.org/10.1016/s0378-5955(99)00012-x)

Miller CA, Robinson BK, Rubinstein JT, Abbas PJ, Runge-Samuelson CL (2001) Auditory nerve responses to monophasic and biphasic electric stimuli. *Hear Res.* 151(1-2):79-94. [https://doi.org/10.1016/s0300-2977\(00\)00082-6](https://doi.org/10.1016/s0300-2977(00)00082-6)

Miller CA, Abbas PJ, Hay-McCutcheon MJ, Robinson BK, Nourski KV, Jeng FC (2004) Intracochlear and extracochlear ECAPs suggest antidromic action potentials. *Hear Res.* 198(1-2):75-86. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2004.07.005>

- Navntoft CA, Marozeau J, Barkat TR (2020) Ramped pulse shapes are more efficient for cochlear implant stimulation in an animal model. *Sci Rep.* 24;10(1):3288. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-60181-5>
- Nguyen Y, Miroir M, Kazmitcheff G, Sutter J, Bensidhoum M, Ferrary E, Sterkers O, Bozorg Grayeli A. (2012) Cochlear implant insertion forces in microdissected human cochlea to evaluate a prototype array. *Audiol Neurootol.*;17(5):290-8.
- Ocelli F, Suied C, Pressnitzer D, Edeline JM, Gourévitch B (2016) A Neural Substrate for Rapid Timbre Recognition? Neural and Behavioral Discrimination of Very Brief Acoustic Vowels. *Cereb Cortex.* 26(6):2483-2496. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhv071>
- Pfingst BE, Hughes AP, Colesa DJ, Watts MM, Strahl SB, Raphael Y (2015) Insertion trauma and recovery of function after cochlear implantation: Evidence from objective functional measures. *Hear Res.* 330(Pt A):98-105. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2015.07.010>
- Rattay F, Lutter P, Felix H (2001) A model of the electrically excited human cochlear neuron. I. Contribution of neural substructures to the generation and propagation of spikes. *Hear Res.* 153(1-2):43-63. [https://doi.org/10.1016/s0378-5955\(00\)00256-2](https://doi.org/10.1016/s0378-5955(00)00256-2)
- Rattay F, Leao RN, Felix H (2001) A model of the electrically excited human cochlear neuron. II. Influence of the three-dimensional cochlear structure on neural excitability. *Hear Res.* 153(1-2):64-79. [https://doi.org/10.1016/s0378-5955\(00\)00257-4](https://doi.org/10.1016/s0378-5955(00)00257-4)
- Recanzone GH, Schreiner CE, Merzenich MM. (1993) Plasticity in the frequency representation of primary auditory cortex following discrimination training in adult owl monkeys. *J Neurosci.* 13(1):87-103.
- Resnick JM, O'Brien GE, Rubinstein JT (2018) Simulated auditory nerve axon demyelination alters sensitivity and response timing to extracellular stimulation. *Hear Res.* 361:121-137. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2018.01.014>
- Rutkowski RG, Weinberger NM. (2005) Encoding of learned importance of sound by magnitude of representational area in primary auditory cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A.*;102(38):13664-9.
- Schwartz-Leyzac KC, Zwolan TA, Pfingst BE (2017) Effects of electrode deactivation on speech recognition in multichannel cochlear implant recipients. *Cochlear Implants Int.* 18(6):324-334. <https://doi.org/10.1080/14670100.2017.1359457>
- Schwartz-Leyzac KC, Colesa DJ, Buswinka CJ, Swiderski DL, Raphael Y, Pfingst BE (2019) Changes over time in the electrically evoked compound action potential (ECAP) interphase gap (IPG) effect following cochlear implantation in Guinea pigs. *Hear Res.* 383:107809. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2019.107809>
- Seyyedi M, Eddington DK, Nadol JB Jr (2013) Effect of monopolar and bipolar electric stimulation on survival and size of human spiral ganglion cells as studied by postmortem histopathology. *Hear Res.* 302:9-16. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2013.04.007>
- Shannon RV (1983) Multichannel electrical stimulation of the auditory nerve in man. II. Channel interaction. *Hear Res.* 12(1):1-16. [https://doi.org/10.1016/0378-5955\(83\)90115-6](https://doi.org/10.1016/0378-5955(83)90115-6)
- Souffi S, Lorenzi C, Huetz C, Edeline JM (2020) Noise-sensitive but more precise subcortical representations co-exist with robust cortical encoding of natural vocalizations. *J. Neuroscience.* 40, 5228-5246. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.2731-19.2020>

Souffi S, Lorenzi C, Huetz C & Edeline JM (2021) Robustness to noise in the auditory system: A distributed and predictable property. *eNeuro*. Mar 18; 8(2):ENEURO.0043-21.2021. <https://doi.org/10.1523/eneuro.0043-21.2021>

Spitzer ER, Hughes ML (2017) Effect of Stimulus Polarity on Physiological Spread of Excitation in Cochlear Implants. *J Am Acad Audiol*. 28(9):786-798. <https://doi.org/10.3766/jaaa.16144>

Spitzer ER, Choi S, Hughes ML (2019) The Effect of Stimulus Polarity on the Relation Between Pitch Ranking and ECAP Spread of Excitation in Cochlear Implant Users. *J Assoc Res Otolaryngol*. 20(3):279-290. <https://doi.org/10.1007/s10162-018-00712-0>

Srinivasan AG, Padilla M, Shannon RV, Landsberger DM (2014) Improving speech perception in noise with current focusing in cochlear implant users. *Hear Res*. 299:29-36. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2013.02.004>

Todd AE, Landsberger DM (2018) The effect of polarity order and electrode-activation order on loudness in cochlear implant users. *J Acoust Soc Am*. 144(2):EL112. <https://doi.org/10.1121/1.5049701>

Tong YC, Clark GM (1986) Loudness summation, masking, and temporal interaction for sensations produced by electric stimulation of two sites in the human cochlea. *J Acoust Soc Am*. 79(6):1958-66. <https://doi.org/10.1121/1.393203>

Undurraga JA, van Wieringen A, Carlyon RP, Macherey O, Wouters J (2010) Polarity effects on neural responses of the electrically stimulated auditory nerve at different cochlear sites. *Hear Res*. 1;269(1-2):146-61. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2010.06.017>

Undurraga JA, Carlyon RP, Wouters J, van Wieringen A (2013) The polarity sensitivity of the electrically stimulated human auditory nerve measured at the level of the brainstem. *J Assoc Res Otolaryngol*. 14(3):359-77. <https://doi.org/10.1007/s10162-013-0377-0>

van den Honert C, Stypulkowski PH (1987) Single fiber mapping of spatial excitation patterns in the electrically stimulated auditory nerve. *Hear Res*.29:195-206. [https://doi.org/10.1016/0378-5955\(87\)90167-5](https://doi.org/10.1016/0378-5955(87)90167-5)

van Wieringen A, Carlyon RP, Laneau J, Wouters J (2005) Effects of waveform shape on human sensitivity to electrical stimulation of the inner ear. *Hear Res*. 200(1-2):73-86. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2004.08.006>

van Wieringen A, Macherey O, Carlyon RP, Deeks JM, Wouters J (2008) Alternative pulse shapes in electrical hearing. *Hear Res*. 242(1-2):154-63. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2008.03.005>

Wallace MN, Palmer AR. (2008) Laminar differences in the response properties of cells in the primary auditory cortex. *Exp Brain Res*.; 184(2):179-91. doi: 10.1007/s00221-007-1092-z.

Wallace MN, Rutkowski RG, Palmer AR (2000) Identification and localisation of auditory areas in guinea pig cortex. *Exp Brain Res*. 132(4):445-56. <https://doi.org/10.1007/s002210000362>

Wallace MN, Shackleton TM, Palmer AR (2002) Phase-locked responses to pure tones in the primary auditory cortex. *Hear Res*. 172(1-2): 160-171. doi:10.1016/s0378-5955(02)00580-4

Zhou N, Pflugst BE (2014) Effects of site-specific level adjustments on speech recognition with cochlear implants. *Ear Hear*. 35(1):30-40. <https://doi.org/10.1097/AUD.0b013e31829d15cc>

Zhu Z, Tang Q, Zeng FG, Guan T, Ye D (2012) Cochlear-implant spatial selectivity with monopolar, bipolar and tripolar stimulation. *Hear Res*. 283(1-2):45-58. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2011.11.005>

Figure Legends

Figure 1. Schematic diagrams representing the different pulses configurations and the quantifications used in our study.

- A. Schematic comparison between the shape of the square symmetric pulse with a 1/1 ratio and the most asymmetric pulse shape (1/10) where the amplitude of the second phase was 1/10 of the first (and its duration 10 times longer for keeping the charge balanced).
- B. Schematic comparison between the shape of the square symmetric pulse with a 90° slope and the shallower pulse shape (slope of 57.5°). Note that the amplitude of the second phase was the same as for the 90° slope pulse shape.
- C. Representation of the four pulse configurations used in the present study depending on whether the first phase was short (ASF and CSF) or long (ALF and CLF) and depending whether the first phase was anodic (ASF and ALF) or cathodic (CSF and CLF). ASF: Anodic Short First. CSF: Cathodic Short First. ALF: Anodic Long First. CLF: Cathodic Long First.
- D. Schematic representation of the Firing Rate (FR) quantification performed for each recording when changing the asymmetry ratio. For each recording, the FR (in spikes/sec) was plotted as a function of the asymmetry ratio. The variable named Δ FR was the difference between the FR obtained at the 1/10 ratio minus the FR obtained at the 1/1 ratio. D1. This diagram represents a case of a pronounced decrease in FR when the ratio was 1/10. D2. This diagram represents the opposite case, i.e., a case where the 1/10 ratio increased it compared to the 1/1 ratio. Note that the Δ FR can be either a positive or a negative value.
- E. Schematic representation of the Spatial Activation (SA) performed for each position of the electrode matrix on the cortical map when progressing from a 1/1 to a 1/10 ratio of asymmetry. The cortical locations providing significant responses for each pulse ratio were determined and the spatial activation (in mm) of the significant responses obtained with the 1/1 and the 1/10 ratio. The R-SA is the ratio of the spatial cortical activation (in mm) obtained with the 1/10 ratio divided by the spatial activation (in mm) obtained with a 1/1 ratio of asymmetry. This ratio can be either below 1 (focalization) or above 1 (expansion). E1 This diagram represents the case where the 1/10 ratio reduced the spatial activation. E2 This diagram represents the opposite case, i.e. a case where the 1/10 ratio increased it compared to the 1/1 ratio.

Figure 2. Comparison between the effect generated by the Monopolar (MP) and the Bipolar (BP + 1) stimulation mode at the level of the primary auditory cortex.

- A. Mean (\pm sem) evoked firing rate (FR in spike/sec) obtained at 31.5nC using either MP or BP + 1 stimulation mode for anodic-first (dark bar) and cathodic-first pulse (beige bar). On average, BP + 1 evoked lower FR than MP for both polarity scheme.
- B. Mean (\pm sem) spatial activation (SA in mm) obtained at 31.5nC using either MP or BP + 1 stimulation mode for anodic-first (dark bar) and cathodic-first pulse

(white bar). On average, BP + 1 evoked smaller SA than MP with both polarity scheme.

Figure 3. Group data showing the mean (\pm sem) firing rate evolution for the 10 ratios of asymmetry and the four pulse configurations. The pulse shapes involve either a short (ASF, CSF) or a long (ALF, CLF) first phase and the first phase can be either anodic (ASF, ALF) or cathodic (CSF, CLF).

- A. The raw values of firing rate (FR in spikes/sec) point out that, for three pulse configurations (CSF, ALF and CLF) the asymmetric pulses reduced the FR compared with the symmetric one (1/1 ratio). This is also the case for the ASF configuration but to a much lesser extent. Note that, initially, at the 1/1 ratio, the cathodic-first strategies (CSF and CLF) triggered the highest firing rate, and the anodic-first strategies (ALF and ASF) the lowest one.
- B. Percentages of changes in evoked firing rate relative to the firing rate evoked by the 1/1 ratio. For the ASF pulse shape the reduction in evoked FR culminates until the 1/4 ratio, then the firing rate progressively recovered. The largest decrease in evoked FR was observed for the CLF pulse shape with the 1/6 ratio then the decrease was slightly reduced. Except for the ASF pulse shape, on average the maximal decrease in evoked FR was between 17 to 23% compared to the 1/1 ratio for the asymmetric pulse shapes between the 1/4 and the 1/8 ratio.

Figure 4. Cortical growth functions presented as percentages of changes in evoked firing rate for an injected charge ranging from 3 to 31.5nC with symmetric (1/1) or asymmetric (1/10) pulse shapes

- A. Comparison of the growth functions obtained with symmetric (ratio 1/1, black curve) and asymmetric pulse shapes (ratio 1/10, grey curve) for anodic-first pulse, which is equivalent to the ASF pulse shape used in this study. The injected charge evoking the maximum FR for the 1/1 ratio was used for reference (100%). With both ratios, the growth functions are equivalent in terms of threshold and slope meaning that dynamic ranges are the same.
- B. Comparison of the growth functions obtained with symmetric (ratio 1/1, black curve) and asymmetric pulse shapes (ratio 1/10, white curve) for cathodic-first pulse, which is equivalent to the CSF pulse shape used in this study. The injected charge evoking the maximum FR for the 1/1 ratio was used for reference (100%). The growth functions are equivalent in terms of threshold and saturation level but the curve with the 1/10 ratio was shifted to the left by 3nC. The asymmetric pulse evoked higher firing rate than the symmetric pulse, but the thresholds and the slopes of the growth function were not statistically different meaning that dynamics ranges are equivalent.

Figure 5. Individual examples and group data showing the firing rate decrease (A., C.) and the focalization of spatial activation (B., D.) for the different ratios of asymmetry.

- A. The evoked firing rate (FR) of two cortical sites is plotted as a function of the asymmetry ratio from the 1/1 symmetrical ratio to the 1/10 ratio. For these two examples, the FR decreased whatever the pulse configuration was (data not shown).
- B. Cortical activation obtained for the different ratios of asymmetry from the 1/1 to the 1/10 ratio. The two examples displayed in A correspond to the cortical activation displayed in B. There was a clear reduction in cortical spatial activation when the asymmetry ratio increased (from 0.95 to 0.75 mm with the ASF and from 1.5 to 0.9 with the CSF).
- C. Mean (\pm sem) value of the Δ FR obtained with the 1/10 ratio compared to the 1/1 ratio with the four pulse shapes. The reduction was significantly smaller with the ASF shape than with the three other pulse shapes. On average, the two cathodic-first shapes reduced the firing rate to the same extent.
- D. Mean (\pm sem) value of the R-SA obtained with the 1/10 ratio compared to the 1/1 ratio with the four pulse shapes. The ratio can be either < 1 in case of focalization in map activation or > 1 in case of map enlargement. On average, the changes in cortical spatial activation were around 1 with the ASF pulse, which is not surprising given that this pulse shape reduced the less the FR. It was around 0.9 with the ALF pulse shape, whereas it was around 0.8 with the two cathodic-first pulse shapes (CSF and CLF).

* indicated p values < 0.05

Figure 6. Group data showing the firing rate (FR) evolution for the 5 slope values used for the ramped pulses (from 90° to 57.5°) and for the double ramped pulse shape (noted Db 85°).

- A. The raw values of firing rate (FR in spikes/sec) clearly indicate that the different shapes of ramped pulses significantly reduced the firing rate. Compared with the 90° , the firing rate was already reduced with the 85° and remained so until 57.5° . Note also that the double-ramped shape at 85° further reduced the FR compared with the single 85° ramp shape.
- B. Percentages of changes in evoked firing rate relative to the firing rate evoked by the 90° slope. The percentage of change progressively decreased for all the slope values and it was further decreased with the double-ramped shape at 85° compared with the single ramp at 85° .

* indicated p values < 0.05

Figure 7. Individual examples and group data for the ramped pulse shapes.

- A. The evoked firing rate (FR) of a cortical site is plotted as a function of the angle from the 90° (rectangular pulse) to the 57.5 slope (the shallowest one). For this recording, the shallowest was the slope, the largest was the decrease in FR.
- B. Cortical spatial activation corresponding to the recording displayed in A. There was a clear reduction of the cortical activation when the slope of the ramped pulse was reduced from 90° to 57.5° (from 0.95 to 0.75mm).
- C. Mean (\pm sem) values of the Δ FR obtained with the ramped shapes (noted R) compared to the 90°. The reduction in firing rate obtained with the ramped shape was larger than those observed with the ALF and the CLF shapes.
- D. Mean (\pm sem) values of the R-SA obtained with the ramped shapes compared to the ALF and the CLF shapes. The ratio can be either < 1 in case of focalization of the map activation or > 1 in case of map enlargement. On average, the change in spatial cortical activation was around 0.9 with the ALF pulse shape whereas it was around 0.8 with the CLF pulse shape. It was significantly smaller with the ramped pulses (0.68).

Figure 8. Individual examples illustrating the three profiles of spatial activation (A-C) obtained when changing the ratio of asymmetry.

- A. The focalization category (FO) represented a reduction of the spatial activation at the 1/10 ratio compared with the 1/1 ratio.
- B. The expansion category (EX) represented an enlargement of the spatial activation at the 1/10 ratio compared with the 1/1 ratio.
- C. The Hourglass category (called local FO in the text of the Results) represented a reduction of the spatial activation at a particular ratio of asymmetry compared with the 1/1 ratio, but this reduction was not observed at the 1/10 ratio.

Supplementary Figure 1. Adjusted mean Δ FR and R-SA for group data.

For each tested pulse shape, the Δ FR and the R-SA were re-computed to take into account the Local FO profiles at their optimal ratio. If the minimal FR and SA were observed for an intermediate ratio of asymmetry (e.g. at the 1/4 or 1/5 ratio), the Δ FR and the R-SA indexes were quantified with at this intermediate ratio instead of the 1/10 ratio. The group data (Mean values (\pm sem), black bars) were then compared with the adjusted group data (Mean values (\pm sem), white bars) and no significant difference was observed.

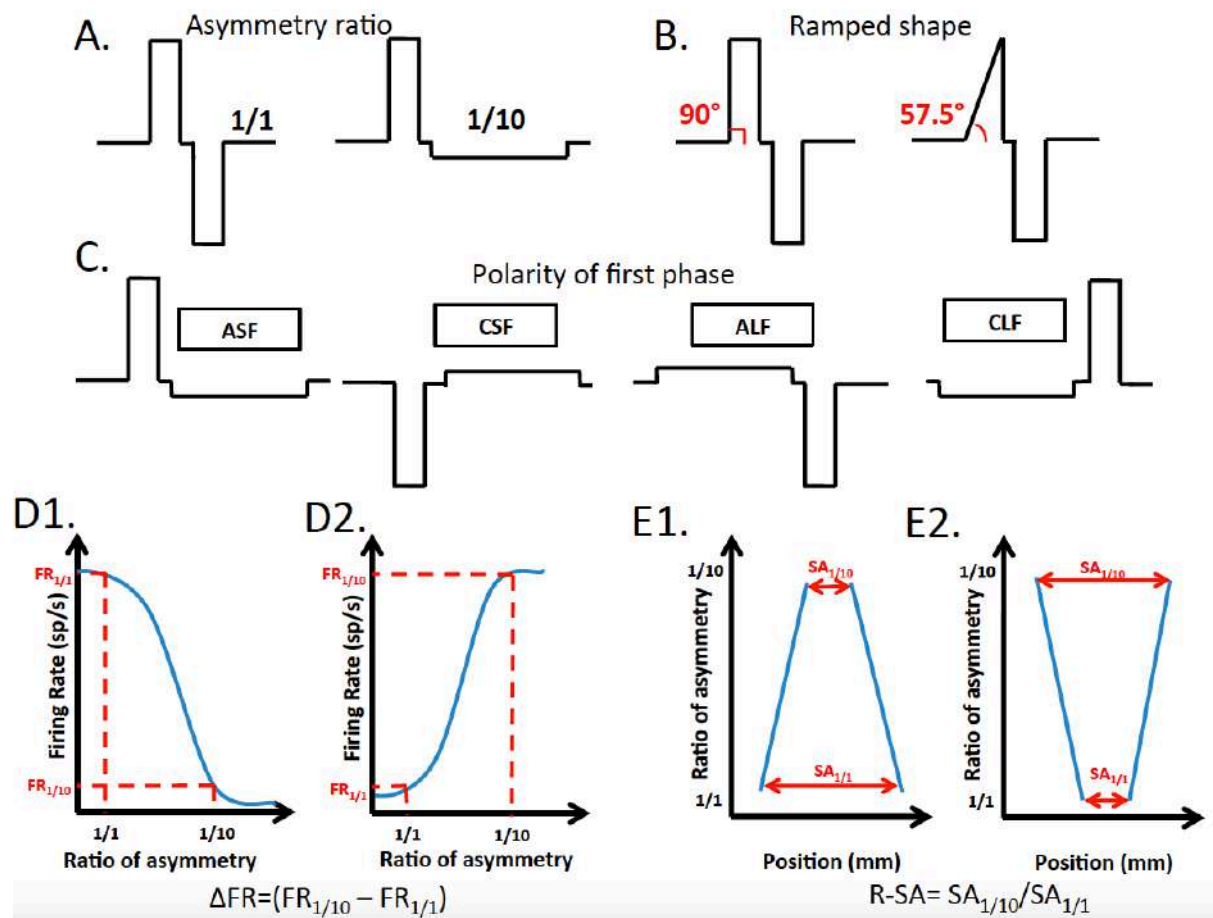


Figure 1

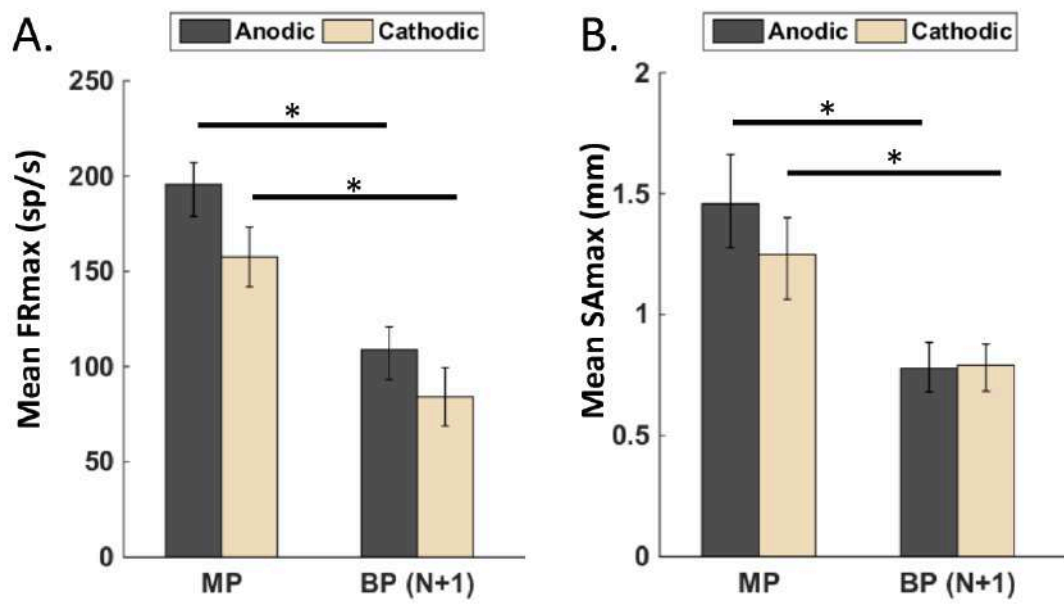


Figure 2

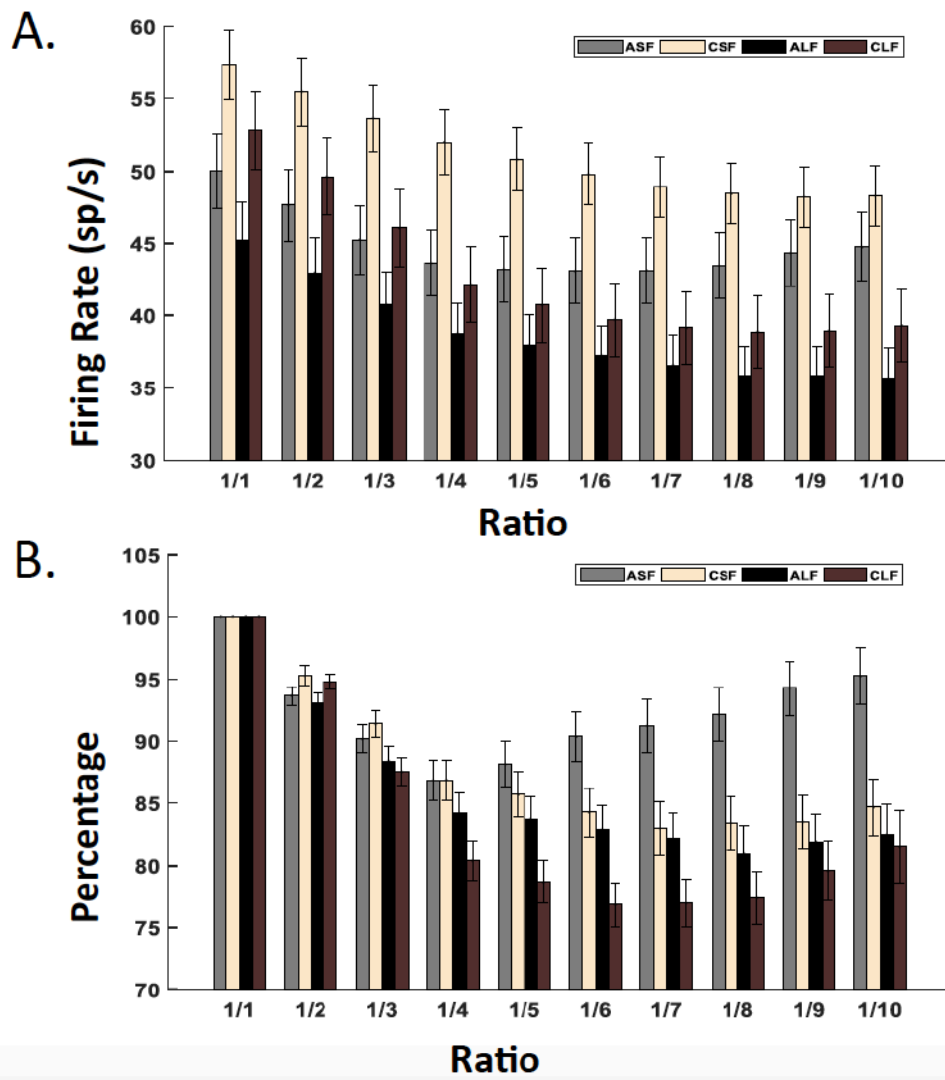


Figure 3

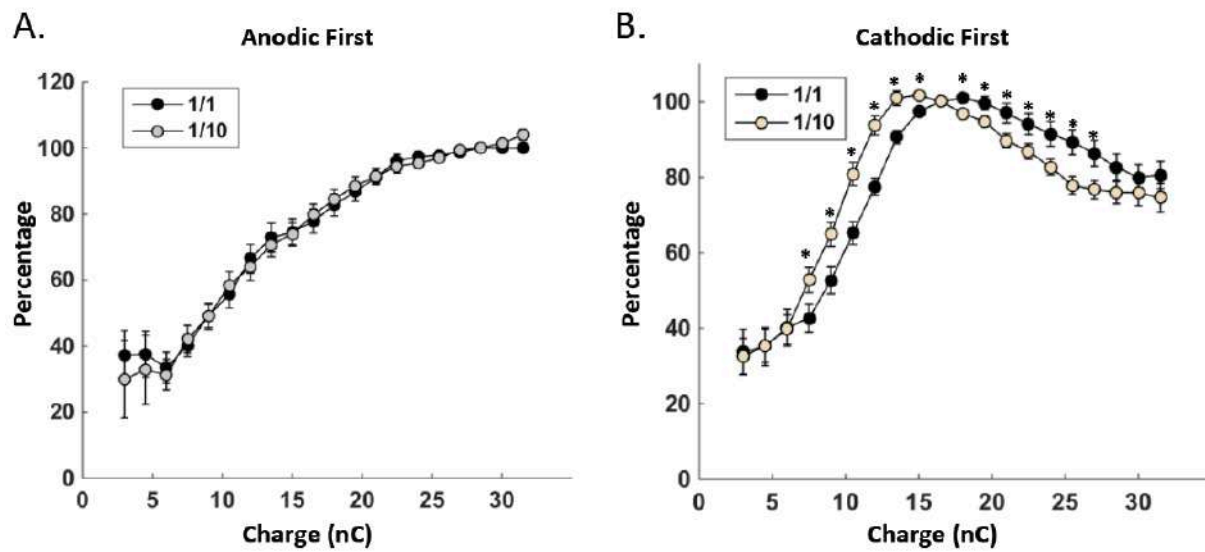


Figure 4

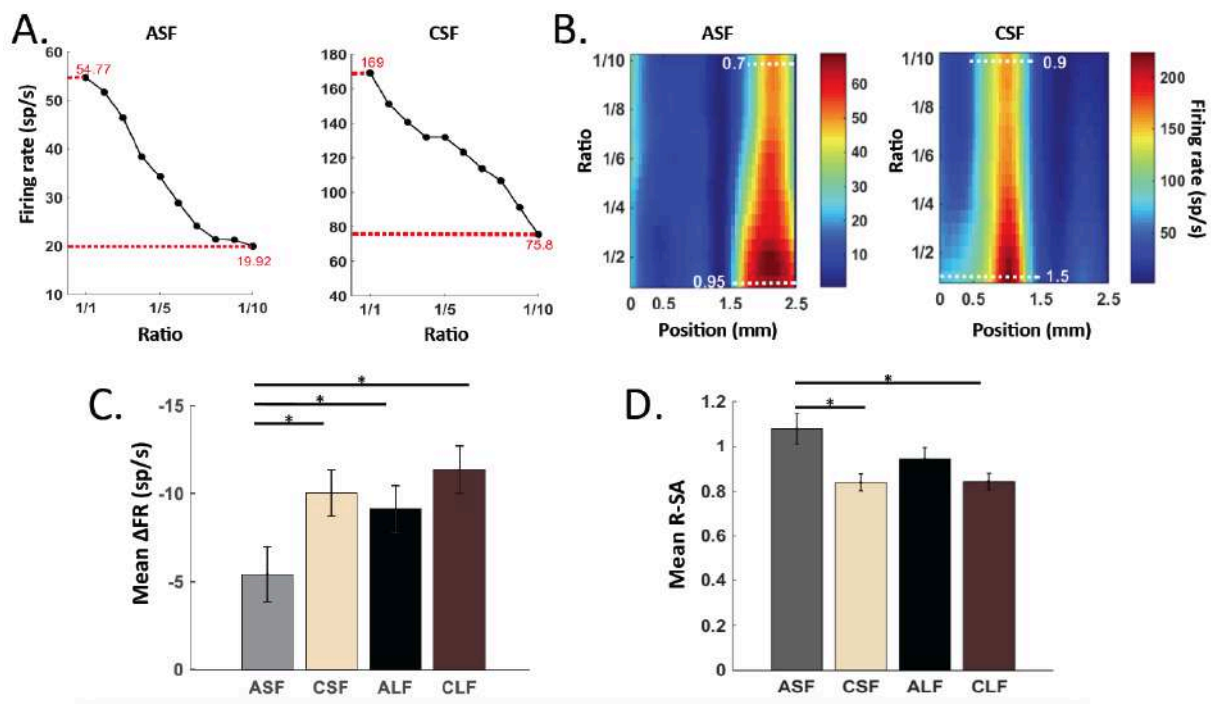


Figure 5

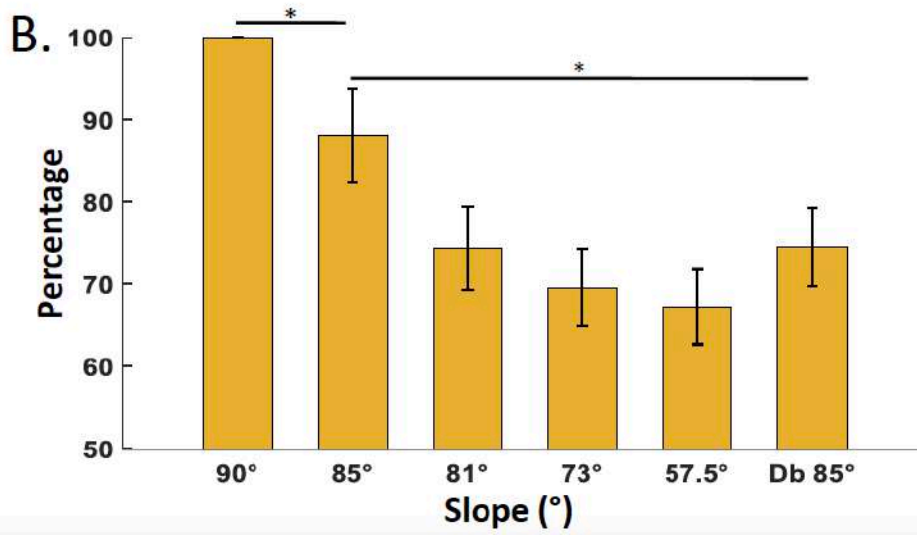
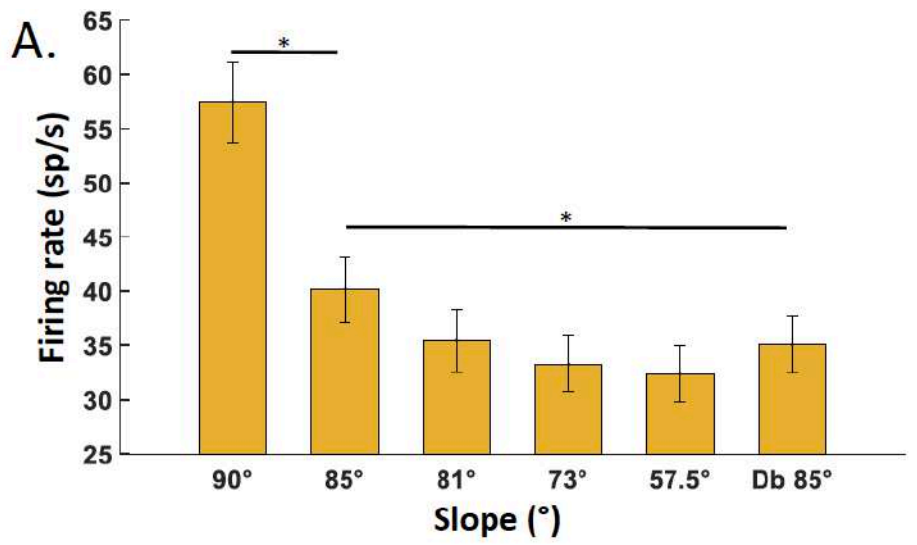


Figure 6

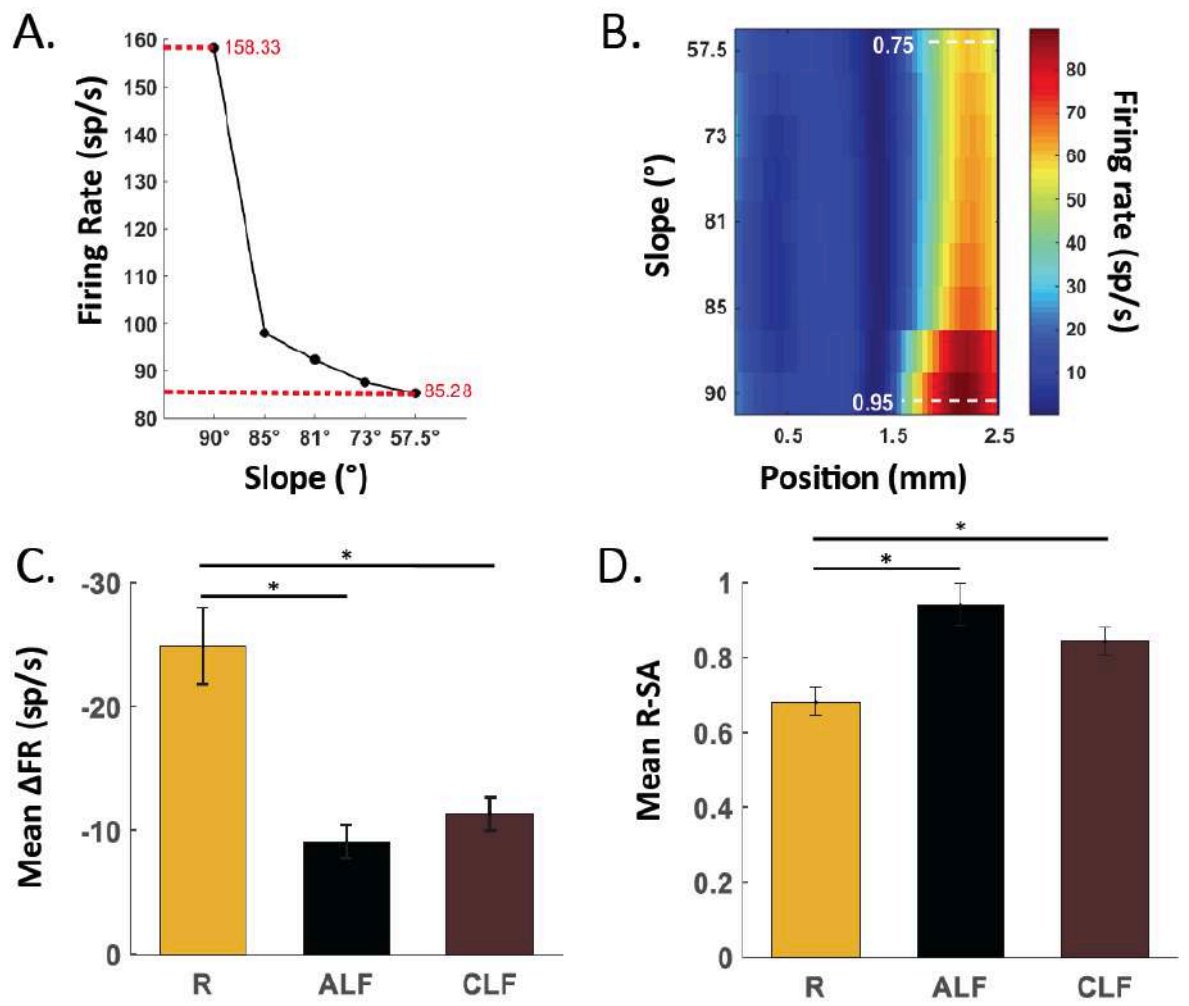


Figure 7

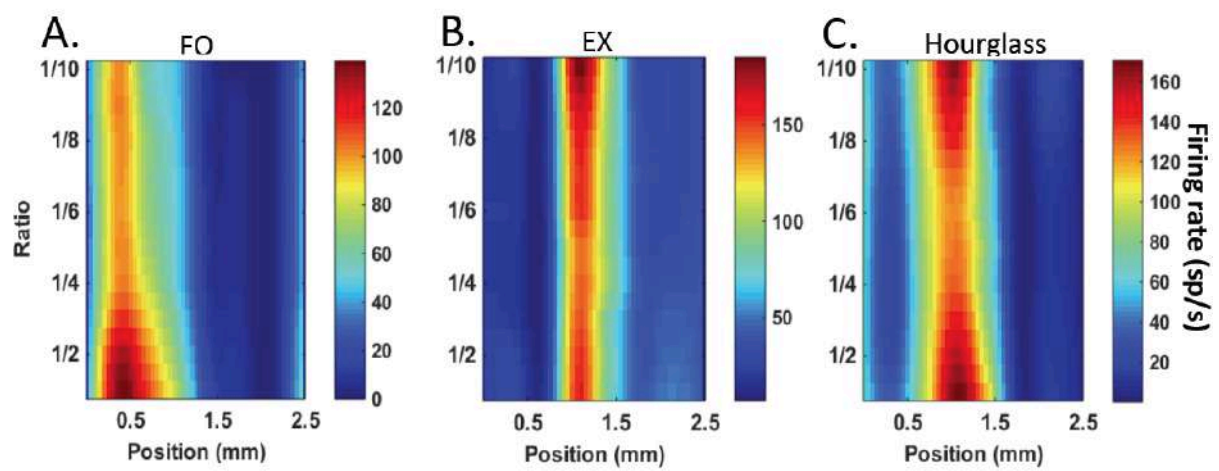
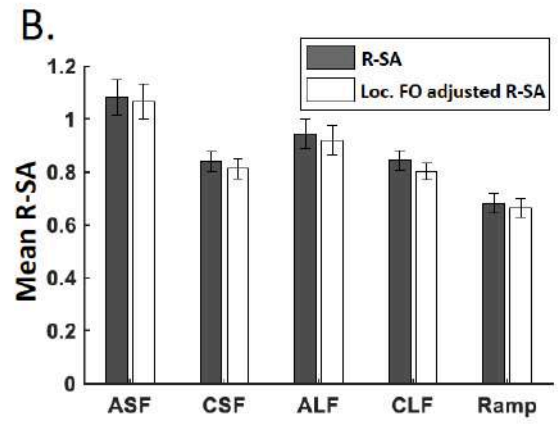
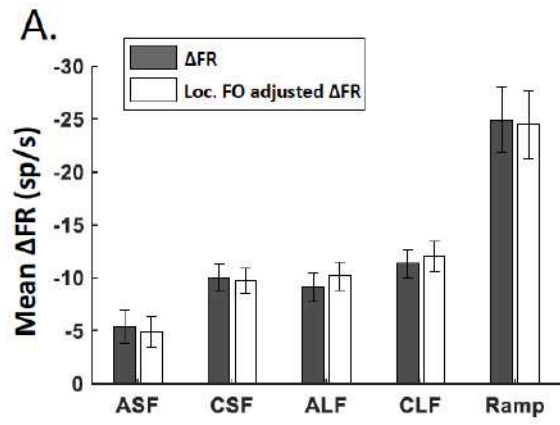


Figure 8



Supplementary Figure 1

15. What is the benefit of ramped pulse shapes for activating auditory cortex neurons? An electrophysiological study in an animal model of cochlear implant.

Partouche E, Adenis V, Stahl P, Huetz C, Edeline J-M (Partouche et al., 2023)

L'objectif de cette étude a été d'explorer sur les neurones du cortex auditif primaire, les conséquences physiologiques de l'utilisation de pulses en doubles rampes par rapport aux pulses rectangulaires classiquement utilisés en clinique. Pour ce faire, nous avons réalisés des enregistrements électrophysiologiques *in vivo* chez le cobaye anesthésié. Nous avons comparé quatre formes de pulses en rampe à un pulse rectangulaire, le tout en utilisant deux polarités différentes (i.e., anodique ou cathodique) pour la première phase (voir figure 1). L'ensemble des résultats obtenus allant dans le même sens, je ne présenterais ici que ceux concernant une forme de rampe (FS85-C) en comparaison avec le pulse rectangulaire (Rec-C), à une polarité donnée (cathodique).

La figure 2 de l'article montre des exemples individuels du taux de décharge évoqué en fonction de la charge injectée pour deux électrodes corticales après stimulation au niveau de la cochlée avec un pulse rectangulaire (A.) et un pulse en rampe (B.). Les courbes de croissances sous chaque électrode en fonction des pulses utilisés (C. et D.) nous montre dans les deux cas que le pulse en rampe FS85-C (en bleu) provoque (i) un taux de décharge plus élevé et (ii) un seuil de réponse plus bas par rapport au pulse rectangulaire Rec-C (en noir). La figure 3 représente sous forme de scattergrammes les données de groupes de différents paramètres - Le taux de décharge maximum (MaxFR), le seuil, le niveau de charge injecté pour atteindre le MaxFR et la gamme dynamique – calculé à partir des courbes individuelles de croissance des réponses corticales. Les quantifications en figure 3A et 3B présentant respectivement le MaxFR et le seuil confirme les effets observés sur les exemples individuels de la figure 2, à savoir que le taux de décharge maximum est augmenté et le seuil abaissé avec le pulse en rampe (FS85-C, bleu) par rapport au pulse rectangulaire (Rec-C, noir). Concernant le niveau de charge injecté pour atteindre le MaxFR (figure 3C), il est atteint plus tôt avec le pulse en rampe FS85-C en comparaison avec le pulse rectangulaire Rec-C. De manière intéressante, la gamme dynamique ne change pas significativement entre les deux formes de pulses utilisées. Pour finir, les figures 4 et 5 regroupent l'ensemble des résultats pour chaque forme de pulses en doubles rampes comparé au pulse rectangulaire dans les deux polarités. Quelle que soit la polarité et la forme du pulse en rampe, les résultats obtenus évoluent dans la même direction que ceux présentés précédemment. Notons que les tables 1 et 2 précisent les détails des statistiques calculées pour l'ensemble des quantifications.

Article

What Is the Benefit of Ramped Pulse Shapes for Activating Auditory Cortex Neurons? An Electrophysiological Study in an Animal Model of Cochlear Implant

Elie Partouche ¹, Victor Adenis ¹† , Pierre Stahl ², Chloé Huetz ¹‡  and Jean-Marc Edeline ^{1,*}‡ 

¹ Jean-Marc Edeline Paris-Saclay Institute of Neurosciences (Neuro-PSI), CNRS UMR 9197, Université Paris-Saclay, Campus CEA Saclay, Route de la Rotonde Bâtiment 151, 91400 Saclay, France

² Département de Scientifique et Clinique de Recherche, Oticon Medical, 06220 Vallauris, France

* Correspondence: jean-marc.edeline@universite-paris-saclay.fr

† Current address: Mass Eye and Ear, Eaton-Peabody Laboratory, 243 Charles Street, Boston, MA 02114, USA.

‡ These authors contributed equally to this work.

Abstract: In all commercial cochlear implant (CI) devices, the activation of auditory nerve fibers is performed with rectangular pulses that have two phases of opposite polarity. Recently, several papers proposed that ramped pulse shapes could be an alternative shape for efficiently activating auditory nerve fibers. Here, we investigate whether ramped pulse shapes can activate auditory cortex (ACx) neurons in a more efficient way than the classical rectangular pulses. Guinea pigs were implanted with CI devices and responses of ACx neurons were tested with rectangular pulses and with four ramped pulse shapes, with a first-phase being either cathodic or anodic. The thresholds, i.e., the charge level necessary for obtaining significant cortical responses, were almost systematically lower with ramped pulses than with rectangular pulses. The maximal firing rate (FR) elicited by the ramped pulses was higher than with rectangular pulses. As the maximal FR occurred with lower charge levels, the dynamic range (between threshold and the maximal FR) was not modified. These effects were obtained with cathodic and anodic ramped pulses. By reducing the charge levels required to activate ACx neurons, the ramped pulse shapes should reduce charge consumption and should contribute to more battery-efficient CI devices in the future.

Keywords: electrical pulses; electrophysiological recordings; auditory cortex; guinea pig



Citation: Partouche, E.; Adenis, V.; Stahl, P.; Huetz, C.; Edeline, J.-M. What Is the Benefit of Ramped Pulse Shapes for Activating Auditory Cortex Neurons? An Electrophysiological Study in an Animal Model of Cochlear Implant. *Brain Sci.* **2023**, *13*, 250. <https://doi.org/10.3390/brainsci13020250>

Academic Editor: Dietmar Basta

Received: 13 December 2022

Revised: 19 January 2023

Accepted: 30 January 2023

Published: 31 January 2023



Copyright: © 2023 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

For several decades, the cochlear implant (CI) has been a neuro-prosthetic device that allowed thousands of patients affected with severe to profound hearing loss to recover hearing sensations and speech understanding. The CI users perceive relatively well speech in quiet environments, but face important challenges when placed in noisy environments such as public transportation or restaurants. Potentially, these limitations stem from the inherent large spread of current diffusing in the perilymph of the cochlea when the electrodes are activated. The consequence is that adjacent electrodes activate largely overlapping pools of auditory nerve fibers, contributing to decrease CI user's performances [1,2]. Several methods have been proposed for reducing the spread of activation when delivering electrical pulses in the perilymph.

First, the stimulation mode (i.e., the configurations of active and return electrodes) has been, and is still, investigated to limit the current spread within the cochlea. Different stimulations were tested all aiming at focusing the stimulation current such as the bipolar mode [3,4] or the tripolar mode [5–9]. Second, changing the shape of electrical pulses has been proposed as a way of reducing the current spread. In commercial CI devices, the shape of electrical pulses is usually a rectangular shape (often called “biphasic square pulse”) and consists of two phases of opposite polarity to ensure charge-balanced stimulation

and avoid long-term tissue damage when using monophasic pulses [10,11]. More than a decade ago, the asymmetrical pulse was proposed as the first way to modify the pulse shape. With this shape, the polarity sensitivity has been studied [12–15] and so has its relationship with neural survival [16–18]. Other experiments have studied its consequences on psychoacoustic performance [19,20] or on the improvements of CI fitting [21].

