

Université de Montréal

**IRM et santé auditive:**

***Un suivi de l'audition des participants au Projet Courtois NeuroMod***

Par

Eddy Fortier

Département de psychologie, Faculté des arts et des sciences

Mémoire présenté en vue de l'obtention du grade de Maîtrise ès sciences  
en Psychologie

Mars 2023

© Eddy Fortier, 2023

*Ce mémoire intitulé*

**IRM et santé auditive:**

***Un suivi de l'audition des participants au Projet Courtois NeuroMod***

Présenté par

**Eddy Fortier**

*A été évalué par un jury composé des personnes suivantes*

**Isabelle Peretz**

Présidente-rapporteuse

**Pierre-Louis Bellec**

Directeur de recherche

**Adrian Fuente**

Codirecteur de recherche

**Tony Leroux**

Membre du jury

## Résumé

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est l'une des techniques les plus utilisées en neurosciences. Malheureusement, elle implique une exposition à des niveaux de bruit importants. Cette exposition peut entraîner des effets temporaires ou permanents sur l'audition, surtout lorsqu'elle est prolongée ou répétée. Plusieurs inconnus subsistent au sujet des risques pour l'audition de sujets subissant des examens en IRM à répétition. L'objectif de ce projet était de suivre six participants de recherche subissant des examens IRM hebdomadaires et d'évaluer sur une base régulière l'évolution de leur audition. L'audition des participants a été testée périodiquement sur une période d'un an et demi. Des valeurs de référence ont été récoltées pour chacun des tests avant le début de ce projet. Des séances de tests auditifs ont ensuite été planifiées immédiatement avant et après un scan ainsi qu'à la suite d'un délai variant entre deux et sept jours après un scan. Un article scientifique présentant les résultats les plus importants de ce projet a été rédigé. Il comporte les résultats à deux des tests administrés aux participants: l'audiométrie par tons purs et les émissions otoacoustiques par produit de distorsion. Aucun effet de l'exposition au bruit du scanneur n'a été révélé par ces tests.

**Mots-clés:** Audiométrie, Émissions otoacoustiques, IRM, Mémoire par article, Protection de l'audition, Réflexe stapédien, Santé auditive, Santé et sécurité, Test auditif, Tympanométrie

## **Abstract**

Magnetic resonance imaging (MRI) is one of the most commonly used tools in neuroscience. However, it implies exposure to high noise levels. It is well known that exposure to noise can lead to temporary or permanent hearing damages, especially when the exposure is long or repeated. Little is known about the hearing risks of people undergoing several MRI examinations, especially in the context of prolonged longitudinal studies. The goal of this research project was to follow six research participants undergoing weekly MRI scan sessions and test the evolution of their auditory health on a regular basis. The participants' hearing was tested periodically, over a period of a year-and-a-half. First, baseline values were acquired for each of the hearing tests before the beginning of this research project. Hearing tests were then scheduled immediately before/after a scan and with a delay between two and seven days after a scan. A scientific publication was written outlining the main results regarding two of the administered tests: pure-tone audiometry and distortion product otoacoustic emissions. No consistent impacts of the scanner noise exposure were found for those two tests.

**Keywords:** Article dissertation, Audiometry, Auditory health, Auditory test, Health and safety, Hearing conservation, MRI, Otoacoustic emissions, Stapedial reflex, Tympanometry

## Table des matières

<b>Résumé</b>	<b>3</b>
<b>Abstract</b>	<b>4</b>
<b>Table des matières</b>	<b>5</b>
<b>Liste des tableaux</b>	<b>8</b>
<b>Liste des figures</b>	<b>9</b>
<b>Abréviations</b>	<b>11</b>
<b>Remerciements</b>	<b>12</b>
<b>Chapitre 1 – Introduction</b>	<b>13</b>
<b>1.1 Imagerie médicale et recherche en neurosciences cognitives</b>	<b>14</b>
1.1.1 Imagerie par résonance magnétique	14
1.1.2 Séquences d’acquisition en IRM et exposition sonore	17
1.1.3 Échantillons profonds et denses en neuroimagerie	18
<b>1.2 Exposition sonore et système auditif</b>	<b>20</b>
1.2.1 Exposition et dose	21
1.2.2 Les équipements de protection auditive	23
1.2.3 Différents types de perte auditive	26
1.2.4 Le voyage du signal sonore	27
1.2.5 Un système complexe requiert une évaluation complexe	30
1.2.6 Changements temporaires et changements permanents	31
<b>1.3 Protocole de suivi auditif lié aux risques des échantillonnages profond et dense</b>	<b>32</b>
<b>1.4 Objectifs de ce mémoire</b>	<b>32</b>
<b>Chapitre 2 – Article</b>	<b>34</b>
<b>2.1 Authors’ contribution</b>	<b>36</b>
<b>2.2 Article’s abstract</b>	<b>37</b>
<b>2.3 Introduction</b>	<b>38</b>
<b>2.4 Methods</b>	<b>40</b>
2.4.1 The Courtois NeuroMod Project	40
2.4.2 Participants	41
2.4.3 Protocol design	42
2.4.4 Hearing tests	42
2.4.4.1 <i>Outer and middle ear</i>	42
2.4.4.2 <i>Pure-tone audiometry</i>	43
2.4.4.3 <i>Otoacoustic emissions</i>	44
2.4.5 Experimental conditions	45

2.4.6 MRI Acquisition Sessions	45
2.4.6.1 Data acquisition sequences	46
2.4.6.2 Hearing protection	46
<b>2.5 Results</b>	<b>47</b>
2.5.1 Short-term observations	47
2.5.1.1 Pure-tone thresholds (short-term threshold shifts)	49
2.5.1.2 DPOAE amplitudes (short-term amplitude shifts)	50
2.5.2 Delayed observations	52
2.5.2.1 Pure-tone thresholds (long-term threshold shifts)	54
2.5.2.2 DPOAE amplitudes (long-term amplitude shifts)	56
<b>2.6 Discussion</b>	<b>57</b>
2.6.1 Overview of the results	57
2.6.2 Temporary changes in hearing outcomes	58
2.6.3 Permanent changes in hearing outcomes	61
2.6.4 Proposed hearing conservation protocol	64
2.6.5 Limitations	66
2.6.6 Implications and future work	67
<b>2.7 Conclusion</b>	<b>67</b>
<b>2.8 Acknowledgements</b>	<b>67</b>
<b>2.9 Conflict of interest</b>	<b>68</b>
<b>2.10 Supplementary material</b>	<b>69</b>
2.10.1 Sub-05's hearing impairment description	69
2.10.2 Figure 2.4	70
2.10.3 Figure 2.5	72
2.10.4 Figure 2.6	74
2.10.5 Figure 2.7	76
2.10.6 Table 2.5	78
<b>Chapitre 3 – Discussion générale</b>	<b>79</b>
<b>3.1 Retour sur les objectifs de recherche</b>	<b>80</b>
3.1.1 Le suivi audiolologique	80
3.1.1.1 Les tests	80
3.1.1.2 Développement d'un logiciel de traitement des données des tests	81
<b>3.2 Pistes pour le futur</b>	<b>84</b>
3.2.1 Prochaines étapes du projet	84
3.2.1.1 Évaluation de l'atténuation des combinaisons d'ÉPA	85
3.2.1.2 Classification de données cérébrales	87
3.2.1.3 Atténuation des vibrations	88

3.2.2 Implications et futur de la santé auditive en imagerie médicale	89
<b>3.3 Conclusion</b>	<b>90</b>
<b>Références</b>	<b>92</b>
<b>Annexes</b>	<b>117</b>
Annexe A – Tableau Supplémentaire 1	118
Annexe B – Méthodologies non mentionnées dans la section 2.4.4	119
<i>Test de perception de la parole dans le bruit</i>	119
<i>Émissions otoacoustiques</i>	119
Annexe C – Tableau Supplémentaire 2	121
Annexe D – Figure Supplémentaire 1	122
Annexe E – Figure Supplémentaire 2	123
Annexe F – Figure Supplémentaire 3	125
Annexe G – Figure Supplémentaire 4	127
Annexe H – Figure Supplémentaire 5	129
Annexe I – Figure Supplémentaire 6	131
Annexe J – Figure Supplémentaire 7	133
Annexe K – Figure Supplémentaire 8	135
Annexe L – Commentaire publié dans <i>Neurons, Behavior, Data analysis, and Theory</i>	137

## Liste des tableaux

<b>Tableau 1.1.</b> Niveaux sonores (en dB SPL) associés à différents environnements.	18
<b>Tableau 1.2.</b> Durées d'exposition quotidienne à ne pas dépasser selon le niveau sonore (en dBA).	22
<b>Table 2.1.</b> Detail of the contribution provided by each author of this article.	36
<b>Table 2.2.</b> Hearing test distribution in three experimental conditions.	45
<b>Table 2.3.</b> Time intervals between the baseline session and the delayed observations.	52
<b>Table 2.4.</b> Proposed hearing monitoring protocol test composition.	66
<b>Table 2.5.</b> Comparison between different pure-tone significant-threshold-shift criteria mentioned in Methods' Pure-tone audiometry section.	78
<b>Tableau 3.1.</b> Combinaisons d'équipements de protection auditive à évaluer.	85
<b>Tableau Supplémentaire 1.</b> Répartition complète des tests auditifs effectués en trois conditions expérimentales.	118
<b>Tableau Supplémentaire 2.</b> Description de la composition des stimuli utilisés durant le test de perception de la parole dans le bruit.	121



## Liste des figures

<b>Figure 1.1.</b> Différents types d'images produites à l'aide de l'IRM.	15
<b>Figure 1.2.</b> Schéma des principales composantes d'un appareil IRM.	16
<b>Figure 1.3.</b> Différents jeux de données selon leur nombre de sujets et leur nombre d'heures d'acquisition en IRM fonctionnelle par sujet.	19
<b>Figure 1.4.</b> Différents types d'équipements de protection auditive disponibles sur le marché.	23
<b>Figure 1.5.</b> Exemples de contextes d'utilisation d'équipements de protection auditive.	25
<b>Figure 1.6.</b> Vue schématique du système auditif périphérique.	28
<b>Figure 1.7.</b> Les cellules ciliées internes et externes au sein de l'organe de Corti.	29
<b>Figure 2.1.</b> The pre-scan/post-scan test conditions.	48
<b>Figure 2.2.</b> The delayed test condition.	53
<b>Figure 2.3.</b> Sub-05's baseline audiogram.	69
<b>Figure 2.4.</b> Pure-tone audiometric threshold differences (in dB HL), post-scan minus pre-scan, as a function of the pure-tone frequency.	70
<b>Figure 2.5.</b> DPOAE differences (in dB SPL), post-scan minus pre-scan, as a function of the F2 frequency.	72
<b>Figure 2.6.</b> Pure-tone audiometric threshold differences (in dB HL), delayed observation minus baseline, as a function of the pure-tone frequency.	74
<b>Figure 2.7.</b> DPOAE differences (in dB SPL), delayed observation minus baseline, as a function of the F2 frequency.	76
<b>Figure 3.1.</b> Menu principal du logiciel AuditoryData_pipeline.	84
<b>Figure Supplémentaire 1.</b> Différences de seuil (en dB SNR) de compréhension de la parole dans le bruit (50 % de réponses correctes), post-scan moins présacan, en fonction de la condition testée.	122
<b>Figure Supplémentaire 2.</b> Différences de seuil (en dB SNR) de compréhension de la parole dans le bruit (50 % de réponses correctes), séance retardée moins séance de référence no. 2, en fonction de la condition testée.	123

<b>Figure Supplémentaire 3.</b> Différences des amplitudes TEOAE (en dB SPL), post-scan moins présacan, en fonction de la bande de fréquences.	125
<b>Figure Supplémentaire 4.</b> Différences des amplitudes TEOAE (en dB SPL), séance retardée moins séance de référence no. 2, en fonction de la bande de fréquences.	127
<b>Figure Supplémentaire 5.</b> Différences d'amplitude de la fonction de croissance DPOAE (en dB SPL), post-scan moins présacan, en fonction de l'intensité de présentation de la fréquence F2 (pour F2 = 2 kHz).	129
<b>Figure Supplémentaire 6.</b> Différences d'amplitude de la fonction de croissance DPOAE (en dB SPL), post-scan moins présacan, en fonction de l'intensité de présentation de la fréquence F2 (pour F2 = 4 kHz).	131
<b>Figure Supplémentaire 7.</b> Différences d'amplitude de la fonction de croissance DPOAE (en dB SPL), post-scan moins présacan, en fonction de l'intensité de présentation de la fréquence F2 (pour F2 = 6 kHz).	133
<b>Figure Supplémentaire 8.</b> Différences d'amplitude de la fonction de croissance DPOAE (en dB SPL), séance retardée moins séance de référence no. 2, en fonction de l'intensité de présentation de la fréquence F2 (pour F2 = 4 kHz).	135

## Abréviations

**BIDS:** Structure de données en imagerie cérébrale (*Brain imaging data structure*)

**CCE:** Cellules ciliées externes

**CCI:** Cellules ciliées internes

**CRIUGM:** Centre de recherche de l'Institut universitaire de gériatrie de Montréal

**dBA:** Décibels pondérés-A (*A-weighted decibels*)

**dB HL:** Décibels *hearing level*

**dB SNR:** Décibels *signal-to-noise ratio*

**dB SPL:** Décibels *sound pressure level*

**DPOAE:** Émissions otoacoustiques par produit de distorsion (*distortion product otoacoustic emissions*)

**ÉPA:** Équipements de protection auditive

**IRM/MRI:** Imagerie par résonance magnétique (*magnetic resonance imaging*)

**NIHL:** Perte auditive due au bruit (*noise-induced hearing loss*)

**NIOSH:** *National Institute for Occupational Safety and Health* (États-Unis)

**NRN:** Cote d'atténuation du bruit spécifié par le fabricant d'un équipement de protection auditive (*Noise reduction rating*)

**OAE:** Émissions otoacoustiques (*otoacoustic emissions*)

**PTA:** Audiométrie par tons purs (*pure-tone audiometry*)

**SD:** Écart-type (*standard deviation*)

**TEOAE:** Émissions otoacoustiques évoquées par stimuli transitoires (*transient-evoked otoacoustic emissions*)

**TTS:** Variation de seuil auditif temporaire (*temporary threshold shift*)

**UNF:** Unité de neuroimagerie fonctionnelle (CRIUGM)

## Remerciements

Tout d'abord, je tiens à remercier mon directeur de recherche, *Pierre Bellec*, ainsi que mon codirecteur de recherche, *Adrian Fuente*, deux personnes sans qui ce mémoire (et tout le travail qu'il représente) n'aurait jamais pu être autre chose qu'un rêve bien lointain, inaccessible. Ils ont bien voulu m'accueillir dans leur équipe alors qu'ils ne me connaissaient que très peu afin de travailler sur un projet ambitieux, inhabituel et pas toujours situé dans leur zone de confort respective. Merci pour votre confiance, votre guidance et votre aide.

Je tiens aussi à remercier les membres du laboratoire SIMEXP, et plus particulièrement ceux de l'équipe travaillant sur le Projet Courtois NeuroMod, qui m'ont donné un (ou plusieurs...) coup de main à un moment ou à un autre de ce projet de recherche. Que l'on parle du personnel du laboratoire (*Julie A. Boyle, André Cyr, Émilie Dessureault, Basile Pinsard*) ou de mes collègues aux études supérieures et postdoctorales (*Valentina Borghesani, Antoine Debor, Yann Harel, Anirudha Kemptur, Désirée Lussier, François Nadeau, François Paugam, Andréanne Proulx, Hao-Ting Wang*), votre aide, petite ou grande, a toujours été grandement appréciée. Le climat d'entraide et de camaraderie qui règne au sein du laboratoire a sans aucun doute été une source de motivation et a joué un rôle majeur dans l'aboutissement de ce projet (et de ce mémoire). J'en profite aussi pour remercier un collaborateur qui, bien qu'il ne fasse pas officiellement partie du laboratoire, a su nous fournir un regard neuf/extérieur sur le projet sur une base régulière: *Peer Herholz*.

Il est aussi important de mentionner ici l'apport financier de la *Fondation Courtois* permettant la mise en œuvre du Projet Courtois NeuroMod et le soutien des étudiants-chercheurs qui y sont impliqués.

Et finalement, je tiens à remercier mes parents, *Marc* et *Isabelle*, qui, bien qu'ils ne comprennent pas toujours les projets sur lesquels je travaille, m'ont toujours soutenu dans tout ce que j'entreprends.

# Chapitre 1 – Introduction

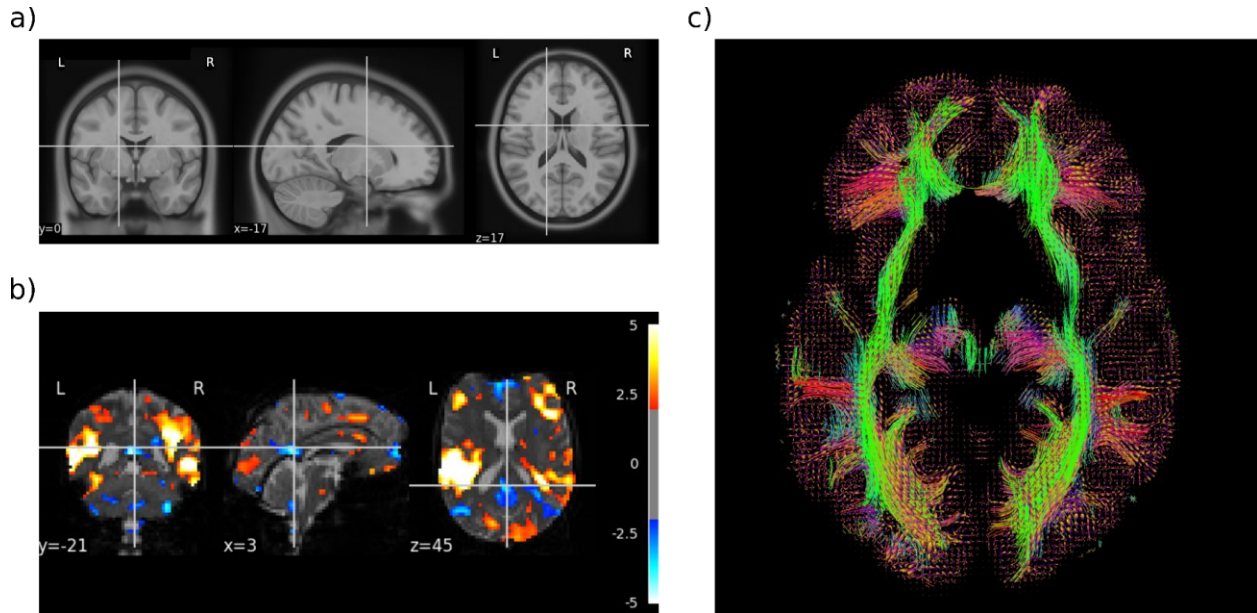
## **1.1 Imagerie médicale et recherche en neurosciences cognitives**

La recherche contemporaine en neurosciences dépend d'une multiplicité de sources d'informations. Ces informations peuvent provenir de modèles animaux ou de participants humains, dans des contextes d'étude *in vivo* ou *post-mortem*. Certaines techniques d'investigation peuvent être invasives, nécessitant des opérations afin d'implanter des capteurs et/ou des émetteurs ou d'effectuer des observations directement à l'intérieur de l'organisme étudié. D'autres techniques, dites « non invasives », permettent de parvenir à des observations expérimentales sans avoir à utiliser de scalpel. On peut retrouver dans cette grande famille d'observations des techniques qui peuvent être très différentes les unes des autres (questionnaires psychométriques, tests demandant une réponse comportementale, mesures électrophysiologiques, procédures et substances affectant le fonctionnement du système nerveux, etc.). L'imagerie médicale est l'une des sous-familles d'observations permettant d'ouvrir une fenêtre sur les mystères du cerveau. Ce groupe contient un nombre de techniques reposant sur différents phénomènes, dont les rayons X (tomodensitométrie, aussi connue sous les noms *CT scan* et *CAT scan*), la radioactivité (tomographie par émission de positrons, aussi connue sous l'acronyme TEP) et les propriétés magnétiques (imagerie par résonance magnétique, aussi connue sous l'acronyme IRM).

### **1.1.1 Imagerie par résonance magnétique**

L'imagerie par résonance magnétique est un outil puissant. Il est utilisé autant par les cliniciens en milieu hospitalier que par la communauté de recherche, bien que ce ne soit pas toujours avec les mêmes objectifs. Que ce but soit de jeter un coup d'œil à l'ampleur des dégâts causés par un accident vasculaire cérébral (AVC; Imura et al., 2022; Liu et al., 1992), de tenter de modéliser des faisceaux de matière blanche (Doran & Bydder, 1990; Koch et al., 2022; Thomsen et al., 1987) ou d'observer l'évolution de la consommation en oxygène d'une région du cerveau durant une tâche (Kwong et al., 1992; May et al., 2022; Ogawa et al., 1992), cet outil polyvalent est largement utilisé, et ce, au sein d'une variété de communautés de recherche différentes. La Figure 1.1 présente différents types d'images du cerveau qu'il est possible d'obtenir grâce à l'IRM. Le fonctionnement de l'IRM est basé sur l'utilisation d'un énorme électroaimant capable de générer

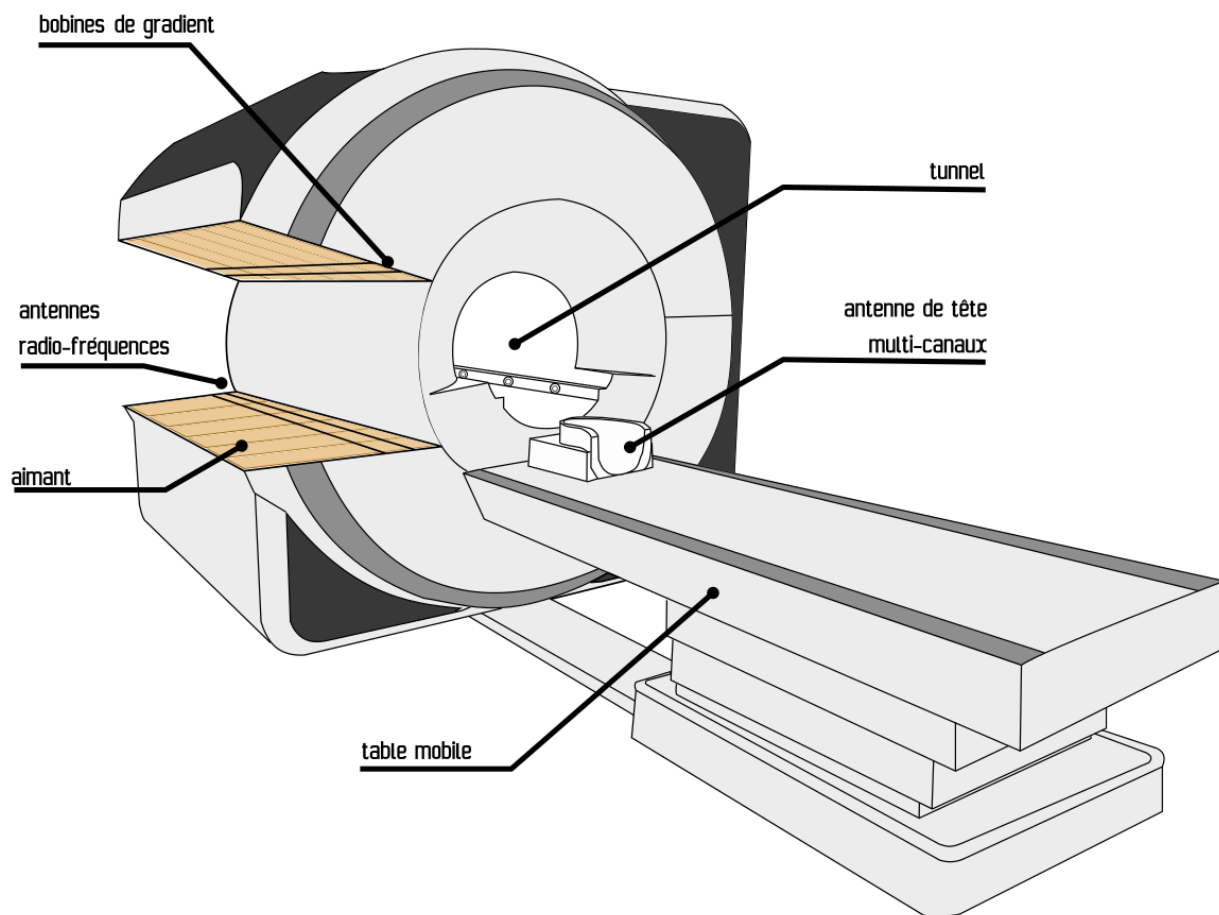
un champ magnétique local des dizaines de milliers de fois supérieur à celui généré par la Terre et mesuré à sa surface.



**Figure 1.1. Différents types d'images produites à l'aide de l'IRM.** a) présente des images structurales pondérées en T1, b) présente des cartes d'activation acquises en IRM fonctionnelle durant une tâche auditive et c) présente une reconstruction de fibres de matière blanche suite à une acquisition en IRM de diffusion. Les images originales ont été créées par du code en langage Python et sont tirées du site Internet du cours PSY 3018 – *Méthodes en neurosciences cognitives 2* ([psy3018.github.io](https://psy3018.github.io)) du département de psychologie de l'Université de Montréal. L'image a) (Bellec et al., 2021) est générée avec la librairie Nilearn (Thual et al., 2022) à partir du jeu de données public template MNI152 2009 (Fonov et al., 2011; image sous licence CC BY 4.0). L'image b) (Lespinasse & Bellec, 2021) est adaptée à partir d'un tutoriel de la librairie Nilearn (Thual et al., 2022; image sous licence CC BY). L'image c) (Picard & Bellec, 2021b) est adaptée à partir d'un tutoriel de la librairie Dipy (Garyfallidis et al., 2014; image sous licence CC BY 4.0)

Mais l'obtention de ce champ magnétique principal (aussi appelé champ  $B_0$ ) par l'activation de l'appareil n'est pas suffisante à elle seule pour produire des images exploitables par les cliniciens et chercheurs utilisant ce type de technologie. Il est nécessaire que des experts en physique électromagnétique développent des séquences d'acquisition basées sur les propriétés

magnétiques des atomes afin d'optimiser les paramètres et ainsi obtenir les images recherchées. Chaque séquence possède donc des propriétés qui lui sont spécifiques. Lors de l'activation de la séquence d'acquisition, les antennes radiofréquences et les bobines de gradient du scanner IRM vont s'activer et produire un cycle extrêmement rapide d'alternance entre des phases d'excitation et des phases de relaxation des moments magnétiques de certains atomes présents dans le champ magnétique de l'appareil, ainsi que de brèves modifications localisées du champ  $B_0$ . La Figure 1.2 présente un schéma des différentes composantes d'un appareil IRM.



**Figure 1.2. Schéma des principales composantes d'un appareil IRM.** Cette image a été générée par le professeur Pierre Bellec (Picard & Bellec, 2021a) et est tirée du site Internet du cours PSY 3018 – *Méthodes en neurosciences cognitives 2* ([psy3018.github.io](https://psy3018.github.io); image sous licence CC BY).



### 1.1.2 Séquences d'acquisition en IRM et exposition sonore

Tout comme pour d'autres types d'avancées technologiques, l'évolution de l'IRM ne s'est pas arrêtée lorsque celle-ci a été introduite dans le monde médical. En effet, de nouveaux et plus puissants appareils sont périodiquement rendus disponibles par les fabricants. Avec ces nouveaux scanners viennent aussi de nouvelles séquences d'acquisition permettant d'exploiter les capacités de ceux-ci. Malheureusement, même si le scanner est un appareil silencieux lorsqu'en état de veille, l'activation d'une séquence d'acquisition est une source majeure de bruit et de vibration qu'il est difficile de retirer de l'équation. Chaque type d'image (structurale (pondérée en T1, pondérée en T2, etc.), fonctionnelle, de diffusion, etc.) qu'il est possible de générer à l'aide d'un appareil d'IRM ayant ses propres besoins techniques, un nombre important de séquences a été développé. Celles-ci sont par la suite modifiées et optimisées à travers les années. Chacune d'entre elles est caractérisée par ses propres paramètres spécifiques et ses propriétés électromagnétiques, mais comme le choix de certains paramètres joue un rôle majeur sur le bruit qu'elle produit (Ulmer et al., 1998; McJury & Shellock, 2000), le niveau de risque lié à l'exposition au bruit est aussi variable d'une séquence à l'autre. Dans leur étude portant sur les effets de l'exposition au bruit de l'IRM sur le système auditif, Radomskij et al. (2002) ont mesuré les niveaux de bruit associés à une série de séquences d'acquisition. L'une d'entre elles a atteint un niveau maximal (« peak ») de 131 dB SPL (décibels *Sound Pressure Level*; Radomskij et al., 2002). Des niveaux de bruit de cette ampleur sont presque comparables à ceux des moteurs d'un avion de ligne au moment du décollage (NIOSH, 2017) et deviennent rapidement un risque pour la santé auditive des gens qui y sont exposés. C'est pourquoi l'utilisation d'équipements de protection auditive (ÉPA) est fortement recommandée lorsqu'en présence d'un scanner IRM actif (Centre for Radiation, Chemical and Environmental Hazards, 2008), surtout lorsque la séance d'acquisition inclut des tâches auditives. En effet, il est bien évident que si l'objectif d'une expérimentation est de présenter des stimuli auditifs, mais que ceux-ci sont masqués, ou du moins pollués, par le bruit de l'IRM, la validité et/ou la fiabilité des résultats pourraient ne pas être satisfaisantes et nécessiter l'application de corrections (Bandettini et al., 1998; Inouye et al., 2014; Scarff et al., 2004). À titre de comparaison, le Tableau 1.1 présente les niveaux sonores approximatifs (en dB SPL) associés à différents environnements et sources sonores.

**Tableau 1.1**

*Niveaux sonores (en dB SPL) associés à différents environnements. Ce tableau est adapté depuis l'encyclopédie en ligne Britannica (Berg, 2022).*

<b>Niveau sonore (dB SPL)</b>	<b>Exemples d'environnements/de sources sonores</b>
0	Seuil de perception auditive (intensité perceptible minimale)
10	Chambre anéchoïque/insonorisée
20	Studio d'enregistrement
30	Salle de lecture silencieuse, Chambre à coucher
40	Pièce calme d'une maison
50	Bureau privé
60	Conversation normale, Bureau
70	Bruit urbain normal
80	Intérieur d'une automobile
90	Intérieur d'un camion ou d'un autobus
100	Scie électrique
110	Musique orchestrale forte
120	Concert rock amplifié, Proximité d'un réacteur d'avion
130	Tir d'artillerie à proximité (seuil auditif de la douleur)

### **1.1.3 Échantillons profonds et denses en neuroimagerie**

En plus des avancées effectuées directement sur le fonctionnement de l'IRM, la méthodologie de recherche présente elle aussi certaines évolutions. Traditionnellement, la façon privilégiée pour obtenir des résultats ayant une bonne puissance statistique est de recruter des échantillons de participants d'une certaine taille en fonction de paramètres statistiques (Button et al., 2013; Charan & Biswas, 2013). Comme l'acquisition de données en IRM est associée à d'importants coûts financiers pour les équipes de recherche, celles-ci font généralement le compromis de

limiter la quantité de données récoltée avec chaque participant afin de pouvoir conserver leur taille d'échantillon. La Figure 1.3 présente différents exemples de jeux de données ayant des nombres de participants et des nombres d'heures d'acquisition en IRM fonctionnelle par participant variables.

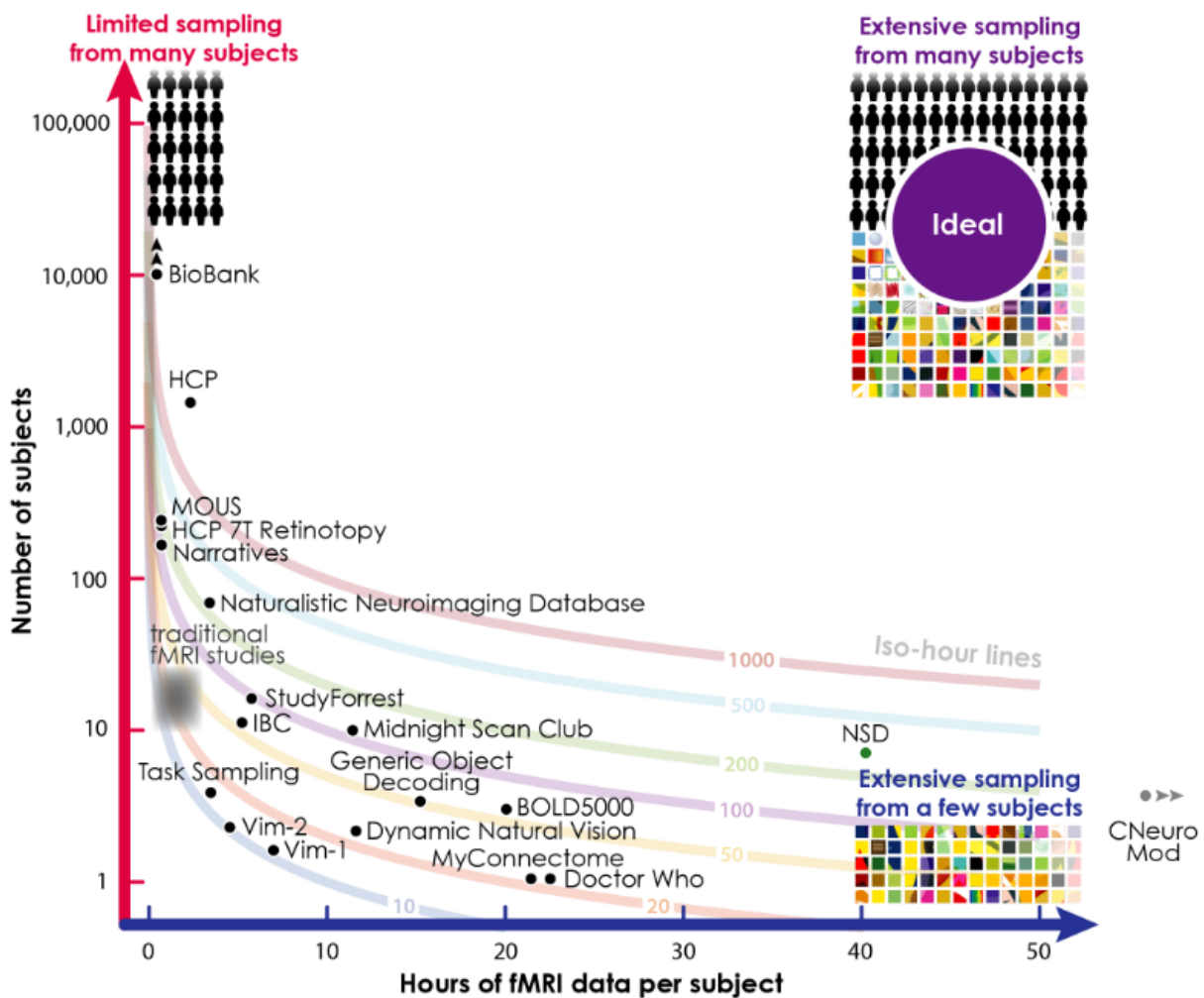


Figure 1.3. Différents jeux de données positionnés selon leur nombre de sujets et leur nombre d'heures d'acquisition en IRM fonctionnelle par sujet. Cette figure (Naselaris et al., 2021) est tirée du manuscrit *Extensive sampling for complete models of individual brains* déposé dans le dépôt d'accès public de la National Science Foundation (NSF Public Access Repository).

On retrouve dans cette famille des échantillons comme ceux de UK Biobank (500 000 participants, dont 100 000 étant passés par l'IRM; Sudlow et al., 2015) ou du Human Connectome Project (cible de 1 200 participants; Toga et al., 2012; Van Essen et al., 2013). Mais plus récemment, certains groupes ont choisi d'adopter une approche différente basée sur une acquisition de données beaucoup plus importante au niveau de chaque participant (Desmond & Glover, 2002; Pinho et al., 2020), nécessitant parfois la répartition de l'acquisition sur plusieurs séances différentes. Ce type d'approche permet la construction de modèles plus élaborés du cerveau à une échelle individuelle, ainsi que de mieux caractériser l'évolution des variations de l'activité fonctionnelle se produisant au sein d'un même sujet (Naselaris et al., 2021). Deux types d'échantillonnage peuvent être utilisés par les chercheurs en neurosciences pour parvenir à ce genre de modèle: le *deep sampling* et le *dense sampling*. À l'heure actuelle, lorsque les chercheurs font le choix d'augmenter la quantité de données récoltée par participant, leur budget leur imposera généralement d'importantes réductions au niveau du nombre de participants. C'est ce type d'échantillon contenant un nombre limité de participants testés dans un plus grand nombre de domaines que l'on appelle le *deep sampling* (Herholz et al., 2023; voir l'Annexe L). Comme le nom l'indique, les chercheurs vont aller plus en profondeur dans la récolte de données chez chacun des sujets. On retrouve dans cette famille le Natural Scenes Dataset (8 participants ayant suivi entre 35 et 43 séances d'acquisition en IRM chacun; Allen et al., 2022) et le Projet Courtois NeuroMod (6 sujets et un objectif d'environ 500 heures de données récoltées par sujets sur une période d'environ cinq ans; Bellec & Boyle, 2019; Boyle et al., 2020). Dans un monde idéal, les limitations budgétaires ne forceraient pas les chercheurs à choisir entre un gros échantillon ou une quantité importante de données par sujet. Le *dense sampling* (Herholz et al., 2023) est le type d'échantillon qui combine les tailles d'échantillons traditionnelles et la récolte en profondeur du *deep sampling*. Selon Naselaris et al. (2021), ce type d'échantillon serait idéal afin de faire progresser notre compréhension du cerveau.

