

Université de Montréal

Réponse auditive oscillatoire chez le non-voyant
Investigation par magnéto encéphalographie.

par

Latifa Lazzouni

Département de sciences Biomédicales

Faculté de Médecine

Thèse présentée à la Faculté des Arts et des Sciences

en vue de l'obtention du grade de doctorat

En Sciences Biomédicales

Juin 2012

© Lazzouni, 2012

Université de Montréal
Faculté des études supérieures et postdoctorales

Cette thèse intitulée :

Réponse auditive oscillatoire chez le non-voyant
Investigation par magnéto encéphalographie.

Présentée par :

Latifa Lazzouni

A été évaluée par un jury composé des personnes suivantes :

Julie Carrier, présidente-rapporteuse

Franco Lepore, directeur de recherche

Pierre Jolicoeur, membre du jury

Claude Alain, examinateur externe

Sylvie Hébert, représentante du doyen de la FES

Résumé

Les personnes non-voyantes montrent dans les différents aspects de leurs vies qu'elles sont capables de s'adapter à la privation visuelle en utilisant les capacités intactes comme l'ouï ou le toucher. Elles montrent qu'elles peuvent bien évoluer dans leur environnement en absence de vision et démontrent même des fois des habiletés supérieures à celles des personnes voyantes. La recherche de ces dernières décennies s'est beaucoup intéressée aux capacités adaptatives des non-voyants surtout avec l'avènement des nouvelles techniques d'imagerie qui ont permis d'investiguer des domaines qui ne l'étaient pas ou l'étaient difficilement avant.

Les capacités supérieures des non voyants dans l'utilisation plus efficace des informations auditives et tactiles semblent avoir leur base neuronale dans le dans le cortex visuel désafférenté, qui continu à être fonctionnel après la privation sensorielle et s'en trouve recruté pour le traitement de stimulations dites intermodales : auditives, tactiles et même montre une implication dans des processus de plus haut niveau, comme la mémoire ou le langage. Cette implication fonctionnelle intermodale résulte de la plasticité du cortex visuel c'est-à-dire sa capacité à changer sa structure, sa fonction et d'adapter ses interactions avec les autres systèmes en l'absence de vision. La plasticité corticale n'est pas exclusive au cortex visuel mais est un état permanent de tout le cerveau.

Pour mesurer l'activité du cortex visuel des non voyants, une mesure d'excitabilité de ses neurones consiste à mesurer le temps de recouvrement de l'onde

N1 en potentiels évoqués, qui est plus rapide chez les non voyants dans la modalité auditive. En effet, les réponses en potentiels et champs évoqués ont été utilisés en EEG/MEG pour mettre en évidence des changements plastiques dans le cortex visuel des non-voyants pour le traitement de stimuli dans les modalités auditives et tactiles. Ces réponses étaient localisées dans les régions postérieures chez les non voyants contrairement aux contrôles voyants. Un autre type de réponse auditive a reçu moins d'intérêt dans la recherche concernant la réorganisation fonctionnelle en relation avec la privation sensorielle, il s'agit de la réponse auditive oscillatoire (Auditory Steady-State Response ASSR). C'est une réponse qui a l'avantage d'osciller au rythme de stimulation et d'être caractérisé par une réponse des aires auditives étiquetée à la fréquence de stimulation. Cette étiquette se présente sous la forme qu'un pic d'énergie spectrale important qui culmine aux fréquences présentes dans la stimulation. Elle a également l'avantage d'être localisée dans les régions auditives primaires, de là tout changement de localisation de cette réponse chez des non voyants en faveur des régions visuelles pourrait être considéré comme une évidence de la réorganisation fonctionnelle qui s'opère après une privation sensorielle précoce. Le but de cette thèse est donc d'utiliser la réponse oscillatoire à l'écoute des sons modulés en amplitude (MA) pour mettre en évidence les corrélats de la réorganisation fonctionnelle dans le cortex visuel des non-voyants précoces. La modulation de la réponse auditive dans les régions visuelles nous permettra de montrer qu'une réorganisation est possible chez les non-voyants pour ce traitement intermodal.

La première étude est une validation du paradigme expérimental «frequency tagged sounds». Il s'agit de montrer qu'une tâche de détection de changement dans la stimulation, permet de moduler la réponse ASSR aux sons modulés en amplitude en vue de l'utiliser dans les études chez les non voyants et dans les conditions d'une privation visuelle transitoire (avec les yeux bandés). Un groupe de sujets voyants ont réalisé une tâche de détection de changement dans la stimulation les yeux ouverts dans deux conditions : écoute active qui consiste à détecter un changement dans la fréquence porteuse de la modulation en appuyant avec l'index droit sur un bouton de réponse et une condition d'écoute passive. Les sons étaient présentés en écoute monaurale et dichotique. Les résultats ont montré une différence significative à l'occurrence du changement dans la stimulation en écoute dichotique seulement. Les schémas de plus grande réponse controlatérale et de suppression binaurale décrit dans la littérature ont été confirmés.

La deuxième étude avait pour but de mettre en évidence une réorganisation rapide de la réponse ASSR chez un groupe de sujets voyants dans les conditions de privation visuelle transitoire de courte durée, par bandage des yeux pendant six heures. Le même protocole expérimental que la première étude a été utilisé en écoute active seulement. Les résultats montrent que dans ces conditions une modulation de la réponse corticale en écoute dichotique dans les régions visuelles est possible. Ces sources d'activité occipitale adoptent une propriété du cortex auditif qui est le battement binaural, c'est-à-dire l'oscillation de la réponse ASSR à la différence des fréquences présentées dans chaque oreille. Cet effet est présent chez la moitié des

sujets testés. La représentation corticale des sources occipitales évolue durant la période de privation et montre un déplacement des sources d'activité dans la direction antéropostérieure à la fin de la période de privation.

La troisième étude a permis de comparer le traitement de la réponse ASSR dans un groupe de non-voyants congénitaux à un groupe de voyants contrôles, pour investiguer les corrélats de la réorganisation fonctionnelle de cette réponse après une privation sensorielle de longue durée c'est-à-dire chez des non voyants congénitaux. Les résultats montrent des différences significatives dans la représentation spectrale de la réponse entre les deux groupes avec néanmoins des activations temporelles importantes aussi bien chez les non voyants que chez les contrôles voyants. Des sources distribuées ont été localisées dans les régions associatives auditives dans les deux groupes à la différence des non voyants où il y avait en plus l'implication des régions temporelles inférieures, connues comme étant activées par la vision des objets chez les voyants et font partie de la voie visuelle du quoi.

Les résultats présentés dans le cadre de cette thèse vont dans le sens d'une réorganisation rapide de la réponse auditive oscillatoire après une privation visuelle transitoire de courte durée par l'implication des régions visuelles dans le traitement de la réponse ASSR par l'intermédiaire du démasquage de connexions existantes entre le cortex visuel et le cortex auditif. La privation visuelle de longue durée, elle conduit à des changements plastiques, d'une part intra modaux par l'extension de l'activité aux régions temporelles supérieures et médianes. D'autre part, elle induit

des changements inter modaux par l'implication fonctionnelle des régions temporales inférieures visuelles dans le traitement des sons modulés en amplitude comme objets auditifs alors qu'elles sont normalement dédiées au traitement des objets visuels. Cette réorganisation passe probablement par les connections cortico-corticales.

Mots-clés : Réorganisation fonctionnelle, non-voyants, réponse auditive oscillatoire, magnéto encéphalographie, système auditif, système visuel.

Abstract

Blind persons show in their everyday life that they can efficiently adapt to visual deprivation by relying on their spared senses like touch or the sense of hearing. They also show they can challenge their environment without vision and sometimes even demonstrate superior abilities compared to sighted counterparts. In the last decades, research got more interested in adaptive capabilities of the blinds especially with the advent of new imaging techniques which made it possible to make giant steps investigating new avenues in the field of brain plasticity after sensory loss.

The superior abilities of blind individuals take the form of a more efficient use of auditory and tactile information and find their neuronal correlates in the deafferented visual cortex. The visual cortex of the blind is still highly functional after visual deprivation and is recruited for the processing of cross modal auditory and tactile stimulations. It can even show implication in higher level memory or language processes. This functional involvement results from the plasticity of the visual cortex which is its ability to change its structure, its function and to adapt its interactions with the other systems in the absence of vision. Cortical plasticity is not exclusive to the visual cortex of the blind but is a permanent state of the brain.

To appreciate cortical activity in the visual cortex of blind individuals, a measure of excitability of its neurons is used. This measure is represented by the recovery of the N1 component in ERPs to target detection, which is shorter in the

auditory modality for the blind. Evoked potentials and evoked fields components in EEG and MEG have been shown to be reorganized in favour of the visual cortex of blind individuals compared to sighted ones for the auditory and tactile modalities. Posterior location for such components was found in the blind. The auditory steady-state response is another brain response that received less interest in the study of cortical reorganization after sensory loss. The ASSR has the advantage of oscillating at the stimulation rhythm and is characterized by a response in the auditory cortices tagged to the stimulation frequencies. The tag takes the form of an important spectral energy peak at the frequencies of stimulation in auditory areas. The ASSR is localized in left and right primary auditory areas, with this regard any posterior shift in the location of source activity in blind individuals also tagged to stimulation frequencies would be considered as an evidence of functional reorganization following sensory deprivation. The objectives of this work are to make use of the characteristics of the ASSR to amplitude modulated tones (AM) to investigate neural correlates of cross modal functional reorganization in the visual cortex of the blind for the processing of AM tones.

The first study is a validation of the frequency tagging paradigm. A change detection auditory task can modulate the envelope amplitude of the ASSR response. The same paradigm is used to investigate cross modal reorganisation after long and short term visual deprivation. In this first study a group of healthy sighted individuals detected a change in the carrier frequency of AM tones, with eyes opened during monaural and dichotic listening. Two conditions were tested an active condition

where they had to press a button each time they hear the change and a passive condition. Results show a significant increase in the envelope amplitude of the ASSR to the onset of the carrier frequency change, only for dichotic presentation. Patterns of activations of the ASSR were maintained, with larger responses in the hemisphere contralateral to the stimulated ear and binaural suppression for the ipsilateral inputs for the dichotic presentation.

The second study was aimed to show that rapid changes in the ASSR to amplitude modulated tones (MA) are possible after short term sensory deprivation, by blindfolding sighted individuals for six hours. The same detection task was used but not the passive condition. Results show a modulation of the dichotic response in visual areas. The occipital source activity found, showed an auditory property as a binaural beat, which means an oscillating ASSR at a frequency equal to the difference of the frequencies presented to each ear. This effect was present in half of the participants and took place at the end of the blindfolding time. Cortical representation of the occipital sources showed a displacement of source activities in the antero-posterior direction at the end of transitory deprivation period.

In the third study we compared the ASSR processing between early blind individuals (congenitally blind) group and healthy sighted controls group, to investigate the neural correlates of functional reorganization of this response after long term visual deprivation. Results show significant differences in the spectral representation of the response between the two groups. Important auditory temporal

activations were found in the two groups. Distributed sources were localized in primary and secondary auditory areas for the two groups. A difference was found in blind individuals who showed additional activations of inferior temporal areas, known to be activated by objects vision in sighted individuals and being part of the what visual pathway.

The results presented here are in line with a rapid reorganization of the ASSR after short term visual deprivation, and the implication of visual areas in the processing of AM tones for long term sensory deprivation in the congenitally blind. This was made possible by the unmasking of existing connections between auditory and visual cortices. Long term deprivation leads to plastic changes, in the auditory modality as a first step by the extension of activity to superior and middle temporal areas, then to cross modal changes with the functional involvement of inferior temporal areas in the processing of AM tones, considered as visual objects. This reorganization is likely to be mediated through lateral cortico-cortical connections.

Keywords: Functional reorganization, blind individuals, auditory steady-state response, magneto encephalography, auditory system, visual system.

Table des matières

Chapitre I.....	22
Introduction générale	22
La cécité, le cortex visuel et la plasticité	23
La réorganisation fonctionnelle chez le non voyant	26
Traitement auditif chez le non-voyant	31
Mécanismes sous-jacents	33
L'expérience avec les yeux bandés.....	37
Le système auditif.....	40
Réponses auditives en MEG/EEG	44
«Frequency tagged sounds» et les interactions binaurales.....	46
Réponse ASSR aux sons AM en écoute monaurale et dichotique : modulation par l'attention	49
La réorganisation de la réponse ASSR après six heures de privation visuelle transitoire, est-elle possible?	51
Réorganisation de la réponse ASSR chez le non-voyant en MEG	53
Hypothèses de recherche.....	54
Expérience I	54
Réponse ASSR en écoute active et passive	54
Expérience II	55
Étude avec les yeux bandés, six heures de privation visuelle est-ce suffisant? ..	55
Expérience III.....	57
La réorganisation de la réponse ASSR chez le non-voyant en MEG	57
Chapitre II	58
Articles	58
Article I	59
Article II.....	88

Article III.....	120
Discussion générale.....	150
Annexe I.....	xix
Annexe II.....	xxv
Annexe III	xxxii
Annexe IV	xxxiii

Liste des tableaux

Table1: Activations obtenues par localisation des sources distribuées, pour le groupe non voyants et le groupe contrôle dans le traitement des sons MA.

Table2 : Résultats comportementaux relatifs aux trois études réalisées : temps de réaction et pourcentage de réponses correctes moyens.

Liste des figures

Article I: “Neuromagnetic auditory steady-state responses to amplitude modulated sounds following dichotic or monaural presentation”

Figure 1: Représentation schématique de la fréquence de la porteuse, de la modulation d’amplitude et du son déviant.

Figure 2: Réponse spectral de la région temporale gauche dans la condition dichotique.

Figure 3: Moyennes spectrales et indexes de latéralité aux présentations monaurales et dichotique.

Figure 4: Sources d’activité dipolaire de la réponse ASSR recalées sur l’image IRM d’un individu.

Figure 5: Grande moyenne. Enveloppes d’amplitude des ondes sources de la réponse ASSR aux présentations monaurales et dichotique.

Article II: “Short-term cross-modal plasticity of the auditory steady-state response in blindfolded sighted individuals”

Figure 1: Changements dans les différences d’angles polaires des sources de la réponse ASSR en fonction de la durée de privation visuelle transitoire.

Figure 2: Grandes moyennes des ondes sources et les représentations spectrales correspondantes.

Figure 3: Puissance spectrale des grandes moyennes des ondes sources à la présentation dichotique.

Figure 4: Sources dipolaires de la réponse ASSR recalées sur l'IRM anatomique d'un individu avec les représentations spectrales correspondantes après six heures de privation visuelle.

Article III: "Reorganization in the occipital cortex of the blind of the auditory steady-state response to AM tones"

Figure 1 : Pics de puissance spectrale par régions entre les groupes de non voyants et de contrôles. Des différences significatives entre les pics occipitaux des non voyants et les pics temporaux chez les contrôles qui sont significativement plus importants ($p < 0.01$).

