

Nouvelle méthode d'exploration du cortex auditif par microélectrode souple

Sébastien Schmerber¹, Kianoush Sheykhholeslami², Takayuki Ejiri³, Kimitaka Kaga⁴

¹ Service ORL CHU de Grenoble

² Dept. of Otolaryngology Head and Neck Surgery, University Hospitals of Cleveland, Cleveland, Ohio, USA

³ Dept. of Engineering Synthesis, Graduate school of Medicine, The University of Tokyo, Japon

⁴ Dept. of Otolaryngology, Graduate school of Medicine, The University of Tokyo, Japon

RÉSUMÉ

But de l'étude : Etudier chez le rat la faisabilité de micro électrodes profondes permettant de stimuler directement les différentes sous-unités du noyau cochléaire (NC) dans le but d'accéder à une meilleure tonotopie du NC par rapport à une stimulation électrique de surface. **Matériels et méthodes :** Une micro électrode souple composée de 64 sites était appliquée à la surface du cortex auditif du rat pour le recueil de potentiels évoqués auditifs de latence moyenne (PLM). Les PLM recueillis par cartographie corticale des aires auditives en réponse à une stimulation auditive (sons purs de 5 à 40 kHz) étaient comparés à ceux obtenus par stimulation électrique profonde du noyau cochléaire. **Résultats :** Il n'y avait pas de différence significative dans la dynamique de stimulation électrique entre le NC dorsal et le NC ventral. **Conclusion :** La stimulation profonde du NC permet d'accéder à la tonotopie du NC. Chez l'homme, les techniques d'électrophysiologie et d'imagerie per-opératoire (IRM à bas champ) devraient permettre d'optimiser l'insertion des électrodes. Cinq implantations humaines par micro électrodes profondes réalisées par le House Ear Institute et Cochlear Corporation depuis 2004 suscitent de nombreux espoirs.

(Fr ORL - 2005 ; 89 : 136 - 145)

Mots clés: Micro-électrode, Potentiel évoqué auditif de latence moyenne, Cortex auditif, Noyau cochléaire, Implant du tronc cérébral, Tonotopie.

ABSTRACT

Objectives: To study the feasibility in rats of implanting penetrating microelectrodes that directly stimulate the cochlear nucleus (CN) subunits with the goal of improving access to CN tonotopy, compared to surface electrode stimulation.

Materials and methods: A flexible 64-channel implant was placed on the surface of the rat auditory cortex to record middle-latency auditory evoked potentials (MLAEPs). MLAEPs recorded during auditory stimulation (pure tones from 5 to 40 kHz) were compared to those obtained by penetrating microelectrode stimulation of the CN.

Results: No significant difference in electrical stimulation dynamic range was found between the dorsal and ventral CN.

Conclusion: Penetrating stimulation provides access to the tonotopic frequency gradient of the CN. In humans, intraoperative electrophysiology testing and imaging (low-field MRI) should allow optimization of electrode insertion. Five patients have received penetrating microelectrode implants at the House Ear Institute, Cochlear Ltd. since 2004, generating considerable hope in this technique.

Keywords: Microelectrode, Middle-latency auditory evoked potentials, Auditory cortex, Cochlear nucleus, Brainstem implant, Tonotopy.

Date de soumission : octobre 2004

Date d'acceptation : novembre 2005

Auteur correspondant : Sébastien Schmerber

Service d'ORL, CHU de Grenoble,

BP 217, 38043 Grenoble Cedex 9

e-mail : sschmerber@chu-grenoble.fr

INTRODUCTION

L'implant auditif du tronc cérébral (TC) court-circuite la cochlée et le nerf cochléaire pour stimuler directement le noyau cochléaire (NC) de patients porteurs d'une neuro-fibromatose de type II (NF2) et devenus sourds spontanément ou après chirurgie. Les performances de l'implant du TC sont corrélées à un positionnement optimal des électrodes de surface contre le NC après insertion au travers du récessus latéral du 4^{ème} ventricule et au nombre d'électrodes activées [1]. Cependant, la plupart des patients rapportent des sensations auditives limitées avec une amélioration de la qualité de vie résultant essentiellement de meilleures possibilités de lecture labiale [2]. Si l'on compare les performances actuelles des implants cochléaires multi-canaux, la performance globale des implants du TC actuels est très inférieure. Cela peut être expliqué par l'accès plus limité de l'organisation tonotopique du NC avec l'implant du TC.

L'électrode d'implantation profonde dans la profondeur du NC pourrait permettre un meilleur accès de cette organisation tonotopique puisque la micro-stimulation électrique peut activer avec une grande résolution spatiale des populations de neurones multipolaires (stellaires) se projetant depuis le NC au lemisque latéral et au colliculus inférieur.

Plusieurs études ont documenté l'organisation tonotopique du noyau cochléaire dorsal (NCD), du noyau cochléaire antéro-ventral (NCAV) et du noyau cochléaire postéro-ventral [3-4], la faisabilité et la supériorité par rapport à une stimulation de surface de la stimulation intra-nucléaire par micro-électrodes sur des modèles animaux [5]. Les micro-électrodes profondes pourraient ainsi activer les voies auditives centrales à des seuils de stimulation plus bas, procurer une dynamique fonctionnelle plus étendue que par micro stimulation de surface et stimuler des sous-populations neuronales plus sélectivement. Des études récentes chez le chat utilisant des potentiels évoqués électriques auditifs précoces du TC ont montré que les micro-électrodes profondes insérées dans le NCD sont capables de restituer une activation neuronale tonotopique dans le colliculus inférieur [6]. Cependant, le potentiel évoqué électrique auditif est un macro-signal utilisant les propriétés de champ électrique lointain alors qu'une grande résolution spatio-temporelle est requise pour l'analyse des populations neuronales. Chez l'homme, l'enregistrement du potentiel évoqué électrique est le meilleur outil d'ex-

ploration neurophysiologique pour optimiser le positionnement de chaque site d'électrode durant l'implantation. Cependant, cette méthode d'enregistrement n'est pas en mesure d'indiquer le degré d'activation du cortex auditif.