## **1.2 Exposition sonore et système auditif**

Dans les collectes de données de neuroimagerie utilisant des méthodes d'échantillonnage de types *deep sampling* et *dense sampling*, la quantité de temps passé par les participants de

recherche dans un centre d'imagerie augmente de façon très importante. Il devient alors important de non seulement se préoccuper de l'impact du bruit sur la qualité des données récoltées, mais aussi de songer au fait que l'exposition au bruit du scanner risque d'avoir des conséquences sur la santé des sujets scannés. En effet, l'exposition à certains niveaux de bruit peut engendrer des dommages temporaires, ou même permanents, au système auditif périphérique. Lorsque combinés, des expositions prolongées ainsi que des niveaux plus importants de bruit vont augmenter encore plus le risque de laisser des dommages. Et avec l'intérêt grandissant des équipes de recherche pour les projets utilisant le deep sampling, l'exposition au bruit subie par les participants pourrait bien devenir une préoccupation que les chercheurs devront considérer sérieusement: est-ce que l'exposition répétée au bruit de l'IRM inhérente au contexte des études longitudinales est dommageable pour l'audition des participants? Russ Poldrack, un chercheur en neurosciences et professeur à l'université Stanford, a mentionné sur son site Internet que lorsqu'il a commencé à récolter des données en IRM sur lui-même de façon intensive, il a remarqué des changements au niveau de son audition et a dû légèrement alléger son protocole d'acquisition (Poldrack, 2013). De plus, il a dû inclure des tests auditifs périodiques au sein de son protocole afin de s'assurer de ne pas causer de dommage à son audition.

### **1.2.1 Exposition et dose**

L'exposition à des niveaux élevés de bruit peut être associée à des changements temporaires ou permanents au niveau du système auditif. C'est entre autres le cas de l'exposition au bruit émis lors de l'activation des séquences d'acquisition en IRM, même lorsque des ÉPA sont utilisés (Jin et al., 2018). Même si l'étude des impacts de l'exposition au bruit a surtout été concentrée au niveau de l'exposition en milieu de travail (Bongers et al., 2017; Mirza et al., 2018), les chercheurs sont de plus en plus sensibilisés à la possibilité que le bruit produit par les équipements expérimentaux ait un impact sur l'audition des participants (Tringali et al., 2013). Selon les recommandations produites par le National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH, 1998), une branche du ministère fédéral de la Santé et des Services sociaux des États-Unis, la limite quotidienne d'exposition au bruit devrait être équivalente à la moyenne pondérée sur une

période de huit heures de 85 dBA (décibels pondérés-A). Cette durée d'exposition serait donc la dose maximale à ne pas dépasser pour une exposition à ce niveau d'intensité sonore. Cette recommandation pourrait aussi être décrite ainsi: un individu exposé pendant huit heures à un niveau de bruit constant à 85 dBA aurait reçu la dose maximale d'exposition quotidienne n'entraînant pas de dommages au système auditif. Le Tableau 1.2 présente différentes durées maximales d'exposition en fonction du niveau sonore (en dBA).

**Tableau 1.2**

*Durées d'exposition quotidienne à ne pas dépasser selon le niveau sonore (en dBA). Ce tableau est adapté à partir du Criteria for a Recommended Standard: Occupational Noise Exposure (Revised Criteria 1998) (NIOSH, 1998).*

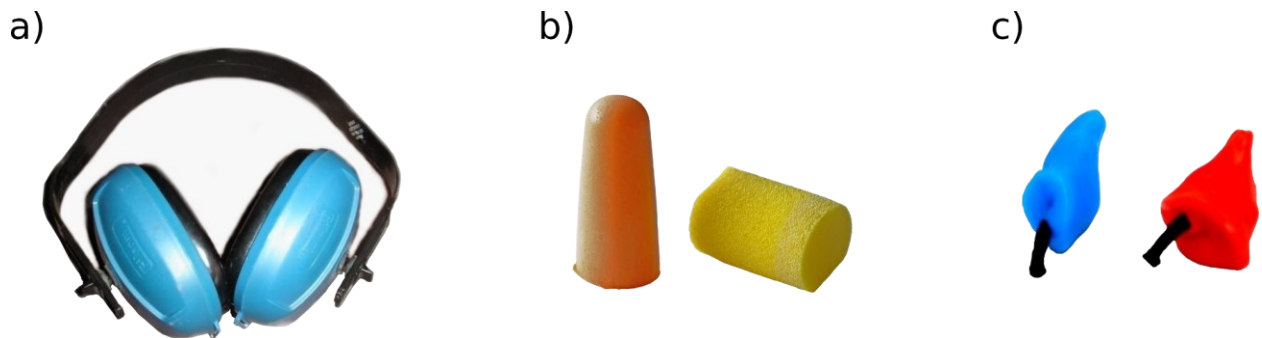
Niveau sonore (dBA)	Durée d'exposition		
	Heures	Minutes	Secondes
85	8	–	–
90	2	31	–
95	–	47	37
100	–	15	–
105	–	4	43
110	–	1	29
115	–	–	28
120	–	–	9
125	–	–	3
130 et +	–	–	< 1

De plus, l'exposition à des niveaux de bruit supérieurs à 85 dBA s'accompagne de doses maximales plus courtes. Ainsi, la dose sécuritaire maximale pour un environnement ayant un niveau sonore ambiant de 100 dBA serait de quinze minutes (NIOSH, 1998). L'exposition au bruit

étant cumulative, des formules ont aussi été développées afin de permettre la quantification de doses liées à des expositions de durées variées chez des travailleurs évoluant dans des environnements où le niveau de bruit ambiant peut être variable durant la journée. En utilisant ces formules, il est possible de déterminer qu'une exposition à un bruit ambiant d'une intensité de 100 dBA pour une durée de huit heures représenterait 1000 % de la dose maximale quotidienne recommandée (NIOSH, 1998).

### 1.2.2 Les équipements de protection auditive

Comme plusieurs situations peuvent amener un individu à devoir excéder les niveaux d'exposition maximale quotidienne, des ÉPA ont été développés. Plusieurs types d'ÉPA sont actuellement disponibles sur le marché (voir la Figure 1.4). Les plus communs sont probablement les protecteurs circumauraux (les « coquilles de construction ») ainsi que les bouchons jetables en mousse de polyuréthane. Leur fonction principale est d'agir comme une barrière entre le milieu externe et l'oreille moyenne.



**Figure 1.4. Différents types d'équipements de protection auditive disponibles sur le marché.** a) des protecteurs circumauraux (les « coquilles de construction »), b) différents types de bouchons intra-auriculaires jetables en mousse et c) des bouchons moulés sur mesure dans un matériau à base de silicone. Les images sont adaptées depuis le site [commons.wikimedia.org](https://commons.wikimedia.org) (protecteurs circumauraux (Hic et nunc, 2013): image originalement publiée par Geschw dans un article en allemand de l'encyclopédie en ligne Wikipédia et modifiée par Hic et nunc, l'image est disponible sous licence CC BY-SA 3.0; bouchons en mousse (Eugster, 2010): image publiée sous licence GFDL

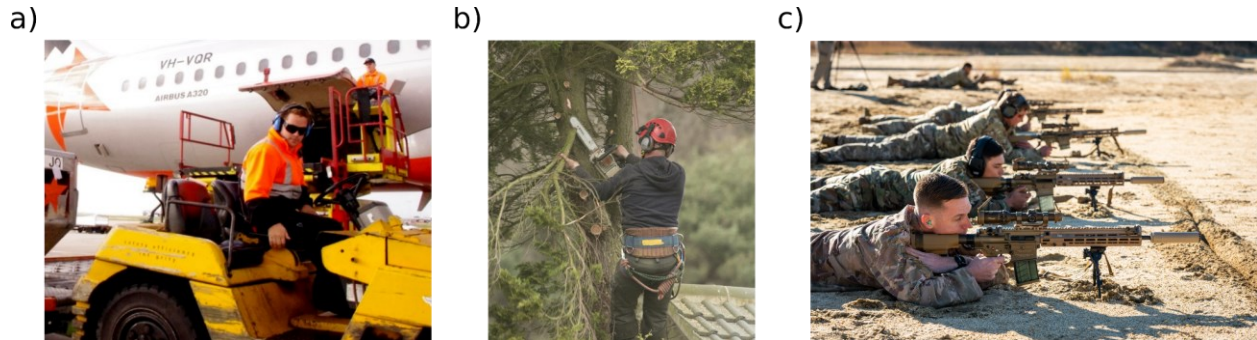
1.2 par Simon A. Eugster et disponible sous licence CC BY-SA 3.0; bouchons sur mesure (Bateson, 2009): image sous licence CC BY-SA 3.0).

Lorsque bien utilisée, cette barrière vient atténuer le niveau de pression sonore qui atteint la membrane tympanique et limiter les risques de dommage au niveau de l'audition. Cette atténuation peut être spécifique à certaines bandes de fréquences ou être généralisée à l'ensemble du spectre audible, selon les besoins. Afin de s'y retrouver, les ÉPA sont conçus, testés et homologués en laboratoire par les manufacturiers et un indicateur du niveau d'atténuation leur est attribué. En général, l'indicateur utilisé est la cote d'atténuation du bruit. Celle-ci est surtout connue sous l'acronyme NRR (*noise reduction rating*). Malheureusement, puisque les ÉPA peuvent être utilisés dans un large éventail de contextes (employés d'aéroport, travailleurs de la construction, machinistes, militaires, participants à un protocole en IRM, artificiers/dynamiteurs, etc.; voir Figure 1.5) et en présence d'une multiplicité de types de source sonore, les tests utilisés par le manufacturier dans le processus d'homologation ne peuvent être spécifiques à un type d'utilisation en particulier. Le niveau de protection fourni par les ÉPA dans une situation spécifique peut donc être différent de ce qui est annoncé par le manufacturier (Canetto, 2009).

Un autre facteur à prendre en compte est celui de l'utilisateur des ÉPA. En effet, si celui-ci ne suit pas adéquatement les consignes d'utilisation de ces équipements, leur efficacité peut varier drastiquement (Hayes et al., 2022; Murphy, 2008). Afin de limiter les risques d'utilisation inadéquate des ÉPA, on recommande souvent l'implémentation de formations sur l'utilisation des ÉPA et de tests d'étanchéité chez les populations utilisant ces équipements (Hayes et al., 2022). D'autres chercheurs soutiennent le développement et la promotion d'appareils permettant d'inspecter le placement de bouchons en mousse de polyuréthane (Kozlowski et al., 2022). Dans certains milieux où l'exposition au bruit est omniprésente, une autre option est envisagée: les bouchons moulés sur mesure. Ce type d'ÉPA permet d'obtenir une stabilité dans la qualité du placement d'une utilisation à l'autre. Généralement fabriqués dans un matériau à base de silicone, ils sont lavables et réutilisables, limitant de ce fait les déchets associés aux



bouchons à usage unique. Ils sont produits à partir d'empreintes des conduits auditifs de l'utilisateur.



**Figure 1.5. Exemples de contextes d'utilisation d'équipements de protection auditive.** a) travailleurs aéroportuaires en présence de moteurs d'avion, b) émondeur travaillant avec des outils bruyants et c) militaires sur un champ de tir. Les images sont adaptées depuis les sites commons.wikimedia.org (travailleurs aéroportuaires (Jetstar Airways, 2012): image sous licence CC BY-SA 2.0; militaires (Schwenk, 2021): image distribuée dans le domaine public par le gouvernement fédéral des États-Unis) et flickr.com (émondeur (Carlyle, 2017): image sous licence CC BY-NC-SA 2.0). La présence d'éléments visuels liés au ministère de la Défense des États-Unis n'implique ou ne constitue en aucun cas une approbation du contenu du présent mémoire par ce ministère.

Afin d'obtenir des empreintes de qualité, un ou une audioprothésiste est généralement impliqué(e) dans cette étape du processus. Traditionnellement, cette option a été exploitée principalement par les musiciens professionnels issus des milieux classique, jazz et populaire, ainsi que par certaines industries lourdes. Dans le cas des musiciens, les bouchons sont conçus de façon à limiter le niveau sonore le plus uniformément possible à travers le spectre audible afin de ne pas trop affecter la qualité de leur perception de la musique, alors que du côté industriel, on cible généralement les bandes de fréquences concernées par la machinerie. Lorsque le contenu fréquentiel ciblé le rend possible, on peut aussi tenter de limiter l'atténuation dans les bandes de fréquences utiles pour la communication verbale. Plus récemment, d'autres domaines d'activité ont commencé à voir le potentiel de ce genre d'ÉPA et à s'intéresser à son utilisation

dans leur contexte spécifique. C'est le cas par exemple de chercheurs travaillant avec des pilotes de chasse des forces de défense finlandaises (Lahtinen & Leino, 2015). Au cours de cette étude, les pilotes ont rapporté avoir une meilleure compréhension des communications en vol avec les embouts moulés sur mesure qu'avec les embouts standards (Lahtinen & Leino, 2015). Par contre, ils ont aussi mentionné des problèmes d'ordre technique ainsi que de l'inconfort en lien avec leur utilisation (Lahtinen & Leino, 2015). Le choix des bouchons moulés sur mesure vient donc aussi avec son lot d'avantages et d'inconvénients. L'un de ces inconvénients est le coût à l'achat beaucoup plus élevé de ce type d'ÉPA. En effet, comme mentionné précédemment, leur production implique du personnel plus spécialisé et ne permet pas les économies rendues disponibles aux manufacturiers par la production de masse. Le coût, mais aussi d'autres contraintes (techniques, logistiques, physiques, etc.) peuvent donc avoir un poids important lorsque vient le temps de choisir l'ÉPA approprié. Mais peu importe le type d'ÉPA choisi, l'objectif de celui-ci reste le même: minimiser les impacts de l'exposition au bruit sur le système auditif.

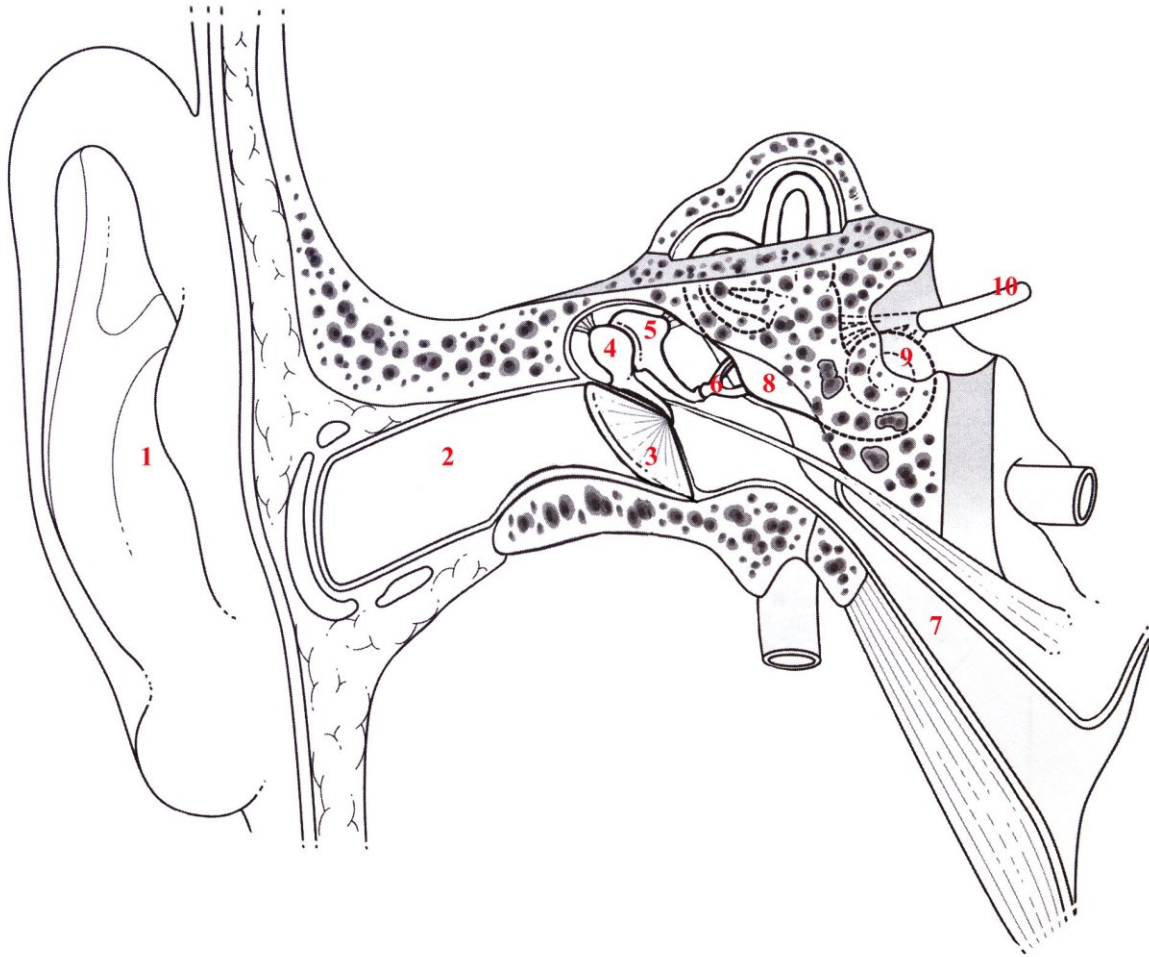
### **1.2.3 Différents types de perte auditive**

Les impacts de l'exposition au bruit sur le système auditif périphérique sont principalement situés au niveau de la cochlée. C'est dans cette cavité de l'os temporal que l'on retrouve entre autres, implantées dans la membrane basilaire, les cellules ciliées internes et externes (Basner et al., 2014). Ces cellules ne sont pas les seules victimes possibles du bruit, le tympan peut aussi être endommagé par des déflagrations intenses et soudaines (Paik et al., 2022), mais leur déclin est une caractéristique liée à une perte auditive sensorineurale (Hopkins, 2015). La perte auditive sensorineurale est la perte auditive la plus commune (Davis, 1995; Plack, 2018) et survient lorsque des structures de la cochlée ou la portion auditive du nerf vestibulocochléaire (nerf crânien VIII) sont endommagées. Il est possible de distinguer plusieurs mécanismes entraînant ce type de perte auditive: des causes héréditaires (Petrova et al., 2021), des contacts avec des substances ototoxiques (médicaments, produits chimiques, etc.; Lanvers-Kaminsky et al., 2017; Watts, 2019), l'hypoxie (Sonbay Yilmaz et al., 2019), le vieillissement (Peixoto Pinheiro et al., 2021), certaines maladies (Young, 2020), etc. Lorsque des dommages aux cellules ciliées de la cochlée sont causés par l'exposition au bruit, on parle plus spécifiquement de perte auditive due

au bruit (*noise-induced hearing loss*: NIHL; Kujawa & Liberman, 2015). Parmi les sous-types de perte auditive sensorineurale, la perte auditive due au bruit est la plus fréquente (Kurabi et al., 2017; Liberman & Kujawa, 2017; Rabinowitz, 2012).

#### **1.2.4 Le voyage du signal sonore**

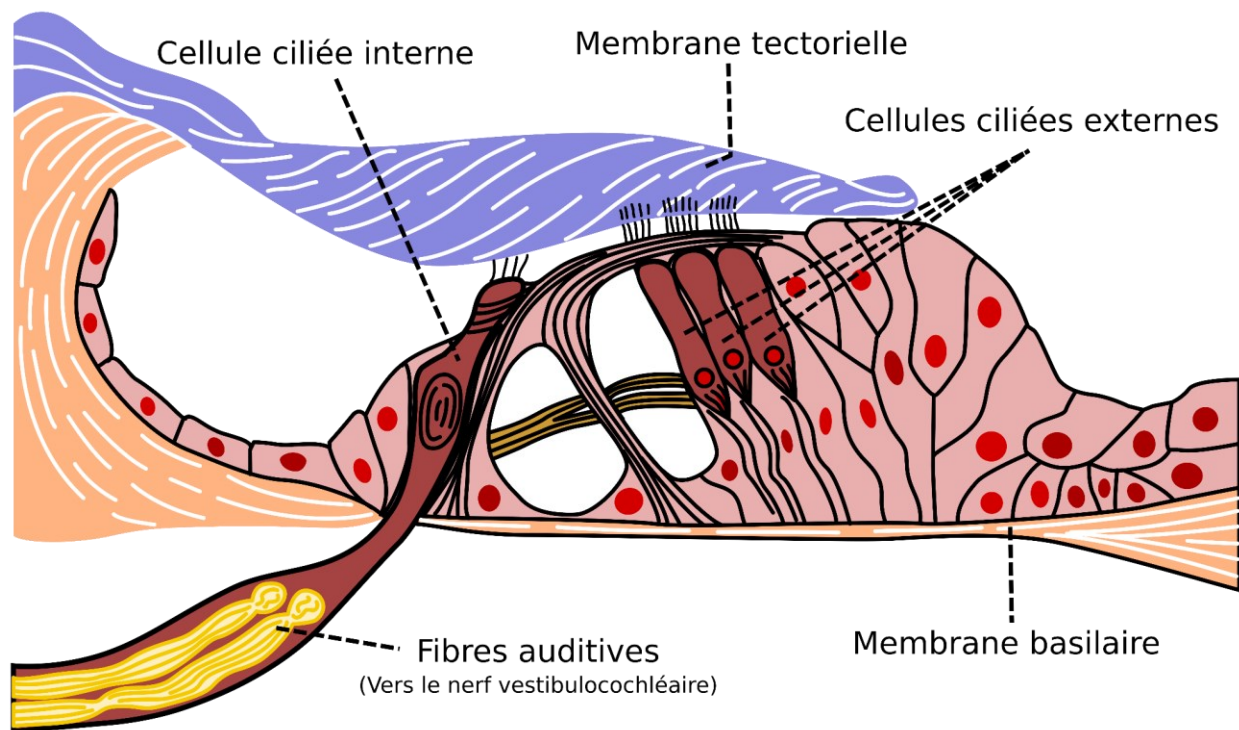
Différents outils sont nécessaires afin d'évaluer la condition générale du système auditif. Les différentes structures impliquées (plusieurs d'entre elles sont visibles sur la Figure 1.6) ainsi que les multiples transformations subies par le signal sonore qu'il véhicule avant son arrivée au niveau du cortex auditif primaire sous la forme d'influx nerveux induisent cette nécessité. En effet, le stimulus sonore prend normalement pour état primaire la forme d'une onde mécanique, voyageant généralement dans l'air (un milieu gazeux). Lorsque cette onde traverse l'oreille, sa composition originale est altérée et certaines portions de son spectre fréquentiel sont amplifiées (Plack, 2018). La première étape de ce périple est la traversée du canal auditif externe (Pickles, 2015; Shaw, 1974). Arrive par la suite un premier changement de milieu de propagation lorsque l'onde mécanique passe d'un milieu gazeux à un milieu solide, le tympan suivi des osselets (le marteau, l'enclume et l'étrier), au niveau de l'oreille moyenne (Aibara et al., 2001; Møller, 1963). La transformation suivante survient à la frontière de l'oreille moyenne et de l'oreille interne lorsque l'onde mécanique passe d'un milieu solide à un milieu liquide: la périlymphe (*scala vestibuli* et *scala tympani*) et l'endolymphe (*scala media*) contenues dans la cochlée. Les mouvements de la périlymphe vont entraîner des mouvements au niveau de la membrane de Reissner, de la membrane basilaire et de l'endolymphe, entraînant du même coup les cellules ciliées situées sur l'organe de Corti (Figure 1.7). L'organe de Corti, situé sur la membrane basilaire, contient deux groupes de cellules ciliées: les cellules ciliées internes (CCI) et les cellules ciliées externes (CCE).



**Figure 1.6. Vue schématique du système auditif périphérique.** Différentes structures y sont représentées: le pavillon de l'oreille (1), le conduit auditif (2), le tympan (3), le marteau (4), l'enclume (5), l'étrier (6), la trompe d'Eustache (7), la fenêtration ovale (8; masquée sur l'image), la cochlée (9), le nerf vestibulocochléaire (10; nerf crânien VIII). Cette image est tirée du site Internet commons.wikimedia.org (Descouens, 2009; image publiée sous licence GFDL 1.2 par Didier Descouens et disponible sous licence CC BY-SA 3.0).

Le rôle premier des CCI est de servir de passerelle entre les vibrations de l'endolymphe liées aux phénomènes acoustiques présents dans notre environnement et les influx nerveux utilisés comme moyen de communication par le nerf vestibulocochléaire (Pickles, 2015). Leur organisation le long de la cochlée suit une organisation tonotopique (lien entre une fréquence spécifique et la région procédant à son traitement): les CCI situées près de la fenêtration ovale

(entrée de la *scala vestibuli*, à la base de la cochlée) présentent une sensibilité pour la partie la plus aiguë du spectre audible alors que les CCI situées près de l'apex de la cochlée, juste avant l'hélicotreme (ouverture permettant le passage de la périlymphe entre la *scala vestibuli* et la *scala tympani*), présentent une affinité pour les fréquences les plus graves (Plack, 2018). Cette organisation tonotopique est conservée tout le long du voyage de l'information auditive entre la cochlée et les aires auditives du cortex (Humphries et al., 2010; Wessinger et al., 1997). Des régions voisines de l'organe de Corti ou de l'aire auditive primaire, de même que des fibres voisines du nerf vestibulocochléaire vont donc traiter l'information liée à des fréquences qui sont aussi voisines.



**Figure 1.7. Les cellules ciliées internes et externes au sein de l'organe de Corti.** Image adaptée à partir d'une image tirée du site Internet commons.wikimedia.org (Madhero88, 2009; image disponible sous licence CC BY-SA 3.0).

De l'autre côté, les CCE sont impliquées dans le mécanisme d'amplification non linéaire de la cochlée, permettant une meilleure discrimination fréquentielle (Dallos & Harris, 1978; Liberman

& Dodds, 1984). Ce mécanisme supporte entre autres notre capacité à isoler certaines sources sonores dans un environnement riche en distractions acoustiques. Une fois que le signal audio a été transformé en influx nerveux, il va traverser une série de stations au sein du système auditif central (noyau cochléaire, complexe olivaire supérieur, lemnisque latéral, colliculus inférieur, corps genouillé médian) et finira par atteindre le cortex auditif primaire (lobe temporal).

### **1.2.5 Un système complexe requiert une évaluation complexe**

Cette multiplicité de structures impliquées dans l'acheminement et le traitement du signal entre l'environnement sonore et le cortex augmente le risque qu'un problème survienne à l'une ou l'autre de ces structures. C'est pourquoi, afin d'obtenir un portrait complet de la santé auditive d'un individu, plusieurs tests, chacun ayant leur structure/fonction cible, sont nécessaires. Une inspection otoscopique du canal auditif et du tympan permet de s'assurer qu'il y a absence de débris obstruant le passage et que la membrane du tympan n'est pas endommagée. Le test de tympanométrie (Hunter & Sanford, 2015; Parsel et al., 2021) ainsi que le test du réflexe stapédien (Bombaci et al., 2021; Feeney & Schairer, 2015; Humes, 1978) fournissent des informations sur la mobilité et la condition du mécanisme formé par l'assemblage du tympan et des osselets. Ces vérifications doivent être effectuées afin de confirmer que les résultats obtenus par des tests impliquant des structures situées plus loin dans la chaîne ne sont pas biaisés par des dysfonctions situées en amont (Owens et al., 1992; Prieve et al., 2008). Les effets du bruit sur le système auditif peuvent être évalués à l'aide de différentes procédures. Par contre, le test communément utilisé à cet effet est le test d'audiométrie par tons purs (*pure-tone audiometry*: PTA), surtout dans le contexte de programmes de suivi en conservation de la santé auditive (NIOSH, 1998). L'audiométrie par tons purs est un test à réponse comportementale bien établi dans le domaine de l'audiologie qui est utilisé pour la gamme de fréquences dite standard ou conventionnelle (125 Hz à 8 kHz) ainsi que pour la gamme des fréquences suraiguës (9 à 20 kHz). Ce test permet d'obtenir de l'information sur la condition générale du système auditif périphérique (Dean & Bunch, 1919; Harris, 1946; Huizing, 1951; Salvi et al., 2017). L'état des cellules ciliées de la cochlée peut être évalué dans une variété de contextes grâce à différents tests portant sur les émissions otoacoustiques (OAE; Kemp, 1978; Lonsbury-Martin & Martin, 1990; Lonsbury-Martin,

Whitehead & Martin, 1991; Petersen et al., 2018; Putterman et al., 2017; Zimatore et al., 2020; Zurek, 1981). Il est aussi possible d'utiliser des mesures électrophysiologiques pour évaluer l'activité neuronale au niveau de la cochlée et du nerf vestibulocochléaire (électrocochléographie; Legatt, 2015; Portmann & Aran, 1971; Santarelli & Arslan, 2015; Schuerch et al., 2022) ou au niveau des différents relais du système auditif situés dans la zone du tronc cérébral (potentiels évoqués auditifs du tronc cérébral (PÉATC), aussi connus sous l'appellation *auditory brainstem response* (ABR); Hood, 2015; Kaga & Tanaka, 1980; Legatt, 2015; Musiek & Baran, 2022; Musiek et al., 2015). Par contre, ce dernier type de mesure n'a pas été utilisé dans le cadre de ce projet de recherche.

### **1.2.6 Changements temporaires et changements permanents**

Un des types de changements temporaires ou permanents pouvant survenir en lien avec l'exposition au bruit est le changement de seuil auditif (Fligor et al., 2015). Le temps de récupération à la suite d'un changement temporaire de seuil auditif (*temporary threshold shift*: TTS) peut varier et dépend de plusieurs facteurs directement liés aux caractéristiques du bruit. Ces caractéristiques incluent entre autres le contenu fréquentiel du stimulus, ses caractéristiques temporelles (son continu versus déflagration soudaine) et la durée de l'exposition (Melnick, 1991; Ward et al., 1958). De plus, la présence d'une période de repos silencieux adéquate après l'exposition, sa qualité (niveau de silence atteint) et sa durée vont aussi influencer le temps de récupération après l'exposition au bruit (Melnick, 1991). Les changements de seuil auditif temporaires sont des indicateurs d'une exposition dommageable pour l'audition. La récurrence de ces changements de seuil temporaires peut conduire à l'apparition de changements de seuils auditifs permanents, ceux-ci pouvant par la suite être considérés comme une perte auditive (un seuil auditif plus élevé que 20 dB HL (décibels *hearing level*); British Society of Audiology, n.d.; Organisation mondiale de la Santé, 2021). La gamme de fréquences conventionnelle du test PTA (250 Hz à 8 kHz) est l'actuelle référence en matière de programme de conservation de l'audition chez les employés opérant dans un milieu de travail bruyant (NIOSH, 1998). Par contre, l'ajout de la gamme des fréquences suraiguës (9 à 20 kHz) aux protocoles actuels pourrait permettre la détection de signes avant-coureurs de pertes auditives

liées au bruit (Sulaiman et al., 2014). Ce phénomène est lié au fait que les premiers dommages causés par le bruit vont être situés au début du tour basal de la cochlée où l'on retrouve les cellules ciliées sensibles aux hautes fréquences (Plack, 2018). En plus de l'audiométrie par tons purs, les émissions otoacoustiques (OAE) produites par les CCE de la cochlée peuvent être utilisées comme indicateur de leur fonction. Les CCE sont l'une des principales cibles des dommages liés au bruit. En conséquence, des changements au niveau des OAE peuvent précéder des changements au niveau des seuils auditifs (Attias et al., 2001; Venn et al., 2014; Wagner et al., 2003). De ce fait, il a été suggéré d'utiliser les tests portant sur les OAE comme indicateur précoce dans la détection de pertes auditives liées au bruit et dans le suivi de la santé auditive chez les individus exposés au bruit sur une base régulière (Di Nardo et al., 1998; Lucertini et al., 2002).

### **1.3 Protocole de suivi auditif lié aux risques des échantillonnages profond et dense**

L'inclusion de tests auditifs sur une base régulière au sein d'un protocole d'acquisition en IRM intensif et/ou longitudinal peut être une bonne idée pour prévenir les pertes auditives liées au bruit, mais encore faut-il avoir l'équipement approprié et le personnel qualifié nécessaire. Cet accès à l'équipement et au personnel peut parfois être compliqué dans certains milieux et/ou ne pas sembler être une priorité. Entre autres choses, une cabine ou une pièce insonorisée, des écouteurs spécialement conçus pour les tests audiométriques, un audiomètre adéquatement calibré pour la présentation des stimuli, les programmes et logiciels audiométriques ainsi qu'un appareil spécialisé servant aux mesures tympanométriques seront nécessaires pour pouvoir faire passer ces divers tests aux participants. Par contre, l'administration sur une base régulière de tests auditifs permettrait aux équipes de recherche de s'assurer qu'elles remplissent leur devoir éthique de minimiser les risques encourus par les sujets durant la participation à leurs protocoles expérimentaux.

### **1.4 Objectifs de ce mémoire**

Malheureusement, il existe très peu de littérature portant sur la santé auditive de participants impliqués dans des études portant sur l'acquisition intensive et/ou longitudinale de données en



IRM. C'est pourquoi le principal objectif de ce projet de recherche était de suivre des participants à un projet d'acquisition intensive de données en IRM (Projet Courtois NeuroMod, <https://www.cneuromod.ca/>) sur une période d'environ un an afin de s'assurer de l'absence de risque pour leur santé auditive. Pour ce faire, deux sous-objectifs de recherche ont été formulés. Le premier sous-objectif était d'évaluer les possibles impacts à court terme sur l'audition des participants de l'exposition au bruit du scanneur, alors que le second sous-objectif portait sur les potentiels impacts à long terme. À cet effet, différentes conditions expérimentales ont été développées. Ces conditions contiennent une variété de tests permettant d'évaluer différentes structures et fonctions du système auditif périphérique. Les participants ont été soumis à deux séances d'acquisition de données de référence: la première lors de leur admission au Projet CNeuroMod et la seconde au début de ce projet de recherche (janvier – février 2021). Les détails concernant le déroulement de ce protocole de recherche sont présentés dans les prochains chapitres ainsi que dans les annexes.

## Chapitre 2 – Article

## MRI noise and auditory health: Can one hundred scans be linked to hearing loss?

Eddy Fortier<sup>1, 2\*</sup>, Pierre Bellec<sup>1, 2</sup>, Julie A. Boyle<sup>2</sup>, and Adrian Fuente<sup>2, 3\*</sup>

<sup>1</sup> Département de Psychologie, Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada

<sup>2</sup> Centre de recherche de l'Institut universitaire de gériatrie de Montréal (CRIUGM), Montréal, Québec, Canada

<sup>3</sup> École d'orthophonie et d'audiologie, Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada

### Author Note

Eddy Fortier  <https://orcid.org/0000-0001-9459-8717>

Pierre Bellec  <https://orcid.org/0000-0002-9111-0699>

Julie A. Boyle  <https://orcid.org/0000-0001-5927-221X>

Adrian Fuente  <https://orcid.org/0000-0003-3736-5057>

We have no known conflict of interest. EF is supported by a master's bursary from the Courtois NeuroMod Project (principal investigator PB, La Fondation Courtois). PB is a senior fellow of "Fonds de Recherche en Santé – Québec". Correspondence concerning this article should be addressed to Laboratoire SIMEXP, 4545 ch. Queen Mary, Montréal, QC, Canada, H3W 1W5.

\* Corresponding authors

E-mails: [eddy.fortier@umontreal.ca](mailto:eddy.fortier@umontreal.ca) (EF), [adrian.fuente@umontreal.ca](mailto:adrian.fuente@umontreal.ca) (AF)

## 2.1 Authors' contribution

**Table 2.1**

*Detail of the contribution provided by each author of this article.*

<b>Category</b>	<b>Subcategory</b>	<b>Author</b>
Protocol design and data collection	Conceptualization	Pierre Bellec Julie A. Boyle Adrian Fuente
	Methodology	Eddy Fortier Pierre Bellec Julie A. Boyle Adrian Fuente
	Investigation	Eddy Fortier Adrian Fuente
	Supervision	Pierre Bellec Adrian Fuente
Data processing and analysis	Code writing	Eddy Fortier
	Formal analysis	Eddy Fortier
	Visualization	Eddy Fortier
Article production	Manuscript preparation	Eddy Fortier
	Manuscript review and editing	Eddy Fortier Pierre Bellec Julie A. Boyle Adrian Fuente

## **2.2 Article's abstract**

Magnetic resonance imaging (MRI) is one of the most commonly used tools in neuroscience. However, it implies exposure to high noise levels. Exposure to noise can lead to temporary or permanent hearing loss, especially when the exposure is long and/or repeated. Little is known about the hearing risks for people undergoing several MRI examinations, especially in the context of longitudinal studies. The goals of this study were to assess the potential impact of repeated exposure to MRI noise on hearing in research participants undergoing dozens of MRI scans and to propose a hearing monitoring protocol for this type of noise exposure. As part of the Courtois NeuroMod project, six participants were scanned up to twice a week with the use of hearing protection. Their hearing was tested periodically, over a period of 1.5 years. First, baseline pure-tone thresholds and distortion product otoacoustic emission (DPOAE) amplitudes were acquired before the beginning of this study. Hearing tests were then scheduled immediately before/immediately after a scan and with a delay of two to seven days after a scan. Pure-tone thresholds and DPOAE amplitudes showed no scanner noise impact right after the scan session when compared to the values acquired right before the scan session. Pure-tone thresholds and DPOAE amplitudes acquired in the delayed condition and compared to the baseline showed similar results. These results suggest an absence of impact from MRI noise exposure. Overall, our results show that intensive longitudinal MRI studies likely do not cause hearing damages to participants, when they properly utilize adequate hearing protection. Lastly, based on our results we suggest an auditory assessment protocol composed of already validated and well-established tests for participants who are repeatedly exposed to MRI noise. Specifically, we suggest the use of standard and ultra-high frequency pure-tone audiometry as well as DPOAE amplitudes in pre/post-exposure and delayed post-exposure test sessions.