Figure 2: Activations chez les non voyants et les contrôles dans les quatre conditions expérimentales, représentées sur une coupe d'une image en contraste T1 (template du MNI). Ces activations incluent les régions temporales supérieures et médianes bilatérales (convention radiologique,

l'hémisphère gauche représenté à droite). La latence correspond au maximum du pic de l'onde ASSR. L'échelle représente les valeurs du test T pour les valeurs non corrigées $p=0.001$.

Figure 3: Contrastes d'activations entre non voyants et voyants contrôles représentés sur la surface corticale.

Figure 4 : Activations individuelles pour un non voyant qui montre des activations occipitales dans toutes les conditions expérimentales.

Liste des abréviations

AES : Aire Ectosylvienne

AM: Amplitude Modulation:

ASSR: Auditory Steady-State Response: réponse auditive oscillatoire

DCM: Dynamic Causal Modeling

EE: Excitatrice/Excitatrice

EEG/MEG : Electroencéphalographie/Magnétoencéphalographie

EI : Excitatrice/Inhibitrice

ERP : Event Related Potentials

IRM : Image par Résonance Magnétique

LI: Laterality index

MA: Modulation d'Amplitude

MGN: Medial Geniculate Nucleus

MLR: Middle Latency Response

MRI: Magnetic Resonance Image

NCD : Noyau Cochléaire dorsal

NCV : Noyau Cochléaire ventral

NGM : Noyau Géniculé Médian

SMT Stimulation Magnétique Transcranienne

SNR : Signal to Noise Ratio

STP : aire Supérieure Temporale Poly sensorielle

TEO :TEmporo-Occipital

TEP: Tomography par Émission de Positons

À Mohamed

À mes parents,

À mon mari et mes enfants.

*«Le soleil, la lune et l'étoile polaire se
sont tous réunis, pour guider mon cœur
aveugle vers la lumière.»*

Remerciements

Je tiens avant tout à remercier mon directeur de recherche, le professeur Franco Lepore qui m'a fait entrer dans l'aventure du doctorat, dans le domaine de la neuropsychologie cognitive et de la plasticité cérébrale, un monde qui relève pour moi du voyage dans le pays des merveilles scientifiques. Une aventure qui a dépassé toutes mes attentes tant elle a été riche et enrichissante, sur les plans scientifique et humain. Il a été le premier à croire en moi et a me donner une chance et pour cela il aura éternellement toute ma gratitude et ma reconnaissance. Il a su me faire partager sa passion pour la science et la recherche scientifique. J'ai eu quelques fois du mal à suivre son flot intarissable de nouvelles idées pour de nouveaux projets de recherche. Je le remercie de sa patience de ses encouragements et de ses conseils judicieux qui m'ont été d'une grande utilité. Il a accompli son rôle de direction de la manière la plus complète et la plus efficace et même au delà. *Grazie mille Franco.*

Un remerciement particulier au docteur Bernhard Ross qui m'a beaucoup aidé sur le premier papier et avec lequel j'ai gardé un excellent rapport. Il m'a guidé dans mes premiers pas dans la rédaction de l'article et a toujours été disponible avec le sourire pour répondre à mes questions. *Danke schön Bernhard.*

Je remercie également les étudiants qui m'ont aidé, d'une façon ou d'une autre durant mon parcours, pour nommer Patrice Voss, François Champoux, Élisabeth Perreau-Linck, Margarida Costa, Maria-Cristina Vasilescu, Selma Gerffou, Joëlle Bourgeois-Gosselin, Giulia Dormal. Le personnel technique du

Laboratoire de Magnétoencéphalographie, Manon Robert, Nathalie Bouloute, Mikkaela Neagu et Ping Hei Lam, que je remercie pour leur aide technique et surtout pour leur amitié. Je n'oublierai pas tous les étudiants du CERNEC qui m'ont acceptée parmi eux avec mes différences évidentes et ont montré tant de gentillesse à mon égard, ce qui a marqué de la manière la plus positive mon passage dans ce milieu de recherche stimulant et compétitif.

Je remercie madame Vanet-Defalque Chantale de l'institut Nazareth et Louis Braille ainsi que madame Claire Trempe sans lesquelles l'accès aux participants non-voyants et leur recrutement n'aurait pas été possible.

Pour les solutions statistiques qu'un tel travail peut nécessiter, je ne manquerai pas de citer l'aide appréciée que m'a apporté le docteur Thierno Baldé, avec son expertise en statistiques et ses encouragements tout au long de mes questions sans fin ou presque.

C'est devenu une tradition au CERNEC et je m'y attache avec plaisir. Je remercie donc Maria Van Der Knapp pour sa gentillesse, sa disponibilité et ses encouragements ainsi que Stéphane Denis pour son aide technique et sa capacité incroyable à trouver des solutions à tous les problèmes de branchements ainsi qu'à concevoir ces petits dispositifs pour envoyer des triggers à partir de rien et du coup nous faciliter la recherche.

Je remercie aussi tous les membres de ma famille proche et éloignée qui m'ont tellement supportée, encouragée et poussée à donner le meilleur de moi-même

surtout dans les moments de doutes. Ce modeste travail comporte beaucoup de leur contribution, mes parents surtout et tous mes frères et sœurs. Avant de finir je remercie ma petite famille, mon mari Faouzi et mes deux enfants Ayoub et Idris qui ont surement eu droit au meilleur et au pire pendant ces dernières années, en espérant qu'ils me pardonneront le pire. Une pensée spéciale pour ma meilleure amie et mon âme sœur Radia, qui a été d'un grand support pour moi à tous les niveaux. Je vous dédie à tous ce travail.

Ce travail n'aurait pas pu se faire sans mes participants voyants et non-voyants qui ont montré de l'enthousiasme et beaucoup de patience. Ils se sont pliés aux contraintes de l'expérimentation et ont accepté de se faire gratter le cuir chevelu pour se faire coller des électrodes sur la tête et par conséquent s'arracher quelques poils au moment tant attendu de les retirer et d'être enfin libres. Je les remercie donc beaucoup pour tout.

Je terminerai par remercier les membres du jury qui ont accepté de donner de leur temps pour lire cette thèse et apporter leurs commentaires.

Merci, شكرا

Chapitre I

Introduction générale

La cécité, le cortex visuel et la plasticité

La vision a une importance primordiale pour l'humain aussi bien que pour l'animal. La perte visuelle est probablement la plus difficile à subir, tant nous dépendons de notre vision, pour évoluer en toute sécurité dans un environnement qui est dominé par l'information visuelle. Cette dominance vient du fait que la vision donne rapidement une idée générale de l'espace qui nous entoure et dans lequel nous vivons et évoluons quotidiennement. Malgré la perte sensorielle le cerveau reste tout de même un organe fonctionnel car très malléable. C'est bien ce qu'il montre, déjà depuis les premiers stades de son développement et même plus tard durant sa phase de maturité. Cette malléabilité ou plasticité en est donc un état permanent. Elle se définit comme étant l'aptitude du cerveau à faire face aux changements qui peuvent toucher sa structure, son fonctionnement ainsi que sa capacité d'adaptation suite à la modification de ses interactions avec son environnement.

Cet état de plasticité est valable dans le cadre du développement normal et dans des conditions non optimales telles qu'une lésion cérébrale, une amputation ou une privation sensorielle. Dans tous ces cas comme dans celui de la privation sensorielle qui nous intéresse dans le cadre de ce travail, le cerveau s'adapte en faisant un usage étonnement efficace des modalités épargnées. La plasticité se manifeste à différents niveaux : cellulaire par la réorganisation de l'assemblage et des connexions entre neurones, au niveau fonctionnel par la réorganisation de la

connectivité entre différentes régions et au niveau comportemental par la modification des stratégies et par l'apprentissage intensif.

Un cas particulier de perte sensorielle est celui de la cécité qui prive le non voyant des entrées visuelles, source d'information considérable et principale pour le cerveau. Elle peut être la conséquence de différents traumatismes et/ou pathologies liées à l'œil telles que les rétinopathies du nourrisson, le glaucome congénital etc. Le cortex occipital où est traitée l'information visuelle, une fois privé de ses entrées, devient-il pour autant non fonctionnel ou alors est-il recruté pour le traitement d'informations provenant des autres modalités : auditive et tactile? La recherche dans le domaine a pu établir l'implication fonctionnelle du cortex visuel des non voyants dans le traitement des informations auditives et tactiles ainsi que dans des processus de plus haut niveau.

La plasticité dépend pourtant de beaucoup de facteurs, entre autres, le moment de survenue de la cécité qui peut se produire à différents moments de la vie, au tout début, pendant l'enfance ou à l'âge adulte. Dans chaque cas, ses conséquences sur le système visuel et la compensation qui s'en suit sont différents. La compensation ne pourra se faire que si le déficit touche le système visuel périphérique et que le cortex visuel garde quand même une structure morphologique intacte.

À travers l'histoire, les non voyants ont montré qu'ils sont capables de s'adapter après la perte visuelle et montrent même parfois des capacités supérieures

aux voyants par l'utilisation plus efficaces des sens restés intacts. Pour mieux comprendre le fonctionnement du cerveau, les déficits sensoriels sont une voie de recherche considérable et après le modèle animal, les non voyants sont un autre modèle très intéressant pour étudier la plasticité cérébrale.

Les thèmes abordés dans ce travail sont résumés dans ce qui suit. Nous parlerons de la réorganisation fonctionnelle chez les non-voyants et l'apport de l'expérience avec les yeux bandés, pour définir le cadre théorique dans lequel s'inscrivent les recherches faites pour cette thèse. Une partie sera réservée à l'explication du paradigme «frequency tagged response» en magnétoencéphalographie (MEG) ainsi que les différents types de réponses auditives mesurées en MEG. Des hypothèses de recherche seront avancées pour répondre à la question de savoir si l'utilisation de la fréquence de modulation des sons dans un paradigme «frequency tagged response» en MEG peut rendre compte de la réorganisation fonctionnelle dans le cortex visuel des non-voyants en utilisant la représentation spectrale de la réponse qui est une étiquette des fréquences de stimulation. Des hypothèses seront proposées pour chacune des trois études réalisées. Le deuxième chapitre est une présentation des trois études réalisées dans le cadre de cette thèse pour finir avec une discussion générale et la conclusion. Étant donnée que cette thèse est constituée de trois articles, dans lesquels une méthodologie a été utilisée, nous avons choisi d'inclure une annexe pour présenter la technique magnétoencéphalographie et une autre où nous présentons les formulations du

problème directe et inverse, la méthode «source space projection» et l'approche sources distribuées avec SPM8.

La réorganisation fonctionnelle chez le non voyant

La réorganisation fonctionnelle dans le cortex visuel des non-voyants s'articule autour d'une période critique pendant laquelle la privation sensorielle peut avoir plus tard des effets très importants et irréversibles. En effet, le développement du système visuel dépend de l'intégrité de tous les sens et surtout de l'expérience visuelle précoce qui façonne le fonctionnement du système nerveux normal. Cette expérience visuelle est aussi importante pour le système visuel, que pour les autres systèmes avec lesquels il interagit. Les non-voyants précoces pour lesquels cette expérience n'a pas eu lieu, voient le fonctionnement de leur cortex visuel changer et par la même tous les autres systèmes sensoriels et moteurs qui vont aussi changer par la dépendance à la nouvelle expérience sensorielle privée de vision (Bavelier and Neville, 2002, Neville and Bavelier, 2002, Stevens and Weaver, 2009).

L'intérêt pour la plasticité en général et celle du cortex visuel chez les non-voyants en particulier a donné lieu à un nombre remarquable d'études comportementales et en imagerie cérébrale. Le modèle du non-voyant est très intéressant et s'ajoute aux modèles d'intégration multi-sensorielle et les modèles animaux, ce qui a permis de mieux comprendre les interactions intermodales qui pourraient être mises en œuvre en absence de vision. La majorité des résultats qui ont

découlé de la recherche des dernières décennies dans le domaine de la plasticité, a clairement démontré la capacité des non-voyants à se faire une représentation de l'espace et à s'adapter à la privation sensorielle visuelle en s'aidant des modalités épargnées, surpassant parfois les voyants. En effet les non-voyants traitent l'information auditive de manière plus efficace (Stevens and Weaver, 2009). Ils localisent mieux les sons dans l'espace en écoute monaurale, par rapport aux voyants (Lessard et al., 1998), ils le font dans l'espace péri-personnel et même l'espace éloigné (Voss et al., 2004). Ils discriminent les sons sur les bases de différences de hauteur tonale et d'intervalle de temps mieux que les voyants (Gougoux et al., 2004). Ils bénéficient aussi d'une réorganisation intra modale avec des cartes tonotopiques plus étendues (Elbert et al., 2002). Les cartes tonotopiques sont maintenues pour le traitement des sons complexes (modulés en fréquence) (Stevens and Weaver, 2009), toutefois à des sous-seuils de significativité pour les non voyants précoces contrairement aux non voyants tardifs et aux contrôles, du moins aux premiers stades du traitement hiérarchique des sons en écoute passive. Les non-voyants ont montré une meilleure performance et une plus grande implication des régions visuelles en imagerie (Weeks et al., 2000) pour la localisation des sons dans l'espace. Dans la modalité tactile, chez les non-voyants il y a réorganisation dans la discrimination des structures (Stilla et al., 2008). Certaines fonctions de plus haut niveau ont également montré une réorganisation en faveur du cortex occipital des non-voyants, telles que la

lecture et la discrimination tactile en braille et la mémoire sémantique (Sadato et al., 1996, Cohen et al., 1999, Amedi et al., 2003).

Dans la majorité des études sur la plasticité dans le contexte de la privation visuelle, les tâches réalisées par les non-voyants demandaient une implication active de la part du participant par l'engagement de son attention dans les tâches qui lui sont demandées, soit dans la discrimination des sons, des structures tactiles, des caractères en Braille, dans la localisation des sons ou le rappel de listes de mots ainsi que la génération de verbes. La composante attentionnelle est importante car les non voyants font un usage plus intensif des informations auditives qui leur permettent de compenser le manque de vision, ils sont donc plus attentifs à la pertinence des informations auditives dans l'environnement sonore important qui les entoure. La modalité tactile est également importante pour la compensation mais dans une moindre mesure étant donné que le toucher ne peut pas s'appliquer à l'espace éloigné, mais elle est bien présente surtout pour la lecture en Braille. L'effet de l'attention sur la réorganisation corticale peut s'expliquer par le maintien en place de la connectivité entre le cortex visuel désafférenté et réorganisé, avec les circuits fronto-pariétaux de l'attention en absence de vision. Une modulation top-down peut donc venir influencer le traitement par le cortex occipital de stimuli non-visuels (Stevens et al., 2007). Une confirmation semble venir des études qui n'ont pas pu mettre en évidence de réorganisation corticale chez les non-voyants pour les traitements sensorimoteurs primaires et pour des tâches passives (Gizewski et al.,

2004, Kujala et al., 2005, Stevens and Weaver, 2005, Stevens and Weaver, 2009). Ces traitements semblent se faire de manière plus efficace chez les non-voyants et n'impliquent donc pas leur cortex visuel (Stevens and Weaver, 2009).