More recently, non-rectangular shapes have been proposed as alternative shapes. Initial results have suggested that ramped pulses can be a more selective way to activate the auditory nerve fibers than rectangular pulses [22]. The arguments for proposing a ramped shape pulse stimulation strategy rely on: (i) on physiological characteristics for activating spiral ganglion neurons (SGNs) and (ii) on current diffusion in an aqueous media. It was proposed that ramped pulses better match the ion channel dynamics of SGN than rectangular pulses [22]. Indeed, like other neurons in the auditory system, SGN neurons express low-threshold potassium channels (e.g., see [23]). These channels are sensitive to the rate of change of synaptic input currents and regulate firing patterns, in particular in adaptation to high stimulation rate, by extending the refractory period and modulating the exact action potential timing [23–27]. More specifically, by using patch clamp recordings from cultured SGNs, it was shown that to trigger the emission of action potentials, the ramped pulses needed to reach a higher peak amplitude than the rectangular pulses (e.g., 7nA vs. 5nA in [22]). It was also envisioned that ramped pulses can have a more restricted diffusion pattern in the perilymph fluid than the rectangular pulses. This potentially relates to the principle that stimulation in aqueous media results in diffusion of the electrical current [28]. In the case of a square stimulus, the peak value attenuates with increasing distance, but the square shape is preserved and, hence, its infinite slope can activate a large pool of neurons. If the electrical stimulation is performed with a ramped pulse, both the slope and the peak value are attenuated with increasing distance from the point of stimulation, which can reduce the number of activated neurons (Figure 3 in ref. [22]).

Two recent studies have investigated the consequence of using ramped pulses in vivo, either on physiological measurements or on psychophysical performances. Quantifying electrically evoked brainstem responses (eABR) in mice, Navntoft and colleagues (2020) [29] reported that anodic or cathodic ramped pulses elicited eABR responses with lower thresholds and steeper growth functions than anodic or cathodic rectangular pulses. These findings, in apparent contradiction with the Ballestero et al. (2015) [22] findings, suggested that the maximal response can be obtained with less charge when ramped pulses are used instead of rectangular pulses. Among the different ramped pulses they evaluated, the ramp-UP (with increasing amplitude over time) seemed to be more efficient than ramp-DOWN (with decreasing amplitude over time) to generate steeper slopes of eABRs growth functions (see Figure 2 in ref. [29]). In human subjects, slightly lower thresholds were found for ramped pulses in a single channel detection task, but there was no significant difference between ramp-UP and ramp-DOWN across all tested situations [30].

In the present study, we further explore the physiological consequences of using ramped pulse shapes to better understand the links between the physiological results in animal and the human psychophysical results. In vivo extracellular recordings were obtained from auditory cortex neurons of anesthetized guinea pigs, and the growth functions obtained for rectangular pulses (anodic and cathodic) and four different shapes of ramped pulses (anodic and cathodic) were quantified. We choose to quantify auditory cortex responses rather than evoked responses from the auditory brainstem structures because there are potentially more direct relationships between perceptual performance and auditory cortex responses [31–34] than with responses from subcortical structures (but see [35] for opposite results in noisy conditions).

2. Methods

2.1. Subjects

The animals were 24 pigmented guinea pigs (*Cavia Porcellus*) from 3 to 19 months old and weighting between 487 to 1238 g. They had a heterogeneous genetic background and came from our own colony housed in a humidity (50–55%) and temperature (22–24 °C) controlled facility on a 12/12 h light/dark cycle (light on at 7:30 A.M.) with free access to food and water. Accredited veterinarians from the Essonne District regularly checked the animal facility. The experiments were performed under the national license A-91-557 (project 2020-20, authorization 26243) and using the procedures No. 32-2011 and 34-2012 validated by the Ethic committee of our institute (CEEA59, Paris-Centre et Sud). All surgical procedures were performed in accordance with the guidelines established by the European Communities Council Directive (2010/63/EU Council Directive Decree). The animals' audiograms were determined 3 days before cochlear implantation by testing auditory brainstem responses (ABR) under isoflurane anesthesia (2.5%) as previously described [36,37]. Some guinea pigs ($n = 5$) had modest hearing loss (20 dB in the worse cases) corresponding to their age [38,39].

2.2. Cortical Surgery and Cochlear Implantation

The surgery was performed under general anesthesia induced by urethane (1.2 g/kg, i.p.) and supplemented by lower doses (0.5–0.7 g/kg) when reflex movements were observed after pinching the hind paw (this reflex movement was tested every 30 min). Each animal was initially placed in a stereotaxic frame for the craniotomy. A heating blanket allowed the maintaining of the animal's body temperature around 37 °C. After injection of a local anesthetic (xylocaine 2%, s.c.), the skin was opened, and the temporal muscles were pushed on the side. The skull was cleaned then dried, and three stainless steel screws were threaded into burr holes in the calvarium to anchor a subminiature socket embedded in dental acrylic cement. A craniotomy was performed on the left temporal bone, 5 mm behind the Bregma on the rostro-caudal axis to expose the primary auditory cortex; the opening was 8–10 mm wide. The skin behind the right pinna was opened and the tympanic bulla was exposed. The bulla was opened under binocular control with a 2 mm cutting burr (mounted on a surgical drill) and the cochlea orientation was determined based on anatomical landmarks (round window). A cochleostomy was performed by hand around 1 mm below the round window with a 0.4 mm diameter trephine (see details in [37]). Two separate cables were connected to the subminiature socket embedded in the cement. One consisted of a 70 mm cable ending with a large surface ball Platinum-Iridium electrode used as extra-cochlear ground. The other was the intracochlear stimulating array, a shortened version of the EVO electrode array used by Oticon Medical (Smørum, Denmark, see ref. [40]). The array (300 µm in diameter) was composed of 6 ring-shaped Platinum-Iridium electrodes, each with a 0.0046 mm² surface. Center-to-center inter-electrode distance was 600 µm. The ground electrode was inserted below the skin between the animal's shoulders and the electrode-array was placed in front of the opened tympanic bulla. It was anchored to the muscles next to the bulla with suturing. The array supporting the six intra-cochlear electrodes was then inserted into the scala tympani. A visual confirmation of the number of inserted electrodes in the cochlea was made by direct observation through the binocular microscope. In all cases, five electrodes were inside the cochlea with the sixth being on the edge of the cochleostomy. Electrode impedances were measured before starting the stimulations and always ranged from 2 to 4 kΩ to check the post-insertion electrode interface integrity. Recordings of electrically evoked compound action potentials (eCAP) were performed immediately post-surgery while stimulating the most apical electrode with the rectangular pulses only (triggering eCAP with ramped pulses was not satisfactory). Note that, as the animals were part of another experiment which involved quantifying their residual hearing [37], they were not deafened prior to the cochlear implantation and during data acquisition. This also allows comparing the cortical responses evoked by the electrical pulses and the responses evoked by pure tones (Partouche et al., in preparation).

2.3. Responses of Auditory Cortex Neurons

Neural activity was recorded in the left primary auditory cortex (A1). Methodologies and procedures for data acquisition were identical to those described in our previous studies [36,41–43]. A 16-channels electrode matrix (\varnothing : 33 μm , $<1\text{ M}\Omega$), composed of two rows of 8 electrodes separated by 1000 μm (350 μm between electrodes of the same row), was inserted in A1, perpendicularly to the cortical surface to record multi-unit activity at a depth of 500–600 μm (corresponding to layer III according to Wallace and Palmer, 2008 [44]). A small silver wire (\varnothing : 200 μm), used as a ground, was inserted between the temporal bone and the dura matter on the ipsilateral side. The location of A1 was estimated based on the pattern of vasculature observed in previous studies [36,37,42,43,45]. The signal was amplified 10,000 times (TDT Medusa, TDT, Alachua, FL, USA) and processed by an RX5 multichannel data acquisition system (TDT). The signal collected from each electrode was filtered (610–10,000 Hz) to extract multi-unit activity (MUA). A trigger level was set for each electrode to select the largest action potentials from the signal. Careful on-line and off-line examination of the waveforms indicated that the MUA collected in our experiments was most likely made of action potentials generated by 2 to 6 neurons at the vicinity of the electrode. Usually, the noise level of the recording was below 50 μV and the signal-to-noise ratio was at least 2/1 (action potential amplitude of at least 100 μV). For each experiment, the position of the electrode array was set in such a way that the two rows of eight electrode sampled neurons, responded from low to high frequency, when progressing in the rostro-caudal direction (see examples of tonotopic gradients recorded with such arrays in Figure 1 of Gaucher et al., 2012 in ref. [46] and in Figure 6A of Occelli et al., 2016 in ref. [47]). To ensure an optimal placement of the electrode array in the area AI, tonal frequency response areas (FRA) were measured by presenting 50 ms pure tones at 2 Hz, from 0.25 to 36 kHz and from 5 to 75 dB SPL.

2.4. Stimulation Protocols

The stimulation protocol was controlled via a research platform designed by Oticon Medical (Smørum, Denmark, designed at Vallauris, France) and connected to the implant by the subminiature socket secured on the animal's head. The research platform embeds the stimulation chip used in the Neuro Zti implant from Oticon Medical. This allowed the study to deliver pulse ramps usable on actual commercially available cochlear implant systems. The pulse waveform is double active, generating current waveforms either anodic-first or cathodic-first as needed during the protocol. Single pulses were delivered at 4 Hz via the most apical electrode to avoid the occurrence of electrophonic responses that could contaminate electrically evoked responses, which have been described earlier with 25 Hz stimulations by Stypulkowski and van den Honert (1984) [48], and more recently by Sato et al. (2016, 2017) [49,50], in the inferior colliculus. We used a monopolar mode of stimulation, which reduces the possibility to observe contamination by electrophonic responses, in contrary to the bipolar mode (see [49,50]). The protocol used to evaluate the growth functions of auditory cortex neurons always started with rectangular pulses having a cathodic first-phase presented at 20 charge levels, from 3 to 31.5 nC with 32 repetitions at each charge level. Note that the corresponding rectangular shape shall be partially ramped-like shape at the pulse onset due to the capacitive couple of the electrode-tissue impedance. Then, four types of ramped pulses (Figure 1) were randomly presented at the same 20 levels of charge, all of them with a cathodic first phase. For two of these ramped pulses, the increase in charge level was performed by keeping the slope at a fixed value (85° and 80°), which is possible by increasing the duration and the peak amplitude of the pulses. These two types of ramped pulses will be named Fixed Slope and their abbreviations will be FS85-C and FS80-C (the C stands for the cathodic first phase). For the two other ramped pulses, the increase in charge level was performed by keeping the peak amplitude at a fixed value (750 μA and 500 μA) while changing the duration and slope of the pulses. Note that the pulse duration was from 4 to 42 μs when the pulse was set at 750 μA , and was from 6 to 63 μs when the pulse amplitude was set to 500 μA . These two types of ramped pulses will

be named Fixed Amplitude and their abbreviations will be FA750-C and FA500-C (the C stands for the cathodic first phase). Finally, it is important to stress that the ramped current slope was not smooth but approximated in the current step size of 25 μA . This current step size was the authors' choice, and even if it has limitations, it remains realistically implementable in current CIs since our study used a commercialized stimulation chip. The temporal resolution of the animal stimulator platform was 3–4 μs .

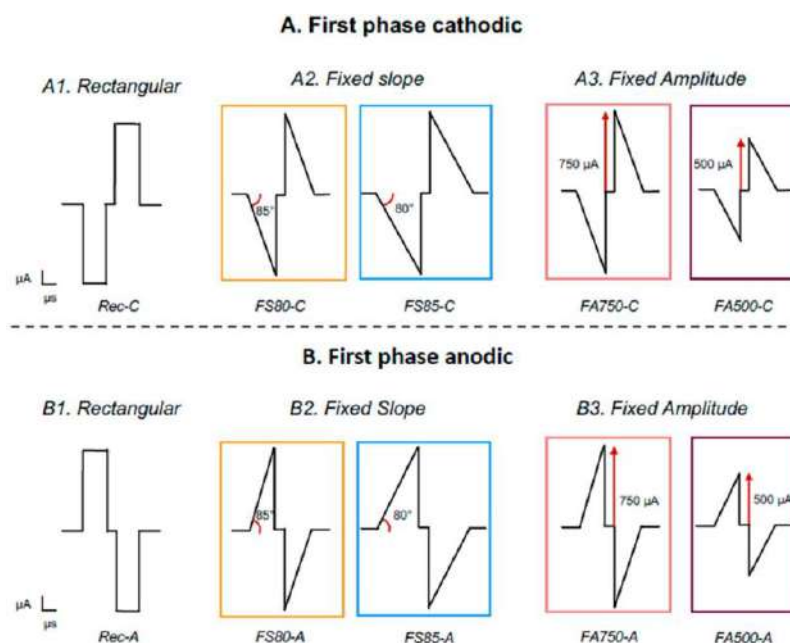


Figure 1. Schematic diagram representing the different pulse shapes used in this study. (A) Rectangular and four ramped pulses with either a fixed slope (of 85° and 80°) or a fixed peak amplitude (of 750 and 500 μA) with a cathodic-first phase. (B) Same pulse shapes with the anodic-first phase. The color code surrounding each ramped pulse shape will be used for the subsequent figures.

The exact same protocol was also performed with anodic first pulses. We also started with rectangular pulses having an anodic first-phase presented at the 20 charge levels, from 3 to 31.5 nC (32 repetitions of each charge), then we randomly presented the four types of ramped pulses with the anodic first-phase. The order of presentation between cathodic and anodic first protocols was randomized across animals. The different pulse shapes used in our study are represented in a schematic form in Figure 1.

2.5. Quantification of the Growth Function of Cortical Neurons

During offline analyses, the cortical evoked discharges triggered by each pulse were quantified over a 45 ms time-window starting at the pulse onset. We discarded from analysis the responses starting with latency < 9 ms after stimulus onset as the shortest latency obtained with acoustic stimuli in the guinea pig AI was 9 ms (Figure 3 in ref. [44]). The firing rate (FR, number of action potentials per second) obtained for each cortical electrode was averaged across the 32 repetitions of each pulse shape. A cortical recording was considered to generate significant responses when the evoked activity was three standard deviations (SD) above its spontaneous FR at a given charge level. The FRs obtained from each cortical recording exhibiting significant responses were averaged across animals to obtain group data. For each recording, a Matlab script automatically extracted four parameters from the growth function:

- The maximal evoked firing rate (MaxFR) was the maximal number of action potentials minus spontaneous activity obtained over the 32 repetitions of the 20 levels of charges. Spontaneous activity was computed over the last 100 ms of the inter-pulse interval (which is 250 ms with a 4 Hz stimulation).

- The charge level at which the MaxFR was obtained was automatically detected.
- The threshold was the lowest charge level producing a significant response above spontaneous activity plus three SD (see above). In addition, to guarantee that the threshold was not detected by chance, we requested that at least two consecutive charge levels above the threshold also generated significant evoked responses.
- The Dynamic range was the difference between the charge level producing the MaxFR and the threshold. We also computed another dynamic range (named DynRange80), which was the difference in charge level between the threshold and the first charge level eliciting a firing rate at 80% of the MaxFR.

2.6. Statistical Analyses

As in most cases, the raw data did not follow normal distributions (based upon Shapiro–Wilk tests), non-parametric tests were performed to compare the data obtained with rectangular pulses and those obtained with each type of ramped pulses. For all quantified parameters, two-tailed Wilcoxon signed-rank (WSR) tests were used with the level of $p < 0.05$ (alpha = 5%) as the threshold for the significance value. All tests were performed with Graphpad Prism (version 9).

3. Results

Data were obtained from 441 recordings collected in the primary auditory cortex of 24 guinea pigs. For each animal ($n = 24$), there were between one and five positions (mean: 2 positions) of the 16-channel electrode array. For each of these positions we used between 2–15 recordings in the data analyses (average 9 recordings/position). On average, about 18 recordings per animal were obtained (range: 5 to 41). In the following presentation of the results, we will first focus on the comparison between the responses evoked by one configuration of cathodic ramped pulses (FS80-C, see Figure 1) versus the cathodic rectangular pulses (Rec-C). Then, we will generalize these results to the other types of ramped pulses used in our study.

3.1. Ramped Pulses Induce Higher Evoked Firing Rate and Lower Threshold Than Rectangular Pulses

The raster plots presented in Figure 2 illustrate the trial-by-trial occurrence of action potentials (AP) during the 32 repetitions of the 20 charge levels for two simultaneous recordings in the primary auditory cortex. The left panel (Figure 2A) presents the responses triggered by the rectangular pulses (Rec-C) and the right panel (Figure 2B) the responses triggered by the ramped pulse (FS80-C). In both cases, the alternating colors (blue/red) represent the changes in charge level and the time window displays the responses from 5 to 45 ms after stimulus onset. For these two cortical recordings, the evoked responses were increased for most of the charge levels with the ramped pulses in comparison to the responses obtained with the Rec-C pulses. In addition, ramped pulses triggered responses at lower thresholds (represented by dashed lines) compared to rectangular pulses. Figure 2C,D displays the quantifications of the evoked firing rate as a function of injected charges for these two recordings, with the blue curves corresponding to the growth functions using the FS80-C pulses and the black curves representing the growth functions using the Rec-C pulses. It clearly illustrates that the firing rate increased with the injected charge with both pulse shapes, but these increases were much larger with ramped pulses compared to rectangular pulses. As a consequence, the maximal evoked firing rates (indicated by the arrows) were higher with the FS80-C than with the Rec-C shape. In addition, the thresholds, defined as three SD above spontaneous activity (indicated by the vertical dashed lines and the red dots on the curves), were lowered when ramped pulses were used.

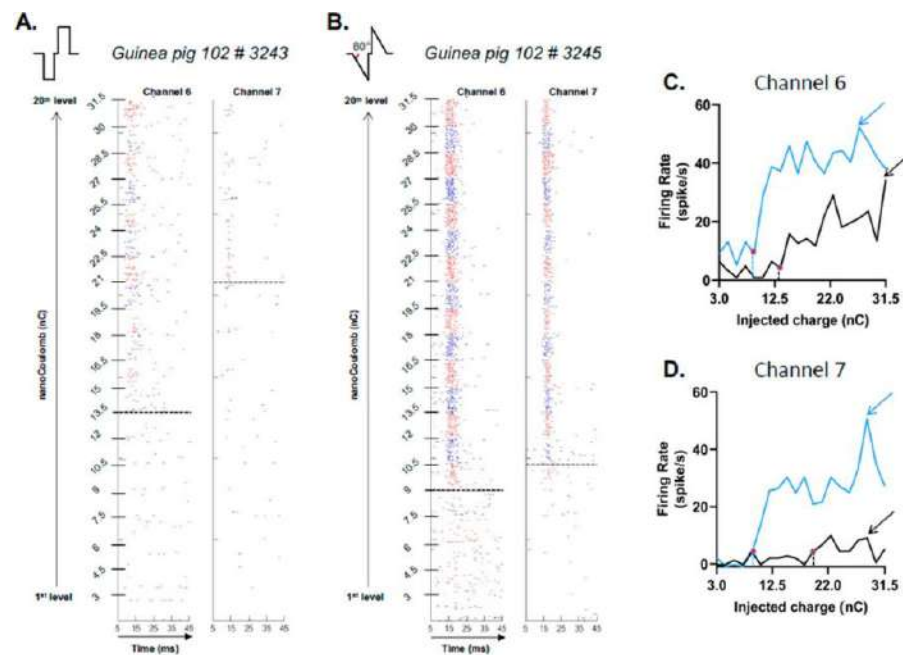


Figure 2. Individual examples of evoked firing rate and threshold of auditory cortex neurons with the rectangular cathodic pulses (A) and with one of the ramped pulse shape cathodic pulses (B). In (A,B), the rasters represent the raw evoked responses obtained in the auditory cortex for two simultaneous recordings (labeled channels 6 and 7) with increasing levels of charges from 3 to 31.5 nC (see the scale on the left side of each panel). In these rasters, each dot represents the occurrence of an action potential and each change from blue to red in the raster indicates an increase in charge level. The dashed lines indicate the threshold value obtained for each recording, i.e., the charge level triggering an evoked firing rate one standard deviation above spontaneous activity (see Methods for details). (A) Evoked responses obtained with rectangular cathodic pulses. (B) Evoked responses obtained with ramped cathodic pulses. Note the large increase in the number of action potentials triggered at each stimulation pulse when ramped pulses were used compared to rectangular pulses. (C,D) Quantification of evoked responses for the two channels displayed in (A,B). In both cases, the growth functions display the evoked firing rate (minus the spontaneous activity) as a function of the charge level obtained with rectangular pulses (black curve) and with the ramped pulses (blue curve). Both in (C,D) the red dots indicate the charge level considered as threshold and the arrows charge level where the maximal evoked firing rates was detected.

3.2. The Four Cathodic Ramped Pulses Show Similar Differences Compared to Rectangular Pulses

The scattergrams presented in Figure 3 compare, for all recordings obtained with both shapes ($n = 106$), the four parameters derived from the responses to the ramped pulses FS80-C (y-axis) with those derived from the response to Rec-C pulses (x-axis). Figure 3A presents the maximal evoked firing rate (MaxFR) obtained with both pulse shapes. In a large number of cases (90/106), the MaxFR values obtained with FS80-C were higher than the values with Rec-C (dots above the diagonal line). The mean values displayed in the inset (Figure 3A) shows that the MaxFR was increased from 51.4 ± 4.1 AP/sec with Rec-C pulses to 62.9 ± 4.5 AP/sec with FS80-C (Wilcoxon test, $p < 0.0001$). Figure 3B represents the threshold values obtained with the two pulse shapes: A majority of dots were below the diagonal line indicating lower threshold values with ramped pulse compared to rectangular pulse. The inset shows that the mean values were statistically lower with ramped pulses (12.8 ± 0.6 nC for Rec-C vs. 10.5 ± 0.5 nC for FS80-C; Wilcoxon test, p -value < 0.0001). The charge value eliciting the MaxFR is presented in Figure 3C. As for the threshold, most of the dots were below the diagonal line indicating lower values for ramped pulses in comparison to rectangular pulses (22.53 ± 0.6 nC for the Rec-C vs. 20.63 ± 0.6 nC for the FS80-C, Wilcoxon test, p -value < 0.0061). Finally, Figure 3D shows the dynamic range

values (see Methods for details). For this parameter, the dots were equally present on both sides of the diagonal line, indicating that there was no general trend for observing either larger or smaller dynamic range with ramped pulses. The mean values displayed in the inset confirmed that there was no difference between the two pulse shapes in terms of dynamic range (9.9 ± 0.7 nC for the FS80-C versus 9.5 ± 0.6 nC for the Rec-C; Wilcoxon test, $p = 0.4034$).

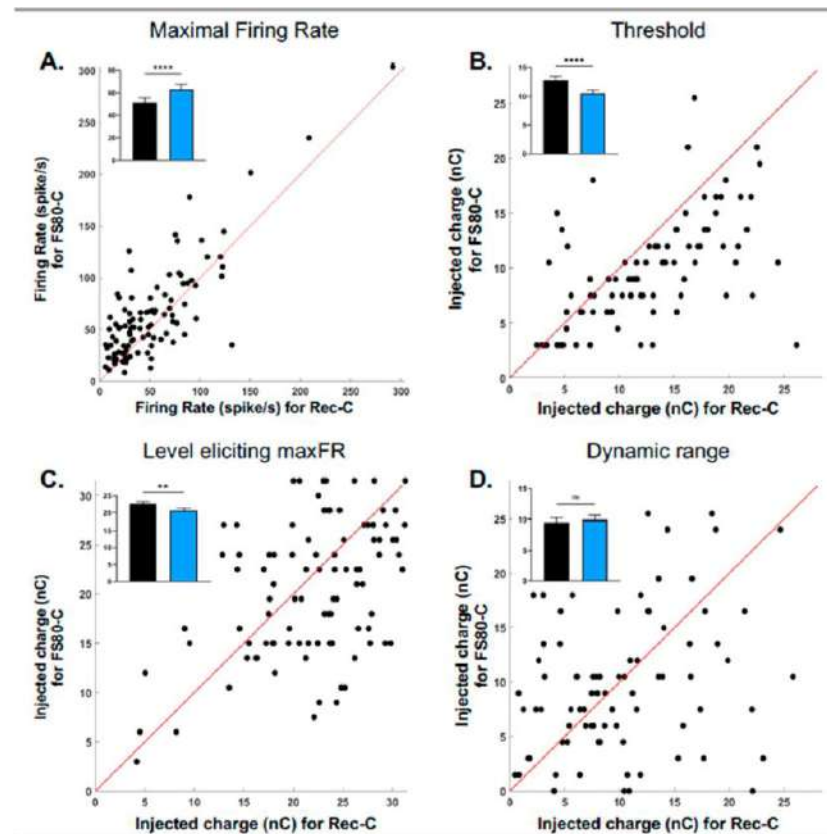


Figure 3. Scattergrams comparing the values obtained with ramped pulses (Fixed Slope of 80°) with those obtained with rectangular pulses on four parameters of evoked responses. For all scattergrams, each dot represents a single recording, and the red diagonal line is the equality line. **(A)** Maximal evoked firing rate (MaxFR) for the rectangular pulses vs. MaxFR for the ramped pulses. For a large number of recordings (86/106 dots above the diagonal line) the Max FR elicited by ramped pulses was higher than by the rectangular pulses. **(B)** Threshold for the rectangular pulses vs. threshold for the ramped pulses. For a large number of recordings (96/106 dots below the diagonal line) the threshold was lower with ramped pulses than with rectangular pulses. **(C)** Level eliciting the MaxFR for the rectangular pulses vs. for the ramped pulses. For a large number of recordings (76/106 dots below the diagonal line), this charge level was lower with ramped pulses than with rectangular pulses. **(D)** Dynamic Range for the rectangular pulses vs. for the ramped pulses. There was a similar number of recordings with a higher and a lower dynamic range with the ramped pulses. In each scattergram, the inset provides the mean values \pm sem (** $p < 0.01$; **** $p < 0.001$; ns: not significant). Data are from 106 recordings obtained in 16 animals.

Figure 4 presents the mean values of parameters derived from evoked responses with the four cathodic ramped pulses compared with the rectangular pulse (the mean values, sem values and p -values are provided in Table 1). Figure 4A shows that in all but one case, the ramped pulses elicited higher firing rates than rectangular pulses ($p < 0.001$ for the FS80-C, the FA750-C and FA500-C; but $p = 0.0775$, ns for the FS85-C). Importantly, the mean threshold values (in nC) were systematically lower with the ramped pulses compared to the rectangular pulses (Figure 4B). In addition, the charge level (in nC) eliciting the MaxFR

was lower compared to rectangular pulses (Figure 4C) except for the FS85-C pulses (see details in Table 1). As a consequence of these lower thresholds and lower levels eliciting the MaxFR, the dynamic range (Figure 4D) was either unchanged, compared with the rectangular pulses (for the FS80-C, FA750-C and FA500-C), or slightly reduced for the FS85-C (see details in Table 1). Note that the dynamic range computed with the first point eliciting 80% of the MaxFR was also unchanged when comparing the values obtained with the rectangular pulses and those obtained with the different shapes of ramped pulses (data not shown, $p > 0.05$ in all cases).

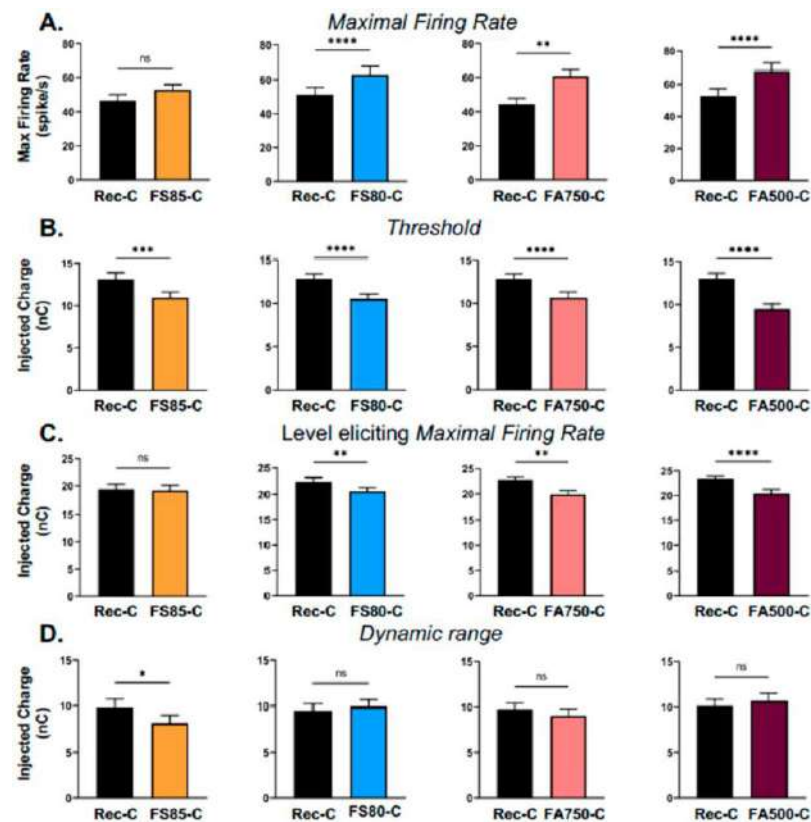


Figure 4. Mean values (\pm sem) obtained for four parameters of evoked responses with the rectangular pulses and the four types of cathodic-first ramped pulses. For each parameter, statistical comparisons (Wilcoxon tests) were made between the set of recordings tested with the rectangular pulses and with a given shape of ramped pulses. **(A)** The maximal evoked firing rate (MaxFR) was increased when stimulations were performed with the four types of ramped pulses compared to rectangular pulses. This increase was significant for three types of ramped pulses ($p < 0.01$ with FS80-C, FA750-C and FA500-C), but did not reach significance with the FS85-C ramped pulses ($p = 0.07$). **(B)** The threshold was significantly decreased when stimulations were performed with the four types of ramped pulses compared to rectangular pulses ($p < 0.01$ in all cases). **(C)** The charge level at which the MaxFR was observed was decreased when stimulations were performed with the four types of ramped pulses compared to rectangular pulses. This decrease was significant for three types of ramped pulses ($p < 0.01$ with FS80-C, FA750-C and FA500-C), but did not reach significance with the FS85-C ramped pulses ($p = 0.8278$). **(D)** The dynamic range was not significantly modified when stimulations were performed with three types of ramped pulses compared to rectangular pulses ($p = 0.40$, $p = 0.31$ and $p = 0.92$ for the FS80-C, FA750-C and FA500-C, respectively). It was significantly decreased with the FS85-C ($p < 0.05$). See Table 1 for the mean values (\pm sem) and the p values. The number of recordings and the numbers of animals involved in each comparison are provided in Table 1. (* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.005$; **** $p < 0.001$; ns: not significant).

Table 1. Mean \pm sem of the parameters extracted from the responses of ACx neurons with cathodic-first pulses. For each comparison, N refers to the number of animals and n refers to the number of recordings providing significant responses to both pulse shapes.

	Rec-C vs. FS85-C (N = 16 ; n = 60)	Rec-C vs. FS80-C (N = 16 ; n = 106)	Rec-C vs. FA750-C (N = 16 ; n = 85)	Rec-C vs. FA500-C (N = 16 ; n = 94)
Maximal Firing Rate	46.38 (± 3.7) vs. 52.80 (± 3.2)	51.43 (± 4.2) vs. 62.96 (± 4.6)	44.59 (± 3.2) vs. 60.77 (± 4.1)	52.66 (± 4.5) vs. 68.13 (± 4.7)
<i>p</i> value	0.0775	< 0.0001	0.0011	< 0.0001
Threshold	13.07 (± 0.8) vs. 10.97 (± 0.6)	12.83 (± 0.6) vs. 10.56 (± 0.5)	12.83 (± 0.6) vs. 10.69 (± 0.6)	13.01 (± 0.6) vs. 9.48 (± 0.6)
<i>p</i> value	0.0006	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001
Charge level at MaxFR	19.38 (± 0.9) vs. 19.18 (± 0.9)	22.53 (± 0.6) vs. 20.63 (± 0.7)	22.76 (± 0.6) vs. 19.87 (± 0.8)	23.36 (± 0.6) vs. 20.41 (± 0.8)
<i>p</i> value	0.8278	0.0061	0.0017	< 0.0001
Dynamic range	9.83 (± 0.9) vs. 8.056 (± 0.9)	9.56 (± 0.7) vs. 9.98 (± 0.7)	9.72 (± 0.7) vs. 9.02 (± 0.8)	10.15 (± 0.7) vs. 10.70 (± 0.8)
<i>p</i> value	0.0258	0.4034	0.3157	0.9239

Due to the position of the stimulating electrode—at the end of the first and half turn of the guinea pig cochlea—there were more neuronal recordings responding to the electrical stimulations with CF between 8–16 kHz. However, the increase in cortical responses with the ramped pulses were detected in all frequency ranges, from the low frequency (CF below 4.5 kHz) to the medium ($4.5 < CF < 12.7$ kHz) and to the high frequencies (> 12.7 kHz). We have checked that the facilitatory effects of the ramped pulses compared to the rectangular pulses were observed in all the 16 animals involved in these comparisons.

3.3. The Four Anodic Ramped Pulses Also Show Similar Differences Compared to Rectangular Pulses

Strikingly, similar results were obtained with the anodic pulses (Figure 5). First, compared with the rectangular pulses, the MaxFR were increased (Figure 5A, but this was significant only with the FS85-A and FS80-A pulses). Second, the thresholds were systematically lower with the ramped pulses (Figure 5B) and so was the charge level providing the MaxFR (Figure 5C). Lastly, the dynamic range was also either unchanged or significantly decreased (Figure 5D). These effects were observed on all the animals.

Table 2. Mean \pm sem of the parameters extracted from the responses of ACx neurons with anodic-first pulses. For each comparison, N refers to the number of animals and n refers to the number of recordings providing significant responses to both pulse shapes.

	Rec-A vs. FS85-A (N = 24 ; n = 195)	Rec-A vs. FS80-A (N = 24 ; n = 212)	Rec-A vs. FA750-A (N = 24 ; n = 186)	Rec-A vs. FA500-A (N = 24 ; n = 199)
Maximal Firing Rate	57.65 (± 2.8) vs. 66.06 (± 3.3)	55.49 (± 2.6) vs. 62.35 (± 3.2)	54.37 (± 2.7) vs. 55.68 (± 2.5)	57.51 (± 2.7) vs. 63.67 (± 3.5)
<i>p</i> value	0.0075	0.0045	0.6149	0.0715
Threshold	15.46 (± 0.6) vs. 9.61 (± 0.3)	14.99 (± 0.5) vs. 9.81 (± 0.4)	16.07 (± 0.5) vs. 10.52 (± 0.4)	14.80 (± 0.5) vs. 8.98 (± 0.3)
<i>p</i> value	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001
Charge level at MaxFR	26.48 (± 0.4) vs. 18.95 (± 0.5)	25.35 (± 0.4) vs. 19.73 (± 0.5)	26.02 (± 0.4) vs. 19.15 (± 0.5)	25.67 (± 0.4) vs. 18.47 (± 0.5)
<i>p</i> value	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001
Dynamic range	11.03 (± 0.6) vs. 9.250 (± 0.5)	10.41 (± 0.5) vs. 9.89 (± 0.5)	9.90 (± 0.6) vs. 8.58 (± 0.5)	10.91 (± 0.6) vs. 9.5 (± 0.5)
<i>p</i> value	0.0159	0.2471	0.0280	0.0601

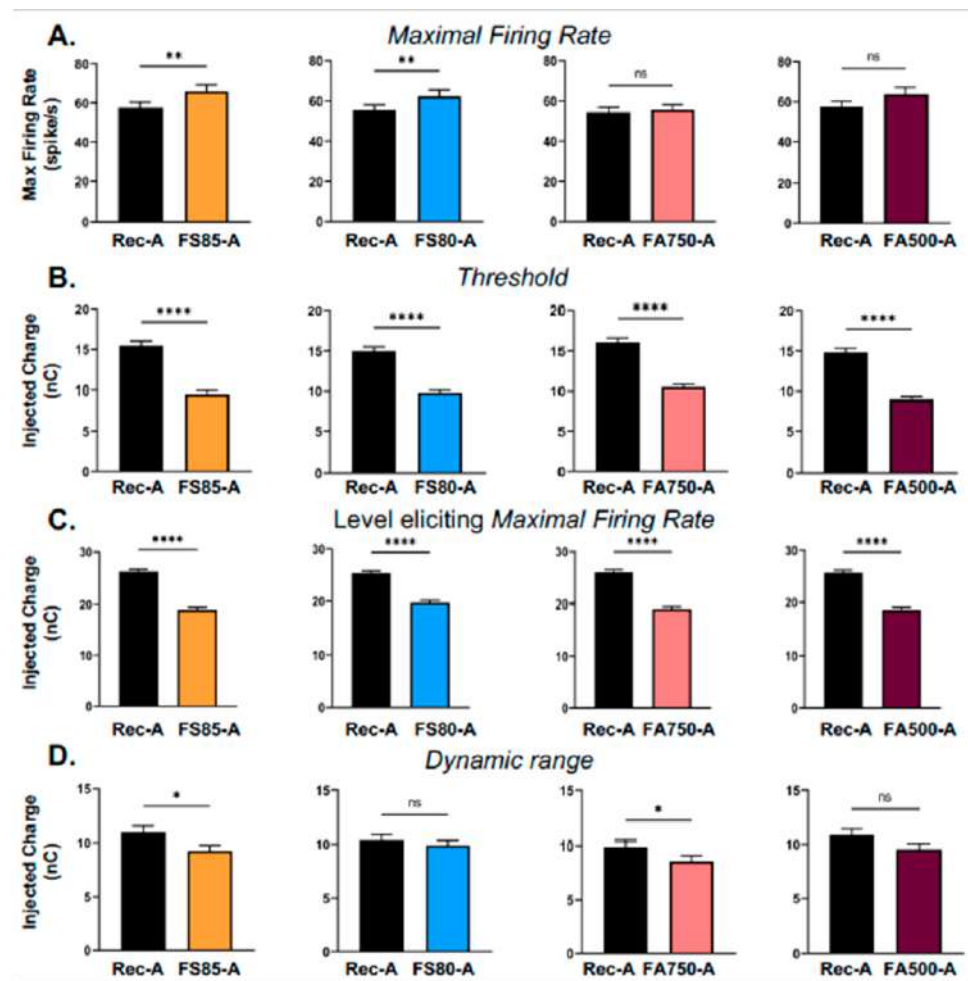


Figure 5. Mean values (\pm sem) obtained for four parameters of the evoked responses with the rectangular pulses and the four types of anodic-first ramped pulses. The conventions are the same as for Figure 4. **(A)** The maximal evoked firing rate (MaxFR); **(B)** The threshold; **(C)** The charge level at which the MaxFR was observed; **(D)** The dynamic range. Note that in general, the effects obtained with the anodic-first pulses were similar to those described with the cathodic-first pulses on Figure 4: the MaxFR was significantly increased in two out of four cases; the thresholds were significantly decreased and so were the charge levels eliciting the MaxFR. The dynamic ranges were either unchanged or slightly decreased. See Table 2 for the mean values (\pm sem) and the p values. The numbers of recordings and animals involved in each comparison are provided in Table 2. (* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; **** $p < 0.001$; ns: not significant).

4. Discussion

The present study is the first to evaluate how different ramped pulse shapes modulate the responses of auditory cortex neurons. We show here that compared with classical rectangular biphasic pulses, ramped pulses generate higher evoked firing rates and lower thresholds for auditory cortex neurons. The dynamic range was unchanged since the maximal evoked firing rate (MaxFR) was reached earlier in the growth function of cortical neurons.

4.1. Methodological Considerations

Obviously, auditory cortex neurons are quite far away from the cochlea where the pulse shapes were manipulated, and therefore one can consider that cortical activity is an indirect reflection of the impact on auditory nerve fibers. Despite this, the manipulations of pulse shapes had a reliable impact on cortical evoked responses: Although they were not systematically significant, the results observed with the four ramped pulses were

always in the same direction, both with a cathodic and an anodic first phase. As cortical activity is potentially more tightly related to perceptual performance [51–55] than auditory nerve activity, our results suggest that the use of ramped pulses can be of importance for improving the CI patient performance (e.g., see [30,56]).

During the last decade, several types of pulse shapes have been investigated to improve the perception of CI patients. The asymmetric pulses have been extensively tested in human psychoacoustic studies, especially to reveal polarity effects and to understand which phase of the pulses is efficient for activating auditory nerve fibers in humans [12,15,57–60]. In fact, pseudo-monophasic pulses combined with phase duration loudness coding reduced the lowest response thresholds, the spread of excitation, and also reduced the between electrode interference by 4–5% compared to biphasic pulses, which can be of importance for understanding the interaction between the two phases of biphasic pulses [61].

In their study using eABR as physiological index, Navntoft and colleagues (2020) [29] have tested other types of ramped pulses. Especially, these authors made comparisons between “ramped-UP” and “ramped-DOWN” pulses. In future studies, it will be useful to test these other types of ramped pulses on cortical responses since it is possible that a particular combination of ramped pulses and of asymmetry can promote lower thresholds together with more focus stimulation (a reduced spread of activation) and potentially an increase dynamic range.

Last, the results presented here are from normal hearing animals (or animals with modest hearing loss < 20 dB). It was claimed that in these conditions, the neural responses obtained from central structures can be the combination of both electroneural responses (resulting from direct activation of SGNs either at the somatic dendritic level, or axonal level) and electrophonic responses (resulting from activation of hair cells). However, it is important to point out that the contribution of electrophonic responses is relatively limited with monopolar stimulations, especially for neurons with high frequency CF (see Figures 4 and 5 in ref. [49]) and especially when low rates of stimulation have been used [62]. In addition, it is worth mentioning that the acute deafening that is performed in many studies does not provide the same response (especially in terms of response latencies) as the long-term deafening occasionally performed in some experiments (see Figure 11 in ref. [62]).

4.2. Comparison with Previous Studies Using Ramped Pulses

In their initial study, Ballesterro and colleagues (2015) [22] proposed that two factors contribute to improve the spatial selectivity delivered by ramped pulses. First, it was assumed that the spatial spread of electrical currents is smaller with ramped pulses than with rectangular pulses (Figure 3 in ref. [22]), the idea being that the currents generated by ramped pulses are more attenuated in a conductive liquid (the perilymph) than the currents generated by rectangular pulses. Although this might be true in theory, this has not been clearly demonstrated yet, except in models [28,63]. Second, the biophysical properties of SGNs neurons generate a sensitivity for the rate at which depolarizing inputs reach these neurons. In fact, a sensitivity to the rate at which the input changes (i.e., the slope) is a general property observed in many neurons and is related to the dynamics of the ion channels underlying a neuron’s spiking behavior. This property has been reported in neurons from different structures such as cortical [64] or thalamic neurons [65]. In the auditory system, this has been described for octopus and bushy cells in the cochlear nucleus [24,66], for the principal neurons of the medial superior olive [67] and also from the dendrites of SGNs [68]. In the cochlear nucleus, this sensitivity relies on the activation of low threshold activated potassium channels sensitive to dendrotoxin (i.e., containing Kv1.1/2/6 subunits). It was reported that Kv1.1 and Kv1.2 subunits are strongly expressed in SGNs, where they are determinant in regulating firing patterns [23]. This strongly suggests that SGNs should be sensitive to the input slope and that, potentially, this feature is at play during electrical activation when using different stimulus shapes.

Based on these two factors, a reduction in the spread of excitation should be expected and as a consequence a global reduction of the firing rate in the auditory nerve. The effects reported by Ballestero and colleagues (2015) [22] were in this direction: The smoother was the slope of the ramped pulses, the lower was the firing probability of SGNs and the larger was the charge level required to evoke an action potential (Figure 6 in ref. [22]). Actually, reducing the slope and the peak amplitude seems to be the two key factors to reduce the firing probability of SGNs (Figure 5 in ref. [22]).

Surprisingly, our results and those described by Navntoft and colleagues (2020) [29] did not confirm these *in vitro* findings. Indeed, both with eABRs (Navntoft et al., 2020 [29]) and with cortical recordings (present data), the threshold for activating central auditory neurons was lower with ramped pulses than with rectangular pulses. This indicates that lower charge values are required to activate SGNs with ramped pulses than with rectangular pulses, suggesting that ramped pulses seem, in fact, more efficient to activate SGNs than rectangular pulses. In addition, our data also pointed out that the maximal firing rate was often larger with ramped pulses (see Figure 5) than with rectangular pulses, which also indicates a better efficacy of ramped pulses. In theory, the decrease in threshold values and the increase in the maximal firing rates should promote a larger dynamic range. However, since the charge level required for eliciting the maximal evoked firing was lower with the ramped pulse, the dynamic range was unchanged for most of the ramped pulse shapes (it was even slightly reduced in some cases, when the charge level eliciting the maximal evoked firing rate was more decreased than the threshold, and this effect was also detected with the DynRange80, see methods for definition). Many factors can explain the differences between the Ballestero's results [22] and those described here and by Navntoft et al. (2020) [29]. (i) In their patch recordings, Ballestero et al. (2015) [22] evaluated the firing probability in cultured SGNs by applying a series of depolarizing current steps directly via the recording electrode. In contrast, our results and those by Navntoft et al. (2020) [29] were obtained by activating a pool of auditory nerve fibers and by recording either the responses of a small group of cortical neurons (here) or a global response in the brainstem (eABR), which in both cases probably reflect the synchronous activity of the most sensitive fibers to low-level electrical stimuli. Thus, many crucial steps have been bypassed in the Ballestero study [22], making it difficult to directly relate the *in vitro* and the *in vivo* results. Those steps include the electrode impedance, the fluid, bone, the electrode position relative to the peripheral processes, the site of excitation, the extent of myelination, spread of excitation, temporal, and spatial integration. (ii) In contrast to the two *in vivo* studies, Ballestero et al. (2015) [22] did not control for the amount of injected charge, nor did they test for declining ramped pulses to enable a fair comparison with rectangular pulses. Thus, the higher firing probability they observed with steeper slopes could be the result of more injected charge. (iii) Ballestero et al. (2015) [22] used a ramped pulse with a foot-amplitude, meaning that the beginning of the pulse still had a rectangular shape (Figure 2a in ref. [22]). Their hypothesis was that the foot-amplitude of a given amplitude starts to activate SGNs at the subthreshold level, then the ramp steepness is used to control the evoked firing rate. In contrast, both Navntoft and colleagues (2020) [29] and our study used the purely ramped stimulus in which the stimulus phases ramped up from 0 to X μA (or ramped down from X μA to 0 μA in the pulses descending ramped pulses of the Navntoft's study [29]). To summarize, there are so many differences between the methodology used by the *in vitro* study [22] and by the two *in vivo* studies (ref. [29] and the present one) that it was almost unrealistic to expect similar results.

5. Conclusions: Is There the Benefit of Using Ramped Pulses in CI Prosthetics?

The present results and others [29,30] suggest that one of the key advantages of ramped pulses is its ability to decrease the threshold for activating central auditory structures. This decrease was rather modest from eABR recording (about 1 nC from Figure 2b in ref. [29]) but more substantial in our cortical data (from 2 to 6 nC depending on the type of ramped shape). Obviously, if lower charges are required for activating auditory nerve fibers, this

can be crucial for the power consumption of CI devices. In fact, implementation of a non-rectangular biphasic stimulation waveform (with decaying exponential cathodic phases or growing exponential cathodic phases) can result in up to 25% charge savings and energy savings, which is crucial, in the future, for designing fully implantable CI [56].

Author Contributions: Conceptualization: V.A., E.P. and J.-M.E. Methodology: V.A., E.P., C.H. and J.-M.E. Software: C.H. and E.P. Validation: C.H., E.P. and J.-M.E. Formal analysis: C.H. and E.P. Investigation: E.P. Data curation: E.P. and C.H.. Writing—original draft: J.-M.E. and E.P. Writing—review and editing: V.A., E.P. and J.-M.E. Visualization: C.H. and E.P. Supervision: V.A., P.S., C.H. and J.-M.E. Project administration: J.-M.E. and P.S. Funding acquisition: J.-M.E. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research was funded by CNRS. E.P. was supported by Oticon Medical (Vallauris, France) and by the Fondation Pour l’Audition (FPA).