**Keywords:** Auditory health, Health and safety, Hearing conservation, Longitudinal, MRI

## 2.3 Introduction

Modern research in human neuroscience and radiology relies heavily on magnetic resonance imaging (MRI). MRI is a versatile tool used for a variety of purposes by clinicians and researchers alike, including examination of post-stroke lesions (Imura et al., 2022; Liu et al., 1992), reconstruction of white matter tracts (Doran & Bydder, 1990; Koch et al., 2022; Thomsen et al., 1987) or observation of task-related brain activity through the hemodynamic response (Kwong et al., 1992; May et al., 2022; Ogawa et al., 1992). Since the introduction of MRI, more powerful scanners have periodically been introduced by manufacturers along with new acquisition sequences. Even though the scanner itself is very quiet, the activation of the acquisition sequence is an important source of high noise levels.

Each type of MRI acquisition having specific technical needs, multiple acquisition protocols have been developed, modified and optimized throughout the years. They all have specific parameters and electromagnetic properties. The choice of settings for some of those parameters has a major impact on the noise generated by this equipment (McJury & Shellock, 2000; Price et al., 2001; Ulmer et al., 1998), and thus, the level of risk to hearing varies from one sequence to another. For example, in their study on the effects of MRI noise exposure on the auditory system, Radomskij et al. (2002) measured peak noise levels between 122 and 131 decibels “sound pressure level” (dB SPL) for the sequences they used. Given these noise levels and how hazardous they can be to hearing, even if the exposure is short, England’s Centre for Radiation, Chemical and Environmental Hazards strongly recommends using MRI-compatible hearing protection devices (Centre for Radiation, Chemical and Environmental Hazards, 2008).

Exposure to these high levels of noise is even more of a factor for studies that require participants to be scanned multiple times in a short period, and/or scanned repeatedly for a long duration (i.e., years). Although these types of study, producing what is known as deep and dense datasets (Herholz et al., 2023), have a high value to neuroscientists (Gratton & Braga, 2021b; Naselaris et al., 2021) and aid our understanding of the human brain (Gratton & Braga, 2021a; Thirion et al., 2021), they may raise some concerns over these participants’ hearing health. Jin et al. (2018)

showed that both prolonged exposure and elevated levels of noise in the MRI scanner can be linked to temporary hearing threshold shifts, even when wearing hearing protection devices. Similarly, Radomskij et al. (2002) reported a significant effect of exposure to MRI noise on cochlear function, despite the use of earplugs. These findings are not surprising given that the recommended daily noise exposure dose can be reached in only a few minutes when exposed to MRI noise. According to the United States National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH; 1998), the daily recommended noise exposure limit is 85 A-weighted decibels (dBA) as an 8-hour time-weighted average (TWA). Therefore, exposures to noise levels higher than 85 dBA imply shorter maximum daily doses. For example, the maximum daily dose for exposure to a 100-dBA noise is only 15 minutes (NIOSH, 1998).

Noise exposure can induce either temporary or permanent changes in hearing thresholds (Fligor et al., 2015). The recovery time from temporary threshold shifts (TTSs) is variable and depends on a number of factors directly associated with the noise exposure, such as the frequency spectrum of the noise, the temporal characteristics (continuous versus impulsive) and the duration of the exposure (Melnick, 1991; Ward et al., 1958). In addition, the presence of an effective quiet period after the exposure, its quality (ambient noise level) and length influence the recovery time after a noise exposure (Melnick, 1991). TTSs indicate that the noise exposure was hazardous to hearing (Le Prell & Bao, 2012; Le Prell et al., 2012). Recurrent TTSs can lead to permanent threshold shifts, which may subsequently lead to hearing loss (i.e., hearing thresholds poorer than 20 dB “hearing level” (dB HL); British Society of Audiology, n.d.; World Health Organization, 2021). Conventional pure-tone audiometry (PTA; 250 Hz – 8 kHz) is currently used in hearing conservation programs to monitor hearing in noise-exposed workers (NIOSH, 1998). However, ultra-high-frequency PTA (9 – 20 kHz) is recommended to detect early signs of noise-induced hearing loss (NIHL; Sulaiman et al., 2014). In addition to PTA, otoacoustic emissions (OAEs) can be used with the aim to evaluate the function of outer hair cells in the cochlea. Outer hair cells are one of the main targets of noise exposure, and thus changes in OAEs can precede changes in pure-tone thresholds (Attias et al., 2001). Therefore, OAEs have been suggested to be

used for the early detection of noise-induced hearing loss and/or for monitoring hearing in people exposed to noise (Di Nardo et al., 1998; Lucertini et al., 2002).

Little is known about the impact of cumulative MRI noise exposure on individuals who are periodically scanned and who utilize hearing protection while being tested. Thus, the goal of this study was to evaluate possible temporary and permanent changes in hearing outcomes that can indicate hazardous noise exposure levels from MRI scanning even with the use of hearing protection. In addition, we propose a surveillance protocol using already validated and well-established tests to monitor hearing in people undergoing multiple MRI scanning sessions. This protocol is tailored to monitor the hearing of participants undergoing multiple MRI scans. The protocol should be sensitive enough to assess whether the scanning schedule is causing short-term or long-term changes in a participant's hearing health, as well as being able to help differentiate between changes caused by the scanner versus external factors (like ear infections or exposure to noise outside of the scanner context). A group of research participants was tested with pure-tone audiometry and distortion product OAEs (DPOAEs), using different experimental conditions. To detect possible temporary changes in hearing outcomes such as TTS and changes in DPOAE amplitudes, participants were evaluated immediately before and immediately after the scanning sessions. For permanent changes in hearing outcomes, participants were evaluated between 48 hours and seven days after a scanning session. In this case, hearing outcomes (i.e., pure-tone thresholds and DPOAE amplitudes) were compared with the baseline values that were obtained before we started the hearing health monitoring project.

## **2.4 Methods**

### **2.4.1 The Courtois NeuroMod Project**

This research project is part of a broader initiative called the Courtois NeuroMod project – CNeuroMod (Boyle et al., 2020). The CNeuroMod project is an intensive MRI scanning platform designed to acquire massive amounts of brain imaging data on a limited number of participants performing a wide range of tasks. Participants take part in scanning sessions lasting between 1.5 and 3 hours per week over a period of six years. Such an intensive scanning schedule raises health



and safety concerns, including the hearing health of the participants (Jin et al., 2018). Thus, a subcomponent of the Courtois NeuroMod project was to monitor the participants' hearing health for the duration of the study.

#### **2.4.2 Participants**

The participant group included three self-reported women and three self-reported men that all indicated being right-handed at the beginning of the CNeuroMod project. Their age ranged from 33 to 49 years (mean = 42.58 years, SD = 6.14 years) when we acquired the baseline values for the hearing tests used in the monitoring protocol. Their age ranged from 33 to 50 years (mean = 43.38, SD = 6.43 years) at the time of their last test session. All participants gave their written consent to participate in the CNeuroMod project, which was approved by the local ethics committee (project CER VN 18-19-22 of the ageing and neuroimaging research ethics committee at the Centre de recherche de l'Institut universitaire de gériatrie de Montréal (CRIUGM)). The exclusion criteria included visual and hearing impairments that would prevent participants from being able to see and hear the presented stimuli and the standard MRI and magnetoencephalography exclusion criteria (presence of magnetic metal pieces in the body: pacemaker, aneurysm clips, metallic stents, shrapnel/bullet fragments, certain orthopedic implants, etc.). Since this study is done as part of a larger research project, the sole inclusion criterion for the present study was to be enrolled in the CNeuroMod research project. One participant (sub-04) temporarily suspended scanning during the course of the hearing test protocol. Therefore, we stopped monitoring their hearing, and thus their dataset is smaller than that of the other participants. Another participant (sub-05) had a pre-existing hearing impairment in the left ear (see Supplementary material's Sub-05 hearing impairment description section (Section 2.10.1) and Figure 2.3). To make sure that the scanning sessions were not causing further impairment, we subjected this participant to an intensive five-week PTA protocol where they were tested before and after each scan session, making their dataset larger than that of the other participants. Lastly, participant schedules and availability were important variables in our study, resulting in not all subjects having the same number of hearing test sessions, and thus, not all subjects have an equal number of sessions for each test condition.

### **2.4.3 Protocol design**

To accomplish the aim of the study, three experimental conditions were designed (Table 2.2): two conditions to detect possible temporary changes in hearing outcomes (pre-scan and post-scan: short-term observations), and one condition to detect possible permanent changes in hearing outcomes (delayed post-scan session: long-term observation). Therefore, each observation comprises two test sessions, each one of them being identified by an identifier formed by the abbreviation “ses-” and a two-digit number (e.g., ses-05). The goal of the short-term observations was to see if the noise exposure associated with a given scanning session had an adverse effect on the auditory system. It is important to note that such changes may be temporary or permanent. However, obtaining hearing outcomes immediately before and after the noise exposure makes it possible to determine if that specific noise exposure was harmful to the auditory system. The goal of the delayed observation was to see if the cumulative scanning sessions had an enduring impact on hearing. This was done by comparing hearing test results obtained in a test session carried out between 48 hours and 7 days after a scanning session and those obtained at baseline (beginning of this research project: January – February 2021). In addition, this condition was used to determine whether any changes in hearing outcomes observed in the previous conditions (immediately before/immediately after the scanning session) remained. If that was the case, then such changes were considered permanent rather than temporary.

### **2.4.4 Hearing tests**

#### *2.4.4.1 Outer and middle ear*

Prior to each test session, we conducted a routine check to ensure the absence of external and middle-ear problems. First, a visual otoscopic examination was performed using a Medical Pro otoscope to ensure the absence of obstructing debris in the external auditory canal and the integrity of the tympanic membrane. Then, to assess the mobility of the tympanic-membrane-ossicles system, tympanograms were obtained using an 85 dB SPL probe tone at a frequency of 226 Hz (MADSEN Zodiac Type 1096 SA, GN Otometrics A/S, now Natus Medical Inc.). In addition,

ipsilateral stapedial reflexes at 0.5 kHz, 1 kHz, 2 kHz, 4 kHz and with broadband noise (400 – 4000 Hz) were acquired.

#### 2.4.4.2 Pure-tone audiometry

Air conduction pure-tone thresholds were obtained using the Otometrics OTOSuite software (version 4.84.0.61) and a MADSEN Astera2 Type 1066 clinical audiometer (GN Otometrics A/S, now Natus Medical Inc.). Both the standard frequency range (0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 6 and 8 kHz) and the ultra-high frequency range (9, 10, 11.2, 12.5, 14, 16, 18 and 20 kHz) were tested using 5-dB-HL steps. Pure-tone stimuli were first presented to the participants using Otometrics insert earphones with 3M E-A-RLink type 3A foam ear tips for the standard frequency range and then using Sennheiser HDA 300 headphones for the ultra-high frequency range. Participants were instructed to press a single button response box as soon as they thought they heard a sound. First, the right ear thresholds were obtained, then the left ear thresholds. The same person (a trained clinical audiologist) tested all participants across the sessions. Calibration of the stimuli presentation equipment according to ANSI/ASA S3.6-2010 (Acoustical Society of America, 2010) was done before the beginning of the project.

Single-frequency measured differences were divided into three categories using a strict threshold generalized to all tested frequencies (Schmuziger et al., 2004) and a more widely accepted threshold (Fausti et al., 1992). This decision was based on the following reasons: 1) we had an insufficient number of repetitions of each test condition to properly apply statistical analyses and corrections for multiple comparisons, 2) the lack of consensus in the field regarding how to assess the significance of test-retest differences in PTA (American Speech-Language-Hearing Association (ASHA), 1994; Daniell et al., 2003; Dobie, 1983, 2005; Fausti et al., 1992; NIOSH, 1998; Occupational noise exposure, 2021; Schlauch & Carney, 2007; Schlauch & Nelson, 2015), and 3) the variable per-frequency significant threshold shift values found in the literature (Atherley & Dingwall-Fordyce, 1963; Landry & Green, 1999; Schmuziger et al., 2004). Therefore, threshold shifts were considered negligible and nonsignificant if they were showing improvements or deteriorations no greater than 5 dB HL (*threshold shift*  $\in ]-\infty, 5]$ ; Schmuziger et al., 2004).

Threshold shifts were considered significant but mild if they were greater than 5 dB HL but smaller than 20 dB HL (*threshold shift*  $\in ]5, 20[$ ). Threshold shifts were considered significant and severe if they showed deteriorations of 20 dB HL or more (*threshold shift*  $\in [20, \infty[$ ; Fausti et al., 1992).

#### 2.4.4.3 Otoacoustic emissions

The function of the outer hair cells of the cochlea was evaluated through the use of DPOAEs. DPOAE amplitudes were obtained by the simultaneous presentation of two primary frequencies using a repeating downward presentation cycle. An F2/F1 ratio of 1.22 and presentation levels L1/L2 of 65/55 dB SPL were used. The F2 frequencies included 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8 and 10 kHz. DPOAE tests were administered using the ILOv6 software (version 6.41.27.33), an Echoport ILO292 USB-II stimulus presentation device (version 2.001J) and a UGD probe (Otodynamics Ltd.). The measured DPOAE amplitudes (in dB SPL) had to exceed the noise floor by more than two standard deviations to be considered present. To evaluate the significance of DPOAE test-retest differences, the Keppler et al. (2010) minimal detectable difference (95%) criteria for a 60-minute delay (short-term observation; 1 kHz: 3.78 dB, 1.4 kHz: 2.90 dB, 2 kHz: 2.06 dB, 2.8 kHz: 2.09 dB, 4 kHz: 1.83 dB, 6 kHz: 1.58 dB, 8 kHz: 2.80 dB) and a 7-day delay (long-term observation; 1 kHz: 4.05 dB, 1.4 kHz: 3.52 dB, 2 kHz: 2.69 dB, 2.8 kHz: 1.97 dB, 4 kHz: 2.55 dB, 6 kHz: 2.53 dB, 8 kHz: 4.43 dB) were used because they were the closest to our time intervals between two tests. Approximations had to be made since the criteria had values for 1.0, 1.4, 2.0, 2.8, 4.0, 6.0 and 8.0 kHz. Therefore, we used the threshold value established at 1.4 kHz for 1.5 kHz, the value at 2.8 kHz for 3.0 kHz and the value at 8 kHz for 8 and 10 kHz. Calibration of the stimuli presentation equipment was done before the beginning of the project.

PTA and DPOAE tests were administered to the participants while they were seated on a chair inside a GENIE Series model GN-17 soundproof booth (GN Otometrics A/S, now Natus Medical Inc.).

### 2.4.5 Experimental conditions

Hearing sessions in the short-term observations were added on top of the scanning session and were quite demanding for participants. To lighten the test load for the participants, this condition was split into two sessions based on the tests used: PTA and DPOAE (see Table 2.2, conditions #1 and #2). The test condition carried out between 48 hours and 7 days after a scanning session included all tests (see Table 2.2, condition #3).

**Table 2.2**

*Hearing test distribution in three experimental conditions.*

Condition type	Condition number		Otoscopy	Tymp	Reflex	PTA	DPOAE
Baseline			X	X	X	X	X
Short-term	1	Pre-scan	X	X	X	X	
		Post-scan				X	
	2	Pre-scan	X	X	X		X
		Post-scan					X
Long-term	3	Delayed	X	X	X	X	X

Tymp: Tympanometry. Reflex: Stapedial reflex. PTA: Pure-tone audiometry. DPOAE: Distortion product otoacoustic emissions.

### 2.4.6 MRI Acquisition Sessions

Hearing outcomes associated with noise exposures from two types of MRI acquisition sessions (i.e., anatomical and functional) were investigated in this study. This is required because the different MRI acquisition sequences used in the anatomical and functional sessions could also be linked with different noise exposures in terms of amplitude and spectrum. The MRI scanner used is a 3 T Siemens Prisma Fit scanner located at Unité de Neuroimagerie Fonctionnelle (CRIUGM, Montréal, Canada). This scanner is equipped with a 2-channel transmit body coil and the data acquisition is done using a 64-channel receive head/neck coil antenna.

#### *2.4.6.1 Data acquisition sequences*

MRI sessions start with short preparation sequences: a scout sequence (functional sessions only; 14 seconds), a localizer sequence (every session; 19 seconds) and an AP phase encoding sequence (functional sessions only; 15 seconds). The anatomical MRI sessions include eight brain acquisition sequences: 1) T1-weighted MPRAGE 3D sagittal sequence, 2) T2-weighted FSE (SPACE) 3D sagittal sequence, 3) diffusion-weighted 2D axial sequence, 4) gradient-echo magnetization-transfer 3D sequence, 5) gradient-echo proton density 3D sequence, 6) gradient-echo T1-weighted 3D sequence, 7) MP2RAGE 3D sequence, and 8) susceptibility-weighted 3D sequence. Each anatomical MRI session also includes the acquisition of seven spinal cord sequences: 1) T1-weighted 3D sagittal sequence, 2) T2-weighted 3D sagittal sequence, 3) diffusion-weighted 2D axial sequence, 4) gradient-echo magnetization-transfer 3D axial sequence, 5) gradient-echo proton-density weighted 3D axial sequence, 6) gradient-echo T1-weighted 3D axial sequence, and 7) gradient-echo ME. The total scanning time for each of the anatomical sessions is approximately 1 hour and 5 minutes. The functional MRI sessions use an accelerated simultaneous multi-slice, gradient echo-planar imaging sequence (Xu et al., 2013). The actual scanning time for each of the functional sessions is between 45 minutes and 2 hours and 30 minutes. Detailed information on the scanning parameters is available at this address: <https://docs.cneuromod.ca/en/latest/MRI.html>.

#### *2.4.6.2 Hearing protection*

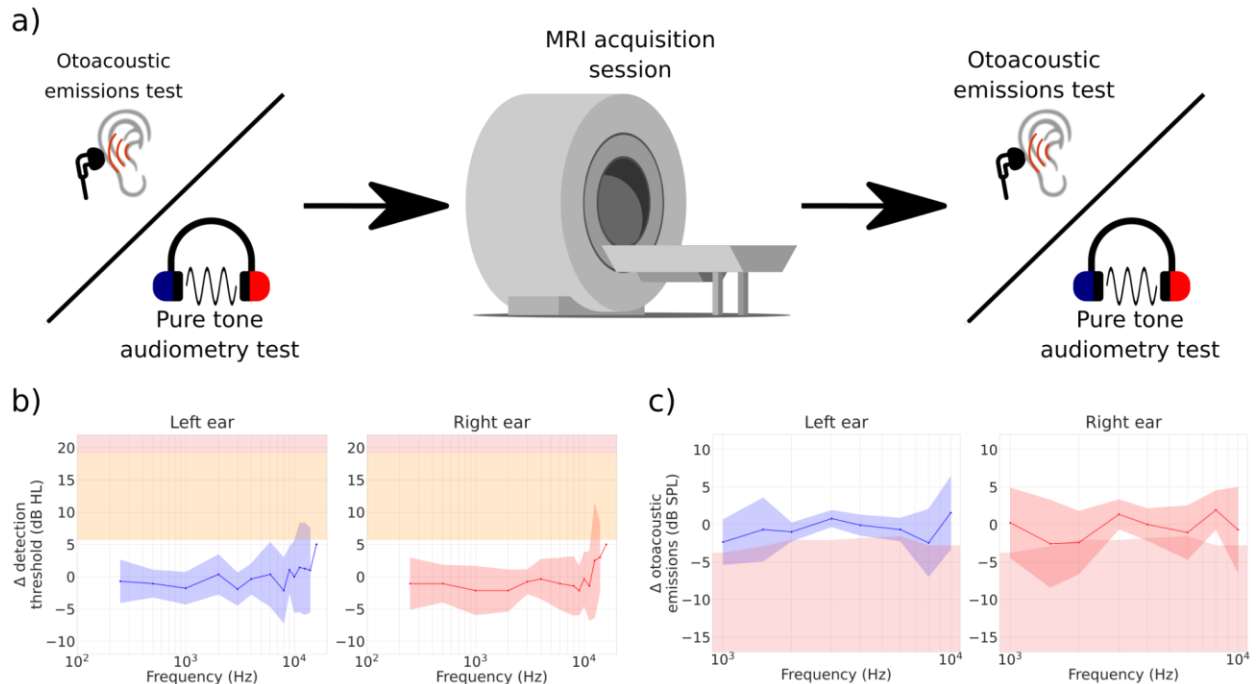
The use of hearing protection in the MRI scanner is strongly recommended, especially when auditory stimuli are involved in the scanning session (Peelle, 2014). The hearing protection used by the participants during the scanning sessions was a combination of devices that has evolved since the beginning of the CNeuroMod project. The purpose of these iterations was to constantly try to provide the best level of protection possible for the participants' hearing while allowing the presentation of audio stimuli. At the beginning of the project, they consisted of a combination of in-house modified commercial earmuffs (Lightning L2F Premium Folding Earmuff, Stanley Black & Decker Inc.; Advertised Noise Reduction Rating (NRR): 27 dB), and an S15 MRI-compatible earphone system (Sensimetrics Corporation) coupled with standard-size, original-style Comply

disposable canal tips (Hearing Components, Inc.; Advertised NRR: 29 dB). The S15 is a commonly used earphone system used to present high-quality auditory stimuli to research participants (Norman-Haignere & McDermott, 2016). Modification of the commercial earmuffs was necessary to allow them to fit inside the head coil antenna. Unfortunately, these modifications likely influenced their effectiveness, and more importantly, generated pressure points that caused major discomfort for some of the participants. Moreover, the chosen length and size of the canal tips were not optimal for everyone's auditory canal, leading to potential variability in the quality of the fit and level of protection. These problems were iteratively addressed over the course of the study, and the last evolution of the device combination includes participant-specific-size Comply disposable canal tips, as well as headphone replacement memory foam rings (Brainwavz Audio).

## **2.5 Results**

### **2.5.1 Short-term observations**

The goal of the short-term observation was to monitor potential temporary effects of scanner noise on the participants' hearing. To do so, pure-tone thresholds and DPOAE amplitudes were acquired immediately before and after a scanning session. Three participants were tested before/after an anatomical scanning session (pure tones: sub-01, 02 and 05; DPOAE: sub-02, 03 and 06). Five participants' pure-tone thresholds were tested once or twice before/after a functional scanning session (sub-01, 02, 03, 04 and 06). Sub-05 pure-tone thresholds were tested more extensively (see Participants section). Five participants' DPOAE amplitudes were tested once or twice before/after a functional scanning session (sub-01, 02, 03, 05 and 06). Figure 2.1 displays a schematic description of the test session progress (Figure 2.1, panel a) and the summarized results for the two outcomes: pure-tone thresholds (Figure 2.1, panel b) and DPOAE amplitudes (Figure 2.1, panel c). Detailed subject-by-subject descriptions of the results are also available for the pure-tone thresholds (Figure 2.4) and DPOAE amplitudes (Figure 2.5) in the Supplementary material section (Section 2.10).



**Figure 2.1. The pre-scan/post-scan test conditions.** Pure-tone thresholds and distortion product otoacoustic emission (DPOAE) amplitudes were collected immediately before and immediately after a scan session and pre-scan/post-scan differences were extracted to quantify the noise exposure's impact on these two types of measure. a) presents a schematic description of the test session progress. Results are presented for b) PTA and c) DPOAE. Pure-tone threshold results are presented for both standard (0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 6 and 8 kHz) and ultra-high (9, 10, 11.2, 12.5, 14, 16, 18, and 20 kHz) frequency ranges. Pure-tone threshold increases of a mild degree ( $> 5$  but  $< 20$  dB HL; Schmuziger et al., 2004) are highlighted with an orange background, while severe increases ( $\geq 20$  dB HL; Fausti et al., 1992) are highlighted with a red background. DPOAE amplitudes are presented for  $F2 = 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8$  and  $10$  kHz. Significant DPOAE amplitude decreases (Keppler et al., 2010) are highlighted with a red background. Original images in panel a) were adapted from vectorportal.com (MRI scanner (VectorPortal, 2019); CC BY 4.0 license), svgrepo.com (headphones (SVG Repo, s.d.-b) and earphones (SVG Repo, s.d.-a); CC0 licenses), freesvg.org (ear (OpenClipart, 2019); public domain) and commons.wikimedia.org (sinus wave (Häggström, 2010); released into the public domain by Mikael Häggström).



### 2.5.1.1 Pure-tone thresholds (short-term threshold shifts)

Hearing thresholds acquired right after a scan session were compared to hearing thresholds acquired right before that same scan session (post-scan value – pre-scan value). Using the significance criteria established for this study (see Methods, Pure-tone audiometry section), participants' hearing thresholds mostly showed either a post-scan improvement or negligible difference. In Figure 2.1, panel b), a mild increase in hearing thresholds (i.e., a mild decrease in hearing sensitivity;  $> 5$  but  $< 20$  dB HL) is highlighted with an orange background, while a severe increase of hearing thresholds (i.e., a severe decrease in hearing sensitivity;  $\geq 20$  dB HL) is highlighted with a red background. As can be seen in Figure 2.1, panel b), standard frequencies (250 Hz – 8 kHz) showed no significant threshold increase (difference greater than 5 dB HL) for both anatomical and functional acquisition sequences.

Conversely, thresholds in ultra-high frequencies (9 – 20 kHz) showed increments for some frequencies in some subjects. No subject presented a measurable hearing threshold at 18 and 20 kHz. In some cases, such threshold increases (i.e., sensitivity decreases) were beyond the  $\pm 5$  dB HL test-retest reliability criterion for PTA. Specifically, 3 of the 6 participants' data (sub-01, 05, and 06) showed mild pre/post differences in that range (between 9 and 14 kHz). After the anatomical scanning session (also see Supplementary material section's Figure 2.4, panel b), sub-01 exhibited a +10-dB threshold shift in the left ear at 12.5 kHz, and sub-05 exhibited a +15-dB threshold shift at 11.2 kHz in the left ear. After the functional scanning sessions (also see Supplementary material section's Figure 2.4, panel c), sub-01 showed a +10-dB threshold shift at 14 kHz (left ear) in one out of two test sessions, and sub-06 showed a +10-dB threshold shift at 14 kHz in the right ear. Sub-05, who was tested more extensively, showed a +10-dB threshold shift at 14 kHz in the right ear (in two out of five sessions), a +10-dB threshold shift at 9 kHz (left ear) during one of the test sessions, as well as +10-dB threshold shifts at 10, 11.2 and 12.5 kHz in another test session. Additionally, one pre/post session presented a severe increase of hearing threshold in the ultra-high range, namely, sub-05's anatomical scan: +25-dB threshold shift at 12.5 kHz (right ear).

Of equal interest, three subjects' data (sub-01, 03, and 05) indicated decreases (i.e., improvement) in their ultra-high frequency hearing thresholds (sub-01's functional scan: -15-dB threshold shift at 11.2 kHz (right ear) and -10-dB threshold shift at 12.5 kHz (right ear); sub-03's functional scan: -10-dB threshold shift at 9 and 12.5 kHz (right ear); sub-05's functional scan: -10 dB threshold shifts at 10 kHz (left ear) and 11.2 kHz (left ear: twice, right ear: once), -15-dB threshold shift at 12.5 kHz (left ear)). These hearing threshold decreases in the ultra-high frequencies are most easily observable with sub-05's functional graphs where the post-scan – pre-scan values showed a decrease in thresholds following exposure to MRI noise during sessions 6 (left ear) and 14 (both ears; also see Supplementary material section's Figure 2.4, panel c).

Because the affected frequencies were inconsistent either within or between participants, it is not possible at this point to conclude a clear loss in hearing sensitivity immediately after exposure to an MRI scan's noise. If any of the observed threshold increases would become permanent, they should also be consistently observed in the long-term observation.

#### *2.5.1.2 DPOAE amplitudes (short-term amplitude shifts)*

DPOAE amplitudes (in dB SPL) measured right after a scan session were compared to the amplitudes measured right before that same scan session (post-scan value – pre-scan value). In Figure 2.1, panel c), a significant DPOAE amplitude decrease (Keppler et al.'s (2010) 60-minute-delay minimal detectable difference (95%) criteria for DPOAE) is highlighted with a red background. Using the established criteria with anatomical scan sessions' data, participants either exhibited no deterioration or both ameliorations and deteriorations within a session (also see Supplementary material section's Figure 2.5, panel b). For the anatomical scans (also see Supplementary material section's Figure 2.5, panel b), it can be observed that sub-03 and sub-06 exhibited significant reductions in DPOAE amplitudes in both ears after the scanning sessions. Sub-03 showed a significant reduction in DPOAE amplitude for  $F2 = 8$  kHz in the left ear and a random pattern of response in the right ear for the same session (left ear: differences range from -10.7 dB SPL to +6.2 dB SPL, mean = 0.1 dB SPL, SD = 4.69 dB SPL; right ear: differences range

from -8.6 dB SPL to +5.4 dB SPL, mean = -2.73 dB SPL, SD = 5.49 dB SPL). Sub-06 showed a reduction in DPOAE amplitudes for F2s in the low-frequency spectrum (left ear: differences range from -9.4 dB SPL to +1.3 dB SPL, mean = -2.23 dB SPL, SD = 3.47 dB SPL; right ear: differences range from -12.2 dB SPL to +4.7 dB SPL, mean = -2.18 dB SPL, SD = 6.50 dB SPL). Sub-02 did not exhibit significant reductions in DPOAE amplitudes in either ear.

Regarding the results after the functional scan sessions (also see Supplementary material section's Figure 2.5, panel c), sub-01 showed significant DPOAE amplitude reductions after being scanned for both testing sessions, mainly in the right ear (left ear: -2.7 dB SPL for F2 = 2 kHz, -2.0 dB SPL for F2 = 4 kHz, -4.4 dB SPL for F2 = 8 kHz, -3.5 dB SPL for F2 = 10 kHz; right ear: -6.7 dB SPL for F2 = 1 kHz, -10.0 and -8.3 dB SPL for F2 = 1.5 kHz, -3.9 and -7.7 dB SPL for F2 = 2 kHz, -3.0 dB SPL for F2 = 3 kHz, -4.2 dB SPL for F2 = 4 kHz). Such amplitude reductions are more marked for F2s in the low-frequency spectrum. For sub-02 and 03, DPOAE amplitude reductions are minimal or negligible (sub-02's left ear: -6.5 dB SPL for F2 = 1 kHz, sub-02's right ear: -5.2 dB SPL for F2 = 6 kHz, sub-03's left ear: -3.1 dB SPL for F2 = 1.5 kHz, -3.6 dB SPL for F2 = 6 kHz, sub-06's left ear: -3.8 dB SPL for F2 = 1 kHz). Sub-05 and 06 did not show DPOAE amplitude reductions after the functional scan session. It is important to note here that for sub-05, no DPOAE responses were obtained in the left ear due to a pre-existing unilateral sensorineural hearing loss.

Some values are also absent for other participants due to DPOAE responses that did not exceed the established noise floor threshold (see Method's Otoacoustic emissions section) for the specific F2 frequency during the pre- and/or post-scan test session(s): for F2 = 1 kHz (both of sub-03's ears and sub-06's right ear), for F2 = 1.5 kHz (sub-03's right ear), for F2 = 8 kHz (sub-01's right ear, both of sub-02's ears and sub-06's left ear), and for F2 = 10 kHz (both of sub-01, 02 and 06's ears). Finally, it should be noted that DPOAE amplitudes for some F2 frequencies in some subjects improved (i.e., higher amplitudes) after a functional scan session.

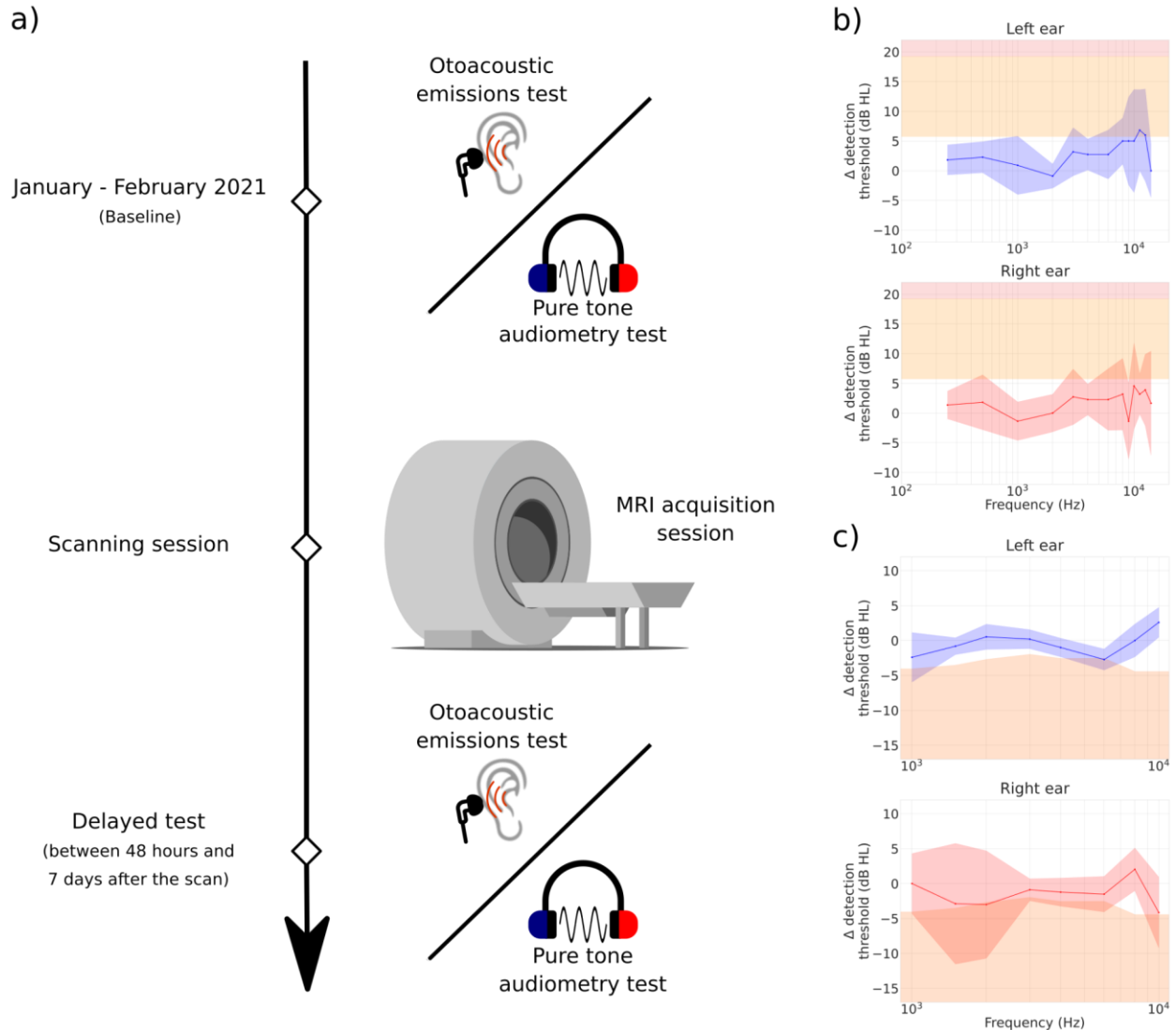
### 2.5.2 Delayed observations

The goal of the delayed observation was to see if the cumulative scanning sessions have an enduring impact on hearing. To do so, pure-tone thresholds and DPOAE amplitudes were acquired in a time frame between 48 hours and 7 days (168 hours; mean = 139.34 hours, SD = 46.92 hours) after a scanning session along the study period. Three participants were tested during this time interval after an anatomical scanning session, and five participants were tested after a functional scanning session. These observations were then compared to the baseline pure-tone thresholds and DPOAE amplitudes acquired at the beginning of the study (January – February 2021). Figure 2.2 displays a schematic description of the test session progress (Figure 2.2, panel a) and the summarized results for the two outcomes: pure-tone thresholds (Figure 2.2, panel b) and DPOAE amplitudes (Figure 2.2, panel c). Detailed subject-by-subject descriptions of the results are also available for the pure-tone thresholds (Figure 2.6) and DPOAE amplitudes (Figure 2.7) in the Supplementary material section. Table 2.3 displays the time interval between the baseline session and each of the delayed observations.

**Table 2.3**

*Time intervals between the baseline session and the delayed observations.*

<b>Participant</b>	<b>Session ID</b>	<b>Delay (from the baseline)</b>
Sub-01	ses-05	2 months, 3 days
	ses-06	3 months, 18 days
	ses-13	12 months, 23 days
Sub-02	ses-09	4 months, 4 days
	ses-10	7 months, 24 days
Sub-03	ses-03	1 month, 3 days
	ses-06	2 months, 15 days
	ses-09	8 months, 21 days
Sub-05	ses-07	2 months, 21 days
Sub-06	ses-07	3 months, 0 day
	ses-10	8 months, 1 day



**Figure 2.2 The delayed test condition.** Pure-tone thresholds and distortion product otoacoustic emission (DPOAE) amplitudes were collected in a time frame between 48 hours and 7 days after a scan session. The acquired values were compared to the baseline values and differences were extracted to quantify the noise exposure's impact on these two types of measure. a) presents a schematic description of the test session progress. Results are presented for b) PTA and c) DPOAE. Pure-tone threshold results are presented for both standard (0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 6 and 8 kHz) and ultra-high (9, 10, 11.2, 12.5, 14, 16, 18, and 20 kHz) frequency ranges. Pure-tone threshold increases of a mild degree ( $> 5$  but  $< 20$  dB HL; Schmuziger et al., 2004) are highlighted with an orange background, while severe increases ( $\geq 20$  dB HL; Fausti et al., 1992) are highlighted with a red background. DPOAE amplitudes are presented for  $F2 = 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8$

and 10 kHz. Significant DPOAE amplitude decreases (Keppler et al., 2010) are highlighted with a red background. Original images in panel a) were adapted from vectorportal.com (MRI scanner (VectorPortal, 2019); CC BY 4.0 license), svgrepo.com (headphones (SVG Repo, s.d.-b) and earphones (SVG Repo, s.d.-a); CC0 licenses), freesvg.org (ear (OpenClipart, 2019); public domain) and commons.wikimedia.org (sinus wave (Häggström, 2010); released into the public domain by Mikael Häggström).