Les potentiels évoqués auditifs de latence moyenne (PLM) sont des potentiels survenant entre 10 et 50 msec après la stimulation et apportent une information plus globale sur l'ensemble des voies auditives que les potentiels évoqués auditifs précoces. L'allure d'un PLM obtenu avec une électrode épi-corticale temporale sur le cortex auditif du rat est habituellement d'allure biphasique consistant en une déflexion positive/négative (P1/N1) avec des pics de latence de 15 à 20 msec (P1) et de 25 à 30 msec (N1) après le stimulus, suivi par une déflexion positive/négative (P2/N2) plus large avec un pic post-stimulus à 50 à 60 msec (P2) et 150 à 175 msec (N2), respectivement. Les progrès dans la neurogénése des PLM ont été rendus possible par l'enregistrement haute résolution, de nouvelles conceptions d'électrodes de surface et profonde, et par le développement de modèles mathématiques d'analyse linéaire multi variés [7]. Les potentiels évoqués électriques de latence moyenne (PLMe) ont déjà été utilisés pour déterminer les seuils de stimulation électrique et la dynamique fonctionnelle chez l'animal [8]. Ces potentiels étaient cependant obtenus avec simples électrodes épi-crâniennes. Nous avons développé des micro-électrodes multi-sites qui permettent un enregistrement d'un nombre élevé simultané de sites avec une grande résolution spatiale sur le cortex auditif.

La distribution du codage spatio-temporel du cortex auditif a été largement étudiée par différentes méthodes comme les enregistrements neuronaux unitaires [9], des enregistrements optiques avec des colorants à voltage dépendant [10]. Cependant, les mesures électro-physiologiques détaillées de PLMe utilisant des techniques cartographiques d'enregistrement cortical chez le rat sont pratiquement inexistantes. Compte tenu que l'organisation tonotopique est préservée tout au long des voies auditives, il est légitime de comparer la réponse corticale d'une stimulation acoustique à celle d'une stimulation électrique.

Le but de cette étude était d'évaluer l'effet de micro-stimulations profondes intra-nucléaires dans la profondeur des sous-unités du NC par enregistrement de PLMe enregistré par technique de cartographie corticale de surface chez le rat. Nous avons ainsi cher-

Exploration du cortex auditif

ché à établir une cartographie tonotopique du cortex auditif par les différentes modalités de stimulation (acoustique : PLMa, électrique : PLMe).

MATERIELS ET METHODES

Micro-électrodes d'enregistrement et de stimulation

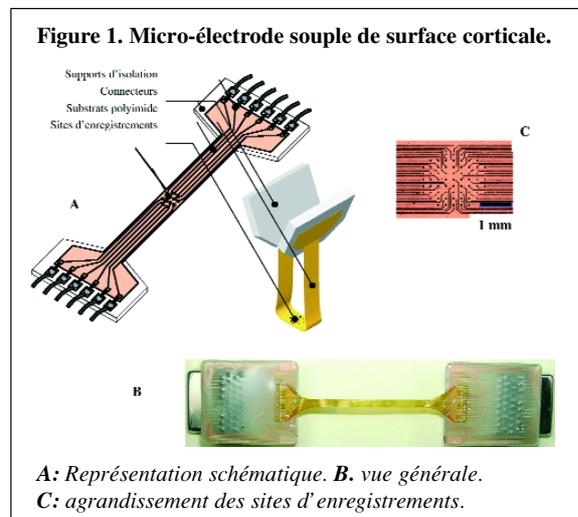
Une micro-électrode flexible en poly-imide a été fabriquée par le département d'ingénierie électronique de l'université de Tokyo pour enregistrement simultané de 64 sites sur le cortex auditif, configuré dans une matrice de 8x8 électrodes (distance inter-électrode : 200 microns), couvrant une surface de 2x3 mm pour réaliser la cartographie du cortex auditif du rat (Figure 1). Une couche conductrice d'or est insérée entre un substrat de poly-imide et une couche isolante différente de poly-imide, excepté pour les sites d'enregistrement. Les micro-électrodes de surface répondent aux exigences suivantes :

- grande résolution spatiale des sites d'enregistrement de surface,
- l'électrode fine et flexible est mise en place sur le cortex de manière non invasive, en respectant la courbure corticale et les mouvements pulsatiles corticaux transmis par le liquide céphalo-rachidien,
- l'impédance électrique au niveau de chaque site d'enregistrement est de 200 KOhms à 1 KHz, ce qui est suffisant pour détecter des signaux neuronaux de l'ordre du μ V,
- les matériaux composant l'électrode sont totalement biocompatibles et ne réagissent pas avec le tissu cérébral. Les micro-électrodes de stimulation sont en tungstène avec une extrémité active mesurant 50 microns de dia-

mètre. Quatre électrodes unitaires sont assemblées ensembles selon un même axe espacé de 400 μ m chacune et reliées à un pré-amplificateur et à une source de stimulation. L'impédance pour chaque micro-électrode a été mesurée à 2 KOhms.