Institutional Review Board Statement: The study was approved by the ethical committee Paris-Sud and Centre (Comité Ethique en Experimentation Animale N°59, project 2020-20). It was registered as the 26243-2020062911414513V3 by the Ministères de l’enseignement supérieur, de la recherche et de l’innovation.

Informed Consent Statement: Not applicable.

Data Availability Statement: Data presented in this study are available upon request from the corresponding author.

Acknowledgments: We thank Franck Baron and the animal facilities team for cares to the guinea pig colony.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Srinivasan, A.G.; Padilla, M.; Shannon, R.V.; Landsberger, D.M. Improving Speech Perception in Noise with Current Focusing in Cochlear Implant Users. *Hear. Res.* **2013**, *299*, 29–36. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Arenberg, J.G.; Parkinson, W.S.; Litvak, L.; Chen, C.; Kreft, H.A.; Oxenham, A.J. A Dynamically Focusing Cochlear Implant Strategy Can Improve Vowel Identification in Noise. *Ear Hear.* **2018**, *39*, 1136–1145. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Arnoldner, C.; Riss, D.; Kaider, A.; Mair, A.; Wagenblast, J.; Baumgartner, W.-D.; Gstöttner, W.; Hamzavi, J.-S. The Intensity-Pitch Relation Revisited: Monopolar versus Bipolar Cochlear Stimulation. *Laryngoscope* **2008**, *118*, 1630–1636. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Bingabr, M.G.; Espinoza-Varas, B.; Sigdel, S. Measurements of Monopolar and Bipolar Current Spreads Using Forward-Masking with a Fixed Probe. *Cochlear Implant. Int.* **2014**, *15*, 166–172. [[CrossRef](#)]
5. Bierer, J.A.; Middlebrooks, J.C. Auditory Cortical Images of Cochlear-Implant Stimuli: Dependence on Electrode Configuration. *J. Neurophysiol.* **2002**, *87*, 478–492. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
6. Bierer, J.A.; Bierer, S.M.; Middlebrooks, J.C. Partial Tripolar Cochlear Implant Stimulation: Spread of Excitation and Forward Masking in the Inferior Colliculus. *Hear. Res.* **2010**, *270*, 134–142. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
7. Goldwyn, J.H.; Bierer, S.M.; Bierer, J.A. Modeling the Electrode-Neuron Interface of Cochlear Implants: Effects of Neural Survival, Electrode Placement, and the Partial Tripolar Configuration. *Hear. Res.* **2010**, *268*, 93–104. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
8. Zhu, Z.; Tang, Q.; Zeng, F.-G.; Guan, T.; Ye, D. Cochlear-Implant Spatial Selectivity with Monopolar, Bipolar and Tripolar Stimulation. *Hear. Res.* **2012**, *283*, 45–58. [[CrossRef](#)]
9. Quass, G.L.; Kurt, S.; Hildebrandt, K.J.; Kral, A. Electrical Stimulation of the Midbrain Excites the Auditory Cortex Asymmetrically. *Brain Stimulat.* **2018**, *11*, 1161–1174. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
10. Penfield, W.; Jasper, H. *Epilepsy and the Functional Anatomy of the Human Brain*; Little, Brown & Co.: Oxford, UK, 1954; p. 896.
11. Yeomans, J.S. *Principles of Brain Stimulation*; Oxford University Press: New York, NY, USA, 1990; ISBN 978-0-19-506138-3.
12. Macherey, O.; van Wieringen, A.; Carlyon, R.P.; Deeks, J.M.; Wouters, J. Asymmetric Pulses in Cochlear Implants: Effects of Pulse Shape, Polarity, and Rate. *J. Assoc. Res. Otolaryngol. JARO* **2006**, *7*, 253–266. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Macherey, O.; Carlyon, R.P.; van Wieringen, A.; Deeks, J.M.; Wouters, J. Higher Sensitivity of Human Auditory Nerve Fibers to Positive Electrical Currents. *J. Assoc. Res. Otolaryngol. JARO* **2008**, *9*, 241–251. [[CrossRef](#)]
14. Carlyon, R.P.; Deeks, J.M.; McKay, C.M. Effect of Pulse Rate and Polarity on the Sensitivity of Auditory Brainstem and Cochlear Implant Users to Electrical Stimulation. *J. Assoc. Res. Otolaryngol. JARO* **2015**, *16*, 653–668. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Macherey, O.; Carlyon, R.P.; Chatron, J.; Roman, S. Effect of Pulse Polarity on Thresholds and on Non-Monotonic Loudness Growth in Cochlear Implant Users. *J. Assoc. Res. Otolaryngol. JARO* **2017**, *18*, 513–527. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
16. Bierer, J.A. Probing the Electrode-Neuron Interface with Focused Cochlear Implant Stimulation. *Trends Amplif.* **2010**, *14*, 84–95. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

17. Seyyedi, M.; Eddington, D.K.; Nadol, J.B. Effect of Monopolar and Bipolar Electric Stimulation on Survival and Size of Human Spiral Ganglion Cells as Studied by Postmortem Histopathology. *Hear. Res.* **2013**, *302*, 9–16. [[CrossRef](#)]
18. DeVries, L.; Scheperle, R.; Bierer, J.A. Assessing the Electrode-Neuron Interface with the Electrically Evoked Compound Action Potential, Electrode Position, and Behavioral Thresholds. *J. Assoc. Res. Otolaryngol. JARO* **2016**, *17*, 237–252. [[CrossRef](#)]
19. Chua, T.E.H.; Bachman, M.; Zeng, F.-G. Intensity Coding in Electric Hearing: Effects of Electrode Configurations and Stimulation Waveforms. *Ear Hear.* **2011**, *32*, 679–689. [[CrossRef](#)]
20. Carlyon, R.P.; Cosentino, S.; Deeks, J.M.; Parkinson, W.; Arenberg, J.G. Effect of Stimulus Polarity on Detection Thresholds in Cochlear Implant Users: Relationships with Average Threshold, Gap Detection, and Rate Discrimination. *J. Assoc. Res. Otolaryngol. JARO* **2018**, *19*, 559–567. [[CrossRef](#)]
21. Goehring, T.; Archer-Boyd, A.; Deeks, J.M.; Arenberg, J.G.; Carlyon, R.P. A Site-Selection Strategy Based on Polarity Sensitivity for Cochlear Implants: Effects on Spectro-Temporal Resolution and Speech Perception. *J. Assoc. Res. Otolaryngol. JARO* **2019**, *20*, 431–448. [[CrossRef](#)]
22. Ballester, J.; Recugnat, M.; Laudanski, J.; Smith, K.E.; Jagger, D.J.; Gnansia, D.; McAlpine, D. Reducing Current Spread by Use of a Novel Pulse Shape for Electrical Stimulation of the Auditory Nerve. *Trends Hear.* **2015**, *19*, 1–12. [[CrossRef](#)]
23. Smith, K.E.; Browne, L.; Selwood, D.L.; McAlpine, D.; Jagger, D.J. Phosphoinositide Modulation of Heteromeric Kv1 Channels Adjusts Output of Spiral Ganglion Neurons from Hearing Mice. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* **2015**, *35*, 11221–11232. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Ferragamo, M.J.; Oertel, D. Octopus Cells of the Mammalian Ventral Cochlear Nucleus Sense the Rate of Depolarization. *J. Neurophysiol.* **2002**, *87*, 2262–2270. [[CrossRef](#)]
25. Mo, Z.-L.; Adamson, C.L.; Davis, R.L. Dendrotoxin-Sensitive K(+) Currents Contribute to Accommodation in Murine Spiral Ganglion Neurons. *J. Physiol.* **2002**, *542*, 763–778. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Negm, M.H.; Bruce, I.C. The Effects of HCN and KLT Ion Channels on Adaptation and Refractoriness in a Stochastic Auditory Nerve Model. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* **2014**, *61*, 2749–2759. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
27. Boulet, J.; Bruce, I.C. Predictions of the Contribution of HCN Half-Maximal Activation Potential Heterogeneity to Variability in Intrinsic Adaptation of Spiral Ganglion Neurons. *J. Assoc. Res. Otolaryngol. JARO* **2017**, *18*, 301–322. [[CrossRef](#)]
28. Rattay, F.; Leao, R.N.; Felix, H. A Model of the Electrically Excited Human Cochlear Neuron. II. Influence of the Three-Dimensional Cochlear Structure on Neural Excitability. *Hear. Res.* **2001**, *153*, 64–79. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
29. Navntoft, C.A.; Marozeau, J.; Barkat, T.R. Ramped Pulse Shapes Are More Efficient for Cochlear Implant Stimulation in an Animal Model. *Sci. Rep.* **2020**, *10*, 3288. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
30. Navntoft, C.A.; Landsberger, D.M.; Barkat, T.R.; Marozeau, J. The Perception of Ramped Pulse Shapes in Cochlear Implant Users. *Trends Hear.* **2021**, *25*, 23312165211061116. [[CrossRef](#)]
31. Edeline, J.M.; Weinberger, N.M. Receptive Field Plasticity in the Auditory Cortex during Frequency Discrimination Training: Selective Retuning Independent of Task Difficulty. *Behav. Neurosci.* **1993**, *107*, 82–103. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
32. Bieszczad, K.M.; Weinberger, N.M. Learning Strategy Trumps Motivational Level in Determining Learning-Induced Auditory Cortical Plasticity. *Neurobiol. Learn. Mem.* **2010**, *93*, 229–239. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
33. Froemke, R.C.; Carcea, I.; Barker, A.J.; Yuan, K.; Seybold, B.A.; Martins, A.R.O.; Zaika, N.; Bernstein, H.; Wachs, M.; Levis, P.A.; et al. Long-Term Modification of Cortical Synapses Improves Sensory Perception. *Nat. Neurosci.* **2013**, *16*, 79–88. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
34. Polley, D.B.; Steinberg, E.E.; Merzenich, M.M. Perceptual Learning Directs Auditory Cortical Map Reorganization through Top-down Influences. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* **2006**, *26*, 4970–4982. [[CrossRef](#)]
35. Souffi, S.; Varnet, L.; Zaidi, M.; Bathellier, B.; Huetz, C.; Edeline, J.-M. Reduction in Sound Discrimination in Noise Is Related to Envelope Similarity and Not to a Decrease in Envelope Tracking Abilities. *J. Physiol.* **2023**, *601*, 123–149. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
36. Adenis, V.; Gourévitch, B.; Mamelle, E.; Recugnat, M.; Stahl, P.; Gnansia, D.; Nguyen, Y.; Edeline, J.-M. ECAP Growth Function to Increasing Pulse Amplitude or Pulse Duration Demonstrates Large Inter-Animal Variability That Is Reflected in Auditory Cortex of the Guinea Pig. *PLoS ONE* **2018**, *13*, e0201771. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
37. Partouche, E.; Adenis, V.; Gnansia, D.; Stahl, P.; Edeline, J.-M. Increased Threshold and Reduced Firing Rate of Auditory Cortex Neurons after Cochlear Implant Insertion. *Brain Sci.* **2022**, *12*, 205. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
38. Gourévitch, B.; Doisy, T.; Avillac, M.; Edeline, J.M. Follow-up of Latency and Threshold Shifts of Auditory Brainstem Responses after Single and Interrupted Acoustic Trauma in Guinea Pig. *Brain Res* **2009**, *1304*, 66–79. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
39. Gourévitch, B.; Edeline, J.-M. Age-Related Changes in the Guinea Pig Auditory Cortex: Relationship with Brainstem Changes and Comparison with Tone-Induced Hearing Loss. *Eur. J. Neurosci.* **2011**, *34*, 1953–1965. [[CrossRef](#)]
40. Nguyen, Y.; Miroir, M.; Kazmitcheff, G.; Sutter, J.; Bensidhoum, M.; Ferrary, E.; Sterkers, O.; Bozorg Grayeli, A. Cochlear Implant Insertion Forces in Microdissected Human Cochlea to Evaluate a Prototype Array. *Audiol. Neurootol.* **2012**, *17*, 290–298. [[CrossRef](#)]
41. Aushana, Y.; Souffi, S.; Edeline, J.-M.; Lorenzi, C.; Huetz, C. Robust Neuronal Discrimination in Primary Auditory Cortex Despite Degradations of Spectro-Temporal Acoustic Details: Comparison Between Guinea Pigs with Normal Hearing and Mild Age-Related Hearing Loss. *J. Assoc. Res. Otolaryngol. JARO* **2018**, *19*, 163–180. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
42. Souffi, S.; Lorenzi, C.; Varnet, L.; Huetz, C.; Edeline, J.-M. Noise-Sensitive but More Precise Subcortical Representations Coexist with Robust Cortical Encoding of Natural Vocalizations. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* **2020**, *40*, 5228–5246. [[CrossRef](#)]
43. Souffi, S.; Lorenzi, C.; Huetz, C.; Edeline, J.-M. Robustness to Noise in the Auditory System: A Distributed and Predictable Property. *eNeuro* **2021**, *8*, ENEURO.0043-21.2021. [[CrossRef](#)]

44. Wallace, M.N.; Palmer, A.R. Laminar Differences in the Response Properties of Cells in the Primary Auditory Cortex. *Exp. Brain Res.* **2008**, *184*, 179–191. [[CrossRef](#)]
45. Manunta, Y.; Edeline, J.M. Effects of Noradrenaline on Frequency Tuning of Auditory Cortex Neurons during Wakefulness and Slow-Wave Sleep. *Eur. J. Neurosci.* **1999**, *11*, 2134–2150. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
46. Gaucher, Q.; Edeline, J.-M.; Gourévitch, B. How Different Are the Local Field Potentials and Spiking Activities? Insights from Multi-Electrodes Arrays. *J. Physiol. Paris* **2012**, *106*, 93–103. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
47. Occelli, F.; Suied, C.; Pressnitzer, D.; Edeline, J.-M.; Gourévitch, B. A Neural Substrate for Rapid Timbre Recognition? Neural and Behavioral Discrimination of Very Brief Acoustic Vowels. *Cereb. Cortex* **2016**, *26*, 2483–2496. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
48. Stypulkowski, P.H.; van den Honert, C. Physiological Properties of the Electrically Stimulated Auditory Nerve. I. Compound Action Potential Recordings. *Hear. Res.* **1984**, *14*, 205–223. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
49. Sato, M.; Baumhoff, P.; Kral, A. Cochlear Implant Stimulation of a Hearing Ear Generates Separate Electrophonic and Electroneural Responses. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* **2016**, *36*, 54–64. [[CrossRef](#)]
50. Sato, M.; Baumhoff, P.; Tillein, J.; Kral, A. Physiological Mechanisms in Combined Electric-Acoustic Stimulation. *Otol. Neurotol. Off. Publ. Am. Otol. Soc. Am. Neurotol. Soc. Eur. Acad. Otol. Neurotol.* **2017**, *38*, e215–e223. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
51. Frégnac, Y.; Bathellier, B. Cortical Correlates of Low-Level Perception: From Neural Circuits to Percepts. *Neuron* **2015**, *88*, 110–126. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
52. Guo, W.; Clause, A.R.; Barth-Marion, A.; Polley, D.B. A Corticothalamic Circuit for Dynamic Switching between Feature Detection and Discrimination. *Neuron* **2017**, *95*, 180–194.e5. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
53. Yao, J.D.; Sanes, D.H. Temporal Encoding Is Required for Categorization, But Not Discrimination. *Cereb. Cortex* **2021**, *31*, 2886–2897. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
54. Lakunina, A.A.; Menashe, N.; Jaramillo, S. Contributions of Distinct Auditory Cortical Inhibitory Neuron Types to the Detection of Sounds in Background Noise. *eNeuro* **2022**, *9*, ENEURO.0264-21.2021. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
55. van Bijnens, S.; Parkkonen, L.; Parviainen, T. Activity Level in Left Auditory Cortex Predicts Behavioral Performance in Inhibition Tasks in Children. *NeuroImage* **2022**, *258*, 119371. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
56. Yip, M.; Bowers, P.; Noel, V.; Chandrakasan, A.; Stankovic, K.M. Energy-Efficient Waveform for Electrical Stimulation of the Cochlear Nerve. *Sci. Rep.* **2017**, *7*, 13582. [[CrossRef](#)]
57. Macherey, O.; Carlyon, R.P.; van Wieringen, A.; Wouters, J. A Dual-Process Integrator-Resonator Model of the Electrically Stimulated Human Auditory Nerve. *J. Assoc. Res. Otolaryngol. JARO* **2007**, *8*, 84–104. [[CrossRef](#)]
58. Macherey, O.; van Wieringen, A.; Carlyon, R.P.; Dhooge, I.; Wouters, J. Forward-Masking Patterns Produced by Symmetric and Asymmetric Pulse Shapes in Electric Hearing. *J. Acoust. Soc. Am.* **2010**, *127*, 326–338. [[CrossRef](#)]
59. Macherey, O.; Deeks, J.M.; Carlyon, R.P. Extending the Limits of Place and Temporal Pitch Perception in Cochlear Implant Users. *J. Assoc. Res. Otolaryngol. JARO* **2011**, *12*, 233–251. [[CrossRef](#)]
60. Undurraga, J.A.; Carlyon, R.P.; Macherey, O.; Wouters, J.; van Wieringen, A. Spread of Excitation Varies for Different Electrical Pulse Shapes and Stimulation Modes in Cochlear Implants. *Hear. Res.* **2012**, *290*, 21–36. [[CrossRef](#)]
61. Quass, G.L.; Baumhoff, P.; Gnansia, D.; Stahl, P.; Kral, A. Level Coding by Phase Duration and Asymmetric Pulse Shape Reduce Channel Interactions in Cochlear Implants. *Hear. Res.* **2020**, *396*, 108070. [[CrossRef](#)]
62. Shepherd, R.K.; Javel, E. Electrical Stimulation of the Auditory Nerve. I. Correlation of Physiological Responses with Cochlear Status. *Hear. Res.* **1997**, *108*, 112–144. [[CrossRef](#)]
63. Rattay, F.; Lutter, P.; Felix, H. A Model of the Electrically Excited Human Cochlear Neuron. I. Contribution of Neural Substructures to the Generation and Propagation of Spikes. *Hear. Res.* **2001**, *153*, 43–63. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
64. Azouz, R.; Gray, C.M. Dynamic Spike Threshold Reveals a Mechanism for Synaptic Coincidence Detection in Cortical Neurons in Vivo. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2000**, *97*, 8110–8115. [[CrossRef](#)]
65. Gutierrez, C.; Cox, C.L.; Rinzel, J.; Sherman, S.M. Dynamics of Low-Threshold Spike Activation in Relay Neurons of the Cat Lateral Geniculate Nucleus. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* **2001**, *21*, 1022–1032. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
66. McGinley, M.J.; Oertel, D. Rate Thresholds Determine the Precision of Temporal Integration in Principal Cells of the Ventral Cochlear Nucleus. *Hear. Res.* **2006**, *216–217*, 52–63. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
67. Golding, N.L.; Oertel, D. Synaptic Integration in Dendrites: Exceptional Need for Speed. *J. Physiol.* **2012**, *590*, 5563–5569. [[CrossRef](#)]
68. Rutherford, M.A.; Chapochnikov, N.M.; Moser, T. Spike Encoding of Neurotransmitter Release Timing by Spiral Ganglion Neurons of the Cochlea. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* **2012**, *32*, 4773–4789. [[CrossRef](#)]

Disclaimer/Publisher's Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

16. Données et analyses supplémentaires

16.1 Analyses complémentaires sur les réponses déclenchées par les pulses électriques

16.1.1 – Force des réponses évoqués électriquement : Données populationnelles

Sur la base des premières analyses présentées dans l'article soumis (cf 2.), nous avons mené des analyses complémentaires sur les comparaisons entre les réponses obtenues avec les pulses en doubles rampes et pulses rectangulaires. Nous avons établi des courbes moyennes à partir des courbes individuelles présentées par exemple en figure 2C-D de l'article soumis. Ces nouvelles courbes, qui seront qualifiées de « populationnelles », quantifient les réponses neuronales au travers des niveaux de charges pour plusieurs paramètres. De ces courbes populationnelles nous ne pouvons pas extraire d'information sur les changements de maxFR ou de seuils induits par la forme des pulses puisque ces changements ne sont obtenus que sur des courbes individuelles de chaque enregistrement. Néanmoins, elles donnent une idée de l'évolution globale des paramètres sur l'ensemble de la population étudiée. Commençons avec l'analyse populationnelles des résultats du taux de réponses évoqués moyen en fonction des niveaux de charges injectées.

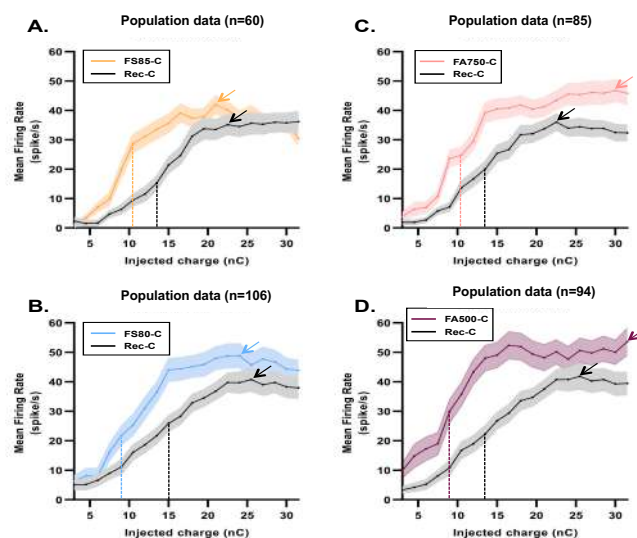


Figure 27. Courbes de croissance populationnelles des réponses évoquées corticales. Pour chacune des formes de pulses en rampe, la courbe populationnelle moyenne est comparée à la courbe populationnelle obtenue avec les pulses rectangulaires. Les flèches indiquent le taux de décharge maximal (maxFR). Précisons que la première phase des pulses utilisés est cathodique.

La figure 27 confirme qu'en moyenne toutes les formes de pulses en rampes déclenchent un taux de décharge plus élevé que celui obtenu avec les pulses rectangulaires, ce à pratiquement tous les niveaux de charge injectés. De plus, le maxFR représenté par une flèche est plus haut et le seuil, en pointillé, est plus bas pour les pulses en rampes par rapport aux pulses

rectangulaires. Des résultats identiques sont également observés quand la première phase du pulse est anodique (données non présentés). Cela indique donc clairement que les pulses rampés sont plus efficaces pour activer les fibres du nerf auditif que les pulses rectangulaires.

16.1.2 – Latence des réponses des neurones corticaux et reproductibilité temporelle

Par la suite, nous avons étudié la latence des réponses corticales en fonction de la stratégie de stimulation. Nous avons observé sur un nombre d'exemples assez important que la latence des réponses évoquées diminuait régulièrement lorsque la charge évoquée augmentait. De façon surprenante, cet effet ne semblait pas être présent avec les pulses rectangulaires. La figure 28 ci-dessous montre un exemple de 6 réponses évoquées, sous formes de rasters, obtenues avec un pulse rectangulaire (à gauche) et avec une forme de pulse en rampe (à droite).

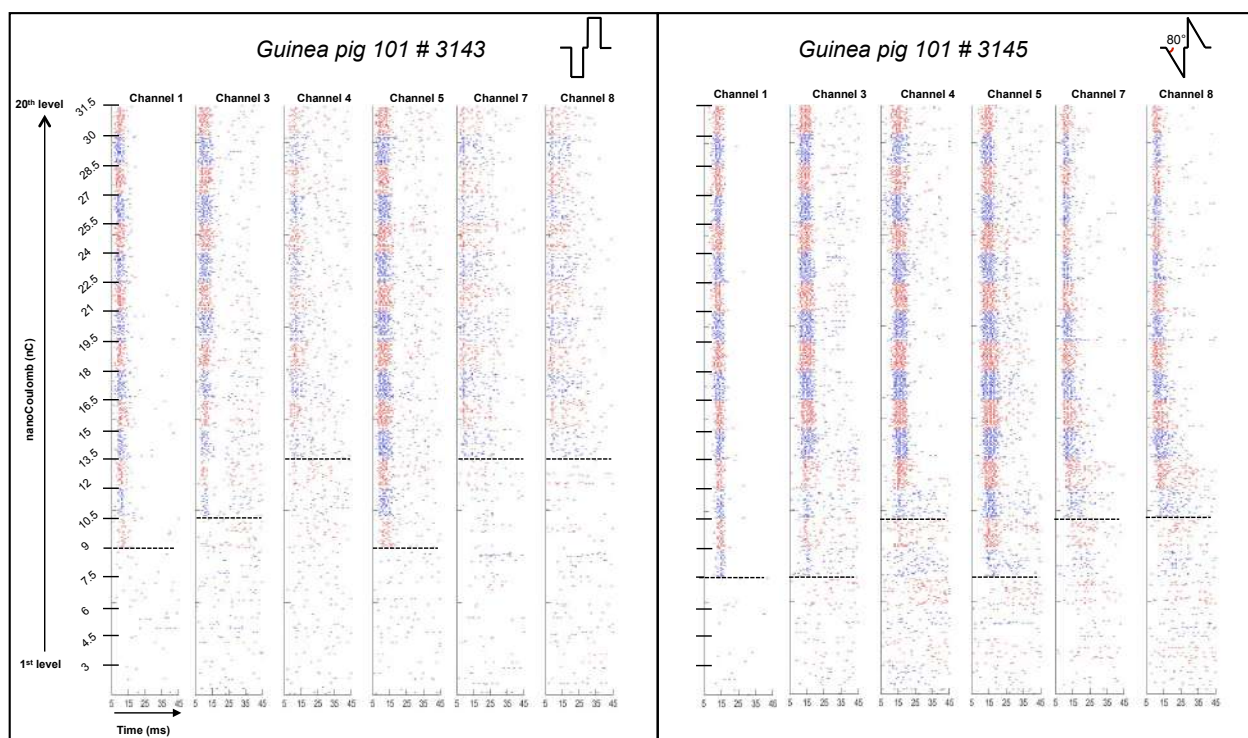


Figure 28. Rasters représentant les réponses évoquées de six enregistrements simultanés obtenues avec des pulses rectangulaires (à gauche) et avec des pulses à rampes (à droite).

Ces exemples individuels représentent les réponses évoquées des neurones du cortex auditif primaire à des charges croissantes allant de 3nC (en bas) à 31,5nC (en haut). Chaque point représente un potentiel d'action. L'alternance des couleurs rouge/bleu permet de visualiser chaque incrément de charge.

Sur ces rasters, nous pouvons observer assez nettement pour certains enregistrements (notamment les channels 3, 5, 7, 8) que la latence des réponses évoquées diminue lorsque les charges augmentent depuis le niveau de charge au seuil, indiqué par des traits pointillés horizontaux, jusque niveau de charge le plus élevé (31nC). La quantification des effets observables sur les rasters est présentée sur la figure 29 ci-dessous.

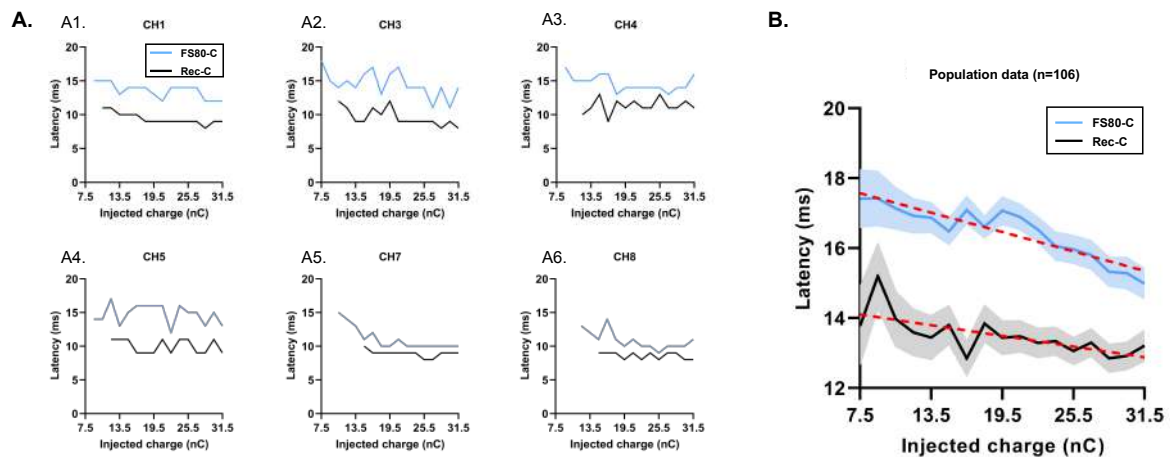


Figure 29. Comparaisons des latences des réponses avec le pulse rectangulaire et un pulse en rampes. Cette figure présente la quantification des réponses évoquées des six enregistrements simultanés présentés en figure précédente. Pour ces derniers, les réponses déclenchées par les pulses en rampes présentent toujours des latences supérieures aux réponses déclenchées par les pulses rectangulaires. Notons que la diminution de latence avec l'augmentation de la charge semble être toujours présente pour les réponses obtenues avec les pulses en rampes mais pas pour les réponses avec les pulses rectangulaires.

Depuis les premiers niveaux de courant qui donnent des réponses quantifiables (significativement plus élevées que l'activité spontanée) jusqu'au dernier niveaux de courants, les latences sont toujours supérieures pour les réponses obtenues avec les pulses à rampes par rapport à celles obtenues avec des pulses rectangulaires. Les diminutions de latence présentées ci-dessus comparent les réponses obtenues avec le pulse rectangulaire (Rec-C) et une forme particulière de pulse en rampe (FS80-C). Des résultats similaires ont également aussi été obtenus avec les autres formes de pulses cathodiques (voir figure suivante).

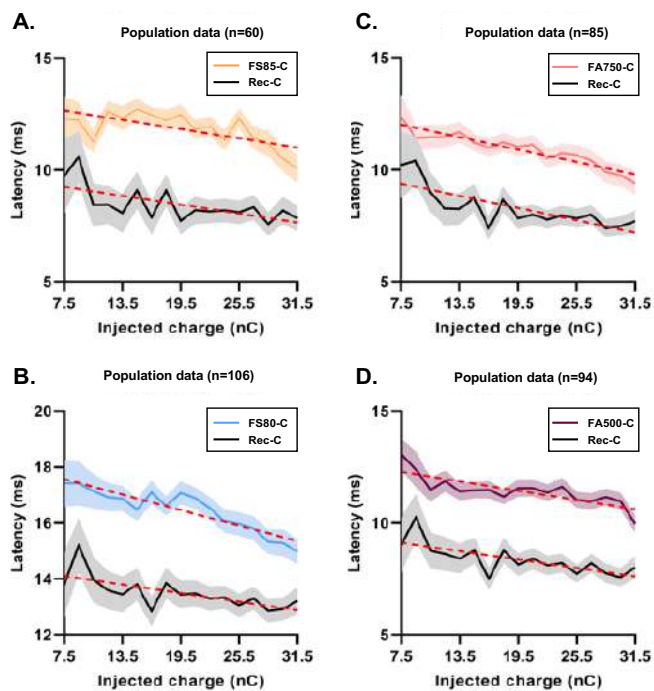


Figure 30. Comparaison de l'évolution des latences des réponses en fonction de la charge injectée pour les pulses rectangulaire cathodique et les quatre formes de pulses en rampes cathodique. Pour chaque forme de pulses, la latence a été calculée à partir des niveaux de charge présentant des réponses évoquées pour au moins un tiers des essais. On peut voir que quelle que soit la forme du pulse en rampe, la latence des réponses évoquées est systématiquement plus élevée par rapport aux latences de réponses obtenues avec le pulse rectangulaire. Cependant, la diminution de latence lorsque les charges augmentent semble similaire entre les différentes formes de pulses en rampes et le pulse rectangulaire.

La figure 30 ci-dessus montre les courbes moyennes de la latence obtenue avec chaque forme de pulse en rampe en comparaison avec le pulse rectangulaire en fonction de la charge injectée. Toutes les formes de pulses de cette figure possèdent une première phase cathodique. Quel que soit le pulse en rampe utilisé, la latence demeure en moyenne plus élevée par rapport au pulse rectangulaire sur la totalité des niveaux de charge. De plus, nous pouvons confirmer l'effet de la diminution des latences des réponses évoquées concomitante à l'augmentation de la charge injectée sur toutes les formes de pulses en rampe, effet qui semble moins prononcé avec le pulse rectangulaire. Des données similaires ont été obtenues avec les pulses dont la première phase est anodique (données non montrées).

Sur la base de l'observation des rasters (voir figure 28), les réponses évoquées semblent avoir une reproductibilité plus importante lorsque les charges injectées augmentent. Nous avons donc décidé de quantifier cet aspect des réponses évoquées avec un indice que notre équipe utilise depuis de nombreuses années pour quantifier la reproductibilité d'essais en essais des réponses à la présentation de stimuli naturels (voir Gaucher et al 2013, 2020 ; Gaucher & Edeline 2015 ; Souffi et al. 2020). Cet indice correspond à la covariance normalisée entre chaque train de potentiel d'action enregistré à la présentation de chaque pulse de stimulation. Il se calcule avec la formule :

$$CorrCoef = \frac{1}{N(N-1)} \sum_{i=1}^{N-1} \sum_{j=i+1}^N \frac{\sigma x_i x_j}{\sigma x_i \sigma x_j}$$

où N est le nombre d'essais et $\sigma x_i x_j$ est la covariance normalisée avec un lag de zéro entre les trains de PA x_i et x_j où i and j sont les numéros d'essais (dans nos protocoles, il y a 32 essais à chaque niveau de charge). Avant de calculer cette covariance, les trains de PA x_i and x_j sont convolués avec une fenêtre Gaussienne de 1-msec. Les simulations effectuées précédemment par notre équipe ont montré que l'indice CorrCoef index n'est pas fonction du taux de décharge des neurones (voir Gaucher et al., 2013a).

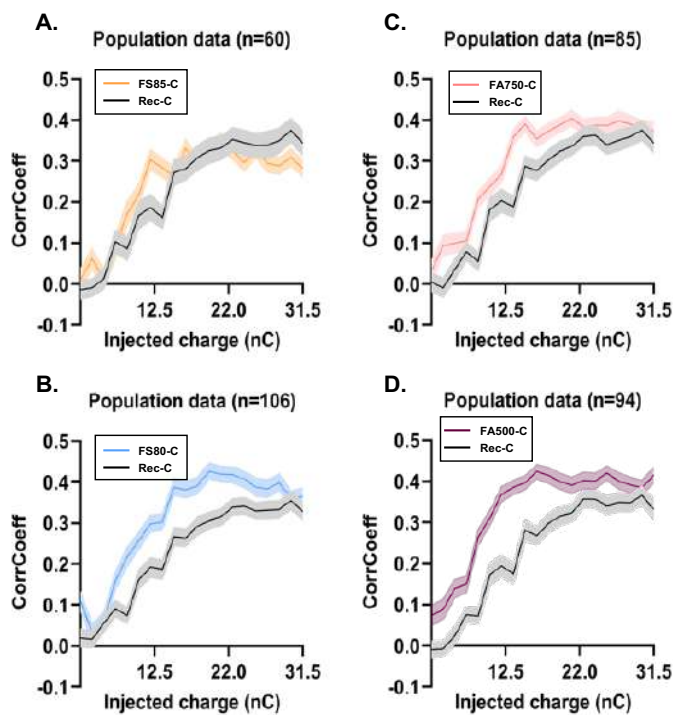


Figure 31. Comparaisons des valeurs de CorrCoef obtenues avec le pulse rectangulaire cathodique et chacune des quatre formes de pulses en rampes. Pour chaque forme de pulse, la valeur du CorrCoef augmente avec la charge injectée jusqu'à un niveau asymptotique. En revanche avec les pulses en rampes, les valeurs de CorrCoef semble tous atteindre ce plateau asymptotique plus rapidement avec des niveaux de charge injectés moins élevés. Précisons que l'ensemble des pulses électriques utilisés ont une première phase cathodique.

La figure 31 ci-dessus montre, pour tous les type de pulses cathodiques que quelle que soit la forme des pulses, il y a une augmentation régulière du CorrCoef avec la charge injectée. D'une façon assez remarquable, les pulses en rampes provoquent toujours une augmentation plus rapide des valeurs de CorrCoef avec la charge, même si une valeur similaire est atteinte au plateau de saturation.

16.2 – Comparaison des réponses corticales acoustiques et électriques

Pour évaluer dans quelle mesure les réponses déclenchées par les différentes formes de pulses électriques se rapprochent ou pas des réponses déclenchées par des stimuli acoustiques, nous avons choisi de comparer (sur plusieurs paramètres) les réponses obtenues dans le cortex auditif par des stimulations acoustiques et électriques. Précisons que nous allons comparer les réponses évoquées acoustiques obtenues chez un animal sain (n'ayant pas de pertes auditives) avec les réponses électriques obtenues au niveau des mêmes sites corticaux après la pose d'un implant cochléaire (environ 1-2h après la collecte des réponses acoustiques). Les paramètres que nous allons comparer ont été calculés de la même manière que ceux que nous avons quantifié jusqu'à présent sur les réponses évoquées par des stimuli électriques. Dans le but d'une comparaison direct entre nos données acoustiques et électriques, nous avons fait le choix de réaliser nos quantifications sur une gamme de paramètres restreinte, à savoir : (i) le taux de décharge évoqué maximal (maxFR), (ii) la latence des réponses évoquée au seuil et au maxFR et enfin, (iii) le Corrcoeff au seuil et au maxFR

16.2.1 – La force des réponses évoquées

La figure 32 ci-dessous représente les réponses évoquées corticales déclenchées par des sons purs en une position donnée de la matrice de 16 électrodes chez un animal donné. La figure 32A montre les FRAs obtenus sous chaque électrode de notre matrice lors de l'expérimentation. La tonotopie s'observe par le gradient progressif des fréquences préférées des basses vers les hautes fréquences (électrodes CH1-CH8) puis des hautes vers les basses fréquences (électrodes CH9-CH16), ce qui indique le bon emplacement de notre matrice au niveau du cortex auditif primaire (aire A1 et DC). A l'aide d'un script matlab, ces FRAs sont analysés pour en extraire notamment la fréquence déclenchant le taux de décharge évoqué le plus élevé (appelée Best Frequency ou BF). Les valeurs des BFs sont précisées pour chaque enregistrements (au-dessus des FRAs). La figure 32B montre les courbes de croissance du taux de décharge évoquée en fonction de l'intensité sonore à la BF de chaque enregistrement. Sur ces courbes, l'activité spontanée et son écart-type sont représentés respectivement par le trait en pontillé rouge et la bande violette. Nous pouvons observer que pour la majorité des enregistrements que plus l'intensité sonore augmente, plus le taux de décharge évoqué augmente également.

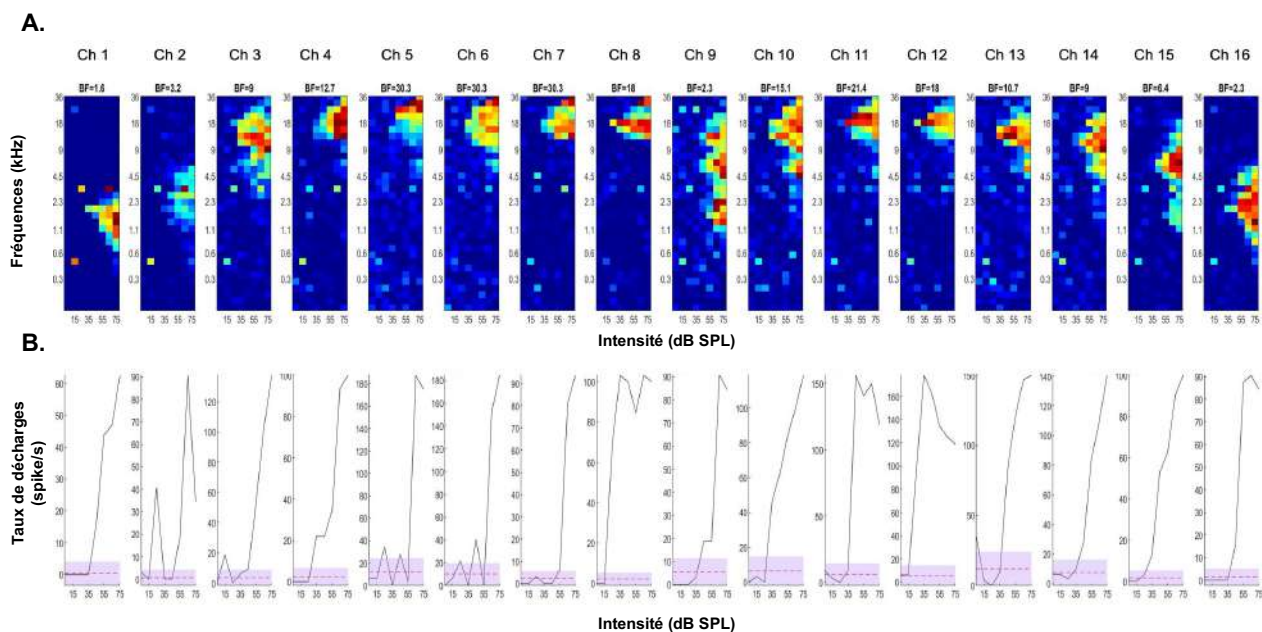


Figure 32. Exemple individuel de l'obtention des FRAs sous 16 électrodes corticales et leurs quantifications. (A.) La visualisation en direct de la tonotopie durant l'expérience permet de valider le positionnement de la matrice d'électrode. Pour chaque enregistrement, le code couleur représente la force des réponses évoquées (spike/s). (B.) Le calcul de l'active spontanée est réalisé individuellement pour chaque courbe de croissance afin de définir un seuil de réponse (non représenté ici) au-delà duquel la réponse est considérée comme étant significative.

Par la suite, nous avons donc décidé de comparer pour un enregistrement donné l'impact de l'utilisation de stimuli acoustiques et électriques. La figure 33 montre trois exemples individuels de courbes de croissance après une stimulation acoustique ou électrique. De manière similaire à la stimulation acoustique, nous pouvons observer que le taux de décharge évoqué des neurones corticaux augmente avec la croissance des charges injectées. Dans le cas de cet enregistrement particulier, que ce soit pour le pulse rectangulaire ou le pulse en rampe, le taux de décharge évoquée reste plus bas par rapport à celui obtenu avec des sons purs.

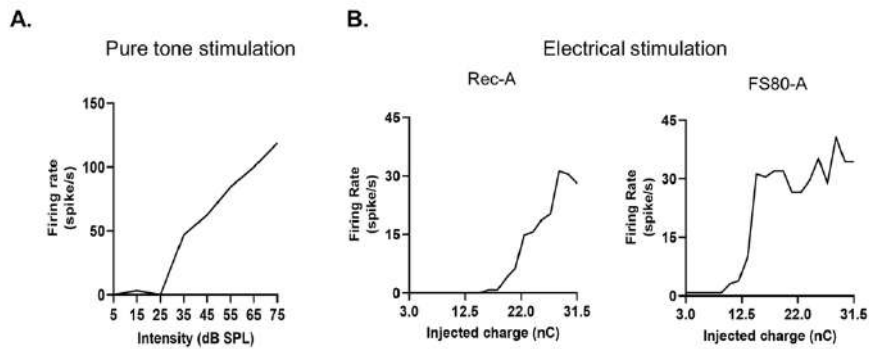


Figure 33. Représentation de trois courbes de croissance selon le type de stimulation pour une électrode donnée sur un même animal. (A.) Courbe de croissance obtenu après stimulation avec un son pur à la BF de cet enregistrement. (B.) Courbes de croissance obtenues avec une stimulation électrique utilisant soit le pulse rectangulaire (gauche) soit le pulse en rampe (droite). Dans les deux cas, la première phase est anodique.

A l'instar des analyses précédentes, nous avons comparé deux à deux les taux de décharges maximum (maxFR) obtenus avec la stimulation acoustique et celui obtenu avec une forme de pulse donnée. L'ensemble des résultats allant dans le même sens, par souci de clarté je ne présenterais que ceux obtenus avec le pulse rectangulaire et une forme de rampe particulière.

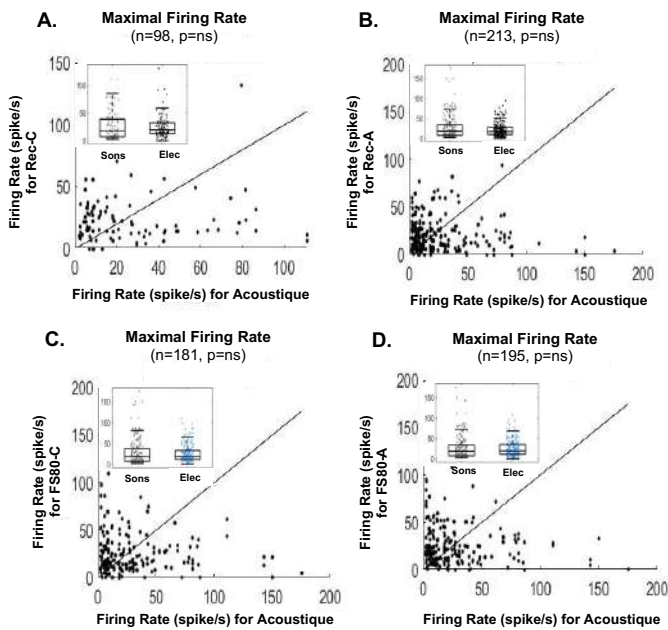


Figure 34. Scattergrammes présentant la comparaison des valeurs de maxFR obtenus avec un son pur et plusieurs formes de pulse électrique. (A.-B.) Comparaison entre la stimulation acoustique et le pulse rectangulaire dont la première phase est cathodique (A.) ou anodique (B.). (C. -D.) Comparaison entre la stimulation acoustique et le pulse en rampe dont la première phase est cathodique (C.) ou anodique (D.). Chaque insert présente la médiane \pm les quartiles.

La figure 34 présente les résultats obtenus pour le paramètre maxFR concernant l'ensemble de nos données. Que ce soit avec un pulse rectangulaire (figure 34A-B) ou un pulse en double rampe (figure 34C-D) et ce quel que soit la polarité de la première phase, il n'y a pas de différence significative entre la stimulation acoustique et électrique.

16.2.2 – Latence et reproductibilité des réponses évoquées

Le figure 35 présente sous forme de rasterplots les réponses évoquées cortical obtenues à des niveaux d'intensité croissant en fonction du temps. Rappelons que chaque point représente un potentiel d'action. Il apparait une diminution de la latence des réponses évoquées avec l'augmentation de l'intensité sonore – sous les électrodes 8,10,11 et 12 par exemple.

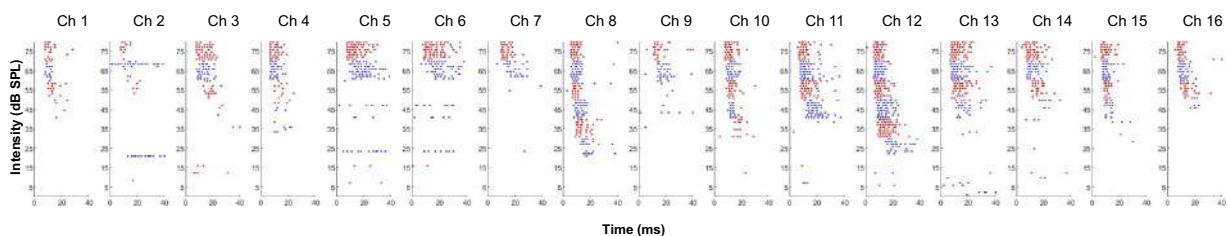


Figure 35. Rasters représentant les réponses évoquées obtenus l'ensemble de notre matrice cortical lors d'une stimulation acoustique. Ces exemples individuels représentent les réponses évoquées des neurones du cortex auditif primaire à des intensités croissantes allant de 5 dB SPL (en bas) à 75 dB SPL (en haut). Chaque point représente un potentiel d'action. L'alternance des couleurs rouge/bleu permet de visualiser chaque incrément de charge.

Après observation des rasterplots, nous avons décidé de comparer les latences des réponses évoquées entre la stimulation acoustique et électrique. La figure 36 présente les latences obtenues au seuil (figure 36A-B) et au maxFR (figure 36C-D) avec des stimuli acoustiques et électrique pour l'ensemble de nos enregistrements. Nous pouvons observer que par rapport à la latence obtenue avec les sons purs, les pulses rectangulaires et en rampe utilisés avec la stimulation électrique provoquent des réponses ayant une latence significativement plus basse aussi bien au seuil qu'au maxFR. Précisons que nous présentons ici les résultats obtenus avec des pulses électriques dont la première phase est cathodique, mais que nous obtenons des résultats similaires lorsque celle-ci est anodique (données non montrés).