La présence d'activations des régions visuelles est-elle toujours une indication de prise en charge de la stimulation intermodale par ces régions? L'évidence pourrait venir de l'augmentation du métabolisme du glucose trouvée dans le cortex strié et pré-strié (Wanet-Defalque et al., 1988) des non voyants, ce qui montre qu'il est bel est bien actif mais est-ce pour autant une implication fonctionnelle. Une première confirmation vient d'un cas répertorié par Hamilton (2000), qui fait état d'une personne non voyante congénitale qui lisait le Braille de manière très efficace, mais qui à l'âge adulte a eu un accident vasculaire cérébral qui a touché l'artère postérieure de manière bilatérale, la lésion touchant le cortex visuel dans les deux hémisphères. Par conséquent, elle n'était plus capable de lire le Braille pourtant ses fonctions sensorielles et motrices n'étaient pas altérées (Hamilton and Pascual-Leone, 1998, Pascual-Leone et al., 2005). D'autre part, des corrélations significatives entre les performances supérieures des non voyants dans la réalisation de certaines tâches non visuelles, avec les activations obtenues dans le cortex occipital donnent aussi une indication de l'implication du cortex visuel des non-voyants dans le traitement des stimulations intermodales. Pour exemple, des corrélations significatives ont été trouvées entre la performance des non voyants dans une tâche de discrimination de sons et les activations visuelles observées en

Tomographie par émission de positons (TEP) (Gougoux et al., 2005), ce qui montre bien qu'il ne s'agit pas d'un épiphénomène. L'utilisation du Stimulateur Magnétique Transcraniens (SMT) pour induire des lésions virtuelles dans le cortex occipital des personnes non voyantes interfère avec l'identification de caractères Braille contrairement aux contrôles. Ceci constitue une preuve supplémentaire du rôle des régions visuelles dans le traitement des stimuli tactiles et dans la reconnaissance des caractères en Braille (Cohen et al., 1997).

Différentes mesures ont été utilisées pour quantifier le degré d'activation du cortex visuel des non voyants. Au niveau des neurones du cortex visuel une mesure d'excitabilité consiste à induire des phosphènes avec le SMT en mesurant le seuil minimum induisant ces derniers, après une privation sensorielle même de courte durée ces seuils sont plus bas (Boroojerdi et al., 2000). Une autre mesure consiste à mesurer le temps de recouvrement à la base de l'amplitude de la N1 qui chez les non voyants est plus court que chez les voyants (Roder et al., 1999). D'autres mesures comme la réponse hémodynamique qui est une mesure indirecte a été utilisée dans les protocoles d'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle et a montré l'activation des régions occipitales des non-voyants pendant la réalisation de tâches cognitives dans les modalités non visuelles.

Traitement auditif chez le non-voyant

Nous avons vu que la privation visuelle précoce induit des changements plastiques dans le cerveau des personnes non voyantes pour le traitement des informations inter modales. Qu'en est-il de la modalité auditive? Les premiers changements semblent se mettre en place dans les régions cérébrales de la modalité intacte, c'est-à-dire les régions temporeles auditives. Les non voyants montrent des cartes tonotopiques plus étendues (Elbert et al., 2002) dues probablement à l'utilisation excessive et à une dépendance plus grande sur les informations auditives. Ceci fait en sorte que l'augmentation des afférents augmente également le nombre de neurones activés (avec une plus grande amplitude des moments dipolaires en MEG) pour conduire à une amélioration des performances comportementales. Stevens et ses collaborateurs ont montré que le traitement auditif chez les personnes non-voyantes se fait de manière plus efficace en écoute passive (sons purs et modulés en fréquence) (Stevens and Weaver, 2009), ce qui induit une réorganisation intra modale chez les non voyants précoces qui se traduit par des activation temporeles en dessous du seuil de significativité par rapport aux contrôles et aux non voyants tardifs chez lesquels les activations du cortex auditif et l'organisation tonotopique des hautes et basses fréquences sont maintenues. D'un autre côté les non voyants précoces sont meilleurs dans la discrimination de la structure fine des sons (Gougoux et al., 2004). Ces performances supérieures peuvent être dues à un raffinement des champs corticaux, avec de plus petits groupes de neurones qui sont accordés avec des

fréquences plus spécifiques, ce qui augmente le nombre de ces groupes de neurones et ainsi l'étendue des cartes de ces fréquences raffinées (Elbert et al., 2002).

Cette efficacité de traitement des sons purs et complexes et ce raffinement des bandes de fréquences, se traduit aussi par une meilleure localisation des sons dans l'espace. Les résultats des études faisant la lumière sur ce phénomène montrent que les non voyants localisent mieux les sons dans l'espace et pour ce faire utilisent des indices différents notamment avec une oreille bouchée (Lessard et al., 1998, Weeks et al., 2000, Voss et al., 2006). Malgré la privation et contrairement à la théorie du déficit (Thinus-Blanc and Gaunet, 1997), ils peuvent avoir une représentation spatiale auditive au-delà de l'espace péri-personnel sans informations visuelles indispensables aux voyants contrôles (Voss et al., 2004). Les corrélats neuronaux de cette supériorité dans la localisation des sons se trouvent dans le cortex visuel des non voyants, avec des schémas d'activations différents relatifs à la durée de privation sensorielle à un âge précoce ou tardif. En effet les non voyants en localisant les sons dans l'espace montrent une corrélation significative entre les régions visuelle activées (deux loci dans le cortex occipital) et la performance supérieure dans la localisation des sons dans l'espace en écoute monaurale (avec une oreille bouchée) (Gougoux et al., 2005). Les non voyants précoces quant à eux activent des régions du cortex strié et extrastrié pendant la discrimination des sources de sons présentés dans l'espace en écoute binaurale, mais c'est en écoute monaurale que ces activations sont corrélées avec la performance d'un sous groupe de non voyants très performants.

Alors que chez les non voyants tardifs les activations se trouvent dans la voie visuelle ventrale et montrent une corrélation négative avec la performance en écoute monaurale (Voss et al., 2008). Le gain en performance ne semble donc pas aussi avantageux quand la cécité apparaît plus tard dans la vie, longtemps après la fin de la période critique.

En potentiels évoqués (Event related Potentials ERP) les réponses évoquées sont des mesures directes de l'activation d'ensemble de neurones corticaux synchrones. Les ondes N2 et P3 obtenues chez des non voyants à la discrimination de sons sont distribuées en région postérieure (Kujala et al., 1997, Liotti et al., 1998, Roder et al., 1999). Les latences plus courtes de la déflexion auditive négative N1, et des temps de recouvrement plus courts trouvés chez les non voyants indiquent un traitement plus rapide conséquence d'une réorganisation compensatoire se mettant en place après la perte visuelle (Roder et al., 1999, Elbert et al., 2002).

Mécanismes sous-jacents

La question qui se pose est la suivante : par quelles voies les informations intermodales traitées par les régions relatives aux modalités intactes, sont-elles envoyées vers les régions visuelles des personnes non voyantes pour être traitées par le cortex visuel désafférenté.

La réponse à cette question est expliquée par trois types de mécanismes qui se mettent en place pour permettre la réorganisation corticale du traitement des informations intermodales.

Depuis la découverte des colonnes de dominance oculaire et la possibilité de les modifier par la manipulation des afférents visuels par Hubel et Wiesel (Wiesel and Hubel, 1963) dans les limites d'une période critique, les mécanismes bottom-up de la plasticité ont été explorés chez l'animal, soit en suturant les paupières à la naissance, soit par lésion ou énucléation, soit par redirection des projections rétiniennes vers les régions non visuelles ou en élevant des animaux dans le noir (Innocenti et al., 1988, Rauschecker and Kniepert, 1994, Falchier et al., 2002, Izraeli et al., 2002, Karlen et al., 2006, Kupers et al., 2011).

Dans ce contexte la redirection des stimulations auditives vers les régions visuelles peut passer par les structures du tronc cérébral telles que les colliculi inférieur et supérieur. La proximité dans ces structures des neurones qui projettent vers les régions visuelles en font une voie possible qui dirige les informations auditives au cortex visuel privé de ses entrées. Des études chez les animaux montrent que des cellules rétiniennes peuvent être induites à projeter dans le thalamus auditif (le noyau géniculé médian) chez le furet. La procédure consiste à réduire les cibles des axones de la rétine dans un hémisphère et la création d'un espace terminal alternatif pour ces fibres dans le thalamus auditif. L'expérience montre que dans ce cas certains neurones du thalamus auditif sont sensibles aux entrées visuelles, ont de

larges champs récepteurs. Non seulement c'était le cas du thalamus mais le cortex auditif lui même pouvait montrer des neurones visuels avec de larges champs récepteurs controlatéraux et même que certaines cellules visuelles dans le cortex auditif avaient une sélectivité de direction et une orientation qui ressemble à celle des cellules complexes du cortex visuel (Sur et al., 1988).

Un autre mécanisme concerne la redondance des connections existantes entre régions auditives et visuelles primaires qui ne sont pas raffinées par l'expérience sensorielle visuelle précoce. Les études de traceurs chez les animaux ont pu mettre en évidence ces connections qui offrent une voie possible par laquelle l'information intermodale auditive peut être dirigée vers le cortex visuel des non voyants. Chez les primates (macaques), des projections ont été mise en évidence entre le cortex visuel (Aire 17) et le sulcus temporal supérieur (Kennedy et al., 1989). Toujours chez le singe, des connections existent entre la région visuelle primaire et les aires auditives: primaires, para ceinture et la région poly sensorielle du lobe temporal. La région visuelle primaire qui reçoit le plus de projections est celle qui est dédiée à la vision périphérique (Falchier et al., 2002). Chez le chat nouveau né, les aires auditives envoient des projections aux régions visuelles 17 et 18 ipsilatérales et controlatérales. Ces projections sont presque complètement éliminées vers la fin du mois qui suit la naissance (Innocenti et al., 1988). De même chez l'opossum (après énucléation à la naissance), des projections ont été démontrées entre les cotices auditif, somato sensoriel et multimodal avec la région visuelle 17 (Karlen et al., 2006).

La réorganisation de l'activité dans des aires multi sensorielles telles que l'aire ectosylvienne (AES) du chat après privation visuelle précoce à la naissance (Rauschecker, 1996)), montre que la plasticité peut être expliquée par des mécanismes top-down. Une région visuelle de l'aire AES est complètement prise en charge par les entrées auditives et somato sensorielles, chez ces chats.

Des fibres corticofuges peuvent également être à l'origine de ce type de plasticité (Rauschecker, 1998). Chez l'humain, l'hypothèse top-down est proposée entre autre par (Pascual-Leone and Walsh, 2001), les entrées inter modales seraient véhiculées par des régions pariétales ou autres régions multimodales (à l'image de l'aire visuelle AES chez le chat). Pourquoi les régions multimodales? Car elles sont propices à une expansion intermodale qui suite à la compétition d'entrées provenant de différentes modalités et qui se chevaucheraient dans ces régions, dirigerait les entrées intermodales au cortex visuel. La particularité du cortex pariétal vient du fait que c'est une région multimodale qui envoie des projections au cortex occipital voisin (Hofman, 2002).

Burton (2003) de son côté propose deux formes de plasticité inter modale: de novo, en réponse rapide à une privation d'entrées visuelles par démasquage de connexions existantes. La deuxième est une expression de la physiologie qui est normalement inhibée quand la vue est présente (Burton, 2003). Le démasquage des connexions préexistantes et le déplacement de la connectivité sont en effet des changements plastiques rapides et précoces, mais s'ils sont soutenus et renforcés, ils

peuvent conduire à des changements structurels qui se mettent en place lentement mais deviennent permanents, avec le développement d'arborisation dendritique et de nouveaux bourgeonnements.

Loin des changements plastiques à des niveaux plus bas, des études ont montré qu'un choix judicieux de tâches et du protocole expérimental peuvent révéler les rôles non visuels du cortex occipital chez les non voyants dans des processus de plus haut niveau. Dans ce sens, une région tactile latérale occipitale a été identifiée comme étant préférentiellement activée par la forme de l'objet plutôt que par la texture d'images brouillées de cet objet (Amedi et al., 2002). Les mécanismes mis en place en réponse à une perte des entrées visuelles se font dans un premier temps par un modelage rapide du système nerveux en renforçant les connexions existantes. Dans un second temps, de nouvelles connexions structurelles sont mises en place, donnant lieu à des capacités nouvelles telle l'amélioration de la mémoire verbale par le recrutement du cortex occipital (Pascual-Leone et al., 2005).

L'expérience avec les yeux bandés

L'expérience avec les yeux bandés a permis d'en apprendre plus sur le fonctionnement cérébral en ce qui concerne la période qui suit de près la perte visuelle, en dehors du contexte de la cécité congénitale. C'est une manière non invasive de simuler une perte sensorielle visuelle. Des voyants sains sont privés de

lumière et de toute entrée sensorielle visuelle par le port de bandages ou de masques opaques, ils sont placés dans un environnement sombre, dans lequel, en fonction de la modalité d'intérêt, ils sont encouragés à utiliser le sens du toucher, explorer l'espace qui les entoure ou porter attention aux sons de l'environnement. On leur fait réaliser différentes tâches auditives ou tactiles en études comportementales, en ERP ou d'imagerie. La durée totale de privation transitoire investiguée en recherche se trouve être de quelques minutes à quelques heures, la plus longue étant de cinq jours (Kauffman et al., 2002, Merabet et al., 2004, Merabet et al., 2008).

La privation visuelle transitoire a donc montré que les voyants sains, une fois privés des entrées visuelles peuvent montrer une réorganisation rapide de l'activité corticale à la présentation de stimulations intermodales (Boroojerdi et al., 2000, Kauffman et al., 2002, Facchini and Aglioti, 2003, Lewald, 2007, Ramos-Estebanez et al., 2007). Les premiers effets apparaissent après 45 minutes de privation par la diminution des seuils de stimulation SMT qui induisent la perception de phosphènes (Boroojerdi et al., 2000), des effets qui peuvent persister jusqu'à 180 minutes après le début de la privation sensorielle. Enfin disparaître après deux heures de retour à la lumière. L'application du SMT sur le cortex visuel après une privation visuelle de courte durée (2h30), en cooccurrence avec une stimulation tactile, même dans les conditions non optimales de seuil de détectabilité, améliore la perception tactile (Ramos-Estebanez et al., 2007). Une privation visuelle transitoire aussi courte que 90

minutes a permis une meilleure localisation des sons par des sujets voyants avec les yeux bandés (Lewald, 2007).