#### *2.5.2.1 Pure-tone thresholds (long-term threshold shifts)*

Hearing thresholds acquired during the delayed observations were compared to the baseline thresholds (test session values – baseline values). Using the significance criteria established for this study (see Methods, Pure-tone audiometry section) in connection with anatomical scanning sessions (also see Supplementary material section's Figure 2.6, panel b), two out of the three tested participants showed no significant increment in hearing thresholds for the standard audiometric frequencies (250 Hz – 8 kHz). The third one (sub-06) showed a +10-dB threshold shift at 1 kHz (left ear) and 3 kHz (right ear).

When looking at test sessions linked to functional scans (also see Supplementary material section's Figure 2.6, panel c), four out of the five participants showed significant increments for at least one tested frequency in the standard range: sub-02 at 6 kHz (left ear: +10-dB threshold shift (ses-10); right ear: +10-dB threshold shifts (ses-09 and 10)) and 8 kHz (left ear: +10-dB threshold shift (ses-09) and +15-dB threshold shift (ses-10); right ear: +15-dB threshold shift (ses-10)), sub-03 at 3 kHz (left ear: +10-dB threshold shift (ses-06)), sub-05 at 500 Hz (right ear: +10-dB threshold shift (ses-07)) and 8 kHz (both ears: +10-dB threshold shifts (ses-07)), and sub-06 at 3 kHz (right ear: +10-dB threshold shift (ses-07)).

Regarding the ultra-high frequencies (9 – 20 kHz), mild significant increments in hearing thresholds (> 5 but < 20 dB HL) were observed in four of the five tested subjects in at least one ear (anatomical scans: sub-01, 03 and 06; functional scans: sub-01, 02 and 03). The observed mild threshold shifts in relation with anatomical scans were at 9 kHz (sub-03: +10-dB threshold shift

(left ear)), 10 kHz (sub-01: +10-dB threshold shift (left ear)), 11.2 kHz (sub-06: +10-dB threshold shift (left ear)), 12.5 kHz (sub-03: +15-dB threshold shift (left ear), +10-dB threshold shift (right ear); sub-06: +15-dB threshold shift (left ear)), and 14 kHz (sub-01: +15-dB threshold shift (right ear)). The observed mild threshold shifts in relation with functional scans were at 9 kHz (sub-01: +15-dB (ses-06: left ear) and +10-dB (ses-13: left ear) threshold shifts; sub-02: +10 dB (ses-09: left ear, ses-10: right ear) and +15-dB (ses-10: left ear) threshold shifts), 10 kHz (sub-02: +10-dB (ses-09: left ear, ses-10: both ears) threshold shifts; sub-03: +10-dB (ses-06: both ears) threshold shifts), 11.2 kHz (sub-01: +10-dB (ses-06: right ear) threshold shift; sub-02: +15-dB (ses-10: left ear) threshold shift; sub-03: +10-dB (ses-03: left ear) threshold shift), and 12.5 kHz (sub-01: +15-dB (ses-13: right ear) threshold shift; sub-02: +15-dB (ses-09: left ear) threshold shift; sub-03: +10-dB (ses-06: left ear) threshold shift). In addition, 20-dB-HL increments in hearing threshold were observed in sub-01 at 10 kHz in the left ear (after a functional scan: ses-06), sub-02 at 11.2 kHz in the left ear (after a functional scan: ses-09) and sub-03 at 10 kHz in the right ear (after an anatomical scan: ses-09). However, for sub-01 and 02, hearing thresholds in these frequencies improved in subsequent testing sessions and fell within the range of mild threshold shift (sub-02) or within the test-retest variability (sub-01). Note that none of the subjects presented with a measurable hearing threshold at 18 and 20 kHz in all testing sessions.

Finally, as can also be observed in Supplementary material section's Figure 2.6, delayed observations also showed better hearing thresholds (i.e., lower hearing thresholds) in some follow-up sessions than during the baseline (after an anatomical scan: sub-03 and 06 (right ear), after a functional scan: sub-05 (left ear) and 06 (right ear)). All such improvements in hearing thresholds did not exceed 10 dB HL (sub-03: -10-dB threshold shift at 1 kHz; sub-06 (anatomical scan): -10-dB threshold shifts at 9 and 14 kHz; sub-05: -10-dB threshold shift at 10 kHz; sub-06 (functional scan): -10-dB threshold shift at 9 kHz). While 9, 10 and 12.5 kHz seem to be the most frequently impacted frequencies in the ultra-high frequency range, 9 and 10 kHz were also among the frequencies that showed improvements for some participants.

Therefore, there seems to be no consistent pattern related to threshold gains or losses between participants, sessions and/or ears in the delayed observations, supporting the theory that there is greater test-retest variability for this range of frequencies.

#### *2.5.2.2 DPOAE amplitudes (long-term amplitude shifts)*

DPOAE amplitudes measured during the delayed observations were compared to the reference values acquired during the baseline session (test session values – baseline values). In Figure 2.2, panel c), a significant DPOAE amplitude decrease (Keppler et al.'s (2010) 7-day delay minimal detectable difference (95%) criterion for DPOAE) is highlighted with a red background. Based on this test-retest variability criterion, DPOAE amplitudes at some frequencies showed significant reductions in the delayed observations when compared with the baseline. However, such reductions were mainly for isolated frequencies and did not exceed 26.7 dB SPL.

When looking at sessions following functional scans, some of the participants (sub-03 and 06) showed a wide range of different DPOAE amplitudes depending on the tested F2s (sub-03's left ear: differences range from -10.5 dB SPL to +4.8 dB SPL, mean = -0.32 dB SPL, SD = 4.05 dB SPL; sub-03's right ear: differences range from -13.0 dB SPL to +4.9 dB SPL, mean = -1.61 dB SPL, SD = 4.88 dB SPL; sub-06's right ear: differences range from -26.7 dB SPL to +2.7 dB SPL, mean = -7.9 dB SPL, SD = 11.67 dB SPL). Yet, most of these highly variable amplitude patterns are isolated. In fact, these variations are not replicated between sessions, ears or subjects. Individual data shows that sub-01 exhibited DPOAE amplitude reductions up to around 9 dB SPL in the right ear for F2 = 10 kHz. Sub-02 and 05 did not exhibit DPOAE reductions greater than 5 dB SPL. In both ears, most other DPOAE frequencies did not show amplitude reductions above 5 dB SPL. Finally, sub-06 showed maximum DPOAE amplitude reductions in the right ear of 26.7 and 21.7 dB SPL for F2 = 1.5 and 2 kHz, respectively. All other DPOAE frequencies did not show amplitude reductions in both ears. Some of the values are absent due to DPOAE responses that did not exceed the established noise floor threshold (see Methods, Otoacoustic emissions section) during the baseline and/or delayed test session. These absent values are all located in the extreme parts of the tested spectrum (for F2 = 1 kHz (both of sub-03's ears, sub-05 and sub-06's



right ear) and 1.5 kHz (sub-03's right ear) or for F2 = 8 kHz (sub-01's right ear, both of sub-02's ears) and 10 kHz (sub-01's left ear, both of sub-02 and sub-06's ears)). Again, it is important to note that for sub-05, no DPOAE responses were obtained in the left ear due to a pre-existing unilateral sensorineural hearing loss.

In summary, the DPOAE delayed observations present two types of amplitude patterns: a more unstable pattern with both significant amplitude increases and decreases, and a more stable one closer to the amplitude variation's neutral point (a 0-dB-SPL difference). The lack of pattern consistency, even within the same ear, leads us to conclude to an absence of permanent DPOAE amplitude changes.

## **2.6 Discussion**

### **2.6.1 Overview of the results**

The aims of this study were to evaluate the possible short- and long-term effects on hearing of intensive exposure to scanner noise and to propose a hearing monitoring protocol for subjects undergoing multiple MRI scanning sessions. To investigate the possible impacts, participants got their hearing tested immediately before and after scan sessions (to test short-term effects) as well as after a period of at least 48 hours (to test long-term effects).

Overall, observations on the short-term effects showed no significant impact of the exposure to the scanner noise on pure-tone thresholds for the standard frequency range (250 Hz – 8 kHz). The presence or absence of an effect on the ultra-high frequency range (9 – 20 kHz) is not clear, since a greater threshold shift variability was observed in that range, including both significant threshold increases and significant threshold decreases. Supplementary material section's Table 2.5 displays a brief comparison of different pure-tone significant-threshold-shift criteria mentioned in Methods' Pure-tone audiometry section.

Regarding the observations on short-term changes in DPOAE amplitudes, no consistent effect of the noise exposure was observed on this auditory outcome. The majority of tested F2 frequencies

did not show any impact, but both significant amplitude increases and small but significant amplitude decreases were detected in the short-term observations.

The delayed observations showed no consistent effect of the noise exposure on pure-tone thresholds for the standard frequency range. Greater variability of the threshold shifts, with both significant threshold increases and significant threshold decreases, was also observed during the delayed observations for the ultra-high frequency range.

The delayed observations of DPOAE amplitudes showed two types of amplitude patterns. The first one was a more stable pattern, close to the neutral point, presenting a majority of non-significant amplitude shifts. The second one was a highly variable pattern characterized by larger standard deviations and amplitude ranges, as well as both significant amplitude increases and decreases within the same session.

### **2.6.2 Temporary changes in hearing outcomes**

The first component of our aim was to evaluate the possible short-term impacts (temporary changes) induced by exposure (with hearing protection) to scanner noise. The pure-tone thresholds obtained in this protocol did not show an impact of scanner noise exposure on the standard audiometric frequencies (250 Hz – 8 kHz). Since most of the threshold variations measured in the short-term period fell within the test-retest variability criteria or presented an improvement after the scan, we can conclude that participants did not show deleterious effects in that frequency range right after the exposure to the anatomical or functional scan sequences' noise.

On the other hand, a subset of the participants exhibited mild and/or severe threshold increases in the ultra-high frequencies (9 – 20 kHz) for some of their observations, while others did not. This frequency range is known to be most sensitive to early hearing loss, and may be an indicator of possible future damage, if the exposure continues (Sulaiman et al., 2014). Sub-05 was tested more intensively than other participants to make sure that a pre-existent hearing loss was not

made worse by the scanning protocol. They are the only participant that crossed the 20-dB-HL severe shift boundary (Fausti et al., 1992) in one session, in connection with an anatomical scan, but they otherwise mostly showed negligible changes ( $\leq 5$  dB HL) or even improvements. Their results allowed us to see that frequencies showing threshold increases in the ultra-high frequency range also happened to show threshold decreases for those frequencies throughout the different sessions, suggesting a greater test-retest variability for this range than for the standard frequencies. A greater variability could also mean that the data points that would seem to be alarming could also be the product of a statistical phenomenon linked to the important number of tested frequencies and test sessions (Noble, 2009). In this situation, it is expected that some measures might deviate enough to be considered significant, even in the absence of an effect. With more measures also come more individually deviant measures, but the ratio of deviant measures to the total number of measures is generally stable (Noble, 2009). Since the scanning sessions take place in a noisy environment, even with the use of hearing protection, significant improvements in the pure-tone thresholds are not the expected outcome. This wider, statistically counterbalanced distribution of measures (with both significant threshold increases and significant threshold decreases) for the ultra-high frequencies seems to support a more important test-retest variability than for the standard frequencies.

Another factor that could have an impact on the variability is the participants' increasing level of fatigue. When participants would go through testing (pure-tone audiometry) for possible short-term changes on top of the scan session, they would spend between 3.75 and 5.25 hours at the research center, doing all kinds of tasks in and out of the scanner. Since pure-tone audiometry is a task that requires a certain level of focus and effort, it is possible that some participants showed a drop of energy and/or motivation at some point in the process, thus impacting the results. The ultra-high frequencies can already be hard to detect for some people. When their attention is running low, the possibility that detection thresholds increase can also increase. Therefore, we conclude that most of the increases observed in the ultra-high frequencies would fall within the greater test-retest variability of this range. Because the affected frequencies were inconsistent

either within or between participants, we conclude an absence of clear loss in hearing threshold immediately after exposure to an MRI scan.

These results seem to contradict the results that Govindaraju et al. (2011) reported regarding a case study of a subject who complained about a blocked-auditory-canal sensation followed by tinnitus in his right ear, but no subjective hearing loss, following a 41-minute anatomical scan of his lower back. The subject used foam plugs during the scan, but a PTA test performed the next day revealed sensorineural hearing loss on the right side, supporting the subject's complaint and showing a permanent impact of the exposure to MRI noise. The lateralized impact presented in that report could suggest an improperly placed earplug in the affected ear but the absence of a pre-scan reference prevents the complete exclusion of possible pre-existing, undocumented hearing loss. On the other hand, these results confirm the results presented by Lim et al. (2015) in their study on the impact of 3 T scanner noise exposure on ultra-high-frequency hearing thresholds. For their study, they recruited 35 patients undergoing a variety of head and neck MRI acquisition sessions. Pure-tone thresholds up to 14 kHz were acquired before and after their MRI session, and the patients wore foam earplugs during the MRI session. They did not detect statistically significant threshold shifts for 8, 10, 12 and 14 kHz (Lim et al., 2015), which seems to align with our findings, even though their participants were scanned for shorter periods (mean = 27 minutes 52 seconds, SD = 6 minutes 40.22641 seconds, range: from 17 minutes 20 seconds to 46 minutes 50 seconds). Moreover, if any of the observed increases had become permanent, they should also have been consistently observed in the delayed observations.

The DPOAE amplitudes showed some impacts for some participants, but the lack of between-ear and between-session consistency seems to indicate a protection device issue that could momentarily have affected the results for a specific ear, during a specific session. Since the DPOAE test is an objective evaluation that does not require any form of behavioral response from participants, the level of fatigue is not likely to have a significant impact on the outcome. A less than optimal placement of the hearing protection equipment or a problem in the fitting of the foam canal tip due to an inappropriate choice of size for the participant's auditory canal can more

probably be linked to some of these observations. Yildirim et al. (2021) showed that the impact of 3 T MRI noise on DPOAEs was only temporary and located in the higher spectrum of the tested frequencies (2, 6 and 8 kHz). Therefore, we would expect this frequency range to be affected prior to the lower ones, which is not our case. Moreover, the different patterns observed between the two ears for this type of observation tend to support this idea that on one side, the protection must have been properly installed, while the other side was not sealed properly, affecting the sound spectrum reaching the middle ear. This result would also support the hypothesis mentioned by Govindaraju et al. (2011) that an incorrect use of hearing protection could possibly have decreased its efficiency and be to blame in their report, highlighting the importance of the proper placement and adjustment of hearing protection devices. The continuous evolution of the combination of hearing protection devices used by participants across the course of the study could also have had impacts on some of the results, since the specific level of protection of each of the iterations might not be equivalent. In summary, no clear and direct negative impact of the noise exposure was observed in the short-term observations.

### **2.6.3 Permanent changes in hearing outcomes**

The second component of our aim was to evaluate the possible long-term impacts of exposure (with hearing protection) to scanner noise. For such impacts to be considered linked to the MRI noise exposure, short-term impacts should also have been observed for the specific frequency. The pure-tone thresholds obtained during the delayed observations showed inconsistent between-ear, between-session and/or between-participant differences. Threshold increases observed in the ultra-high frequencies (9 – 20 kHz) were of greater magnitude (between 10 and 20 dB HL) than those observed in the conventional frequencies (250 Hz – 8 kHz; between 10 and 15 dB HL). The repeated exposure to the scanner noise since the baseline data were acquired could play a role, important or not, in the threshold shifts measured during the delayed observations.

On the other hand, other factors like the level of fatigue of the participant during the test session, or noise exposure from other contexts than the MRI, could also be sources of difference. The

more frequent changes observed in the ultra-high frequency spectrum (> 8 kHz) are also compatible with age-related hearing threshold shifts (Kurakata, 2022), although the duration of this study would not support this factor as the main reason for these changes (Kurakata, 2022). Then again, just as it was possible to observe improvements in the ultra-high frequencies during the observations on short-term changes, observations on long-term changes also showed some improvements of the pure-tone thresholds in that frequency range. While 9, 10 and 12.5 kHz seem to be the most frequently impacted frequencies in the ultra-high frequency range, 9 and 10 kHz also showed improvements for some participants. Therefore, there seems to be no consistent pattern related to threshold gains or losses either between participants, sessions and/or ears in the delayed observations, supporting the theory that there is greater test-retest variability for this range of frequencies, even though prior studies showed the opposite (Schmuziger et al., 2004; Mishra et al., 2022). Unfortunately, those studies had limited numbers of retest sessions (Schmuziger et al.: two intrasessions (one for each of the two pieces of stimulus presentation equipment used); Mishra et al.: one intrasession (within 1 to 4 hours) and one intersession (within 1 to 12 days, mean = 10)), giving a limited picture of the test-retest variability of the ultra-high-frequency pure-tone thresholds. The larger number of test sessions presented in this study could explain why the phenomenon was not observed in these previous studies. In summary, considering the absence of a consistent impact of the noise exposure on the standard frequencies and the greater variability observed in the ultra-high frequencies during the short-term as well as the long-term periods, we are led to theorize that the long-term threshold shifts we observe are not likely to be directly attributed to scanning sessions' noise, and rather that they are likely the result of a combination of elements led by the exposure to other day-to-day noise sources. Nonetheless, losses in this frequency range are known to be linked with the ageing process of the cochlea (Schuknecht & Gacek, 1993), and their presence following noise exposure may be an indicator of future permanent damages. Therefore, special attention should be paid to this frequency range in any hearing conservation protocol.

The observations on long-term changes of DPOAE amplitudes mostly showed small or no deterioration of the emissions, but some participants showed great within-session variability for

some sessions that was absent from other time points. It is also possible to notice that some of the participants are systematically missing values in the higher tested F2 frequencies. This could in part be attributed to the normal ageing process linked with day-to-day noise exposure (Lonsbury-Martin, Cutler & Martin, 1991), but a part could also be linked to noise-induced (by the scanner or other noise sources) fatigue of the outer hair cells of the cochlea. Repeated deterioration profiles like the one that can be seen for sub-02 (for F2 = 8 and 10 kHz) could be an indicator that this participant might have had a time-enduring decrease of the outer hair cells of the cochlea in this specific frequency range, since the observations on short-term changes show similar missing values and the rest of their tested frequencies show results closer to or within test-retest variability.

On the opposite side, different between-session patterns like what can be observed on sub-03's functional graphs could be another indicator of an improper fitting of the hearing protection equipment during some of the scan sessions since notches are present at different frequencies and ear sides from the first session (ses-03) to the second session (ses-06). This type of result highlights the importance of the use and proper placement of hearing protection equipment while exposed to MRI noise. A similar phenomenon could also be present with sub-06's functional session since the frequency range showing the biggest deterioration is found in only one ear and this effect is completely absent in the anatomical scan data. Even though anatomical and functional scans don't use the same types of acquisition sequences, thus resulting in different noise exposures, there should not be such different within-participant response profiles between those two sessions if the protection equipment were properly installed for both of them. A one-time effect due to an improper equipment fit or an exposure to noise outside of the scanner's context are then more probable for those types of cases. Another explanation could also come from the large number of data points that are compared and the statistical anomalies that will inevitably appear with those multiple comparisons (Noble, 2009). In conclusion, the absence of consistent (across sessions, ears or subjects) short- and long-term effects suggests that the exposure to MRI noise does not have direct negative impacts on the participants' hearing when appropriate and properly placed hearing protection devices are used.

#### **2.6.4 Proposed hearing conservation protocol**

The secondary aim of this study was to propose a hearing monitoring protocol using already validated and well-established tests to be used with people undergoing multiple MRI scans. In order to do so, this protocol should use tools that are sensitive enough to assess clinical and subclinical changes alike in order to prevent the emergence of negative impacts on the participants' hearing. Both temporary and potentially permanent impacts of noise exposure must be investigated in this type of protocol in order to help differentiate between changes caused by the scanner noise versus changes linked to external factors (like ear infections or exposure to noise outside of the scanner context). As recommended by NIOSH (1998), conventional PTA (250 Hz – 8 kHz), with special attention paid at 2, 3 and 4 kHz, is an excellent tool to monitor potential threshold shifts, temporary or otherwise. On the other hand, Sulaiman et al. (2014) showed that a population of subjects using personal listening devices with headphones had early hearing damages to the ultra-high frequencies in absence of any impact on the conventional frequencies. This highlights the importance of ultra-high frequency testing as it can be used as an early warning sign for noise impacts that are not yet detectable by standard-frequency pure-tone thresholds. In order to prevent permanent hearing damages, such early warning indicators are crucial in a hearing monitoring protocol. But since the PTA test is a behavioral test, it is also subject to the subjects' mental state. For this reason, an objective test can help complement the possible lapses linked to behavioral tests. For that purpose, we recommend the inclusion of DPOAE tests in the monitoring protocol. The DPOAE test specifically targets the cochlea's outer hair cell function and is known to be useful in the early detection of noise-induced hearing loss and/or for monitoring hearing in people exposed to noise (Di Nardo et al., 1998; Lucertini et al., 2002).

Pure-tone thresholds and DPOAE amplitudes taken separately give an incomplete portrait of the hearing situation. The same can be said about the short- and long-term observations. It is the larger picture given by the intersection of the tests and conditions pairs that gives all its efficiency and complementarity to this hearing monitoring protocol. The originally planned duration of the



protocol was one year, starting with a baseline data acquisition session scheduled in January – February 2021. Such a session needed to be scheduled in a period when participants were minimally exposed to noise before the test session to make sure that there were no remaining noise exposure impacts (from the MRI or from other sources) on hearing. We then randomly generated the sequence of conditions (condition details are presented in Table 2.2) for each of the participants. Participants then underwent between one and eight (mean = 5.83 sessions, SD = 2.64 sessions) experimental condition sessions between February 2021 and June 2022. Other tests that are not presented here were also administered to the participant in our protocol (matrix speech-in-noise perception test for the primary (3 participants: English, 3 participants: French) and secondary languages (2 participants: French, 3 participants: English), transient-evoked OAE test and DPOAE growth function test (for F2 = 2, 4 and 6 kHz)), lengthening the test sessions. As previously mentioned, the participants' attention and motivation levels might have played a role in some of the results, which is why we decided to remove the tests that did not bring crucial information regarding the participants' hearing from the proposed protocol. Otoscopy, tympanometry, stapedia reflex tests, PTA (ultra-high and standard frequencies) and DPOAE amplitudes were enough to get a complete portrait while keeping the test sessions' duration to a minimum. Table 2.4 outlines the details of each of the proposed conditions.

Each of the tests should be administered in the same order they appear in Table 2.4 (from left to right) in order to minimize the aforementioned attention-level bias. Therefore, being a test that can already be challenging for some people, the ultra-high frequency PTA should be administered prior to the standard frequency PTA (as presented in Table 2.4) to minimize the impact of participants' fatigue on its results. The order in which each of the experimental conditions is administered to the participants should be randomized (Baseline condition excepted) and the frequency at which they are administered should be adapted to the MRI scanning regimen. In summary, this hearing monitoring protocol contains two main types of hearing test (PTA and DPOAE amplitudes) and two categories of test conditions (short- and long-term observations), and is designed to be used on a regular basis with participants undergoing intensive MRI scanning.

**Table 2.4***Proposed hearing monitoring protocol test composition.*

Condition	Test session moment	Otoscopy	Tymp	Reflex	PTA		DPOAE
					Ultra-high	Standard	
Baseline	Before the beginning of the protocol	X	X	X	X	X	X
1	Pre-scan	X	X	X	X	X	
	Post-scan				X	X	
2	Pre-scan	X	X	X			X
	Post-scan						X
3	Between 2 and 7 days after a scan	X	X	X	X	X	X

Tymp: Tympanometry. Reflex: Stapedial reflex. PTA: Pure-tone audiometry. DPOAE: Distortion product otoacoustic emissions.

### 2.6.5 Limitations

As mentioned before, one of the main limitations comes from the hearing protection devices. It has been shown that if the users are not properly trained on how to use them or if they are not placed properly, their efficiency varies drastically (Hayes et al., 2022; Murphy, 2008). This is why Hayes et al. (2022) recommend the implementation of training and fit tests for hearing protection users. Kozlowski et al. (2022) brought up the idea of a simple and affordable tester to verify the placement of earplugs. These procedures could limit the variability of the placement and, therefore, limit the variability in the efficiency of the equipment used. It was also mentioned before that PTA has an inherent limitation. As it is a test where participants are required to give a form of behavioral response, their levels of fatigue, attention and motivation can all have an impact on the quality and accuracy of the results it provides. Another main limitation is linked to the enduring nature of the project. Participants are exposed to the scanner noise, but also to noise coming from other sources throughout the week. It is impossible to completely control their exposure, and keeping a record of every exposure over a timespan of multiple years would

also be a great challenge. While the observations on short-term changes are mostly immune to this bias, the results from observation on long-term changes are directly impacted by the noise exposure in the period between the scan session and the hearing test session, but also by the general exposure that occurred since the baseline data were acquired.

### **2.6.6 Implications and future work**

In light of the observations made possible by this research protocol, the participants of the Courtois NeuroMod project will continue their scanning regimen and their hearing is still going to be tested, although at a less intensive rate, to ensure their continued welfare. To address the possibility of occasional improper use of the hearing protection devices, participants were given training to ensure they all use them adequately. The MRI operators will also be trained to pay attention to the proper placement of protective equipment. The CNeuroMod project being an intensive research initiative, the relative absence of change observed in this research project suggests that patients going through single, shorter scan sessions are very unlikely to suffer adverse consequences. In a broader view, hearing research using PTA would greatly benefit from a clearer, per-frequency test-retest variability criteria, especially in the ultra-high frequencies where no clear guideline is currently available.

## **2.7 Conclusion**

In conclusion, the results of our study indicate that intensive longitudinal MRI studies as well as single-session research or clinical scan sessions are not likely to cause hearing damage to patients and research participants in the absence of pre-existing hearing conditions. The importance of proper hearing protection use and placement linked to the intensity and duration of the exposure is also reiterated.

## **2.8 Acknowledgements**

The Courtois NeuroMod project is made possible by a research grant by the Fondation Courtois given to PB. The Authors would like to thank Peer Herholz for his feedback during the preparation of this article's manuscript.

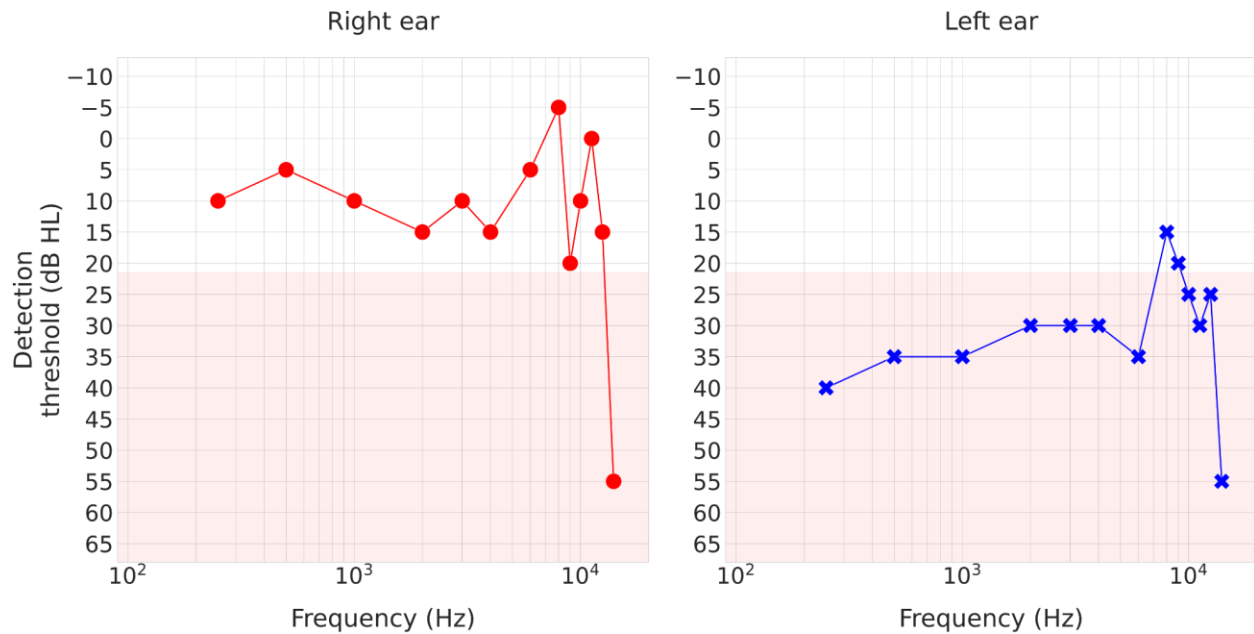
## **2.9 Conflict of interest**

None.

## 2.10 Supplementary material

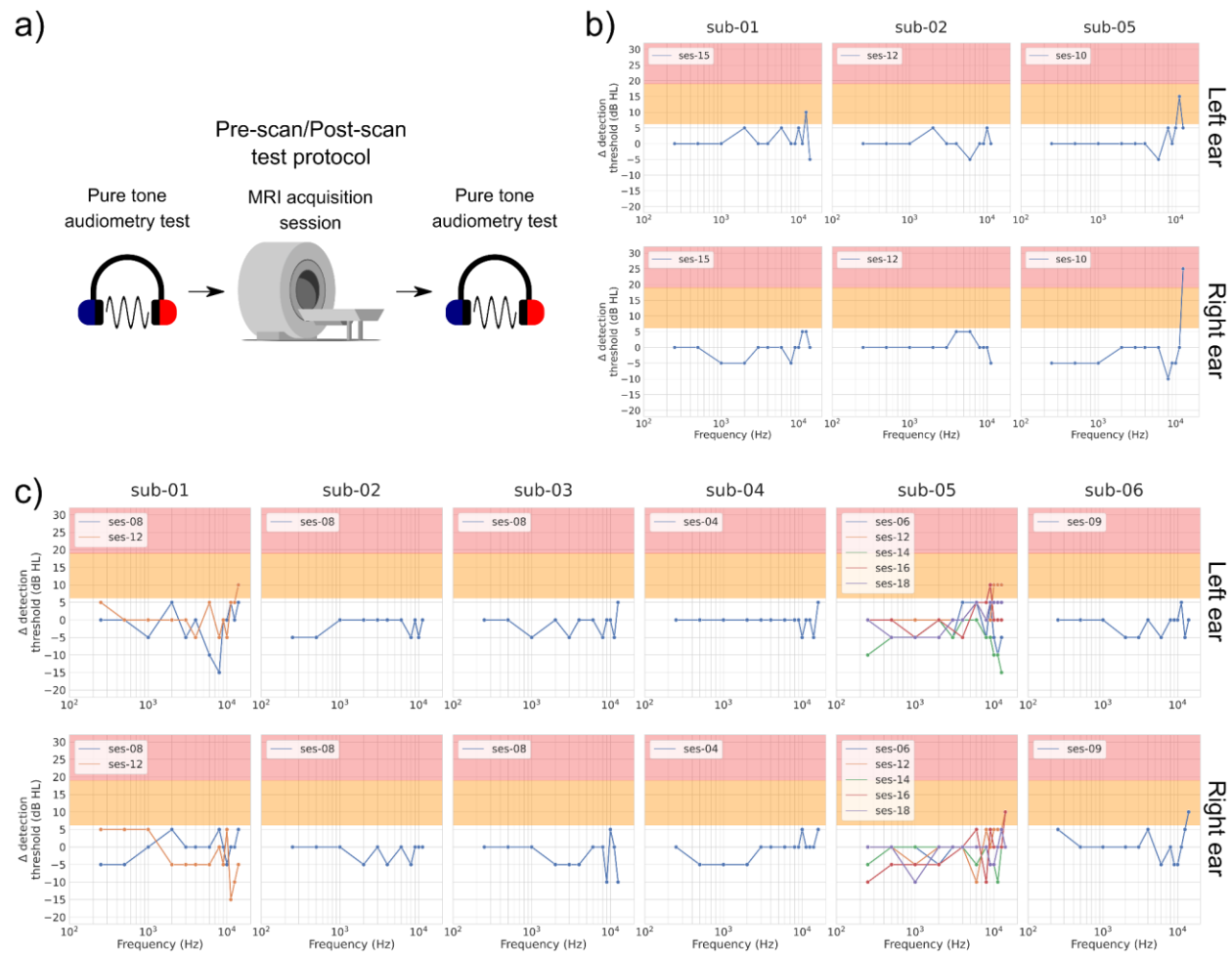
### 2.10.1 Sub-05's hearing impairment description

This participant shows, for the left ear, a mostly flat audiometric configuration, with a moderate degree (30 to 40 dB HL) of hearing loss for the 0.25 – 6 kHz range, while the right ear shows normal hearing thresholds for the 0.25 – 8 kHz frequency range.



**Figure 2.3. Sub-05's baseline audiogram.** Results are presented for the right ear (left panel) and the left ear (right panel). Pure-tone threshold results are presented for both standard (0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 6 and 8 kHz) and ultra-high (9, 10, 11.2, 12.5, 14, 16, 18, 20 kHz) frequency ranges. A missing value indicates that the participant did not give any behavioral response at that frequency. Detection thresholds associated with hearing loss (i.e., hearing thresholds poorer than 20 dB HL; British Society of Audiology, n.d.; World Health Organization, 2021) are highlighted with a light-red background.

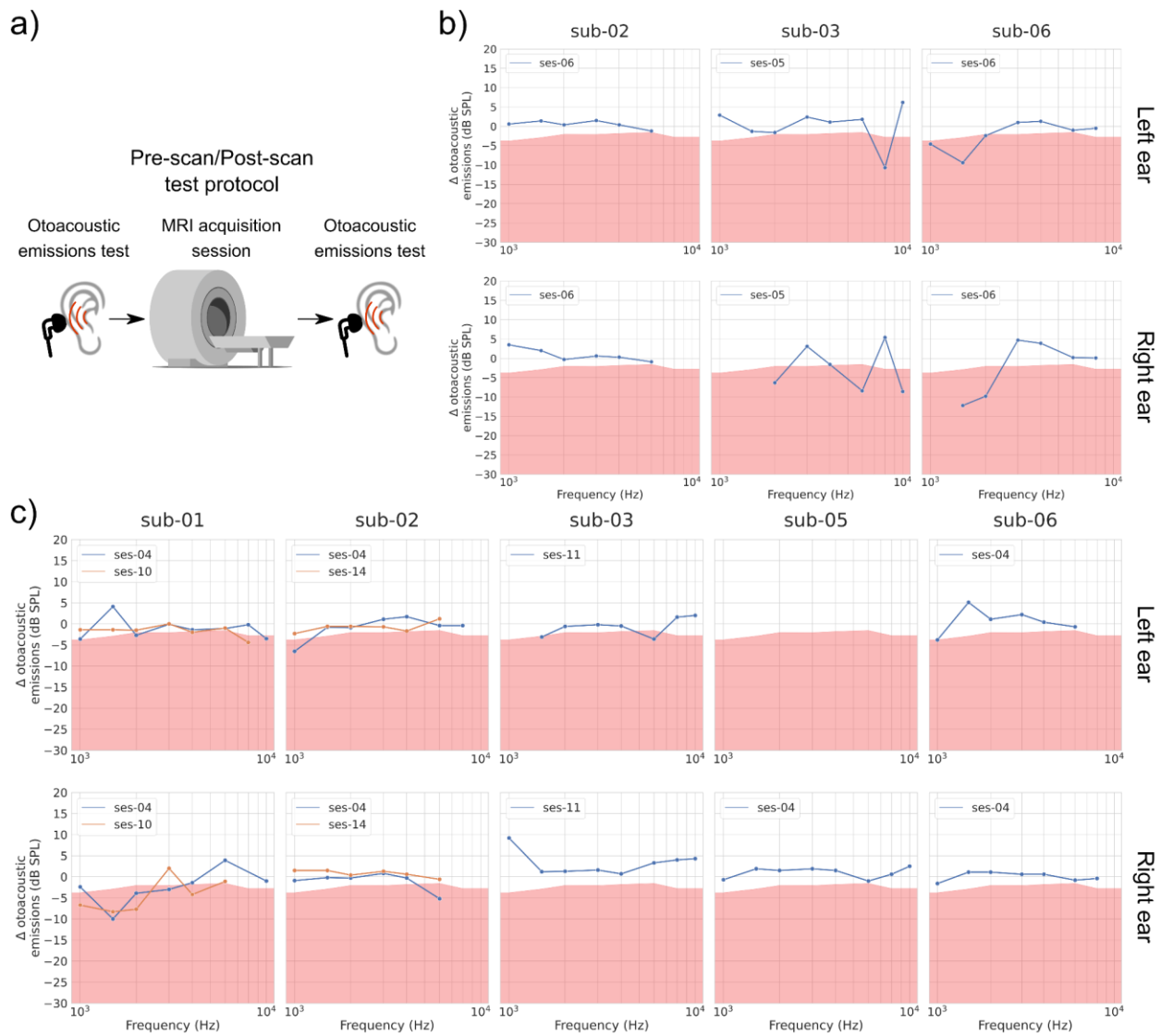
## 2.10.2 Figure 2.4



**Figure 2.4. Pure-tone audiometric threshold differences (in dB HL), post-scan minus pre-scan, as a function of the pure-tone frequency.** a) presents a schematic description of the test session progress. Results are presented for b) anatomical scans and c) functional scans, as these sequences do not generate similar noises in terms of both amplitude and frequency spectrum. Pure-tone threshold results are presented for both standard (0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 6 and 8 kHz) and ultra-high (9, 10, 11.2, 12.5, 14, 16, 18, and 20 kHz) frequency ranges. For each participant, graphs on the top row are for the left ear, while graphs on the bottom row are for the right ear. Worsening hearing thresholds of mild degree ( $> 5$  but  $< 20$  dB HL) are highlighted with an orange background, while severe increases ( $\geq 20$  dB HL) are highlighted with a red background. When multiple observations have been conducted per participant, each line represents a different

observation. Missing values in the graph indicate that the participant did not give any behavioral response at that frequency pre- and/or post-scan. Original images in panel a) were adapted from vectorportal.com (MRI scanner (VectorPortal, 2019); CC BY 4.0 license), svgrepo.com (headphones (SVG Repo, s.d.-b); CC0 license), and commons.wikimedia.org (sinus wave (Häggström, 2010); released into the public domain by Mikael Häggström).