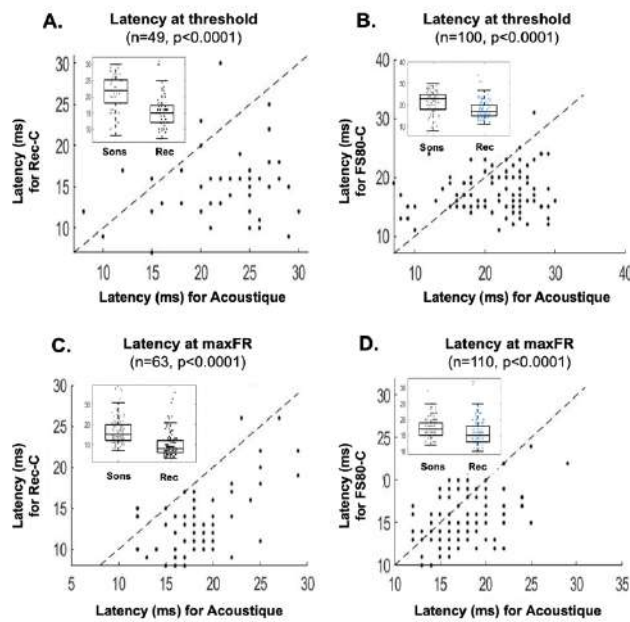


Figure 36. Scattergrammes présentant la comparaison des valeurs de latences obtenues avec un son pur et plusieurs formes de pulse électrique. (A.– B.) Comparaison au seuil entre la stimulation acoustique et le pulse rectangulaire cathodique (A.) ou le pulse en rampe cathodique (B.). (C. – D.) Comparaison au max FR entre la stimulation acoustique et le pulse rectangulaire cathodique (A.) ou le pulse en rampe cathodique (B.) Chaque insert présente la médiane \pm les quartiles.

Comme précédemment, nous avons quantifié la reproductibilité des réponses évoquées aux sons purs grâce à notre indice, le Corrcoeff. Puis nous avons comparé les Corrcoeff acoustiques et électriques. La figure 37 représente cette comparaison. Quel que soit le pulse utilisé, les valeurs de Corrcoeff restent statistiquement inchangées à la fois au seuil (figure 37A-B) et au maxFR (figure 37C-D) entre stimulation acoustique et électrique. Ici aussi, les résultats sont similaires pour les pulses dont la première phase est anodique (données non montrés).

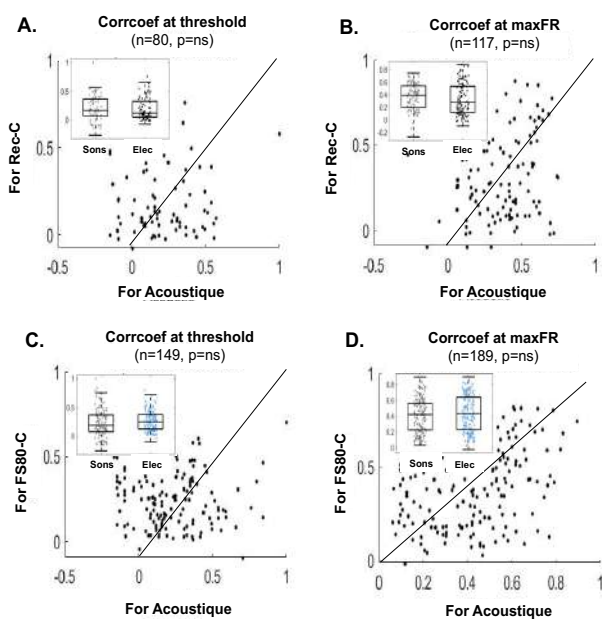


Figure 37. Scattergrammes présentant la comparaison des valeurs de Corrcoeff obtenues avec un son pur et plusieurs formes de pulse électrique. (A.–B.) Comparaison au seuil entre la stimulation acoustique et le pulse rectangulaire cathodique (A.) ou le pulse en rampe cathodique (B.). (C. – D.) Comparaison au max FR entre la stimulation acoustique et le pulse rectangulaire cathodique (A.) ou le pulse en rampe cathodique (B.) Chaque insert présente la médiane \pm les quartiles.

Pour conclure cette partie, récapitulons l'ensemble des résultats présentés. Tout d'abord quel que soit le pulse en rampe, nous avons pu observer : (i) une augmentation du taux de décharges maximal des neurones corticaux, (ii) une diminution du seuil de réponse, (iii) un niveau de charge injectée plus bas pour atteindre le taux de décharge maximal, (iv) aucun changement significatif concernant la gamme dynamique, (v) une diminution des latences des réponses en fonction de la charge injecté et (vi) une reproductibilité plus grande en comparaison avec un pulse rectangulaire. De plus, en comparant les réponses évoquées par la stimulation électrique et par la stimulation acoustique, nous avons montré que (vii) le taux de décharges neurones est inchangé, (viii) les latences sont plus courtes avec la stimulation électrique et (viii) qu'il n'y a aucune différence sur la reproductibilité temporelle.

CHAPITRE IV

DISCUSSION

17. Synthèse des principaux résultats obtenus

Avant de discuter de nos données au regard la littérature actuelle, résumons brièvement les principaux présentés précédemment. A charge croissante, par rapport aux pulses rectangulaires, toutes les formes de pulses en double rampe que nous avons étudié ont pour conséquences au niveau des neurones du cortex auditif primaire de cobaye : (i) d'augmenter le taux de décharge maximal, (ii) de diminuer les seuils d'activation, (iii) de diminuer le niveau de charge injectée déclenchant le taux de décharge maximal et (iv) de laisser la gamme dynamique inchangée, voire légèrement diminuée avec certaines rampes. De plus, nous avons détecté des effets intéressants sur les latences des réponses évoquées par les pulses en rampes puisque (v) les réponses évoquées corticales ont des latences plus longues avec des pulses à rampes qu'avec des pulses rectangulaires et (vi) ces latences diminuent dans les deux cas quand la charge injectée augmente.

Pour finir, nous avons voulu comparer les réponses corticales obtenues avec des stimuli acoustiques et des pulses électriques. Les résultats nous indiquent que les réponses acoustiques : (i) sont équivalentes aux réponses électriques en termes de taux de décharge maximal, (ii) sont à plus longues latences que les réponses déclenchées par les pulses électriques qu'ils soient rectangulaires ou en rampes, que ce soit au taux de décharge maximal ou au seuil et (iii) sont similaire aux réponses électriques du point de vue de leur reproductibilité temporelle.

18. Les limites méthodologiques de ce projet

18.1 – L'anesthésie

Au cours de cette thèse, j'ai obtenu la totalité de mes résultats en utilisant pour modèle animal le cobaye anesthésié à l'aide d'uréthane. Nous pouvons donc légitimement se demander si les mêmes effets auraient été obtenus chez l'animal vigile, où l'activité spontanée et les réponses évoquées sont souvent plus élevées (Cotillon-Williams & Edeline, 2003; Massaux et al., 2004). Notons cependant que la grande majorité des travaux électrophysiologiques qui ont été effectués chez l'animal dans le passé, ont aussi été réalisés chez des animaux anesthésiés, que ce soit ceux du laboratoire d'Andrej Kral au niveau cortical ou colliculaire (Quass et al., 2018, 2020; Sato et al., 2016, 2017) ou du laboratoire de John Middlebrooks (Kirby & Middlebrooks, 2010, 2012; Middlebrooks & Snyder, 2007). A notre connaissance, la seule étude comparant les réponses évoquées à des pulses électriques d'un implant entre un animal vigile et anesthésié a été faite par Delgutte et collègues dans le colliculus inférieur (Chung et al., 2014). Ces auteurs ont rapporté qu'en plus d'une activité spontanée plus élevée, les neurones du colliculus inférieur (CI) présentaient plus de réponses soutenues (excitatrices ou inhibitrices) chez l'animal vigile et que la cadence des pulses qui produit le taux de décharge maximal est deux fois plus élevée chez l'animal vigile (de l'ordre de 80Hz chez l'animal anesthésié et 160Hz chez l'animal vigile). Cela n'a rien de surprenant puisqu'il est classiquement admis que l'excitabilité des neurones est plus élevée chez l'animal vigile par rapport à l'animal anesthésié. Un plus grand nombre de réponses soutenues ont déjà été rapportées chez l'animal vigile par rapport à l'anesthésié (Eliades & Wang, 2003, 2008b, 2008a; Massaux et al., 2004; Massaux & Edeline, 2003)

18.2 – Les animaux normo-entendants

Un reproche tout à fait légitime serait de se demander l'intérêt d'utiliser des animaux normo-entendant pour tester nos différentes stratégies de stimulation. En effet, il a été rapporté par plusieurs études que lors de stimulations électriques délivrées dans la cochlée, les réponses des neurones du système auditif sont composées (i) des réponses neuro-phoniques résultant de l'activation directe des neurones du ganglions spirales (i.e., formant le nerf auditif) mais également (ii) des réponses électro-phoniques contaminantes dues à l'activation des cellules ciliées (Hartmann et al., 1984; Kiang & Moxon, 1972; Kral et al., 1998; C. A. Miller et al., 2006, 2008; Sato et al., 2016; Tillein et al., 2015; van den Honert &

Stypulkowski, 1984). Cependant, pour limiter cette éventuelle contamination de nos réponses corticales, nous avons utilisés des stimulations électriques en mode monopolaire et délivrées à une cadence basse de 4 Hz. En effet, l'étude de Sato et collaborateurs (2016) montre une contamination moindre de l'électro-phonique dans le mode de stimulation monopolaire par rapport au mode de stimulation bipolaire (voir figure 4 et 5, Sato et al., 2016), et celle Shepherd et Javel (1997) montre l'impact de l'activation des cellules ciliées dans la réponse du nerf auditif seulement lors de stimulation électrique à hautes cadences. Ces deux raisons nous laissent donc penser que les réponses corticales observées dans nos expériences ne sont que peu ou pas contaminées par l'activation des cellules ciliées présentes dans la cochlée. De plus, nous avons aussi comme objectif de réaliser des comparaisons directes entre les réponses des mêmes enregistrements corticaux obtenues par stimulations acoustiques et par stimulations électriques. Ce type de comparaisons devrait permettre de mieux comprendre en quoi les réponses corticales déclenchées par les implants s'approchent, ou diffèrent, de celles observées normalement chez un sujet sain. Ajoutons pour finir qu'il y a de plus en plus de patients implantés présentant une audition résiduelle, il semble donc important d'investiguer les réponses neuronales en conditions physiologiques (hors surdité totale) afin de pouvoir comprendre les mécanismes sous-jacents et tirer profit de cette activité acoustique résiduelle en la combinant avec la stimulation électrique (Colby et al., 2022; Gay et al., 2022; Shim et al., 2023; Wise et al., 2022).

19. Que faire pour améliorer la sélectivité fréquentielle des implants cochléaires ?

Ces dernières années, la recherche dans le domaine de l'implant cochléaire se heurte à la question de la sélectivité fréquentielle des électrodes présentes dans la cochlée. En effet, l'une des théories pour expliquer les scores parfois mauvais en psychoacoustique des patients implantés seraient la présence d'un trop grand nombre d'électrodes non-indépendantes les unes des autres due à la diffusion des courants électriques dans la cochlée (Shannon, 1983). De fait, l'exploration de nouveaux (i) mode de stimulations et (ii) formes de pulses se sont développés dans l'espoir de pouvoir focaliser le courant électrique.

19.1 – Les modes de stimulations

Pourquoi avons-nous utilisé le mode stimulation monopolaire pour délivrer nos pulses électriques au cours de nos protocoles ? A l'origine, l'implant cochléaire utilisait un mode de stimulation que nous avons défini dans l'introduction : le mode monopolaire. Néanmoins, il a été largement critiqué car les courants se forment entre une électrode située dans la cochlée et une masse à l'extérieur de la cochlée, l'activation d'électrodes adjacentes recrute des ensembles de fibres qui se recouvrent en grande partie, ce qui réduit le nombre d'électrodes indépendantes (Friesen et al., 2001, 2005). Par la suite, le mode de stimulation bipolaire a été proposé pour le remplacer (Schindler et al., 1977). Pourtant, les résultats psychoacoustiques obtenus avec ce mode ont montré des performances plus mauvaises voire équivalentes au mode de stimulation monopolaire (Lehnhardt et al., 1992; Pfungst et al., 1997; Zwolan et al., 1996). De plus, il a été montré que les seuils perceptifs et les seuils des eCAPs sont plus bas avec le mode monopolaire en comparaison au mode bipolaire (Berenstein et al., 2010; Pfungst & Xu, 2004). Pour finir, l'hypothèse d'une meilleure focalisation des courants électriques avec le mode de stimulation s'est avérée fautive, ces derniers semblant diffuser de manière équivalente par rapport au mode de stimulation monopolaire (Bingabr et al., 2014; Kwon & van den Honert, 2006). En parallèle d'autres modes de stimulation furent proposés tel que le tripolaire (Jolly et al., 1996), le tripolaire partiel (Bierer, 2010) ou encore, le « all-polar » (Marozeau et al., 2015) et le bipolaire partiel (Nogueira et al., 2015). Néanmoins lors de la mise en place de ces modes de stimulation multipolaires prometteurs dans des études chez l'Homme, les résultats obtenus par rapport au mode monopolaire concernant une éventuelle amélioration restent débattus (Berenstein et al., 2008; Donaldson et al., 2011; Pfungst et al., 2001). Cependant, il a démontré qu'il fallait fournir plus d'énergie pour faire fonctionner les divers modes multipolaires, ceci impactant considérablement la durée de vie des batteries des implants cochléaires (Berenstein et al., 2010; Pfungst & Xu, 2005; Yip et al., 2017). Aux vues de la littérature actuelle, nous avons donc fait le choix d'utiliser le mode de stimulation monopolaire afin d'obtenir des réponses électrophysiologiques à des bas niveaux de charge malgré une diffusion étendue des courants.

19.2 – Les formes de pulses

Au-delà du mode de stimulation choisi, les formes de pulses utilisées dans l'implant cochléaire peuvent également conditionner l'étalement ou non des courants dans la cochlée. Actuellement, la forme de pulse la plus souvent implémentée en clinique est un pulse biphasique rectangulaire symétrique, bien que d'autres formes soient testées en recherche. En effet, van Wieringen et collaborateurs (2005) proposèrent une nouvelle forme de pulse asymétrique, le pseudo-monophasique, permettant, chez l'Homme, un abaissement significatif des seuils perceptifs et des niveaux de saturations. Notons que la volonté d'introduire de l'asymétrie provient du fait de vouloir se rapprocher d'un pulse monophasique, basé sur des études démontrant l'obtention de l'activation des fibres nerveuses à un seuil plus bas avec un pulse monophasique par rapport à un pulse biphasique (Miller et al., 2001; Rubinstein et al., 2001). Le principal avantage de cette nouvelle catégorie de pulses électriques résidait dans la possibilité de pouvoir réduire la charge injectée et par conséquent, de limiter la diffusion des courants nuisant à la sélectivité fréquentielle. D'autres études psychoacoustiques se basant sur la forme de ce pulse pseudo-monophasique ont pu confirmer les résultats précédemment observés (Carlyon et al., 2017; Macherey et al., 2008). De plus, l'étendue d'activation dans la cochlée avec un pulse asymétrique a été étudié par Undurraga et collègues en 2012 en quantifiant les réponses eCAPs. Nous avons décidé au sein de notre équipe de s'intéresser également à cette catégorie de pulses asymétriques. Victor Adenis (Ph.D) a ainsi obtenu des résultats initiaux en ce sens. En effet, en se plaçant à charge constante (de 24 nC), il a défini plusieurs pulses biphasiques asymétriques allant d'un ratio de 1/2 à 1/10. En d'autres termes, si le ratio est de 1/2 cela implique que la deuxième phase verra son amplitude diminuée de deux par rapport à celle de la première phase mais la durée sera augmentée de deux fois en comparaison à la première phase, afin de compenser les charges injectées entre les 2 phases du pulse. Les données collectées et analysées par Victor montrent que le taux de déchargé évoqué des neurones du cortex auditif et l'étendue d'activation cortical au niveau de AI diminuent de 5 à 20% lors de l'utilisation d'un pulse biphasique asymétrique par rapport à un pulse biphasique rectangulaire. Il y aurait donc potentiellement une réduction de l'activation au niveau de la cochlée lors de l'utilisation de pulses asymétriques.

Récemment une étude a proposé une toute nouvelle forme de pulse : le pulse biphasique en rampe (Ballesterro et al., 2015). Selon ces auteurs, deux facteurs de cette forme pourraient améliorer la sélectivité spatiale. Tout d'abord, ils émettent l'hypothèse que les courants générés par un pulse en rampe seraient plus atténués dans la périlymphe par rapport à un pulse rectangulaire (figure 3, Ballesterro et al., 2015). Ensuite, ils proposent que les neurones

du ganglion spiral seraient sensibles à un pulse en rampe du fait de la présence d'une pente. Cette hypothèse se base sur une propriété similaire déjà décrite dans plusieurs types de neurones, qui est liée à la dynamique des canaux ioniques sous tendant les mécanismes de l'émission d'un potentiel d'action. En effet, cette dernière a été montrée pour des neurones thalamiques et corticaux (Azouz & Gray, 2000; Gutierrez et al., 2001). Dans le système auditif, cette propriété a été démontrée pour des neurones du noyau cochléaires (Ferragamo & Oertel, 2002; McGinley & Oertel, 2006), ceux de la partie médiane de l'olive supérieur (Golding & Oertel, 2012) et même les dendrites des neurones du ganglion spiral (Rutherford et al., 2012). Cette sensibilité qui est présente dans certains types de neurones seraient liée à l'activation de canaux potassique à bas seuil sensibles à la dentrotoxine donc composés des sous unités Kv1.1/2/6. Il a été démontré que les neurones du ganglion spiral expriment massivement les sous-unités Kv1.1 et Kv1.2, qui sont responsables de la régulation du taux de décharge (Smith et al., 2015). Basé sur ses deux facteurs, l'étendue d'activation dans la cochlée devrait se retrouver restreinte lors de l'utilisation d'un pulse en rampe, dû à la potentielle réduction du taux de décharges des neurones. Dans l'étude *in vitro* de Ballestero et collègues (2015), les résultats obtenus semble confirmer leur l'hypothèse. Ils ont montré que plus l'angle de la rampe est faible (i.e., la pente se rapprochant d'une droite horizontale), plus le taux de décharge évoqué l'est également, et de manière logique, la charge injectée pour évoquer un PA est plus élevée par rapport à un pulse rectangulaire. Cependant nos résultats et ceux obtenus par Navntoft et collaborateurs (2020) ne confirment pas ces résultats *in vitro*. Les réponses eABR de Navntoft et al 2020 (voir figure 20 dans mon introduction) et nos enregistrements corticaux (voir figure 3B et 4B de Partouche et al., 2023) montrent que le seuil d'activation des neurones du système auditif central est plus bas avec des pulses en rampes par rapport à des pulses rectangulaires. Il semble donc qu'il faille moins de charges injectées pour provoquer une réponse des neurones du ganglion spiral. Nos enregistrements corticaux montrent également que le taux de déchargé évoqué maximum (maxFR) est plus élevé avec chaque forme de pulse en rampe en comparaison au pulse rectangulaire. De manière intéressante, le dynamique range (DR) lui demeure inchangé, ce qui s'explique par le fait que le maxFR est atteint pour des niveaux de charges injectées plus bas avec des pulses en rampes par rapport au pulse rectangulaire. Dès lors comment pouvons-nous expliquer une telle différence avec les résultats obtenus par Ballestero et collaborateurs (2015) ? Premièrement, rappelons que dans cette étude *in vitro*, les auteurs utilisent des cultures de neurones du ganglion spiral pour enregistrer directement en patch clamp les réponses évoquées (i.e la probabilité de décharge) par une série de courants dépolarisant. Au contraire, dans l'étude de Navntoft et collègues (2020) et la nôtre, les résultats présentés ont été obtenus

en activant un petit contingent de fibres au niveau du nerf auditif et en enregistrant soit la réponse globale du tronc cérébral auditif (eABR), soit les réponses de quelques neurones dans le cortex auditif primaire. Dans les deux cas, nous avons le reflet de l'activité synchrone des fibres les plus sensibles aux stimuli électriques à de faibles niveaux. De plus, d'autres facteurs entrant également en compte font qu'il est difficile de relier directement les résultats *in vitro* et *in vivo* : (i) l'impédance des électrodes, (ii) la présence de la périlymphe, (iii) la position du porte-électrode dans la cochlée, (iv) le site d'excitation au niveau des neurones du ganglion spiral, (v) la présence de myéline, (vi) la diffusion des courants et (vii) l'intégration temporelle et spatiale du stimulus. Deuxièmement, contrairement à l'étude Ballestero et collaborateur (2015) qui utilisent des cultures cellulaires, nous travaillons *in vivo*. Le porte-électrode est donc immergé dans la périlymphe, entouré de tous les composants d'une cochlée saine, chacun ayant des propriétés pouvant agir sur la qualité de la stimulation électrique. Ces derniers ne pouvant pas être présents ou fonctionnels sur une culture cellulaire, cela pourrait contribuer à biaiser les résultats. Enfin, notons qu'ils ont utilisé dans leur étude des pulses en rampes présentant un front de montée vertical afin de reproduire le début d'un pulse rectangulaire. Leur hypothèse était que de cette manière les neurones du ganglion spiral sont rapidement activés à des niveaux en dessous du seuil et la présence d'une pente permettrait ensuite de contrôler le taux de décharge évoqué. Dans les deux cas des études *in vivo* (celle de Navntoft et al 2020 et la nôtre), les pulses en rampes possèdent une pente dès le début, ce qui pourraient engendrer des activations des SGNs avec des délais temporels différents par rapport à l'étude *in vitro*.

Pour finir, il nous semble important de discuter de la différence entre les résultats initiaux obtenus par Victor Adenis et les nôtres concernant les pulses en rampes. En se plaçant à charge constante (de 24nC), les données de Victor montrent que des pulses biphasiques dont la première phase est en rampe diminuent le taux de décharge évoqué des neurones corticaux par rapport à un pulse biphasique rectangulaire quel que soit l'angle de la pente de la rampe. De plus, avec un angle de 85°, lorsque Victor a utilisé des pulses en double rampe – c'est-à-dire possédant une rampe sur les deux phases – le taux de décharge évoqué est encore plus diminué qu'avec des pulses en simple rampe (sur la première phase). Les résultats préliminaires de Victor confirment donc ceux de l'étude princeps de Ballestero et collègues (2015). Une hypothèse serait que l'utilisation par Victor de pulses en simple rampe dont la première phase est anodique a permis d'obtenir cet effet, cette polarité serait la moins efficace chez le rongeur pour déclencher des PAs. Pourtant, dans mes expériences, je n'ai pas observé d'effets de la polarité (voir les figures 4 et 5 de l'article Partouche et al., 2023) et aucun effet de la polarité n'a été observé avec les pulses asymétriques dans les expériences de Victor

Adenis. Pour une vérification partielle de l'hypothèse « effet de la polarité de la première phase », j'ai utilisé un protocole utilisant des pulses simple rampe en miroir de ceux de Victor c'est-à-dire dont seule la deuxième phase est rampée. Les données de ce protocole restent à analyser. Notons que pour comparer nos résultats à ceux de Victor, il faut se placer à une charge injectée de 24 nC. Si l'hypothèse se confirme, nous devrions obtenir des résultats opposés à ceux de Victor, à savoir que nos pulses en simple rampe augmenterait le taux de décharges évoqués des neurones corticaux, et ce de manière inversement proportionnelle à la diminution de l'angle de la pente du pulse en simple rampe utilisé.

20. Un des éléments clefs de la stimulation électrique : l'état du nerf auditif

Il est admis depuis longtemps qu'en cas de surdité sévères ou profonde – quel que soit son origine – s'ensuit une dégénérescence progressive des processus périphériques (i.e., dendrites) du nerf auditif puis à plus long terme une perte des neurones du ganglions spiral (Bledsoe et al., 1995; Kerr & Schuknecht, 1968; C. A. Miller et al., 2001; Spoendlin, 1984)(Kerr & Shuknecht, 1968 ; Spoendlin 1984 ; pour revue voire Bledsoe et al., 1995 et Miller et al., 1995). Le fait que l'implant cochléaire fonctionne est donc conditionné à l'existence d'une population suffisante de neurones dans le ganglion spiral. Dès lors la question se pose de savoir à minima combien de neurones nous avons besoin pour une bonne compréhension du langage avec un implant cochléaire. Un critère totalement arbitraire de 10 000 neurones du ganglion spiral, soit 2/3 de la population total fût défini par Otte et collègues (Otte et al., 1978). Par la suite, l'analyse d'un groupe composé de 62 cochlées humaines de patients souffrant d'une surdité sévère ou profonde a révélé que seulement 45% de ces dernières contenait environ 10 000 neurones. De plus, des études *post-mortem* ont démontré que plus la durée de surdité est longue plus la dégénérescence des neurones du ganglion spiral (i.e., donc des fibres du nerf auditif) est importante et qu'elle prenait place d'abord à la base de la cochlée (Nadol, 1997; Nadol et al., 1989; Zimmermann et al., 1995). Même si désormais, la mise en place d'un implant cochléaire peut avoir lieu à bas âge, le devenir sur le long terme des fibres restantes du nerf auditif a été source de questionnements. En effet, si après l'implantation la population neuronale continue de dégénérer, logiquement les performances du patient vont en pâtir. Pfungst (1990) démontra clairement différentes variations des seuils perceptifs au cours du temps chez le chimpanzé (Pfungst, 1990). D'ailleurs notons qu'il existe

tout un axe de recherche concernant les techniques d'insertion du porte-électrode afin de limiter les dommages à court et à long terme. Succinctement, cet axe comprend par exemple des recherches concernant les diverses techniques pour sceller l'implant après insertion (Burghard et al., 2014), la combinaison avec des agents pharmacologiques pour réduire la réaction inflammatoire (Mamelle et al., 2017, 2018; Scheper et al., 2017; Wilk et al., 2016) ou encore l'utilisation de bras robotisés pour réaliser l'implantation (Kazmitcheff et al., 2014; Nguyen et al., 2012). De ce fait, la dégénérescence sur le long terme des fibres du nerf auditif a pu créer des incertitudes concernant l'implantation pour des patients atteints de surdité congénitale. Néanmoins, il a par la suite été démontré que la stimulation électrique chronique a un effet positif sur la survie des neurones du ganglion spiral (Miller et al., 2001 ; Shepherd et al., 2005 ; Kopelovich et al., 2013). Les préconisations actuelles vont donc dans le sens d'une opération la plus rapide possible après le début de la surdité sévère ou profonde afin de limiter le nombre de fibres dégénérées dans le nerf auditif.

Actuellement, il est impossible de connaître précisément l'état du nerf auditif d'un patient qui va être, ou qui est, implanté. Ce faisant, plusieurs études ont proposé des techniques afin d'essayer de quantifier l'état de dégénérescence des fibres du nerf pour améliorer la stimulation électrique de l'implant cochléaire. Par exemple, des études psychoacoustiques décrivent différents modes stimulation et formes de pulses pour dénombrer les « zones mortes » impactant une stratégie de stimulation et ainsi désactiver les électrodes de l'implant pour (i) augmenter la durée de la batterie de l'implant et (ii) identifier la stratégie de stimulation la plus adéquate (Bierer et al., 2011; Bierer & Faulkner, 2010; Goldwyn et al., 2010). Néanmoins, ces études concernant l'interface électrode-neurone ne permettent pas de conclure véritablement sur une absence d'une population de fibres du ganglion spiral mais plutôt sur des zones sensibles ou non à certaines stratégies de stimulations. Cette sensibilité peut être imputée à l'emplacement du porte électrode dans la cochlée et aux différents sites d'initiations des PAs dans les neurones du ganglion spiral – nous y reviendrons à la suite de ce paragraphe. Toujours dans le but de vouloir connaître l'état de dégénérescence des fibres du nerf, il a également été proposé d'étudier les caractéristiques des réponses électrophysiologiques de l'eABR et l'eCAP. Certains paramètres tels que la durée des phases d'un pulse ou la durée de l'intervalle entre les deux phases d'un pulse (IPG) ont été étudiés dans ce but. En effet, Prado-Guitierrez et collègues (2006) ont ainsi comparé les courbes « d'intensité-fonction » obtenues avec des eABRs et eCAPs pour plusieurs durées de phases de pulses et d'IPG chez le cobaye (Prado-Guitierrez et al., 2006). Ils ont montré une forte corrélation entre la densité de neurones du ganglion spiral et les courbes d'intensité-fonction obtenues. En effet, augmenter la durée de la phase d'un pulse ou la durée de l'IPG joue sur

ces courbes mais en cas de dégénérescence des fibres cet effet sur les courbes tend à être réduit voire nul. Sur la base de ces résultats, Ramekers et collaborateurs (2014) ont montré dans leur étude de multiples corrélations entre différentes caractéristiques de l'eCAP et la densité de neurones au sein du ganglion spiral, proposant ainsi une méthode globale utilisable chez les patients implantés pour estimer grossièrement la dégénérescence des fibres sous chaque électrode de l'implant cochléaire (Ramekers et al., 2014). Ces techniques pourraient donc potentiellement permettre une pré-sélection – basé sur l'état du nerf auditif à un instant t – d'un champ de paramètres efficaces pour améliorer la stimulation électrique. En ce sens, nous avons voulu mettre en place un modèle de vieillissement accéléré du nerf auditif chez le cobaye en utilisant des injections d'oxaliplatine, un anticancéreux connu pour provoquer des neuropathies (i.e. des dégénérescences des fibres du nerf auditif). L'objectif était de corrélérer le pourcentage de perte en fibres du nerf auditif (déterminé par histologie) avec une sensibilité particulière des réponses corticales pour nos différentes stratégies de stimulation. Malheureusement dû à des problèmes techniques lors du traitement l'histologique de près de 70 cochlées ayant été prélevées, nous avons dû renoncer à ces analyses.

21. Pulse cathodique versus anodique, que choisir ?

Initialement, des modèles théoriques ont été proposés pour expliquer la sensibilité à la polarité observée dans des études chez l'Animal (Miller et al., 1998, 1999, 2004; Shepherd & Javel, 1999). Ces modèles avancent que (i) les neurones du ganglion spiral sont composés de trois éléments dépolarisables, les dendrites, le soma et l'axone, (ii) le soma est l'élément le plus difficilement excitable du fait de sa résistance, (iii) un courant cathodique comme anodique peut dépolariser les dendrites ou les axones, mais (iv) les dendrites génèrent plus facilement un PA avec un courant positif au contraire des axones qui sont plus sensibles à un courant négatif (Rattay, 1999; Rattay et al., 2001). De fait, plusieurs auteurs s'accordent sur le fait que le placement des électrodes de stimulation par rapport aux neurones va jouer un rôle déterminant dans cette sensibilité (McIntyre & Grill, 1999; Ranck, 1975; Rattay, 1999; Rattay et al., 2001; Rubinstein, 1993). Par extension cela implique que dans le cadre d'un implant cochléaire, chaque fibre du nerf auditif risque d'être sensible à une polarité donnée par rapport au placement du porte électrode dans la cochlée et l'orientation des fibres sous les électrodes. En plus de ces modèles théoriques, précisons un élément important à prendre en compte. Deux études physiologiques ont démontré que lors d'une stimulation électrique du nerf auditif, les PAs sont générés principalement au niveau du segment initial de l'axone mais ils peuvent

également l'être au niveau des dendrites des neurones du ganglion spiral (Stypulkowski & van den Honert, 1984; van den Honert & Stypulkowski, 1984). Par la suite, Shepherd et Javel ont montré qu'en augmentant l'intensité de stimulation, l'origine des potentiels d'actions venait principalement des sites situés sur l'axone, provoquant un raccourcissement des latences (Shepherd & Javel, 1999). Ces auteurs ont proposé qu'il y aurait potentiellement cinq sites d'initiations de PAs chez l'Homme (figure 38 ; Javel & Shepherd, 2000).

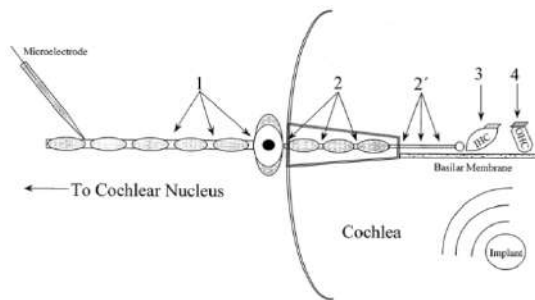


Figure 38. Représentations des différents sites d'initiation de PAs sur un neurone du ganglion spiral. Respectivement de la gauche vers la droite : (1) axone, (2) et (2') portion myélinisée et non myélinisée des dendrites, (3) cellules ciliées internes et (4) cellule ciliée externes. Extrait de Javel & Shepherd, 2000.

Sur la base de ces résultats théoriques et physiologiques, en considérant la potentielle dégénérescence ou non des fibres du nerf auditive, Macherey et collègues (2008) ont proposé l'hypothèse suivante : Après implantation, si un patient a un nerf en relativement bon état (i.e. peu de perte en dendrites) et en fonction de l'emplacement du porte électrode, une grande proportion de fibres vont être sensibles au courant cathodique (Macherey et al., 2008). Mais lorsque la charge injectée va augmenter, les courants cathodiques vont non seulement atteindre les dendrites les plus proches des électrodes mais également les axones provoquant un changement de site d'initiation des PAs – des dendrites vers le segment initial de l'axone – qui est difficilement dépolarisable avec un courant cathodique. Au contraire, si le patient à un nerf auditif très dégénéré (i.e., avec très peu dendrites), les seuls éléments alors dépolarisables du neurone sont le soma et l'axone. La stimulation électrique se fait à haute intensité pour atteindre les neurones du ganglion spiral en cours de dégénérescence nécessairement plus loin du fait d'absence de l'arbre dendritique. L'axone étant plus facilement excitable, son seuil d'activation sera plus bas que celui du soma. Ainsi, un neurone dégénéré devrait théoriquement être plus sensible à un courant anodique. Gardons en tête, qu'il existe de nombreux cas de figures et que d'un patient à l'autre l'état du nerf auditif est variable. L'impossibilité de quantifier les nombres de fibres dégénérées conduit à choisir l'utilisation d'un pulse anodique par défaut chez l'Homme. En effet, à faible intensité un courant cathodique ne va stimuler que les dendrites et il faudra une intensité plus élevée pour activer les axones. Un courant anodique va dépolariser les fibres saines comme les dégénérées via les axones. L'étude de Macherey et collaborateurs (2008) conclut donc qu'il serait plus pertinent de n'utiliser que

des courants anodiques avec les patients implantés, du fait de la variation dans la durée des surdités entre les patients et donc de la présomption de dégénérescence plus ou moins élevée des dendrites des neurones du ganglion spiral. Notons qu'il a été montré chez l'Homme que la dégénérescence des dendrites est un processus lent pouvant mettre des années (Nadol et al., 1989; Nadol & Hsu, 1991; Turner et al., 2008) et que les neurones du ganglion spiral restaient excitables même après des années de surdités (Liu et al., 2015). Plus tard, Undurraga et collègues (2010) ont montré que ce phénomène de dégénérescence restait uniforme de la base à l'apex de la cochlée. Pour finir, des expériences d'électrophysiologie ont été menées pour tenter de valider ces modèles théoriques à l'aide des réponses eABRs et eCAPs (Undurraga et al., 2010, 2012, 2013). Les conclusions de ces études ont été reprises dans l'étude psychoacoustique de Macherey et collaborateurs (2017) et sont présentées dans la figure 39 ci-dessous (Macherey et al., 2017).

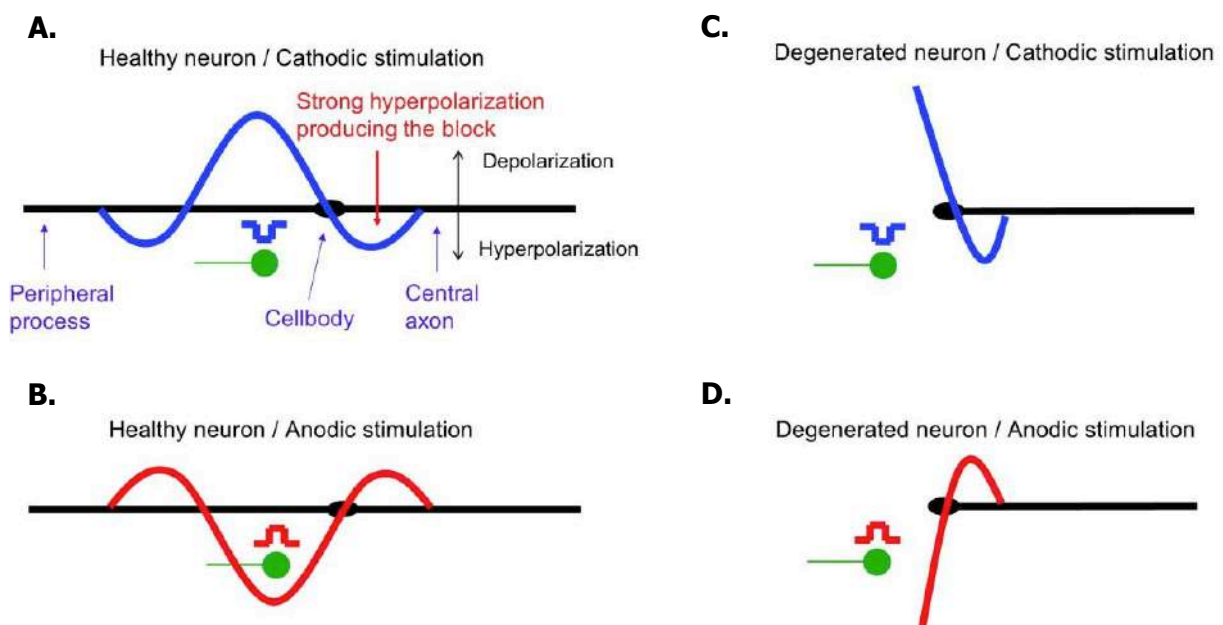


Figure 39. Modèle théorique de l'évolution de la sensibilité à la polarité en fonction de l'état du nerf. (A) Dans le cas d'un neurone sain, la stimulation cathodique entraîne une dépolarisation au niveau des dendrites mais également une hyperpolarisation de l'axone, pouvant bloquer l'émission d'un PA. (B) Pour une stimulation avec un pulse anodique, seul l'axone est dépolarisé. (C) Lorsqu'une fibre dégénère, l'utilisation d'un pulse cathodique sera inefficace puisqu'elle ne provoquera qu'une hyperpolarisation au niveau du soma. (D) L'absence de dendrites n'affectera pas la stimulation électrique avec un pulse anodique, celui dépolarisant toujours l'axone.

Néanmoins, indépendamment de l'état du nerf, un autre paramètre a été avancée pour justifier la différence de sensibilité à la polarité qui semble exister d'une espèce à l'autre : l'état de myélinisation des dendrites et des somas des neurones du ganglion spiral. Des études histologiques ont montré une myélinisation des fibres chez le rat (Hall & Massengill, 1997) et la souris (Hossain et al., 2005). Javel & Shepherd (2000) proposèrent sur la base d'études antérieures (Liberman, 1980; Liberman & Oliver, 1984) que, chez le chat, les dendrites ne soient pas myélinisées sur la partie intra-scalaire, ce qui expliquerait la sensibilité observée pour les courants cathodiques (Hartmann et al., 1984; Miller et al., 1998). Chez l'Homme, une infime partie des neurones du ganglion spiral serait myélinisé (environ 3%), le reste de la population ne l'étant pas notamment au niveau du soma et des régions pré et post somatique (Arnold, 1987; Kimura et al., 1979; Liu et al., 2012; Ota & Kimura, 1980; Rattay et al., 2013). De fait, le postulat tacite expliquant la différence de sensibilité à la polarité entre les espèces serait que, en cas de myélinisation cela favoriserait les courants cathodiques et son absence les courants anodiques. Dans le cas de nos données, l'absence d'histologie de la cochlée de cobaye, ne permet pas de conclure à l'état de la myélinisation ou non des fibres chez cette espèce. Notons que Miller et collègues (1998) avait obtenus les seuils plus bas chez le cobaye avec un pulse monophasique anodique. L'origine de la différence de sensibilité entre les différentes espèces étant toujours débattus, nous avons donc fait le choix d'étudier les deux polarités. Aucune différence significative n'a été observée lorsque nous comparons des réponses évoquées par les pulses en rampes ayant des polarités opposées (voir figure 4 et 5 de Partouche et al., in press). Notons que dans l'étude de Navntoft et collègues (2020), les seuils eABR obtenus sont plus bas lors de l'utilisation de la plupart des pulses en rampe dont la première phase est cathodique (voir figure 2 de Navntoft et al., 2020).

Pour résumer, il apparaît que les prédictions de modèles théoriques soient en accord avec les données obtenues lors d'expériences de psychoacoustique chez le sujet humain implanté où le nerf est forcément dans un état plus ou moins dégénéré. Chez l'animal, qu'il soit rendu sourd au moment de l'expérience ou qu'il soit normal-entendant (comme dans le cas de nos expériences), la plupart des fibres du nerf auditif ne sont pas dégénérées et le degré de myélinisation des dendrites et du soma des neurones du ganglion spiral reste peu connu chez beaucoup d'espèces. Cela rend les affirmations sur d'éventuelles différences de sensibilité à la polarité très difficiles à expliquer à ce jour.

22. La comparaison des réponses acoustiques et des réponses électriques

Pouvoir comparer les réponses des mêmes sites d'enregistrements corticaux à des stimulations acoustiques puis à des stimulations électriques était un objectif important de mon travail de thèse. En tant que tel, cet objectif a justifié pourquoi nous avons choisi de ne pas travailler sur des animaux sourds. A notre connaissance, la seule étude ayant comparée les réponses acoustiques et électriques des mêmes enregistrements corticaux a été faite par Raggio & Schreiner (1994). Deux différences principales sont à noter par rapport à notre étude. D'une part, leurs les stimulations acoustiques (des clics de 200-400 μ s) ont été délivrées via la cochlée ipsilatérale par rapport aux sites d'enregistrement corticaux, ce qui n'active pas le contingent d'afférences principales qui arrivent au cortex auditif (la voie contralatérale est la voie la plus efficace chez la plupart des espèces). D'autre part, ils ont stimulé les terminaisons nerveuses du nerf auditif en mode bipolaire entre deux électrodes adjacentes dans la cochlée (mode radial dans leur article) ou bien entre deux électrodes lointaines dans la cochlée (mode longitudinal dans leur article). D'après leurs résultats, il n'y a que peu de différence entre ces deux modes bipolaires de stimulation électrique. Leurs résultats montrent des réponses évoquées légèrement plus fortes avec les stimuli électriques qu'avec les stimuli acoustiques, ce qui peut s'expliquer par la stimulation acoustique ipsilatérale. Ils observent aussi une gamme dynamique (« dynamic range ») plus restreinte avec les stimulations électriques car le point d'atteinte du taux de décharge maximal (appelé le « transition point » dans leur article) est atteint plus tôt avec les stimulations électriques. Notons que pour faire les comparaisons des courbes de croissance entre stimuli électriques et acoustiques, Raggio et Schreiner (1994) utilisent une conversion des courants injectés en décibels, sur la base d'un niveau de référence de 100 μ A totalement arbitraire. Dans nos résultats, nous n'avons pas souhaité transformer les charges injectées en décibels du fait du biais de cette transformation, la valeur de charge injectées qui sert de référence (l'équivalent des 20 μ Pa utilisés traditionnellement en acoustique) étant totalement différente dans un article *versus* dans un autre. Une observation supplémentaire importante de l'article de Raggio et Schreiner (1994) est que la latence est légèrement plus courte avec des stimuli électriques par rapport aux stimuli acoustiques (respectivement de 1,74 et 1,79 ms avec les deux modes de stimulations électriques). De plus, ils décrivent bien une diminution des latences en fonction de l'intensité des stimulations qu'elles soient électriques ou acoustiques. Sur tous leur exemple, cette diminution des latences avec l'intensité semblent bien plus fortes avec des pulses électriques qu'avec des stimuli

acoustiques, ce qui se traduit au niveau de la population de neurones enregistrés par des pentes de diminution des latences bien plus fortes pour les stimuli électriques que pour les stimuli acoustiques. Nos résultats présentent donc un nombre notable de similarités avec cette étude de Raggio et Schreiner (Raggio & Schreiner, 1994). D'une part, nous avons des taux de décharge qui sont pour la plupart similaires avec les stimuli électriques et les stimuli acoustiques, ce quel que soit la forme des pulses, rectangulaires ou en rampes. Nous observons aussi des latences plus courtes pour les réponses évoquées par des pulses électriques par rapport aux sons purs. Ceci peut facilement s'expliquer par le fait que la première synapse du système auditif (entre la cellule ciliée interne et la fibre du nerf auditif) est court-circuitée par la stimulation électrique. Un dernier paramètre intéressant est la comparaison des gammes dynamiques (« dynamic ranges ») obtenues avec les pulses électriques et les stimuli acoustiques. Raggio & Schreiner (1994) observent des gammes dynamiques plus restreintes avec les stimuli électriques car le point de transition est atteint plus tôt. Dans nos données, comme nous n'avons pas transformé nos charges en dB (à cause du caractère arbitraire de la valeur prise comme référence pour cette transformation), il est difficile de comparer les gammes dynamiques en électriques et acoustiques.

23. Que doit tenter de répliquer l'implant cochléaire pour s'approcher des traitements réalisés par une cochlée saine ?

Si nous cherchons à cerner les améliorations possibles qui permettraient aux implants cochléaires de « mimer » le plus possibles des réponses physiologiques obtenues chez l'animal sain lors de stimulations naturelles, une première étape indispensable est de réfléchir à comment le système auditif répond lorsque des stimuli simples (comme des sons purs) sont présentés à des intensités croissantes. Dans le nerf auditif, les fibres de ce dernier ne présentent que des fonctions de croissance (ou « rate-level functions ») monotoniques avec l'intensité, qu'elles aient des seuils à bas, moyen ou haut seuils. Cependant, dès le noyau cochléaire nous observons des neurones montrant des fonctions de croissance non-monotoniques qui sont souvent très différentes d'une fréquence à l'autre, ce qui génère des tuning curves (ou FRA) très complexes telles que des formes « circonscrites » en fréquence et intensité (Rhode & Smith, 1986). Cette coexistence de fonctions de croissance monotoniques et non-monotoniques se retrouve aux relais successifs du système auditif jusqu'au cortex auditif primaire (e.g. Phillips, 1985; Phillips et al., 1985; Schreiner et al., 1992; Sutter &

Schreiner, 1995). Dans certains travaux, les auteurs ont même estimé que globalement le taux de décharge n'augmentait que très peu dans certaines structures quand on passait de 30dB à 80dB (par exemple pour le colliculus inférieur, voir Ehret & Merzenich, 1988). Une importante question concerne également la façon dont l'augmentation d'intensité recrute spatialement les neurones au sein des différentes structures auditives. Au niveau cortical, sur la base d'enregistrements unitaires obtenus séparément dans cortex auditif du chat, Phillips et collègues (1994) ont reconstruit des cartes d'activation spatiale en fonction de l'intensité des sons purs utilisés (Phillips et al., 1994). Ces cartes montrent non pas une expansion progressive de l'activation corticale à partir d'un point activé aux plus faibles intensités, mais plutôt une expansion en amas (patches) d'activation qui diffèrent d'un animal à l'autre (voir figure 11 présentée en Introduction). De plus, les taux de décharge les plus élevés à 80dB ne sont pas obtenus aux localisations où les taux de décharges les plus élevés sont obtenus à 20dB (proche des seuils des neurones). Il semblerait donc que la non-monotonie des réponses corticales produit une activation en patches plutôt qu'en une aire qui s'étale progressivement quand l'intensité sonore augmente. Cependant, ces données n'ont pas été retrouvées par d'autres travaux dans le cortex auditif du cobaye en utilisant des enregistrements simultanés via des électrodes multicanaux. En effet, les travaux de John Middlebrooks et collègues ont montré que la présentation d'un son pur de 10kHz à 70dB pouvait activer une très large proportion (au moins 80%) des neurones corticaux (voir figure ci-dessous extraite de Arenberg et al., 2000).