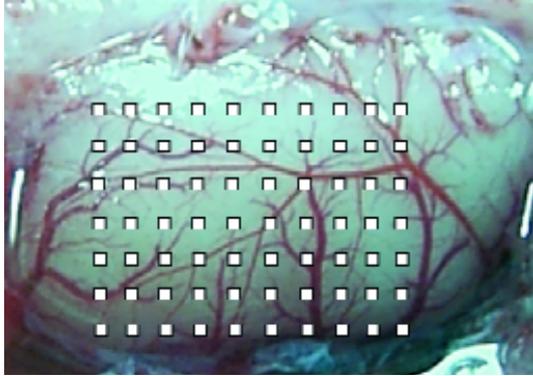
Préparation animale

Dix rats adultes de type Whistar à réflexe de Preyer (contraction réflexe du pavillon chez le rongeur en réponse à un son grave intense et brusque) normal ont été utilisés. L'anesthésie était réalisée par voie intramusculaire à l'aide d'un mélange de Ketamine (60 mg/kg) et de Xylazine (5 mg/kg). La température corporelle était maintenue à 37° avec une lampe chauffante et contrôlée par une sonde rectale. L'animal était placé dans un cadre stéréotaxique (Hirashige, Inc., Japon). L'oreille interne droite était détruite à l'aide d'un instrument pointe sous contrôle microscopique. Une incision médiane permettant d'exposer la suture lambdaïoïde était réalisée et la région temporale droite exposée. L'électrode de référence était fixée dans l'os sur le vertex et l'électrode de masse était fixée dans la région frontale médiane en prenant soin d'assurer un contact électrique avec la dure-mère puis était fixée avec du ciment dentaire. Une craniotomie droite exposant la surface dorsale du cortex temporal était réalisée. La dure-mère était retirée et la surface corticale couverte de sérum salé isotonique durant toute l'expérimentation. Le set de micro-électrodes flexibles de surface était positionné sur le cortex auditif primaire (Figure 2). Les signes corticaux étaient amplifiés avec un gain de 2000 et filtrés avec une bande passante de 50 Hz à 1 500 Hz, - 12 dB par octave et numérisés à une fréquence de répétition de 10 msec. Une craniotomie sub-occipitale latérale gauche de 3 mm était réalisée, la dure-mère retirée et le liquide cérébro-spinal de la fosse postérieure drainé. La surface dorsale du NC était exposée après rétraction douce du cervelet, aspiration de LCR dans les citernes de l'angle ponto-cérébelleux et aspiration du paraflocculus. Le nerf auditif était préservé intact. La préservation du nerf auditif autorise un contrôle permanent de la tonotopie corticale en réponse à une stimulation acoustique à tous les temps de la procédure et en particulier en fin d'expérimentation, ce qui permet de vérifier l'insertion traumatique des électrodes dans le NC. Des enregistrements ont été réalisés après un moyennage de 30 stimulations à toutes les profondeurs du noyau cochléaire (par pas de 100 μ m). Seuls le NCD et NCAV étaient étudiés (Figure 3). Cette étude a reçu l'accord du comité d'éthique pour l'expérimentation animale de l'Université de Tokyo.

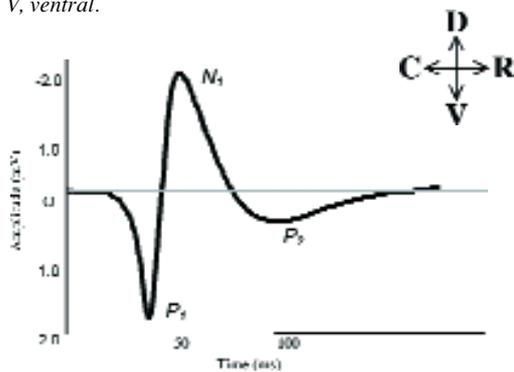


Exploration du cortex auditif

Figure 2. Enregistrement multi-sites du cortex auditif.

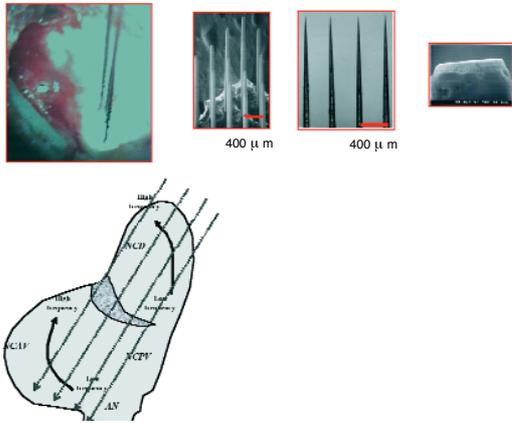


A: Vue générale du cortex auditif droit. Les points (distance inter-site : 200 μm) représentent chaque site d'enregistrement de la microélectrode de surface (64 sites couvrant 2 mm x 3 mm). C, caudal; D dorsal; R, rostral; V, ventral.



B: Forme typique d'un potentiel de latence moyenne (moyennage=30) enregistré au niveau du cortex auditif avec les pics caractéristiques P1, N1, P2.

Figure 3. Micro-électrodes profondes de stimulation du noyau cochléaire suivant un axe oblique vers le bas et l'avant explorant le noyau cochléaire dorsal (NCD) et le noyau cochléaire antéro-ventral (NCAV).



Génération des stimuli

Stimulus acoustique

Les expériences ont été réalisées dans une chambre acoustique faradique. Le stimulus acoustique était présenté à 20 cm de l'oreille gauche de l'animal (Tesla ARS 824, Tokyo, Japon), du côté controlatéral au cortex auditif étudié. La calibration était réalisée à l'aide d'un sonomètre (Brüel&Kjaer 2231, Tokyo, Japon) pour mesurer la pression dB/SPL émise par le haut-parleur. Le microphone de calibration (Brüel&Kjaer 4939, Tokyo, Japon) était localisé près de l'oreille externe gauche. Le stimulus acoustique était une bouffée tonale à un taux de répétition de 1 Hz, de 40 à 80 dB SPL aux fréquences 5, 10, 20, 30 et 40 KHz, incrémentées de 1 dB.