### 2.10.3 Figure 2.5

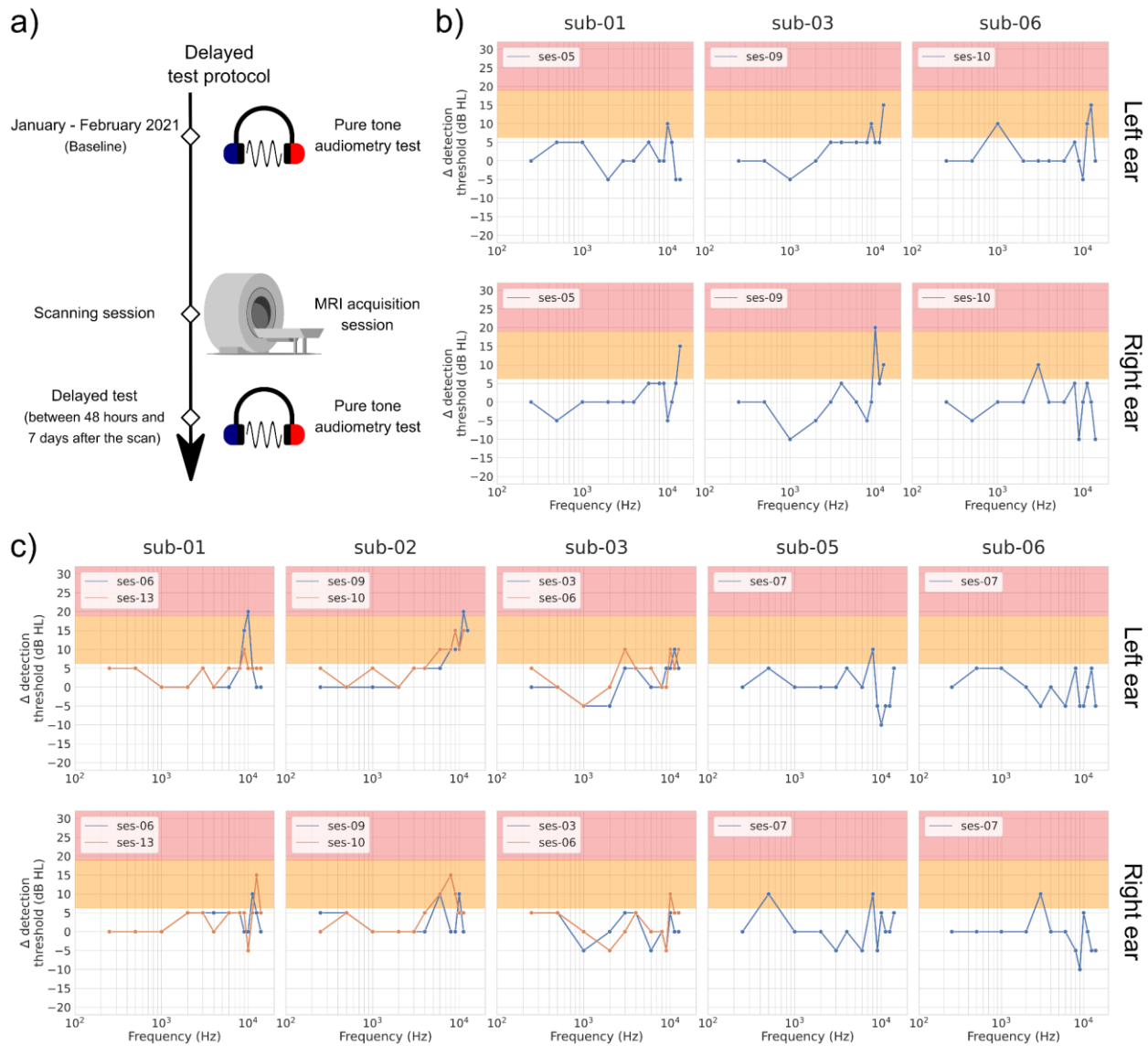


**Figure 2.5. DPOAE differences (in dB SPL), post-scan minus pre-scan, as a function of the F2 frequency.** a) presents a schematic description of the test session progress. Results are presented for b) anatomical scans and c) functional scans. DPOAE amplitudes are presented for F2 = 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8 and 10 kHz. For each participant, graphs on the top row are for the left ear, while graphs on the bottom row are for the right ear. Significant amplitude decreases (Keppler et al., 2010) are highlighted with a red background. When multiple observations have been conducted per participant, each line represents a different observation. Missing values in the graph indicate that the participant’s DPOAE amplitude did not exceed the established noise floor threshold (see



Methods, Otoacoustic emissions section) for that F2 frequency pre- and/or post-scan. Original images in panel a) were adapted from vectorportal.com (MRI scanner (VectorPortal, 2019); CC BY 4.0 license), svgrepo.com (earphones (SVG Repo, s.d.-a); CC0 license), and freesvg.org (ear (OpenClipart, 2019); public domain).

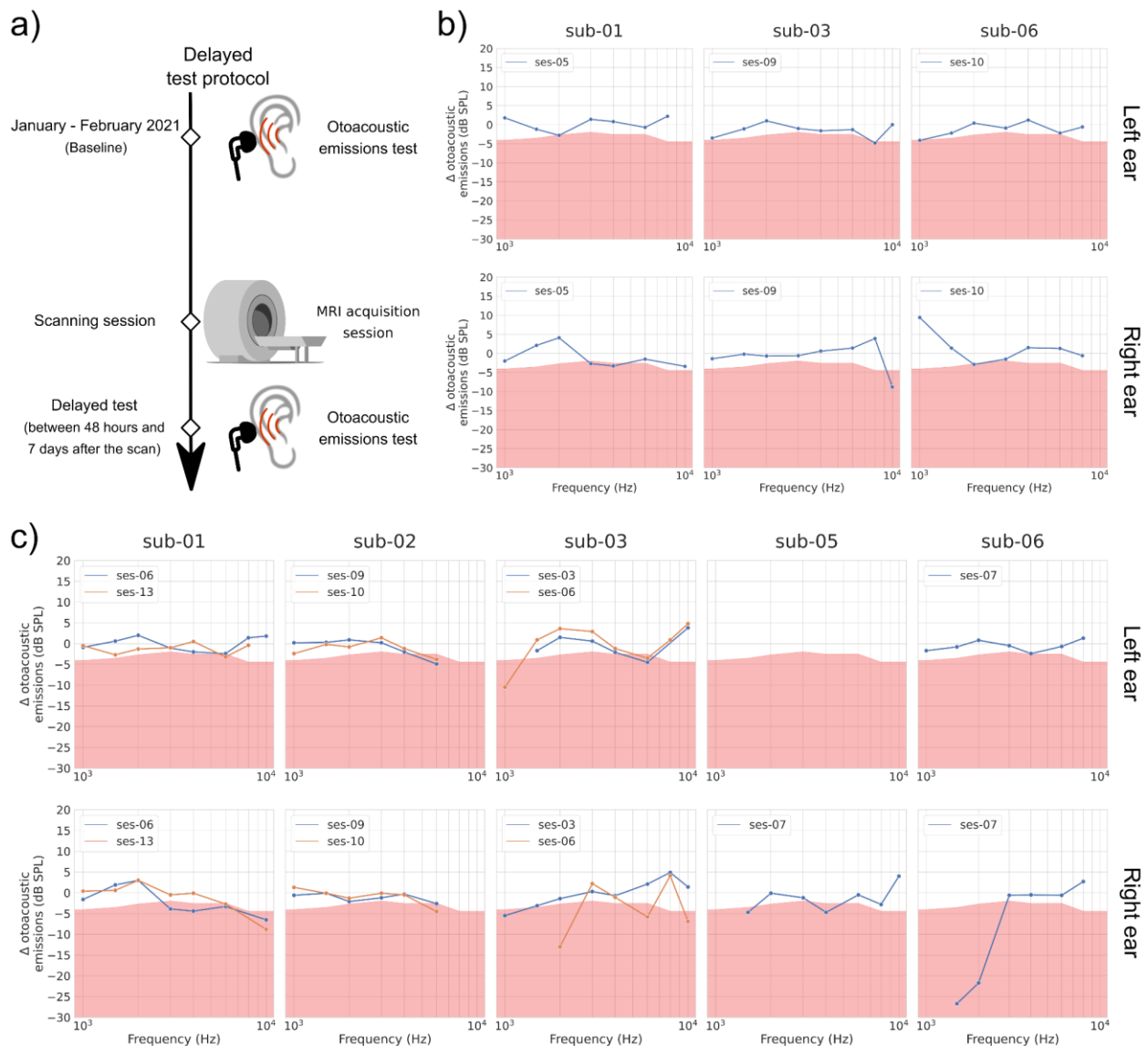
### 2.10.4 Figure 2.6



**Figure 2.6. Pure-tone audiometric threshold differences (in dB HL), delayed observation minus baseline, as a function of the pure-tone frequency.** a) presents a schematic description of the test session progress. Results are presented for b) anatomical scans and c) functional scans. Pure-tone threshold results are presented for both standard (0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 6 and 8 kHz) and ultra-high (9, 10, 11.2, 12.5, 14, 16, 18, and 20 kHz) frequency ranges. For each participant, graphs on the top row are for the left ear, while graphs on the bottom row are for the right ear. When multiple observations have been conducted per participant, each line represents a different

observation. Worsening hearing thresholds of a mild degree ( $> 5$  but  $< 20$  dB HL) are highlighted with an orange background, while severe increases ( $\geq 20$  dB HL) are highlighted with a red background. Missing values in the graph indicate that the participant did not give any behavioral response at that frequency during the delayed observation and/or the baseline. Original images in panel a) were adapted from vectorportal.com (MRI scanner (VectorPortal, 2019); CC BY 4.0 license), svgrepo.com (headphones (SVG Repo, s.d.-b); CC0 license) and commons.wikimedia.org (sinus wave (Häggström, 2010); released into the public domain by Mikael Häggström).

### 2.10.5 Figure 2.7



**Figure 2.7. DPOAE differences (in dB SPL), delayed observation minus baseline, as a function of the F2 frequency.** a) presents a schematic description of the test session progress. Results are presented for b) anatomical scans and c) functional scans. DPOAE amplitudes are presented for  $F2 = 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8$  and  $10$  kHz. For each participant, graphs on the top row are for the left ear, while graphs on the bottom row are for the right ear. Significant amplitude decreases (Keppler et al., 2010) are highlighted with a red background. When multiple observations have been conducted per participant, each line represents a different observation. Missing values in

the graph indicate that the participant's DPOAE response did not exceed the established noise floor threshold (see Methods, Otoacoustic emissions section) for that F2 frequency during the delayed observation and/or the baseline. Original images in panel a) were adapted from vectorportal.com (MRI scanner (VectorPortal, 2019); CC BY 4.0 license), svgrepo.com (earphones (SVG Repo, s.d.-a); CC0 license), and freesvg.org (ear (OpenClipart, 2019); public domain).

## 2.10.6 Table 2.5

**Table 2.5**

*Comparison between different pure-tone significant-threshold-shift criteria mentioned in Methods' Pure-tone audiometry section.*

Participant	Observation type	Frequency range	Criteria								
			Our criteria	ASHA, 1994	Atherley & Dingwall-Fordyce, 1963	Dobie, 1983	Fausti et al., 1992	Landry & Green, 1999	NIOSH, 1998	Occ. noise exp., 2021	Schmuziger et al., 2004
sub-01	short-term	standard	No	No	No	No	No	No	No	No	No
		ultra-high	Yes (Mild)	No	N/A	N/A	No	N/A	N/A	N/A	No
	long-term	standard	No	No	No	No	No	No	No	No	No
		ultra-high	Yes (Mild and Severe)	Yes	N/A	N/A	Yes	N/A	N/A	N/A	Yes
sub-02	short-term	standard	No	No	No	No	No	No	No	No	No
		ultra-high	No	No	N/A	N/A	No	N/A	N/A	N/A	No
	long-term	standard	Yes (Mild)	Yes	Yes	No	Yes	Yes	No	No	Yes
		ultra-high	Yes (Mild and Severe)	Yes	N/A	N/A	Yes	N/A	N/A	N/A	Yes
sub-03	short-term	standard	No	No	No	No	No	No	No	No	No
		ultra-high	No	No	N/A	N/A	No	N/A	N/A	N/A	No
	long-term	standard	Yes (Mild)	No	Yes	No	No	No	No	No	No
		ultra-high	Yes (Mild and Severe)	Yes	N/A	N/A	No	N/A	N/A	N/A	Yes
sub-04	short-term	standard	No	No	No	No	No	No	No	No	No
		ultra-high	No	No	N/A	N/A	No	N/A	N/A	N/A	No
sub-05	short-term	standard	No	No	No	No	No	No	No	No	No
		ultra-high	Yes (Mild and Severe)	Yes	N/A	N/A	Yes	N/A	N/A	N/A	Yes
	long-term	standard	Yes (Mild)	No	Yes	No	No	No	No	No	No
		ultra-high	No	No	N/A	N/A	No	N/A	N/A	N/A	No
sub-06	short-term	standard	No	No	No	No	No	No	No	No	No
		ultra-high	Yes (Mild)	No	N/A	N/A	No	N/A	N/A	N/A	No
	long-term	standard	Yes (Mild)	No	Yes	No	No	No	No	No	No
		ultra-high	Yes (Mild)	Yes	N/A	N/A	Yes	N/A	N/A	N/A	Yes

Occ. noise exp.: Occupational noise exposure (2021). N/A: Criteria not available or specified.

## Chapitre 3 – Discussion générale

### **3.1 Retour sur les objectifs de recherche**

Le principal objectif de ce projet de recherche était de suivre des participants à un projet d'acquisition intensive de données en IRM (Projet Courtois NeuroMod) sur une période d'environ un an afin de s'assurer de l'absence de risque pour leur santé auditive. Afin d'atteindre cet objectif général, deux sous-objectifs avaient été formulés. Le premier sous-objectif était d'évaluer les possibles impacts à court terme sur l'audition des participants de l'exposition répétée au bruit du scanneur, alors que le second sous-objectif était d'évaluer les possibles impacts à long terme de cette exposition. Un protocole expérimental comprenant une variété de tests audiologiques répartis dans différentes conditions expérimentales a permis la rédaction du manuscrit servant de deuxième chapitre de ce mémoire. Les résultats qui y sont rapportés montrent qu'une étude longitudinale intensive en IRM ne semble pas être liée à des dommages à l'audition chez des participants qui utilisent adéquatement et de manière consistante des ÉPA adaptés.

#### **3.1.1 Le suivi audiologique**

##### *3.1.1.1 Les tests*

La principale composante de l'objectif portant sur le suivi longitudinal de la santé auditive des participants de recherche était bien sûr la récolte de données auprès de ceux-ci via l'utilisation de tests tirés pour la plupart de la pratique clinique en audiologie. Tel que mentionné dans la section 2.4.4, ainsi que présenté dans le Tableau 2.2 (Table 2.2), des inspections otoscopiques, des tests de tympanométrie et de réflexe stapédien, des tests d'audiométrie par tons purs (PTA) et des tests d'émissions otoacoustiques par produit de distorsion (DPOAE) ont été administrés aux participants dans le cadre de la phase expérimentale liée à cet objectif. Par contre, ces tests ne sont pas les seuls à avoir été présentés aux participants, d'autres tests avaient aussi été inclus dans le protocole. Il s'est par contre avéré lors de l'analyse des résultats que le sous-ensemble de tests présenté dans le Chapitre 2 était suffisant pour avoir un portrait de l'audition des participants. En effet, l'information apportée par les tests supplémentaires était moins précise (TEOAE), plus limitée (fonction de croissance des DPOAE) ou difficilement interprétable en l'absence de critère de variabilité test-retest clair (test de perception de la parole dans le bruit).



Dans l'objectif de produire un article présentant un portrait complet des effets de l'exposition au bruit de l'IRM sur l'audition des participants tout en restant concis, les résultats obtenus à ces tests ont donc été exclus de celui-ci. La longueur des séances de test étant aussi un élément mentionné dans la section 2.6, l'optimisation du protocole de suivi par la conservation des tests ayant la meilleure valeur ajoutée et le retrait des tests apportant moins d'information a permis d'obtenir un protocole complet et équilibré pouvant être réutilisé dans le contexte d'autres études intensives en IRM (pour plus de détails, voir la section 2.6.4). Les tests retirés (le test des TEOAE, le test de perception de la parole dans le bruit (*Matrix Speech-in-noise perception test*) et les tests de fonction de croissance des DPOAE) restent complémentaires, mais ne sont pas nécessaires à l'obtention d'un portrait adéquat de la santé auditive des participants. En effet, bien que le test des TEOAE soit généralement jugé comme fournissant des informations équivalentes à celles fournies par le test des DPOAE (Dille et al., 2007; Hall & Lutman, 1999; Hatzopoulos et al., 2001), le test des DPOAE permet un meilleur suivi local (selon la fréquence de prédilection, et donc la localisation sur la membrane basilaire) de l'état des CCE (Kakigi et al. 1998) et serait préférable dans le cadre d'un programme de suivi de la santé auditive (Probst & Harris, 1993). Par contre, les tests de perception de la parole dans le bruit et de fonction de croissance des DPOAE n'ayant pas de critère de variabilité test-retest simple et clair, leur apport au portrait de santé auditive des participants est plus limité et ne permet pas une évaluation quantitative rigoureuse de l'importance des variations mesurées. Le détail complet de la distribution de l'ensemble des tests utilisés dans chacune des conditions expérimentales est disponible à l'Annexe A. L'Annexe B présente pour sa part la méthodologie rattachée à chacun des tests exclus du Chapitre 2. Les Annexes D à K présentent le détail des résultats obtenus au test de perception de la parole dans le bruit (Annexes D et E), au test des TEOAE (Annexes F et G) et au test de la fonction de croissance des DPOAE (Annexes H, I, J et K).

### *3.1.1.2 Développement d'un logiciel de traitement des données des tests*

L'utilisation d'un ensemble de tests divers et variés implique que les mesures et résultats récoltés se présentent dans des formats tout aussi divers et variés. Il était donc nécessaire d'établir une forme de standardisation des données et d'automatisation de leur traitement afin d'assurer une

meilleure reproductibilité de leur traitement et de leur analyse. Comme le jeu de données produit dans le cadre de ce projet de recherche fait partie d'un plus grand jeu de données, celui du Projet Courtois NeuroMod, il était préférable d'utiliser un format compatible avec ce plus grand ensemble pour faciliter son inclusion.

Le format utilisé par CNeuroMod, une plateforme de recherche récoltant principalement des données cérébrales grâce à l'IRM, est celui de la *Brain Imaging Data Structure* (BIDS; Gorgolewski et al., 2016). L'utilisation de cette structure permet de standardiser les données d'imagerie cérébrale à travers différents groupes de recherche dans le domaine des neurosciences, facilitant ainsi le partage de données, les collaborations et la reproductibilité de la recherche. Par contre, comme son nom l'indique, ce format a été développé au départ pour des données acquises en IRM. Il a par la suite été étendu à d'autres modalités d'acquisition, mais aucune norme n'a à ce jour été développée au sein de la structure BIDS spécifiquement pour les données de tests audiolinguistiques. Il a donc fallu partir des balises décrivant la structure pour d'autres types de données similaires et les adapter au contexte spécifique des données de ce projet. Pour ce faire, nous avons pu profiter de l'expertise d'Hao-Ting Wang, une stagiaire postdoctorale au sein du laboratoire qui collabore avec l'équipe développant les standards BIDS depuis plusieurs années. Elle a donc pu nous guider dans ce processus d'adaptation. L'automatisation de ce processus de transformation s'est imposée rapidement à la lumière de la quantité toujours grandissante de données tout au long du suivi des participants. Certains logiciels et appareils de test ne permettant pas d'exporter facilement les données acquises grâce à ceux-ci (tous les tests, sauf les tests d'OAE), une base de données agglomérant les différentes séances et tests de chacun des participants a dû être construite. Ce fichier devait permettre de conserver ces données de façon à être facile à comprendre et permettre la modification par un utilisateur (un humain) tout au long de la phase expérimentale du projet, mais aussi permettre le traitement de ces données par un programme en langage Python (python.org). Heureusement, le logiciel servant à la mesure des émissions otoacoustiques permettait d'exporter les données dans un format remplissant déjà ces deux conditions (format .csv: *comma-separated values*).

Une autre raison motivant le développement d'outils d'automatisation du traitement des données était la nature des données récoltées. En effet, les données des tests audiologiques sont la plupart du temps présentées sous la forme de graphiques. Que l'on parle d'audiogrammes ou de mesures des émissions otoacoustiques, il est effectivement plus facile de comprendre et d'interpréter ces données à partir d'un support graphique plutôt qu'à partir d'un tableau de valeurs numériques. Par contre, la production de graphiques grâce à des outils de manipulation de données comme les logiciels tableurs (Microsoft Office Excel, LibreOffice Calc, Google Sheets, etc.) peut être très longue et fastidieuse. La génération et la sauvegarde automatique de ce genre de fichier permettent donc de gagner énormément de temps, tout en minimisant l'ennui et le risque d'erreur liés à cette tâche hautement répétitive.

D'un besoin d'automatiser certaines procédures est donc né un logiciel simple permettant de procéder à ces opérations à partir d'une fenêtre de terminal Bash (Free Software Foundation, 2020). Le logiciel est disponible pour le téléchargement (Fortier & El Khalil, 2023; logiciel sous licence MIT) sur la plateforme en ligne GitHub (github.com) à cette adresse: [https://github.com/courtois-neuromod/AuditoryData\\_pipeline](https://github.com/courtois-neuromod/AuditoryData_pipeline). La Figure 3.1 présente le menu principal du logiciel de traitement de données.

À l'heure actuelle, le logiciel permet le passage au format BIDS de données tirées d'un fichier de tableur pour les tests de tympanométrie/réflexe stapédien, de PTA et de perception de la parole dans le bruit (fichier Google Sheets vierge disponible publiquement sous licence CC0 à des fins de téléchargement (format .csv ou .tsv) ou pour en faire une copie dans un autre dépôt de stockage en ligne Google à l'adresse suivante: <https://docs.google.com/spreadsheets/d/1aKakQJvJnvPUouTUciGm3FMInNAGIX8NXhulbhjq9d4/edit?usp=sharing>) et depuis des fichiers au format .csv pour les tests de TEOAE, DPOAE et de fonction de croissance des DPOAE. Il permet aussi la production de graphiques présentant les résultats des tests de PTA, de perception de la parole dans le bruit et d'OAE. De plus, il permet la production de rapports présentant les différences préscan/post-scan et séance de référence/séance retardée. En plus d'accomplir ces tâches, le logiciel fournit de l'information à l'utilisateur en lien avec le déroulement,

l'achèvement ou les erreurs rencontrées durant l'exécution de chacune des fonctionnalités activées. D'autres fonctionnalités sont actuellement en développement ou pourraient s'ajouter dans le futur.

```
(pipeline_env) $ python AuditoryData_pipeline.py
Welcome to the AuditoryData_pipeline.

Please enter the number of the pipeline functionality you want to run:
1-BIDS format's json sidecars creation
2-BIDS format's auditory data exporter
3-Pure Tone Audiometry interactive graph generator
4-Matrix Speech-in-Noise Test interactive graph generator
5-Transient-evoked OAE test graph generator
6-Distortion product OAE test graph generator
7-Distortion product growth function test graph generator
8-Pure Tone Audiometry report generator
9-Matrix Speech-in-Noise Test report generator
10-Transient-evoked OAE report generator
11-Distortion product OAE report generator
12-Distortion product growth function report generator
13-MRI session design files generator (in development)
14-Exit
█
```

**Figure 3.1. Menu principal du logiciel AuditoryData\_pipeline.** Le logiciel comprend actuellement les fonctionnalités permettant le formatage des données de tests auditifs dans un format compatible avec les standards BIDS, la génération de graphiques présentant les résultats aux tests ainsi que la production de rapports comparant les résultats obtenus lors de paires de séances de tests.

## 3.2 Pistes pour le futur

### 3.2.1 Prochaines étapes du projet

En plus du suivi audiolgique des participants, d'autres objectifs avaient aussi été formulés lors de la conceptualisation de ce projet de recherche. Malheureusement, bien que des démarches aient été entreprises afin de mener à bien chacun de ces objectifs supplémentaires, il n'a pas été possible de les compléter à temps pour la rédaction de ce mémoire. Plusieurs raisons peuvent expliquer cette situation: le projet a pris du retard en raison de contraintes logistiques liées à la pandémie de COVID-19, d'une sous-estimation de la charge de travail liée au déploiement du protocole puis à l'analyse des résultats du suivi audiolgique des participants, ainsi que l'arrêt des plaintes des participants au sujet de la qualité des stimuli sonores présentés dans le scanner

grâce au processus itératif d'amélioration de la combinaison d'ÉPA commerciaux utilisée. Ces objectifs feront donc l'objet d'approfondissements futurs afin de pouvoir les atteindre.

### 3.2.1.1 Évaluation de l'atténuation des combinaisons d'ÉPA

Le premier objectif à compléter est la quantification des niveaux de protection fournis par différentes combinaisons d'ÉPA compatibles avec les propriétés magnétiques de l'IRM. Les types d'ÉPA sélectionnés incluent des embouts commerciaux en mousse de polyuréthane (embouts jetables de marque Comply; Hearing Components, Inc.) et des embouts moulés sur mesure en silicone. De plus, l'évaluation de possibles effets d'atténuation sonore fournis par des coussins de remplacement pour écouteurs circumauraux en mousse mémoire (Brainwavz Audio) est prévue. Le Tableau 3.1 présente les quatre combinaisons d'ÉPA qui seront évaluées.

**Tableau 3.1**

*Combinaisons d'équipements de protection auditive à évaluer.*

		Coussins en mousse mémoire	
		Sans	Avec
Types d'embouts	Commerciaux (mousse)	Condition A	Condition B
	Moulés sur mesure (silicone)	Condition C	Condition D

Pour ce faire, les participants sont d'abord soumis au test PTA sans ÉPA, puis avec chacune des combinaisons d'ÉPA, dans un ordre aléatoire. Ces différentes séquences ont pour but d'établir les seuils de détection auditive pour chaque fréquence testée en fonction de la combinaison d'ÉPA, fournissant ainsi un portrait détaillé de l'atténuation fournie par chacune de ces combinaisons. Les stimuli auditifs ne pouvant pas être présentés avec des écouteurs dans le contexte de ce protocole, des haut-parleurs (*free field speakers*) devront être utilisés.

Comme la moitié des conditions à tester dans ce protocole nécessitent l'utilisation d'embouts moulés sur mesure, il est nécessaire de faire manufacturer ceux-ci. Pour y parvenir, les participants doivent rencontrer un audioprothésiste qui prend alors des empreintes de leurs conduits auditifs. Par la suite, les embouts sont fabriqués à partir de ces empreintes. Le type d'embout moulé choisi pour ce projet est généralement qualifié d'« embout Etymotic pour musicien » et contient un filtre acoustique amovible (Etymotic Research, Inc.) appliquant une atténuation sur l'ensemble du spectre audible, ainsi qu'un canal permettant au son atténué de se rendre jusqu'au tympan. Afin de permettre la fixation de ces embouts sur le système d'écouteurs Sensimetrics S15 (Sensimetrics Corporation) utilisé dans le scanneur, des adaptateurs en plastique ont été fabriqués à l'aide d'une imprimante 3D par M. André Cyr, l'ingénieur de notre laboratoire. Ceux-ci s'insèrent dans les embouts de silicone à la place des filtres acoustiques, permettant aux stimuli sonores produits par le système Sensimetrics de se rendre à l'oreille moyenne alors que le bruit environnant subit une atténuation.

Les résultats obtenus par ce protocole pourraient permettre de déterminer quels sont les meilleurs équipements à utiliser en fonction du contenu fréquentiel du bruit auquel les participants sont exposés. De plus, comme certains participants ont mentionné ne pas percevoir de différence d'atténuation lors de l'ajout des coussins en mousse mémoire, ces résultats pourraient amener des précisions objectives et quantifiées à ce sujet. À ce jour, le protocole servant à remplir cet objectif a été préparé, mais il n'a pas encore été mis en œuvre. Certains des participants ont déjà fait faire leurs embouts moulés sur mesure alors que d'autres n'ont pas encore franchi cette étape. De plus, un important défi logistique se dresse devant l'étape finale de ce protocole puisqu'il faut pouvoir déplacer et installer l'antenne multicanal de tête du scanneur sur une table permettant aux participants d'être en position couchée à l'intérieur de la cabine de test insonorisée. Cette antenne de tête est nécessaire au protocole puisque celle-ci peut aussi avoir un impact sur le son qui atteint le système auditif des participants lorsqu'ils sont dans l'IRM. Il est donc nécessaire d'en tenir compte dans nos mesures d'atténuation sonore. Par contre, c'est un objet très fragile, valant plusieurs centaines de milliers de dollars et nécessaire à plusieurs équipes de recherche utilisant l'IRM de l'UNF. C'est pourquoi il sera nécessaire de

planifier rigoureusement les détails de ce déplacement de matériel puisqu'un accident survenant durant cette étape du protocole pourrait avoir des impacts majeurs sur plusieurs projets de recherche.

### *3.2.1.2 Classification de données cérébrales*

Le second objectif à compléter est l'évaluation des combinaisons d'ÉPA à travers l'utilisation d'algorithmes d'apprentissage machine et de données cérébrales acquises en IRM fonctionnelle. Pour compléter cet objectif, les participants seront d'abord soumis à plusieurs répétitions, durant différentes séances d'acquisition en IRM, à une tâche auditive comportant la présentation de tons purs de fréquence et d'intensité variables. Lors de chacune des répétitions, la combinaison d'ÉPA utilisée sera différente (pour les différentes combinaisons, voir le Tableau 3.1). L'ordre de présentation des combinaisons d'ÉPA est déterminé aléatoirement pour chaque participant. Durant cette tâche, il sera demandé aux participants d'appuyer sur un bouton lorsqu'ils penseront percevoir un ton pur. Les données cérébrales acquises durant ces séances seront par la suite utilisées dans le cadre de l'entraînement puis de l'évaluation des performances de différents algorithmes d'apprentissage machine. Plus précisément, l'objectif des algorithmes est, en se basant sur l'organisation tonotopique de l'aire auditive primaire (Humphries et al., 2010; Wessinger et al., 1997), de tenter d'identifier à des fins de classification la fréquence des tons purs entendus. L'hypothèse derrière cette tâche de classement est la suivante: une combinaison d'ÉPA bloquant de façon plus efficace le bruit ambiant causé par le fonctionnement de l'IRM devrait être associée avec de meilleures performances de classification des algorithmes. En effet, un meilleur ratio signal/bruit devrait entraîner des activations cérébrales plus spécifiques au stimulus entendu (Scarff et al., 2004) en minimisant les effets de masquage reliés au bruit. De plus, une meilleure atténuation pourrait aussi être associée avec la perception de tons à des intensités moindres.

Tel que mentionné précédemment, à l'heure actuelle, certains des participants ont eu l'occasion de faire manufacturer leurs embouts moulés sur mesures alors que d'autres ne l'ont pas encore eue. Les adaptateurs pour assurer le couplage entre les embouts et le système Sensimetrics ont

aussi déjà été fabriqués. De plus, la production du logiciel servant à générer la tâche utilisée durant les séances d'acquisition est presque complétée. Celui-ci est actuellement fonctionnel, mais nécessite encore quelques ajustements avant de pouvoir être utilisé dans le cadre d'un protocole expérimental. Après les phases d'acquisition et de prétraitement des données cérébrales viendront les étapes d'entraînement et d'évaluation des performances de différents algorithmes de classification simples. Pour ces étapes, l'utilisation de trois types d'algorithmes différents est envisagée afin de pouvoir comparer les performances de ceux-ci: des *Support Vector Classifier* (SVC) linéaire et non linéaire, ainsi qu'un *Random Forest Classifier* (Pedregosa et al., 2011).

### 3.2.1.3 Atténuation des vibrations

Un dernier objectif à compléter concerne une forme d'exposition au bruit très souvent négligée. Cette exposition prend la forme de vibrations transmises au corps des participants par la table sur laquelle ceux-ci reposent durant la séance dans l'IRM. En effet, le son est formé de variations de pressions se propageant dans un milieu. La plupart du temps, lorsque nous percevons un son, celui-ci voyage dans un milieu gazeux: l'air. Par contre, la propagation du son n'est pas exclusive à l'air. Elle peut avoir lieu dans n'importe quel milieu où des molécules se déplacent et s'entrechoquent. C'est pourquoi il est possible pour les baleines de communiquer entre elles sous l'eau (Richardson et al., 1995). La propagation de certains types d'ondes de choc sismiques (certains types de tremblement de terre) à la surface de la croûte terrestre, un milieu que l'on pourrait caractériser comme étant principalement solide, partage aussi des mécanismes similaires (Wu & Wu, 2008).

Il est donc possible que l'exposition des participants au bruit de l'IRM ne soit pas exclusive à ce qu'ils entendent. En effet, certaines séquences d'acquisition entraînent la production de vibrations qui se propagent à travers le scanneur et la table sur laquelle reposent les participants. Le contact avec cette table peut ensuite permettre la transmission de ces vibrations au crâne des participants. Puisque la cochlée est en fait une cavité nichée dans la paroi du crâne, lorsque ce dernier vibre, la périlymphe et l'endolymphe contenues dans cette cavité vont aussi vibrer et



stimuler les cellules ciliées de l'organe de Corti. Il est donc aussi important de tenter de minimiser cette exposition que celle au bruit transmis par voie aérienne. Alors que le corps des participants repose sur un petit matelas pour être confortable, la tête des participants repose dans l'antenne de tête, fabriquée dans un matériau rigide, et est actuellement stabilisée par un morceau de polystyrène moulé sur mesure à la forme de l'antenne et de leur tête. Bien que le polystyrène puisse absorber une certaine quantité de vibration, il existe des matériaux ayant de meilleures propriétés d'absorption tels que le néoprène, le sylomer ou d'autres matériaux spécialisés à cette fin. C'est pourquoi une réflexion sur la possibilité de remplacer les actuels moulages vieillissants fabriqués en polystyrène par un coussin mince en néoprène a été lancée au sein de l'équipe. Par ailleurs, ce coussin devrait être conçu et/ou modifié afin d'épouser la forme de l'antenne et permettre une stabilisation de la tête suffisante pour minimiser le plus possible les mouvements pouvant survenir durant l'acquisition et risquant de compromettre les données récoltées. Malheureusement, cette discussion n'a pas encore été complétée et à l'heure actuelle, les participants utilisent encore leur moulage de polystyrène.

### **3.2.2 Implications et futur de la santé auditive en imagerie médicale**

Le Projet Courtois NeuroMod est un projet de recherche en imagerie cérébrale sans précédent. Que l'on parle du nombre de séances d'imagerie acquises ou de la variété de mesures physiologiques évaluées sur les participants et participantes de recherche, un projet intensif de cette ampleur n'avait encore jamais vu le jour. Non seulement le financement nécessaire à un projet impliquant cette quantité d'heures d'acquisition en IRM se doit d'être généreux, mais il faut aussi avoir accès à un centre d'imagerie ayant la capacité, le personnel et l'équipement afin d'accommoder les nombreuses séances, semaine après semaine. C'est pourquoi lorsque l'ensemble des conditions nécessaires à la réalisation de ce genre de projet sont réunies, il est important d'en retirer un maximum de bénéfices pour l'avancement de la recherche. Bien sûr, un ensemble d'objectifs de recherche principaux est développé et des données sont récoltées afin de les atteindre. Par contre, il peut aussi être intéressant de se pencher sur des éléments plus secondaires, mais tout aussi pertinents. C'est ce que le projet décrit dans ce mémoire s'est efforcé de faire. Aucun autre projet de recherche n'avait jusqu'à maintenant soumis ses

participants à un nombre aussi important de séances d'acquisition dans un scanner IRM. Cette situation inédite proposait donc une opportunité rare d'étudier de façon plus approfondie les impacts potentiels de ce type de technique d'imagerie sur la santé des gens qui y sont exposés. L'IRM est généralement considérée comme n'ayant pas d'effet négatif sur la santé et l'exposition à son champ magnétique ne semble pas avoir d'effet à long terme (Sammet, 2016). Par contre, il est important de se rappeler que le scanner ne produit pas seulement un champ magnétique. En effet, son activation produit aussi du bruit, exposant les gens qui l'entourent à cet autre type de polluant. Ce projet a donc exploité la nature extrême de l'exposition à l'IRM de ses participants afin d'enquêter sur le bruit de l'IRM et ses effets potentiels. L'idée derrière ce projet était que si, dans notre situation extraordinaire, nous ne trouvons pas d'effet négatif consistant, il y a peu de chances que ceux-ci apparaissent dans des situations d'utilisation plus routinière de l'IRM (examens cliniques occasionnels, études scientifiques échelonnées sur de courtes périodes/avec peu de séances, etc.). Comme nos résultats montrent qu'il n'y a pas d'effet négatif lorsque des ÉPA ayant un niveau de protection suffisant sont utilisés et que ceux-ci sont installés adéquatement, les pratiques actuellement en vigueur dans ce domaine devraient être suffisantes dans la majorité des situations où des sujets sont exposés au bruit produit par l'IRM. Cependant, la sensibilisation aux risques de l'exposition non protégée au bruit et la formation sur l'utilisation appropriée des ÉPA devraient tout de même être une priorité chez le personnel travaillant dans les unités d'imagerie utilisant ce type de technologie. En effet, il n'y a aucun doute qu'une exposition répétée aux niveaux de bruit enregistrés dans le cadre d'un examen IRM sans ÉPA, ou avec des ÉPA choisis et/ou installés inadéquatement, amènerait des dommages irréversibles au système auditif.