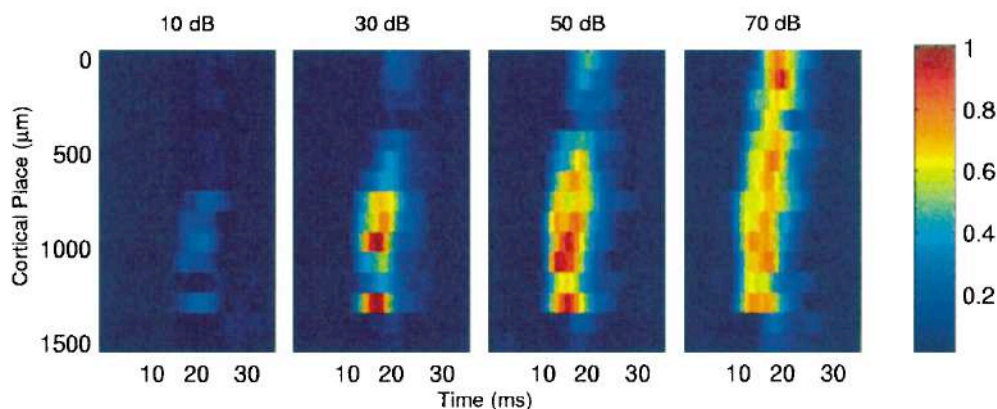


Figure 40. Activation de la carte tonotopique du cortex auditif. Une électrode de type NeuroNexus 16 contacts est insérée dans le cortex auditif primaire du cobaye. Le code de couleur représente le taux de décharge normalisé à la présentation d'un son pur de 10kHz présenté à 4 intensités sonores de 10 à 70dB. On peut voir qu'à 70 dB l'activation est présente sur une distance de 1300µm ce qui représente pratiquement toute l'étendue de la carte corticale. Extrait de Arenberg et al., 2000.

Néanmoins, les données électrophysiologiques ont des limites importantes pour visualiser une carte d'activation spatiale en réponse à des pulses électriques au niveau d'une structure (par exemple du cortex auditif primaire) ou d'un ensemble de structures (par exemple l'ensemble des aires auditives corticales, primaires et non primaire). De ce fait, nous pouvons nous demander s'il ne serait pas intéressant d'utiliser des techniques d'imagerie qui permettent de visualiser spatialement l'étendue d'activation à la présentation d'un stimulus. A notre connaissance, une seule expérience faite chez l'animal a tenté de déterminer l'étendue de l'activation suite à des stimulations électriques par un implant. Dinse et collègues (1997) ont décrit par imagerie intrinsèque corticale l'étendue d'activation du cortex auditif primaire A1 suite à des pulses d'intensité croissante (voir figure 41, Dinse et al., 1997).

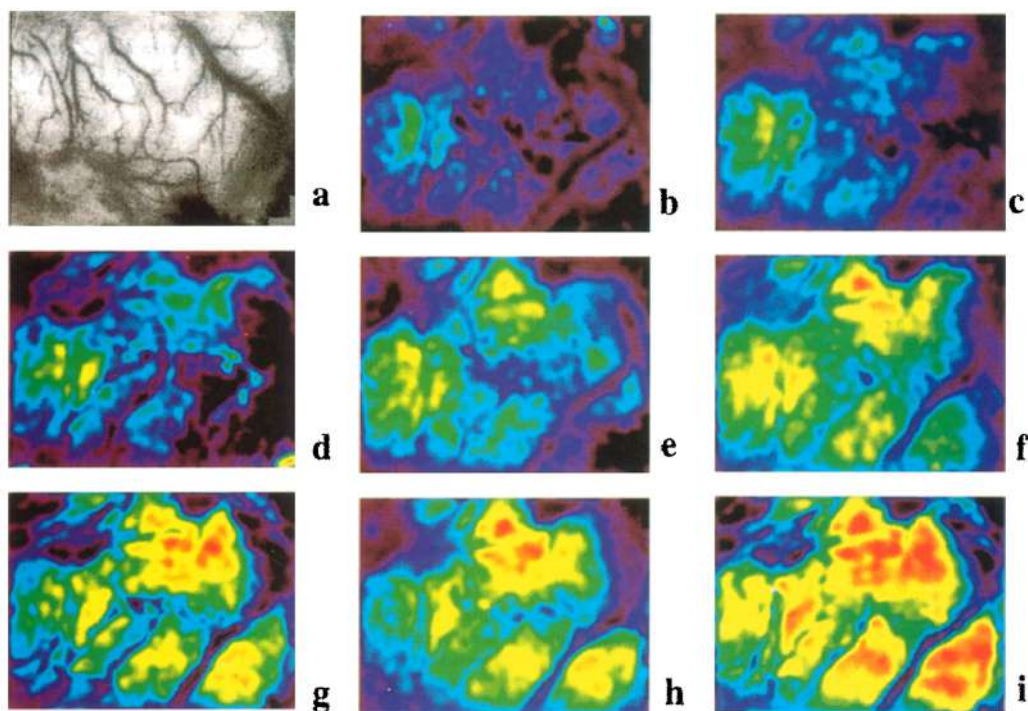


Figure 41. Effet de l'augmentation de la stimulation électrique sur la distribution spatiale des changements de réflectance corticale. En (a) il est présenté une image vidéo de la surface corticale, et de B à I est représenté les changements de réflectance à 3,5 dB (b) 4,2 dB (c) 4,5 dB (d) 4,7 dB (e) 4,9 dB (f) 9,5 dB (g) 14 dB (h) et 17dB (i). Tiré de Dinse et al., 1997.

Nous pouvons voir que très vite (4.9dB au-dessus du seuil, en f sur la figure 41), l'aire activée par des pulses électriques est considérable, atteignant presque toute la carte de AI. Cependant, il faut aussi prendre en compte que cette technique d'imagerie qui repose, comme l'IRMf, sur un effet « bold » (changements de l'hémodynamique locale) a une résolution

temporelle très faible, de l'ordre de la centaine de milliseconde, ce qui ne permet pas de suivre des décours de réponses évoquées qui sont toujours très brèves dans le système auditif. Un autre paramètre qui est peu souvent pris en compte, est la dynamique temporelle d'activation des neurones sur la carte corticale après le début d'un stimulus. En effet, de même que la réponse d'un neurone a un décours temporel, la réponse en un point de la carte corticale va se propager, soit du fait du réseau horizontal cortical, soit du fait d'entrées synaptiques provenant de différentes zones du thalamus auditif. Cette dynamique temporelle de la carte d'activation corticale peut très difficilement s'étudier avec l'électrophysiologie mais peut-être étudiée par différentes techniques d'imagerie corticale ayant une bonne résolution temporelle comme l'imagerie par cristaux sensibles aux voltages (VSD pour Voltage Sensitive Dyes, voir par exemple Horikawa et al., 2001).

La figure 42 ci-dessous donne un exemple de l'activation de la carte corticale au cours du temps pour un son pur de 8kHz à 75dB.

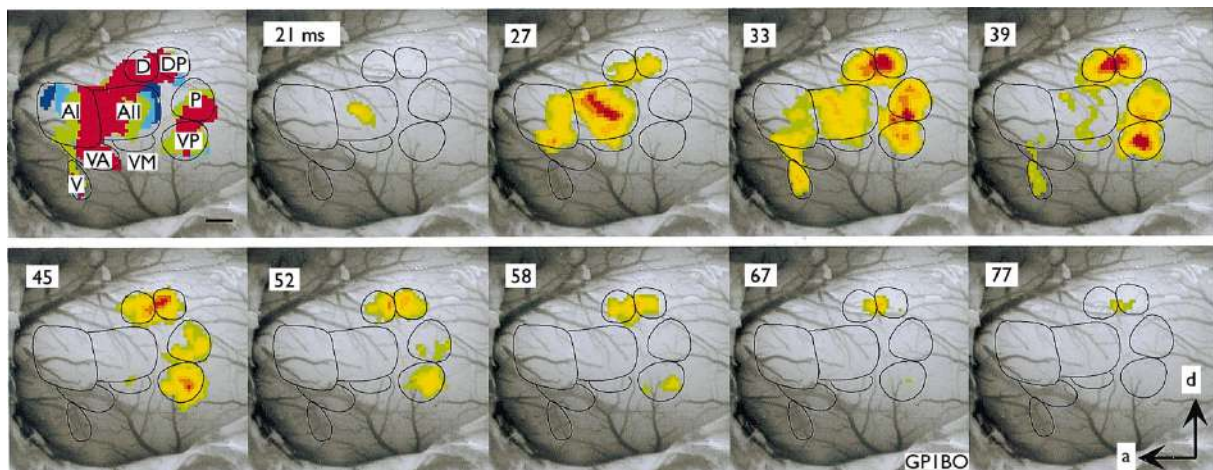


Figure 42. Visualisation de la dynamique temporelle de l'activation dans les aires du cortex auditif du cobaye après une stimulation à 8kHz et 75dB SPL. Le début de l'activation de l'aire AII démarre à 21 ms puis en environ 12 ms, l'ensemble de cette aire est activé. Horikawa et al., 2001.

Nous pouvons conclure de l'ensemble de ces études que les réponses évoquées déclenchées par des sons purs supposés activés un endroit particulier de la cochlée s'étalent souvent très largement spatialement sur la carte corticale dès que l'intensité des sons est loin du seuil (par exemple à 75dB, voir figure 41 et figure 42). Il faut donc garder à l'esprit que les réponses à des sons purs n'activent pas que des petits territoires corticaux (et potentiellement sous-corticaux) lorsque les sons sont d'intensité supérieure à 60 dB. Cet aspect est parfois négligé

par les auteurs qui essaient de promouvoir d'autres modes de stimulation des fibres du nerf auditif comme la stimulation par optogénétique (Moser, 2015).

Enfin, deux derniers points sont à soulever pour essayer de proposer des améliorations aux implants cochléaires si l'on se base sur la physiologie connue à ce jour. D'une part, il semble maintenant bien établi par des travaux électrophysiologiques chez l'Homme et l'Animal que les réponses à des stimuli naturels comme la parole ou des vocalisations animales ne sont pas fonction du contenu spectral de ces stimuli (voir figure 10 dans l'introduction). De ce fait, chercher à avoir la meilleure sélectivité fréquentielle dans un implant cochléaire est peut-être une fausse piste pour améliorer la perception des stimuli naturels. Au contraire, améliorer la capacité de suivi de l'enveloppe temporelle de ces stimuli, un élément qui semble cruciale pour la perception des signaux de communication acoustique chez les normaux-entendants, est peut-être un élément bien plus important. D'autre part, un aspect encore peu étudié de la perception auditive est le rôle des informations centrifuges qui dans le système vont jusqu'au niveau de la cochlée. Des fibres issues du tronc cérébral atteignent à la fois (i) les synapses entre cellules ciliées internes et fibres du nerf auditif et (ii) directement les cellules ciliées externes responsables de l'amplification cochléaire. D'autres fibres atteignent aussi les muscles de l'oreille moyenne. Il y a donc un rétrocontrôle important sur l'organe récepteur qui n'existe pas dans le cas de l'implant cochléaire. Il serait peut-être intéressant que des algorithmes issus de l'intelligence artificielle essaient de mimer dans un implant cochléaire les rétrocontrôles issus du système auditif central.

CONCLUSION GENERALE

Le travail réalisé au cours de cette thèse a permis de préciser l'impact d'une forme de pulse électrique peu connue, le pulse biphasique en rampe, qui est considéré comme étant prometteur pour améliorer la stimulation électrique de l'implant cochléaire. En effet, nos résultats montrent une réelle plus-value notamment en termes de seuil de réponses des neurones corticaux par rapport à un pulse classiquement utilisé (i.e. pulse biphasique rectangulaire). De plus, la comparaison entre les réponses acoustiques et électriques suggère que le taux de décharge des neurones corticaux ainsi que les reproductibilités temporelles des réponses sont relativement similaires. Cela nous amène à penser qu'en affinant encore les différents paramètres d'un pulse en rampe, à savoir (i) l'angle de la pente de la rampe, (ii) le pic de l'amplitude du pulse ou encore (iii) la durée des phases du pulse, cette forme pourrait par la suite être implémenter en clinique. Cependant, plusieurs étapes seront nécessaires sur un modèle animal pour valider les pulses rampés comme une alternative aux pulses rectangulaires. D'une part, il apparaît nécessaire d'utiliser un modèle animal d'implantation chronique, afin de vérifier qu'à long terme, malgré la fibrose réactionnelle les pulses en rampe sont toujours plus efficaces pour activer les fibres du nerf auditif avec des seuils plus bas. D'autre part, il serait également extrêmement utile de réaliser une tâche comportementale de détection ou de discrimination des stimuli auditifs qui sont utilisés dans quelques laboratoires. Le laboratoire de Bryan Pfingst a notamment développé des tâches comportementales qui lui permettent de suivre au cours de plusieurs mois post-implantation les seuils de détection des stimuli électriques (e.g. Su et al., 2008). Chez le rat, le laboratoire de Robert Froemke a également publié de surprenants résultats montrant à quel point une stimulation du Locus Coeruleus pouvait considérablement améliorer la discrimination entre la stimulation de deux points de la cochlée (Glennon et al., 2023). De telles expériences seraient indispensables pour que nous puissions tirer des conclusions quant à l'effet de l'utilisation d'une forme de pulse en rampe pour coder l'environnement sonore.

Bien que l'utilisation de l'électrophysiologie puisse paraître vétuste au regard des avancées technologiques de ces dernières années, elle demeure néanmoins très pertinente pour essayer de comprendre les relations entre le système auditif dans sa globalité et le fonctionnement de l'implant cochléaire. Le champ des paramètres pour améliorer la stimulation électrique étant large, la possibilité d'évaluer les réponses à chaque étage du système auditif en fonction l'impact de ces derniers et ce, de manière rapide et complète, fait de

l'électrophysiologie chez l'Animal un outil irremplaçable avant de lancer des protocoles cliniques qui eux peuvent prendre des années. De plus, la naissance de nouvelles techniques de stimulation, telle que l'optogénétique (Moser 2015) ou encore magnétique (Lee et al., 2022) ne pourront se passer d'études électrophysiologiques pour caractériser les effets obtenus puis développer ces méthodes dans le but de peut-être un jour remplacer la stimulation électrique.

Mondialement, la population est globalement vieillissante, et les nuisances sonores sont de plus en plus présentes dans notre environnement quotidien. De ce fait, il ne fait aucun doute qu'il y aura statiquement plus de personnes touchées par des problèmes de surdité et *in fine* de plus de patients implantés cochléaires. Le besoin d'un modèle Animal de vieillissement accéléré, sur lequel des études histologiques pourront être réalisées demeure une urgence. En outre, évaluer l'efficacité de l'ensemble des paramètres disponibles pour toutes les stratégies de stimulation en fonction l'état général du système auditif permettra une amélioration de la prise en charge des patients implantés, en préconisant potentiellement une stratégie de stimulation par rapport à une autre.

L'implant cochléaire est un dispositif qui existe maintenant depuis plusieurs décennies et reste la neuroprothèse fonctionnelle la plus satisfaisante, bien que d'autres prothèses existent dans d'autres modalités sensorielles, par exemple l'implant rétinien ou sur le versant moteur (Kathe et al., 2022). Depuis la première opération chirurgicale d'un implant multi-électrodes par Claude-Henri Chouard en 1975, des problèmes persistent mais beaucoup ont été résolus au fil des années. De nos jours, un sujet implanté et pris en charge correctement peut espérer améliorer drastiquement sa compréhension du langage dans le silence et *in fine* sa qualité de vie. Il n'est donc pas utopique d'espérer que la conjonction des avancées technologiques et méthodologiques durant les prochaines décennies, permette de déboucher sur le but ultime de cette neuroprothèse : Permettre à des sujets atteints de surdité profonde de récupérer une audition normale en toute circonstance.

REFERENCES

- Adenis, V., Gourévitch, B., Mabelle, E., Recugnat, M., Stahl, P., Gnansia, D., Nguyen, Y., & Edeline, J.-M. (2018). ECAP growth function to increasing pulse amplitude or pulse duration demonstrates large inter-animal variability that is reflected in auditory cortex of the guinea pig. *PLoS One*, *13*(8), Article 8. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201771>
- Akhoun, I., McKay, C., & El-Deredy, W. (2015). Electrically evoked compound action potentials artefact rejection by independent component analysis: Procedure automation. *Journal of Neuroscience Methods*, *239*, 85–93. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2014.09.027>
- Anderson, L. A., & Linden, J. F. (2011). Physiological differences between histologically defined subdivisions in the mouse auditory thalamus. *Hearing Research*, *274*(1–2), 48–60. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2010.12.016>
- Aponte, D. A., Handy, G., Kline, A. M., Tsukano, H., Doiron, B., & Kato, H. K. (2021). Recurrent network dynamics shape direction selectivity in primary auditory cortex. *Nature Communications*, *12*(1), 314. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-20590-6>
- Apoux, F., & Healy, E. W. (2011). Relative contribution of target and masker temporal fine structure to the unmasking of consonants in noise. *The Journal of the Acoustical Society of America*, *130*(6), 4044–4052. <https://doi.org/10.1121/1.3652888>
- Apoux, F., & Healy, E. W. (2013). A glimpsing account of the role of temporal fine structure information in speech recognition. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, *787*, 119–126. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-1590-9_14
- Apoux, F., Youngdahl, C. L., Yoho, S. E., & Healy, E. W. (2015). Dual-carrier processing to convey temporal fine structure cues: Implications for cochlear implants. *The Journal of the Acoustical Society of America*, *138*(3), 1469–1480. <https://doi.org/10.1121/1.4928136>
- Aran, J. M., Wu, Z. Y., Charlet de Sauvage, R., Cazals, Y., & Portmann, M. (1983). Electrical stimulation of the ear: Experimental studies. *The Annals of Otolaryngology, Rhinology, and Laryngology*, *92*(6 Pt 1), 614–620. <https://doi.org/10.1177/000348948309200616>
- Arenberg, J. G., Furukawa, S., & Middlebrooks, J. C. (2000). Auditory cortical images of tones and noise bands. *Journal of the Association for Research in Otolaryngology: JARO*, *1*(2), 183–194. <https://doi.org/10.1007/s101620010036>
- Arnold, W. (1987). Myelination of the human spiral ganglion. *Acta Oto-Laryngologica Supplementum*, *436*, 76–84. <https://doi.org/10.3109/00016488709124979>
- Ashmore, J. (2008). Cochlear outer hair cell motility. *Physiological Reviews*, *88*(1), 173–210. <https://doi.org/10.1152/physrev.00044.2006>
- Ashmore, J., Avan, P., Brownell, W. E., Dallos, P., Dierkes, K., Fettiplace, R., Grosh, K., Hackney, C. M., Hudspeth, A. J., Jülicher, F., Lindner, B., Martin, P., Meaud, J., Petit, C., Santos-Sacchi, J., Sacchi, J. R. S., & Canlon, B. (2010). The remarkable cochlear amplifier. *Hearing Research*, *266*(1–2), 1–17. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2010.05.001>
- Ashmore, J. F., & Kolston, P. J. (1994). Hair cell based amplification in the cochlea. *Current Opinion in Neurobiology*, *4*(4), 503–508. [https://doi.org/10.1016/0959-4388\(94\)90050-7](https://doi.org/10.1016/0959-4388(94)90050-7)

- Aubert, L. R., & Clarke, G. P. (1994). Reliability and predictive value of the electrically evoked auditory brainstem response. *British Journal of Audiology*, 28(3), 121–124. <https://doi.org/10.3109/03005369409086558>
- Aushana, Y., Souffi, S., Edeline, J.-M., Lorenzi, C., & Huetz, C. (2018). Robust Neuronal Discrimination in Primary Auditory Cortex Despite Degradations of Spectro-temporal Acoustic Details: Comparison Between Guinea Pigs with Normal Hearing and Mild Age-Related Hearing Loss. *Journal of the Association for Research in Otolaryngology: JARO*, 19(2), 163–180. <https://doi.org/10.1007/s10162-017-0649-1>
- Azadpour, M., McKay, C. M., & Svirsky, M. A. (2018). Effect of Pulse Rate on Loudness Discrimination in Cochlear Implant Users. *Journal of the Association for Research in Otolaryngology: JARO*, 19(3), 287–299. <https://doi.org/10.1007/s10162-018-0658-8>
- Azouz, R., & Gray, C. M. (2000). Dynamic spike threshold reveals a mechanism for synaptic coincidence detection in cortical neurons in vivo. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 97(14), 8110–8115. <https://doi.org/10.1073/pnas.130200797>
- Bahmer, A., & Baumann, U. (2013). Effects of electrical pulse polarity shape on intra cochlear neural responses in humans: Triphasic pulses with cathodic second phase. *Hearing Research*, 306, 123–130. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2013.10.001>
- Bajo, V. M., Merchán, 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. *The Journal of Comparative Neurology*, 407(3), 349–366. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1096-9861\(19990510\)407:3<349::aid-cne4>3.0.co;2-5](https://doi.org/10.1002/(sici)1096-9861(19990510)407:3<349::aid-cne4>3.0.co;2-5)
- Ballesterro, J., Recugnat, M., Laudanski, J., Smith, K. E., Jagger, D. J., Gnansia, D., & McAlpine, D. (2015). Reducing Current Spread by Use of a Novel Pulse Shape for Electrical Stimulation of the Auditory Nerve. *Trends in Hearing*, 19. <https://doi.org/10.1177/2331216515619763>
- Bandyopadhyay, S., Shamma, S. A., & Kanold, P. O. (2010). Dichotomy of functional organization in the mouse auditory cortex. *Nature Neuroscience*, 13(3), 361–368. <https://doi.org/10.1038/nn.2490>
- Bear, M., Connors, B., & Paradiso, M. A. (2020). *Neuroscience: Exploring the brain, enhanced edition: exploring the brain*. Jones & Bartlett Learning.
- Békésy, G. von. (1960). *Experiments in hearing* (E. G. Wever, Trans.). McGraw-Hill.
- Berenstein, C. K., Mens, L. H. M., Mulder, J. J. S., & Vanpoucke, F. J. (2008). Current steering and current focusing in cochlear implants: Comparison of monopolar, tripolar, and virtual channel electrode configurations. *Ear and Hearing*, 29(2), 250–260. <https://doi.org/10.1097/aud.0b013e3181645336>
- Berenstein, C. K., Vanpoucke, F. J., Mulder, J. J. S., & Mens, L. H. M. (2010). Electrical field imaging as a means to predict the loudness of monopolar and tripolar stimuli in cochlear implant patients. *Hearing Research*, 270(1–2), 28–38. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2010.10.001>
- Bierer, J. A. (2010). Probing the electrode-neuron interface with focused cochlear implant stimulation. *Trends in Amplification*, 14(2), Article 2. <https://doi.org/10.1177/1084713810375249>
- Bierer, J. A., Bierer, S. M., & Middlebrooks, J. C. (2010). Partial tripolar cochlear implant stimulation: Spread of excitation and forward masking in the inferior colliculus. *Hearing Research*, 270(1–2), 134–142. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2010.08.006>

- Bierer, J. A., & Faulkner, K. F. (2010). Identifying cochlear implant channels with poor electrode-neuron interface: Partial tripolar, single-channel thresholds and psychophysical tuning curves. *Ear and Hearing, 31*(2), 247–258. <https://doi.org/10.1097/AUD.0b013e3181c7daf4>
- Bierer, J. A., Faulkner, K. F., & Tremblay, K. L. (2011). Identifying cochlear implant channels with poor electrode-neuron interfaces: Electrically evoked auditory brain stem responses measured with the partial tripolar configuration. *Ear and Hearing, 32*(4), 436–444. <https://doi.org/10.1097/AUD.0b013e3181ff33ab>
- Bierer, J. A., & Middlebrooks, J. C. (2002). Auditory cortical images of cochlear-implant stimuli: Dependence on electrode configuration. *Journal of Neurophysiology, 87*(1), 478–492. <https://doi.org/10.1152/jn.00212.2001>
- Bingabr, M. G., Espinoza-Varas, B., & Sigdel, S. (2014). Measurements of monopolar and bipolar current spreads using forward-masking with a fixed probe. *Cochlear Implants International, 15*(3), 166–172. <https://doi.org/10.1179/1754762814Y.0000000065>
- Blamey, P., Arndt, P., Bergeron, F., Bredberg, G., Brimacombe, J., Facer, G., Larky, J., Lindström, B., Nedzelski, J., Peterson, A., Shipp, D., Staller, S., & Whitford, L. (1996). Factors affecting auditory performance of postlinguistically deaf adults using cochlear implants. *Audiology & Neuro-Otology, 1*(5), 293–306. <https://doi.org/10.1159/000259212>
- Bledsoe, S. C., Nagase, S., Miller, J. M., & Altschuler, R. A. (1995). Deafness-induced plasticity in the mature central auditory system. *Neuroreport, 7*(1), 225–229.
- Bonham, B. H., & Litvak, L. M. (2008). Current focusing and steering: Modeling, physiology, and psychophysics. *Hearing Research, 242*(1–2), 141–153. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2008.03.006>
- Bonne, N.-X., Douchement, D., Hosana, G., Desruelles, J., Fayoux, P., Ruzza, I., & Vincent, C. (2015). Impact of modulating phase duration on electrically evoked auditory brainstem responses obtained during cochlear implantation. *Cochlear Implants International, 16*(3), 168–174. <https://doi.org/10.1179/1754762814Y.0000000095>
- Bonnet, R. M., Boermans, P.-P. B. M., Avenarius, O. F., Briaire, J. J., & Frijns, J. H. M. (2012). Effects of pulse width, pulse rate and paired electrode stimulation on psychophysical measures of dynamic range and speech recognition in cochlear implants. *Ear and Hearing, 33*(4), 489–496. <https://doi.org/10.1097/AUD.0b013e31824c761a>
- Bonnet, R. M., Frijns, J. H. M., Peeters, S., & Briaire, J. J. (2004). Speech recognition with a cochlear implant using triphasic charge-balanced pulses. *Acta Oto-Laryngologica, 124*(4), 371–375. <https://doi.org/10.1080/00016480410031084>
- Bordi, F., & LeDoux, J. E. (1994). Response properties of single units in areas of rat auditory thalamus that project to the amygdala. I. Acoustic discharge patterns and frequency receptive fields. *Experimental Brain Research, 98*(2), 261–274. <https://doi.org/10.1007/BF00228414>
- Bordure, P., O'Donoghue, G. M., & Mason, S. (1996). [Electrophysiologic and other objective tests in pediatric cochlear implantation]. *Annales D'oto-Laryngologie Et De Chirurgie Cervico Faciale: Bulletin De La Societe D'oto-Laryngologie Des Hopitaux De Paris, 113*(3), 147–154.
- BOUGRAIN, L., & GOLVAN, B. L. (2016). Les neuroprothèses. *Évolution Psychiatrique, vol. 81, n° 2*, 353–364.

- Brand, A., Urban, R., & Grothe, B. (2000). Duration tuning in the mouse auditory midbrain. *Journal of Neurophysiology*, 84(4), 1790–1799. <https://doi.org/10.1152/jn.2000.84.4.1790>
- Briaire, J. J., & Frijns, J. H. M. (2005). Unraveling the electrically evoked compound action potential. *Hearing Research*, 205(1–2), Article 1–2. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2005.03.020>
- Brown, C. J., Abbas, P. J., Fryauf-Bertschy, H., Kelsay, D., & Gantz, B. J. (1994). Intraoperative and postoperative electrically evoked auditory brain stem responses in nucleus cochlear implant users: Implications for the fitting process. *Ear and Hearing*, 15(2), 168–176. <https://doi.org/10.1097/00003446-199404000-00006>
- Brown, C. J., Abbas, P. J., & Gantz, B. (1990). Electrically evoked whole-nerve action potentials: Data from human cochlear implant users. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 88(3), Article 3.
- Brummer, S. B., McHardy, J., & Turner, M. J. (1977). Electrical stimulation with Pt electrodes: Trace analysis for dissolved platinum and other dissolved electrochemical products. *Brain, Behavior and Evolution*, 14(1–2), 10–22. <https://doi.org/10.1159/000124611>
- Burghard, A., Lenarz, T., Kral, A., & Paasche, G. (2014). Insertion site and sealing technique affect residual hearing and tissue formation after cochlear implantation. *Hearing Research*, 312, 21–27. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2014.02.002>
- Calford, M. B. (1983). The parcellation of the medial geniculate body of the cat defined by the auditory response properties of single units. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 3(11), 2350–2364. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.03-11-02350.1983>
- Carlyon, R. P., Deeks, J. M., & McKay, C. M. (2015). Effect of Pulse Rate and Polarity on the Sensitivity of Auditory Brainstem and Cochlear Implant Users to Electrical Stimulation. *Journal of the Association for Research in Otolaryngology: JARO*, 16(5), 653–668. <https://doi.org/10.1007/s10162-015-0530-z>
- Carlyon, R. P., Deeks, J. M., Undurraga, J., Macherey, O., & van Wieringen, A. (2017). Spatial Selectivity in Cochlear Implants: Effects of Asymmetric Waveforms and Development of a Single-Point Measure. *Journal of the Association for Research in Otolaryngology: JARO*, 18(5), Article 5. <https://doi.org/10.1007/s10162-017-0625-9>
- Carlyon, R. P., van Wieringen, A., Deeks, J. M., Long, C. J., Lyzenga, J., & Wouters, J. (2005). Effect of inter-phase gap on the sensitivity of cochlear implant users to electrical stimulation. *Hearing Research*, 205(1–2), 210–224. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2005.03.021>
- Casseday, J. H., Ehrlich, D., & Covey, E. (1994). Neural tuning for sound duration: Role of inhibitory mechanisms in the inferior colliculus. *Science (New York, N.Y.)*, 264(5160), 847–850. <https://doi.org/10.1126/science.8171341>
- Cazals, Y., Aran, J. M., & Charlet de Sauvage, R. (1983). Artificial activation and degeneration of the cochlear nerve in guinea pigs. *Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 238(1), 1–8. <https://doi.org/10.1007/BF00453735>
- Chander, N. G. (2019). Visual analog scale in prosthodontics. *Journal of Indian Prosthodontic Society*, 19(2), 99–100. https://doi.org/10.4103/jips.jips_94_19
- Charlet de Sauvage, R. (1985). Origins of eighth nerve unit response pattern in round window cap recordings. *Hearing Research*, 18(2), 121–125. [https://doi.org/10.1016/0378-5955\(85\)90003-6](https://doi.org/10.1016/0378-5955(85)90003-6)

- Chen, G. D. (1998). Effects of stimulus duration on responses of neurons in the chinchilla inferior colliculus. *Hearing Research*, *122*(1–2), 142–150. [https://doi.org/10.1016/s0378-5955\(98\)00103-8](https://doi.org/10.1016/s0378-5955(98)00103-8)
- Chen, X., Leischner, U., Rochefort, N. L., Nelken, I., & Konnerth, A. (2011). Functional mapping of single spines in cortical neurons in vivo. *Nature*, *475*(7357), 501–505. <https://doi.org/10.1038/nature10193>
- Chertoff, M. E., Earl, B. R., Diaz, F. J., & Sorensen, J. L. (2012). Analysis of the cochlear microphonic to a low-frequency tone embedded in filtered noise. *The Journal of the Acoustical Society of America*, *132*(5), 3351–3362. <https://doi.org/10.1121/1.4757746>
- Chouard, C. H. (2015). The early days of the multi channel cochlear implant: Efforts and achievement in France. *Hearing Research*, *322*, 47–51. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2014.11.007>
- Chung, Y., Hancock, K. E., Nam, S.-I., & Delgutte, B. (2014). Coding of electric pulse trains presented through cochlear implants in the auditory midbrain of awake rabbit: Comparison with anesthetized preparations. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *34*(1), 218–231. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2084-13.2014>
- Clark, G. M., Blamey, P. J., Brown, A. M., Gusby, P. A., Dowell, R. C., Franz, B. K., Pyman, B. C., Shepherd, R. K., Tong, Y. C., & Webb, R. L. (1987). The University of Melbourne—Nucleus multi-electrode cochlear implant. *Advances in Oto-Rhino-Laryngology*, *38*, V–IX, 1–181.
- Colby, S., Seedorff, M., & McMurray, B. (2022). Audiological and Demographic Factors that Impact the Precision of Speech Categorization in Cochlear Implant Users. *Ear and Hearing*. <https://doi.org/10.1097/AUD.0000000000001307>
- Costalupes, J. A., Young, E. D., & Gibson, D. J. (1984). Effects of continuous noise backgrounds on rate response of auditory nerve fibers in cat. *Journal of Neurophysiology*, *51*(6), 1326–1344. <https://doi.org/10.1152/jn.1984.51.6.1326>
- Cotillon-Williams, N., & Edeline, J.-M. (2003). Evoked oscillations in the thalamo-cortical auditory system are present in anesthetized but not in unanesthetized rats. *Journal of Neurophysiology*, *89*(4), 1968–1984. <https://doi.org/10.1152/jn.00728.2002>
- Dagnelie, G., Keane, P., Narla, V., Yang, L., Weiland, J., & Humayun, M. (2007). Real and virtual mobility performance in simulated prosthetic vision. *Journal of Neural Engineering*, *4*(1), S92–101. <https://doi.org/10.1088/1741-2560/4/1/S11>
- Davis, K. A. (2005). Contralateral effects and binaural interactions in dorsal cochlear nucleus. *Journal of the Association for Research in Otolaryngology: JARO*, *6*(3), 280–296. <https://doi.org/10.1007/s10162-005-0008-5>
- Depireux, D. A., Simon, J. Z., Klein, D. J., & Shamma, S. A. (2001). Spectro-temporal response field characterization with dynamic ripples in ferret primary auditory cortex. *Journal of Neurophysiology*, *85*(3), 1220–1234. <https://doi.org/10.1152/jn.2001.85.3.1220>
- Dillier, N., Lai, W. K., Almqvist, B., Frohne, C., Müller-Deile, J., Stecker, M., & von Wallenberg, E. (2002). Measurement of the electrically evoked compound action potential via a neural response telemetry system. *The Annals Of Otolaryngology, Rhinology, And Laryngology*, *111*(5 Pt 1), Article 5 Pt 1. <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=mnh&AN=12018325&lang=fr&site=ehost-live>

- Dincer D'Alessandro, H., Ballantyne, D., Boyle, P. J., De Seta, E., DeVincentiis, M., & Mancini, P. (2018). Temporal Fine Structure Processing, Pitch, and Speech Perception in Adult Cochlear Implant Recipients. *Ear and Hearing, 39*(4), 679–686. <https://doi.org/10.1097/AUD.0000000000000525>
- Dinse, H. R., Godde, B., Hilger, T., Reuter, G., Cords, S. M., Lenarz, T., & von Seelen, W. (1997). Optical imaging of cat auditory cortex cochleotopic selectivity evoked by acute electrical stimulation of a multi-channel cochlear implant. *The European Journal of Neuroscience, 9*(1), 113–119. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.1997.tb01359.x>
- Djourno, A., & Eyries, C. (1957). [Auditory prosthesis by means of a distant electrical stimulation of the sensory nerve with the use of an indwelt coiling]. *La Presse Medicale, 65*(63), 1417.
- Donaldson, G. S., Dawson, P. K., & Borden, L. Z. (2011). Within-subjects comparison of the HiRes and Fidelity120 speech processing strategies: Speech perception and its relation to place-pitch sensitivity. *Ear and Hearing, 32*(2), 238–250. <https://doi.org/10.1097/AUD.0b013e3181fb8390>
- Dorman, M. F., Loizou, P. C., & Rainey, D. (1997). Speech intelligibility as a function of the number of channels of stimulation for signal processors using sine-wave and noise-band outputs. *The Journal of the Acoustical Society of America, 102*(4), 2403–2411. <https://doi.org/10.1121/1.419603>
- Doron, N. N., Ledoux, J. E., & Semple, M. N. (2002). Redefining the tonotopic core of rat auditory cortex: Physiological evidence for a posterior field. *The Journal of Comparative Neurology, 453*(4), 345–360. <https://doi.org/10.1002/cne.10412>
- Doucet, J. R., Lenihan, N. M., & May, B. J. (2009). Commissural neurons in the rat ventral cochlear nucleus. *Journal of the Association for Research in Otolaryngology: JARO, 10*(2), 269–280. <https://doi.org/10.1007/s10162-008-0155-6>
- Dupouy, S. (2010). Les visages électriques de Duchenne de Boulogne. *Annales historiques de l'électricité, 8*(1), 21–36. <https://doi.org/10.3917/ahe.008.0021>
- Eddington, D. K., Dobelle, W. H., Brackmann, D. E., Mladejovsky, M. G., & Parkin, J. L. (1978). Auditory prostheses research with multiple channel intracochlear stimulation in man. *The Annals of Otolaryngology, Rhinology, and Laryngology, 87*(6 Pt 2), 1–39.
- Edeline, J. M., Manunta, Y., Nodal, F. R., & Bajo, V. M. (1999). Do auditory responses recorded from awake animals reflect the anatomical parcellation of the auditory thalamus? *Hearing Research, 131*(1–2), 135–152. [https://doi.org/10.1016/s0378-5955\(99\)00026-x](https://doi.org/10.1016/s0378-5955(99)00026-x)
- Eggermont, J. J. (1998). Representation of spectral and temporal sound features in three cortical fields of the cat. Similarities outweigh differences. *Journal of Neurophysiology, 80*(5), 2743–2764. <https://doi.org/10.1152/jn.1998.80.5.2743>
- Eggermont, J. J. (2011). Context dependence of spectro-temporal receptive fields with implications for neural coding. *Hearing Research, 271*(1–2), 123–132. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2010.01.014>
- Ehret, G., & Merzenich, M. M. (1988a). Complex sound analysis (frequency resolution, filtering and spectral integration) by single units of the inferior colliculus of the cat. *Brain Research, 472*(2), 139–163. [https://doi.org/10.1016/0165-0173\(88\)90018-5](https://doi.org/10.1016/0165-0173(88)90018-5)
- Ehret, G., & Merzenich, M. M. (1988b). Neuronal discharge rate is unsuitable for encoding sound intensity at the inferior-colliculus level. *Hearing Research, 35*(1), 1–7. [https://doi.org/10.1016/0378-5955\(88\)90035-4](https://doi.org/10.1016/0378-5955(88)90035-4)

- Eliades, S. J., & Wang, X. (2003). Sensory-motor interaction in the primate auditory cortex during self-initiated vocalizations. *Journal of Neurophysiology*, *89*(4), 2194–2207. <https://doi.org/10.1152/jn.00627.2002>
- Eliades, S. J., & Wang, X. (2008a). Chronic multi-electrode neural recording in free-roaming monkeys. *Journal of Neuroscience Methods*, *172*(2), 201–214. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2008.04.029>
- Eliades, S. J., & Wang, X. (2008b). Neural substrates of vocalization feedback monitoring in primate auditory cortex. *Nature*, *453*(7198), 1102–1106. <https://doi.org/10.1038/nature06910>
- Evans, E. F., & Whitfield, I. C. (1964). CLASSIFICATION OF UNIT RESPONSES IN THE AUDITORY CORTEX OF THE UNANAESTHETIZED AND UNRESTRAINED CAT. *The Journal of Physiology*, *171*(3), 476–493. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1964.sp007391>
- Ferragamo, M. J., & Oertel, D. (2002). Octopus cells of the mammalian ventral cochlear nucleus sense the rate of depolarization. *Journal of Neurophysiology*, *87*(5), 2262–2270. <https://doi.org/10.1152/jn.00587.2001>
- Fishman, K. E., Shannon, R. V., & Slattery, W. H. (1997). Speech recognition as a function of the number of electrodes used in the SPEAK cochlear implant speech processor. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research: JSLHR*, *40*(5), Article 5.
- Fletcher, H. (1940). Auditory Patterns. *Reviews of Modern Physics*, *12*(1), 47–65. <https://doi.org/10.1103/RevModPhys.12.47>
- Forgues, M., Koehn, H. A., Dunnon, A. K., Pulver, S. H., Buchman, C. A., Adunka, O. F., & Fitzpatrick, D. C. (2014). Distinguishing hair cell from neural potentials recorded at the round window. *Journal of Neurophysiology*, *111*(3), 580–593. <https://doi.org/10.1152/jn.00446.2013>
- Fornos, A. P., Sommerhalder, J., & Pelizzone, M. (2011). Reading with a simulated 60-channel implant. *Frontiers in Neuroscience*, *5*, 57. <https://doi.org/10.3389/fnins.2011.00057>
- Friauf, E., & Ostwald, J. (1988). Divergent projections of physiologically characterized rat ventral cochlear nucleus neurons as shown by intra-axonal injection of horseradish peroxidase. *Experimental Brain Research*, *73*(2), 263–284. <https://doi.org/10.1007/BF00248219>
- Friesen, L. M., Shannon, R. V., Baskent, D., & Wang, X. (2001). Speech recognition in noise as a function of the number of spectral channels: Comparison of acoustic hearing and cochlear implants. *The Journal of the Acoustical Society of America*, *110*(2), 1150–1163. <https://doi.org/10.1121/1.1381538>
- Friesen, L. M., Shannon, R. V., & Cruz, R. J. (2005). Effects of stimulation rate on speech recognition with cochlear implants. *Audiology & Neuro-Otology*, *10*(3), 169–184. <https://doi.org/10.1159/000084027>
- Frisina, R. D., Karcich, K. J., Tracy, T. C., Sullivan, D. M., Walton, J. P., & Colombo, J. (1996). Preservation of amplitude modulation coding in the presence of background noise by chinchilla auditory-nerve fibers. *The Journal of the Acoustical Society of America*, *99*(1), 475–490. <https://doi.org/10.1121/1.414559>
- Gallégo, S., Frachet, B., Micheyl, C., Truy, E., & Collet, L. (1998). Cochlear implant performance and electrically-evoked auditory brain-stem response characteristics. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, *108*(6), 521–525. [https://doi.org/10.1016/s0168-5597\(98\)00030-6](https://doi.org/10.1016/s0168-5597(98)00030-6)

- Galvin, J. J., & Fu, Q.-J. (2009). Influence of stimulation rate and loudness growth on modulation detection and intensity discrimination in cochlear implant users. *Hearing Research*, *250*(1–2), 46–54. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2009.01.009>
- Gaucher, Q., Huetz, C., Gourévitch, B., & Edeline, J.-M. (2013). Cortical inhibition reduces information redundancy at presentation of communication sounds in the primary auditory cortex. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *33*(26), 10713–10728. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0079-13.2013>
- Gaucher, Q., Huetz, C., Gourévitch, B., Laudanski, J., Occelli, F., & Edeline, J.-M. (2013). How do auditory cortex neurons represent communication sounds? *Hearing Research*, *305*, 102–112. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2013.03.011>
- Gaucher, Q., Panniello, M., Ivanov, A. Z., Dahmen, J. C., King, A. J., & Walker, K. M. (2020). Complexity of frequency receptive fields predicts tonotopic variability across species. *eLife*, *9*, e53462. <https://doi.org/10.7554/eLife.53462>
- Gay, R. D., Enke, Y. L., Kirk, J. R., & Goldman, D. R. (2022). Therapeutics for hearing preservation and improvement of patient outcomes in cochlear implantation-Progress and possibilities. *Hearing Research*, *426*, 108637. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2022.108637>
- Geisler, C. D., & Sinex, D. G. (1980). Responses of primary auditory fibers to combined noise and tonal stimuli. *Hearing Research*, *3*(4), 317–334. [https://doi.org/10.1016/0378-5955\(80\)90026-x](https://doi.org/10.1016/0378-5955(80)90026-x)
- Glennon, E., Valtcheva, S., Zhu, A., Wadghiri, Y. Z., Svirsky, M. A., & Froemke, R. C. (2023). Locus coeruleus activity improves cochlear implant performance. *Nature*, *613*(7943), 317–323. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-05554-8>
- Goldberg, J. M., & Brownell, W. E. (1973). Discharge characteristics of neurons in anteroventral and dorsal cochlear nuclei of cat. *Brain Research*, *64*, 35–54. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(73\)90169-8](https://doi.org/10.1016/0006-8993(73)90169-8)
- Golding, N. L., & Oertel, D. (2012). Synaptic integration in dendrites: Exceptional need for speed. *The Journal of Physiology*, *590*(22), 5563–5569. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2012.229328>
- Goldwyn, J. H., Bierer, S. M., & Bierer, J. A. (2010). Modeling the electrode-neuron interface of cochlear implants: Effects of neural survival, electrode placement, and the partial tripolar configuration. *Hearing Research*, *268*(1–2), 93–104. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2010.05.005>
- Greenwood, D. D. (1961). Critical Bandwidth and the Frequency Coordinates of the Basilar Membrane. *The Journal of the Acoustical Society of America*, *33*(10), 1344–1356. <https://doi.org/10.1121/1.1908437>
- Grimsley, J. M. S., Shanbhag, S. J., Palmer, A. R., & Wallace, M. N. (2012). Processing of communication calls in Guinea pig auditory cortex. *PloS One*, *7*(12), e51646. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0051646>
- Groenen, P. A., Makhdoum, M., van den Brink, J. L., Stollman, M. H., Snik, A. F., & van den Broek, P. (1996). The relation between electric auditory brain stem and cognitive responses and speech perception in cochlear implant users. *Acta Oto-Laryngologica*, *116*(6), 785–790. <https://doi.org/10.3109/00016489609137926>
- Grothe, B., Pecka, M., & McAlpine, D. (2010). Mechanisms of sound localization in mammals. *Physiological Reviews*, *90*(3), 983–1012. <https://doi.org/10.1152/physrev.00026.2009>

- Guevara, N., Hoen, M., Truy, E., & Gallego, S. (2016). A Cochlear Implant Performance Prognostic Test Based on Electrical Field Interactions Evaluated by eABR (Electrical Auditory Brainstem Responses). *PLoS One*, *11*(5), e0155008. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0155008>
- Gutierrez, C., Cox, C. L., Rinzal, J., & Sherman, S. M. (2001). Dynamics of low-threshold spike activation in relay neurons of the cat lateral geniculate nucleus. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *21*(3), 1022–1032. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.21-03-01022.2001>
- Hackett, T. A., Barkat, T. R., O'Brien, B. M. J., Hensch, T. K., & Polley, D. B. (2011). Linking topography to tonotopy in the mouse auditory thalamocortical circuit. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *31*(8), 2983–2995. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5333-10.2011>
- Hackney, C. M., Osen, K. K., & Kolston, J. (1990). Anatomy of the cochlear nuclear complex of guinea pig. *Anatomy and Embryology*, *182*(2), 123–149. <https://doi.org/10.1007/BF00174013>
- Hall, R. D., & Massengill, J. L. (1997). The number of primary auditory afferents in the rat. *Hearing Research*, *103*(1–2), 75–84. [https://doi.org/10.1016/s0378-5955\(96\)00166-9](https://doi.org/10.1016/s0378-5955(96)00166-9)
- Hartmann, R., Topp, G., & Klinke, R. (1984). Discharge patterns of cat primary auditory fibers with electrical stimulation of the cochlea. *Hearing Research*, *13*(1), Article 1.
- Heil, P., & Irvine, D. R. (1997). First-spike timing of auditory-nerve fibers and comparison with auditory cortex. *Journal of Neurophysiology*, *78*(5), 2438–2454. <https://doi.org/10.1152/jn.1997.78.5.2438>
- Heil, P., & Peterson, A. J. (2015). Basic response properties of auditory nerve fibers: A review. *Cell and Tissue Research*, *361*(1), Article 1. <https://doi.org/10.1007/s00441-015-2177-9>
- Hellweg, F. C., Koch, R., & Vollrath, M. (1977). Representation of the cochlea in the neocortex of guinea pigs. *Experimental Brain Research*, *29*(3–4), 467–474. <https://doi.org/10.1007/BF00236184>
- Holden, L. K., Finley, C. C., Firszt, J. B., Holden, T. A., Brenner, C., Potts, L. G., Gotter, B. D., Vanderhoof, S. S., Mispagel, K., Heydebrand, G., & Skinner, M. W. (2013). Factors affecting open-set word recognition in adults with cochlear implants. *Ear and Hearing*, *34*(3), 342–360. <https://doi.org/10.1097/AUD.0b013e3182741aa7>
- Hopkins, K., & Moore, B. C. J. (2010). The importance of temporal fine structure information in speech at different spectral regions for normal-hearing and hearing-impaired subjects. *The Journal of the Acoustical Society of America*, *127*(3), 1595–1608. <https://doi.org/10.1121/1.3293003>
- Horikawa, J., Hess, A., Nasu, M., Hosokawa, Y., Scheich, H., & Taniguchi, I. (2001). Optical imaging of neural activity in multiple auditory cortical fields of guinea pigs. *Neuroreport*, *12*(15), 3335–3339. <https://doi.org/10.1097/00001756-200110290-00038>
- Hossain, W. A., Antic, S. D., Yang, Y., Rasband, M. N., & Morest, D. K. (2005). Where is the spike generator of the cochlear nerve? Voltage-gated sodium channels in the mouse cochlea. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *25*(29), 6857–6868. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0123-05.2005>
- House, L. R. (1987). Cochlear implant: The beginning. *The Laryngoscope*, *97*(8 Pt 1), 996–997.