Poirier et ses collaborateurs, dans le contexte de privation visuelle, ont montré que la détection de mouvements des sons simples et complexes induisait des activations du lobule pariétal, du cortex moteur dorsal et ventral et du planum temporal avec un recrutement spécifique de V5 la région visuel du mouvement (Poirier et al., 2005).

La plus longue période de privation transitoire de cinq jours a permis de mettre en évidence également les effets combinés de l'apprentissage. Deux groupes de sujets voyants ont eu les yeux bandés pendant cinq jours. Un groupe a été entraîné à la discrimination de caractères Braille et l'autre pas mais les participants du deuxième groupe ont quand même été encouragés à utiliser le sens du toucher le plus possible. Au bout des cinq jours, les deux groupes avec les yeux bandés ont montré des performances supérieures aux contrôles qui n'ont pas eu les yeux bandés (un groupe entraîné et un autre non entraîné) (Kauffman et al., 2002, Merabet et al., 2004, Theoret et al., 2004, Merabet et al., 2008)

Des résultats similaires en absence de privation visuelle transitoire, ont montré une amélioration des performances et une augmentation de l'étendue des cartes corticales. Ces résultats ont été obtenus par l'investigation de l'effet de l'entraînement sur les habiletés de discrimination de stimuli ou sur la distribution des cartes de représentation corticales. L'apprentissage moteur en musique par exemple

étend la représentation sensorielle des doigts utilisés par les musiciens pour jouer d'un instrument par rapport au non musiciens et par rapport aux doigts de l'autre main (Elbert et al., 1995), ce faisant en fusionnant les représentations propres à chaque doigt. Ces changements peuvent conduire dans certains cas à la dystonie focale chez les musiciens ou la crampe de l'écrivain, qui est le revers de la médaille de la plasticité. D'un autre côté l'apprentissage intensif très tôt, peut conduire à une amélioration du développement précoce par l'augmentation des ondes en ERP (P1 et P2) pour le traitement des sons en général et pour les sons spécifiques à l'instrument pratiqué par des enfants qui fréquentent les écoles de spécialisation en musique (Shahin et al., 2004).

Comment s'expliquent ces changements dans l'organisation de l'activité corticale faisant suite à la privation sensorielle transitoire de courte durée. La rapidité des changements (un minimum de 45 minutes est suffisant) ne peut pas aller de paire avec la création de nouvelles connections, mais plutôt avec le démasquage de connections existantes en réponse à un traitement sensoriel ou à une nouvelle demande d'afférents (Bavelier and Neville, 2002, Merabet and Pascual-Leone, 2010).

Le système auditif

Le traitement de l'information auditive commence dès son arrivée à l'oreille. L'oreille externe et moyenne, forment respectivement un système de réception et de

transmission des sons vers l'oreille interne ou se fait un premier traitement des ondes acoustiques. L'oreille interne agit en fait comme un filtre en décomposant un son constitué de fréquences en différentes bandes de fréquences. L'oreille externe transfère les vibrations acoustiques de l'air jusqu'au tympan. Les vibrations du tympan sont transmises à la cochlée par l'intermédiaire de trois osselets (le marteau, l'enclume et l'étrier). C'est dans la cochlée que se fait la décomposition en fréquences des vibrations sonores. La cochlée a une structure d'un couplé de deux tubes rempli de fluide enroulé sur lui-même et encastré dans le squelette. L'entrée de ce tube est la fenêtre ovale, la sortie est une membrane de décompression, la fenêtre ronde. Les deux compartiments du tube sont séparés par une membrane flexible, la membrane basilaire.

Dans l'oreille interne, le déplacement vertical de la membrane basilaire induit une déflexion des cellules ciliées situées sur cette même membrane, sur l'organe de Corti. La membrane basilaire contient une rangée de cellules ciliées internes et trois rangées de cellules ciliées externes. Le mouvement mécanique de la membrane est donc converti par les cellules ciliées en probabilité d'occurrence d'un pic (potentiel d'action) dans le nerf auditif. A partir de ce point commence un réseau complexe de traitement, avec des connections entre les deux oreilles qui pré traitent l'information reçue et la transportent à travers différents noyaux du tronc cérébral puis jusqu'au cortex. Ce réseau est connu sous le nom de voie auditive ascendante.

Sur la voie auditive ascendante, les neurones de premier ordre sont ceux du ganglion spiral. Les dendrites de ces neurones bipolaires innervent les cellules ciliées qui transforment les vibrations mécaniques en signaux électriques. Les axones des neurones auditifs forment ensemble le nerf auditif ou la branche auditive du nerf crânien VIII. Les premiers relais de ces axones sont les noyaux cochléaires dorsaux et ventraux (NCD et NCV), situés tous les deux dans l'angle cérébello-pontin dans la médulla ipsilatérale. À part ces deux noyaux toutes les autres structures le long de la voie auditive reçoivent les entrées bilatérales. De même, seules des lésions au niveau de ces deux noyaux seuls conduisent à des pertes auditives unilatérales. Les neurones des NCD et NCV sont les neurones de deuxième ordre de la voie auditive. Une majorité d'axones des neurones croisent avant de continuer vers le tronc cérébral, alors qu'un petit nombre de fibres continuent du côté ipsilatéral. La plupart des fibres qui croisent font synapse avec les neurones de l'olive supérieure. L'olive supérieure reçoit les fibres ipsilatérales et controlatérales des noyaux NCD et NCV. Quelques fibres qui croisent sautent l'olive supérieure et rejoignent directement le collicule inférieur dans le tronc cérébral.

L'olive supérieure est organisée de manière tonotopique avec la partie médiane dédiée au traitement des basses fréquences et la partie latérale au traitement des hautes fréquences. Le relai suivant est le collicule inférieur dans le mésencéphale. La voie auditive continue du côté ipsilatéral vers le noyau géniculé médian du thalamus. La voie auditive ascendante décusse à trois niveaux: les noyaux cochléaires, olive

supérieure et collicule inférieur. Finalement les fibres auditives vont du noyau géniculé médian en radiation vers le cortex auditif primaire dans le gyrus de Heschl dans la fissure latérale via la capsule interne. Il y a sensation du son dans le noyau géniculé médian mais la sensation consciente se fait seulement quand le son est traité dans le cortex auditif primaire (Draganova, 2003).

Le cortex auditif est organisé de manière tonotopique, cette organisation commence au niveau de la membrane basilaire. Les différentes fréquences sont représentées dans des régions avec une réponse maximale dans une bande de fréquence donnée. Le principe sous-jacent est le codage positionnel en fréquence. La partie médiane du cortex auditif est donc une représentation de la base de la membrane basilaire avec le codage des hautes fréquences, alors que la partie latérale est une représentation de la partie apicale de la membrane basilaire et le codage des basses fréquences. Chacune des sous-régions du cortex auditif est caractérisée par une représentation postérieure des basses fréquences et antérieure des hautes fréquences. Dans les colonnes orthogonales, certains neurones sont excités par les deux oreilles (EE) d'autres sont excités par la stimulation d'une oreille et inhibés par la stimulation de l'autre (EI). Des colonnes adjacentes se déplaçant de la partie latérale à la partie médiane alternent entre cellules de types EE et EI, à la manière des colonnes de dominance oculaire.

Le système auditif par sa structure est propice au traitement bilatéral des informations auditives. Les réponses ipsilatérale et contralatérale sont toujours

présentes même en écoute monaurale. La domination de la réponse controlatérale vient du fait, comme nous l'avons vu, que les fibres qui croisent à plusieurs niveaux sur la voie auditive ascendante sont plus nombreuses et transfèrent l'information plus rapidement que les fibres ipsilatérales. Si bien que les réponses corticales à une entrée auditive sont plus dominantes et ont lieu plus tôt pour les entrées controlatérales. Étant donné que la réponse controlatérale est plus rapide, la réponse ipsilatérale est influencée par le délai de passage de l'information controlatérale par le corps calleux (Kimura 1967). Certes les fibres ipsilatérales sont peut être moins nombreuses, mais la réponse reste présente quand bien même en absence du corps calleux.

Réponses auditives en MEG/EEG

L'activité électrique en réponse à différents types de stimulations auditives (clics, trains de clics, sons purs ou sons complexes) peut être extraite des signaux cérébraux mesurés en MEG ou en électro encéphalographie EEG par des capteurs à l'extérieur de la tête. Ces deux techniques ont une très bonne résolution temporelle qui est de l'ordre de la milliseconde. Les champs (ou potentiels dans le cas de l'EEG) évoqués mesurés sont extraits du signal cérébral spontané en moyennant le signal mesuré sur un grand nombre de répétitions (essais) à la présentation d'une stimulation. Le moyennage est une méthode qui permet d'améliorer le ratio signal sur bruit (Signal to Noise Ratio SNR).

Les réponses auditives obtenues sont classées selon leur relation dans le temps par rapport aux stimuli. Ce qui permet de les répertorier en réponse : transitoire, soutenue ou oscillatoire.

La réponse *transitoire* est évoquée par tout changement audible dans la stimulation. Que ce soit à l'initiation du stimulus ou à sa terminaison. Par contre le rythme de stimulation doit être suffisamment bas (autour de 3 Hz) pour permettre au système de répondre à une stimulation avant que la stimulation suivante ne soit présentée.

La réponse *soutenue* est liée à la continuité de la stimulation.

La réponse *oscillatoire* (Auditory Steady-State Response ASSR) quant à elle est évoquée quand les changements dans la stimulation se font à un rythme de répétition rapide. Elle dépend donc du type de stimulation et si les sons sont continus elle suit la fréquence des sons, si les sons sont discrets et répétés elle suit la fréquence de présentation des sons. Si par contre les sons sont modulés comme dans le cas des études présentées dans cette thèse, la réponse ASSR suivra la fréquence de modulation des sons. Ces caractéristiques de la réponse oscillatoire permettent de mieux cerner ses générateurs qui seront discutés plus loin.

Une amplitude maximale pour la réponse oscillatoire a été observée pour des taux de répétition autour de 40Hz. Elle peut être évoquée par des sons modulés en amplitude ou en fréquence (Ross et al., 2005b, a, Draganova et al., 2008, Lazzouni et al., 2010).

Les réponses transitoires, oscillatoires et soutenue montrent une latéralisation vers l'hémisphère controlatéral à l'oreille de stimulation. Seules les réponses oscillatoires (dans la bande de 40Hz) et soutenues montrent en plus une dominance de l'hémisphère droit (Ross et al, 2005) pour leur traitement.

«Frequency tagged sounds» et les interactions binaurales

Le paradigme «frequency tagged sounds» est décrit comme une façon de marquer, d'un côté les sons et de l'autre la réponse électromagnétique (Fujiki et al., 2002, Kaneko et al., 2003). Le principe général est le suivant: des sons purs modulés en amplitude sont présentés en écoute monaurale droite (fréquence de modulation 39.1Hz), en écoute monaurale gauche (fréquence de modulation 41.1 Hz) et en écoute dichotique où les fréquences de modulation des présentations monaurales sont présentées simultanément. Cette technique est intéressante, car la représentation spectrale des sons acoustiques est caractérisée par la fréquence de la porteuse du signal (porteuse de la modulation 1000Hz) alors que la représentation spectrale de la réponse auditive électrophysiologique en MEG est caractérisée par des pics importants aux fréquences de modulation seulement. En effet nous ne percevons pas seulement la fréquence d'une onde sinusoïdale (son pur), car si son amplitude est modulée régulièrement nous percevons également la hauteur tonale correspondant à la fréquence de modulation. Techniquement il n'y a pas d'énergie présente à la fréquence de modulation, il n'y a pas de neurones sensibles qui s'activent à cette fréquence là. L'illusion de la fréquence de modulation est due probablement aux

réponses auditives qui sont verrouillées en phase aux pics de modulation d'amplitude dans la stimulation. Le phénomène est appelé «periodicity pitch».

Dans le cortex auditif, la réponse qui oscille à la fréquence de modulation 39.1Hz représente l'entrée de l'oreille droite et la réponse associée à la fréquence de modulation 41.1 Hz représente l'entrée de l'oreille gauche. De cette manière les interactions binaurales sont suivies depuis les oreilles jusqu'au cortex auditif, et on peut ainsi avoir une idée précise de la contribution des entrées auditives de la stimulation dichotique, en examinant les réponses générées dans le cortex auditif des hémisphères gauche et droit à partir de leurs représentations spectrales et des pics d'énergie spectrale aux fréquences de modulation mesurés dans les régions auditives gauche et droite. Certes, en choisissant de présenter toujours la même fréquence à droite et l'autre à gauche, un biais peut apparaître rendant l'effet de côté difficile à mettre en évidence. Il serait donc intéressant, dans les prochaines applications du paradigme de prendre en compte cet aspect et d'y remédier en alternant les fréquences entre les deux oreilles.

Les interactions binaurales mises en évidence montrent une suppression relative des entrées ipsilatérales par rapport aux entrées controlatérales, se traduisant par un schéma différent dans les deux hémisphères. Dans l'hémisphère gauche des sujets droitiers, les réponses de la voie ipsilatérale sont fortement supprimées alors que celles de la voie controlatérale ne sont pas affectées. Par contre les réponses de l'hémisphère droit sont autant supprimées pour les deux types d'entrées. Ceci

suggère une préférence de l'hémisphère gauche pour les entrées auditives droites pendant l'écoute binaurale (Fujiki et al, 2002; Cowell and Hugdahl 2000). Modifier l'intensité de présentation des sons n'a pas d'influence sur le schéma de suppression binaurale (Kaneko et al., 2003). Quoique dans cette étude, contrairement à l'étude Fujiki (2002), il n'y avait pas de préférence de l'hémisphère gauche pour l'entrée auditive droite.

Le projet de cette thèse s'inscrit dans le cadre de l'étude de la réorganisation intermodale dans le cortex visuel chez la personne non-voyante. Un paradigme auditif «frequency tagged response» ou étiquetage fréquentiel des réponses, est utilisé. La fréquence des sons modulés en amplitude et son étiquette sous la forme d'un pic d'énergie spectrale dans la réponse corticale peut être utilisée comme marqueur des changements plastiques qui ont lieu dans le cortex occipital des personnes non-voyantes congénitales. L'énergie spectrale de la réponse auditive oscillatoire aux fréquences de stimulation dans les régions auditives et visuelles est analysée. Les sources d'activité corticale de la réponse auditive oscillatoire sont localisées et comparées entre un groupe non-voyants précoces et des voyants contrôles appariés.