Stimulus électrique

Un courant constant biphasique (stimulateur électronique: Nihon-Kohden, sonde 7203, isolant: Nihon-Kohden, SS-202j, Tokyo, Japon) d'une durée totale de 100 μsec avec une amplitude de 1 à 60 μA était utilisé pour la stimulation électrique à l'aide d'une source électronique. Le stimulus initial était positif. L'intensité du courant était recalculée en dB (dB re μA). Le seuil était déterminé par l'intensité de courant la plus faible permettant d'obtenir des ondes de PLM sur l'ensemble des sites de façon nettement identifiable. La dynamique fonctionnelle était définie par la différence entre le seuil et le niveau de saturation (augmentation de la stimulation résultant d'une augmentation d'amplitude de moins de 10 % de la réponse). L'intensité a été quantifiée par 80 % de la dynamique fonctionnelle, c'est à dire entre 10 et 90 % du maximum. La dynamique était définie ainsi : $D [\text{dB}] = 20 \log I_{\text{max}}/I_{\text{min}}$. La charge par phase était calculée par le produit de l'intensité de courant de stimulation et de la durée de la pulsation (50 μsec par phase, $I = 1$ à 60 μA). Ainsi la charge par phase était de 0,05 à 3 nC/phase, ce qui constitue une limite de sécurité en cas de micro-stimulation prolongée pour le tissu environnant la micro-électrode [11]. Le taux de répétition et de stimulation électrique et acoustique était de 1 Hz, ce qui permettait d'enregistrer distinctement chaque onde après chaque stimulus.

Enregistrement de données

Soixante quatre sites étaient enregistrés simultanément et amplifiés avec un gain 2000 et filtrés en bande passante de 50-1500 Hz, -12 dB par octave. La conversion analogique numérique (NEC, DL2300AP, Tokyo, Japon) (taux de répétition : 10 μsec , base de

Exploration du cortex auditif

temps : 100 msec) était réalisé en temps réel. L'analyse corticale topographique était réalisée par la détermination des pics des PLM pour chaque site d'enregistrement, ce qui permettait un positionnement aisément reproductible pour tous les animaux. Le traitement du signal ultérieur était assuré par le logiciel Matlab 6.0 (MathWorks, Inc., Etats-Unis).

Histologie

Après sacrifice de l'animal, le NC était prélevé de façon atraumatique et des coupes sériées de 6 µm d'épaisseur tous les 20 microns étaient réalisées. L'atlas de Paxinos et de Watson (1988) [12] était utilisé pour la détermination topographique précise de la position des électrodes. La Figure 3 montre l'orientation générale du faisceau de micro-électrodes depuis le NCD vers le NCAV, ce qui permet de corrélérer rétrospectivement les enregistrements respectifs à chaque position de l'électrode.

Analyse statistique

Le test de Student non apparié a été utilisé sous Statview 5.0 (SAS Institute Inc. Cary, NC, USA). Le seuil statistique significatif était établi pour une valeur de p au seuil de 5 %.

RESULTATS

Potentiels évoqués de latence moyenne en réponse à des stimuli acoustiques (PLMa)

La cartographie corticale est précisée dans la Figure 4. A et indique clairement une distribution topographique occupant le quadrant inférieur droit et supérieur gauche de la matrice correspondant respectivement à la localisation du cortex auditif primaire (AI) et antérieur (AA). Chaque aire auditive montre clairement une organisation tonotopique avec des gradients caudo-rostraux de basses vers les hautes fréquences dans l'aire primaire et rostro-caudales dans l'aire antérieure, et une zone de chevauchement commune codant pour les hautes fréquences. Les enregistrements étaient reproductibles durant toute l'expérience ce qui suggère l'absence de traumatisme chirurgical à la fois au niveau du NC et du cortex.

Potentiels évoqués de latence moyenne en réponse aux stimuli électriques (PLMe)

La Figure 4. B montre une cartographie électrique à différentes intensités et sites de stimulation. Des

Figure 4. Potentiels auditifs de latence moyenne enregistrés en multi-sites (64 sites) par cartographie corticale évoquée par voie acoustique (A) et électrique (B) Les lignes d'isocontours correspondent à 80 % du pic maximal P1. Exemple en B de réponses à différentes intensités et profondeurs de stimulation. (i) (ii) et (iii) : cartographies des PLMe ressemblant aux PLMa à 5, 20 et 40 kHz, respectivement.

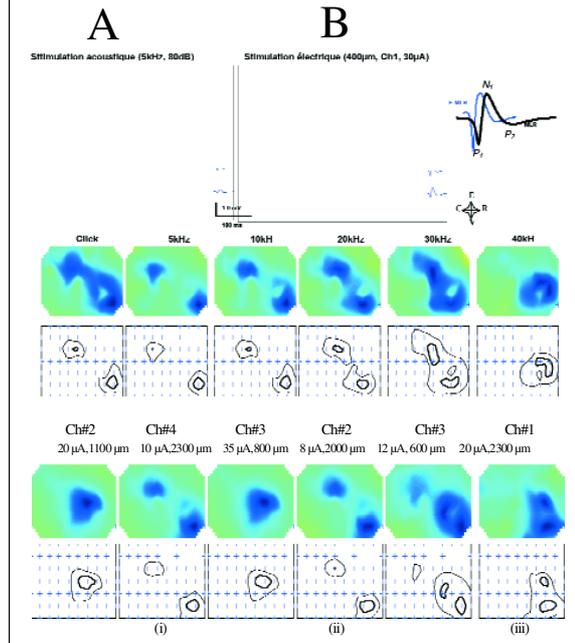
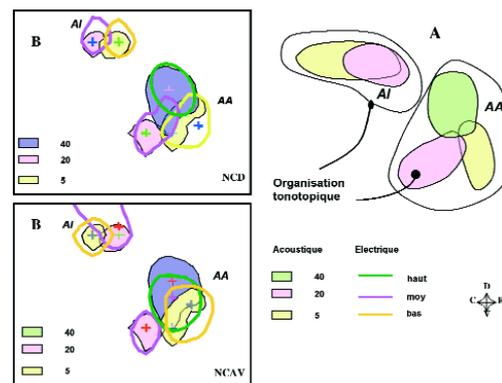


Figure 5. Organisation générale du cortex auditif du rat.