- Imig, T. J., & Morel, A. (1985). Tonotopic organization in ventral nucleus of medial geniculate body in the cat. *Journal of Neurophysiology*, *53*(1), 309–340. <https://doi.org/10.1152/jn.1985.53.1.309>
- Jacomme, A.-V., Nodal, F. R., Bajo, V. M., Manunta, Y., Edeline, J.-M., Babalian, A., & Rouiller, E. M. (2003). The projection from auditory cortex to cochlear nucleus in guinea pigs: An in vivo anatomical and in vitro electrophysiological study. *Experimental Brain Research*, *153*(4), 467–476. <https://doi.org/10.1007/s00221-003-1606-2>
- Javel, E., & Shepherd, R. K. (2000). Electrical stimulation of the auditory nerve. III. Response initiation sites and temporal fine structure. *Hearing Research*, *140*(1–2), 45–76. [https://doi.org/10.1016/s0378-5955\(99\)00186-0](https://doi.org/10.1016/s0378-5955(99)00186-0)
- Jolly, C. N., Spelman, F. A., & Clopton, B. M. (1996). Quadrupolar stimulation for Cochlear prostheses: Modeling and experimental data. *IEEE Transactions on Bio-Medical Engineering*, *43*(8), 857–865. <https://doi.org/10.1109/10.508549>
- Jones, R. C., Stevens, S. S., & Lurie, M. H. (1940). Three Mechanisms of Hearing by Electrical Stimulation. *The Journal of the Acoustical Society of America*, *12*(2), 281–290. <https://doi.org/10.1121/1.1916103>
- Joris, P. X., Schreiner, C. E., & Rees, A. (2004). Neural processing of amplitude-modulated sounds. *Physiological Reviews*, *84*(2), 541–577. <https://doi.org/10.1152/physrev.00029.2003>
- Joris, P. X., & Yin, T. C. (1992). Responses to amplitude-modulated tones in the auditory nerve of the cat. *The Journal of the Acoustical Society of America*, *91*(1), 215–232. <https://doi.org/10.1121/1.402757>
- Kaas, J. H., & Hackett, T. A. (1998). Subdivisions of auditory cortex and levels of processing in primates. *Audiology & Neuro-Otology*, *3*(2–3), 73–85. <https://doi.org/10.1159/000013783>
- Kandel, E. R., Koester, J. D., Mack, S. H., & Siegelbaum, S. A. (2021). *Principles of Neural Science, Sixth Edition*. McGraw Hill Professional.
- Kasper, A., Pelizzone, M., & Montandon, P. (1992). Electrically evoked auditory brainstem responses in cochlear implant patients. *ORL; Journal for Oto-Rhino-Laryngology and Its Related Specialties*, *54*(6), 285–294. <https://doi.org/10.1159/000276317>
- Kathe, C., Michoud, F., Schönle, P., Rowald, A., Brun, N., Ravier, J., Furfaro, I., Paggi, V., Kim, K., Soloukey, S., Asboth, L., Hutson, T. H., Jelescu, I., Philippides, A., Alwahab, N., Gandar, J., Huber, D., De Zeeuw, C. I., Barraud, Q., ... Courtine, G. (2022). Wireless closed-loop optogenetics across the entire dorsoventral spinal cord in mice. *Nature Biotechnology*, *40*(2), 198–208. <https://doi.org/10.1038/s41587-021-01019-x>
- Katsuki, Y., Sumi, T., Uchiyama, H., & Watanabe, T. (1958). Electric responses of auditory neurons in cat to sound stimulation. *Journal of Neurophysiology*, *21*(6), 569–588. <https://doi.org/10.1152/jn.1958.21.6.569>
- Kayser, D., & Legouix, J. P. (1963). [TONOTOPIC PROJECTIONS ON THE GUINEA PIG AUDITORY CORTEX]. *Comptes Rendus Des Seances De La Societe De Biologie Et De Ses Filiales*, *157*, 2161–2164.
- Kazmitcheff, G., Nguyen, Y., Miroir, M., Péan, F., Ferrary, E., Cotin, S., Sterkers, O., & Duriez, C. (2014). Middle-ear microsurgery simulation to improve new robotic procedures. *BioMed Research International*, *2014*, 891742. <https://doi.org/10.1155/2014/891742>

- Kerr, A., & Schuknecht, H. F. (1968). The spiral ganglion in profound deafness. *Acta Oto-Laryngologica*, 65(6), 586–598. <https://doi.org/10.3109/00016486809119293>
- Kiang, N. Y., Godfrey, D. A., Norris, B. E., & Moxon, S. E. (1975). A block model of the cat cochlear nucleus. *The Journal of Comparative Neurology*, 162(2), 221–245. <https://doi.org/10.1002/cne.901620205>
- Kiang, N. Y., & Moxon, E. C. (1972). Physiological considerations in artificial stimulation of the inner ear. *The Annals of Otology, Rhinology, and Laryngology*, 81(5), 714–730. <https://doi.org/10.1177/000348947208100513>
- Kiang, N. Y., Rho, J. M., Northrop, C. C., Liberman, M. C., & Ryugo, D. K. (1982). Hair-cell innervation by spiral ganglion cells in adult cats. *Science (New York, N.Y.)*, 217(4555), Article 4555.
- Kileny, P. R. (1991). Use of electrophysiologic measures in the management of children with cochlear implants: Brainstem, middle latency, and cognitive (P300) responses. *The American Journal of Otology*, 12 Suppl, 37–42; discussion 43-47.
- Kileny, P. R., Zwolan, T. A., Boerst, A., & Telian, S. A. (1997). Electrically evoked auditory potentials: Current clinical applications in children with cochlear implants. *The American Journal of Otology*, 18(6 Suppl), S90-92.
- Kileny, P. R., Zwolan, T. A., Zimmerman-Phillips, S., & Telian, S. A. (1994). Electrically evoked auditory brain-stem response in pediatric patients with cochlear implants. *Archives of Otolaryngology--Head & Neck Surgery*, 120(10), 1083–1090. <https://doi.org/10.1001/archotol.1994.01880340029006>
- Kim, J.-S., Tejani, V. D., Abbas, P. J., & Brown, C. J. (2018). Postoperative Electrocochleography from Hybrid Cochlear Implant users: An Alternative Analysis Procedure. *Hearing Research*, 370, 304–315. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2018.10.016>
- Kimura, R. S., Ota, C. Y., & Takahashi, T. (1979). Nerve fiber synapses on spiral ganglion cells in the human cochlea. *The Annals of Otology, Rhinology & Laryngology. Supplement*, 88(6 Pt 3 Suppl 62), 1–17. <https://doi.org/10.1177/00034894790886s201>
- Kimura, R. S., Schuknecht, H. F., & Sando, I. (1964). FINE MORPHOLOGY OF THE SENSORY CELLS IN THE ORGAN OF CORTI OF MAN. *Acta Oto-Laryngologica*, 58, 390–408. <https://doi.org/10.3109/00016486409121399>
- Kirby, A. E., & Middlebrooks, J. C. (2010). Auditory temporal acuity probed with cochlear implant stimulation and cortical recording. *Journal of Neurophysiology*, 103(1), 531–542. <https://doi.org/10.1152/jn.00794.2009>
- Kirby, A. E., & Middlebrooks, J. C. (2012). Unanesthetized auditory cortex exhibits multiple codes for gaps in cochlear implant pulse trains. *Journal of the Association for Research in Otolaryngology: JARO*, 13(1), 67–80. <https://doi.org/10.1007/s10162-011-0293-0>
- Kleinlogel, S., Vogl, C., Jeschke, M., Neef, J., & Moser, T. (2020). Emerging Approaches for Restoration of Hearing and Vision. *Physiological Reviews*, 100(4), 1467–1525. <https://doi.org/10.1152/physrev.00035.2019>
- Koka, K., & Litvak, L. M. (2017). Feasibility of Using Electrocochleography for Objective Estimation of Electro-Acoustic Interactions in Cochlear Implant Recipients with Residual Hearing. *Frontiers in Neuroscience*, 11, 337. <https://doi.org/10.3389/fnins.2017.00337>

- Kral, A., Hartmann, R., Mortazavi, D., & Klinke, R. (1998). Spatial resolution of cochlear implants: The electrical field and excitation of auditory afferents. *Hearing Research*, *121*(1–2), 11–28. [https://doi.org/10.1016/s0378-5955\(98\)00061-6](https://doi.org/10.1016/s0378-5955(98)00061-6)
- Kreft, H. A., Donaldson, G. S., & Nelson, D. A. (2004a). Effects of pulse rate and electrode array design on intensity discrimination in cochlear implant users. *The Journal of the Acoustical Society of America*, *116*(4 Pt 1), 2258–2268. <https://doi.org/10.1121/1.1786871>
- Kreft, H. A., Donaldson, G. S., & Nelson, D. A. (2004b). Effects of pulse rate on threshold and dynamic range in Clarion cochlear-implant users. *The Journal of the Acoustical Society of America*, *115*(5 Pt 1), 1885–1888. <https://doi.org/10.1121/1.1701895>
- Kujawa, S. G., & Liberman, M. C. (2019). Translating animal models to human therapeutics in noise-induced and age-related hearing loss. *Hearing Research*, *377*, 44–52. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2019.03.003>
- Kwon, B. J., & van den Honert, C. (2006). Effect of electrode configuration on psychophysical forward masking in cochlear implant listeners. *The Journal of the Acoustical Society of America*, *119*(5 Pt 1), 2994–3002. <https://doi.org/10.1121/1.2184128>
- Lammers, M. J. W., van Eijl, R. H. M., van Zanten, G. A., Versnel, H., & Grolman, W. (2015). Delayed Auditory Brainstem Responses in Prelingually Deaf and Late-Implanted Cochlear Implant Users. *Journal of the Association for Research in Otolaryngology: JARO*, *16*(5), 669–678. <https://doi.org/10.1007/s10162-015-0532-x>
- Leake-Jones, P. A., Walsh, S. M., & Merzenich, M. M. (1981). Cochlear pathology following chronic intracochlear electrical stimulation. *The Annals of Otology, Rhinology & Laryngology. Supplement*, *90*(2 Pt 3), 6–8. <https://doi.org/10.1177/00034894810902s202>
- Lee, C. C., & Sherman, S. M. (2008). Synaptic properties of thalamic and intracortical inputs to layer 4 of the first- and higher-order cortical areas in the auditory and somatosensory systems. *Journal of Neurophysiology*, *100*(1), 317–326. <https://doi.org/10.1152/jn.90391.2008>
- Lee, C. C., & Sherman, S. M. (2011). On the classification of pathways in the auditory midbrain, thalamus, and cortex. *Hearing Research*, *276*(1–2), 79–87. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2010.12.012>
- Lee, C. C., & Winer, J. A. (2005). Principles governing auditory cortex connections. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, *15*(11), 1804–1814. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhi057>
- Lee, J.-I., Seist, R., McInturff, S., Lee, D. J., Brown, M. C., Stankovic, K. M., & Fried, S. (2022). Magnetic stimulation allows focal activation of the mouse cochlea. *ELife*, *11*, e76682. <https://doi.org/10.7554/eLife.76682>
- Lee, M. P., & Waldhaus, J. (2022). In vitro and in vivo models: What have we learnt about inner ear regeneration and treatment for hearing loss? *Molecular and Cellular Neurosciences*, *120*, 103736. <https://doi.org/10.1016/j.mcn.2022.103736>
- Lehnhardt, E., Gnadeberg, D., Battmer, R. D., & von Wallenberg, E. (1992). Experience with the cochlear miniature speech processor in adults and children together with a comparison of unipolar and bipolar modes. *ORL; Journal for Oto-Rhino-Laryngology and Its Related Specialties*, *54*(6), 308–313. <https://doi.org/10.1159/000276320>

- Liang, L., Lu, T., & Wang, X. (2002). Neural representations of sinusoidal amplitude and frequency modulations in the primary auditory cortex of awake primates. *Journal of Neurophysiology*, 87(5), 2237–2261. <https://doi.org/10.1152/jn.2002.87.5.2237>
- Lieberman, L. D., Suzuki, J., & Liberman, M. C. (2015). Dynamics of cochlear synaptopathy after acoustic overexposure. *Journal of the Association for Research in Otolaryngology: JARO*, 16(2), Article 2. <https://doi.org/10.1007/s10162-015-0510-3>
- Lieberman, M. C. (1978). Auditory-nerve response from cats raised in a low-noise chamber. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 63(2), 442–455. <https://doi.org/10.1121/1.381736>
- Lieberman, M. C. (1980). Morphological differences among radial afferent fibers in the cat cochlea: An electron-microscopic study of serial sections. *Hearing Research*, 3(1), 45–63. [https://doi.org/10.1016/0378-5955\(80\)90007-6](https://doi.org/10.1016/0378-5955(80)90007-6)
- Lieberman, M. C. (1982). Single-neuron labeling in the cat auditory nerve. *Science (New York, N.Y.)*, 216(4551), Article 4551. <https://doi.org/10.1126/science.7079757>
- Lieberman, M. C., & Oliver, M. E. (1984). Morphometry of intracellularly labeled neurons of the auditory nerve: Correlations with functional properties. *The Journal of Comparative Neurology*, 223(2), 163–176. <https://doi.org/10.1002/cne.902230203>
- Lichtenhan, J. T., Hartsock, J. J., Gill, R. M., Guinan, J. J., & Salt, A. N. (2014). The auditory nerve overlapped waveform (ANOW) originates in the cochlear apex. *Journal of the Association for Research in Otolaryngology: JARO*, 15(3), 395–411. <https://doi.org/10.1007/s10162-014-0447-y>
- Liu, W., Boström, M., Kinnefors, A., Linthicum, F., & Rask-Andersen, H. (2012). Expression of myelin basic protein in the human auditory nerve—An immunohistochemical and comparative study. *Auris, Nasus, Larynx*, 39(1), 18–24. <https://doi.org/10.1016/j.anl.2011.04.007>
- Liu, W., Edin, F., Atturo, F., Rieger, G., Löwenheim, H., Senn, P., Blumer, M., Schrott-Fischer, A., Rask-Andersen, H., & Glueckert, R. (2015). The pre- and post-somatic segments of the human type I spiral ganglion neurons—Structural and functional considerations related to cochlear implantation. *Neuroscience*, 284, 470–482. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2014.09.059>
- Loeb, G. E., White, M. W., & Jenkins, W. M. (1983). Biophysical considerations in electrical stimulation of the auditory nervous system. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 405, 123–136. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1983.tb31625.x>
- Loizou, P. C., Dorman, M. F., & Tu, Z. (1999). On the number of channels needed to understand speech. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 106(4 Pt 1). <https://doi.org/10.1121/1.427954>
- Lorenzi, C., Gilbert, G., Carn, H., Garnier, S., & Moore, B. C. J. (2006). Speech perception problems of the hearing impaired reflect inability to use temporal fine structure. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103(49), 18866–18869. <https://doi.org/10.1073/pnas.0607364103>
- Love, J. A., & Scott, J. W. (1969). Some response characteristics of cells of the magnocellular division of the medial geniculate body of the cat. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 47(10), 881–888. <https://doi.org/10.1139/y69-145>

- Lundin, K., Stillesjö, F., & Rask-Andersen, H. (2015). Prognostic value of electrically evoked auditory brainstem responses in cochlear implantation. *Cochlear Implants International*, *16*(5), 254–261. <https://doi.org/10.1179/1754762815Y.0000000005>
- Lusted, H. S., Shelton, C., & Simmons, F. B. (1984). Comparison of electrode sites in electrical stimulation of the cochlea. *The Laryngoscope*, *94*(7), 878–882. <https://doi.org/10.1288/00005537-198407000-00003>
- Machens, C. K., Wehr, M. S., & Zador, A. M. (2004). Linearity of cortical receptive fields measured with natural sounds. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *24*(5), 1089–1100. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4445-03.2004>
- Macherey, O., Carlyon, R. P., Chatron, J., & Roman, S. (2017). Effect of Pulse Polarity on Thresholds and on Non-monotonic Loudness Growth in Cochlear Implant Users. *Journal of the Association for Research in Otolaryngology: JARO*, *18*(3), Article 3. <https://doi.org/10.1007/s10162-016-0614-4>
- Macherey, O., Carlyon, R. P., van Wieringen, A., Deeks, J. M., & Wouters, J. (2008). Higher sensitivity of human auditory nerve fibers to positive electrical currents. *Journal of the Association for Research in Otolaryngology: JARO*, *9*(2), 241–251. <https://doi.org/10.1007/s10162-008-0112-4>
- Macherey, O., van Wieringen, A., Carlyon, R. P., Deeks, J. M., & Wouters, J. (2006). Asymmetric pulses in cochlear implants: Effects of pulse shape, polarity, and rate. *Journal of the Association for Research in Otolaryngology: JARO*, *7*(3), 253–266. <https://doi.org/10.1007/s10162-006-0040-0>
- MacKay, D. M. (1963). Psychophysics of Perceived Intensity: A Theoretical Basis for Fechner's and Stevens' Laws. *Science*, *139*(3560), 1213–1216. <https://doi.org/10.1126/science.139.3560.1213.b>
- Magnusson, L. (2011). Comparison of the fine structure processing (FSP) strategy and the CIS strategy used in the MED-EL cochlear implant system: Speech intelligibility and music sound quality. *International Journal of Audiology*, *50*(4), 279–287. <https://doi.org/10.3109/14992027.2010.537378>
- Makhdoum, M. J., Snik, A. F., & van den Broek, P. (1997). Cochlear implantation: A review of the literature and the Nijmegen results. *The Journal of Laryngology and Otology*, *111*(11), 1008–1017. <https://doi.org/10.1017/s0022215100139234>
- Malmierca, M. S. (2003). The structure and physiology of the rat auditory system: An overview. *International Review of Neurobiology*, *56*, 147–211. [https://doi.org/10.1016/s0074-7742\(03\)56005-6](https://doi.org/10.1016/s0074-7742(03)56005-6)
- Malmierca, M. S., Leergaard, T. B., Bajo, V. M., Bjaalie, J. G., & Merchán, M. A. (1998). Anatomic evidence of a three-dimensional mosaic pattern of tonotopic organization in the ventral complex of the lateral lemniscus in cat. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *18*(24), 10603–10618. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.18-24-10603.1998>
- Mamelle, E., El Kechai, N., Adenis, V., Nguyen, Y., Sterkers, O., Agnely, F., Bochot, A., Edeline, J. M., & Ferrary, E. (2018). Assessment of the efficacy of a local steroid rescue treatment administered 2 days after a moderate noise-induced trauma in guinea pig. *Acta Oto-Laryngologica*, *138*(7), 610–616. <https://doi.org/10.1080/00016489.2018.1438659>
- Mamelle, E., Kechai, N. E., Granger, B., Sterkers, O., Bochot, A., Agnely, F., Ferrary, E., & Nguyen, Y. (2017). Effect of a liposomal hyaluronic acid gel loaded with dexamethasone in a guinea pig model after manual or motorized cochlear implantation. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology: Official Journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS): Affiliated*

with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery, 274(2), 729–736.
<https://doi.org/10.1007/s00405-016-4331-8>

Marozeau, J., McDermott, H. J., Swanson, B. A., & McKay, C. M. (2015). Perceptual interactions between electrodes using focused and monopolar cochlear stimulation. *Journal of the Association for Research in Otolaryngology: JARO*, 16(3), 401–412. <https://doi.org/10.1007/s10162-015-0511-2>

Maslan, M. J., & Miller, J. M. (1987). Electrical stimulation of the guinea pig cochlea. *Otolaryngology--Head and Neck Surgery: Official Journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 96(4), Article 4.

Mason, S. M., O'Donoghue, G. M., Gibbin, K. P., Garnham, C. W., & Jowett, C. A. (1997). Perioperative electrical auditory brain stem response in candidates for pediatric cochlear implantation. *The American Journal of Otology*, 18(4), 466–471.

Massaux, A., Dutrieux, G., Cotillon-Williams, N., Manunta, Y., & Edeline, J.-M. (2004). Auditory thalamus bursts in anesthetized and non-anesthetized states: Contribution to functional properties. *Journal of Neurophysiology*, 91(5), 2117–2134. <https://doi.org/10.1152/jn.00970.2003>

Massaux, A., & Edeline, J.-M. (2003). Bursts in the medial geniculate body: A comparison between anesthetized and unanesthetized states in guinea pig. *Experimental Brain Research*, 153(4), 573–578. <https://doi.org/10.1007/s00221-003-1516-3>

McGinley, M. J., & Oertel, D. (2006). Rate thresholds determine the precision of temporal integration in principal cells of the ventral cochlear nucleus. *Hearing Research*, 216–217, 52–63. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2006.02.006>

McHardy, J., Robblee, L. S., Marston, J. M., & Brummer, S. B. (1980). Electrical stimulation with pt electrodes. IV. Factors influencing Pt dissolution in inorganic saline. *Biomaterials*, 1(3), 129–134. [https://doi.org/10.1016/0142-9612\(80\)90034-4](https://doi.org/10.1016/0142-9612(80)90034-4)

McIntyre, C. C., & Grill, W. M. (1999). Excitation of central nervous system neurons by nonuniform electric fields. *Biophysical Journal*, 76(2), 878–888. [https://doi.org/10.1016/S0006-3495\(99\)77251-6](https://doi.org/10.1016/S0006-3495(99)77251-6)

McKay, C. M., Chandan, K., Akhoun, I., Siciliano, C., & Kluk, K. (2013). Can ECAP measures be used for totally objective programming of cochlear implants? *Journal of the Association for Research in Otolaryngology: JARO*, 14(6), Article 6. <https://doi.org/10.1007/s10162-013-0417-9>

McKay, C. M., & Henshall, K. R. (2003). The perceptual effects of interphase gap duration in cochlear implant stimulation. *Hearing Research*, 181(1–2), 94–99. [https://doi.org/10.1016/s0378-5955\(03\)00177-1](https://doi.org/10.1016/s0378-5955(03)00177-1)

McKay, C. M., Henshall, K. R., Farrell, R. J., & McDermott, H. J. (2003). A practical method of predicting the loudness of complex electrical stimuli. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 113(4 Pt 1), 2054–2063. <https://doi.org/10.1121/1.1558378>

McKay, C. M., Remine, M. D., & McDermott, H. J. (2001). Loudness summation for pulsatile electrical stimulation of the cochlea: Effects of rate, electrode separation, level, and mode of stimulation. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 110(3 Pt 1), 1514–1524. <https://doi.org/10.1121/1.1394222>

Merchan-Perez, A., & Liberman, M. C. (1996). Ultrastructural differences among afferent synapses on cochlear hair cells: Correlations with spontaneous discharge rate. *The Journal of Comparative*

Neurology, 371(2), Article 2. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9861\(19960722\)371:2<208::AID-CNE2>3.0.CO;2-6](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9861(19960722)371:2<208::AID-CNE2>3.0.CO;2-6)

Merzenich, M. M., Knight, P. L., & Roth, G. L. (1975). Representation of cochlea within primary auditory cortex in the cat. *Journal of Neurophysiology*, 38(2), 231–249. <https://doi.org/10.1152/jn.1975.38.2.231>

Merzenich, M. M., Michelson, R. P., Pettit, C. R., Schindler, R. A., & Reid, M. (1973). Neural encoding of sound sensation evoked by electrical stimulation of the acoustic nerve. *The Annals of Otolaryngology, Rhinology, and Laryngology*, 82(4), 486–503. <https://doi.org/10.1177/000348947308200407>

Micco, A. G., & Richter, C.-P. (2006). Tissue resistivities determine the current flow in the cochlea. *Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery*, 14(5), 352–355. <https://doi.org/10.1097/01.moo.0000244195.04926.a0>

Michel, F. (2016). Progressively Recovering Auditory Brainstem Response in a Cochlear-implanted Child After Meningitis: A Case Report. *Otology & Neurotology: Official Publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology*, 37(1), 16–18. <https://doi.org/10.1097/MAO.0000000000000870>

Michelson, R. P., Merzenich, M. M., Pettit, C. R., & Schindler, R. A. (1973). A cochlear prosthesis: Further clinical observations; preliminary results of physiological studies. *The Laryngoscope*, 83(7), 1116–1122. <https://doi.org/10.1288/00005537-197307000-00015>

Middlebrooks, J. C. (2008). Cochlear-implant high pulse rate and narrow electrode configuration impair transmission of temporal information to the auditory cortex. *Journal of Neurophysiology*, 100(1), 92–107. <https://doi.org/10.1152/jn.01114.2007>

Middlebrooks, J. C., & Bierer, J. A. (2002). Auditory cortical images of cochlear-implant stimuli: Coding of stimulus channel and current level. *Journal of Neurophysiology*, 87(1), Article 1.

Middlebrooks, J. C., & Snyder, R. L. (2007). Auditory prosthesis with a penetrating nerve array. *Journal of the Association for Research in Otolaryngology: JARO*, 8(2), Article 2. <https://doi.org/10.1007/s10162-007-0070-2>

Miller, A. L., Arenberg, J. G., Middlebrooks, J. C., & Pfungst, B. E. (2001). Cochlear implant thresholds: Comparison of middle latency responses with psychophysical and cortical-spike-activity thresholds. *Hearing Research*, 152(1–2), 55–66. [https://doi.org/10.1016/s0378-5955\(00\)00236-7](https://doi.org/10.1016/s0378-5955(00)00236-7)

Miller, C. A., Abbas, P. J., Hay-McCutcheon, M. J., Robinson, B. K., Nourski, K. V., & Jeng, F.-C. (2004). Intracochlear and extracochlear ECAPs suggest antidromic action potentials. *Hearing Research*, 198(1–2), Article 1–2. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2004.07.005>

Miller, C. A., Abbas, P. J., Nourski, K. V., Hu, N., & Robinson, B. K. (2003). Electrode configuration influences action potential initiation site and ensemble stochastic response properties. *Hearing Research*, 175(1–2), 200–214. [https://doi.org/10.1016/s0378-5955\(02\)00739-6](https://doi.org/10.1016/s0378-5955(02)00739-6)

Miller, C. A., Abbas, P. J., & Robinson, B. K. (2001). Response properties of the refractory auditory nerve fiber. *Journal of the Association for Research in Otolaryngology: JARO*, 2(3), Article 3.

Miller, C. A., Abbas, P. J., Robinson, B. K., Nourski, K. V., Zhang, F., & Jeng, F.-C. (2006). Electrical excitation of the acoustically sensitive auditory nerve: Single-fiber responses to electric pulse trains. *Journal of the Association for Research in Otolaryngology: JARO*, 7(3), 195–210. <https://doi.org/10.1007/s10162-006-0036-9>

- Miller, C. A., Abbas, P. J., Robinson, B. K., Rubinstein, J. T., & Matsuoka, A. J. (1999). Electrically evoked single-fiber action potentials from cat: Responses to monopolar, monophasic stimulation. *Hearing Research, 130*(1–2), 197–218. [https://doi.org/10.1016/s0378-5955\(99\)00012-x](https://doi.org/10.1016/s0378-5955(99)00012-x)
- Miller, C. A., Abbas, P. J., Rubinstein, J. T., Robinson, B. K., Matsuoka, A. J., & Woodworth, G. (1998). Electrically evoked compound action potentials of guinea pig and cat: Responses to monopolar, monophasic stimulation. *Hearing Research, 119*(1–2), 142–154. [https://doi.org/10.1016/s0378-5955\(98\)00046-x](https://doi.org/10.1016/s0378-5955(98)00046-x)
- Miller, C. A., Brown, C. J., Abbas, P. J., & Chi, S.-L. (2008). The clinical application of potentials evoked from the peripheral auditory system. *Hearing Research, 242*(1–2), 184–197. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2008.04.005>
- Miller, C. A., Faulkner, M. J., & Pfungst, B. E. (1995). Functional responses from guinea pigs with cochlear implants. II. Changes in electrophysiological and psychophysical measures over time. *Hearing Research, 92*(1–2), 100–111. [https://doi.org/10.1016/0378-5955\(95\)00205-7](https://doi.org/10.1016/0378-5955(95)00205-7)
- Miller, C. A., Woodruff, K. E., & Pfungst, B. E. (1995). Functional responses from guinea pigs with cochlear implants. I. Electrophysiological and psychophysical measures. *Hearing Research, 92*(1–2), 85–99. [https://doi.org/10.1016/0378-5955\(95\)00204-9](https://doi.org/10.1016/0378-5955(95)00204-9)
- Miller, J. M., Duckert, L. G., Malone, M. A., & Pfungst, B. E. (1983). Cochlear prostheses: Stimulation-induced damage. *The Annals of Otology, Rhinology, and Laryngology, 92*(6 Pt 1), Article 6 Pt 1.
- Miller, L. M., Escabí, M. A., Read, H. L., & Schreiner, C. E. (2002). Spectrotemporal receptive fields in the lemniscal auditory thalamus and cortex. *Journal of Neurophysiology, 87*(1), 516–527. <https://doi.org/10.1152/jn.00395.2001>
- Miller, L. M., & Schreiner, C. E. (2000). Stimulus-based state control in the thalamocortical system. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience, 20*(18), 7011–7016. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.20-18-07011.2000>
- Mitchell, A., Miller, J. M., Finger, P. A., Heller, J. W., Raphael, Y., & Altschuler, R. A. (1997). Effects of chronic high-rate electrical stimulation on the cochlea and eighth nerve in the deafened guinea pig. *Hearing Research, 105*(1–2), 30–43. [https://doi.org/10.1016/s0378-5955\(96\)00202-x](https://doi.org/10.1016/s0378-5955(96)00202-x)
- MØLLER, A. R. (1969). Unit responses in the cochlear nucleus of the rat to sweep tones. *Acta Physiologica Scandinavica, 76*(4), 503–512.
- Moser, T. (2015). Optogenetic stimulation of the auditory pathway for research and future prosthetics. *Current Opinion in Neurobiology, 34*, 29–36. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2015.01.004>
- Nadol, J. B. (1997). Patterns of neural degeneration in the human cochlea and auditory nerve: Implications for cochlear implantation. *Otolaryngology--Head and Neck Surgery: Official Journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, 117*(3 Pt 1), 220–228. [https://doi.org/10.1016/s0194-5998\(97\)70178-5](https://doi.org/10.1016/s0194-5998(97)70178-5)
- Nadol, J. B., & Hsu, W. C. (1991). Histopathologic correlation of spiral ganglion cell count and new bone formation in the cochlea following meningogenic labyrinthitis and deafness. *The Annals of Otology, Rhinology, and Laryngology, 100*(9 Pt 1), 712–716. <https://doi.org/10.1177/000348949110000904>

- Nadol, J. B., Young, Y. S., & Glynn, R. J. (1989). Survival of spiral ganglion cells in profound sensorineural hearing loss: Implications for cochlear implantation. *The Annals of Otology, Rhinology, and Laryngology*, *98*(6), 411–416. <https://doi.org/10.1177/000348948909800602>
- Navntoft, C. A., Landsberger, D. M., Barkat, T. R., & Marozeau, J. (2021). The Perception of Ramped Pulse Shapes in Cochlear Implant Users. *Trends in Hearing*, *25*, 23312165211061116. <https://doi.org/10.1177/23312165211061116>
- Navntoft, C. A., Marozeau, J., & Barkat, T. R. (2020). Ramped pulse shapes are more efficient for cochlear implant stimulation in an animal model. *Scientific Reports*, *10*(1), 3288. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-60181-5>
- Nelken, I., Bizley, J. K., Nodal, F. R., Ahmed, B., King, A. J., & Schnupp, J. W. H. (2008). Responses of auditory cortex to complex stimuli: Functional organization revealed using intrinsic optical signals. *Journal of Neurophysiology*, *99*(4), 1928–1941. <https://doi.org/10.1152/jn.00469.2007>
- Nelken, I., Bizley, J. K., Nodal, F. R., Ahmed, B., Schnupp, J. W. H., & King, A. J. (2004). Large-scale organization of ferret auditory cortex revealed using continuous acquisition of intrinsic optical signals. *Journal of Neurophysiology*, *92*(4), 2574–2588. <https://doi.org/10.1152/jn.00276.2004>
- Nguyen, Y., Miroir, M., Kazmitcheff, G., Ferrary, E., Sterkers, O., & Grayeli, A. B. (2012). From conception to application of a tele-operated assistance robot for middle ear surgery. *Surgical Innovation*, *19*(3), 241–251. <https://doi.org/10.1177/1553350611426012>
- Nishimura, M., Shirasawa, H., Kaizo, H., & Song, W.-J. (2007). New field with tonotopic organization in guinea pig auditory cortex. *Journal of Neurophysiology*, *97*(1), 927–932. <https://doi.org/10.1152/jn.00689.2006>
- Niwa, M., Young, E. D., Glowatzki, E., & Ricci, A. J. (2021). Functional subgroups of cochlear inner hair cell ribbon synapses differently modulate their EPSC properties in response to stimulation. *Journal of Neurophysiology*, *125*(6), 2461–2479. <https://doi.org/10.1152/jn.00452.2020>
- Nobili, R., Mammano, F., & Ashmore, J. (1998). How well do we understand the cochlea? *Trends in Neurosciences*, *21*(4), Article 4.
- Nogueira, W., Litvak, L. M., Saoji, A. A., & Büchner, A. (2015). Design and evaluation of a cochlear implant strategy based on a “Phantom” channel. *PloS One*, *10*(3), e0120148. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0120148>
- Noreña, A. J. (2011). An integrative model of tinnitus based on a central gain controlling neural sensitivity. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *35*(5), 1089–1109. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2010.11.003>
- Noreña, A. J. (2015). Revisiting the cochlear and central mechanisms of tinnitus and therapeutic approaches. *Audiology & Neuro-Otology*, *20 Suppl 1*, 53–59. <https://doi.org/10.1159/000380749>
- Occelli, F., Hasselmann, F., Bourien, J., Eybalin, M., Puel, J. L., Desvignes, N., Wiszniowski, B., Edeline, J.-M., & Gourévitch, B. (2019). Age-related Changes in Auditory Cortex Without Detectable Peripheral Alterations: A Multi-level Study in Sprague-Dawley Rats. *Neuroscience*, *404*, 184–204. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2019.02.002>
- Ota, C. Y., & Kimura, R. S. (1980). Ultrastructural study of the human spiral ganglion. *Acta Oto-Laryngologica*, *89*(1–2), 53–62. <https://doi.org/10.3109/00016488009127108>

- Otte, J., Schunknecht, H. F., & Kerr, A. G. (1978). Ganglion cell populations in normal and pathological human cochleae. Implications for cochlear implantation. *The Laryngoscope*, *88*(8 Pt 1), 1231–1246. <https://doi.org/10.1288/00005537-197808000-00004>
- Oxenham, A. J. (2012). Pitch perception. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *32*(39), 13335–13338. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3815-12.2012>
- Palmer, A. R., & Evans, E. F. (1982). Intensity coding in the auditory periphery of the cat: Responses of cochlear nerve and cochlear nucleus neurons to signals in the presence of bandstop masking noise. *Hearing Research*, *7*(3), 305–323. [https://doi.org/10.1016/0378-5955\(82\)90042-9](https://doi.org/10.1016/0378-5955(82)90042-9)
- Parkins, C. W., & Colombo, J. (1987). Auditory-nerve single-neuron thresholds to electrical stimulation from scala tympani electrodes. *Hearing Research*, *31*(3), 267–285. [https://doi.org/10.1016/0378-5955\(87\)90196-1](https://doi.org/10.1016/0378-5955(87)90196-1)
- Patrick, J. F., & Clark, G. M. (1991). The Nucleus 22-channel cochlear implant system. *Ear and Hearing*, *12*(4 Suppl), 3S-9S. <https://doi.org/10.1097/00003446-199108001-00002>
- Pfeiffer, R. R. (1966). Classification of response patterns of spike discharges for units in the cochlear nucleus: Tone-burst stimulation. *Experimental Brain Research*, *1*(3), 220–235. <https://doi.org/10.1007/BF00234343>
- Pfingst, B. E. (1990). Changes over time in thresholds for electrical stimulation of the cochlea. *Hearing Research*, *50*(1–2), 225–236. [https://doi.org/10.1016/0378-5955\(90\)90047-s](https://doi.org/10.1016/0378-5955(90)90047-s)
- Pfingst, B. E., Franck, K. H., Xu, L., Bauer, E. M., & Zwolan, T. A. (2001). Effects of electrode configuration and place of stimulation on speech perception with cochlear prostheses. *Journal of the Association for Research in Otolaryngology: JARO*, *2*(2), 87–103. <https://doi.org/10.1007/s101620010065>
- Pfingst, B. E., Glass, Spelman, & Sutton. (1985). *Psychophysical studies of cochlear implants in monkeys: Clinical implications*. https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Psychophysical%20studies%20of%20cochlear%20implants%20in%20monkeys%3A%20Clinical%20implications&publication_year=1985&author=B.E.%20Pfingst&author=I.%20Glass&author=F.A.%20Spelman&author=D.%20Sutton
- Pfingst, B. E., Morris, D. J., & Miller, A. L. (1995). Effects of electrode configuration on threshold functions for electrical stimulation of the cochlea. *Hearing Research*, *85*(1–2), Article 1–2.
- Pfingst, B. E., & Xu, L. (2004). Across-site variation in detection thresholds and maximum comfortable loudness levels for cochlear implants. *Journal of the Association for Research in Otolaryngology: JARO*, *5*(1), 11–24. <https://doi.org/10.1007/s10162-003-3051-0>
- Pfingst, B. E., & Xu, L. (2005). Psychophysical metrics and speech recognition in cochlear implant users. *Audiology & Neuro-Otology*, *10*(6), 331–341. <https://doi.org/10.1159/000087350>
- Pfingst, B. E., Zwolan, T. A., & Holloway, L. A. (1997). Effects of stimulus configuration on psychophysical operating levels and on speech recognition with cochlear implants. *Hearing Research*, *112*(1–2), 247–260. [https://doi.org/10.1016/s0378-5955\(97\)00122-6](https://doi.org/10.1016/s0378-5955(97)00122-6)
- Phillips, D. P. (1985). Temporal response features of cat auditory cortex neurons contributing to sensitivity to tones delivered in the presence of continuous noise. *Hearing Research*, *19*(3), 253–268. [https://doi.org/10.1016/0378-5955\(85\)90145-5](https://doi.org/10.1016/0378-5955(85)90145-5)

- Phillips, D. P. (1988). Effect of tone-pulse rise time on rate-level functions of cat auditory cortex neurons: Excitatory and inhibitory processes shaping responses to tone onset. *Journal of Neurophysiology*, *59*(5), 1524–1539. <https://doi.org/10.1152/jn.1988.59.5.1524>
- Phillips, D. P., & Irvine, D. R. (1981). Responses of single neurons in physiologically defined primary auditory cortex (AI) of the cat: Frequency tuning and responses to intensity. *Journal of Neurophysiology*, *45*(1), 48–58. <https://doi.org/10.1152/jn.1981.45.1.48>
- Phillips, D. P., Orman, S. S., Musicant, A. D., & Wilson, G. F. (1985). Neurons in the cat's primary auditory cortex distinguished by their responses to tones and wide-spectrum noise. *Hearing Research*, *18*(1), 73–86. [https://doi.org/10.1016/0378-5955\(85\)90111-x](https://doi.org/10.1016/0378-5955(85)90111-x)
- Phillips, D. P., Semple, M. N., Calford, M. B., & Kitzes, L. M. (1994). Level-dependent representation of stimulus frequency in cat primary auditory cortex. *Experimental Brain Research*, *102*(2), 210–226. <https://doi.org/10.1007/BF00227510>
- Pienkowski, M., Adunka, O. F., & Lichtenhan, J. T. (2018). Editorial: New Advances in Electrocochleography for Clinical and Basic Investigation. *Frontiers in Neuroscience*, *12*, 310. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00310>
- Pollak, G. D., Burger, R. M., & Klug, A. (2003). Dissecting the circuitry of the auditory system. *Trends in Neurosciences*, *26*(1), 33–39. [https://doi.org/10.1016/s0166-2236\(02\)00009-7](https://doi.org/10.1016/s0166-2236(02)00009-7)
- Polley, D. B., Read, H. L., Storace, D. A., & Merzenich, M. M. (2007). Multiparametric auditory receptive field organization across five cortical fields in the albino rat. *Journal of Neurophysiology*, *97*(5), 3621–3638. <https://doi.org/10.1152/jn.01298.2006>
- Prado-Guitierrez, P., Fewster, L. M., Heasman, J. M., McKay, C. M., & Shepherd, R. K. (2006). Effect of interphase gap and pulse duration on electrically evoked potentials is correlated with auditory nerve survival. *Hearing Research*, *215*(1–2), Article 1–2. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2006.03.006>
- Prentiss, S. M., Friedland, D. R., Fullmer, T., Crane, A., Stoddard, T., & Runge, C. L. (2016). Temporal and spectral contributions to musical instrument identification and discrimination among cochlear implant users. *World Journal of Otorhinolaryngology - Head and Neck Surgery*, *2*(3), 148–156. <https://doi.org/10.1016/j.wjorl.2016.09.001>
- Pudenz, R. H., Agnew, W. F., Yuen, T. G., Bullara, L. A., Jacques, S., & Shelden, C. H. (1977). Adverse effects of electrical energy applied to the nervous system. *Applied Neurophysiology*, *40*(2–4), 72–87. <https://doi.org/10.1159/000102435>
- Puel, J. L., Ladrech, S., Chabert, R., Pujol, R., & Eybalin, M. (1991). Electrophysiological evidence for the presence of NMDA receptors in the guinea pig cochlea. *Hearing Research*, *51*(2), 255–264. [https://doi.org/10.1016/0378-5955\(91\)90042-8](https://doi.org/10.1016/0378-5955(91)90042-8)
- Qin, M. K., & Oxenham, A. J. (2003). Effects of simulated cochlear-implant processing on speech reception in fluctuating maskers. *The Journal of the Acoustical Society of America*, *114*(1), 446–454. <https://doi.org/10.1121/1.1579009>
- Quass, G. L., Baumhoff, P., Gnansia, D., Stahl, P., & Kral, A. (2020). Level coding by phase duration and asymmetric pulse shape reduce channel interactions in cochlear implants. *Hearing Research*, *396*, 108070. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2020.108070>

- Quass, G. L., Kurt, S., Hildebrandt, K. J., & Kral, A. (2018). Electrical stimulation of the midbrain excites the auditory cortex asymmetrically. *Brain Stimulation*, *11*(5), 1161–1174. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2018.05.009>
- Raggio, M. W., & Schreiner, C. E. (1994). Neuronal responses in cat primary auditory cortex to electrical cochlear stimulation. I. Intensity dependence of firing rate and response latency. *Journal of Neurophysiology*, *72*(5), 2334–2359. <https://doi.org/10.1152/jn.1994.72.5.2334>
- Ramekers, D., Versnel, H., Strahl, S. B., Smeets, E. M., Klis, S. F. L., & Grolman, W. (2014). Auditory-nerve responses to varied inter-phase gap and phase duration of the electric pulse stimulus as predictors for neuronal degeneration. *Journal of the Association for Research in Otolaryngology: JARO*, *15*(2), Article 2. <https://doi.org/10.1007/s10162-013-0440-x>
- Ranck, J. B. (1975). Which elements are excited in electrical stimulation of mammalian central nervous system: A review. *Brain Research*, *98*(3), 417–440. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(75\)90364-9](https://doi.org/10.1016/0006-8993(75)90364-9)
- Rattay, F. (1999). The basic mechanism for the electrical stimulation of the nervous system. *Neuroscience*, *89*(2), Article 2. [https://doi.org/10.1016/s0306-4522\(98\)00330-3](https://doi.org/10.1016/s0306-4522(98)00330-3)
- Rattay, F., Leao, R. N., & Felix, H. (2001). A model of the electrically excited human cochlear neuron. II. Influence of the three-dimensional cochlear structure on neural excitability. *Hearing Research*, *153*(1–2), Article 1–2. [https://doi.org/10.1016/s0378-5955\(00\)00257-4](https://doi.org/10.1016/s0378-5955(00)00257-4)
- Rattay, F., Lutter, P., & Felix, H. (2001). A model of the electrically excited human cochlear neuron. I. Contribution of neural substructures to the generation and propagation of spikes. *Hearing Research*, *153*(1–2), Article 1–2. [https://doi.org/10.1016/s0378-5955\(00\)00256-2](https://doi.org/10.1016/s0378-5955(00)00256-2)
- Rattay, F., Potrusil, T., Wenger, C., Wise, A. K., Glueckert, R., & Schrott-Fischer, A. (2013). Impact of morphometry, myelination and synaptic current strength on spike conduction in human and cat spiral ganglion neurons. *PLoS One*, *8*(11), e79256. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0079256>
- Rauschecker, J. P., Tian, B., & Hauser, M. (1995). Processing of complex sounds in the macaque nonprimary auditory cortex. *Science (New York, N.Y.)*, *268*(5207), 111–114. <https://doi.org/10.1126/science.7701330>
- Recio-Spinoso, A., & Joris, P. X. (2014). Temporal properties of responses to sound in the ventral nucleus of the lateral lemniscus. *Journal of Neurophysiology*, *111*(4), 817–835. <https://doi.org/10.1152/jn.00971.2011>
- Redies, H., Sieben, U., & Creutzfeldt, O. D. (1989). Functional subdivisions in the auditory cortex of the guinea pig. *The Journal of Comparative Neurology*, *282*(4), 473–488. <https://doi.org/10.1002/cne.902820402>
- Reiss, L. a. J., Turner, C. W., Karsten, S. A., & Gantz, B. J. (2014). Plasticity in human pitch perception induced by tonotopically mismatched electro-acoustic stimulation. *Neuroscience*, *256*, 43–52. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2013.10.024>
- Rhode, W. S., & Smith, P. H. (1986). Encoding timing and intensity in the ventral cochlear nucleus of the cat. *Journal of Neurophysiology*, *56*(2), 261–286. <https://doi.org/10.1152/jn.1986.56.2.261>
- Riss, D., Hamzavi, J.-S., Selberherr, A., Kaider, A., Blineder, M., Starlinger, V., Gstoettner, W., & Arnoldner, C. (2011). Envelope versus fine structure speech coding strategy: A crossover study. *Otology & Neurotology: Official Publication of the American Otological Society, American*

- Neurotology Society [and] European Academy of Otolology and Neurotology*, 32(7), 1094–1101.
<https://doi.org/10.1097/MAO.0b013e31822a97f4>
- Robertson, D., & Irvine, D. R. (1989). Plasticity of frequency organization in auditory cortex of guinea pigs with partial unilateral deafness. *The Journal of Comparative Neurology*, 282(3), 456–471.
<https://doi.org/10.1002/cne.902820311>
- Romanski, L. M., & Averbeck, B. B. (2009). The primate cortical auditory system and neural representation of conspecific vocalizations. *Annual Review of Neuroscience*, 32, 315–346.
<https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.051508.135431>
- Rose, J. E., & Woolsey, C. N. (1948). The orbitofrontal cortex and its connections with the mediodorsal nucleus in rabbit, sheep and cat. *Research Publications - Association for Research in Nervous and Mental Disease*, 27 (1 vol.), 210–232.
- Rothschild, G., Nelken, I., & Mizrahi, A. (2010). Functional organization and population dynamics in the mouse primary auditory cortex. *Nature Neuroscience*, 13(3), 353–360.
<https://doi.org/10.1038/nn.2484>
- Rubinstein, J. T. (1993). Axon termination conditions for electrical stimulation. *IEEE Transactions on Bio-Medical Engineering*, 40(7), 654–663. <https://doi.org/10.1109/10.237695>
- Rubinstein, J. T., Miller, C. A., Mino, H., & Abbas, P. J. (2001). Analysis of monophasic and biphasic electrical stimulation of nerve. *IEEE Transactions on Bio-Medical Engineering*, 48(10), 1065–1070.
<https://doi.org/10.1109/10.951508>
- Rutherford, M. A., Chapochnikov, N. M., & Moser, T. (2012). Spike encoding of neurotransmitter release timing by spiral ganglion neurons of the cochlea. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 32(14), 4773–4789.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4511-11.2012>
- Rutkowski, R. G., Miasnikov, A. A., & Weinberger, N. M. (2003). Characterisation of multiple physiological fields within the anatomical core of rat auditory cortex. *Hearing Research*, 181(1–2), 116–130. [https://doi.org/10.1016/s0378-5955\(03\)00182-5](https://doi.org/10.1016/s0378-5955(03)00182-5)
- Safieddine, S., & Eybalin, M. (1995). Expression of mGluR1 alpha mRNA receptor in rat and guinea pig cochlear neurons. *Neuroreport*, 7(1), 193–196.
- Sato, M., Baumhoff, P., & Kral, A. (2016). Cochlear Implant Stimulation of a Hearing Ear Generates Separate Electrophonic and Electroneural Responses. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 36(1), Article 1. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2968-15.2016>
- Sato, M., Baumhoff, P., Tillein, J., & Kral, A. (2017). Physiological Mechanisms in Combined Electric-Acoustic Stimulation. *Otolology & Neurotology: Official Publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology*, 38(8), e215–e223. <https://doi.org/10.1097/MAO.0000000000001428>
- Schalk, T. B., & Sachs, M. B. (1980). Nonlinearities in auditory-nerve fiber responses to bandlimited noise. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 67(3), 903–913.
<https://doi.org/10.1121/1.383970>
- Scheper, V., Hessler, R., Hütten, M., Wilk, M., Jolly, C., Lenarz, T., & Paasche, G. (2017). Local inner ear application of dexamethasone in cochlear implant models is safe for auditory neurons and

- increases the neuroprotective effect of chronic electrical stimulation. *PLoS One*, 12(8), e0183820. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0183820>
- Schindler, R. A., Kessler, D. K., Rebscher, S. J., Jackler, R. K., & Merzenich, M. M. (1987). Surgical considerations and hearing results with the UCSF/Storz cochlear implant. *The Laryngoscope*, 97(1), 50–56. <https://doi.org/10.1288/00005537-198701000-00012>
- Schindler, R. A., Kessler, D. K., Rebscher, S. J., Yanda, J. L., & Jackler, R. K. (1986). The UCSF/Storz multichannel cochlear implant: Patient results. *The Laryngoscope*, 96(6), 597–603. <https://doi.org/10.1288/00005537-198606000-00001>
- Schindler, R. A., Merzenich, M. M., White, M. W., & Bjorkroth, B. (1977). Multielectrode intracochlear implants. Nerve survival and stimulation patterns. *Archives of Otolaryngology (Chicago, Ill.: 1960)*, 103(12), 691–699. <https://doi.org/10.1001/archotol.1977.00780290027001>
- Schreiner, C. E., Mendelson, J. R., & Sutter, M. L. (1992). Functional topography of cat primary auditory cortex: Representation of tone intensity. *Experimental Brain Research*, 92(1), 105–122. <https://doi.org/10.1007/BF00230388>
- Schreiner, C. E., & Urbas, J. V. (1988). Representation of amplitude modulation in the auditory cortex of the cat. II. Comparison between cortical fields. *Hearing Research*, 32(1), 49–63. [https://doi.org/10.1016/0378-5955\(88\)90146-3](https://doi.org/10.1016/0378-5955(88)90146-3)
- Shalloo, J. K., VanDyke, L., Goin, D. W., & Mischke, R. E. (1991). Prediction of behavioral threshold and comfort values for Nucleus 22-channel implant patients from electrical auditory brain stem response test results. *The Annals of Otolaryngology, Rhinology, and Laryngology*, 100(11), 896–898. <https://doi.org/10.1177/000348949110001107>
- Shannon, R. V. (1983). Multichannel electrical stimulation of the auditory nerve in man. II. Channel interaction. *Hearing Research*, 12(1), Article 1.
- Shannon, R. V. (1985). Threshold and loudness functions for pulsatile stimulation of cochlear implants. *Hearing Research*, 18(2), 135–143. [https://doi.org/10.1016/0378-5955\(85\)90005-x](https://doi.org/10.1016/0378-5955(85)90005-x)
- Shannon, R. V. (1989). Threshold functions for electrical stimulation of the human cochlear nucleus. *Hearing Research*, 40(1–2), 173–177. [https://doi.org/10.1016/0378-5955\(89\)90110-x](https://doi.org/10.1016/0378-5955(89)90110-x)
- Shannon, R. V., Fu, Q.-J., & Galvin, J. (2004). The number of spectral channels required for speech recognition depends on the difficulty of the listening situation. *Acta Oto-Laryngologica Supplementum*, 552, Article 552.
- Shepherd, R. K., & Javel, E. (1997). Electrical stimulation of the auditory nerve. I. Correlation of physiological responses with cochlear status. *Hearing Research*, 108(1–2), 112–144. [https://doi.org/10.1016/s0378-5955\(97\)00046-4](https://doi.org/10.1016/s0378-5955(97)00046-4)
- Shepherd, R. K., & Javel, E. (1999). Electrical stimulation of the auditory nerve: II. Effect of stimulus waveshape on single fibre response properties. *Hearing Research*, 130(1–2), 171–188. [https://doi.org/10.1016/s0378-5955\(99\)00011-8](https://doi.org/10.1016/s0378-5955(99)00011-8)
- Sherman, S. M., & Guillery, R. W. (1996). Functional organization of thalamocortical relays. *Journal of Neurophysiology*, 76(3), 1367–1395.