### **3.3 Conclusion**

En terminant, bien que certains des objectifs de recherche rattachés à ce projet n'aient pas encore été rencontrés à ce jour, celui-ci a déjà engendré la production d'un jeu de données considérable et varié à ajouter au jeu de données déjà massif du Projet Courtois NeuroMod. De plus, il a aussi entraîné la création d'un logiciel de traitement automatisé de données, de même que la rédaction d'un manuscrit sur le point d'être soumis pour révision par les pairs en vue d'une

publication éventuelle. En dehors des réalisations directement liées à ce projet de recherche, un travail de rédaction collaborative a aussi été entrepris avec d'autres collaborateurs du Projet Courtois NeuroMod durant la maîtrise ayant servi à produire ce mémoire. Cette expérience de travail a eu pour résultat la publication d'un commentaire dans la revue *Neurons, Behavior, Data analysis, and Theory* (Herholz et al., 2023; voir l'Annexe L).

Alors que CNeuroMod progresse vers le crépuscule de sa phase d'acquisition intensive de données d'imagerie cérébrale en 2023, les données tirées des tests auditifs présentés dans ce mémoire confortent l'équipe dans le choix de procéder à ce projet, tout en les rassurant sur la santé et la sécurité auditive des participants au projet: ils peuvent donc se dire qu'une mission a bel et bien été accomplie.

# Références

- Acoustical Society of America. (2010). *Specification for audiometers* (ANSI Standard No. ANSI/ASA S3.6-2010). The American Standards Institute, Inc.
- Aibara, R., Welsh, J. T., Puria, S., & Goode, R. L. (2001). Human middle-ear sound transfer function and cochlear input impedance. *Hearing research*, *152*(1-2), 100-109.  
[https://doi.org/10.1016/s0378-5955\(00\)00240-9](https://doi.org/10.1016/s0378-5955(00)00240-9)
- Allen, E. J., St-Yves, G., Wu, Y., Breedlove, J. L., Prince, J. S., Dowdle, L. T., Nau, M., Caron, B., Pestilli, F., Charest, I., Hutchinson, J. B., Naselaris, T., & Kay, K. (2022). A massive 7T fMRI dataset to bridge cognitive neuroscience and artificial intelligence. *Nature neuroscience*, *25*(1), 116–126. <https://doi.org/10.1038/s41593-021-00962-x>
- American Speech-Language-Hearing Association. (1994). *Audiologic management of individuals receiving cochleotoxic drug therapy* [Guidelines].  
<https://doi.org/10.1044/policy.GL1994-00003>
- Atherley, G. R., & Dingwall-Fordyce, I. (1963). The reliability of repeated auditory threshold determination. *British journal of industrial medicine*, *20*(3), 231–235.  
<https://doi.org/10.1136/oem.20.3.231>
- Attias, J., Horovitz, G., El-Hatib, N., & Nageris, B. (2001). Detection and Clinical Diagnosis of Noise-Induced Hearing Loss by Otoacoustic Emissions. *Noise & health*, *3*(12), 19–31.
- Bandettini, P. A., Jesmanowicz, A., van Kylen, J., Birn, R. M., & Hyde, J. S. (1998). Functional MRI of brain activation induced by scanner acoustic noise. *Magnetic Resonance in Medicine*, *39*(3), 410-416. <https://doi.org/10.1002/mrm.1910390311>

- Basner, M., Babisch, W., Davis, A., Brink, M., Clark, C., Janssen, S., & Stansfeld, S. (2014). Auditory and non-auditory effects of noise on health. *Lancet*, 383(9925), 1325–1332. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61613-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61613-X)
- Bateson, T. (2009, 29 août). *Custom Moulded Earplugs.jpg* [Image]. Wikimedia Commons. [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Custom Moulded Earplugs.jpg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Custom_Moulded_Earplugs.jpg)
- Bellec, P., & Boyle, J. A. (2019). *Bridging the gap between perception and action: the case for neuroimaging, AI and video games*. PsyArXiv. <http://dx.doi.org/10.31234/osf.io/3epws>
- Bellec, P., Fortier, E., & Guay, S. (2021). *Cartes cérébrales*. Méthodes en neurosciences cognitives, [https://psy3018.github.io/cartes cerebrales.html](https://psy3018.github.io/cartes_cerebrales.html)
- Berg, R. E. (2022). *Sound: Physics*. Britannica, <https://www.britannica.com/science/sound-physics>
- Bombaci, A., Lazzaro, C., Bertoli, C. A., Lacilla, M., Ndrev, D., Chiò, A., Albera, A., Calvo, A., & Canale, A. (2021). Stapedial Reflex: A Possible Novel Biomarker of Early Bulbar Involvement in Amyotrophic Lateral Sclerosis Patients. *Audiology & neurotology*, 26(5), 353–360. <https://doi.org/10.1159/000513482>
- Bongers, S., Slottje, P., & Kromhout, H. (2017). Hearing loss associated with repeated MRI acquisition procedure-related acoustic noise exposure: An occupational cohort study. *Occupational and Environmental Medicine*, 74(11), 776-784. <https://doi.org/10.1136/oemed-2016-103750>

- Boyle, J. A., Pinsard, B., Boukhdhir, A., Belleville, S., Brambatti, S., Chen, J., Cohen-Adad, J., Cyr, A., Fuente, A., Rainville, P., & Bellec, P. (2020, June 23-July 3). *The Courtois project on neuronal modelling – 2020 data release* [Poster presentation]. Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping, Online.  
[https://docs.cneuromod.ca/en/latest/downloads/40f570bd627d600a2b26d7e6c56d331c/1939\\_BoylePinsard\\_OHBM2020.pdf](https://docs.cneuromod.ca/en/latest/downloads/40f570bd627d600a2b26d7e6c56d331c/1939_BoylePinsard_OHBM2020.pdf)
- British Society of Audiology. (n.d.). *FAQs: A useful set of audiology and hearing loss frequently asked questions*. <https://www.thebsa.org.uk/public-engagement/faqs/>
- Button, K. S., Ioannidis, J. P., Mokrysz, C., Nosek, B. A., Flint, J., Robinson, E. S., & Munafò, M. R. (2013). Power failure: why small sample size undermines the reliability of neuroscience. *Nature reviews neuroscience*, 14(5), 365–376. <https://doi.org/10.1038/nrn3475>
- Canetto, P. (2009). Hearing protectors: Topicality and research needs. *International Journal of Occupational Safety and Ergonomics*, 15(2), 141-153.  
<https://doi.org/10.1080/10803548.2009.11076795>
- Carlyle, W. (2017, 6 avril). *lumberjack 3* [Image]. Flickr.  
<https://www.flickr.com/photos/wendles56/33881068185/in/album-72157680290512161/>
- Centre for Radiation, Chemical and Environmental Hazards. (2008). *Protection of patients and volunteers undergoing MRI procedures: Advice from the Health Protection Agency* (Publication No. RCE-7). U.K. Health Protection Agency,  
[https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/329364/Protection\\_of\\_patients\\_and\\_volunteers\\_undergoing\\_MRI\\_procedures.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/329364/Protection_of_patients_and_volunteers_undergoing_MRI_procedures.pdf)

- Charan, J., & Biswas, T. (2013). How to calculate sample size for different study designs in medical research?. *Indian journal of psychological medicine*, 35(2), 121–126. <https://doi.org/10.4103/0253-7176.116232>
- Dallos, P., & Harris, D. (1978). Properties of auditory nerve responses in absence of outer hair cells. *Journal of neurophysiology*, 41(2), 365–383. <https://doi.org/10.1152/jn.1978.41.2.365>
- Daniell, W. E., Stover, B. D., & Takaro, T. K. (2003). Comparison of Criteria for Significant Threshold Shift in Workplace Hearing Conservation Programs. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 45(3), 295–304. <http://www.jstor.org/stable/44997229>
- Davis, A. (1995). *Hearing in adults*. Whurr Publishers Ltd.
- Dean, S. W., & Bunch, C. C. (1919). The use of the pitch range audiometer in otology. *The Laryngoscope*, 29(8), 453-462. <https://doi.org/10.1288/00005537-191908000-00002>
- Descouens, D. (2009, 7 novembre). *Oreille-Audition.jpg* [Image]. Wikimedia Commons. <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Oreille-Audition.jpg>
- Desmond, J. E., & Glover, G. H. (2002). Estimating sample size in functional MRI (fMRI) neuroimaging studies: statistical power analyses. *Journal of neuroscience methods*, 118(2), 115–128. [https://doi.org/10.1016/s0165-0270\(02\)00121-8](https://doi.org/10.1016/s0165-0270(02)00121-8)
- Dille, M., Glattke, T. J., & Earl, B. R. (2007). Comparison of transient evoked otoacoustic emissions and distortion product otoacoustic emissions when screening hearing in preschool children in a community setting. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*, 71(11), 1789–1795. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2007.08.003>

Di Nardo, W., Ghirlanda, G., Paludetti, G., Cercone, S., Saponara, C., Del Ninno, M., Di Girolamo, S., Magnani, P., & Di Leo, M. A. (1998). Distortion-product otoacoustic emissions and selective sensorineural loss in IDDM. *Diabetes care*, 21(8), 1317–1321.

<https://doi.org/10.2337/diacare.21.8.1317>

Dobie, R. A. (1983). Reliability and validity of industrial audiometry: implications for hearing conservation program design. *The Laryngoscope*, 93(7), 906–927.

<https://doi.org/10.1288/00005537-198307000-00014>

Dobie, R. A. (2005). Audiometric threshold shift definitions: simulations and suggestions. *Ear and hearing*, 26(1), 62–77. <https://doi.org/10.1097/00003446-200502000-00006>

Doran, M., & Bydder, G. M. (1990). Magnetic resonance: perfusion and diffusion imaging. *Neuroradiology*, 32(5), 392–398. <https://doi.org/10.1007/BF00588472>

Eugster, S. A. (2010, 11 avril). *Earplugs EAR.jpg* [Image]. Wikimedia Commons.

[https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Earplugs\\_EAR.jpg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Earplugs_EAR.jpg)

Fausti, S. A., Henry, J. A., Schaffer, H. I., Olson, D. J., Frey, R. H., & McDonald, W. J. (1992). High-frequency audiometric monitoring for early detection of aminoglycoside ototoxicity. *The Journal of infectious diseases*, 165(6), 1026–1032.

<https://doi.org/10.1093/infdis/165.6.1026>

Feeney, M. P., & Schairer, K. S. (2015). Acoustic stapedius reflex measurements. In J. Katz, M. Chasin, K. English, L. J. Hood, & K. L. Tillery (Eds.), *Handbook of clinical audiology* (7th ed., pp. 165-186). Wolters Kluwer Health



- Fligor, B., Chasin, M., & Neitzel, R. (2015). Noise exposure. In J. Katz, M. Chasin, K. English, L. J. Hood, & K. L. Tillery (Eds.), *Handbook of clinical audiology* (7th ed., pp. 595-616). Wolters Kluwer Health
- Fonov, V., Evans, A. C., Botteron, K., Almli, C. R., McKinstry, R. C., Collins, D. L., & Brain Development Cooperative Group (2011). Unbiased average age-appropriate atlases for pediatric studies. *NeuroImage*, *54*(1), 313–327.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.07.033>
- Fortier, E., & El Khalil, L. (2023). *AuditoryData\_pipeline* (Version 1.0.0) [Programme informatique]. GitHub. [https://github.com/eddyfortier/AuditoryData\\_pipeline](https://github.com/eddyfortier/AuditoryData_pipeline)
- Free Software Foundation. (2020). Bash (5.1.16(1)-release) [Programme Shell Unix].  
<https://www.gnu.org/software/bash/>
- Garyfallidis, E., Brett, M., Amirbekian, B., Rokem, A., van der Walt, S., Descoteaux, M., Nimmo-Smith, I., & les contributeurs à Dipy. (2014). Dipy, a library for the analysis of diffusion MRI data. *Frontiers in neuroinformatics*, *8*, 8. <https://doi.org/10.3389/fninf.2014.00008>
- Gorgolewski, K. J., Auer, T., Calhoun, V. D., Craddock, R. C., Das, S., Duff, E. P., Flandin, G., Ghosh, S. S., Glatard, T., Halchenko, Y. O., Handwerker, D. A., Hanke, M., Keator, D., Li, X., Michael, Z., Maumet, C., Nichols, B. N., Nichols, T. E., Pellman, J., ... Poldrack, R. A. (2016). The brain imaging data structure, a format for organizing and describing outputs of neuroimaging experiments. *Scientific data*, *3*, 160044.  
<https://doi.org/10.1038/sdata.2016.44>
- Govindaraju, R., Omar, R., Rajagopalan, R., Norlisah, R., & Kwan-Hoong, N. (2011). Hearing loss after noise exposure. *Auris, nasus, larynx*, *38*(4), 519–522.  
<https://doi.org/10.1016/j.anl.2010.12.006>

Gratton, C., & Braga, R. M. (Eds.). (2021a). Deep Imaging – Personalized Neuroscience [Special issue]. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, 40.

Gratton, C., & Braga, R. M. (2021b). Editorial overview: Deep imaging of the individual brain: past, practice, and promise [Editorial]. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, 40, iii-vi.  
<https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2021.06.011>

Hagerman, B. (1982). Sentences for testing speech intelligibility in noise. *Scandinavian audiology*, 11(2), 79–87. <https://doi.org/10.3109/01050398209076203>

Hägström, M. (2010, 19 juillet). *Sinus wave.svg* [Image]. Wikimedia commons.  
[https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Sinus\\_wave.svg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Sinus_wave.svg)

Hall, A. J., & Lutman, M. E. (1999). Methods for early identification of noise-induced hearing loss. *Audiology: official organ of the International Society of Audiology*, 38(5), 277–280.  
<https://doi.org/10.3109/00206099909073035>

Harris, J. D. (1946). Free voice and pure tone audiometer for routine testing of auditory acuity; studies on comparative efficiency. *Archives of otolaryngology*, 44(4), 452–467.  
<https://doi.org/10.1001/archotol.1946.00680060473009>

Hatzopoulos, S., Pelosi, G., Petruccelli, J., Rossi, M., Vigi, V., Chierici, R., & Martini, A. (2001). Efficient otoacoustic emission protocols employed in a hospital-based neonatal screening program. *Acta oto-laryngologica*, 121(2), 269–273.  
<https://doi.org/10.1080/000164801300043802>

Hayes, M. E., Hammond, S., Montgomery, A. P., & Stephenson, L. (2022). Improving Hearing Protection Device Noise Attenuation Through Fit-Testing in an Occupational Health Clinic. *Workplace health & safety*, 70(4), 196–204.

<https://doi.org/10.1177/21650799211067927>

Herholz, P., Fortier, E., Toneva, M., Farrugia, N., Wehbe, L., & Borghesani, V. (2023). A roadmap to reverse engineering real-world generalization by combining naturalistic paradigms, deep sampling, and predictive computational models. *Neurons, behavior, data analysis, and theory*. <https://doi.org/10.51628/001c.67879>

Hic et nunc. (2013, 11 février). *Gehoerschutz-2.jpg* [Image]. Wikimedia Commons.

<https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Gehoerschutz-2.jpg>

Hood, L. J. (2015). Auditory brainstem response: Estimation of hearing sensitivity. In J. Katz, M. Chasin, K. English, L. J. Hood, & K. L. Tillery (Eds.), *Handbook of clinical audiology* (7th ed., pp. 249-266). Wolters Kluwer Health

Hopkins, K. (2015). Deafness in cochlear and auditory nerve disorders. In G. G. Celesia & G. Hickok (Eds.), *Handbook of clinical neurology: Vol. 129. The human auditory system: Fundamental organization and clinical disorders* (1st ed., pp. 479-494). Elsevier B. V.

HörTech gGmbH. (2019). Reliable speech audiometry in noise: International matrix tests.

<https://www.hz->

[ol.de/files/hoerzentrum/medien/Infomaterial%20%26%20Dokumente/8-1-4-0-](https://www.hz-ol.de/files/hoerzentrum/medien/Infomaterial%20%26%20Dokumente/8-1-4-0-)

[Dokumente-OLSA/Hoerzentrum Broschuere Internationale Tests 2019 WEB klein.pdf](https://www.hz-ol.de/files/hoerzentrum/medien/Infomaterial%20%26%20Dokumente/8-1-4-0-Dokumente-OLSA/Hoerzentrum_Broschuere_Internationale_Tests_2019_WEB_klein.pdf)

Huizing, H. C. (1951). Pure tone audiometry. *Acta oto-laryngologica*, 40(1-2), 51–61.

<https://doi.org/10.3109/00016485109138907>

- Humes, L. E. (1978). The effects of middle ear muscle contraction on auditory and overload thresholds. *Audiology*, 17(4), 360–367. <https://doi.org/10.3109/00206097809101305>
- Humphries, C., Liebenthal, E., & Binder, J. R. (2010). Tonotopic organization of human auditory cortex. *NeuroImage*, 50(3), 1202–1211. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.01.046>
- Hunter, L. L., & Sanford, C. A. (2015). Tympanometry and wideband acoustic immittance. In J. Katz, M. Chasin, K. English, L. J. Hood, & K. L. Tillery (Eds.), *Handbook of clinical audiology* (7th ed., pp. 137-163). Wolters Kluwer Health
- Imura, T., Mitsutake, T., Hori, T., & Tanaka, R. (2022). Predicting the prognosis of unilateral spatial neglect using magnetic resonance imaging in patients with stroke: A systematic review. *Brain research*, 1789, 147954. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2022.147954>
- Inouye, J. M., Blemker, S. S., & Inouye, D. I. (2014). Towards undistorted and noise-free speech in an MRI scanner: Correlation subtraction followed by spectral noise gating. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 135(3), 1019–1022. <https://doi.org/10.1121/1.4864482>
- Jansen, S., Luts, H., Wagener, K. C., Kollmeier, B., Del Rio, M., Dauman, R., James, C., Fraysse, B., Vormès, E., Frachet, B., Wouters, J., & van Wieringen, A. (2012). Comparison of three types of French speech-in-noise tests: a multi-center study. *International journal of audiology*, 51(3), 164–173. <https://doi.org/10.3109/14992027.2011.633568>
- Jetstar Airways. (2012, 11 avril). *Ground crew load 8,000 Clean Up Australia bags on our flight to Fiji (6920843776).jpg* [Image]. Wikimedia Commons. [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Ground\\_crew\\_load\\_8,000\\_Clean\\_Up\\_Australia\\_bags\\_on\\_our\\_flight\\_to\\_Fiji\\_%286920843776%29.jpg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Ground_crew_load_8,000_Clean_Up_Australia_bags_on_our_flight_to_Fiji_%286920843776%29.jpg)

Jin, C., Li, H., Li, X., Wang, M., Liu, C., Guo, J., & Yang, J. (2018). Temporary hearing threshold shift in healthy volunteers with hearing protection caused by acoustic noise exposure during 3-T multisequence MR neuroimaging. *Radiology*, *286*(2), 602-608.

<https://doi.org/10.1148/radiol.2017161622>

Kaga, K., & Tanaka, Y. (1980). Auditory brainstem response and behavioral audiometry. Developmental correlates. *Archives of otolaryngology*, *106*(9), 564-566.

<https://doi.org/10.1001/archotol.1980.00790330044013>

Kakigi, A., Hirakawa, H., Harel, N., Mount, R. J., & Harrison, R. V. (1998). Comparison of distortion-product and transient evoked otoacoustic emissions with ABR threshold shift in chinchillas with ototoxic damage. *Auris, nasus, larynx*, *25*(3), 223-232.

[https://doi.org/10.1016/s0385-8146\(98\)00034-0](https://doi.org/10.1016/s0385-8146(98)00034-0)

Kemp, D. T. (1978). Stimulated acoustic emissions from within the human auditory system. *The Journal of the Acoustical Society of America*, *64*(5), 1386-1391.

<https://doi.org/10.1121/1.382104>

Keppler, H., Dhooge, I., Maes, L., D'haenens, W., Bockstael, A., Philips, B., Swinnen, F., & Vinck, B. (2010). Transient-evoked and distortion product otoacoustic emissions: A short-term test-retest reliability study. *International journal of audiology*, *49*(2), 99-109.

<https://doi.org/10.3109/14992020903300431>

Koch, P. J., Girard, G., Brügger, J., Cadic-Melchior, A. G., Beanato, E., Park, C. H., Morishita, T., Wessel, M. J., Pizzolato, M., Canales-Rodríguez, E. J., Fisch-Gomez, E., Schiavi, S., Daducci, A., Piredda, G. F., Hilbert, T., Kober, T., Thiran, J. P., & Hummel, F. C. (2022). Evaluating reproducibility and subject-specificity of microstructure-informed connectivity. *NeuroImage*, 258, 119356.

<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2022.119356>

Kollmeier, B., Warzybok, A., Hochmuth, S., Zokoll, M. A., Uslar, V., Brand, T., & Wagener, K. C. (2015). The multilingual matrix test: Principles, applications, and comparison across languages: A review. *International journal of audiology*, 54(Suppl 2), 3–16.

<https://doi.org/10.3109/14992027.2015.1020971>

Kozłowski, E., Mlynski, R., Morzynski, L., & Swidzinski, A. (2022). A Tester to Evaluate the Correct Placement of Earplugs. *International journal of environmental research and public health*, 19(14), 8482. <https://doi.org/10.3390/ijerph19148482>

Kujawa, S. G., Liberman, M. C. (2015). Synaptopathy in the noise-exposed and aging cochlea: Primary neural degeneration in acquired sensorineural hearing loss. *Hearing Research*, 330(B), 191-199. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2015.02.009>

Kurabi, A., Keithley, E. M., Housley, G. D., Ryan, A. F., & Wong, A. C. (2017). Cellular mechanisms of noise-induced hearing loss. *Hearing research*, 349, 129-137.

<https://doi.org/10.1016/j.heares.2016.11.013>

Kurakata, K. (2022). Re-estimated normal hearing threshold levels for pure tones using the calculation procedure of ISO 7029:2017. *International journal of audiology*, 1–9. Advance online publication. <https://doi.org/10.1080/14992027.2022.2089741>

- Kwong, K. K., Belliveau, J. W., Chesler, D. A., Goldberg, I. E., Weisskoff, R. M., Poncelet, B. P., Kennedy, D. N., Hoppel, B. E., Cohen, M. S., & Turner, R. (1992). Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 89(12), 5675–5679. <https://doi.org/10.1073/pnas.89.12.5675>
- Lahtinen, T. M., & Leino, T. K. (2015). Molded Communication Earplugs in Military Aviation. *Aerospace medicine and human performance*, 86(9), 808–814. <https://doi.org/10.3357/AMHP.4286.2015>
- Landry, J. A., & Green, W. B. (1999). Pure-Tone Audiometric Threshold Test-Retest Variability in Young and Elderly Adults. *Journal of speech-language pathology and audiology*, 23(2), 74-80. [https://cjslpa.ca/files/1999\\_JSLPA\\_Vol\\_23/No\\_02\\_45-98/Landry\\_Green\\_JSLPA\\_1999.pdf](https://cjslpa.ca/files/1999_JSLPA_Vol_23/No_02_45-98/Landry_Green_JSLPA_1999.pdf)
- Lanvers-Kaminsky, C., Zehnhoff-Dinnesen, A. A., Parfitt, R., & Ciarimboli, G. (2017). Drug-induced ototoxicity: Mechanisms, Pharmacogenetics, and protective strategies. *Clinical pharmacology and therapeutics*, 101(4), 491-500. <https://doi.org/10.1002/cpt.603>
- Legatt, A. D. (2015). Electrophysiology auditory tests. In G. G. Celesia & G. Hickok (Eds.), *Handbook of clinical neurology: Vol. 129. The human auditory system: Fundamental organization and clinical disorders* (1st ed., pp. 289-311). Elsevier B. V.
- Le Prell, C. G., & Bao, J. (2012). Prevention of noise-induced hearing loss: Potential therapeutic agents. In C. G. Le Prell, D. Henderson, R. R. Fay, & A. N. Popper (Eds.), *Springer handbook of auditory research: Vol. 40. Noise-Induced Hearing Loss* (pp. 285-338). Springer, [https://doi.org/10.1007/978-1-4419-9523-0\\_13](https://doi.org/10.1007/978-1-4419-9523-0_13)

- Le Prell, C. G., Dell, S., Hensley, B., Hall, J. W., 3rd, Campbell, K. C., Antonelli, P. J., Green, G. E., Miller, J. M., & Guire, K. (2012). Digital music exposure reliably induces temporary threshold shift in normal-hearing human subjects. *Ear and hearing, 33*(6), e44–e58. <https://doi.org/10.1097/AUD.0b013e31825f9d89>
- Lespinasse, F., & Bellec, P. (2021). *Connectivité fonctionnelle*. Méthodes en neurosciences cognitives, <https://psy3018.github.io/connectivite.html>
- Liberman, M. C., & Dodds, L. W. (1984). Single-neuron labeling and chronic cochlear pathology. III. Stereocilia damage and alterations of threshold tuning curves. *Hearing research, 16*(1), 55–74. [https://doi.org/10.1016/0378-5955\(84\)90025-x](https://doi.org/10.1016/0378-5955(84)90025-x)
- Liberman, M. C., & Kujawa, S. G. (2017). Cochlear synaptopathy in acquired sensorineural hearing loss: Manifestations and mechanisms. *Hearing research, 349*, 138-147. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2017.01.003>
- Lim, E. Y., Tang, I. P., Peyman, M., Ramli, N., Narayanan, P., & Rajagopalan, R. (2015). 3 Tesla magnetic resonance imaging noise in standard head and neck sequence does not cause temporary threshold shift in high frequency. *European archives of oto-rhino-laryngology, 272*(11), 3109–3113. <https://doi.org/10.1007/s00405-014-3232-y>
- Liu, C. K., Miller, B. L., Cummings, J. L., Mehninger, C. M., Goldberg, M. A., Howng, S. L., & Benson, D. F. (1992). A quantitative MRI study of vascular dementia. *Neurology, 42*(1), 138–143. <https://doi.org/10.1212/wnl.42.1.138>
- Lonsbury-Martin, B. L., Cutler, W. M., & Martin, G. K. (1991). Evidence for the influence of aging on distortion-product otoacoustic emissions in humans. *The Journal of the Acoustical Society of America, 89*(4), 1749–1759. <https://doi.org/10.1121/1.401009>



- Lonsbury-Martin, B. L., & Martin, G. K. (1990). The clinical utility of distortion-product otoacoustic emissions. *Ear and hearing, 11*(2), 144–154.  
<https://doi.org/10.1097/00003446-199004000-00009>
- Lonsbury-Martin, B. L., Whitehead, M. L., & Martin, G. K. (1991). Clinical applications of otoacoustic emissions. *Journal of speech and hearing research, 34*(5), 964–981.  
<https://doi.org/10.1044/jshr.3405.964>
- Lucertini, M., Moleti, A., & Sisto, R. (2002). On the detection of early cochlear damage by otoacoustic emission analysis. *The Journal of the Acoustical Society of America, 111*(2), 972–978. <https://doi.org/10.1121/1.1432979>
- Madhero88. (2009, 28 mai). *Organ of corti.svg* [Image]. Wikimedia Commons.  
[https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Organ\\_of\\_corti.svg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Organ_of_corti.svg)
- May, L., Halpern, A. R., Paulsen, S. D., & Casey, M. A. (2022). Imagined Musical Scale Relationships Decoded from Auditory Cortex. *Journal of cognitive neuroscience, 34*(8), 1326–1339. [https://doi.org/10.1162/jocn\\_a\\_01858](https://doi.org/10.1162/jocn_a_01858)
- McJury, M., & Shellock, F. G. (2000). Auditory noise associated with MR procedures: A review. *Journal of Magnetic Resonance Imaging, 12*(1), 37-45. [https://doi.org/10.1002/1522-2586\(200007\)12:1<37::AID-JMRI5>3.0.CO;2-I](https://doi.org/10.1002/1522-2586(200007)12:1<37::AID-JMRI5>3.0.CO;2-I)
- Melnick, W. (1991). Human temporary threshold shift (TTS) and damage risk. *The Journal of the Acoustical Society of America, 90*(1), 147–154. <https://doi.org/10.1121/1.401308>
- Mirza, R., Kirchner, D. B., Dobie, R. A., & Crawford, J. (2018). Occupational Noise-Induced Hearing Loss. *Journal of Occupational and Environmental Medicine, 60*(9), e498-e501.  
<https://doi.org/10.1097/JOM.0000000000001423>

- Mishra, S. K., Saxena, U., & Rodrigo, H. (2022). Extended High-frequency Hearing Impairment Despite a Normal Audiogram: Relation to Early Aging, Speech-in-noise Perception, Cochlear Function, and Routine Earphone Use. *Ear and hearing*, 43(3), 822–835. <https://doi.org/10.1097/AUD.0000000000001140>
- Møller, A. R. (1963). Transfer function of the middle ear. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 35(10), 1526-1534. <https://doi.org/10.1121/1.1918742>
- Murphy, W. J. (2008). How to assess hearing protection effectiveness: What is new in ANSI/ASA S12.68. *Acoustics Today*, 4(2), 40-42. <https://acousticstoday.org/how-to-assess-hearing-protection-effectiveness-what-is-new-in-ansi-asa-s12-68-william-j-murphy/>
- Musiek, F. E., & Baran, J. A. (2022). Neuroaudiological Considerations for the Auditory Brainstem Response and Middle Latency Response Revisited: Back to the Future. *Seminars in hearing*, 43(3), 149–161. <https://doi.org/10.1055/s-0042-1756161>
- Musiek, F. E., Gonzalez, J. E., & Baran, J. A. (2015). Auditory brainstem response: Differential diagnosis. In J. Katz, M. Chasin, K. English, L. J. Hood, & K. L. Tillery (Eds.), *Handbook of clinical audiology* (7th ed., pp. 231-248). Wolters Kluwer Health
- Naselaris, T., Allen, E., & Kay, K. (2021). *Extensive sampling for complete models of individual brains*. National Science Foundation Public Access Repository. <https://par.nsf.gov/servlets/purl/10298002>

National Institute for Occupational Safety and Health. (1998). Criteria for a Recommended Standard: *Occupational Noise Exposure (Revised Criteria 1998)* (DHHS (NIOSH) Publication No. 98-126). U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention,  
<https://www.cdc.gov/niosh/docs/98-126/pdfs/98-126.pdf>

National Institute for Occupational Safety and Health. (2017, May 9). *Aircrew Safety & Health – Noise/Hearing Loss*. <https://www.cdc.gov/niosh/topics/aircrew/noise.html>

Noble, W. S. (2009). How does multiple testing correction work?. *Nature biotechnology*, 27(12), 1135–1137. <https://doi.org/10.1038/nbt1209-1135>

Norman-Haignere, S., & McDermott, J. H. (2016). Distortion products in auditory fMRI research: Measurements and solutions. *NeuroImage*, 129, 401–413.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.01.050>

Occupational noise exposure, 29 C.F.R. § 1910.95 (2021).  
<https://www.govinfo.gov/app/details/CFR-2021-title29-vol5/CFR-2021-title29-vol5-sec1910-95>

Ogawa, S., Tank, D. W., Menon, R., Ellermann, J. M., Kim, S. G., Merkle, H., & Ugurbil, K. (1992). Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: functional brain mapping with magnetic resonance imaging. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 89(13), 5951–5955.  
<https://doi.org/10.1073/pnas.89.13.5951>

OpenClipart. (2014, 31 octobre). *Vector image of left sided speech bubble* [Image]. Free SVG.  
<https://freesvg.org/vector-image-of-left-sided-speech-bubble>

OpenClipart. (2019, 18 janvier). *Gray ear illustration* [Image]. Free SVG.

<https://freesvg.org/gray-ear-illustration>

Organisation mondiale de la Santé. (2021, 2 mars). *Surdité et déficience auditive*,

<https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/deafness-and-hearing-loss>

Owens, J. J., McCoy, M. J., Lonsbury-Martin, B. L., & Martin, G. K. (1992). Influence of otitis media on evoked otoacoustic emissions in children. *Seminars in hearing*, 13(1), 53-65.

<https://doi.org/10.1055/s-0028-1085141>

Paik, C. B., Pei, M., & Oghalai, J. S. (2022). Review of blast noise and the auditory system.

*Hearing research*, 425, 108459. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2022.108459>

Parsel, S. M., Unis, G. D., Souza, S. S., Bartley, H., Bergeron, J. M., Master, A. N., & McCoul, E. D.

(2021). Interpretation of Normal and Abnormal Tympanogram Findings in Eustachian Tube Dysfunction. *Otolaryngology--head and neck surgery*, 164(6), 1272–1279.

<https://doi.org/10.1177/0194599820965236>

Pedregosa, F., Varoquaux, G., Gramfort, A., Michel, V., Thirion, B., Grisel, O., Blondel, M., Prettenhofer, P., Weiss, R., Dubourg, V., Vanderplas, J., Passos, A., Cournapeau, D., Brucher, M., Perrot, M., & Duchesnay, E. (2011). Scikit-learn: Machine Learning in Python. *Journal of Machine Learning Research*, 12, 2825-2830.

<https://www.jmlr.org/papers/volume12/pedregosa11a/pedregosa11a.pdf>

Peelle, J. E. (2014). Methodological challenges and solutions in auditory functional magnetic resonance imaging. *Frontiers in neuroscience*, 8, 253.

<https://doi.org/10.3389/fnins.2014.00253>

Peixoto Pinheiro, B., Vona, B., Löwenheim, H., Rüttiger, L., Knipper, M., & Adel, Y. (2021). Age-related hearing loss pertaining to potassium ion channels in the cochlea and auditory pathway. *Pflugers Archiv: European journal of physiology*, 473(5), 823–840.

<https://doi.org/10.1007/s00424-020-02496-w>

Petersen, L., Wilson, W. J., & Kathard, H. (2018). Towards the preferred stimulus parameters for distortion product otoacoustic emissions in adults: A preliminary study. *The South African journal of communication disorders*, 65(1), e1–e10.

<https://doi.org/10.4102/sajcd.v65i1.585>

Petrova, N. V., Marakhonov, A. V., Balinova, N. V., Abrukova, A. V., Konovalov, F. A., Kutsev, S. I., & Zinchenko, R. A. (2021). Genetic Variant c.245A>G (p.Asn82Ser) in *GIPC3* Gene Is a Frequent Cause of Hereditary Nonsyndromic Sensorineural Hearing Loss in Chuvash Population. *Genes*, 12(6), 820. <https://doi.org/10.3390/genes12060820>

Picard, M. E., & Bellec, P. (2021a). *Imagerie par résonance magnétique*. Méthodes en neurosciences cognitives, <https://psy3018.github.io/irm.html>

Picard, M. E., & Bellec, P. (2021b). *IRM de diffusion*. Méthodes en neurosciences cognitives, [https://psy3018.github.io/irm\\_diffusion.html](https://psy3018.github.io/irm_diffusion.html)

Pickles, J. O. (2015). Auditory pathways: anatomy and physiology. In G. G. Celesia & G. Hickok (Eds.), *Handbook of clinical neurology: Vol. 129. The human auditory system: Fundamental organization and clinical disorders* (1st ed., pp. 3-25). Elsevier B. V.

Pinho, A. L., Amadon, A., Gauthier, B., Clairis, N., Knops, A., Genon, S., Dohmatob, E., Torre, J. J., Ginisty, C., Becuwe-Desmidt, S., Roger, S., Lecomte, Y., Berland, V., Laurier, L., Joly-Testault, V., Médiouni-Cloarec, G., Doublé, C., Martins, B., Salmon, E., ... Thirion, B. (2020). Individual Brain Charting dataset extension, second release of high-resolution fMRI data for cognitive mapping. *Scientific data*, 7(1), 353.

<https://doi.org/10.1038/s41597-020-00670-4>

Plack, C. J. (2018). *The sense of hearing* (3rd ed.). Routledge.

Poldrack, R. (2013, March 13). My adventures in self-quantification. *russpoldrack.org*.

<http://www.russpoldrack.org/2013/03/my-adventures-in-self-quantification.html>

Portmann, M., & Aran, J. M. (1971). Electro-cochleography. *The Laryngoscope*, 81(6), 899–910.

<https://doi.org/10.1288/00005537-197106000-00010>

Price, D. L., De Wilde, J. P., Papadaki, A. M., Curran, J. S., & Kitney, R. I. (2001). Investigation of acoustic noise on 15 MRI scanners from 0.2 T to 3 T. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 13(2), 288–293.