Réponse ASSR aux sons AM en écoute monaurale et dichotique : modulation par l'attention

Les sons de vie de tous les jours sont très complexes comme le langage, la musique ou les sons naturels. Le cerveau traite ces sons d'abord à un niveau hiérarchique bas en extrayant les éléments acoustiques qui les caractérisent. Parmi les caractéristiques dont dépend le traitement cérébral on retrouve les variations temporelles de l'enveloppe ou celles du contenu spectral. La première étant importante pour le traitement du langage car les variations de l'enveloppe à des fréquences de modulation basses (4-32 Hz) est essentielle à la perception de l'articulation et du taux syllabique, alors que des fréquences plus élevées (64-256 Hz) sont importantes pour le voisement et la prosodie (Giraud et al., 2000). La réponse auditive oscillatoire ASSR aux sons modulés en amplitude est utile, elle atteint une amplitude optimale de l'enveloppe de la réponse corticale à des taux de modulation autour de 40 Hz (Galambos et al., 1981, Hari et al., 1989, Ross et al., 2000). Cette réponse trouve de nombreuses applications notamment dans la détermination des seuils auditifs. Elle a plusieurs caractéristiques importantes et intéressantes. Comme toutes les réponses auditives elle est bilatérale même si la stimulation est monaurale. Sur la voie auditive ascendante, les fibres qui croisent vers l'hémisphère controlatéral sont plus nombreuses d'où des réponses controlatérales plus importantes que les réponses ipsilatérales. Les réponses des deux hémisphères sont asymétriques avec un avantage de l'hémisphère gauche pour les variations

temporelles et de l'hémisphère droit pour le traitement du contenu spectral (Zatorre and Belin, 2001). C'est une réponse qui a un effet d'entraînement sur le cerveau et peut être enregistrée même sous anesthésie. Elle a des générateurs corticaux et sous-corticaux (Plourde et al., 2008).

Son plus grand intérêt réside dans le fait que sa représentation spectrale est étiquetée à la fréquence de stimulation, si bien qu'on peut tracer ces fréquences des oreilles jusqu'au cortex et savoir exactement quelle entrée auditive contribue à quelle réponse hémisphérique. Les sources corticales de la réponse ASSR en M/EEG sont localisées dans les aires auditives primaires (Fujiki et al., 2002, Kaneko et al., 2003, Ross et al., 2005a, Plourde et al., 2008, Lazzouni et al., 2010), avec des activations hémodynamiques en Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle (IRMf) incluant les régions auditives primaires dans le gyrus de Heschl et les régions temporales supérieures et médianes (Giraud et al., 2000, Hall et al., 2002, Stevens and Weaver, 2009). En TEP, des activations similaires pour le traitement de la modulation des sons, ont été localisée dans les régions bilatérales du cortex auditif primaire et dans le noyau genouillé médian du thalamus gauche (NGM) (Reyes et al., 2004). L'avantage de la réponse ASSR est qu'elle passe par la voie auditive via le noyau géniculé médian. Ce noyau du thalamus fait partie d'un modèle qui a montré son adéquation pour expliquer la connectivité liée à la plasticité intermodale après privation visuelle. Ce modèle implique le cortex auditif primaire, le NGM et le

cortex visuel primaire, avec des connections réciproques présentes entre ces trois sites (Klinge et al., 2010).

Dans la première étude et à la lumière de ce qui a été présenté précédemment, on s'est intéressé à la modulation de la réponse ASSR par l'attention dirigée vers un changement dans la fréquence porteuse de la modulation des sons de stimulation. Cette réponse étant bilatérale par la structure même du système auditif, nous permettra de montrer que l'amplitude et l'énergie spectrale, relative à une fréquence de stimulation (représentant une entrée auditive) respecteront ce schéma de réponse. D'un autre côté comme la réponse controlatérale est dominante par rapport à la réponse ipsilatérale, les valeurs d'énergie spectrale iront aussi dans ce sens. Les sources corticales de la réponse ASSR aux sons modulés en amplitude, localisées dans les régions auditives primaires, permettront de reconstruire les ondes sources et de voir dans quelle condition la modulation de l'enveloppe de la réponse est la plus importante et dans quel hémisphère.

La réorganisation de la réponse ASSR après six heures de privation visuelle transitoire, est-elle possible?

Comme présenté précédemment, l'expérience avec les yeux bandés a permis non seulement de montrer que les neurones du cortex visuel même privés des entrées sensorielles sont actifs et présentent des seuils d'excitabilité plus bas, mais également qu'une réorganisation rapide peut se faire par démasquage de connections existantes

entre les régions visuelles et auditives qui étaient inhibées en présence de vision et qui sont activées après la privation sensorielle. Nous avons donc utilisé le paradigme «frequency tagging» combiné avec une privation visuelle transitoire de quelques heures, en mesurant la réponse ASSR en MEG au début, toutes les deux heures et à la fin de la privation transitoire. Ceci doit nous permettre de comparer l'énergie spectrale dans les régions auditives et occipitales au fur et à mesure de la progression du temps de privation pour montrer une modulation de la réponse ASSR par la période de privation visuelle. De plus la localisation des sources d'activité sera réorganisée en faveur des régions postérieures. Un tel déplacement des sources de la réponse ASSR serait une indication en faveur de la réorganisation surtout si ces activations sont liées à la nature de la stimulation.

Plusieurs hypothèses ont été avancées concernant les sources à l'origine de la génération de la réponse ASSR. C'est une réponse qui semble développer un mode de résonance dans le cerveau et représente la superposition des réponses du tronc cérébral (middle latency response (MLR), thalamus and primary auditory cortex) (Galambos et al., 1981), ses deux générateurs sont situés au niveau sous-cortical et cortical. L'amplitude de la réponse ASSR au niveau cortical est maximale quand le rythme de stimulation est de 40 Hz, cette amplitude dépend de l'augmentation de l'onde de moyenne latence P_b . Les réponses des deux générateurs sont étroitement liées car elles sont atténuées également (54%) pendant l'anesthésie mais restent quand même mesurables, contrairement à la réponse transitoire qui nécessite un état

d'éveil et qui se perd complètement pendant l'anesthésie (Plourde et al., 2008). Cette réponse offre donc deux niveaux auxquels peuvent se produire des changements plastiques.

Réorganisation de la réponse ASSR chez le non-voyant en MEG

Les déflexions d'activité corticales lente (N1, N2 et P3) en MEG/EEG sont des mesures qui ont fait leurs preuves dans la description des changements fonctionnels qui font suite à la privation sensorielle visuelle (Kujala et al., 1997, Liotti et al., 1998, Roder et al., 1999, Kujala and Naatanen, 2010). Ce sont des mesures d'activité directes des ensembles de neurones corticaux à l'origine de plusieurs traitements cérébraux. Un autre type d'ondes d'activité auditive plus rapide, la réponse ASSR peut être utilisée pour suivre les fréquences de stimulation à partir du système auditif périphérique jusqu'aux régions auditives et visuelles chez les non voyants précoces. L'utilisation de la technique d'imagerie MEG est également fort adaptée car la positions des générateurs de la réponse ASSR situés dans le gyrus de Heschl sont bien orientés dans la direction tangentielle au scalp et sont donc visible par l'appareil du MEG. De même que si la réorganisation se fait dans certaines régions visuelles, ces sources seraient aussi visibles. La réponse ASSR qui oscille au même rythme de stimulation, peut être moyennée sur deux cycles de la fréquence d'intérêt ce qui augmente considérablement le ratio signal sur bruit et fait en sorte

que la localisation des générateurs est verrouillée sur la fréquence de stimulation et dans ce cas des activations des régions visuelles seraient aussi verrouillées sur cette fréquence. Ce qui pourrait constituer une indication supplémentaire de l'implication des régions visuelles dans le traitement de la réponse auditive oscillatoire.

Hypothèses de recherche

Expérience I

Réponse ASSR en écoute active et passive

Dans cette étude contrôle, nous nous sommes intéressés au paradigme «frequency tagging» en MEG. La réponse ASSR est modulée par l'attention quand celle-ci porte sur la détection des changements dans le rythme de modulation (Ross et al., 2005a, Muller et al., 2009, Saupe et al., 2009). L'amplitude de l'enveloppe de la réponse ASSR est augmentée dans l'hémisphère gauche, au moment où la fréquence de modulation change (de 40 à 30 Hz). Par contre, l'effet de l'attention sur la réponse ASSR quand le changement porte sur la fréquence de la porteuse n'a pas été investigué. C'est à cet aspect que nous avons décidé de nous intéresser dans la première étude. Nous avons donc mesuré la réponse oscillatoire aux sons modulés en amplitude dans la bande du 40 Hz, chez des sujets normaux en présentations monaurales (39 Hz à l'oreille droite et 41 Hz à l'oreille gauche) et dichotique pour

mettre en évidence la modulation de l'amplitude de la réponse par une tâche active de détection d'un son déviant.

Les hypothèses pour cette première étude sont les suivantes :

- La réponse ASSR est modulée par la tâche de détection, par rapport à l'écoute passive.
- Les schémas de la réponse ASSR qui a une plus grande amplitude dans l'hémisphère controlatéral et qui montre une suppression plus importante pour les entrées ipsilatérales sont maintenus dans les deux conditions active et passive, autant pour la représentation spectrale que pour l'enveloppe amplitude de la réponse.
- Étant donné que le changement dans la stimulation porte sur la fréquence de la porteuse et non pas le rythme de modulation temporelle dans la stimulation, l'effet de l'attention est plus prononcé dans l'hémisphère droit.

Expérience II

Étude avec les yeux bandés, six heures de privation visuelle est-ce suffisant?

Cette deuxième étude est la première à s'intéresser à la réorganisation après une privation sensorielle visuelle transitoire. Le temps minimal à partir duquel les effets de la privation commencent à être mesurables est de 45 minutes (Boroojerdi et al., 2000). Après avoir montré que l'enveloppe amplitude de la réponse oscillatoire à

la fréquence de modulation est augmentée en écoute dichotique à la détection de changement dans la stimulation, nous avons appliqué le paradigme à des sujets sains auxquels on a bandé les yeux pour une durée totale de six heures. Afin de montrer qu'une réorganisation rapide est possible après une privation sensorielle visuelle de courte durée, qui serait supportée par le démasquage de connexions existantes entre les cortex auditif et visuel, nous avons mesuré la réponse ASSR au début puis toutes les deux heures après le début de la procédure de bandage des yeux. Toujours en suivant la trace des fréquences de stimulation dans la réponse corticale par rapport à la représentation spectrale de celle-ci.

Les hypothèses de recherche pour cette deuxième étude sont les suivantes :

- La privation visuelle transitoire de six heures permet la modulation de l'amplitude de l'énergie spectrale dans la réponse ASSR aux fréquences de stimulation à la fin de la dite période de privation par rapport au début.
- Les sources d'activité dipolaires sont localisées dans les régions temporales auditives et dans la région postérieure.
- Les sources d'activité dipolaires montrent un déplacement vers les régions postérieures en fin de période de privation.
- Il y a une modulation plus importante de la réponse dichotique dans les régions occipitales, cette condition étant celle qui a montré la plus grande modulation de l'enveloppe de la réponse ASSR dans notre étude contrôle.

Expérience III

La réorganisation de la réponse ASSR chez le non-voyant en MEG

La privation visuelle transitoire a bien un effet sur la réorganisation fonctionnelle de la réponse auditive oscillatoire en écoute dichotique en faveur du cortex visuel de sujets sains avec les yeux bandés. Cette réorganisation est-elle valable si la privation visuelle a eu lieu avant la fin de la période critique? Le paradigme utilisé précédemment, vu le lien direct entre la stimulation et la réponse cérébrale associée, peut-il rendre compte des changements plastiques dans le cortex visuel de sujets non voyants. Pour vérifier cette hypothèse nous avons testé des non voyants précoces et des contrôles appariés dans la tâche de détection de changement des sons AM, pour mettre en évidence une réorganisation de la réponse auditive oscillatoire qui mettrait en jeu les régions auditives et visuelles chez les non voyants contrairement aux voyants chez lesquels l'activité serait surtout présente dans les régions auditives.

Les hypothèses de recherche pour cette troisième étude sont :

- L'énergie de la réponse ASSR est modulée chez les non voyants et les voyants contrôles avec des différences entre les deux groupes.
- Les sources d'activité de la réponse ASSR sont réorganisées chez les non voyants avec l'implication des régions visuelles dans le traitement de la modulation des stimuli sonores.

Chapitre II

Articles

Article I

Lazzouni, L., B. Ross, et al. (2010). "Neuromagnetic auditory steady-state responses to amplitude modulated sounds following dichotic or monaural presentation."

Clin Neurophysiol 2010; 121(2): 200-207.

Neuromagnetic auditory steady-state responses to amplitude modulated sounds following dichotic or monaural presentation

Latifa Lazzouni¹, Bernhard Ross², Patrice Voss¹, Franco Lepore¹.

1-Centre de Recherche en Neuropsychologie et Cognition, Université de Montréal. 2-

Dept. of Medical Biophysics, University of Toronto

Baycrest Centre, Rotman Research Institute.

Abstract

Objectives: The goal of the present study is to further our understanding of how attention directed to carrier frequency changes in amplitude modulated tones (AM) affects the auditory steady-state response (ASSR).

Methods: ASSR in the 40-Hz range were recorded in 15 adults using the frequency-tagging method while subjects detected a carrier frequency change in amplitude modulated tones. Spectral and temporal domain analyses were performed to examine the effect on response amplitudes during attending to the tones compared to ignoring them for both monaural and dichotic stimulations.

Results: Larger responses were found in the hemisphere contralateral to the stimulated ear. Binaural suppression for ipsilateral input was found in both hemispheres. Time series of the source waveforms were calculated from equivalent current dipoles and showed a 2 Hz beat for the dichotic presentation. Attention to carrier frequency change was significant only during dichotic presentation where larger right hemisphere responses were found at the onset of carrier change.

Conclusion: Attending to carrier frequency change in stimulation enhances the right hemisphere ASSR amplitude for dichotic stimulation.

Significance: Spectral analysis and time domain analysis over the whole period of stimulation combined are of importance in a frequency tagging paradigm to assess ASSR responses to attention.

Key words: Auditory steady-state response, Magnetoencephalography, Temporal cortex, Attention, Amplitude modulated tones, Frequency tagging, Monaural, Dichotic presentations

Introduction

The effects of auditory attention on auditory processing have been extensively studied in both electrophysiological (EEG, MEG, LFP local field potentials) and functional neuroimaging studies. In the case of event-related potentials (ERP), for example, the early components of transient responses, particularly the N1, are influenced by attention (Hillyard et al., 1973). However, little is known regarding the effect of attention on another type of auditory response, the auditory steady-state response (ASSR). The ASSR, which is elicited by trains of clicks or amplitude modulated tones (AM tones), is an oscillatory brain response with a remarkable increase in amplitude at stimulus repetition rates close to 40 Hz (Galambos et al., 1981, Hari et al., 1989) and has been comprehensively studied since it was first reported by Galambos et al. (Galambos et al., 1981, Hari et al., 1989, Pantev et al., 1998, John and Picton, 2000, Ross et al., 2000). Notably, the 40-Hz ASSR has been used successfully to assess hearing thresholds (Galambos et al., 1981) and has been related to feature binding and auditory cognition (Ross et al., 2004). It has also been suggested that the ASSR may reflect a resonance mode of neural networks that facilitates optimal signal transfer between various brain structures (Hari et al., 1989).