- Sherman, S. M., & Guillery, R. W. (2002). The role of the thalamus in the flow of information to the cortex. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 357(1428), 1695–1708. <https://doi.org/10.1098/rstb.2002.1161>
- Shi, C. J., & Cassell, M. D. (1997). Cortical, thalamic, and amygdaloid projections of rat temporal cortex. *The Journal of Comparative Neurology*, 382(2), 153–175.
- Shim, H., Kim, S., Hong, J., Na, Y., Woo, J., Hansen, M., Gantz, B., & Choi, I. (2023). Differences in neural encoding of speech in noise between cochlear implant users with and without preserved acoustic hearing. *Hearing Research*, 427, 108649. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2022.108649>
- Skinner, M. W., Holden, L. K., Holden, T. A., & Demorest, M. E. (2000). Effect of stimulation rate on cochlear implant recipients' thresholds and maximum acceptable loudness levels. *Journal of the American Academy of Audiology*, 11(4), 203–213.
- Skinner, M. W., Holden, L. K., Whitford, L. A., Plant, K. L., Psarros, C., & Holden, T. A. (2002). Speech recognition with the nucleus 24 SPEAK, ACE, and CIS speech coding strategies in newly implanted adults. *Ear and Hearing*, 23(3), 207–223. <https://doi.org/10.1097/00003446-200206000-00005>
- Smith, D. W., & Finley, C. C. (1997). Effects of electrode configuration on psychophysical strength-duration functions for single biphasic electrical stimuli in cats. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 102(4), 2228–2237. <https://doi.org/10.1121/1.419636>
- Smith, K. E., Browne, L., Selwood, D. L., McAlpine, D., & Jagger, D. J. (2015). Phosphoinositide Modulation of Heteromeric Kv1 Channels Adjusts Output of Spiral Ganglion Neurons from Hearing Mice. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 35(32), 11221–11232. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0496-15.2015>
- Smith, Z. M., Delgutte, B., & Oxenham, A. J. (2002). Chimaeric sounds reveal dichotomies in auditory perception. *Nature*, 416(6876), Article 6876. <https://doi.org/10.1038/416087a>
- Snyder, R. L., Middlebrooks, J. C., & Bonham, B. H. (2008). Cochlear implant electrode configuration effects on activation threshold and tonotopic selectivity. *Hearing Research*, 235(1–2), 23–38. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2007.09.013>
- Souffi, S., Lorenzi, C., Huetz, C., & Edeline, J.-M. (2021). Robustness to Noise in the Auditory System: A Distributed and Predictable Property. *ENeuro*, 8(2), ENEURO.0043-21.2021. <https://doi.org/10.1523/ENeuro.0043-21.2021>
- Souffi, S., Lorenzi, C., Varnet, L., Huetz, C., & Edeline, J.-M. (2020). Noise-Sensitive But More Precise Subcortical Representations Coexist with Robust Cortical Encoding of Natural Vocalizations. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 40(27), 5228–5246. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2731-19.2020>
- Souffi, S., Varnet, L., Zaidi, M., Bathellier, B., Huetz, C., & Edeline, J.-M. (2023). Reduction in sound discrimination in noise is related to envelope similarity and not to a decrease in envelope tracking abilities. *The Journal of Physiology*, 601(1), 123–149. <https://doi.org/10.1113/JP283526>
- Spoendlin, H. (1972). Innervation densities of the cochlea. *Acta Oto-Laryngologica*, 73(2), 235–248. <https://doi.org/10.3109/00016487209138937>
- Spoendlin, H. (1979). Neural connections of the outer haircell system. *Acta Oto-Laryngologica*, 87(3–4), 381–387. <https://doi.org/10.3109/00016487909126437>

- Spoendlin, H. (1984). Factors inducing retrograde degeneration of the cochlear nerve. *The Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology. Supplement*, 112, 76–82.
<https://doi.org/10.1177/00034894840930s415>
- Spoendlin, H., & Schrott, A. (1989). Analysis of the human auditory nerve. *Hearing Research*, 43(1), Article 1.
- Stiebler, I., Neulist, R., Fichtel, I., & Ehret, G. (1997). The auditory cortex of the house mouse: Left-right differences, tonotopic organization and quantitative analysis of frequency representation. *Journal of Comparative Physiology. A, Sensory, Neural, and Behavioral Physiology*, 181(6), 559–571.
<https://doi.org/10.1007/s003590050140>
- Stypulkowski, P. H., & van den Honert, C. (1984). Physiological properties of the electrically stimulated auditory nerve. I. Compound action potential recordings. *Hearing Research*, 14(3), Article 3.
- Su, G. L., Colesa, D. J., & Pfungst, B. E. (2008). Effects of deafening and cochlear implantation procedures on postimplantation psychophysical electrical detection thresholds. *Hearing Research*, 241(1–2), 64–72. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2008.04.011>
- Sun, W., Marongelli, E. N., Watkins, P. V., & Barbour, D. L. (2017). Decoding sound level in the marmoset primary auditory cortex. *Journal of Neurophysiology*, 118(4), 2024–2033.
<https://doi.org/10.1152/jn.00670.2016>
- Sutter, M. L., & Schreiner, C. E. (1995). Topography of intensity tuning in cat primary auditory cortex: Single-neuron versus multiple-neuron recordings. *Journal of Neurophysiology*, 73(1), 190–204.
<https://doi.org/10.1152/jn.1995.73.1.190>
- Sutton, D. (1984). Cochlear pathology. Hazards of long-term implants. *Archives of Otolaryngology (Chicago, Ill.: 1960)*, 110(3), 164–166. <https://doi.org/10.1001/archotol.1984.00800290028006>
- Tan, A. Y. Y., Zhang, L. I., Merzenich, M. M., & Schreiner, C. E. (2004). Tone-evoked excitatory and inhibitory synaptic conductances of primary auditory cortex neurons. *Journal of Neurophysiology*, 92(1), 630–643. <https://doi.org/10.1152/jn.01020.2003>
- Theunissen, F. E., Sen, K., & Doupe, A. J. (2000). Spectral-temporal receptive fields of nonlinear auditory neurons obtained using natural sounds. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 20(6), 2315–2331. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.20-06-02315.2000>
- Thomas, H., & López, V. (2003). Comparative study of inter- and intrahemispheric cortico-cortical connections in gerbil auditory cortex. *Biological Research*, 36(2), 155–169.
<https://doi.org/10.4067/s0716-97602003000200006>
- Tillein, J., Hartmann, R., & Kral, A. (2015). Electric-acoustic interactions in the hearing cochlea: Single fiber recordings. *Hearing Research*, 322, 112–126. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2014.09.011>
- Townshend, B., & White, R. L. (1987). Reduction of electrical interaction in auditory prostheses. *IEEE Transactions on Bio-Medical Engineering*, 34(11), Article 11.
- Turner, C. W., Reiss, L. A. J., & Gantz, B. J. (2008). Combined acoustic and electric hearing: Preserving residual acoustic hearing. *Hearing Research*, 242(1–2), 164–171.
<https://doi.org/10.1016/j.heares.2007.11.008>

- Undurraga, J. A., Carlyon, R. P., Macherey, O., Wouters, J., & van Wieringen, A. (2012). Spread of excitation varies for different electrical pulse shapes and stimulation modes in cochlear implants. *Hearing Research, 290*(1–2), 21–36. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2012.05.003>
- Undurraga, J. A., Carlyon, R. P., Wouters, J., & van Wieringen, A. (2013). The polarity sensitivity of the electrically stimulated human auditory nerve measured at the level of the brainstem. *Journal of the Association for Research in Otolaryngology: JARO, 14*(3), Article 3. <https://doi.org/10.1007/s10162-013-0377-0>
- Undurraga, J. A., van Wieringen, A., Carlyon, R. P., Macherey, O., & Wouters, J. (2010). Polarity effects on neural responses of the electrically stimulated auditory nerve at different cochlear sites. *Hearing Research, 269*(1–2), Article 1–2. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2010.06.017>
- van den Honert, C., & Stypulkowski, P. H. (1984). Physiological properties of the electrically stimulated auditory nerve. II. Single fiber recordings. *Hearing Research, 14*(3), 225–243. [https://doi.org/10.1016/0378-5955\(84\)90052-2](https://doi.org/10.1016/0378-5955(84)90052-2)
- van den Honert, C., & Stypulkowski, P. H. (1986). Characterization of the electrically evoked auditory brainstem response (ABR) in cats and humans. *Hearing Research, 21*(2), 109–126. [https://doi.org/10.1016/0378-5955\(86\)90033-x](https://doi.org/10.1016/0378-5955(86)90033-x)
- van den Honert, C., & Stypulkowski, P. H. (1987). Temporal response patterns of single auditory nerve fibers elicited by periodic electrical stimuli. *Hearing Research, 29*(2–3), 207–222. [https://doi.org/10.1016/0378-5955\(87\)90168-7](https://doi.org/10.1016/0378-5955(87)90168-7)
- van Wieringen, A., Carlyon, R. P., Laneau, J., & Wouters, J. (2005). Effects of waveform shape on human sensitivity to electrical stimulation of the inner ear. *Hearing Research, 200*(1–2), 73–86. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2004.08.006>
- Vandali, A. E., Whitford, L. A., Plant, K. L., & Clark, G. M. (2000). Speech perception as a function of electrical stimulation rate: Using the Nucleus 24 cochlear implant system. *Ear and Hearing, 21*(6), 608–624. <https://doi.org/10.1097/00003446-200012000-00008>
- Varnet, L., Knoblauch, K., Meunier, F., & Hoen, M. (2013). Using auditory classification images for the identification of fine acoustic cues used in speech perception. *Frontiers in Human Neuroscience, 7*, 865. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00865>
- Wallace, M. N., & Palmer, A. R. (2008). Laminar differences in the response properties of cells in the primary auditory cortex. *Experimental Brain Research, 184*(2), 179–191. <https://doi.org/10.1007/s00221-007-1092-z>
- Wallace, M. N., Rutkowski, R. G., & Palmer, A. R. (1999). A ventrorostral belt is adjacent to the guinea pig primary auditory cortex. *Neuroreport, 10*(10), 2095–2099. <https://doi.org/10.1097/00001756-199907130-00019>
- Wallace, M. N., Rutkowski, R. G., & Palmer, A. R. (2000). Identification and localisation of auditory areas in guinea pig cortex. *Experimental Brain Research, 132*(4), 445–456. <https://doi.org/10.1007/s002210000362>
- Wallace, M. N., Shackleton, T. M., & Palmer, A. R. (2002). Phase-locked responses to pure tones in the primary auditory cortex. *Hearing Research, 172*(1–2), 160–171. [https://doi.org/10.1016/s0378-5955\(02\)00580-4](https://doi.org/10.1016/s0378-5955(02)00580-4)

- Walsh, S. M., Leake-Jones, P. A., Vurek, L. S., & Merzenich, M. M. (1981). Chronic electrical stimulation with intracochlear electrodes: Electrophysiological results. *The Annals of Otology, Rhinology & Laryngology. Supplement*, 90(2 Pt 3), 27–29.
<https://doi.org/10.1177/00034894810902s210>
- Walzl, E. M., & Woolsey, C. N. (1946). Effects of cochlear lesions on click responses in the auditory cortex of the cat. *Bulletin of the Johns Hopkins Hospital*, 79(4), 309–319.
- Watkins, P. V., & Barbour, D. L. (2011). Rate-level responses in awake marmoset auditory cortex. *Hearing Research*, 275(1–2), 30–42. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2010.11.011>
- Wehr, M., & Zador, A. M. (2003). Balanced inhibition underlies tuning and sharpens spike timing in auditory cortex. *Nature*, 426(6965), 442–446. <https://doi.org/10.1038/nature02116>
- Wepsic, J. G. (1966). Multimodal sensory activation of cells in the magnocellular medial geniculate nucleus. *Experimental Neurology*, 15(3), 299–318. [https://doi.org/10.1016/0014-4886\(66\)90053-7](https://doi.org/10.1016/0014-4886(66)90053-7)
- Wever, E. G., & Bray, C. W. (1930). AUDITORY NERVE IMPULSES. *Science (New York, N.Y.)*, 71(1834), 215. <https://doi.org/10.1126/science.71.1834.215>
- Wilk, M., Hessler, R., Mugridge, K., Jolly, C., Fehr, M., Lenarz, T., & Scheper, V. (2016). Impedance Changes and Fibrous Tissue Growth after Cochlear Implantation Are Correlated and Can Be Reduced Using a Dexamethasone Eluting Electrode. *PloS One*, 11(2), e0147552.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0147552>
- Wilson, B. S., & Dorman, M. F. (2008). Cochlear implants: Current designs and future possibilities. *Journal of Rehabilitation Research and Development*, 45(5), 695–730.
<https://doi.org/10.1682/jrrd.2007.10.0173>
- Wilson, B. S., Finley, C. C., Farmer, J. C., Lawson, D. T., Weber, B. A., Wolford, R. D., Kenan, P. D., White, M. W., Merzenich, M. M., & Schindler, R. A. (1988). Comparative studies of speech processing strategies for cochlear implants. *The Laryngoscope*, 98(10), 1069–1077.
<https://doi.org/10.1288/00005537-198810000-00009>
- Wilson, B. S., Finley, C. C., Lawson, D. T., Wolford, R. D., Eddington, D. K., & Rabinowitz, W. M. (1991). Better speech recognition with cochlear implants. *Nature*, 352(6332), 236–238.
<https://doi.org/10.1038/352236a0>
- Winter, I. M., & Palmer, A. R. (1991). Intensity coding in low-frequency auditory-nerve fibers of the guinea pig. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 90(4 Pt 1), Article 4 Pt 1.
- Wise, A. K., Atkinson, P., & Fallon, J. B. (2022). Effects of an enhanced acoustic environment on residual hearing following chronic cochlear implantation and electrical stimulation in the partially deafened cat. *Hearing Research*, 426, 108635. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2022.108635>
- Woolley, S. M. N., Gill, P. R., & Theunissen, F. E. (2006). Stimulus-dependent auditory tuning results in synchronous population coding of vocalizations in the songbird midbrain. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 26(9), 2499–2512.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3731-05.2006>
- Wouters, J., McDermott, H. J., & Francart, T. (2015). Sound coding in cochlear implants: From electric pulses to hearing. *IEEE Signal Processing Magazine*, 32(2), 67–80.

- Wu, C.-C., & Luo, X. (2013). Current steering with partial tripolar stimulation mode in cochlear implants. *Journal of the Association for Research in Otolaryngology: JARO*, 14(2), 213–231. <https://doi.org/10.1007/s10162-012-0366-8>
- Wu, J. S., Young, E. D., & Glowatzki, E. (2016). Maturation of Spontaneous Firing Properties after Hearing Onset in Rat Auditory Nerve Fibers: Spontaneous Rates, Refractoriness, and Interfiber Correlations. *Journal of Neuroscience*, 36(41), 10584–10597. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1187-16.2016>
- Yan, J., & Suga, N. (1996a). Corticofugal modulation of time-domain processing of biosonar information in bats. *Science (New York, N.Y.)*, 273(5278), 1100–1103. <https://doi.org/10.1126/science.273.5278.1100>
- Yan, J., & Suga, N. (1996b). The midbrain creates and the thalamus sharpens echo-delay tuning for the cortical representation of target-distance information in the mustached bat. *Hearing Research*, 93(1–2), 102–110. [https://doi.org/10.1016/0378-5955\(95\)00209-x](https://doi.org/10.1016/0378-5955(95)00209-x)
- Yip, M., Bowers, P., Noel, V., Chandrakasan, A., & Stankovic, K. M. (2017). Energy-efficient waveform for electrical stimulation of the cochlear nerve. *Scientific Reports*, 7(1), 13582. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-13671-y>
- Young, E. D., & Barta, P. E. (1986). Rate responses of auditory nerve fibers to tones in noise near masked threshold. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 79(2), 426–442. <https://doi.org/10.1121/1.393530>
- Zeng, F. G., & Shannon, R. V. (1994). Loudness-coding mechanisms inferred from electric stimulation of the human auditory system. *Science (New York, N.Y.)*, 264(5158), 564–566. <https://doi.org/10.1126/science.8160013>
- Zeng, F. G., & Shannon, R. V. (1995). Loudness of simple and complex stimuli in electric hearing. *The Annals of Otology, Rhinology & Laryngology. Supplement*, 166, 235–238.
- Zeng, F.-G. (2004). Trends in cochlear implants. *Trends in Amplification*, 8(1), 1–34. <https://doi.org/10.1177/108471380400800102>
- Zhang, C., & Zeng, F. G. (1997). Loudness of dynamic stimuli in acoustic and electric hearing. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 102(5 Pt 1), 2925–2934. <https://doi.org/10.1121/1.420347>
- Zhang, L. I., Tan, A. Y. Y., Schreiner, C. E., & Merzenich, M. M. (2003). Topography and synaptic shaping of direction selectivity in primary auditory cortex. *Nature*, 424(6945), 201–205. <https://doi.org/10.1038/nature01796>
- Zhang-Hooks, Y., Agarwal, A., Mishina, M., & Bergles, D. E. (2016). NMDA Receptors Enhance Spontaneous Activity and Promote Neuronal Survival in the Developing Cochlea. *Neuron*, 89(2), 337–350. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.12.016>
- Zimmermann, C. E., Burgess, B. J., & Nadol, J. B. (1995). Patterns of degeneration in the human cochlear nerve. *Hearing Research*, 90(1–2), 192–201. [https://doi.org/10.1016/0378-5955\(95\)00165-1](https://doi.org/10.1016/0378-5955(95)00165-1)
- Zwicker, E., Flottorp, G., & Stevens, S. S. (1957). Critical Band Width in Loudness Summation. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 29(5), Article 5. <https://doi.org/10.1121/1.1908963>

Zwicker, E., & Terhardt, E. (1980). Analytical expressions for critical-band rate and critical bandwidth as a function of frequency. *The Journal of the Acoustical Society of America*, *68*(5), 1523–1525.
<https://doi.org/10.1121/1.385079>

Zwolan, T. A., Kileny, P. R., Ashbaugh, C., & Telian, S. A. (1996). Patient performance with the Cochlear Corporation “20 + 2” implant: Bipolar versus monopolar activation. *The American Journal of Otology*, *17*(5), 717–723.

ANNEXES

Article

Increased Threshold and Reduced Firing Rate of Auditory Cortex Neurons after Cochlear Implant Insertion

Elie Partouche ¹, Victor Adenis ^{1,†}, Dan Gnansia ², Pierre Stahl ² and Jean-Marc Edeline ^{1,*} 

¹ Paris-Saclay Institute of Neurosciences (Neuro-PSI), CNRS UMR 9197, Université Paris-Saclay, 91400 Saclay, France; elie.partouche@universite-paris-saclay.fr (E.P.); victor_adenis@meei.harvard.edu (V.A.)

² Department of Scientific and Clinical Research, Oticon Medical, 06224 Vallauris, France; dagn@oticonmedical.com (D.G.); pisl@oticonmedical.com (P.S.)

* Correspondence: jean-marc.edeline@universite-paris-saclay.fr

† Present address: Mass Eye and Ear, Eaton-Peabody Laboratory, 243 Charles Street, Boston, MA 0211, USA.

Abstract: The cochlear implant (CI) is the most successful neuroprosthesis allowing thousands of patients with profound hearing loss to recover speech understanding. Recently, cochlear implants have been proposed to subjects with residual hearing and, in these cases, shorter CIs were implanted. To be successful, it is crucial to preserve the patient's remaining hearing abilities after the implantation. Here, we quantified the effects of CI insertion on the responses of auditory cortex neurons in anesthetized guinea pigs. The responses of auditory cortex neurons were determined before and after the insertion of a 300 μm diameter CI (six stimulating electrodes, length 6 mm). Immediately after CI insertion there was a 5 to 15 dB increase in the threshold for cortical neurons from the middle to the high frequencies, accompanied by a decrease in the evoked firing rate. Analyzing the characteristic frequency (CF) values revealed that in large number of cases, the CFs obtained after insertion were lower than before. These effects were not detected in the control animals. These results indicate that there is a small but immediate cortical hearing loss after CI insertion, even with short length CIs. Therefore, efforts should be made to minimize the damages during CI insertion to preserve the cortical responses to acoustic stimuli.

Keywords: cochlear implant; primary auditory cortex; multi-unit recordings; frequency response area; guinea pig



Citation: Partouche, E.; Adenis, V.; Gnansia, D.; Stahl, P.; Edeline, J.-M. Increased Threshold and Reduced Firing Rate of Auditory Cortex Neurons after Cochlear Implant Insertion. *Brain Sci.* **2022**, *12*, 205. <https://doi.org/10.3390/brainsci12020205>

Academic Editor:
Pierluigi Zoccolotti

Received: 28 December 2021

Accepted: 28 January 2022

Published: 31 January 2022

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

Up to now, very few attempts have been made to quantify the central hearing loss induced by the insertion of cochlear implants. This is of importance because the indication for cochlear implantation has shifted over the last decade: from being only proposed for profound bilateral deafness, it now includes patients with residual hearing at low frequencies but with poor speech understanding with hearing aids. In fact, thirty percent of these patients lose residual hearing after cochlear implantation [1–5]. To preserve residual hearing, a key factor seems to be the control of the mechanical trauma during the implant insertion, which can lead to basilar membrane rupture, electrode translocation from the scala tympani to the scala vestibuli, and spiral lamina fracture. Modelling studies and meta-analyses have tried to identify the critical factors that allow hearing preservation [6–8]. Even when local drug delivery has been proposed for otoprotection [9,10], it seems that the stiffness and diameter of the electrode array are crucial: with a thinner and softer electrode array the damage is reduced [1,11]. Recently, two studies have directly, or indirectly, evaluated the hearing loss produced by cochlear implant insertion. Using the auditory brainstem responses (ABRs) as a global measure to assess hearing loss, Drouillard and colleagues quantified the increase in the threshold induced by the insertion of electrode arrays of different diameters and stiffness [12]. It appeared that the larger the array diameter and the stiffer the array, the larger the hearing loss detected from ABRs. More precisely,

with the small electrode array (0.3 mm), the ABR threshold increase was 5–12 dB between 8 and 32 kHz from 7 to 30 days post-implantation. With a larger and stiffer electrode array (0.4 mm) the increase in the ABR threshold was 26–44 dB between 8 and 32 kHz from 7 to 30 days post-implantation. In addition, a recent study showed that even CI insertions performed with a motorized device increased the threshold of the compound action potential of the auditory nerve (CAP) in the middle and high frequencies [13].

However, a study performed in the Inferior Colliculus (IC) has claimed that the mean threshold of IC neurons was unchanged after the insertion of a cochlear implant (Figure 2B, in Sato and colleagues 2016 [14]). In this study, it was also mentioned (in Materials and Methods, on page 55) that “the ABR threshold measurement confirmed the absence of significant hearing loss due to cochleostomy”, despite the fact that it was reported that drilling the cochlea for the cochleostomy can generate noise levels (130 dB) which can themselves produce acoustic trauma [15,16]. So far, it remains unknown to what extent the ABR threshold correlates with the activity recorded at more central levels of the auditory system or with the behavioral threshold. In two studies, we observed that effects observed on cortical thresholds were larger than those detected based on ABR thresholds. This was the case in a study on aged guinea pigs: there was on average a 30 dB difference between the ABR threshold and the cortical threshold [17]. More recently, we observed that for 21-month-old rats exhibiting less than 15 dB of hearing loss based upon ABR measures, the cortical threshold was increased by 15–25 dB, suggesting higher threshold changes at the cortical than at the brainstem level [18].

In the present study, we aimed to quantify the effects of cochlear implantation on the threshold and the evoked firing rate of auditory cortex neurons. This is of importance because the cortical thresholds were shown to be related with the behavioral thresholds in several species (rat: [19]; Monkey: [20]). We determined the frequency response area (FRA) of neurons in the primary auditory cortex (AI) before and after the insertion of a 300 μ m diameter cochlear implant that included six stimulating electrodes (total length of the array 6 mm, distance inter-electrode 1 mm center-to-center). From the FRA, the threshold and the evoked firing rate were determined at the characteristic frequency before and after cochlear implant insertion. The changes observed for these parameters in the implanted animals were compared with those obtained in the control animals where cortical recordings were obtained at least 30 min apart.

2. Materials and Methods

2.1. Subjects

The subjects used in this study were pigmented guinea pigs (*Cavia Porcellus*) from 6 to 18-months-old and weighing between 700 and 1150 g. The animals had access to food and water ad libitum. They had a heterogeneous genetic background and came from our own breeding colony, which was regularly checked by accredited veterinarians from the Essonne District. All experiments were conducted in accordance with the guidelines established by the European Communities Council Directive (2010/63/EU Council Directive Decree), which are similar to those described in the Guidelines for the Use of Animals in Neuroscience Research of the Society of Neuroscience. The protocol was approved by the ethical committee Paris-Sud and Centre (CEEA N°59, project 2020-20).

2.2. Audiogram

The animals' audiograms were determined 2–3 days before the experiment by testing auditory brainstem responses (ABR) under isoflurane anesthesia (2.5%). The ABR were differentially recorded via two sub-cutaneous electrodes (SC25, Neuro-Services), one on the vertex and the second behind the mastoid bone, next to the tympanic bulla. The ground electrode was placed in the neck. A dedicated interface and associated software (Otophy-lab/RT Lab, Echodia, France) allowed us to (i) present sounds monaurally, in close field at specific frequencies with a miniaturized speaker (Knowles Electronics, Itasca, IL, USA) equipped with a 17 mm polyethylene tube, which could be inserted into the animals' ear

canal, and (ii) record the voltage between the two recording electrodes. The signal was filtered (0.2–3.2 kHz, sampling rate 100 kHz) and waveforms were averaged (500 waveforms for each stimulus intensity). The ABR thresholds (decibel SPL, dB) were determined as the lowest level (0 dB SPL = 20 μ Pa) at which a clear wave III could be observed in the ABR. The animals were tested with pure tones from 0.5 kHz to 32 kHz with octave steps (tone burst, 6 cycles at the plateau, and 2 cycles for the rising and falling slope) presented to one ear at intensities ranging from 80 to –10 dB SPL. All the guinea pigs were adult and some of them displayed modest hearing loss (20–30 dB in the worse cases) corresponding to their age [13,17]. However, we required a threshold of at least 35 dB at 16 kHz for the animals to be included in the experiments. In total, the results presented here came from 43 animals.

2.3. Cortical Surgery and Cochlear Implantation

The cochlear implantation was performed under urethane anesthesia (1.2 g/kg, i.p.), supplemented by lower doses (~0.4 g/kg i.p.) when reflex movements were observed after pinching the hind paw. Each animal was initially placed in a stereotaxic frame for the first part of the surgery, the craniotomy. A heating blanket allowed the maintenance of the animal's body temperature at around 37 °C. After injection of a local anesthetic on the skull (Xylocaine 2%, s.c.), the skin was opened, and the temporal muscles were retracted. The skull was cleaned and dried and three stainless steel screws were threaded into burr holes in the calvarium to anchor a miniature socket embedded in dental acrylic. A craniotomy was performed on the temporal bone, 5 mm behind the Bregma on the rostral-caudal axis and the opening was 8–10 mm wide (as in [18–20]). The skin behind the right pinna was opened and the tympanic bulla was exposed. The bulla was opened under binocular control with a 2 mm cutting burr (mounted on a surgical drill) and the cochlea orientation was determined based on anatomical landmarks (round window). A cochleostomy was performed by hand around 1–1.5 mm below the round window with a 0.4 mm diameter trephine. The sterilized electrode-array (300 μ m in diameter) was a shortened version of the EVO electrode array used by Oticon Medical/Neurelec: it was composed of 6 ring-shaped Platinum–Iridium electrode contacts of the same diameter for a 0.0046 mm² surface, with an inter-electrode distance measured center-to-center of 1 mm (total length of the array 6 mm). The electrode-array and the ground electrode, attached to the miniature socket, were secured to the dental acrylic. The ground electrode was inserted below the skin between the scapulae and the electrode-array was placed in front of the opened tympanic bulla. The electrode-array was inserted into the right scala tympani. A visual confirmation of the number of electrodes inserted within the cochlea was made by direct observation through a binocular microscope. In all cases, only five electrodes were inside the cochlea with the sixth on the edge of the cochleostomy because the array diameter (300 μ m) prevented us from inserting the array beyond the first turn and half in the guinea pig cochlea, which roughly corresponded to frequencies between 8 and 12 kHz [21,22]. In all cases, the electrodes' impedances were checked (around 2000–3500 Ω) to confirm the number of electrodes properly inserted in the cochlea. At the end of the data collection, animals were euthanized by a lethal injection of Dolethal (200 mg/kg).

2.4. Recording of Auditory Cortex Neurons

During the recording session, performed also under urethane anesthesia, multiunit activity (MUA) was recorded in the primary auditory cortex (A1). The methods and data acquisition were exactly the same as in our previous studies [18,23–25]. A 16-electrode array (\varnothing : 33 μ m, <1 M Ω), composed of two rows of 8 electrodes separated by 1000 μ m (350 μ m between electrodes of the same row), was inserted in A1 perpendicular to the cortical surface to record multi-unit activity in layer III/IV (depth: 500/600 μ m). A small silver wire (\varnothing : 200 μ m), used as the ground, was inserted between the temporal bone and the dura matter on the ipsilateral side. The location of the primary auditory cortex was estimated based on the pattern of vasculature observed in previous studies [19–21,26–30]. The raw signal was amplified 10,000 times (TDT Medusa). It was then processed by an RX5

multichannel data acquisition system (TDT). The signal recorded from each electrode was filtered (610–10000 Hz) to extract the MUA. The trigger level was set for each electrode to select the largest action potentials from the signal. On-line and off-line examination of the waveforms indicated that the MUA recorded was composed of a few shapes of action potentials (generally less than 6) from neurons in the vicinity of the electrode. For each experiment, the position of the electrode array was set in such a way that the two rows of eight electrodes sampled neurons responding from low to high frequency when progressing in the rostro-caudal direction (see examples of tonotopic gradients recorded with such arrays in Figure 1 [22] and in Figure 6A [25]).

2.5. Experimental Protocol

Fifteen minutes after the stabilization of the 16-electrode array in the auditory cortex, pure tones covering eight octaves (0.14–36 kHz) were presented at 75 dB SPL in a random order at a rate of 4.15 Hz. On-line visualization of the spectro-temporal receptive fields (STRFs) allowed for an evaluation of the stability of the multi-unit responses below each electrode. Once the stability was satisfactory for the set of responsive electrodes, the frequency response area (FRA) was determined by presenting pure tones (0.14–36 kHz) from 75 to 5 dB SPL (5 dB steps, random order) at a rate of 2 Hz. Each tone was presented eight times at each intensity and each frequency. Pictures of the electrode array placement in the auditory cortex were taken under several angles to visualize the exact location of the 16-electrode array relative to the cortical vasculature. The electrode array was then removed to insert the cochlear implant in the animal cochlea (see above). Once the cochlear implant was secured to the bulla, the electrode array was placed back at the same cortical location with the help of the pre-implantation pictures, which allowed the neuronal responses in the same cortical columns to be investigated. Based upon an examination of the pictures obtained before cochlear implant insertion by the two co-authors, the precision of the location of the 16-electrode array on the cortical surface could be estimated to be less than 100 μm . The electrode array was lowered at the same depth than before the cochlear implant insertion. After waiting 15 min for the stabilization of the array in the cortex, pure tones were presented at 75 dB, and the complete FRA was re-determined between 5 and 75 dB. For the control animals ($n = 3$), the 16-electrode array was removed, then placed back 30 min later to obtain an estimation of the variability of the cortical responses obtained by re-sampling the same cortical sites twice 30 min apart. In the case of these control animals, the bulla was not opened and the cochleostomy was not performed. The 16-channel cortical matrix was placed back at the same cortical position three to six times (with at least 30 min between each re-positioning) to collect as much data as possible on these control animals (according to the 3R rules for animal experimentation). In each case, comparisons were made between the FRA parameters derived from the two successive cortical matrix positions.

2.6. Quantification of the Cortical Responses

The analyses of the cortical responses included quantifying the evoked responses (spikes/sec) at 33 frequencies going from 0.14 kHz to 36 kHz for intensities ranging from 5 dB to 75 dB SPL (5 dB steps, random order). The evoked firing rate was quantified over 50 ms after tone onset. For each recorded electrode, significant evoked responses above spontaneous activity ($+6$ sem) were determined at each frequency and intensity leading to a frequency response area (FRA) for each recording. The frequency providing significant responses at the lowest intensity was defined as the characteristic frequency (CF). At the CF, the lowest sound intensity providing a significant evoked response was defined as the threshold.

2.7. Statistical Analysis

In each group of animals (implanted and control), after checking the normality of the distributions (with a Shapiro–Wilk test) and the variance homogeneity (with an F-test), the

changes in CFs values, in the threshold and in the evoked firing rate between pre- and post-implantation were tested by paired *t*-tests. A Benjamini–Hochberg correction was applied to account for multiple testing. Unpaired *t*-tests (Mann–Whitney and Welch’s correction) were used for between-group comparisons. Tests were performed with GraphPad Prism (version 9.3.1).

3. Results

Data were obtained from 43 guinea pigs: 40 were implanted animals and 3 were used as the controls. From these animals, we obtained 576 cortical multi-unit recordings from the primary auditory cortex in the implanted animals and 167 recordings in the control animals (see Methods for details). The effects of inserting a cochlear implant on the responses of auditory cortex neurons were assessed by comparing for each recording the parameters obtained for the pre- and post-insertion FRAs. These effects were contrasted with those obtained in the control animals.

3.1. Consequences of Cochlear Implantation on Frequency Response Areas

Figure 1A–C represent three sets of frequency response areas (FRAs) simultaneously obtained at eight positions of the tonotopic map using a linear array of electrodes in the primary auditory cortex (A1). In the three cases, at the first insertion of the electrode array (blue curves), a smooth progression of the neurons’ characteristic frequency (CF) was clearly detected from low frequencies in the rostral positions (CH1) to high frequencies in the more caudal positions (CH8).

Figure 1A,B display examples of the FRAs obtained in two different implanted animals before (blue curves) and after (red curves) the insertion of the cochlear implant. Figure 1A shows a typical example where an increase in the threshold at the CF was observed for seven/eight cortical sites. Figure 1B shows an atypical case where the effect was a shift of the entire FRA and of some CFs toward low frequencies, with or without an increase in the threshold.

For the control animals, the impact of the electrode’s insertion on the CF sampling was determined by removing the cortical matrix after its first penetration in the cortex (blue curves in Figure 1C) and re-inserting it 30 min later at the same location as assessed visually under the microscope by two co-authors (E.P. and V.A.). After reaching the same depth as before (600 μm below pia), the FRAs of the auditory cortex neurons were re-determined (Figure 1C, red curves for each electrode). For each electrode there was little or no variation in the CF value and in the threshold at the CF.

These control data suggest that re-inserting the electrode array in the cortex at the same location (based upon the patterns of vasculature and based on a 100 μm precision) allowed the same cortical columns to be sampled compared with the first FRA determination.

3.2. Quantification of the CF Values on the Whole Database

Based on the FRAs, the CF value of each cortical site was automatically quantified by a MatLab script (see Methods for details) before and 30 min after cochlear implant insertion.

The scattergram displayed in Figure 2A presents the CF values before (*x*-axis) versus these values after insertion (*y*-axis). In a large number of cases, the CF values obtained after insertion were lower than before the insertion (dots below the diagonal line). Statistical analysis confirmed that, on average (over the 33 frequencies), the CF values were lower after than before insertion (paired *t*-test, $p < 0.0001$). In the low frequencies (CF < 4.5 kHz) there was, on average, little change in the CF value (paired *t*-test, $p = 0.3605$), whereas in the middle ($4.5 \leq \text{CF} < 12.7$ kHz) and high frequencies (CF ≥ 12.7 kHz), there were relatively large decreases in the CF value (paired *t*-tests, $p = 0.0099$ and $p = 0.0054$ in the middle and high frequencies, respectively). The quantification of these CF shifts is presented on the bar graphs below the scattergrams (Figure 2C). On average, the change in CF values (mean \pm SEM) was 0.12 ± 0.06 octaves in the low frequencies, -0.28 ± 0.05 oc-

taves in the middle frequencies, and -0.82 ± 0.07 octaves in the high frequencies (negative values indicate lower CF values after CI insertion).

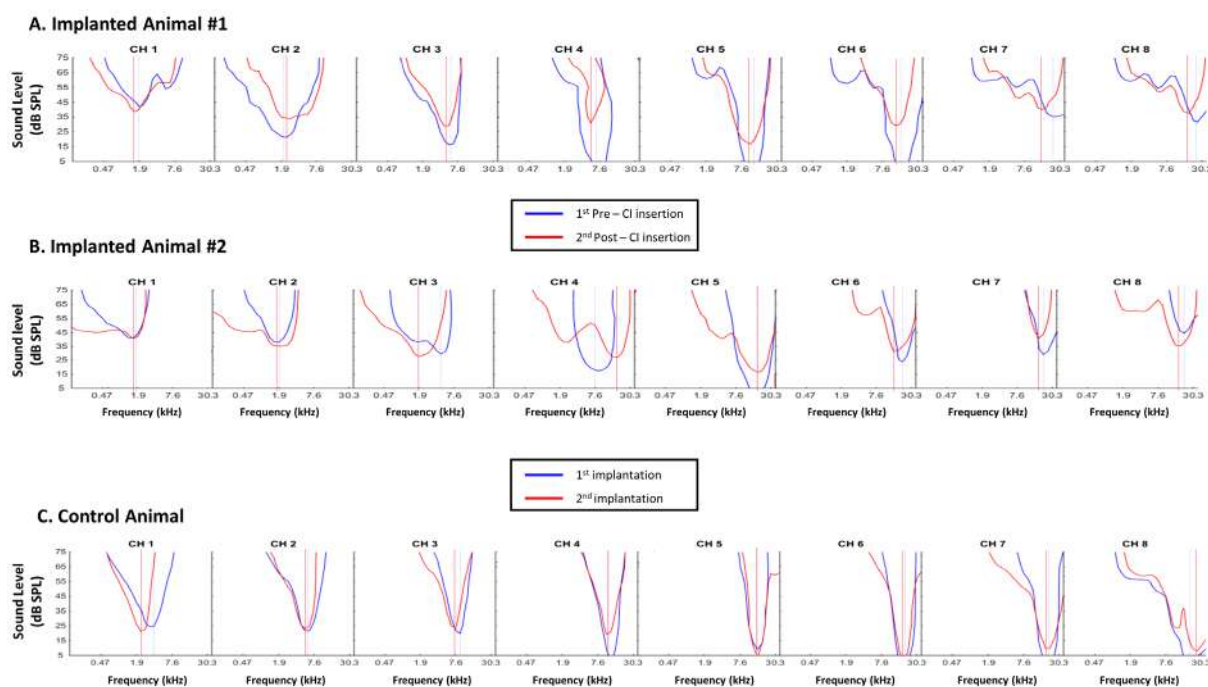


Figure 1. Individual Frequency Response Areas (FRA) obtained before and after cochlear implant insertion (A,B) or after two consecutive implantations of the cortical electrodes matrix in a control animal (C). For each row in (A–C), the curves represent the FRA obtained from 8 different electrodes aligned in the rostro-caudal axis with CH1 located in the most rostral part and CH8 located on the most caudal part of the primary auditory cortex. Each curve was automatically generated from the evoked responses to 33 frequencies (from 0.14 kHz to 36 kHz) presented at 5 to 75 dB and delineates the range of frequencies and intensities that elicited significant evoked responses. (A,B) Each blue curve corresponds to the FRA obtained for the 8 electrodes before the cochlear implant insertion and each red curve corresponds to the FRA obtained for the same 8 electrodes after the cochlear implant insertion. In all cases, the CF values obtained before and after insertion are indicated by the dashed vertical lines (blue: before; red: after). In many cases (9/16 in these two examples), the CF values shifted toward lower frequencies and there was also an increase in the threshold at the CF frequency (especially in (A)). (C) Each blue curve corresponds to the initial FRA obtained for a set of 8 electrodes and each red curve corresponds to the FRA obtained after removing the cortical matrix and re-positioning it at the exact same location 30 min later. In all cases, the CF values obtained at the 1st and 2nd placement of the cortical matrix are indicated by the dashed vertical lines (blue: 1st; red: 2nd). In most of the cases (5/8 in these example), the CF values were the same at the 1st and 2nd placement of the matrix and there was also little increase in the threshold at the pre-insertion CF frequency.

In contrast, when the same analysis was performed on the FRAs obtained in the control animals (Figure 2B), there were only a few cases of lower CFs at the second insertion of the cortical matrix. Statistical analysis confirmed that in the control animals the CF values did not differ at the first and second insertion (paired *t*-test, $p = 0.3879$). In fact, as shown by the scattergram (Figure 2B), in most of the cases, there was a good match between the CF values obtained at the first and second insertion of the cortical electrode matrix (dots on, or around, the diagonal line). The CF values did not differ between two successive FRA determinations in the high and middle frequencies ($p = 0.5855$ and $p = 0.4118$, respectively) but they were slightly lowered in the low frequencies ($p = 0.0136$). The quantification of the CF shifts in the control animals are presented on the bar graphs below the scattergrams

(Figure 2D). This shows that in the middle ($4.5 \leq CF < 12.7$ kHz) and high frequencies ($CF \geq 12.7$) there was on average no change in the CF value, and only small changes in the low frequency ($CF < 4.5$ kHz). On average, the change in CF values was -0.28 ± 0.08 octaves in the low frequencies, 0.007 ± 0.09 in the middle frequencies, and 0.004 ± 0.03 octave in the high frequencies.