A : Organisation tonotopique en réponse à une stimulation acoustique en sons purs (5, 20 et 40 kHz).

B : Réponses corticales après stimulation électrique des zones tonotopiques codant pour les basses, moyennes et hautes fréquences, reproduisant l'organisation tonotopique des sons purs 5, 20 et 40 kHz, respectivement.

AA : aire auditive antérieure

AI : aire auditive primaire

Exploration du cortex auditif

réponses corticales distinctes étaient obtenues suivant que la stimulation était dans le NCD ou le NCAV, ce qui atteste une stimulation intranucléaire sélective. La Figure 5 représente la similitude entre les zones de stimulation codant pour les basses, moyennes et hautes fréquences et la correspondance corticale pour les zones de 5, 20 et 40 KHz. Chez tous les animaux, les seuils électriques étaient plus élevés à la surface du NC que dans la profondeur. Ce résultat attendu est conforme aux données de la littérature [8,13]. Il n'y avait pas de différence de seuil de stimulation électrique moyen entre le NCD et NCAV. Les seuils électriques moyens étaient entre $3,5 \pm 0,3 \mu\text{A}$ pour le NCD et $3 \pm 0,2 \mu\text{A}$ pour le NCAV. Le niveau de saturation de l'aire auditif primaire pour le NCD et NCAV était de $29,2 \pm 14,3 \mu\text{A}$ et $24,5 \pm 12,2 \mu\text{A}$, respectivement (NS, $p > 0,05$). La configuration générale des PLMe unitaires était similaire à celle des PLMa unitaires, ce qui est conforme aux données de la littérature [14]. La latence moyenne des ondes électriques était cependant plus courte étant donné que la stimulation électrique court-circuite les structures auditives les plus périphériques. Les courbes d'intensité amplitude sont indiquées dans la Figure 6.

Dynamique des réponses

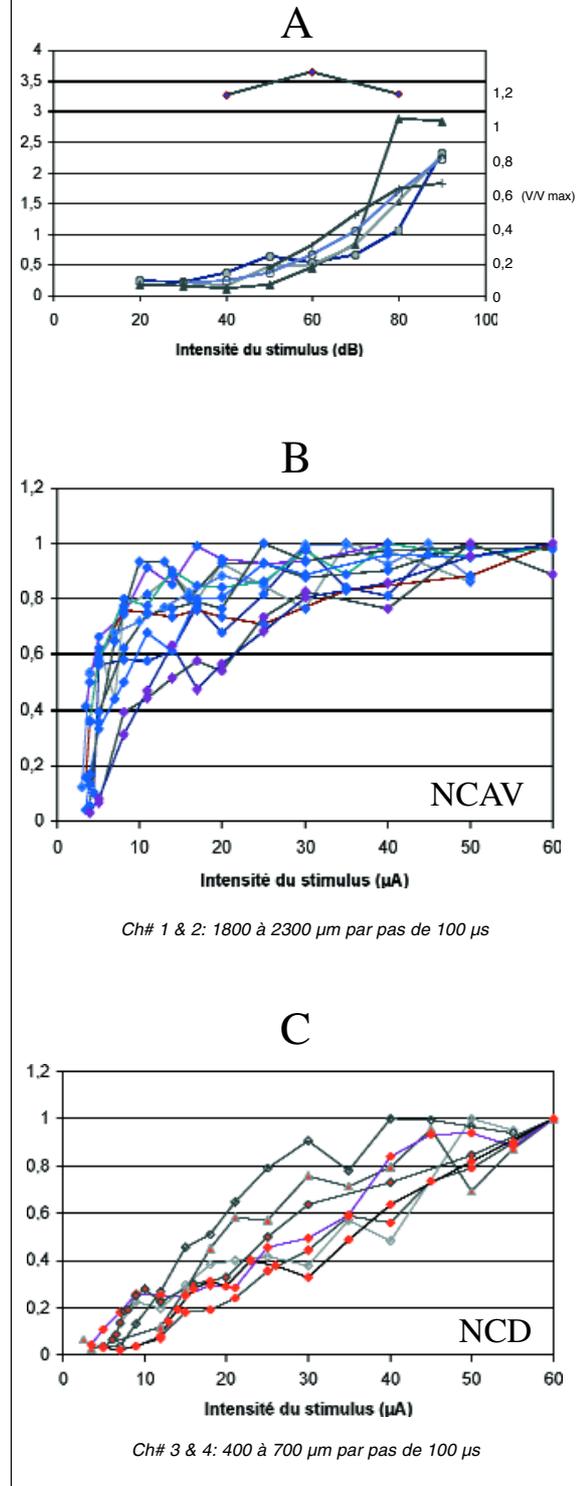
Il n'y avait pas de différence de dynamique moyenne significative entre le NCD et NCAV ($18,4 \pm 0,4 \text{ dB}$ et $18,2 \pm 0,3 \text{ dB}$, respectivement (NS, $p > 0,05$). En stimulation acoustique la pente de la courbe était plate en 20 et 60 dB SPL et plus raide entre 60 et 80 dB SPL (Figure 6A). On constate que la réponse corticale à un clic donne une réponse d'emblée maximale entre 40 et 80 dB SPL ce qui atteste de la grande synchronisation neuronale des clics. La courbe d'amplitude intensité pour la stimulation électrique était différente de l'acoustique (Figures 6B et 6C). Pour le NCD, la pente était assez régulière et linéaire. Pour le NCAV, il y avait une pente initiale élevée puis devenant plus plate aux intensités de stimulations plus élevées. La zone intermédiaire entre les deux allures de pente se situait entre 10 et 20 μA de stimulation. La pente moyenne des courbes d'amplitude intensité pour l'ensemble des animaux était trois fois plus élevée en réponse à une stimulation du NCAV que pour la stimulation du NCD.