[https://doi.org/10.1002/1522-2586\(200102\)13:2<288::AID-JMRI1041>3.0.CO;2-P](https://doi.org/10.1002/1522-2586(200102)13:2<288::AID-JMRI1041>3.0.CO;2-P)

Prieve, B. A., Calandruccio, L., Fitzgerald, T., Mazevski, A., & Georgantas, L. M. (2008). Changes in transient-evoked otoacoustic emission levels with negative tympanometric peak pressure in infants and toddlers. *Ear and hearing*, 29(4), 533–542.

<https://doi.org/10.1097/AUD.0b013e3181731e3e>

Probst, R., & Harris, F. P. (1993). Transiently evoked and distortion-product otoacoustic emissions. Comparison of results from normally hearing and hearing-impaired human ears. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*, 119(8), 858–860.

<https://doi.org/10.1001/archotol.1993.01880200058009>

Putterman, D. B., Keefe, D. H., Hunter, L. L., Garinis, A. C., Fitzpatrick, D. F., McMillan, G. P., & Feeney, M. P. (2017). Assessing Sensorineural Hearing Loss Using Various Transient-Evoked Otoacoustic Emission Stimulus Conditions. *Ear and hearing, 38*(4), 507–520. <https://doi.org/10.1097/AUD.0000000000000425>

Rabinowitz, P. M. (2012). The Public Health Significance of Noise-Induced Hearing Loss. In C. G. Le Prell, D. Henderson, R. R. Fay, & A. N. Popper (Eds.) *Springer Handbook of Auditory Research: Vol. 40. Noise-Induced Hearing Loss* (pp. 13-25). Springer, [https://doi.org/10.1007/978-1-4419-9523-0\\_2](https://doi.org/10.1007/978-1-4419-9523-0_2)

Radomskij, P., Schmidt, M. A., Heron, C. W., & Prasher, D. (2002). Effect of MRI noise on cochlear function. *Lancet, 359*(9316), 1485-1486. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)08423-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)08423-4)

Richardson, W. J., Greene Jr, C. R., Malme, C. I., & Thomson, D. H. (1995). *Marine mammals and noise*. Academic press.

Salvi, R., Sun, W., Ding, D., Chen, G. D., Lobarinas, E., Wang, J., Radziwon, K., & Auerbach, B. D. (2017). Inner Hair Cell Loss Disrupts Hearing and Cochlear Function Leading to Sensory Deprivation and Enhanced Central Auditory Gain. *Frontiers in neuroscience, 10*, 621. <https://doi.org/10.3389/fnins.2016.00621>

Sammet, S. (2016). Magnetic resonance safety. *Abdominal radiology, 41*(3), 444–451. <https://doi.org/10.1007/s00261-016-0680-4>

Santarelli, R., & Arslan, E. (2015). Electrocochleography. In J. Katz, M. Chasin, K. English, L. J. Hood, & K. L. Tillery (Eds.), *Handbook of clinical audiology* (7th ed., pp. 207-230). Wolters Kluwer Health

Scarff, C. J., Dort, J. C., Eggermont, J. J., & Goodyear, B. G. (2004). The effect of MR scanner noise on auditory cortex activity using fMRI. *Human Brain Mapping, 22*(4), 341-349.

<https://doi.org/10.1002/hbm.20043>

Schlauch, R. S., & Carney, E. (2007). A multinomial model for identifying significant pure-tone threshold shifts. *Journal of speech, language, and hearing research, 50*(6), 1391–1403.

[https://doi.org/10.1044/1092-4388\(2007/097\)](https://doi.org/10.1044/1092-4388(2007/097))

Schlauch, R. S., & Nelson, P. (2015). Puretone evaluation. In J. Katz, M. Chasin, K. English, L. J. Hood, & K. L. Tillery (Eds.), *Handbook of clinical audiology* (7th ed., pp. 29-47). Wolters Kluwer Health

Schmuziger, N., Probst, R., & Smurzynski, J. (2004). Test-retest reliability of pure-tone thresholds from 0.5 to 16 kHz using Sennheiser HDA 200 and Etymotic Research ER-2 earphones. *Ear and hearing, 25*(2), 127–132.

<https://doi.org/10.1097/01.aud.0000120361.87401.c8>

Schuerch, K., Waser, M., Mantokoudis, G., Anschuetz, L., Caversaccio, M., Wimmer, W., & Weder, S. (2022). Increasing the reliability of real-time electrocochleography during cochlear implantation: a standardized guideline. *European archives of oto-rhino-laryngology, 279*(10), 4655–4665.

<https://doi.org/10.1007/s00405-021-07204-7>

Schuknecht, H. F., & Gacek, M. R. (1993). Cochlear pathology in presbycusis. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology, 102*(1 Pt 2), 1–16.

<https://doi.org/10.1177/00034894931020S101>



Schwenk, M. (2021, 27 octobre). *211028-Z-IB607-1012 - 44th IBCT M110A1 Range (Image 12 of 30).jpg* [Image]. Wikimedia Commons.

[https://commons.wikimedia.org/wiki/File:211028-Z-IB607-1012 -  
44th IBCT M110A1 Range \(Image 12 of 30\).jpg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:211028-Z-IB607-1012_-_44th_IBCT_M110A1_Range_(Image_12_of_30).jpg)

Shaw, E. A. G. (1974). The External Ear. In W. D. Keidel & W. D. Neff (Eds.), *Handbook of Sensory Physiology: Vol. 5. Auditory System, Book 1: Anatomy Physiology (Ear)* (1st ed., pp. 455-490). Springer, Berlin, Heidelberg, [https://doi.org/10.1007/978-3-642-65829-7\\_14](https://doi.org/10.1007/978-3-642-65829-7_14)

Sonbay Yılmaz, N. D., Saka, C., Oktay Arslan, B., Aygener Yeşilyurt, N., Saka, D., Ardiç, S., & Akın, İ. (2019). The effect of hypoxia on hearing function. *Turkish journal of medical sciences*, 49(5), 1450–1454. <https://doi.org/10.3906/sag-1902-210>

Sudlow, C., Gallacher, J., Allen, N., Beral, V., Burton, P., Danesh, J., Downey, P., Elliott, P., Green, J., Landray, M., Liu, B., Matthews, P., Ong, G., Pell, J., Silman, A., Young, A., Sprosen, T., Peakman, T., & Collins, R. (2015). UK biobank: an open access resource for identifying the causes of a wide range of complex diseases of middle and old age. *PLoS medicine*, 12(3), e1001779. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001779>

Sulaiman, A. H., Husain, R., & Seluakumaran, K. (2014). Evaluation of early hearing damage in personal listening device users using extended high-frequency audiometry and otoacoustic emissions. *European archives of oto-rhino-laryngology*, 271(6), 1463–1470. <https://doi.org/10.1007/s00405-013-2612-z>

SVG Repo. (s.d.-a). *Earphones Headphones SVG* [Image]. SVG Repo.

<https://www.svgrepo.com/svg/266803/earphones-headphones>

SVG Repo. (s.d.-b). *Headphones Audio SVG Vector* [Image]. SVG Repo.

<https://www.svgrepo.com/svg/210753/headphones-audio>

- Thirion, B., Thual, A., & Pinho, A. L. (2021). From deep brain phenotyping to functional atlas. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, 40, 201-212.  
<https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2021.05.004>
- Thomsen, C., Henriksen, O., & Ring, P. (1987). In vivo measurement of water self diffusion in the human brain by magnetic resonance imaging. *Acta radiologica*, 28(3), 353–361.
- Thual, A., Thirion, B., DuPre, E., Wang, H. T., Dokes, J., Gensollen, N., Salo, T., Mzayek, Y., & les contributeurs à Nilearn. (2022). Nilearn. <https://nilearn.github.io/stable/index.html>
- Toga, A. W., Clark, K. A., Thompson, P. M., Shattuck, D. W., & Van Horn, J. D. (2012). Mapping the human connectome. *Neurosurgery*, 71(1), 1–5.  
<https://doi.org/10.1227/NEU.0b013e318258e9ff>
- Tringali, S., Perrot, X., Collet, L., & Moulin, A. (2013). Exposition sonore et répercussions auditives au cours de la stimulation magnétique transcrânienne répétitive : Données récentes et revue de la littérature. *Neurophysiologie Clinique*, 43(1), 19-33.  
<https://doi.org/10.1016/j.neucli.2012.07.001>
- Ulmer, J. L., Biswal, B. B., Mark, L. P., Mathews, V. P., Prost, R. W., Millen, S. J., Garman, J. N., & Horzewski, D. (1998). Acoustic echoplanar scanner noise and pure tone hearing thresholds: the effects of sequence repetition times and acoustic noise rates. *Journal of Computer Assisted Tomography*, 22(3), 480-486. <https://doi.org/10.1097/00004728-199805000-00022>
- Van Essen, D. C., Smith, S. M., Barch, D. M., Behrens, T. E., Yacoub, E., Ugurbil, K., & WU-Minn HCP Consortium. (2013). The WU-Minn Human Connectome Project: an overview. *NeuroImage*, 80, 62–79. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.05.041>

VectorPortal. (2019, 3 avril). *Stock MRI Scanner Vector And Icon* [Image]. VectorPortal.

<https://vectorportal.com/vector/mri-scanner/29234>

Venn, R. E., McBrearty, A. R., McKeegan, D., & Penderis, J. (2014). The effect of magnetic resonance imaging noise on cochlear function in dogs. *The Veterinary Journal*, *202*(1), 141-145. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2014.07.006>

Wagner, W., Staud, I., Frank, G., Dammann, F., Plontke, S., & Plinkert, P. K. (2003). Noise in magnetic resonance imaging: no risk for sensorineural function but increased amplitude variability of otoacoustic emissions. *The Laryngoscope*, *113*(7), 1216–1223.

<https://doi.org/10.1097/00005537-200307000-00020>

Ward, W. D., Glorig, A., & Sklar, D. L. (1958). Dependence of temporary threshold shift at 4 kc on intensity and time. *Journal of the Acoustical Society of America*, *30*(10), 944-954.

<https://doi.org/10.1121/1.1909414>

Watts, K. L. (2019). Ototoxicity: Visualized in Concept Maps. *Seminars in hearing*, *40*(2), 177-187. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1684046>

Wessinger, C. M., Buonocore, M. H., Kussmaul, C. L., & Mangun, G. R. (1997). Tonotopy in human auditory cortex examined with functional magnetic resonance imaging. *Human brain mapping*, *5*(1), 18–25. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0193\(1997\)5:1<18::AID-HBM3>3.0.CO;2-Q](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0193(1997)5:1<18::AID-HBM3>3.0.CO;2-Q)

World Health Organization. (2021, April 1). *Deafness and hearing loss*,

<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/deafness-and-hearing-loss>

- Wu, X., & Wu, R. S. (2008). Seismic Wave Propagation. In: D. Havelock, S. Kuwano, & M. Vorländer (Eds.), *Handbook of Signal Processing in Acoustics: Vol. 2.* (pp. 1535-1544). Springer, [https://doi.org/10.1007/978-0-387-30441-0\\_84](https://doi.org/10.1007/978-0-387-30441-0_84)
- Xu, J., Moeller, S., Auerbach, E. J., Strupp, J., Smith, S. M., Feinberg, D. A., Yacoub, E., & Uğurbil, K. (2013). Evaluation of slice accelerations using multiband echo planar imaging at 3 T. *NeuroImage*, 83, 991–1001. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.07.055>
- Yildirim, U., Kemal, O., Elmali, M., & Basar, F. (2021). Does 3 Tesla Magnetic Resonance Imaging Have Adverse Effect on Cochlear Functions?. *The journal of international advanced otology*, 17(5), 412–416. <https://doi.org/10.5152/iao.2021.21091>
- Young, Y. H. (2020). Contemporary review of the causes and differential diagnosis of sudden sensorineural hearing loss. *International journal of audiology*, 59(4), 243-253. <https://doi.org/10.1080/14992027.2019.1689432>
- Zimatore, G., Cavagnaro, M., Skarzynski, P. H., Fetoni, A. R., & Hatzopoulos, S. (2020). Detection of Age-Related Hearing Losses (ARHL) via Transient-Evoked Otoacoustic Emissions. *Clinical interventions in aging*, 15, 927–935. <https://doi.org/10.2147/CIA.S252837>
- Zurek, P. M. (1981). Spontaneous narrowband acoustic signals emitted by human ears. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 69(2), 514–523. <https://doi.org/10.1121/1.385481>

# Annexes

## Annexe A – Tableau Supplémentaire 1

**Tableau Supplémentaire 1**

*Répartition complète des tests auditifs effectués en trois conditions expérimentales.*

Moment d'acquisition	Type de séance	Numéro de condition	Oto	Tymp	Reflex	PTA	MTX		TEOAE	DPOAE	Croissance			
							Langue:				2	4	6	
							no. 1	no. 2			(kHz)			
Entre novembre 2018 et juillet 2019	Référence no. 1		X	X	X	X			X	X	X			
Janvier/février 2021	Référence no. 2		X	X	X	X	X	X	X	X	X			
Entre février 2021 et juin 2022	Court terme	1	Préscan	X	X	X	X	X						
			Post-scan				X	X						
		2	Préscan	X	X	X				X	X	X	X	X
			Post-scan							X	X	X	X	X
	Long terme	3	Retardé	X	X	X	X	X	X	X	X	X		

Oto: Otoscopie. Tymp: Tympanométrie. Reflex: Réflexe stapédien. PTA: Audiométrie par tons purs (fréquences standards et suraiguës). MTX: Test de perception de la parole dans le bruit (*Matrix speech-in-noise perception test*). TEOAE: Émissions otoacoustiques évoquées par stimuli transitoires. DPOAE: Émissions otoacoustiques par produit de distorsion. Croissance: Fonction de croissance des DPOAE.

## **Annexe B – Méthodologies non mentionnées dans la section 2.4.4**

### **(Section Hearing tests)**

#### *Test de perception de la parole dans le bruit*

La perception de la parole dans le bruit a été évaluée à l'aide d'un test de type *Matrix Speech-in-noise Perception Test* (Hagerman, 1982; HörTech gGmbH, 2019; Kollmeier et al., 2015) en anglais et en français (Jansen et al., 2012). L'objectif de ce test est d'évaluer la capacité du participant à isoler les composantes sonores liées au langage dans un environnement bruyant. Cette capacité est liée à la capacité de la cochlée de filtrer certaines fréquences spécifiques. Cinq des six participants (sub-01, 02, 03, 04 et 05) ont été testés en utilisant leur langue maternelle (français ou anglais) ainsi que leur seconde langue (anglais ou français). Un des participants (sub-06) a déclaré ne pas avoir un niveau de compréhension du français suffisant pour effectuer la tâche dans cette langue. Ce participant a donc effectué le test en anglais seulement. Le test de perception de la parole dans le bruit a été présenté à l'aide du logiciel de mesure Oldenburg Measurement Applications (version 2.0.1.1, HörTech gGmbH) et les stimuli ont été présentés aux participants à l'aide d'un casque d'écoute Sennheiser HDA 300. Un seuil (en dB SNR) de réponses correctes à 50 % a été utilisé. Six séquences couvrant cinq combinaisons bruit/stimulus ont été présentées (voir Annexe C) pour chaque langue testée. Le premier type de combinaison était présenté à deux reprises afin de limiter l'impact de l'effet de nouveauté sur les résultats obtenus pour cette combinaison. Chaque séquence était constituée de vingt phrases, présentées par le logiciel puis répétées par le participant, une à la fois. Chaque phrase contenait cinq mots suivant l'une des structures suivantes:

- Français: *Nom propre* (prénom) – *verbe* – *nombre/quantité* – *objet* – *couleur*,
- Anglais: *Nom propre* (prénom) – *verbe* – *nombre/quantité* – *couleur* – *objet*.

#### *Émissions otoacoustiques*

L'état de santé des cellules ciliées externes (CCE) de la cochlée a été évalué à travers la mesure des OAE. Trois types de tests d'OAE ont été utilisés: les émissions otoacoustiques évoquées par stimuli transitoires (TEOAE), les émissions otoacoustiques par produit de distorsion (DPOAE) et

les fonctions de croissance des DPOAE. Les différents tests d'OAE ont été présentés à l'aide du logiciel ILOv6 (version 6.41.27.33), un appareil de présentation des stimuli Echoport ILO292 USB-II (version 2.001J) ainsi qu'une sonde UGD (Otodynamics Ltd.). Pour les détails concernant l'acquisition des mesures DPOAE, veuillez vous référer à la section 2.4.4.3 *Otoacoustic emissions*. Les mesures TEOAE ont été obtenues en utilisant la méthode Quick Screen et une intensité cible de 84 dB SPL. L'acquisition était arrêtée automatiquement après 260 balayages. Le seuil de rejet du bruit était fixé à 6 dB SPL. Les réponses TEOAE et les niveaux de bruit mesurés ont été analysés par le logiciel en bandes d'une demi-octave centrées à 1,0; 1,4; 2,0; 2,8 et 4,0 kHz. Le niveau de reproductibilité utilisé afin d'évaluer la significativité était fixé à 95 %. Afin que la réponse TEOAE associée à une bande de fréquences soit considérée comme présente, celle-ci devait atteindre le niveau de significativité (95 %) et son amplitude (en dB SPL) devait excéder le niveau du bruit par plus de deux écarts-types. Afin d'évaluer les différences test-retest des mesures TEOAE, les critères de différence minimale détectable (95 %) pour les délais de 60 minutes (préscan/post-scan) et 7 jours (séance de référence/observation à long terme) ont été utilisés parce qu'ils étaient les plus proches de nos délais (Keppler et al., 2010). Les fonctions de croissance des DPOAE ont été obtenues par la présentation simultanée de deux fréquences primaires fixes à différentes intensités sonores. Cette présentation suivait un motif cyclique d'intensité sonore décroissante. Les fonctions de croissances des DPOAE ont été mesurées pour trois fréquences F2 différentes: 2, 4 et 6 kHz. Les niveaux de présentation L1 et L2 réels se sont retrouvés entre 19,4 et 78,2 dB SPL. Afin que la réponse mesurée pour une intensité de présentation soit considérée comme présente, son amplitude (en dB SPL) devait excéder le niveau du bruit par plus de deux écarts-types.



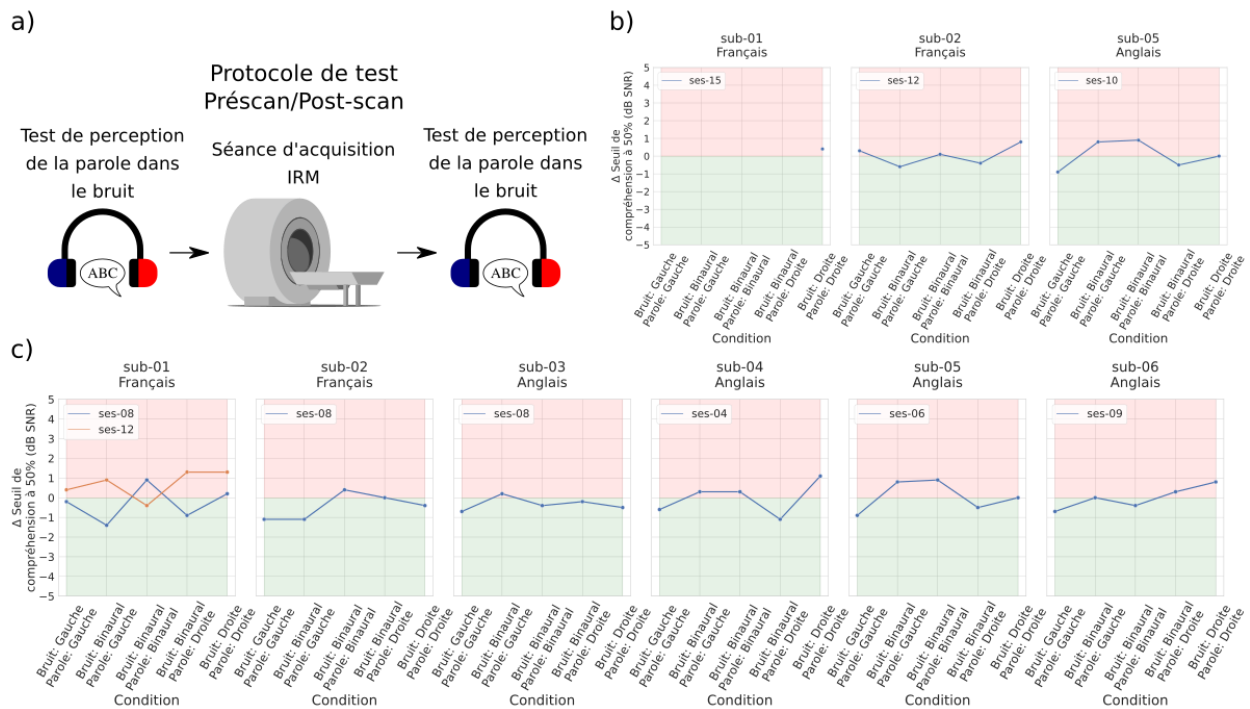
## Annexe C – Tableau Supplémentaire 2

### Tableau Supplémentaire 2

*Description de la composition des stimuli utilisés durant le test de perception de la parole dans le bruit.*

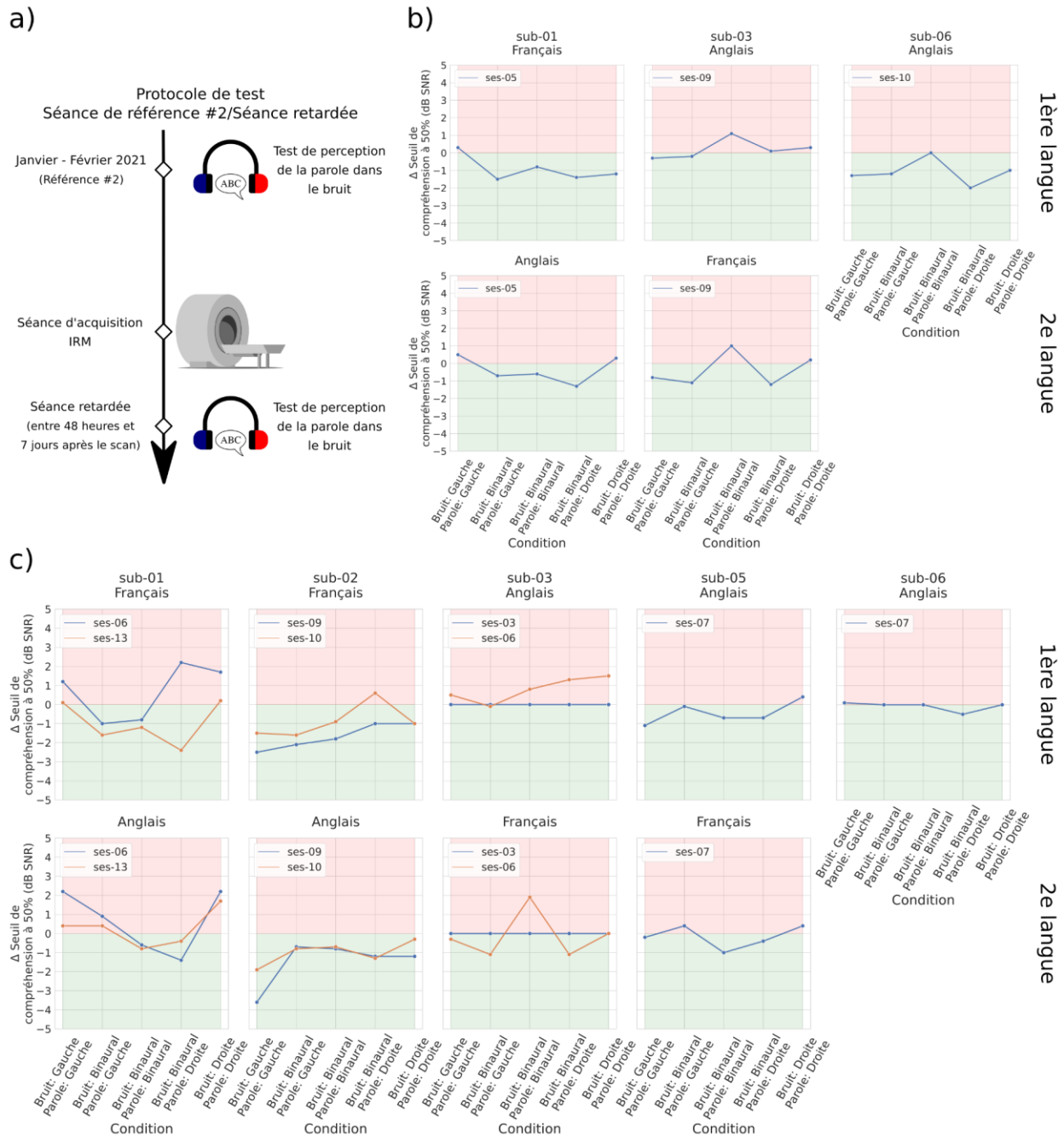
	Masque (Bruit)			Stimulus (Phrase)		
	Gauche	Binaural	Droite	Gauche	Binaural	Droite
Séquence 1		X			X	
Séquence 2		X			X	
Séquence 3		X		X		
Séquence 4		X				X
Séquence 5	X			X		
Séquence 6			X			X

## Annexe D – Figure Supplémentaire 1



**Figure Supplémentaire 1. Différences de seuil (en dB SNR) de compréhension de la parole dans le bruit (50 % de réponses correctes), post-scan moins préscan, en fonction de la condition testée.** a) présente un schéma de la progression de la séance de test. Les résultats sont présentés pour b) les séances d’acquisition anatomiques et c) les séances d’acquisition fonctionnelles. Pour chaque participant, la langue utilisée est celle avec laquelle ils ont rapporté être les plus à l’aise lors de la première séance de test. En l’absence de critère de variabilité test-retest clair, les diminutions de seuil (améliorations) sont indiquées par un arrière-plan vert alors que les augmentations de seuil (détériorations) sont indiquées par un arrière-plan rouge. Lorsque plusieurs séances de mesures à court terme ont été récoltées chez un participant, celles-ci sont représentées par plusieurs courbes sur le même graphique (une par séance de mesures). Les valeurs manquantes sur un graphique indiquent que des conditions n’ont pas été testées durant les tests pré- et/ou post-scan. Les images du panneau a) ont été adaptées depuis des images tirées des sites vectorportal.com (scanneur IRM (VectorPortal, 2019); image sous licence CC BY 4.0), svgrepo.com (casque d’écoute (SVG Repo, s.d.-b); image sous licence CC0) et freesvg.org (phylactère (OpenClipart, 2014); image appartenant au domaine public).

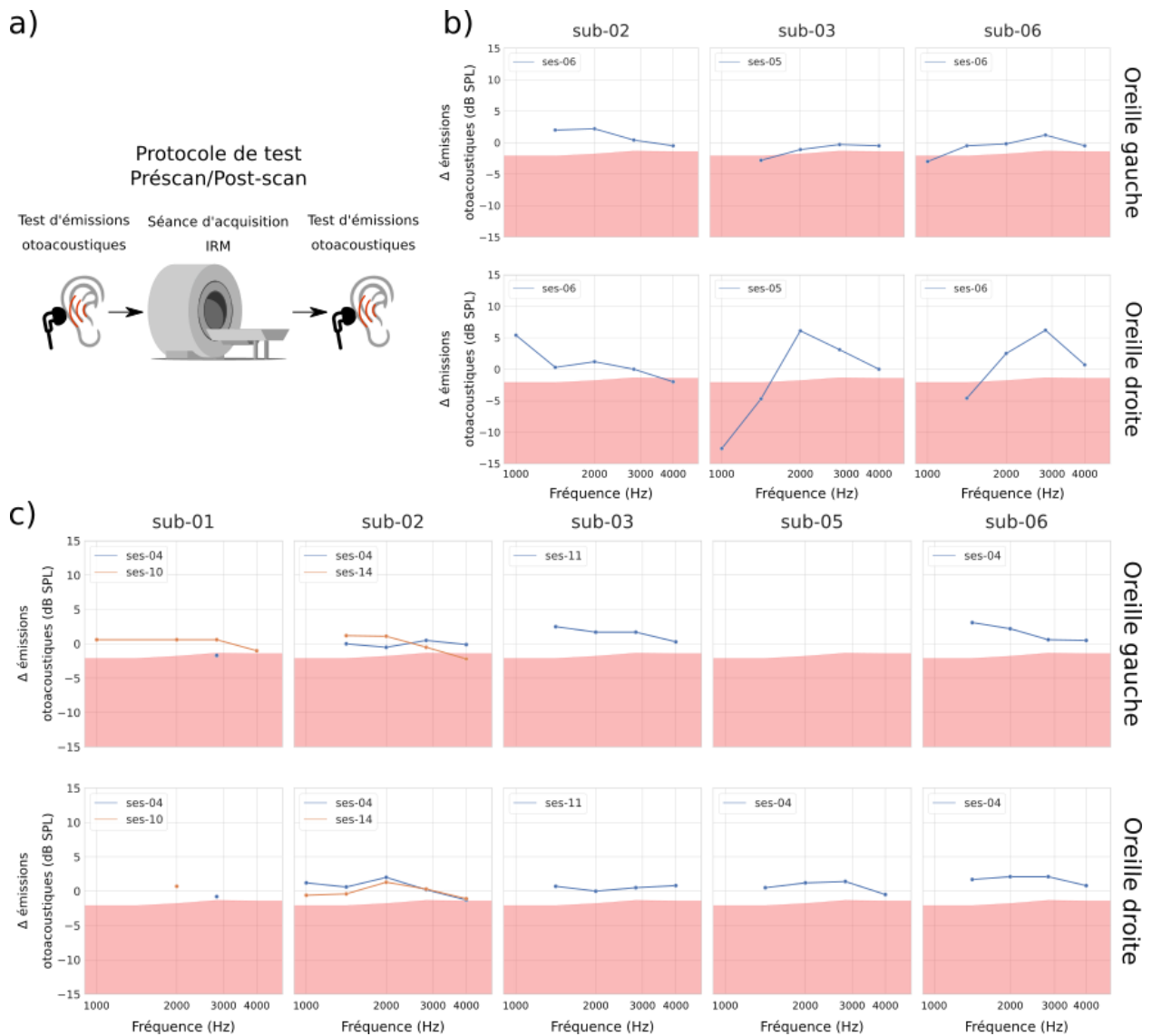
## Annexe E – Figure Supplémentaire 2



**Figure Supplémentaire 2. Différences de seuil (en dB SNR) de compréhension de la parole dans le bruit (50 % de réponses correctes), séance retardée moins séance de référence no. 2, en fonction de la condition testée. a) présente un schéma de la progression de la séance de test. Les résultats sont présentés pour b) les séances d'acquisition anatomiques et c) les séances**

d'acquisition fonctionnelles. Pour chaque participant, les graphiques de la rangée supérieure sont rattachés à la première langue alors que les graphiques de la rangée inférieure sont rattachés à la deuxième langue. En l'absence de critère de variabilité test-retest clair, les diminutions de seuil (améliorations) sont indiquées par un arrière-plan vert alors que les augmentations de seuil (détériorations) sont indiquées par un arrière-plan rouge. Lorsque plusieurs séances de mesures retardées ont été récoltées chez un participant, celles-ci sont représentées par plusieurs courbes sur le même graphique (une par séance de mesures). Les valeurs manquantes sur un graphique indiquent que des conditions n'ont pas été testées durant les tests de référence et/ou la séance retardée. Les images du panneau a) ont été adaptées depuis des images tirées des sites [vectorportal.com](https://vectorportal.com) (scanneur IRM (VectorPortal, 2019); image sous licence CC BY 4.0), [svgrepo.com](https://svgrepo.com) (casque d'écoute (SVG Repo, s.d.-b); image sous licence CC0) et [freesvg.org](https://freesvg.org) (phylactère (OpenClipart, 2014); image appartenant au domaine public).

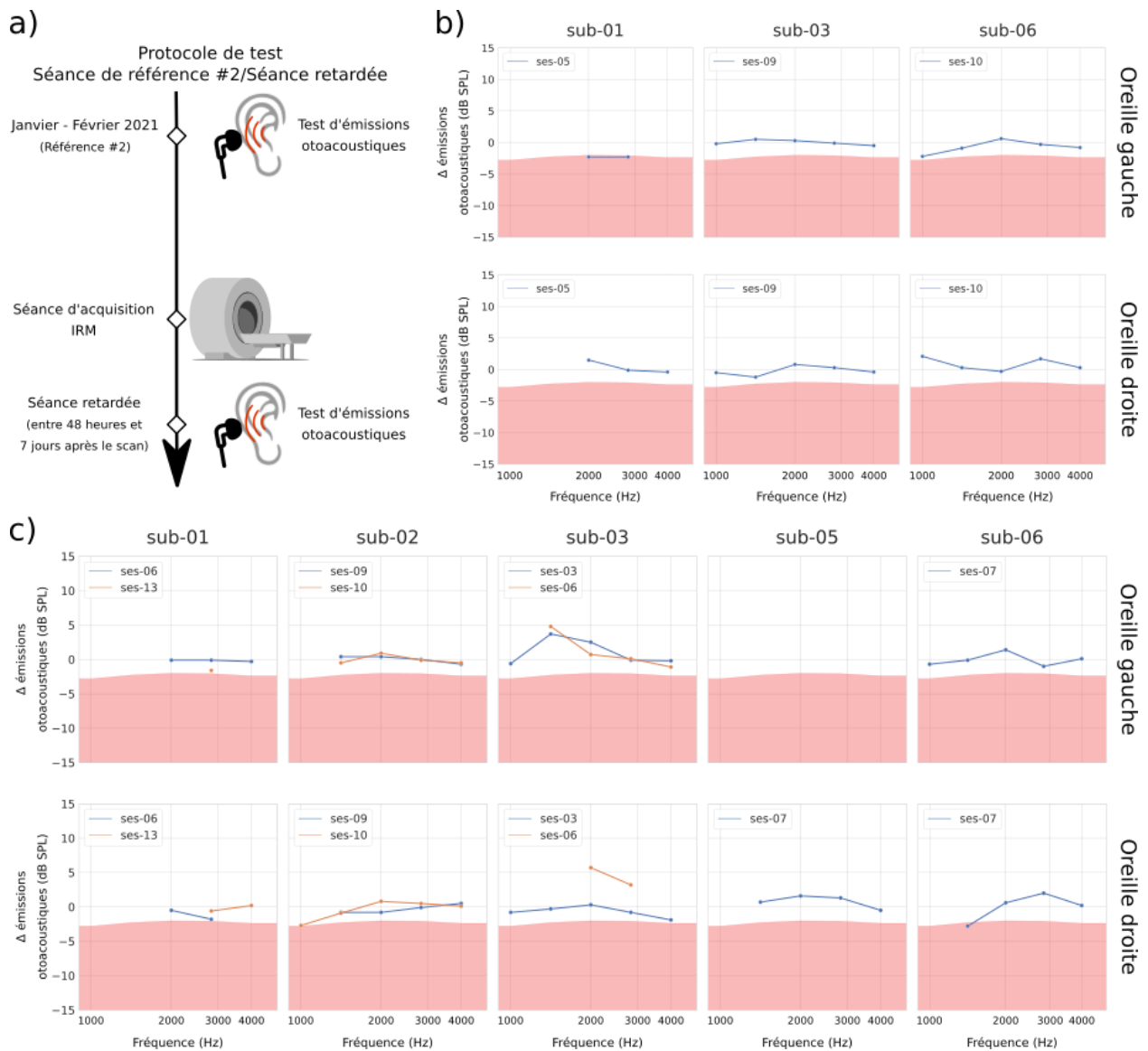
## Annexe F – Figure Supplémentaire 3



**Figure Supplémentaire 3. Différences des amplitudes TEOAE (en dB SPL), post-scan moins préscan, en fonction de la bande de fréquences.** a) présente un schéma de la progression des séances de test. Les résultats sont présentés pour b) les séances d'acquisition anatomiques et c) les séances d'acquisition fonctionnelles. Les amplitudes TEOAE sont présentées en bandes d'une demi-octave centrées à 1,0; 1,4; 2,0; 2,8 et 4,0 kHz. Pour chaque participant, les graphiques de la rangée supérieure sont rattachés à l'oreille gauche alors que les graphiques de la rangée inférieure sont rattachés à l'oreille droite. Les diminutions d'amplitude significatives (Keppler et al., 2010) sont indiquées par un arrière-plan rouge. Lorsque plusieurs séances de mesures à court

terme ont été récoltées chez un participant, chaque ligne représente une séance différente. Les valeurs manquantes sur un graphique indiquent que les amplitudes TEOAE du participant n'excédaient pas le seuil du bruit établi (voir la section Émissions otoacoustiques de l'Annexe B) pour cette bande de fréquences durant les tests pré- et/ou post-scan. Les images du panneau a) ont été adaptées depuis des images tirées des sites vectorportal.com (scanneur IRM (VectorPortal, 2019); image sous licence CC BY 4.0), svgrepo.com (écouteur (SVG Repo, s.d.-a); image sous licence CC0) et freesvg.org (oreille (OpenClipart, 2019); image appartenant au domaine public).