Ross and collaborators (2004) have shown that the amplitude of ASSR to right ear stimulation measured in the contralateral left temporal cortex can be modulated by attention. The response amplitude was in fact larger in the attended condition, where the listeners had to detect a change in modulation frequency, compared to the unattended condition. The increase in amplitude took place precisely between 200 and 500 ms following the onset of the modulation change.

Several other studies have also shown the ASSR to be more robust in the left hemisphere (Bidet-Caulet et al., 2007, Muller et al., 2009, Saupe et al., 2009). In each of these studies, the effect of attention was due to a change in the temporal envelope of the sounds, the rhythm of amplitude modulation, which in turn elicits the ASSR. It is not clear if these effects hold if the change is in another stimulus parameter, which is not directly involved in generating the ASSR. Thus, in the present study we chose to study the effects of attending to changes in the carrier frequency of the sounds on the ASSR.

The auditory steady state response is also known for being processed asymmetrically within the brain. Ross and collaborators (2005a) showed that the ASSR to 40-Hz amplitude modulated tones was more robust in the right hemisphere along with the sustained field responses. Such a specialization could have a functional basis depending on the characteristics of the presented auditory stimuli, such as rapid temporal changes or a particular spectral content. Asymmetries may also result from the anatomical organization of the central auditory system. In fact, there are more neurons crossing from sub-cortical structures to the contralateral hemisphere than there are projecting to the ipsilateral one (Evans, 1982). Auditory responses are thus typically stronger in the contralateral hemisphere for monaural and binaural presentations (Brancucci et al., 2004, Ross et al., 2005a). In a frequency tagging paradigm, Fujiki and collaborators (2002) suggested that dichotic listening to AM sounds with two different frequencies, each presented to one ear, results in a competition between these inputs at the cortical level. Such binaural interactions could take the form of a summation or suppression. They found that binaural

interactions led to a suppression of the ipsilateral inputs in the left hemisphere, while the right hemisphere showed suppression for both the ipsilateral and contralateral inputs. Similar results were also found by Kaneko and collaborators (2003), with the finding of ipsilateral suppression in both the left and right hemispheres.

The goal of the present study was to examine the effects of attention on the ASSR using amplitude modulated tones and the frequency tagging paradigm. In a frequency tagging paradigm, AM tones are used to tag the cortical response with a specific stimulation frequency (the modulation frequency). Corresponding frequencies can be identified in the spectral content of the response and can be assigned to the specific stimulation signal or input ear. As such, this paradigm can be a particularly useful tool to track auditory cortical responses (Fujiki et al., 2002, Kaneko et al., 2003, Hasegawa et al., 2004) and see how they can be modulated by attention. For this purpose, we analysed the spectral energy of the ASSR in the signal space for the different stimulation frequencies and conditions. The amplitude of the oscillatory response in the time domain was also calculated and compared between conditions. Stimuli were AM tones with modulation frequencies of 39 Hz and 41 Hz presented monaurally to the right and left ears, respectively, and dichotically. In the attended condition, subjects were asked to detect a brief change in the carrier frequency of the AM tones and to respond with a button press. In the control condition, subjects had to ignore all stimuli. We included pauses during which the subject was asked to fixate a cross on the screen and to ignore the auditory stimulation. Since the ASSR response is characterized by both a spectral content and an oscillatory waveform, we used both a spectral analysis and a source waveforms

analysis to see if the detection of carrier change affects either one of them or both. Furthermore, we used magnetoencephalography (MEG) to measure cortical responses, which is optimally suited to study the human auditory cortex, located in the Sylvian fissure, where sources of brain activity are tangential to the skull and are easily recorded with this brain imaging technique (Hari et al., 1989).

Methods

Subjects

Fifteen healthy adults (mean age of 26 ± 6.20 years; eight female) participated in this study; all were right-handed with the exception of one left-handed and two ambidextrous subjects. Audiometric thresholds were assessed for all participants and indicated normal and comparable hearing in both ears. All subjects gave written and informed consent prior to participating in the study, which was approved by the research ethics board at the Montreal Centre de Recherche Interdisciplinaire en Réadaptation.

Task and Stimuli

Auditory standard stimuli consisted of amplitude-modulated tones with a carrier frequency of 1000 Hz and modulation frequencies of 39 Hz for the right ear and 41 Hz for the left ear. The modulation depth was 80% and the sound duration was 2 seconds. The length of silent inter-stimulus intervals (ISI) was randomized between 200 and 300 ms. Deviant stimuli were modifications of the standard AM sounds, in which the carrier frequency was changed from 1000 to 950 Hz for six

periods of the AM (approximately 150 ms) (Figure 1). Stimuli were created using Matlab (version 6.5) and were organized into left and right channels using AdobeAudition (version 1.0). Sounds were presented using NeuroBehavioral Systems Presentation software (version 10.1).

Subjects were instructed to detect the pitch change occurring in 10% of the stimuli during the attend condition and to respond with right-hand button press each time they detected the deviant sound. In the control condition, they were instructed to ignore all the sounds, standard and deviant, and no response was required. For both conditions, stimuli were presented either monaural right, monaural left or dichotically. Stimulus intensity was set at 70 dB above sensation level, as assessed previously via audiometric testing. The order of the six experimental conditions was counterbalanced across subjects. Each recording session lasted approximately one hour. Participants were instructed in all conditions to fixate a cross on a black screen and keep their eyes open.

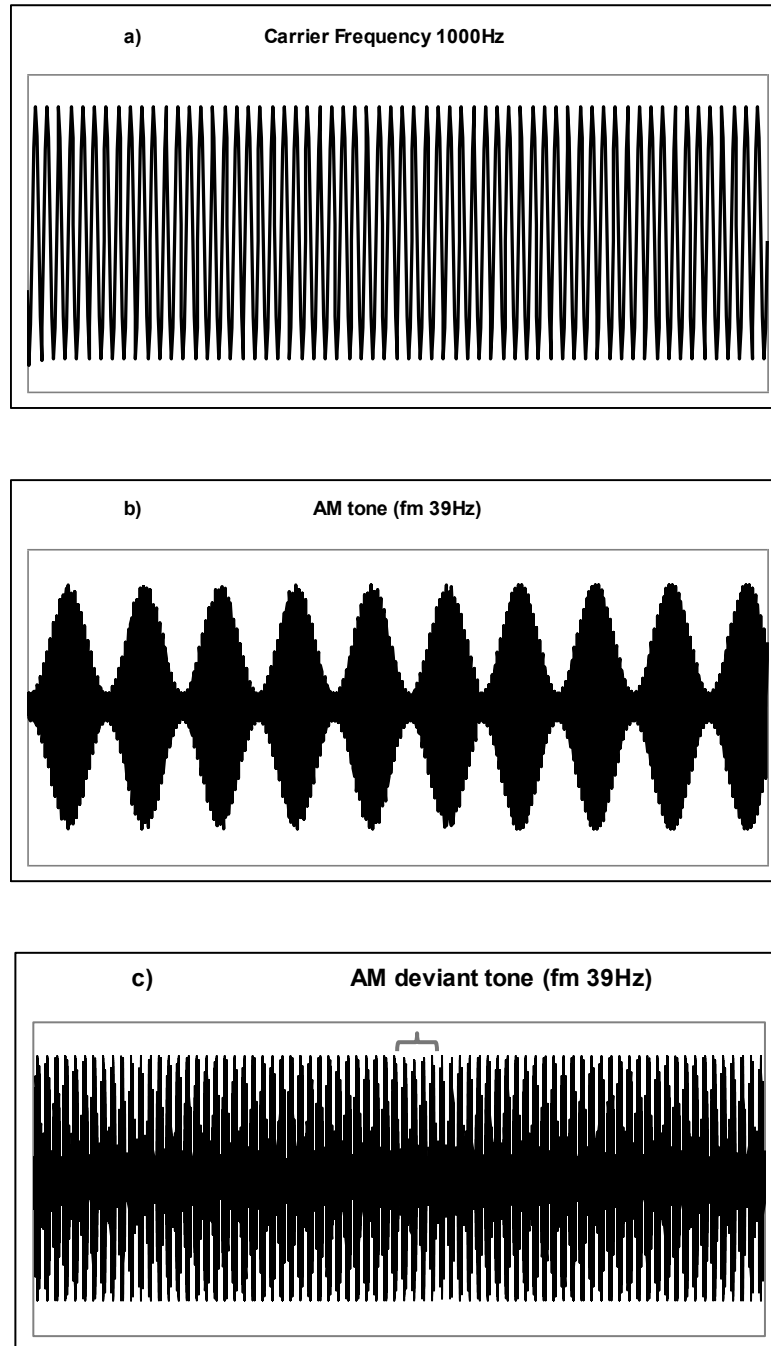


Figure 1: Schematic representation of a) the carrier frequency at 1000Hz, b) the amplitude modulated (AM) tone and c) a deviant tone where brackets indicate the 150 ms excerpt of stimulus frequency change.

Data acquisition and analysis

MEG data were recorded with a 275-channel system (VSM-Medtech, Port Coquitlam, Canada) in a silent magnetically shielded room (MSR). Magnetic field data were sampled at a rate of 600 Hz after low-pass filtering at 150 Hz. Environmental noise was attenuated using a third order noise cancellation algorithm (Vrba and Robinson, 2001). Epochs contaminated with eye movements were discarded from further analyses and were not included in the averaged response. For this purpose, electrodes were used to control for horizontal and vertical eye movements (HEOG, VEOG). For each subject and condition, 200 two-second artefact free epochs were averaged to obtain ASSR responses for each condition. The DC offset was corrected prior to averaging based on a 100-ms pre-stimulus interval. Spectral analysis was performed using Fast Fourier Transform. The analysis interval was 2 seconds long, and resulted in a frequency resolution of 0.5 Hz.

Peaks at the modulation frequencies were calculated on the sensors covering the left and right temporal areas and showing the maximum value and were specific to each subject. In addition, the lateralization of the ASSR was calculated using a laterality index (LI): $LI = (R-L)/(R+L)$ (Ross et al., 2005a). A LI value of 1 indicates a response lateralized completely to the right and a LI value of -1, a response completely lateralized to the left.

Statistical analyses were performed on spectral power peaks of the ASSR response and on laterality indices. The factors included in the ANOVA design were Attention (attended vs. unattended), Hemisphere (right vs. left) and Presentation

(monaural right, left and binaural). The monaural right and left presentations resulted in one peak measure for each hemisphere while binaural presentations resulted in two peak measures by hemisphere (in each hemisphere, one peak for both modulation frequencies was present), which led to an unbalanced factorial design. Taking this into consideration, the repeated measures ANOVA was split into three independent analyses, the first two comparing response peaks from the monaural input to one ear alone with that obtained during dichotic presentation. This allowed us to see how central auditory interactions had been affected when a sound was presented monaurally compared to when it was presented with another sound in the opposite ear (Fujiki et al., 2002, Kaneko et al., 2003, Hasegawa et al., 2004). Finally, the third analysis compared monaural left with monaural right presentations.

Sources of the ASSR are well known to localize in supra temporal areas (Pantev et al., 1996, Fujiki et al., 2002, Kaneko et al., 2003). In this study, the regions of interest were chosen in the left and right temporal areas and ASSR sources were localized by approximating the magnetic fields of two single equivalent current dipoles one in each hemisphere to the averaged band-pass filtered data between 24 and 48 Hz to improve signal to noise ratio (SNR), using the least squares goodness of fit criteria.

Time series of the ASSR source waveforms were then calculated from the equivalent current dipole (ECD) approximation using the source space projection procedure (Tesche et al., 1995) for monaural and dichotic stimulations. Individual time series of source activity were then grand averaged. The envelope of the oscillations in the ASSR time series was calculated using a Hilbert transform. The

response amplitude under attended and unattended conditions and different stimulus presentations were then compared in the left and right hemispheres. For the source waveforms statistical analysis, separate repeated measures ANOVAs were performed on the mean average envelope amplitudes in successive time windows of 200 ms, starting at stimulus onset. Factors included in the ANOVA were Attention, Hemisphere and Presentation. Separate analyses were performed for monaural and binaural presentations, because the waveform for the latter presented a 2-Hz beat, which was not the case for monaural waveforms (Figure 5). Tukey post-hoc tests were then performed to look for specific differences.

Results

The behavioural measures showed that on average the participants correctly detected the carrier frequency change on 96.42% ($\pm 2,99$ SD) of the time, meaning that participants performed the task correctly and were attentive to the stimulation. The mean reaction time was 464.64 ms ($\pm 67,45$ SD) following stimulus change.

Frequency domain analysis

Spectral analysis of the ASSR was conducted on the data obtained from the MEG sensors covering the left and right temporal areas. The sensors responding maximally to the stimulation frequency were chosen to calculate spectral energy peak values. The spectrum of the cortical response to amplitude modulated tones was dominated by peaks at the modulation frequencies (Figure 2).

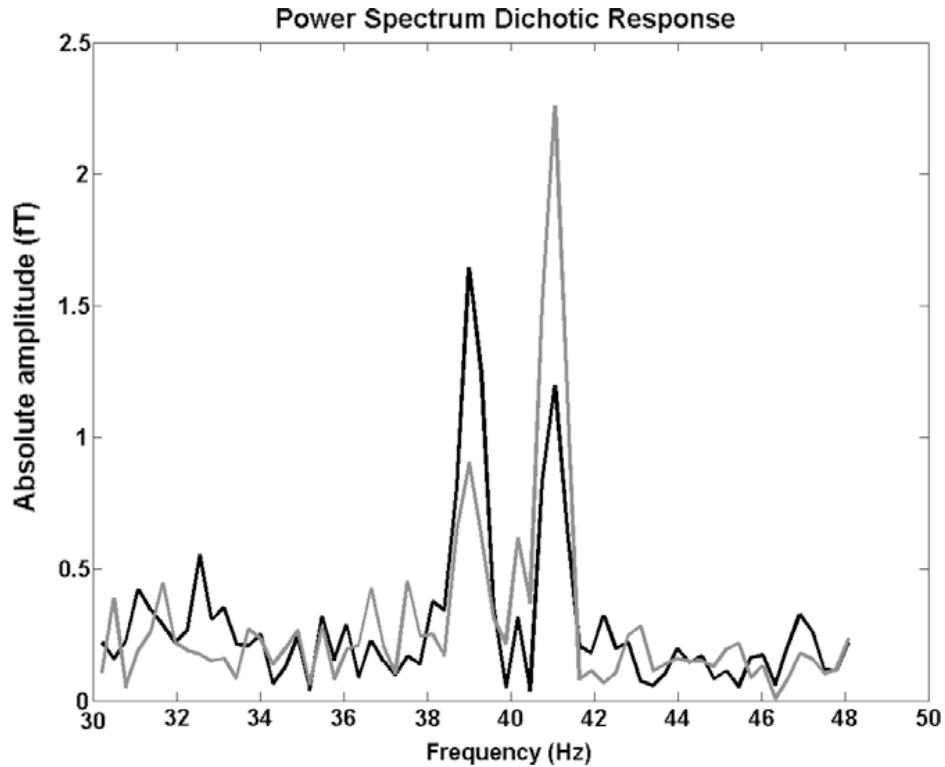


Figure 2: Power spectrum for dichotic response, over sensors covering the left temporal area. Notice that the peaks appear at modulation frequencies around 40Hz. The peak value at 39Hz corresponding to contralateral right ear stimulation is stronger, while the 41Hz peak resulting from ipsilateral stimulation is weaker.