DISCUSSION

La faisabilité des stimulations intra-nucléaires a été bien établie dans la littérature [5,15]. Cependant les

Figure 6. Fonctions amplitude-intensité des PLMa (A) et PLMe dans le NCAV (B) et NCD (C).

Noter les pentes des courbes différentes dans le NCAV et le NVD, notamment à faible intensité de stimulation.



Exploration du cortex auditif

enregistrements sur le cortex auditif du rat utilisant une technique de cartographie corticale de surface à l'aide de micro-électrodes souples sont à notre connaissance inexistantes. Plusieurs études ont montré que la suppression du courant de diffusion à la surface du NC et qu'un accès direct au gradient tonotopique tri-dimensionnel du NC par des électrodes profondes garantissent une meilleure sélectivité neuronale, des seuils de stimulation plus bas et une dynamique fonctionnelle plus grande [16]. Notre étude démontre que la stimulation électrique dans le NCD et NCAV est capable d'activer les aires corticales en reproduisant des fréquences corticales caractéristiques avec une grande résolution spatiale, suggérant que la stimulation électrique serait capable de reproduire une sensation auditive chez l'homme comparable à une stimulation acoustique.

Organisation tonotopique en stimulation acoustique

La tonotopie est un principe général de l'organisation fonctionnelle du système auditif et est préservée tout au long des voies auditives. Nos enregistrements obtenus à l'aide de la micro-électrode flexible de surface corticale sont comparables à ceux obtenus avec d'autres techniques comme l'enregistrement optique [17] ou l'enregistrement neuronal unitaire [9]. Une organisation tonotopique est clairement représentée à la fois dans l'aire auditive antérieure et primaire. La cartographie corticale obtenue avec des bouffées tonales est comparable à celle d'autres études obtenues avec des clics chez le rat [7,18].

Organisation tonotopique en stimulation électrique

Le NCAV est organisé tonotopiquement avec des hautes fréquences en position dorsale médiale et basses fréquences ventro-latérales. Il a été suggéré que le NCAV est très utile pour une stimulation intranucléaire compte tenu que le nerf auditif se projette principalement sur le NCAV et que les neurones multi-polaires partent du NCAV vers le ménisque latéral et le colliculus inférieur [6]. Des réponses différentes ont été clairement obtenues en stimulation ventrale et dorsale en particulier aux hautes fréquences. Trois types de réponses comparables à une stimulation acoustique à 5 KHz, 20 KHz et 4 KHz (Figure 5) étaient obtenus en stimulation électrique mais d'autres réponses étaient très éloignées de toute ressemblance à une stimulation acoustique (Figure 4B). L'organisation tonotopique du NCD est réalisée suivant un axe médio-latéral avec des hautes fréquences

médialement, des basses fréquences latéralement [19]. La structure interne du NCD est complexe avec plusieurs couches cellulaires qui diffèrent dans leur projection. Il reçoit des innervations du NCAV et les projections neuronales réalisent un traitement auditif complexe [20]. La micro-stimulation à la partie latérale et médiane du NCD donnait deux types de réponses discernables autour de 5 et 20 KHz. Cependant, comme pour la stimulation dans le NCAV, il n'y a pas eu d'autre correspondance parfaite entre les PLMa et les PLMe. Nos résultats suggèrent toutefois que les micro-stimulations du NCD et NCAV sont capables d'activer les aires auditives corticales et peuvent reproduire pour quelques fréquences l'organisation tonotopique du cortex auditif.

Courbe amplitude intensité et dynamique fonctionnelle

Les seuils électriques nécessaires pour obtenir une réponse des voies auditives par mesures électro-physiologiques sont très variables dans la littérature. Shore et al. [13] rapporte des niveaux de courant s'étendant de 20 à 5000 μA pour obtenir les potentiels évoqués auditifs enregistrés dans le colliculus inférieur chez le cochon d'Inde. El-Kashlan et al. [8] a enregistré des PLMe sur le scalp du cochon d'Inde avec des seuils de stimulation de $11.4 \pm 3,5 \mu\text{A}$ et des niveaux de saturations à $192.9 \pm 49,5 \mu\text{A}$. Ces valeurs de courant sont similaires à celles rapportées dans notre étude et comparables à celle de Mc Creery et al. [5-6,11]. Une des raisons possibles de cette grande variation du niveau de courant réside dans le développement récent de nouveaux types de micro-électrodes qui permettent une stimulation plus sélective du tissu nerveux. La configuration générale de notre micro-électrode flexible corticale a également démontré sa capacité à enregistrer des potentiels à partir de courants de stimulation faibles. Des études sur patients porteurs d'implant cochléaire ont démontré que les seuils permettant d'enregistrer des PLMe sont corrélés négativement avec la dynamique c'est à dire que plus le seuil est bas, plus grande est la dynamique [21]. Cependant, il n'est pas possible dans notre étude de tirer une conclusion similaire car il n'est pas certain que chez l'animal, les niveaux aux seuils et de saturation peuvent être comparés avec des niveaux des seuils et des seuils de confort obtenus par méthode comportementale. En outre, si il semble logique qu'un seuil de stimulation électrique le plus bas possible pour obtenir une réponse corticale est une situation

Exploration du cortex auditif

favorable, il demeure difficile de déterminer si la notion de courant maximal délivré peut être appliquée pour l'obtention d'une sensation auditive. Dans notre étude, il n'y avait pas de différence significative entre la dynamique fonctionnelle suivant une stimulation dans le NCAV et NCD y compris lorsque nous avons comparé les sous-unités sélectives de chaque partie du noyau correspondant à des zones fréquentielles hautes et basses dans le NCAV et NCD. Un autre paramètre rarement mentionné dans la littérature concerne la pente de la courbe amplitude intensité. En effet, cette pente est un bon indicateur pour un réglage d'implant du TC puisqu'une pente d'emblée raide pour des seuils de stimulation bas va considérablement réduire les possibilités de réglage pour l'obtention de sensation auditive. Chez le rat, il semblerait qu'une stimulation du NCD serait préférable au NCAV puisque le ratio de la pente entre le NCD et NCAV est de 1/3.