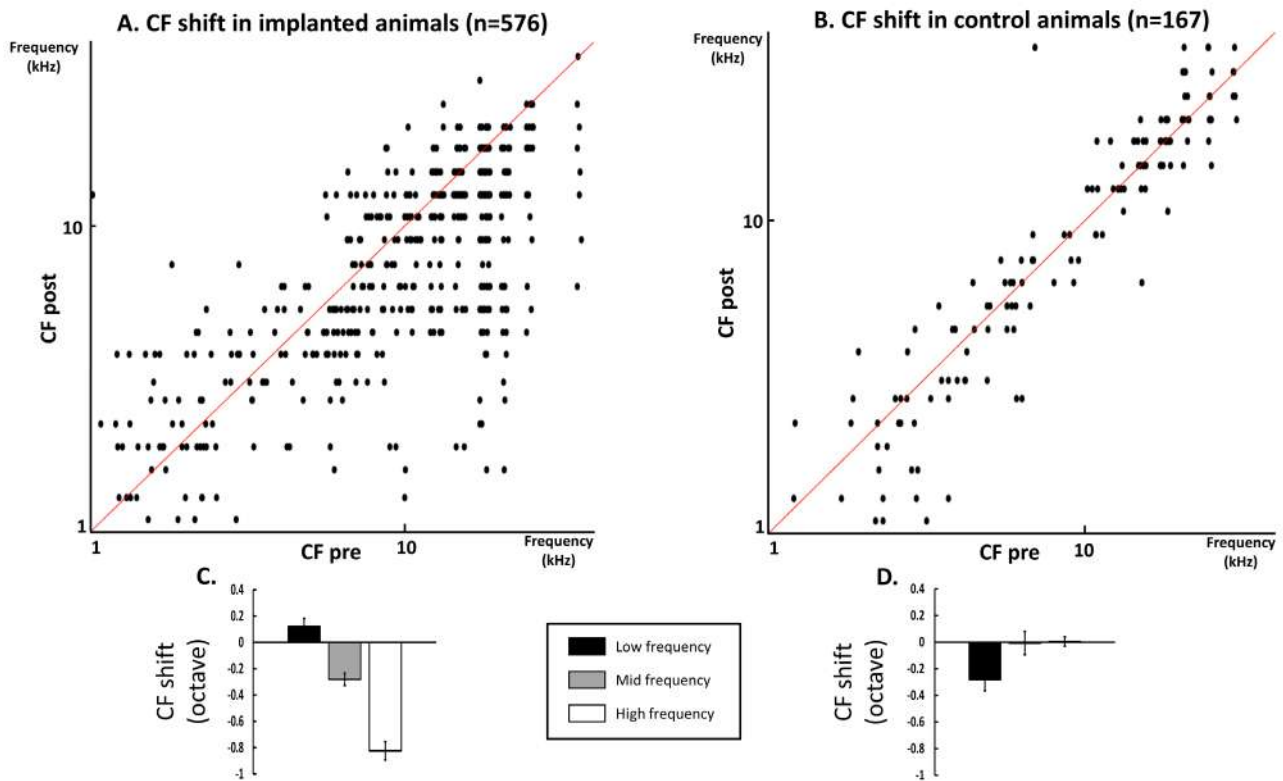


Figure 2. Quantification of the shift in CF values in the cochlear implanted animals (A,C) and in the control animals (B,D). (A) Scattergrams representing the CF values obtained before cochlear implant insertion (abscissa) versus the CF values obtained after cochlear implant insertion (ordinates). Note that in a large majority of the cases, the CF values were lower after cochlear implant insertion (dots below the diagonal line). (B) Scattergrams representing the CF values obtained at the first placement of the cortical matrix of electrodes (abscissa) versus the CF values obtained at the second placement of the cortical matrix of electrodes (ordinates). Note that in a large majority of the cases, the CF values were quite similar (dots on or around the diagonal line). (C) Quantification of the mean CF shift (\pm sem) in the implanted animals in the low (0.95–3.8 kHz), middle (4.5–10.7 kHz) and high (12.7–36 kHz) frequency ranges. On average, the changes were 0.15 ± 0.10 octaves in the low frequencies, -0.40 ± 0.06 octaves in the middle frequencies, and -0.79 ± 0.06 octaves in the high frequencies (negative values indicate lower CF after CI insertion). (D) Quantification of the mean CF shift (\pm sem) in the control animals in the low (0.95–3.8 kHz), middle (4.5–10.7 kHz), and high (12.7–36 kHz) frequency ranges. On average, the change in CF values was -0.28 ± 0.08 octaves in the low frequencies, 0.004 ± 0.07 in the middle frequencies, and -0.002 ± 0.03 octave in the high frequencies.

In addition, between-group comparisons indicated significant changes between the implanted and control groups (unpaired t-tests with Welch correction; $p = 0.0028$, $p < 0.0101$ and $p < 0.0001$ in the low, middle, and high frequencies, respectively).

In summary, cochlear implant insertion led to an immediate shift of the CF values toward lower values in the high and middle frequencies. This effect was not observed in the control animals.

3.3. Group Data for the Changes in the Acoustic Threshold

Based on the FRAs, we systematically quantified the changes in the acoustic threshold obtained at each of the tested frequencies in the implanted and control animals.

The curve displayed in Figure 3A shows, for the implanted animals, the mean difference (\pm sem) between the post- and the pre-threshold obtained at each frequency from 0.96 to 36 kHz. On average, for the low frequencies (<4.5 kHz), the thresholds were slightly, but not significantly different before than after cochlear implant insertion (paired *t*-tests with Benjamini–Hochberg correction, all adjusted *p*-values > 0.05 , except for *p*-value (3.8 kHz) = 0.01). Then starting from 6.35 kHz up to 36 kHz, the thresholds were significantly higher after insertion than before insertion (paired *t*-tests with Benjamini–Hochberg correction, all adjusted *p*-values < 0.001), leading to positive threshold shifts of about 10–15 dB in the high frequency range (from 15 to 36 kHz). The inset in Figure 3A shows the mean threshold change in the low, middle, and high frequencies: on average the increase in the threshold in the low frequency (CF < 4.5 kHz) was 0.66 ± 1.56 dB, it was 4.11 ± 1.21 dB in the middle ($4.5 \leq \text{CF} \leq 12.7$ kHz), and it was 11.3 ± 1.90 dB in the high frequency (CF ≥ 12.7 kHz).

In contrast, in the control animals, the quantification the threshold changes between two successive insertions of the cortical matrix showed that there was no significant change in threshold in the low, middle, and high frequencies (paired *t*-tests with Benjamini–Hochberg correction, all *p*-values > 0.05). The inset in Figure 3B shows the mean threshold change in the low, middle, and high frequencies: on average the threshold change in the low frequency (CF < 4.5 kHz) was -0.16 ± 1.88 dB, it was 2.91 ± 1.61 dB in the middle ($4.5 \leq \text{CF} \leq 12.7$ kHz), and it was 2.96 ± 2.11 dB in the high frequency (CF ≥ 12.7 kHz). Between-group comparisons for the values of threshold shifts indicated that the threshold changes differed in the high frequencies (unpaired *t*-test, $p < 0.001$) but did not differ in the low and middle frequencies (unpaired *t*-tests, $p = 0.16$ and $p = 0.24$, respectively).

In summary, cochlear implant insertion led to an immediate increase in acoustic threshold in the high frequencies. This effect was not observed in the control animals.

3.4. Group Data for the Evoked Firing Rate

Next, we systematically quantified the changes in the evoked firing rate. This was performed at the suprathreshold level (75 dB) in an attempt to quantify these changes in the evoked firing rate independently of the increase in threshold. This was quantified for each of the tested frequencies in the implanted and control animals.

For the implanted animals, the curve displayed in Figure 4A shows the mean (\pm sem) difference between the post- and the pre-evoked firing rate obtained at each frequency from 0.96 to 36 kHz. For most of the high frequencies (from 18 to 36 kHz), the difference in the evoked firing rate was largely negative, indicating that the evoked firing rate was much lower after the insertion of the implant than before. This decrease in the evoked firing rate was significant from 21 kHz to 36 kHz (paired *t*-test with Benjamini–Hochberg correction, all adjusted *p*-values < 0.001). Surprisingly, an increase in the evoked firing rate was detected in the low and mid frequencies, an effect that was significant from 2.7 kHz to 5.35 kHz (paired *t*-tests with Benjamini–Hochberg correction, all adjusted *p*-values < 0.001) and reached its peak at 3.8 kHz. The inset in Figure 4A confirms that on average, there was an increase in the evoked firing rate in the low (23.35 ± 10.98 spikes/sec) and middle frequencies (10.88 ± 6.70 spikes/sec) and a large decrease in the evoked firing rate in the high frequencies (-31.69 ± 8.72 spikes/sec).

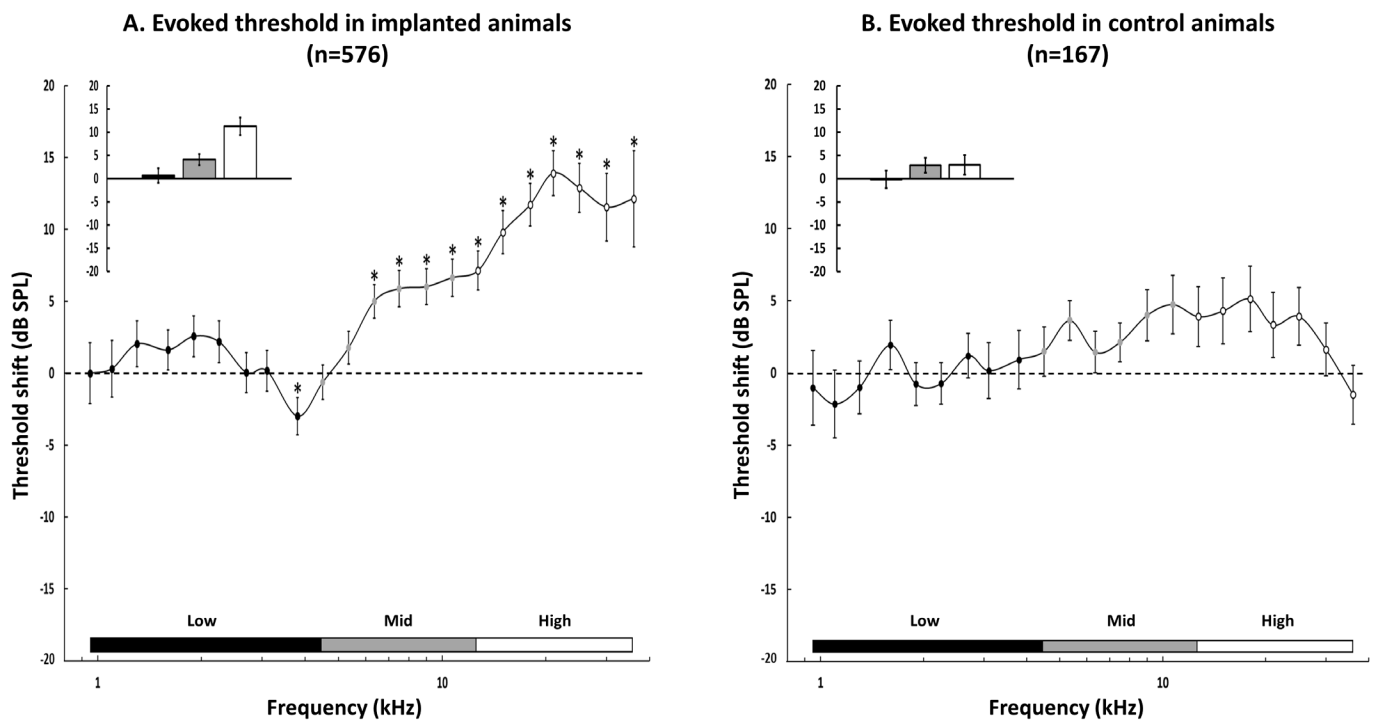


Figure 3. Quantification of the threshold changes in the cochlear-implanted animals (A) and in the control animals (B). (A) At each frequency used to test the Frequency Response Area (FRA), we automatically detected the threshold value before and after cochlear implant insertion and computed the threshold shift as the difference between the post and the pre value. Negative values indicate decreased thresholds and positive values indicate increased thresholds. The threshold changes (mean \pm sem) are presented for the low frequencies (0.95–3.8 kHz, black dots), middle (4.5–10.7 kHz, grey dots), and high (12.7–36 kHz, white dots) frequencies. There were non-significant changes in the low frequencies. Starting in the middle frequencies (at 6.35 kHz), the thresholds were increased post-implantation and the maximum increase was around 14 dB. Asterisks represent significant changes post-insertion compared to pre-insertion (assessed by paired *t*-tests with a *p*-value < 0.05 after a Benjamini–Hochberg correction for multiple testing). The inset shows the mean threshold changes in the low, middle, and high frequencies. (B) Same representation as in A with the recordings obtained from the control animals. The threshold values were derived from a FRA collected at the 1st implantation of the cortical electrode matrix, then collected after a second implantation 30 min later. There was no change in the low frequencies and there were some slight increases in middle and high frequencies, but they were not significant. The inset shows the mean threshold changes in the low, middle, and high frequencies: these changes were significantly different from the CI-implanted animals in the high frequencies (see text for details). In A and B, * indicate significant differences between the Pre and Post values of threshold.

In contrast, in the control animals, there was no change in the evoked firing rate in the high frequency range for all tested frequencies (paired *t*-tests with Benjamini–Hochberg correction, all *p*-values > 0.05 from 12.7 to 36 kHz). On average, the decreases in the evoked firing rate observed in the low and mid frequency ranges were never significant (paired *t*-test with Benjamini–Hochberg correction, all adjusted *p*-values > 0.05). The inset in Figure 4B confirms that on average, there was a slight decrease in the evoked firing rate in the low (-25.39 ± 13.43) and middle frequencies (-18.85 ± 12.19) and no change in the evoked firing rate in the high frequencies (-2.65 ± 14.25). The between-group comparisons were performed using Mann–Whitney tests since the distributions of the evoked firing rate changes significantly differed from normal ones. They indicated that the evoked firing rate changes differed between the two groups in the three frequency ranges (low frequencies: $p < 0.0001$; middle frequencies: $p = 0.0022$; and high frequencies: $p = 0.0379$).

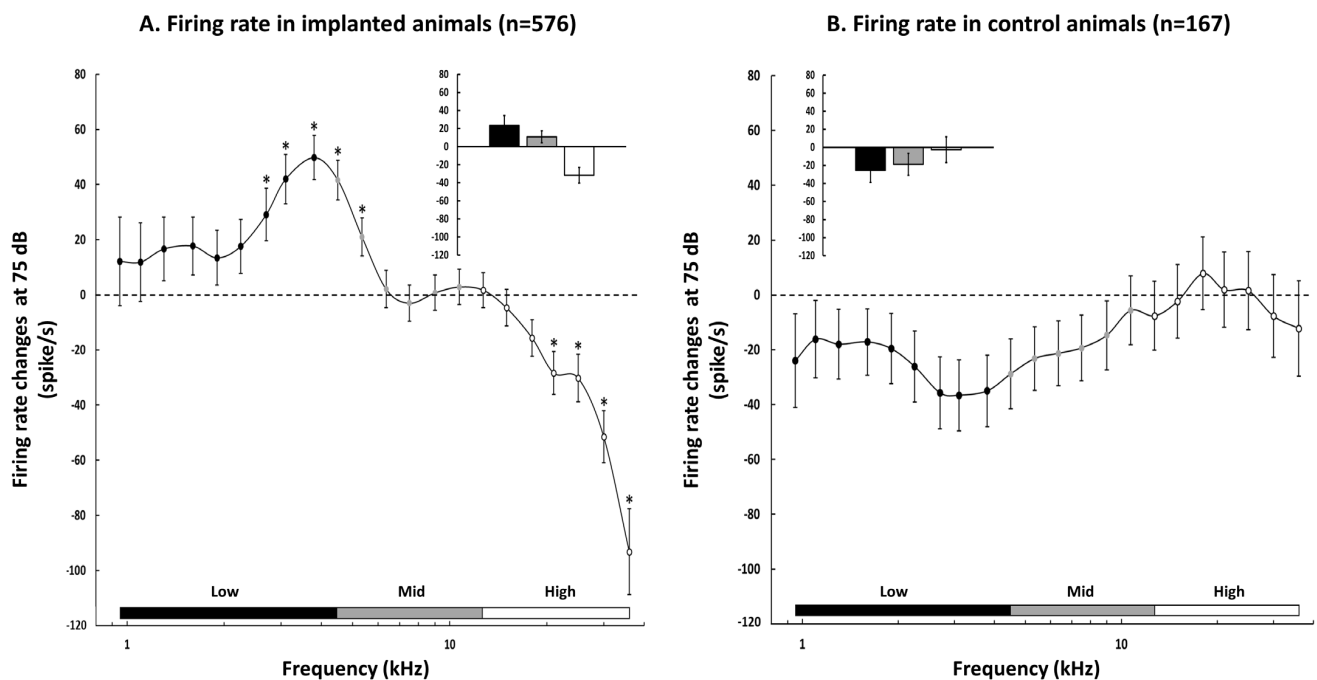


Figure 4. Quantification of the evoked firing rate changes (at 75 dB) in the cochlear-implanted animals (A) and in the control animals (B). (A) At each frequency used to test the Frequency Response Area (FRA), we automatically quantified the evoked responses (at 75 dB) before and after cochlear implant insertion and computed the evoked firing rate change as the difference between the post- and the pre-evoked responses. Negative values indicate decreases in the evoked firing rate and positive values indicate increases in the evoked firing rate. The changes in the evoked firing rate (mean \pm sem) are presented for the low frequencies (0.95–3.8 kHz, black dots) and the middle (4.5–10.7 kHz, grey dots) and high (12.7–36 kHz, white dots) frequencies. There were some significant increases in the evoked firing rate at the limit between the low and the middle frequencies (from 2.7 to 5.35 kHz). The evoked firing rates were systematically decreased in the high frequencies; this decrease was significant from 21 to 36 kHz. Asterisks represent significant changes post-insertion compared to pre-insertion (assessed by paired *t*-tests with *p*-value < 0.05). The inset shows the mean threshold changes in the low, middle, and high frequencies. (B) Same representation as in (A), for the recordings obtained from the control animals. The evoked firing rates were derived from a FRA collected at the 1st implantation of the cortical matrix then after the second implantation 30 min later. There was no significant change in the low and middle frequencies (from 2.5 to 3.1 kHz), and also no significant changes in the high frequencies. The inset shows the mean threshold changes in the low, middle, and high frequencies: these changes were significantly different from the CI-implanted animals in the three frequency ranges (see text for details). In A and B, * indicate significant differences between the Pre and Post values of firing rate.

Based on the increase in the acoustic threshold and on the decrease in the evoked firing rate at 75 dB described in the last two sections, one can suspect that the intensity coding is altered after CI insertion. More precisely, if the acoustic threshold is higher and the evoked firing rate is reduced at 75 dB, this can potentially reduce the dynamic range of the cortical evoked responses and also produce steeper rate-level functions. However, an examination of the clearest cases of increase in the threshold and decrease in the evoked firing rate at 75 dB from our database failed to reveal changes in the slope of the rate-level functions at the CF. Three examples presented in Figure 5 indicate that the rate-level functions obtained before and after CI insertions were parallel without obvious slope changes.

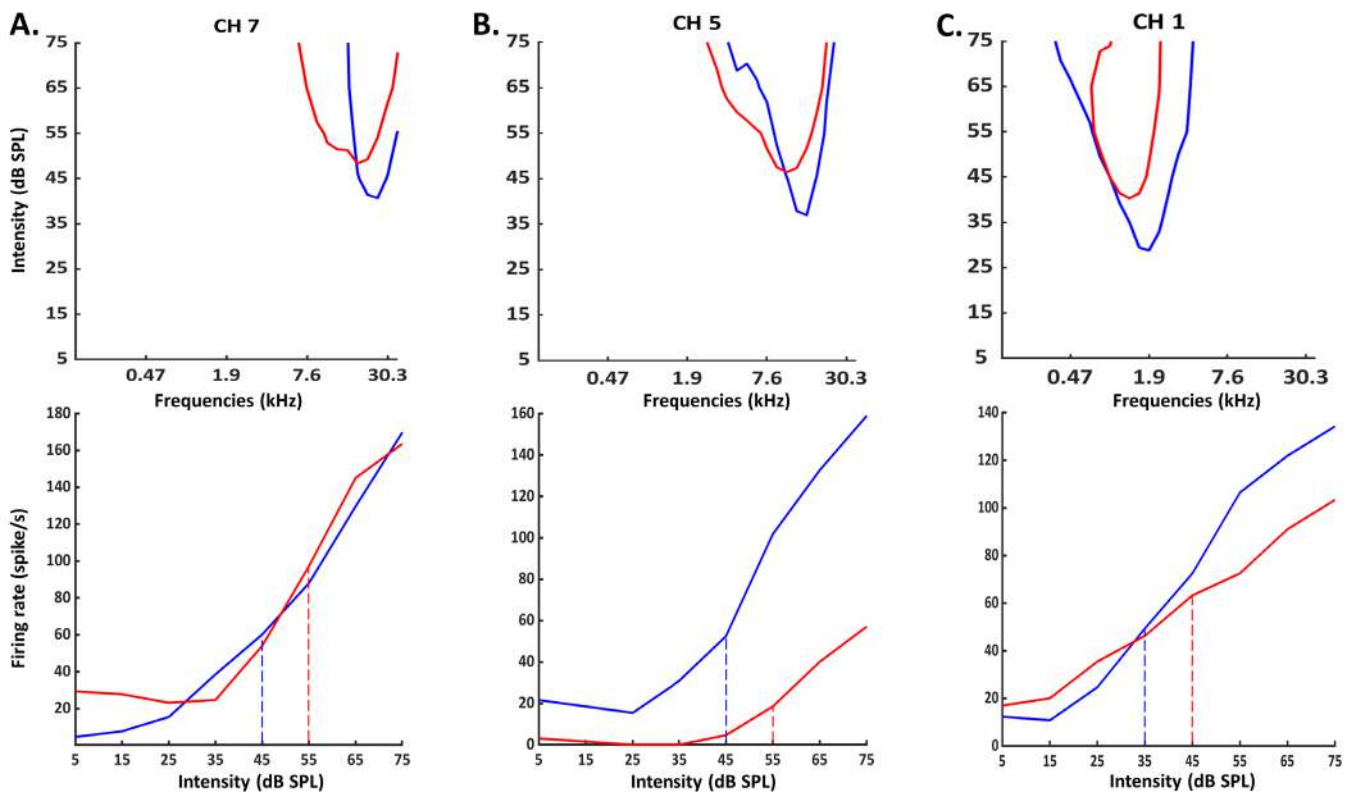


Figure 5. Examples of Frequency Response Areas (FRA) and rate-level functions obtained before and after CI insertion. Top: For each example, the blue curve represents the FRA obtained before CI insertion and the red curve the FRA obtained after CI insertion. Bottom: For each example, the blue curve represents the rate-level function obtained before CI insertion and the red curve the rate-level function obtained after CI insertion. (A) In this case, the threshold (defined as a response above spontaneous activity plus 6 sem) increased from 45 to 55 dB and there was only a small decrease in evoked firing rate at 75 dB. (B) In this case, the threshold (defined as a response above spontaneous activity plus 6 sem) increased from 45 to 55 dB and there was a large decrease in evoked firing rate at 75 dB. (C) In this case, the threshold (defined as a response above spontaneous activity plus 6 sem) increased from 35 to 45 dB and there was a decrease in evoked firing rate at 75 dB. Note that in the three cases, there was not increase in the slope of the rate level function after CI insertion: the slope was either similar or slightly smoother after than before CI insertion.

In summary, inserting a cochlear implant generates an immediate decrease in the evoked firing rate in the high frequency range and a rebound in the evoked firing rate in the middle and low frequencies. In the control animals, there was no change in the evoked firing rate in the low, middle, and high frequencies.

4. Discussion

The results presented here point out that several alterations in the responses of primary auditory cortex neurons can be detected immediately after inserting a cochlear implant in the guinea pig cochlea. In a large proportion of cases, there was a shift in the CF frequency toward lower frequencies for the neurons with their initial CF in the high frequency range. This effect was accompanied by an increase in the threshold and a reduced evoked firing rate at suprathreshold intensities (75 dB) in the high frequencies. Figure 6 summarizes most of the effects observed in the implanted animals. Before discussing the clinical implications of these findings, some potential mechanisms will be presented.

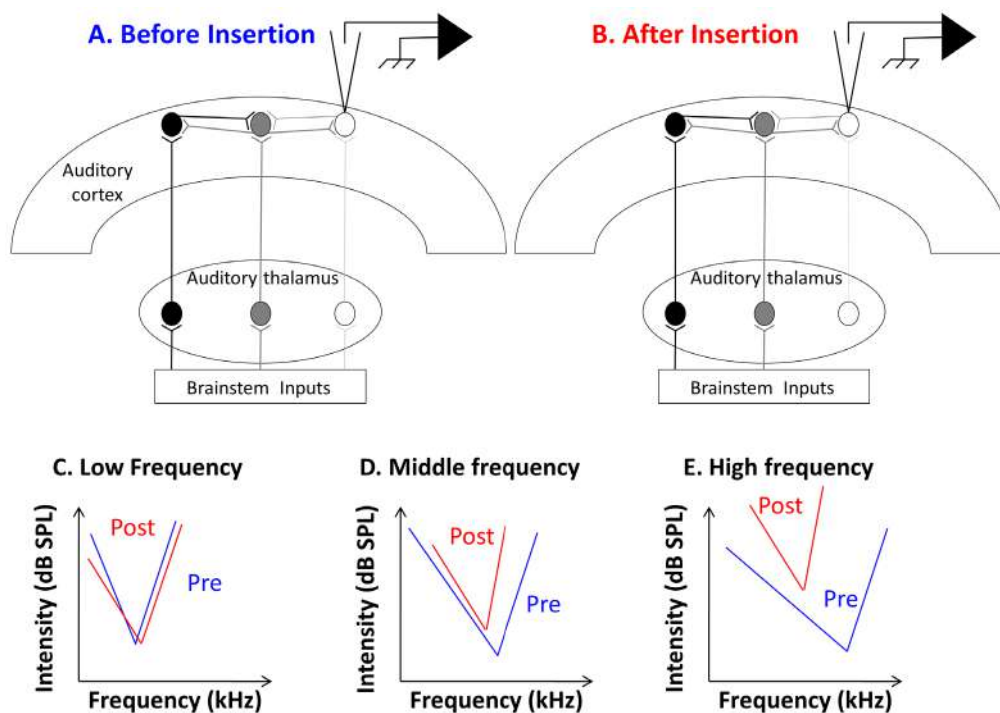


Figure 6. Schematic representation of the potential mechanisms involved in the effects detected after CI insertion. (A) In the auditory cortex, a given cortical neuron recorded in the high frequency region, receives thalamic inputs but also cortico-cortical inputs from other cortical regions. For each cortical neuron, the inputs from the auditory thalamus provide the lowest threshold at the CF, but, at suprathreshold level, the cortical inputs also contribute to the frequency response area (FRA, see [31]; review in [32]). (B) After cochlear implant insertion, different mechanical damages made by opening the bulla and performing the cochleostomy around the round window generate a partial loss of synaptic inputs in the high frequency range (indicated by the lack of brainstem inputs in the region). This contributes to an increase in the threshold at the pre-insertion CF. The additional cortico-cortical inputs now provide a new CF (in the middle frequency range) with a higher threshold. (C–E) Schematic diagrams illustrating the consequences on the FRA of cortical neurons in the low, middle, and high frequency range. The low frequency neurons do not show an increased threshold and CF shift (C). The middle frequency neurons show some increase in the threshold and some CF shift toward lower frequencies (D). The high frequency neurons show a large increase in the threshold and large CF shifts toward lower frequencies (E).

4.1. Potential Neuronal Mechanisms Underlying the Consequences of CI Insertion

Inserting a CI in the cochlea, even when performed by expert surgeons, necessarily produces cochlear damage [33]: the loss of perilymph, the inflammatory reactions triggered by the opening of the bulla and of the scala tympani, and the insertion of the CI are physiological events which all impact on the processing of auditory information by the cochlea [34–36]. In addition, the presence of the CI implant itself within the scala tympani might prevent the basilar membrane from vibrating and resonating normally at sound presentations, or even increase the stiffness of the round window [7]. Because of these physiological alterations, an atraumatic insertion appears as a difficult challenge and limited damage seems difficult to avoid.

In our study, we used a relatively short CI device (6 mm in total length), which could be inserted until the end of the first and half turn of the guinea pig cochlea. From the tonotopic organization of the guinea pig cochlea it seems that this corresponds to the 8–12 kHz frequency range [22]. As a consequence, in our conditions, the damage generated by the CI insertion should have been in the high and mid-frequency domains based upon the estimation of the length of guinea pig cochlea. The effects described here share

some similarities with what has been reported after mechanical lesions of the cochlea or after acoustic trauma. The immediate consequences of partial cochlear lesions have been assessed at several levels in the auditory system [37–44]. At the cortical level, the post-lesion thresholds were largely elevated but there were “residual responses” in the absence of cortical responses at the original CF [37,38]. Compared to the pre-lesion responses, these residual responses displayed CF shifted toward low frequencies, potentially because high frequency auditory nerve fibers have low frequency “tails”.

In addition, it is well known from intracellular and whole-cell recordings that auditory cortex neurons integrate very broad ranges of subthreshold inputs [31,45–47], much larger than the classical receptive fields that are described from extracellular recordings [48–52]. As a consequence, at a given cortical site, when the dominant thalamic inputs are lost (or reduced) after peripheral damage, the cortical neurons still receive non-dominant (non-CF) inputs, usually from lower frequencies and they exhibited both increased thresholds and new CFs shifted toward lower frequencies (see diagram in Figure 6C–E). The cortical receptive fields observed here after CI insertion most likely reflect, at least partially, residual responses when damages are made in the high frequency range of the cochlea due to CI insertion in the first and half turn of the cochlea.

Obviously, one of the pitfalls of the present experiment was that we assessed the effects of CI insertion after removing and re-positioning the cortical electrode array. This is why it was crucial to collect control recordings in the same conditions without inserting a CI in the animal’s cochlea. These recordings displayed no increase in the thresholds, no decrease in the evoked firing rate and, on average, no shift of their CF after re-positioning the cortical electrodes, thus indicating that most of the effects detected here in the implanted animals resulted from damage induced by CI insertion.

4.2. Clinical Implications

Initially, the cochlear implant (CI) was a prosthetic device designed for severe-to-profound sensorineural hearing loss, which explains the lack of interest for detecting potential hearing loss generated by CI insertion. However, over the last few years, many implanted subjects had residual hearing that needed to be preserved during CI insertion. Therefore, hearing preservation, especially in low frequencies, became an important topic since it is suspected that it will help music and speech perception and benefit the overall quality of life [6].

To reinforce the use of this low frequency residual hearing, electro-acoustic stimulation (EAS), combining both electrical stimulation and bone-conduction advantages, has been developed to increase speech understanding. Our results indicate that the use of short CI devices allows the preservation of low frequencies representation at the cortical level, both in terms of the threshold and in terms of the evoked firing rate. However, it is important to keep in mind that the present data were obtained immediately after cochlear implant insertion, a situation which considerably differs from the tests performed months after surgery and during the patient’s life. In fact, hearing preservation during surgery remains a major step because the residual hearing can either stay stable or decrease over months [2,6,8], suggesting that the hearing loss detected immediately post-surgery is most likely the starting point from which effects emerge in the following months.

In fact, between 30 and 55% of Electro Acoustic Stimulation CI patients lose 30 dB or more of their residual low-frequency hearing within months of implantation [3–5,33], and investigations should be made to characterize their long-term hearing loss [2]. Efforts are now being made to design electrode arrays that will reduce the hearing loss on these subjects. For example, a new thin lateral wall electrode array (HiFocus SlimJ) was designed based on μ CT studies of human cochlea anatomy [53]. In the literature, modelling studies suggest that post-implantation hearing loss can occur in low frequencies because of an increase in round window stiffness [7,54]. This potentially occurs when the CI is inserted via the round window but also if fibrotic tissue develops on the round window after surgery. However, in the case of a cochleostomy (as in our case), the mechanical damage might

be limited to the frequency range of the most apical location reached by the CI in the scala tympani.

Several recent studies have also pointed out that compared with a manual insertion, intracochlear trauma could be reduced with array insertion performed with an optimal axis and controlled by a robot-based device applying a constant motorized insertion speed [35,36]. Many factors can in fact contribute to reducing cochlear damage such as the electrode stiffness, the maximal peak of insertion force measured during insertion [12], or the application of pharmacological agents [9].

Compared to the classical ABR measurements where only thresholds can be determined, the main advantage of cortical recordings is that they probably provide a neural index closer from perception [19,20] and that they can indicate more precisely which frequency was impacted. Thus, the animal model we have proposed here can be useful for testing the potential consequences of different types of CI, or different insertion strategies in human patients.

5. Conclusions

Based on the existing human literature, it seems that, even when performed by expert surgeons, CI insertion by cochleostomy produces cochlear damage which leads to increases in pure tone audiometry in frequency ranges corresponding to the CI location in the scala tympani, a finding confirmed by our cortical recordings. In fact, the increase in pure tone audiometry observed in humans after CI insertion [2] can potentially result from the increase in the cortical threshold described in our animal model. Therefore, all possible efforts should be made (i) to minimize cochlear damage during implantation (for example with the use of robotized devices [55,56]) and (ii) to attenuate the cortical increase threshold occurring over the long term after insertion.

Author Contributions: Conceptualization: V.A., E.P. and J.-M.E. Methodology: V.A., E.P. and J.-M.E. Software: V.A. and E.P. Validation: V.A., E.P. and J.-M.E. Formal analysis: V.A. and E.P. Investigation: E.P. and V.A. Data curation: E.P. and V.A. Writing—original draft: J.-M.E. and E.P. Writing—review and editing: V.A., E.P. and J.-M.E. Visualization: V.A. and E.P. Supervision: V.A., P.S., D.G. and J.-M.E. Project administration: J.-M.E. and P.S. Funding acquisition: J.-M.E. and D.G. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research was funded by CNRS and the Agence Nationale de la Recherche (ANR) (ANR-14-CE30-0019-01). E.P. was supported by Oticon Medical (Vallauris, France).

Institutional Review Board Statement: The study was approved by the ethical committee Paris-Sud and Centre (Comité Ethique en Experimentation Animale N°59, project 2020-20). It was registered as the 26243-2020062911414513V3 by the Ministères de l'enseignement supérieur, de la recherche et de l'innovation.

Informed Consent Statement: Not applicable.

Data Availability Statement: Data presented in this study are available upon request from the corresponding author.

Acknowledgments: We thank Franck Baron and the animal facilities team for cares to the guinea pig colony.

Conflicts of Interest: The authors declare no competing financial interest.

References

1. Nguyen, Y.; Mosnier, I.; Borel, S.; Ambert-Dahan, E.; Bouccara, D.; Bozorg-Grayeli, A.; Ferrary, E.; Sterkers, O. Evolution of electrode array diameter for hearing preservation in cochlear implantation. *Acta Oto-Laryngol.* **2013**, *133*, 116–122. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Mamelie, E.; Granger, B.; Sterkers, O.; Lahlou, G.; Ferrary, E.; Nguyen, Y.; Mosnier, I. Long-term residual hearing in cochlear implanted adult patients who were candidates for electro-acoustic stimulation. *Eur. Arch. Oto-Rhino-Laryngol.* **2020**, *277*, 705–713. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

3. Gantz, B.J.; Hansen, M.; Turner, C.W.; Oleson, J.J.; Reiss, L.; Parkinson, A.J. Hybrid 10 Clinical Trial. *Audiol. Neurotol.* **2009**, *14*, 32–38. [[CrossRef](#)]
4. Maria, P.L.S.; Domville-Lewis, C.; Sucher, C.M.; Chester-Browne, R.; Atlas, M.D. Hearing Preservation Surgery for Cochlear Implantation—Hearing and Quality of Life After 2 Years. *Otol. Neurotol.* **2013**, *34*, 526–531. [[CrossRef](#)]
5. Gstoettner, W.; Helbig, S.; Settevendemie, C.; Baumann, U.; Wagenblast, J.; Arnoldner, C. A new electrode for residual hearing preservation in cochlear implantation: First clinical results. *Acta Oto-Laryngol.* **2009**, *129*, 372–379. [[CrossRef](#)]
6. Maria, P.L.S.; Gluth, M.B.; Yuan, Y.; Atlas, M.D.; Blevins, N.H. Hearing Preservation Surgery for Cochlear Implantation. *Otol. Neurotol.* **2014**, *35*, e256–e269. [[CrossRef](#)]
7. Elliott, S.J.; Ni, G.; Verschuur, C.A. Modelling the effect of round window stiffness on residual hearing after cochlear implantation. *Hear. Res.* **2016**, *341*, 155–167. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
8. Snels, C.; Int'Hout, J.; Mylanus, E.; Huinck, W.; Dhooge, I. Hearing Preservation in Cochlear Implant Surgery: A Meta-Analysis. *Otol. Neurotol.* **2019**, *40*, 145–153. [[CrossRef](#)]
9. Jia, H.; François, F.; Bourien, J.; Eybalin, M.; Lloyd, R.; Van De Water, T.; Puel, J.-L.; Venail, F. Prevention of trauma-induced cochlear fibrosis using intracochlear application of anti-inflammatory and antiproliferative drugs. *Neuroscience* **2016**, *316*, 261–278. [[CrossRef](#)]
10. Wilk, M.; Hessler, R.; Mugridge, K.; Jolly, C.; Fehr, M.; Lenarz, T.; Scheper, V. Impedance Changes and Fibrous Tissue Growth after Cochlear Implantation Are Correlated and Can Be Reduced Using a Dexamethasone Eluting Electrode. *PLoS ONE* **2016**, *11*, e0147552. [[CrossRef](#)]
11. Giordano, P.; Hatzopoulos, S.; Giarbini, N.; Prosser, S.; Petruccioli, J.; Simoni, E.; Faccioli, C.; Astolfi, L.; Martini, A. A Soft-Surgery Approach to Minimize Hearing Damage Caused by the Insertion of a Cochlear Implant Electrode. *Otol. Neurotol.* **2014**, *35*, 1440–1445. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
12. Drouillard, M.; Torres, R.; Mamelle, E.; De Seta, D.; Sterkers, O.; Ferrary, E.; Nguyen, Y. Influence of electrode array stiffness and diameter on hearing in cochlear implanted guinea pig. *PLoS ONE* **2017**, *12*, e0183674. [[CrossRef](#)]
13. Adel, Y.; Tillein, J.; Petzold, H.; Weissgerber, T.; Baumann, U. Band-Limited Chirp-Evoked Compound Action Potential in Guinea Pig: Comprehensive Neural Measure for Cochlear Implantation Monitoring. *Ear Hear.* **2020**, *42*, 142–162. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Sato, M.; Baumhoff, P.; Kral, A. Cochlear Implant Stimulation of a Hearing Ear Generates Separate Electrophonic and Electroneural Responses. *J. Neurosci.* **2016**, *36*, 54–64. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Kylén, P.; Stjernvall, J.-E.; Arlinger, S. Variables Affecting the Drill-Generated Noise Levels in Ear Surgery. *Acta Oto-Laryngol.* **1977**, *84*, 252–259. [[CrossRef](#)]
16. Pau, H.W.; Just, T.; Bornitz, M.; Lasurashvili, N.; Zahnert, T. Noise Exposure of the Inner Ear During Drilling a Cochleostomy for Cochlear Implantation. *Laryngoscope* **2007**, *117*, 535–540. [[CrossRef](#)]
17. Gourévitch, B.; Edeline, J.-M. Age-related changes in the guinea pig auditory cortex: Relationship with brainstem changes and comparison with tone-induced hearing loss. *Eur. J. Neurosci.* **2011**, *34*, 1953–1965. [[CrossRef](#)]
18. Occelli, F.; Hasselmann, F.; Bourien, J.; Eybalin, M.; Puel, J.-L.; Desvignes, N.; Wiszniowski, B.; Edeline, J.-M.; Gourévitch, B. Age-related Changes in Auditory Cortex Without Detectable Peripheral Alterations: A Multi-level Study in Sprague–Dawley Rats. *Neuroscience* **2019**, *404*, 184–204. [[CrossRef](#)]
19. Rutkowski, R.G.; Weinberger, N.M. Encoding of learned importance of sound by magnitude of representational area in primary auditory cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2005**, *102*, 13664–13669. [[CrossRef](#)]
20. Recanzone, G.H.; Schreiner, C.; Merzenich, M.M. Plasticity in the frequency representation of primary auditory cortex following discrimination training in adult owl monkeys. *J. Neurosci.* **1993**, *13*, 87–103. [[CrossRef](#)]
21. Fernández, C. Dimensions of the Cochlea (Guinea Pig). *J. Acoust. Soc. Am.* **1952**, *24*, 519–523. [[CrossRef](#)]
22. Greenwood, D.D. A cochlear frequency-position function for several species—29 years later. *J. Acoust. Soc. Am.* **1990**, *87*, 2592–2605. [[CrossRef](#)]
23. Gourévitch, B.; Doisy, T.; Avillac, M.; Edeline, J.-M. Follow-up of latency and threshold shifts of auditory brainstem responses after single and interrupted acoustic trauma in guinea pig. *Brain Res.* **2009**, *1304*, 66–79. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Aushana, Y.; Souffi, S.; Edeline, J.-M.; Lorenzi, C.; Huetz, C. Robust Neuronal Discrimination in Primary Auditory Cortex Despite Degradations of Spectro-temporal Acoustic Details: Comparison Between Guinea Pigs with Normal Hearing and Mild Age-Related Hearing Loss. *J. Assoc. Res. Otolaryngol.* **2018**, *19*, 163–180. [[CrossRef](#)]
25. Souffi, S.; Lorenzi, C.; Varnet, L.; Huetz, C.; Edeline, J.-M. Noise-Sensitive but More Precise Subcortical Representations Coexist with Robust Cortical Encoding of Natural Vocalizations. *J. Neurosci.* **2020**, *40*, 5228–5246. [[CrossRef](#)]
26. Souffi, S.; Lorenzi, C.; Huetz, C.; Edeline, J.-M. Robustness to Noise in the Auditory System: A Distributed and Predictable Property. *ENEURO* **2021**, *8*. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
27. Gaucher, Q.; Edeline, J.-M. Stimulus-specific effects of noradrenaline in auditory cortex: Implications for the discrimination of communication sounds. *J. Physiol.* **2015**, *593*, 1003–1020. [[CrossRef](#)]
28. Occelli, F.; Suied, C.; Pressnitzer, D.; Edeline, J.-M.; Gourévitch, B. A Neural Substrate for Rapid Timbre Recognition? Neural and Behavioral Discrimination of Very Brief Acoustic Vowels. *Cereb. Cortex* **2016**, *26*, 2483–2496. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
29. Edeline, J.-M.; Pham, P.; Weinberger, N.M. Rapid development of learning-induced receptive field plasticity in the auditory cortex. *Behav. Neurosci.* **1993**, *107*, 539–551. [[CrossRef](#)]

30. Edeline, J.-M.; Dutrieux, G.; Manunta, Y.; Hennevin, E. Diversity of receptive field changes in auditory cortex during natural sleep. *Eur. J. Neurosci.* **2001**, *14*, 1865–1880. [[CrossRef](#)]
31. Kaur, S.; Lazar, R.; Metherate, R. Intracortical Pathways Determine Breadth of Subthreshold Frequency Receptive Fields in Primary Auditory Cortex. *J. Neurophysiol.* **2004**, *91*, 2551–2567. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
32. Metherate, R.; Kaur, S.; Kawai, H.; Lazar, R.; Liang, K.; Rose, H.J. Spectral integration in auditory cortex: Mechanisms and modulation. *Hear. Res.* **2005**, *206*, 146–158. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
33. Turner, C.W.; Reiss, L.; Gantz, B.J. Combined acoustic and electric hearing: Preserving residual acoustic hearing. *Hear. Res.* **2008**, *242*, 164–171. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
34. De Seta, D.; Torres, R.; Russo, F.Y.; Ferrary, E.; Kazmitcheff, G.; Heymann, D.; Amiaud, J.; Sterkers, O.; Bernardeschi, D.; Nguyen, Y. Damage to inner ear structure during cochlear implantation: Correlation between insertion force and radio-histological findings in temporal bone specimens. *Hear. Res.* **2017**, *344*, 90–97. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
35. Torres, R.; Drouillard, M.; De Seta, D.; Bensimon, J.-L.; Ferrary, E.; Sterkers, O.; Bernardeschi, D.; Nguyen, Y. Cochlear Implant Insertion Axis into the Basal Turn: A Critical Factor in Electrode Array Translocation. *Otol. Neurotol.* **2018**, *39*, 168–176. [[CrossRef](#)]
36. Torres, R.; Jia, H.; Drouillard, M.; Bensimon, J.-L.; Sterkers, O.; Ferrary, E.; Nguyen, Y. An Optimized Robot-Based Technique for Cochlear Implantation to Reduce Array Insertion Trauma. *Otolaryngol. Neck Surg.* **2018**, *159*, 900–907. [[CrossRef](#)]
37. Robertson, D.; Irvine, D.R.F. Plasticity of frequency organization in auditory cortex of guinea pigs with partial unilateral deafness. *J. Comp. Neurol.* **1989**, *282*, 456–471. [[CrossRef](#)]
38. Rajan, R.; Irvine, D.R.F.; Wise, L.Z.; Heil, P. Effect of unilateral partial cochlear lesions in adult cats on the representation of lesioned and unlesioned cochleas in primary auditory cortex. *J. Comp. Neurol.* **1993**, *338*, 17–49. [[CrossRef](#)]
39. Wang, J.; Salvi, R.J.; Powers, N. Plasticity of response properties of inferior colliculus neurons following acute cochlear damage. *J. Neurophysiol.* **1996**, *75*, 171–183. [[CrossRef](#)]
40. Rajan, R.; Irvine, D. Neuronal responses across cortical field A1 in plasticity induced by peripheral auditory organ damage. *Audiol. Neurotol.* **1998**, *3*, 123–144. [[CrossRef](#)]
41. Wang, Y.; Hirose, K.; Liberman, M.C. Dynamics of Noise-Induced Cellular Injury and Repair in the Mouse Cochlea. *J. Assoc. Res. Otolaryngol.* **2002**, *3*, 248–268. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
42. Irvine, D.R.; Rajan, R.; Smith, S. Effects of restricted cochlear lesions in adult cats on the frequency organization of the inferior colliculus. *J. Comp. Neurol.* **2003**, *467*, 354–374. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
43. Kamke, M.R.; Brown, M.; Irvine, D. Plasticity in the tonotopic organization of the medial geniculate body in adult cats following restricted unilateral cochlear lesions. *J. Comp. Neurol.* **2003**, *459*, 355–367. [[CrossRef](#)]
44. Noreña, A.J.; Tomita, M.; Eggermont, J.J. Neural Changes in Cat Auditory Cortex After a Transient Pure-Tone Trauma. *J. Neurophysiol.* **2003**, *90*, 2387–2401. [[CrossRef](#)]
45. Tan, A.; Wehr, M. Balanced tone-evoked synaptic excitation and inhibition in mouse auditory cortex. *Neuroscience* **2009**, *163*, 1302–1315. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
46. Zhang, L.I.; Tan, A.; Schreiner, C.; Merzenich, M.M. Topography and synaptic shaping of direction selectivity in primary auditory cortex. *Nature* **2003**, *424*, 201–205. [[CrossRef](#)]
47. Zhou, Y.; Liu, B.-H.; Wu, G.; Kim, Y.-J.; Xiao, Z.; Tao, H.W.; Zhang, L.I. Preceding Inhibition Silences Layer 6 Neurons in Auditory Cortex. *Neuron* **2010**, *65*, 706–717. [[CrossRef](#)]
48. Gaucher, Q.; Huetz, C.; Gourévitch, B.; Edeline, J.-M. Cortical Inhibition Reduces Information Redundancy at Presentation of Communication Sounds in the Primary Auditory Cortex. *J. Neurosci.* **2013**, *33*, 10713–10728. [[CrossRef](#)]
49. Gaucher, Q.; Edeline, J.-M.; Gourévitch, B. How different are the local field potentials and spiking activities? Insights from multi-electrodes arrays. *J. Physiol.* **2012**, *106*, 93–103. [[CrossRef](#)]
50. Brosch, M.; Schreiner, C.E. Time Course of Forward Masking Tuning Curves in Cat Primary Auditory Cortex. *J. Neurophysiol.* **1997**, *77*, 923–943. [[CrossRef](#)]
51. Noreña, A.; Eggermont, J.J. Comparison between local field potentials and unit cluster activity in primary auditory cortex and anterior auditory field in the cat. *Hear. Res.* **2002**, *166*, 202–213. [[CrossRef](#)]
52. Eggermont, J.J.; Munguia, R.; Pienkowski, M.; Shaw, G. Comparison of LFP-Based and Spike-Based Spectro-Temporal Receptive Fields and Cross-Correlation in Cat Primary Auditory Cortex. *PLoS ONE* **2011**, *6*, e20046. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
53. Lenarz, T.; Buechner, A.; Lesinski-Schiedat, A.; Timm, M.; Salcher, R. Hearing Preservation with a New Atraumatic Lateral Wall Electrode. *Otol. Neurotol.* **2020**, *41*, e993–e1003. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
54. Kwacz, M.; Mrowka, M.; Wysocki, J. Round Window Membrane Motion before and after Stapedotomy Surgery—An Experimental Study. *Acta Bioeng. Biomech.* **2011**, *13*, 27–33.
55. Vittoria, S.; Lahlou, G.; Torres, R.; Daoudi, H.; Mosnier, I.; Mazalague, S.; Ferrary, E.; Nguyen, Y.; Sterkers, O. Robot-based assistance in middle ear surgery and cochlear implantation: First clinical report. *Eur. Arch. Oto-Rhino-Laryngol.* **2021**, *278*, 77–85. [[CrossRef](#)]
56. Daoudi, H.; Lahlou, G.; Torres, R.; Sterkers, O.; Lefevre, V.; Ferrary, E.; Mosnier, I.; Nguyen, Y. Robot-assisted Cochlear Implant Electrode Array Insertion in Adults: A Comparative Study with Manual Insertion. *Otol. Neurotol.* **2021**, *42*, e438–e444. [[CrossRef](#)]