Monaural input compared to combined inputs

Comparison of spectral peaks of the responses to right ear input alone and to combined ears input shows a significant effect of Hemisphere ($F(1,14)=7.95$ $p=0.015$) with larger left hemisphere responses to right ear input. The effect of Presentation ($F(1,14)=9.61$ $p=0.009$) was also significant with larger responses to monaural input than when another sound was concurrently presented in the other ear. The effect of Attention was not significant ($F(1,14)=0.1$ $p=0.92$). The same pattern

was found when comparing spectral peaks of the response when input was to left ear alone and when combined with right ear input in the dichotic presentation. There was a significant effect of Hemisphere ($F(1,14)=11.93$ $p=0.005$) with larger right hemisphere response to contra lateral input. Again responses were larger for monaural than for dichotic presentation ($F(1,14)=13.98$ $p=0.003$). No significant effect of Attention was found ($F(1,14)=0.2$ $p=0.87$) (see Figure 3).

Monaural input compared for left and right ears

Results of the third independent ANOVA, comparing spectral peaks between monaural right and left presentations revealed that none of the main factors (Attention, Hemisphere, Presentation) were significant. Comparison of laterality indices (LI) revealed a significant Presentation effect ($F(1,14)=49.76$ $p<0.001$) with LI more positive (right hemisphere lateralized response) to monaural left input and LI more negative (left hemisphere lateralized response) to monaural right input (Figure 3e). In summary, attention does not appear to affect the pattern of larger contra lateral responses, as the laterality of the response was not affected by our experimental condition.

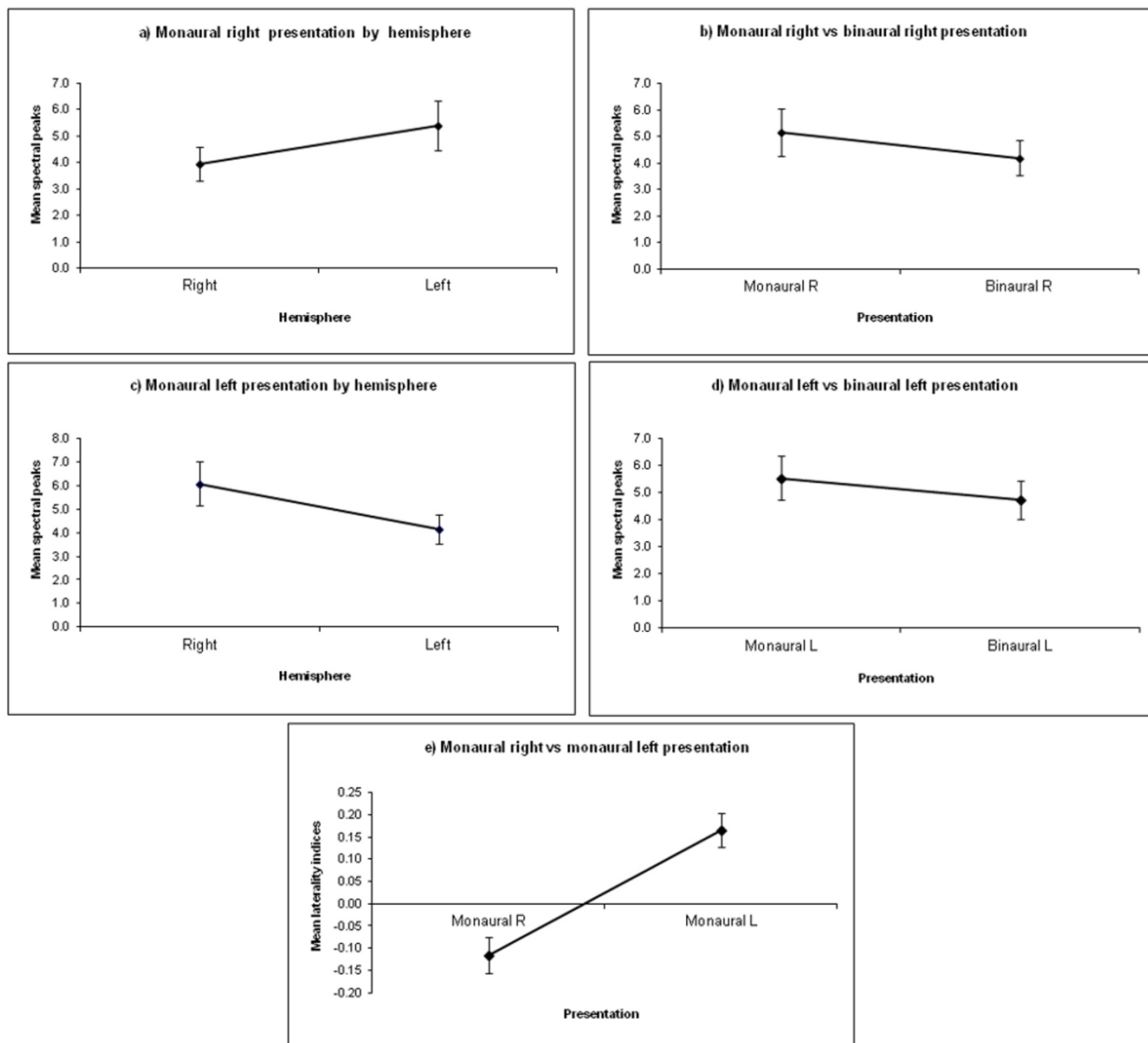


Figure 3: Mean peaks and laterality indices LI to monaural and dichotic stimulations show that the pattern of larger responses to contralateral ear is maintained together with larger responses to monaural than dichotic stimulation. These patterns are not affected by experimental conditions.

Source analysis

Sources were localized in the medial part of Heschl's gyrus in both the left and right auditory cortices (Figure 4). Coordinate values are relative to a head based system centered at the mid-points between left and right preauricular points, x-axis going through nasion, y-axis joining right and left fiducials and z-axis perpendicular to the xy plane. Mean values of the dipole coordinates were: left hemisphere ($x = -0.48$; $y = 4.73$; $z = 5.26$ cm), right hemisphere ($x = -0.06$; $y = -4.68$; $z = 5.26$ cm). The mean of fit error was 8.68%. Results show that the left and right sources were almost symmetrical with respect to y and z planes but were asymmetrical with respect to the x coordinate. The right source was located 4.2 mm more anterior than the left one; as such, a pair-wise comparison was significant ($t=-4.23$, $df=32$, $p<0.0001$). These observations are consistent with the known literature on dipole locations of auditory evoked responses (Pantev et al., 1998).

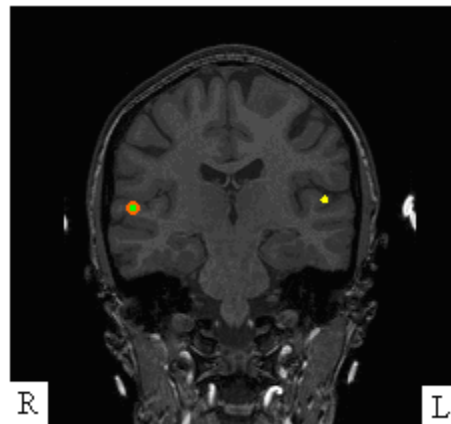


Figure 4: Source activity dipoles for the ASSR co-registered with an individual subject's MRI. Source activity is located in the medial part of Heschl's gyrus in both left and right temporal cortices.

Time domain

Grand averaged time series of the envelopes of the ASSR are presented in Figure 5. The amplitudes of the dichotic response showed a strong 2 Hz beat oscillation because the 39 Hz and 41 Hz responses interact in time domain.

The envelope of the response signal was calculated from the Hilbert transform and compared between different presentations and conditions. Repeated measures ANOVA was applied to mean response amplitudes for consecutive time windows of 200 ms length (Liotti et al., 1998), to investigate the effect of attention after the onset of carrier change in stimulation. Analyses were done separately for monaural and dichotic presentations. Results showed a significant effect of attention in two time ranges but only for dichotic stimulation. These time ranges are at the onset of the AM stimulation which is the onset of the first cycle of the 2 Hz beat between 0 and 200ms ($F(1,14)=6,25$ $p=0,029$) and between 100 and 300ms ($F(1,14)=10,09$ $p=0.008$ uncorrected p value). The second time range is between 1000 and 1200 ms at the onset of carrier change which is close to the onset of the second cycle of the beat ($F(1,14)=6,53$ $p=0,025$). Post hoc tests showed that the right hemispheric attended response was larger in these two time intervals than the right and left responses in the unattended condition (figure 5c).

Analysis of variance results for monaural source waveforms showed that the left hemisphere response was significantly larger than the right to ipsilateral input in two time windows between 0 and 200 ms ($F(1,14)=12,08$ $p=0,006$) and between 1500 and 1700 ms ($F(1,14)=5,72$ $p=0,034$) (figure 5b). Finally during dichotic

stimulation, the right hemisphere response was significantly larger than the left between 500 and 700 ms ($F(1,14)=4,73$ $p=0,050$).

To summarize, attending to the stimulation did affect the amplitude envelope of the ASSR during dichotic presentation, where an increased right hemisphere ASSR response in the attended condition was observed at the onset of stimulation and carrier change.

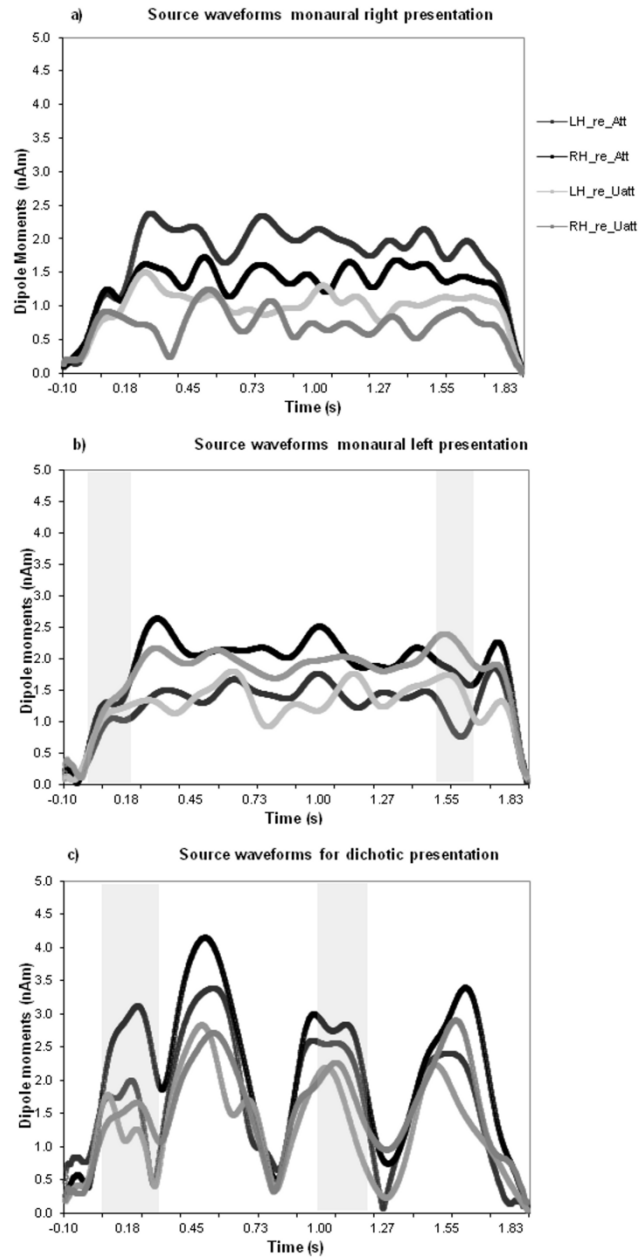


Figure 5: Grand average source waveform envelopes, to monaural and dichotic stimulations are represented. Significant differences between attended and unattended conditions are shown in grey shade for dichotic stimulation in favour of the right hemisphere. The effect of attention is seen at the onset of the dichotic response and around the onset of carrier frequency change. Significant differences

between right and left hemispheres to left ear input alone with larger response amplitudes in the left hemisphere are highlighted in grey.

Discussion

Our objective was to assess the effect of carrier change detection on the spectral energy and the amplitude of the ASSR to AM tones in a frequency tagging paradigm for monaural and dichotic presentations. We carried out analyses of the ASSR data in both the frequency domain (sensor space) and the time domain (source space) and revealed effects of attention and of hemispheric specialization on the ASSR.

Effect of attention

The spectral analysis revealed larger responses in the hemisphere contralateral to the stimulated ear compared to ipsilateral responses. It was also shown that responses to monaural presentation were larger than those during dichotic presentation. Finally, laterality indices results were consistent with spectral peaks. All these patterns held true whether subjects were attending or not to the stimulation. In addition, time domain analyses of source activity showed an attentional modulation of the response to dichotic stimulation in which enhanced right hemisphere response amplitudes were found in the attended condition. These significant differences took place after the onset of the dichotic stimulation and at the onset of the carrier frequency change. Although the 40-Hz transient response has previously been shown to be modulated by selective attention (Tiitinen et al., 1993),

it was not previously ascertained if the ASSR is also modulated by attention. Bosnyak and collaborators (2004) reported an enhancement of the ASSR amplitude to pitch discrimination with AM tones in the 40-Hz range in musicians but not in non-musicians trained in a pitch change discrimination task, and consequently proposed that a modulation of the ASSR amplitude could serve as a marker for early experience or musical skill. Several groups were also able to show modulation of the ASSR to modulation frequency change in the left hemisphere in different intermodal and intra modal paradigms, but the stimulus change was always related to the temporal variations in the sounds and not to carrier frequency as it was the case in our study (Ross et al., 2004, Ross et al., 2005a, Bidet-Caulet et al., 2007, Muller et al., 2009, Saupe et al., 2009). The increased response amplitude in the left hemisphere could be related to functional specialization of the left hemisphere for the processing of rapid temporal variations in the stimulation. The increased amplitude found here in the right hemisphere to carrier frequency change for dichotic presentation is different from the former studies but could be related to a specialization of the right hemisphere for spectral processing (Zatorre and Belin, 2001).