Nombre de micro-électrodes de stimulation

Si le nombre d'électrodes de stimulation des implants cochléaires a augmenté ces dernières années avec plus de 20 électrodes, ces dernières ne sont pas toujours toutes activées en fonction des caractéristiques propres du patient et de la position des électrodes dans la rampe tympanique. Plusieurs études ont démontré qu'un nombre réduit d'électrodes actives est suffisant pour permettre un haut niveau d'intelligibilité de la parole [22-23]. Il est probable qu'un nombre limité d'électrodes actives serait également suffisant avec un implant du TC pour obtenir une bonne intelligibilité [24]. Des études récentes chez le chat [6] ont démontré l'efficacité de 4 canaux séparés stimulant à des intensités acceptables pour un usage clinique chez l'homme (c.-à-d. au courant en dessous de 3 nC/ph). Mac Creery et al. [6] ont également démontré qu'un accroissement de l'intensité de stimulation sur chaque micro-électrode profonde résulte dans un recouvrement des populations neuronales adjacentes dans le NC. Cependant, tant que le recouvrement n'est pas total, il n'y aurait pas de conséquence néfaste pour l'intelligibilité vocale. Un autre avantage des électrodes profondes serait qu'il prévient toute stimulation adverse d'autres nerfs crâniens étant donné l'absence de courant de diffusion qui se forme avec des électrodes de surface.

La géométrie des électrodes profondes est un facteur déterminant pour une éventuelle implantation chez l'homme pour pouvoir valider la faisabilité et la sécurité de ce type de dispositif. En effet, les forces d'in-

sertion nécessaires pour assurer un positionnement correct d'électrodes profondes sont un facteur physique important pour prévenir tout dommage neuronal [25]. En dépit des progrès récents de neuro-imagerie et de neuro navigation, l'insertion de micro-électrodes profondes dans le NC chez l'homme devrait tenir compte de plusieurs limitations. En premier lieu, la portion la plus grande du NC est en position intra-ventriculaire et l'approche chirurgicale nécessiterait donc une incision près de la jonction de la root exit zone du VIII et du ténia à proximité immédiate du récessus latéral du 4ème ventricule [26]. En second lieu, l'organisation tonotopique du NC humain est orientée suivant un angle incliné par rapport à la surface, ce qui complique son accès. En troisième lieu enfin, un accès 3D au NC nécessiterait des rangées de micro-électrodes de longueurs et d'espacement variables. En raison de ces limitations, la faisabilité d'un dispositif de micro-électrodes profondes avec l'ancillaire d'insertion qu'il faudrait inventer ne serait possible qu'avec un nombre limité d'électrodes sans doute de longueurs différentes mais toutes orientées selon un même axe, ce qui limiterait quelque peu l'accès à l'ensemble des sous-unités du NC.

Des études histologiques ont montré des lésions limitées dans le NC après micro-implantation d'électrodes profondes similaires à celles utilisées dans notre étude [27-28]. Cependant, si aucune lésion histologique n'est décelée dans les implantations chroniques, l'excitabilité neuronale près de l'électrode peut diminuer par réaction de dépression neuronale secondaire induite par la stimulation [16]. Dans une étude chronique chez le chat, Mc Creery et al. [5] ont démontré l'absence de modifications histologiques après stimulation chronique, et validé un protocole de stimulation adapté qui préserve une grande partie de la dynamique de réponse des neurones excités. Bien que la microstimulation aiguë et chronique dans le NC de modèles animaux ne puisse pas être extrapolée à l'homme, les résultats d'études histologiques et neuro-physiologiques de l'implantation chronique dans le NC de chats, dont l'organisation tonotopique du NC est proche de celle de l'homme, sont encourageants pour mener une expérimentation humaine [5]. Les stimulations électriques à haute fréquence des noyaux subthalamiques sont utilisées depuis plus de 10 ans dans le traitement de la maladie de Parkinson et ont fait la preuve de leur efficacité [29]. Une première implantation de microélectrodes profonde dans le NC de l'homme annoncée dès 2002 [30] a été réalisée par l'équipe de House Ear Institute et Cochlear

Exploration du cortex auditif

Corporation en 2004. A ce jour, 5 implantations humaines par micro électrodes profondes réalisées par la même équipe suscitent de nombreux espoirs.

CONCLUSION

Notre étude a démontré que la stimulation électrique sélective de zones tonotopiques du noyau cochléaire est capable d'activer les aires auditives corticales et de reproduire pour quelques fréquences une cartographie corticale comparable à l'activation acoustique. Des études neurophysiologiques et anatomiques complémentaires sont nécessaires pour évaluer la faisabilité d'un implant du tronc cérébral par micro-électrodes profondes. Le modèle d'enregistrement multi-sites cortical que nous avons développé a démontré son efficacité et pourrait servir de modèle versatile pour des études électro-physiologiques animales en complément de méthodes d'enregistrement plus traditionnelles.