## Annexe G – Figure Supplémentaire 4

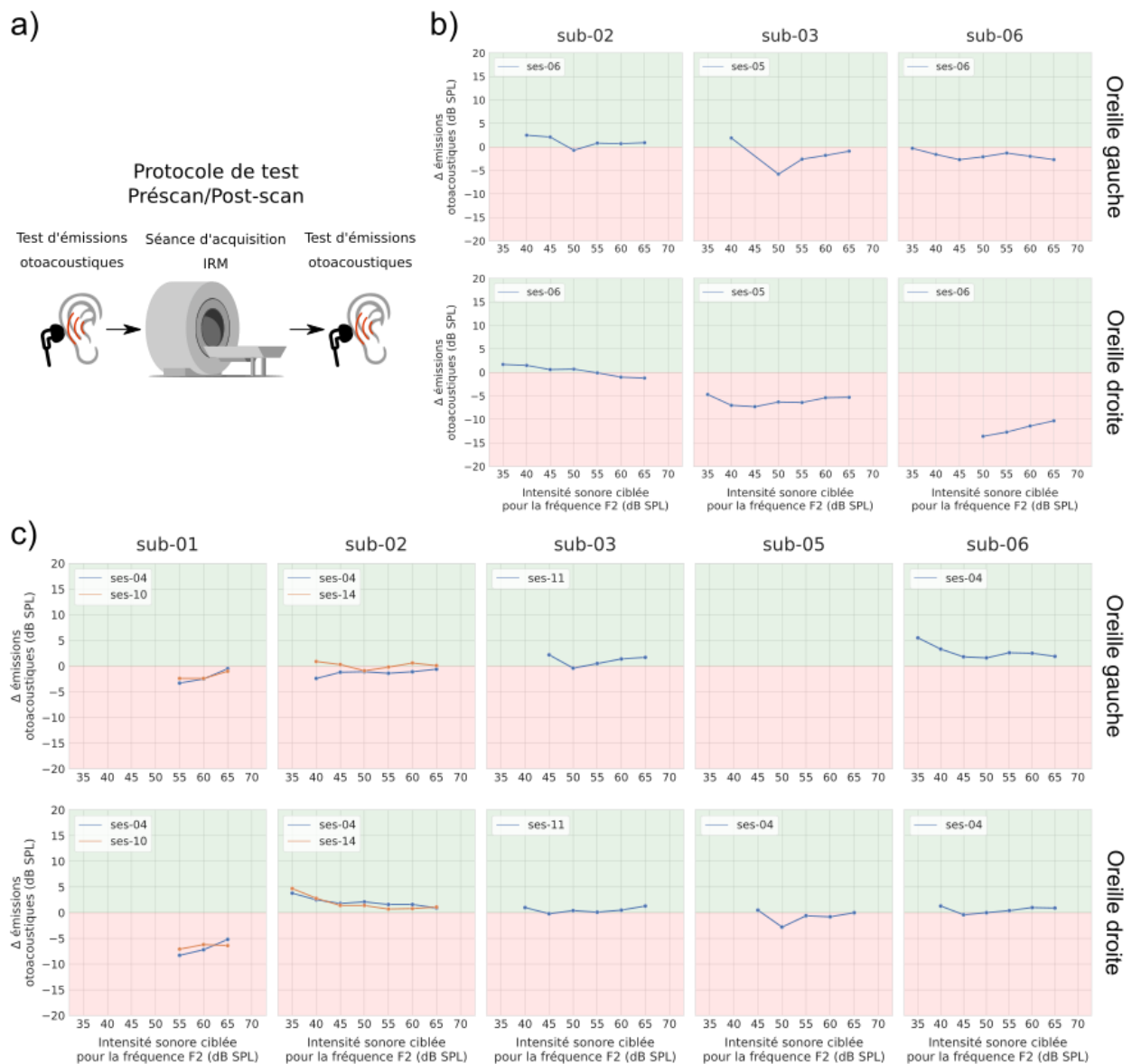


**Figure Supplémentaire 4. Différences des amplitudes TEOAE (en dB SPL), séance retardée moins séance de référence no. 2, en fonction de la bande de fréquences.** a) présente un schéma de la progression des séances de test. Les résultats sont présentés pour b) les séances d'acquisition anatomiques et c) les séances d'acquisition fonctionnelles. Les amplitudes TEOAE sont présentées en bandes d'une demi-octave centrées à 1,0; 1,4; 2,0; 2,8 et 4,0 kHz. Pour chaque participant, les graphiques de la rangée supérieure sont rattachés à l'oreille gauche alors que les graphiques de la rangée inférieure sont rattachés à l'oreille droite. Les diminutions d'amplitude

significatives (Keppler et al., 2010) sont indiquées par un arrière-plan rouge. Lorsque plusieurs séances de mesures retardées ont été récoltées chez un participant, chaque ligne représente une séance différente. Les valeurs manquantes sur un graphique indiquent que les amplitudes TEOAE du participant n'excédaient pas le seuil du bruit établi (voir la section Émissions otoacoustiques de l'Annexe B) pour cette bande de fréquences durant les tests de référence et/ou la séance retardée. Les images du panneau a) ont été adaptées depuis des images tirées des sites vectorportal.com (scanneur IRM (VectorPortal, 2019); image sous licence CC BY 4.0), svgrepo.com (écouteur (SVG Repo, s.d.-a); image sous licence CC0) et freesvg.org (oreille (OpenClipart, 2019); image appartenant au domaine public).



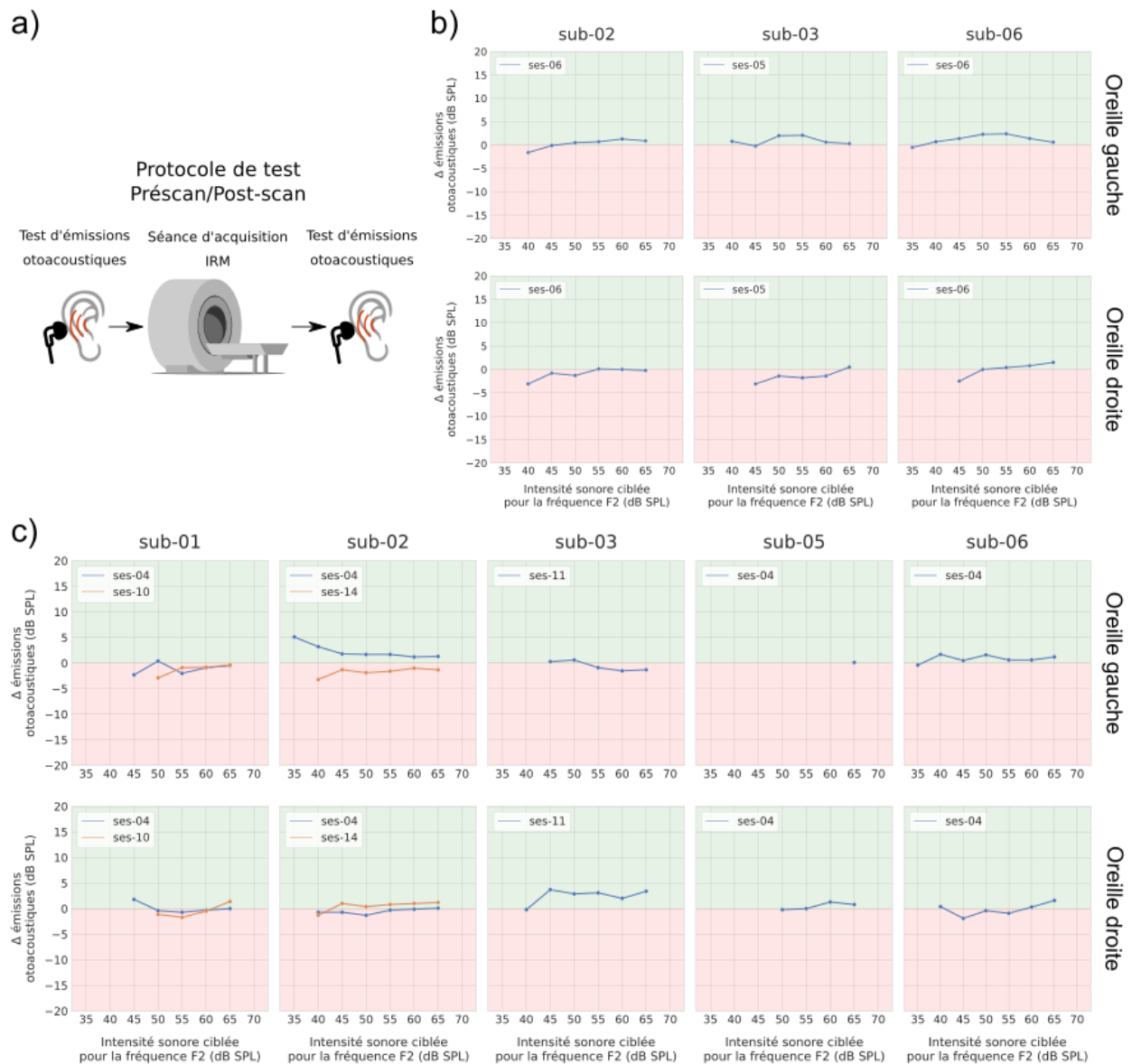
## Annexe H – Figure Supplémentaire 5



**Figure Supplémentaire 5. Différences d’amplitude de la fonction de croissance DPOAE (en dB SPL), post-scan moins préscan, en fonction de l’intensité de présentation de la fréquence F2 (pour F2 = 2 kHz).** a) présente un schéma de la progression de la séance de test. Les résultats sont présentés pour b) les séances d’acquisition anatomiques et c) les séances d’acquisition fonctionnelles. Pour chaque participant, les graphiques de la rangée supérieure sont rattachés à l’oreille gauche alors que les graphiques de la rangée inférieure sont rattachés à l’oreille droite. En l’absence de critère de variabilité test-retest clair, les augmentations d’amplitude sont

indiquées par un arrière-plan vert alors que les diminutions d'amplitude sont indiquées par un arrière-plan rouge. Lorsque plusieurs séances de mesures à court terme ont été récoltées chez un participant, chaque courbe représente une observation différente. Les valeurs manquantes sur un graphique indiquent que les amplitudes de la fonction de croissance du participant n'excédaient pas le seuil du bruit établi (voir la section Émissions otoacoustiques de l'Annexe B) pour cette intensité de présentation de la fréquence F2 durant les tests pré- et/ou post-scan. Les images du panneau a) ont été adaptées depuis des images tirées des sites vectorportal.com (scanneur IRM (VectorPortal, 2019); image sous licence CC BY 4.0), svgrepo.com (écouteur (SVG Repo, s.d.-a); image sous licence CC0) et freesvg.org (oreille (OpenClipart, 2019); image appartenant au domaine public).

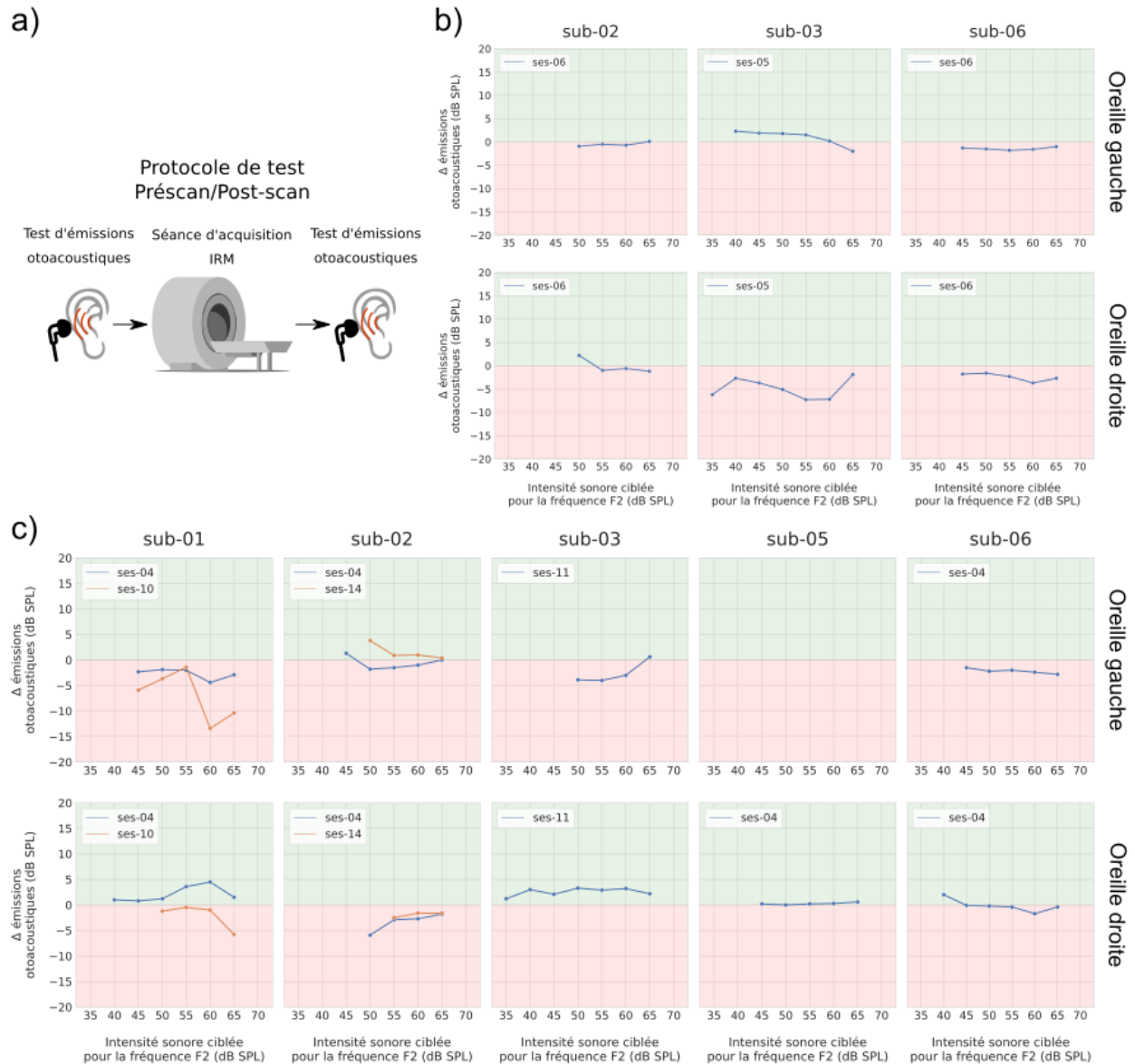
## Annexe I – Figure Supplémentaire 6



**Figure Supplémentaire 6. Différences d’amplitude de la fonction de croissance DPOAE (en dB SPL), post-scan moins préscan, en fonction de l’intensité de présentation de la fréquence F2 (pour F2 = 4 kHz). a) présente un schéma de la progression de la séance de test. Les résultats sont présentés pour b) les séances d’acquisition anatomiques et c) les séances d’acquisition fonctionnelles. Pour chaque participant, les graphiques de la rangée supérieure sont rattachés à l’oreille gauche alors que les graphiques de la rangée inférieure sont rattachés à l’oreille droite. En l’absence de critère de variabilité test-retest clair, les augmentations d’amplitude sont**

indiquées par un arrière-plan vert alors que les diminutions d'amplitude sont indiquées par un arrière-plan rouge. Lorsque plusieurs séances de mesures à court terme ont été récoltées chez un participant, chaque courbe représente une observation différente. Les valeurs manquantes sur un graphique indiquent que les amplitudes de la fonction de croissance du participant n'excédaient pas le seuil du bruit établi (voir la section Émissions otoacoustiques de l'Annexe B) pour cette intensité de présentation de la fréquence F2 durant les tests pré- et/ou post-scan. Les images du panneau a) ont été adaptées depuis des images tirées des sites vectorportal.com (scanneur IRM (VectorPortal, 2019); image sous licence CC BY 4.0), svgrepo.com (écouteur (SVG Repo, s.d.-a); image sous licence CC0) et freesvg.org (oreille (OpenClipart, 2019); image appartenant au domaine public).

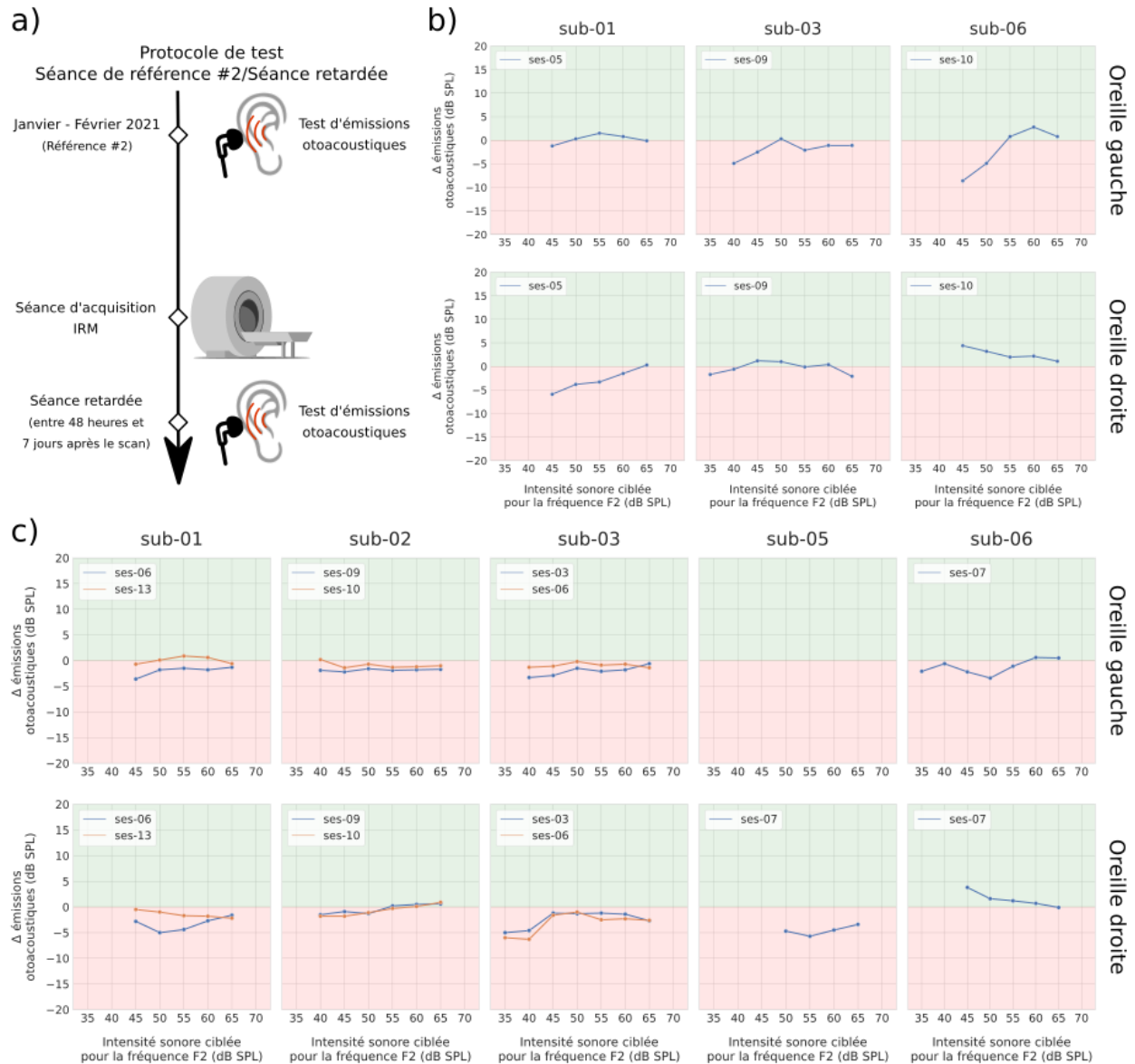
## Annexe J – Figure Supplémentaire 7



**Figure Supplémentaire 7. Différences d'amplitude de la fonction de croissance DPOAE (en dB SPL), post-scan moins préscan, en fonction de l'intensité de présentation de la fréquence F2 (pour F2 = 6 kHz).** a) présente un schéma de la progression de la séance de test. Les résultats sont présentés pour b) les séances d'acquisition anatomiques et c) les séances d'acquisition fonctionnelles. Pour chaque participant, les graphiques de la rangée supérieure sont rattachés à l'oreille gauche alors que les graphiques de la rangée inférieure sont rattachés à l'oreille droite. En l'absence de critère de variabilité test-retest clair, les augmentations d'amplitude sont

indiquées par un arrière-plan vert alors que les diminutions d'amplitude sont indiquées par un arrière-plan rouge. Lorsque plusieurs séances de mesures à court terme ont été récoltées chez un participant, chaque courbe représente une observation différente. Les valeurs manquantes sur un graphique indiquent que les amplitudes de la fonction de croissance du participant n'excédaient pas le seuil du bruit établi (voir la section Émissions otoacoustiques de l'Annexe B) pour cette intensité de présentation de la fréquence F2 durant les tests pré- et/ou post-scan. Les images du panneau a) ont été adaptées depuis des images tirées des sites vectorportal.com (scanneur IRM (VectorPortal, 2019); image sous licence CC BY 4.0), svgrepo.com (écouteur (SVG Repo, s.d.-a); image sous licence CC0) et freesvg.org (oreille (OpenClipart, 2019); image appartenant au domaine public).

## Annexe K – Figure Supplémentaire 8



**Figure Supplémentaire 8. Différences d'amplitude de la fonction de croissance DPOAE (en dB SPL), séance retardée moins séance de référence no. 2, en fonction de l'intensité de présentation de la fréquence F2 (pour F2 = 4 kHz).** a) présente un schéma de la progression de la séance de test. Les résultats sont présentés pour b) les séances d'acquisition anatomiques et c) les séances d'acquisition fonctionnelles. Pour chaque participant, les graphiques de la rangée supérieure sont rattachés à l'oreille gauche alors que les graphiques de la rangée inférieure sont rattachés à l'oreille droite. En l'absence de critère de variabilité test-retest clair, les

augmentations d'amplitude sont indiquées par un arrière-plan vert alors que les diminutions d'amplitude sont indiquées par un arrière-plan rouge. Lorsque plusieurs séances de mesures retardées ont été récoltées chez un participant, chaque courbe représente une observation différente. Les valeurs manquantes sur un graphique indiquent que les amplitudes de la fonction de croissance du participant n'excédaient pas le seuil du bruit établi (voir la section Émissions otoacoustiques de l'Annexe B) pour cette intensité de présentation de la fréquence F2 durant les tests de références et/ou la séance retardée. Les images du panneau a) ont été adaptées depuis des images tirées des sites vectorportal.com (scanneur IRM (VectorPortal, 2019); image sous licence CC BY 4.0), svgrepo.com (écouteur (SVG Repo, s.d.-a); image sous licence CC0) et freesvg.org (oreille (OpenClipart, 2019); image appartenant au domaine public).





arXiv:2108.10231v2 [q-bio.NC] 14 Jan 2022

**ORIGINAL ARTICLE**

Commentary on Generative Adversarial Collaboration: How do we generalize?

# A roadmap to reverse engineering real-world generalization by combining naturalistic paradigms, deep sampling, and predictive computational models

Peer Herholz<sup>1</sup> | Eddy Fortier<sup>2,3</sup> | Mariya Toneva<sup>4,5</sup> |  
Nicolas Farrugia<sup>6</sup> | Leila Wehbe<sup>7,8</sup> | Valentina Borghesani<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> NeuroDataScience - ORIGAMI laboratory, The Neuro (Montreal Neurological Institute-Hospital), McGill University, Montréal, QC, Canada

<sup>2</sup> Centre de Recherche de l'Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal, Université de Montréal, Montréal, QC, Canada

<sup>3</sup> Département de Psychologie, Université de Montréal, Montréal, QC, Canada

<sup>4</sup> Neuroscience Institute, Princeton, NJ, USA

<sup>5</sup> Max Planck Institute for Software Systems, Saarbrücken, Germany

<sup>6</sup> IMT Atlantique, Lab-STICC, UMR CNRS 6285, Brest, France

<sup>7</sup> Machine Learning Department, Carnegie Mellon University, Pittsburgh, PA, USA

<sup>8</sup> Neuroscience Institute, Carnegie Mellon University, Pittsburgh, PA, USA

**Correspondence**

Email: herholz.peer@gmail.com or valentinaborghesani@gmail.com

Real-world generalization, e.g., deciding to approach a never-seen-before animal, relies on contextual information as well as previous experiences. Such a seemingly easy behavioral choice requires the interplay of multiple neural mechanisms, from integrative encoding to category-based inference, weighted differently according to the circumstances. Here, we argue that a comprehensive theory of the neuro-cognitive substrates of real-world generalization will greatly benefit from empirical research with three key elements. First, the ecological validity provided by multimodal, naturalistic paradigms. Second, the model stability afforded by deep sampling. Finally, the statistical rigor granted by predictive modeling and computational controls.

**KEYWORDS**

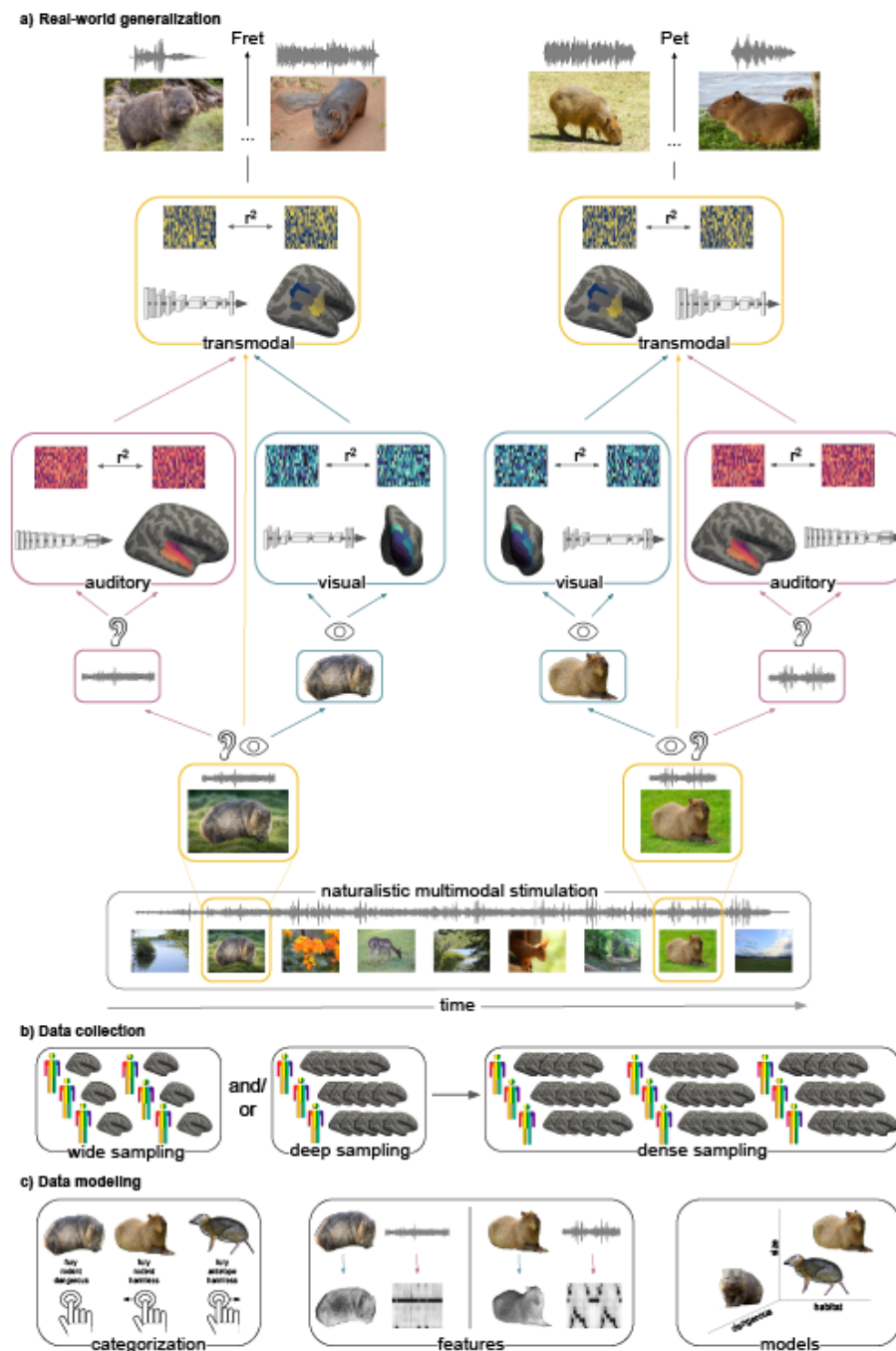
generalization, deep sampling, naturalistic paradigm, predictive computational models

Building and updating representations able to support complex, adaptive behaviors (e.g., *Should I pet that unknown animal?*), is a critical feature of biological agents, and a yet unattainable goal for artificial ones. As reviewed by Taylor and colleagues [1], notwithstanding the many different disciplines that have attempted to define generalization and describe its behavioral, cognitive, and neural underpinning, adjudicating between competing theoretical frameworks (e.g., memory integration vs. on-the-fly inference) is currently impossible. Building on the Authors' observation that progress will come from cross-laboratory, cross-disciplinary collaborations, we here suggest additional lines of empirical research that could pave the way to pivotal insights, namely: multimodal stimulation, naturalistic paradigms, deep sampling, and computational models.

Acknowledging the role of generalization in adaptive behavior necessarily means embracing the multimodal nature of our experiences. Approaching a never-seen-before short-legged, 40 inches long, furry animal might be a harmless or dangerous idea depending on whether you are facing a capybara or a wombat (Fig. 1a). While a static image would not be sufficient, the way they move, the sounds they make, the location of the encounter, would be more telling. Traditionally, empirical research focused on one sensory modality at a time, but nowadays a diverse spectrum of modalities can be the object of scientific inquiry. Crucially, advances in neuroimaging technology now enable multisensory stimulations, widening the scope of feasible studies (see for instance high quality fMRI auditory paradigms [2]). A better characterization of modality-specific networks and computations can thus be complemented with the exploration of how such features are integrated into the transmodal representations that ultimately lead to the behavioral choice (e.g., *I am not frightened by that animal, I will pet it.*). Ultimately, cross-modal paradigms will allow us to test the limits of what generalizations can be inferred from individual modalities and what generalizations require the interaction of multiple modalities.

In real-world scenarios, generalization is enabled not only by contextual information (e.g., *I am in Tasmania.*) but also by previous experiences: prior knowledge and beliefs are readily triggered and integrated, contributing to the prediction of possible outcomes [3]. Moreover, generalization can operate on representations evoked in absence of any sensory stimulation, by internal, endogenous processes such as self-generated thoughts which only partially overlap with perception [4], thus calling for dedicated experimental paradigms [5]. Ultimately, to fully understand how real-world generalization works we will need to complement the highly controlled paradigms presented by Taylor and colleagues [1] with experimental conditions that are closer to real life's problem-solving situations. According to basic methodology guidelines, the ability of a study to generalize to other contexts depend on its external validity [6]. As defined by Andrade [7, p. 999], the component of this validity that "examines whether the findings of a study can be generalized to naturalistic situations" is called ecological validity. In order to provide good ecological validity, stimuli must thus recreate as closely as possible a plausible scenario [8].

Multimodal, naturalistic datasets pose additional challenges to both data acquisition and analysis (Fig. 1b). Moreover, the growing awareness of reproducibility issues has highlighted the importance of large sample sizes in neuroimaging studies [9]. This is usually interpreted as a necessity that studies have a high number of participants (i.e., wide sampling). However, given the restrictions on total scan time and cost, a large number of participants also means a lower amount of data per participant. This leads to another reproducibility problem. As we know from statistical learning theory, it is essential to have a large number of data points to estimate models reliably [10]. With a fixed amount of resources, a strategy for building reproducible models and eventually learning robust between-subject differences across a population is to collect, as an initial step, a lot of data from a smaller number of participants (i.e., deep sampling). As this occurs in multiple labs across the world, we eventually will have a lot of data from a lot of participants (i.e., dense sampling).



**FIGURE 1** Schematic representation of the discussed (a) real-world generalization process, (b) data collection procedures, and (c) modeling aspects. The capybara (South American rodent) and the wombat (Australian marsupial) share superficial visual features (e.g., quadrupedal, furry) yet only the latter can be dangerous for humans. Thus, they exemplify how a static image of an unknown animal would not be enough to choose the appropriate behavior (to pet or to fret?). The multimodal nature of our daily experiences forces us to include cross-modal paradigms enabling the comparison of generalization solutions across sensory systems, for example vision and audition (a). Moreover, with the ultimate goal of capturing both between- and within- subjects variability, we advocate for the need of collecting data from large samples as well as enough data from individual subjects (b). Finally, we stress the importance of combining behavioral paradigms, controlled features selection, and computational modeling (c).

Once we have access to such rich datasets, one final important piece is computational modeling (Fig. 1c). We argue that multivariate predictive modeling of brain recordings offers two key advantages. First, since it learns to associate brain activity to stimulus properties, it can help elucidate the representational content of brain areas that have been previously associated with different types of generalization. Second, it makes predictions on previously unseen stimuli [11], enabling the study of out-of-distribution generalization. We further posit that predictive modeling is especially important when using the kind of ecologically valid stimuli that we advocate for. Ecologically valid stimuli offer enticing complexity but lack the precise controls of traditional neuroscience experiments, thereby making it more difficult to make scientific inferences. Recent work has proposed to isolate the main effect under investigation in naturalistic settings via computational controls [12]. Computational controls model additional multivariate sources of variance in brain recordings and treat them as confounders in a post hoc analysis, akin to regressors in univariate analyses. For example, computational controls can be used to isolate the multivariate transmodal representation in the brain during movie watching from the multivariate visual and auditory sensory representations. Similarly to a controlled experiment, computational controls can only account for confounds that the researcher can operationalize and may not cover all intervening factors. Nevertheless, we believe that employing computational controls together with rich ecologically valid datasets will lead to more precise and generalizable scientific inferences.

To sum up, we argue that the quest for a comprehensive theory of the neuro-cognitive substrate of human real-world generalization ability will greatly benefit from the adoption of (1) ecologically valid, multimodal, naturalistic paradigms, (2) deep sampling of both within and between subjects variability, and (3) multivariate predictive modeling and computational controls.

## Acknowledgements

The Authors would like to thank Dr. Pierre Bellec for his feedback on this commentary. V.B. is supported by a postdoctoral fellowship from the Institut de Valorisation des Données (IVADO) as well as research funding from the Courtois NeuroMod Project (principal investigator Dr. Pierre Bellec, La Fondation Courtois). P.H. was supported in parts by funding from the Canada First Research Excellence Fund, awarded to McGill University for the Healthy Brains for Healthy Lives initiative, the National Institutes of Health (NIH) NIH-NIBIB P41 EB019936 (ReproNim), the National Institute Of Mental Health of the NIH under Award Number R01MH096906, a research scholar award from Brain Canada, in partnership with Health Canada, for the Canadian Open Neuroscience Platform initiative, as well as an Excellence Scholarship from Unifying Neuroscience and Artificial Intelligence - Québec. E.F. is supported by a master's bursary from Courtois NeuroMod Project (principal investigator Dr. Pierre Bellec, La Fondation Courtois).

## Conflict of interest

None.

## References

- [1] Taylor JE, Cortese A, Barron HC, Pan X, Sakagami M, Zeithamova D. How do we generalize? arXiv:210400899 [q-bio] 2021 Apr; <http://arxiv.org/abs/2104.00899>.
- [2] Peelle JE. Methodological challenges and solutions in auditory functional magnetic resonance imaging. *Frontiers in Neuroscience* 2014;8. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnins.2014.00253/full>.
- [3] Clark A. Whatever next? Predictive brains, situated agents, and the future of cognitive science. *Behavioral and Brain Sciences* 2013;36(3):181–204.
- [4] Murphy C, Rueschemeyer SA, Smallwood J, Jefferies E. Imagining Sounds and Images: Decoding the Contribution of Unimodal and Transmodal Brain Regions to Semantic Retrieval in the Absence of Meaningful Input. *Journal of Cognitive Neuroscience* 2019 Nov;31(11):1599–1616. [https://doi.org/10.1162/jocn\\_a\\_01330](https://doi.org/10.1162/jocn_a_01330).
- [5] Linke AC, Cusack R. Flexible Information Coding in Human Auditory Cortex during Perception, Imagery, and STM of Complex Sounds. *Journal of Cognitive Neuroscience* 2015 Jul;27(7):1322–1333. [https://doi.org/10.1162/jocn\\_a\\_00780](https://doi.org/10.1162/jocn_a_00780).
- [6] Ferguson L. External Validity, Generalizability, and Knowledge Utilization. *Journal of Nursing Scholarship* 2004;36(1):16–22.
- [7] Andrade C. Internal, External, and Ecological Validity in Research Design, Conduct, and Evaluation. *Indian Journal of Psychological Medicine* 2018 Sep;40(5):498–499. [https://doi.org/10.4103/IJPSYM.IJPSYM\\_334\\_18](https://doi.org/10.4103/IJPSYM.IJPSYM_334_18).
- [8] Lewkowicz DJ. The Concept of Ecological Validity: What Are Its Limitations and Is It Bad to Be Invalid? *Infancy* 2001;2(4):437–450. [https://doi.org/10.1207/s15327078IN0204\\_03](https://doi.org/10.1207/s15327078IN0204_03).
- [9] Turner BO, Paul EJ, Miller MB, Barbey AK. Small sample sizes reduce the replicability of task-based fMRI studies. *Communications Biology* 2018 Jun;1(1):1–10. <https://www.nature.com/articles/s42003-018-0073-z>.
- [10] Gratton C, Braga RM. Editorial overview: Deep imaging of the individual brain: past, practice, and promise. *Current Opinion in Behavioral Sciences* 2021 Aug;40:iii–vi. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352154621001303>.
- [11] Mitchell TM, Shinkareva SV, Carlson A, Chang KM, Malave VL, Mason RA, et al. Predicting Human Brain Activity Associated with the Meanings of Nouns. *Science* 2008 May;320(5880):1191–1195. <https://science.sciencemag.org/content/320/5880/1191>.
- [12] Toneva M, Mitchell TM, Wehbe L. Combining computational controls with natural text reveals new aspects of meaning composition. *bioRxiv* 2020 Nov; <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.09.28.316935v2>.

**Note:** Ce commentaire (Herholz et al., 2023) a été rédigé et publié dans le cadre des *Generative Adversarial Collaborations* (CCN GACs) organisées par les conférences *Cognitive Computational Neuroscience*.