RÉFÉRENCES

1. Marangos N, Stecker M, Sollmann WP, Laszig R. Stimulation of the cochlear nucleus with multi-channel auditory brainstem implants and long-term results: Freiburg patients. *J Laryngol Otol Suppl.* 2000; 27: 27-31.
2. Vincent C, Zini C, Gandolfi A et al. Results of the MXM Digisonic auditory brainstem implant clinical trials in Europe. *Otol Neurotol.* 2002; 23: 56-60.
3. Hackney CM, Osen KK, Kolston J. Anatomy of the cochlear nuclear complex of guinea pig. *Anat Embryol (Berl).* 1990; 182: 123-149.
4. Harrison JM, Irving R. The organization of the posterior ventral cochlear nucleus in the rat. *J Comp Neurol.* 1966; 126: 391-401.
5. McCreery DB, Yuen TG, Bullara LA. Chronic microstimulation in the feline ventral cochlear nucleus: physiologic and histologic effects. *Hear Res.* 2000; 149: 223-238.
6. McCreery DB, Shannon RV, Moore JK, Chatterjee M. Accessing the tonotopic organization of the ventral cochlear nucleus by intranuclear microstimulation. *IEEE Trans Rehabil Eng.* 1998; 6: 391-399.
7. Di S, Barth DS. The functional anatomy of middle-latency auditory evoked potentials: thalamocortical connections. *J Neurophysiol.* 1992; 68: 425-431.
8. El-Kashlan HK, Niparko JK, Altschuler RA, Miller JM. Direct electrical stimulation of the cochlear nucleus: surface vs. penetrating stimulation. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1991; 105: 533-543.
9. Sally SL, Kelly JB. Organization of auditory cortex in the albino rat: sound frequency. *J Neurophysiol.* 1988; 59: 1627-1638.
10. Horikawa J, Hosokawa Y, Nasu M, Taniguchi I. Optical study of spatiotemporal inhibition evoked by two-tone sequences in the guinea pig auditory cortex. *J Comp Physiol [A].* 1997; 181: 677-684.
11. McCreery DB, Yuen TG, Agnew WF, Bullara LA. Stimulus parameters affecting tissue injury during microstimulation in the cochlear nucleus of the cat. *Hear Res.* 1994; 77: 105-115.
12. Paxinos G, Watson C. *The rat brain in stereotaxic coordinates*, 4th edn. t edn., editor. San Diego, CA: Academic Press; 1988. (t edn. editor).
13. Shore SE, Wiler JA, Anderson DJ. Evoked vertex and inferior colliculus responses to electrical stimulation of the cochlear nucleus. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1990; 99: 571-576.
14. Popelar J, Hartmann R, Syka J, Klinke R. Middle latency responses to acoustical and electrical stimulation of the cochlea in cats. *Hear Res.* 1995; 92: 63-77.
15. Rosahl SK, Mark G, Herzog M et al. Far-field responses to stimulation of the cochlear nucleus by microsurgically placed penetrating and surface electrodes in the cat. *J Neurosurg.* 2001; 95 : 845-852.
16. McCreery DB, Yuen TG, Agnew WF, Bullara LA. A characterization of the effects on neuronal excitability due to prolonged microstimulation with chronically implanted microelectrodes. *IEEE Trans Biomed Eng.* 1997; 44 : 931-939.
17. Honikawa J, Nasu M, Taniguchi I. Optical recording of responses to frequency-modulated sounds in the auditory cortex. *Neuroreport.* 1998; 9: 799-802.
18. Barth DS, Di S. Three-dimensional analysis of auditory-evoked potentials in rat neocortex. *J Neurophysiol.* 1990; 64: 1527-1536.
19. Yajima Y, Hayashi Y. Response properties and tonotopic organization in the dorsal cochlear nucleus in rats. *Exp Brain Res.* 1989; 75: 381-389.
20. Doucet JR, Ryugo DK. Projections from the ventral cochlear nucleus to the dorsal cochlear nucleus in rats. *J Comp Neurol.* 1997; 385 : 245-264.
21. Kileny PR, Kemink JL. Electrically evoked middle-latency auditory potentials in cochlear implant candidates. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1987; 113: 1072-1077.

Exploration du cortex auditif

22. Dorman MF, Loizou PC, Rainey D. Speech intelligibility as a function of the number of channels of stimulation for signal processors using sine-wave and noise-band outputs. *J Acoust Soc Am.* 1997; 102: 2403-2411.
23. Fishman KE, Shannon RV, Slattery WH. Speech recognition as a function of the number of electrodes used in the SPEAK cochlear implant speech processor. *J Speech Lang Hear Res.* 1997; 40: 1201-1215.
24. Shannon RV, Zeng FG, Kamath V, Wygonski J, Ekelid M. Speech recognition with primarily temporal cues. *Science* 1995; 270: 303-304.
25. Portillo F, Mobley P, Moore J, McCreery D. Feasibility of a central nervous system auditory prosthesis: penetrating microelectrode insertion force studies. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl.* 1995; 166: 31-33.
26. Terr LI, Edgerton BJ. Three-dimensional reconstruction of the cochlear nuclear complex in humans. *Arch Otolaryngol.* 1985; 111: 495-501.
27. Liu X, McPhee G, Seldon HL, Clark GM. Histological and physiological effects of the central auditory prosthesis: surface versus penetrating electrodes. *Hear Res.* 1997; 114: 264-274.
28. McCreery DB, Yuen TG, Agnew WF, Bullara LA. Stimulation with chronically implanted microelectrodes in the cochlear nucleus of the cat: histologic and physiologic effects. *Hear Res.* 1992; 62: 42-56.
29. Benabid AL, Koudsie A, Benazzouz A et al. Deep brain stimulation of the corpus luyysi (subthalamic nucleus) and other targets in Parkinson's disease. Extension to new indications such as dystonia and epilepsy. *J Neurol.* 2001; 248 Suppl 3: 37-47.
30. Rauschecker JP, Shannon RV. Sending sound to the brain. *Science* 2002; 295: 1025-1029.