Hasegawa and collaborators (2004) used dichotic stimuli of 700 Hz (30 Hz AM) and 3000 Hz (40 Hz AM) and found an increase in the 30-Hz ASSR when attending to the low pitch sound but no effect on the high pitch sound. It remained undetermined if this was the result of a preference for the stimulated ear, for the low pitch sound, or for the low modulation frequency. More recently, (Muller et al., 2009) showed an increased left hemisphere response to 20 Hz modulation frequency

in a similar frequency tagging paradigm, but not to a 45 Hz modulation of stimulus amplitude, a paradigm in which frequencies were presented simultaneously but alternating randomly between both ears. This suggests that the modulation of the ASSR to AM tones by attention might only be possible under specific circumstances. Kaneko et al. (2003), who used adjacent modulation frequencies as in our study, did not report such a differential effect related to the ear of presentation of the modulation frequency. The reason could be the larger differences (more than 2 Hz) between modulation frequencies used in the other studies. This differential effect may need further investigation.

Our results show that the ASSR power and laterality maintained the pattern of larger contra lateral response to the stimulated ear, but were not affected by our experimental condition. ASSR amplitude was on the other hand modulated by attention, at the onset of the AM tone and the onset of carrier change, especially in the right hemisphere. Our data suggests a specific role of the right hemisphere in carrier frequency change detection, which is in agreement with previous studies (Patel and Balaban, 2004). On the other hand, the left hemisphere's larger response in the attended condition found by Ross and collaborators (2005a) and (Muller et al., 2009) was not found in our study. The change detection in their study related to modulation frequency change and sounds were either presented to the right ear or binaurally. The larger left temporal cortex response might reflect processing of the rapid temporal changes associated with change in the modulation frequency (Zatorre and Belin, 2001, Boemio et al., 2005, Schonwiesner et al., 2005).

Lateralization of responses

Laterality indices confirmed the lateralisation of the ASSR response towards the hemisphere contra lateral to the stimulated ear. In addition, larger right hemispheric amplitudes were found during dichotic attended stimulation. The pattern of ipsilateral suppression in the dichotic condition is in agreement with previous findings (Fujiki et al., 2002, Kaneko et al., 2003, Ross et al., 2005a). A single stimulation frequency was presented to each ear and as such no interactions were possible at the peripheral level; dichotic interactions started at the level of the brainstem and ipsilateral suppression was observed and measured at the cortical level using MEG. However, Fujiki and colleagues (2002) found less suppression to binaural presentation in the left hemisphere for contralateral input, suggesting right ear dominance for the left auditory cortex.

Larger right hemispheric response amplitudes to dichotic attended stimulations was in accordance with the right hemispheric lateralisation of the ASSR, as previously shown by Ross and collaborators (Ross et al., 2005a), to 40 Hz AM tones presented monaurally and binaurally (Draganova et al., 2008). Ross and colleagues (2005a) suggested right hemisphere lateralisation as a facilitator of pitch processing based on temporal periodicity of the sound. Another specific role of the right hemisphere in the detection of carrier frequency change in long sequences of sounds with the same modulation frequency has been proposed by Patel and collaborators (2004). These authors found that the right hemisphere showed better phase tracking to carrier frequency change than the left with short temporal integration windows (24.1-241ms) (Patel and Balaban, 2004). The analysis period

used in our study was 200 ms, which seems to be more suitable to track the phase changes to carrier change than larger analysis periods. In addition, sounds were presented binaurally in Patel et al.'s (2004) study, which could not give any indication of the relative contribution of each ear.

Larger ipsilateral responses were found in the left hemisphere at the onset of the AM tone and later after carrier change. This larger response in left hemisphere to ipsilateral monaural stimulation found at the onset of the AM tone was not related to attention. Indeed, (Suzuka et al., 2004) have shown that hemispheric dominance of the N100m was extremely variable between participants. Brancucci and collaborators (Brancucci et al., 2004) were able to show that the M100 amplitude was increased in the right hemisphere to ipsilateral input with increasing sound intensity, but that this increase was abolished when a concurrent sound was presented to the contralateral ear.

In conclusion, we used a frequency tagging paradigm to label inputs from both ears so that they can be followed to the auditory cortex and added a change detection task to see whether attention enhances the ASSR to AM sounds. Our data showed that attention modulates and enhances the amplitude of the ASSR to AM tones. In the source space, the amplitude of the ASSR was increased in the right hemisphere, especially during the first 200 ms after stimulus change onset. The larger right hemispheric response might be related to the specific functional properties of the right auditory cortex, such as showing a preference for spectral characteristics of a stimulus and tracking carrier change. On the other hand, the increased ipsilateral left hemisphere response for monaural presentation is not in accordance with spectral

analysis findings of larger contralateral responses. Laterality of the response towards the contralateral hemisphere to the stimulated ear was maintained independent of attention. Analyses in the sensor and source spaces used here might prove to be useful when combined in future uses of frequency tagging paradigms.

References

- Bidet-Caulet A, Fischer C, Besle J, Aguera PE, Giard MH, and Bertrand O.** Effects of selective attention on the electrophysiological representation of concurrent sounds in the human auditory cortex. *J Neurosci* 27: 9252-9261, 2007.
- Boemio A, Fromm S, Braun A, and Poeppel D.** Hierarchical and asymmetric temporal sensitivity in human auditory cortices. *Nat Neurosci* 8: 389-395, 2005.
- Bosnyak DJ, Eaton RA, and Roberts LE.** Distributed auditory cortical representations are modified when non-musicians are trained at pitch discrimination with 40 Hz amplitude modulated tones. *Cereb Cortex* 14: 1088-1099, 2004.
- Brancucci A, Babiloni C, Babiloni F, Galderisi S, Mucci A, Tecchio F, Zappasodi F, Pizzella V, Romani GL, and Rossini PM.** Inhibition of auditory cortical responses to ipsilateral stimuli during dichotic listening: evidence from magnetoencephalography. *Eur J Neurosci* 19: 2329-2336, 2004.
- Draganova R, Ross B, Wollbrink A, and Pantev C.** Cortical steady-state responses to central and peripheral auditory beats. *Cereb Cortex* 18: 1193-1200, 2008.
- Evans E.** Functions of the auditory system. *Cambridge University press, UK* In H.B.Barlow and J.D. Mollon, eds. *The senses*: 239, 1982.
- Fujiki N, Jousmaki V, and Hari R.** Neuromagnetic responses to frequency-tagged sounds: a new method to follow inputs from each ear to the human auditory cortex during binaural hearing. *J Neurosci* 22: RC205, 2002.
- Galambos R, Makeig S, and Talmachoff PJ.** A 40-Hz auditory potential recorded from the human scalp. *Proc Natl Acad Sci U S A* 78: 2643-2647, 1981.

Hari R, Hamalainen M, and Joutsiniemi SL. Neuromagnetic steady-state responses to auditory stimuli. *J Acoust Soc Am* 86: 1033-1039, 1989.

Hasegawa T, Owaki T, Amano K, and Takeda T. Analysis of modulation of MEG during auditory attention to frequency by frequency-tagged neuromagnetic responses. In: *14th International Conference on biomagnetism*. Boston: 2004, p. 503-504.

Hillyard SA, Hink RF, Schwent VL, and Picton TW. Electrical signs of selective attention in the human brain. *Science* 182: 177-180, 1973.

John MS, and Picton TW. Human auditory steady-state responses to amplitude-modulated tones: phase and latency measurements. *Hear Res* 141: 57-79, 2000.

Kaneko K, Fujiki N, and Hari R. Binaural interaction in the human auditory cortex revealed by neuromagnetic frequency tagging: no effect of stimulus intensity. *Hear Res* 183: 1-6, 2003.

Liotti M, Ryder K, and Woldorff MG. Auditory attention in the congenitally blind: where, when and what gets reorganized? *Neuroreport* 9: 1007-1012, 1998.

Muller N, Schlee W, Hartmann T, Lorenz I, and Weisz N. Top-down modulation of the auditory steady-state response in a task-switch paradigm. *Front Hum Neurosci* 3: 1, 2009.

Pantev C, Roberts LE, Elbert T, Ross B, and Wienbruch C. Tonotopic organization of the sources of human auditory steady-state responses. *Hear Res* 101: 62-74, 1996.

Pantev C, Ross B, Berg P, Elbert T, and Rockstroh B. Study of the human auditory cortices using a whole-head magnetometer: left vs. right hemisphere and ipsilateral vs. contralateral stimulation. *Audiol Neurootol* 3: 183-190, 1998.

Patel AD, and Balaban E. Human auditory cortical dynamics during perception of long acoustic sequences: phase tracking of carrier frequency by the auditory steady-state response. *Cereb Cortex* 14: 35-46, 2004.

Ross B, Borgmann C, Draganova R, Roberts LE, and Pantev C. A high-precision magnetoencephalographic study of human auditory steady-state responses to amplitude-modulated tones. *J Acoust Soc Am* 108: 679-691, 2000.

Ross B, Herdman AT, and Pantev C. Right hemispheric laterality of human 40 Hz auditory steady-state responses. *Cereb Cortex* 15: 2029-2039, 2005.

Ross B, Picton TW, Herdman AT, and Pantev C. The effect of attention on the auditory steady-state response. *Neurol Clin Neurophysiol* 2004: 22, 2004.

Saupe K, Widmann A, Bendixen A, Muller MM, and Schroger E. Effects of intermodal attention on the auditory steady-state response and the event-related potential. *Psychophysiology* 46: 321-327, 2009.

Schonwiesner M, Rubsamen R, and von Cramon DY. Hemispheric asymmetry for spectral and temporal processing in the human antero-lateral auditory belt cortex. *Eur J Neurosci* 22: 1521-1528, 2005.

Suzuka Y, Masanori H, Yamada K, Natsuko H, and Koichi T. Classification of N100 Responses in Auditory Evoked Magnetic Field on Hemispheric Difference. In: *14th International Conference on Biomagnetism*. 2004: 2004, p. 549-550.

Tesche CD, Uusitalo MA, Ilmoniemi RJ, Huotilainen M, Kajola M, and Salonen O. Signal-space projections of MEG data characterize both distributed and well-localized neuronal sources. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 95: 189-200, 1995.

Tiitinen H, Sinkkonen J, Reinikainen K, Alho K, Lavikainen J, and Naatanen R. Selective attention enhances the auditory 40-Hz transient response in humans. *Nature* 364: 59-60, 1993.

Vrba J, and Robinson SE. Signal processing in magnetoencephalography. *Methods* 25: 249-271, 2001.

Zatorre RJ, and Belin P. Spectral and temporal processing in human auditory cortex. *Cereb Cortex* 11: 946-953, 2001.

Article II

Short-term cross-modal plasticity of the auditory steady-state response in blindfolded sighted individuals

Lazzouni L¹, Voss P¹, Lepore F¹

1-Centre de Recherche en Neuropsychologie et Cognition (CERNEC), MEG

Laboratory

Université de Montréal, Québec, Canada, H3C 3J7

European Journal of Neuroscience, 2012.

EJN, vol. 35, pp. 1630-1636, 2012

Short-term cross-modal plasticity of the auditory steady-state response in blindfolded sighted individuals

Lazzouni L¹, Voss P¹, Lepore F¹

1-Centre de Recherche en Neuropsychologie et Cognition (CERNEC), MEG

Laboratory

Université de Montréal, Québec, Canada, H3C 3J7

Abstract

This study investigated the effect of short term visual deprivation on the cortical reorganization of the sources of the auditory steady-state response (ASSR) to AM tones, normally generated in auditory cortices. Data were acquired using Magnetoencephalography while subjects performed an auditory detection tasks under both monaural and dichotic presentations. Analyses were performed on the spectral power, mean amplitudes and dipole positions of the ASSR at the onset of blindfolding, as well as after two, four and six hours of visual deprivation. Sources were localized in left and right temporal areas as well as in the occipital cortex at the beginning of blindfolding and every two hours until the end of the blindfolding period. Results show a modulation of the spectral power of the ASSR at the frequencies that were present in the stimulus after six hours of sensory deprivation, and this was especially true for the dichotic condition. Moreover, participants

showed two spectral peaks in the occipital cortex following dichotic presentations at the end of the visual deprivation period, a phenomenon normally observed in the auditory cortex. Our results shed light not only on the timeline associated to short term cross-modal recruitment of input-deprived sensory cortices but also on the functional significance of the recruitment, as the visual cortex displayed auditory cortex-like functioning in response to the ASSR. Importantly, our results also highlight the importance of taking into consideration individual differences when investigating cross-modal plastic phenomena, as these effects were not identical for all subjects.

Introduction

Blind individuals constitute an excellent model of the adaptability of the brain, which shows plastic changes following sensory deprivation. While most studies have examined cross-modal plasticity in congenitally or early blind individuals, others have attempted to address the notion of a critical period during which these plastic changes can occur. Although findings have been inconsistent, with some suggesting a critical period after which plasticity is no longer possible (Veraart et al., 1990, Cohen et al., 1999, Sadato et al., 2002) and others supporting the possibility of plastic changes following blindness with onset occurring beyond puberty (Kujala et al., 1997, Buchel et al., 1998, Burton, 2003, Burton et al., 2004, Voss et al., 2008), there seems to be a general agreement that the extent of reorganization depends upon the timing of blindness onset.

A strong argument supporting the existence of adult cross-modal plasticity comes from blindfolding studies, where sighted subjects are deprived of vision for short periods of time. These experiments have shown that time periods as short as forty-five minutes are sufficient to enable cross-modal changes. For instance, it has been shown that there is a reduction in the TMS (Transcranial Magnetic Stimulation) threshold required to elicit phosphenes and changes in visual cortex excitability following short-term light deprivation (Boroojerdi et al., 2000, Facchini and Aglioti, 2003, Ramos-Estebanez et al., 2007). Other studies have shown significant cross-modal recruitment of occipital cortices in sighted subjects when carrying out tactile

tasks after short periods of visual deprivation (Pascual-Leone and Hamilton, 2001, Merabet et al., 2008).

Still unclear, however, is the nature of the occipital activation observed in the sensory deprived: What type of processing is occurring? What is its functional significance? Is the occipital cortex actually carrying out treatments or computations similar to what would be observed in the auditory cortex following auditory input? In a first attempt to address some of these unknowns, we developed a blindfolding protocol to assess the effects of short-term visual deprivation on the auditory steady state response (ASSR), where neuronal populations respond at the same frequency as the modulation rate of amplitude modulated tones (AM), and for which the sources of cortical activity can be extracted using dipole analyses. The ASSR, therefore, constitutes a powerful tool as it evokes a response that is intrinsically linked to the stimulus. We used a neuromagnetic auditory frequency tagging protocol with AM tones in a dichotic change-detection task to assess the cross-modal plasticity that follows temporary visual deprivation. An occipital activation tagged to stimulation frequencies would not only constitute an excellent indicator of the implication of the visual cortex in the auditory processing but also that the constituent visually driven cells respond in a manner similar to auditory cells. We thus hypothesized that the ASSR, whose sources are normally centered in auditory cortices, would show an additional source localized in the visual cortex, following visual deprivation. If this were the case, then it would constitute very strong evidence that the occipital cortex is responsive to specific auditory characteristics of the stimulus.

Materials and methods

Participants

Ten adult participants took part in this study (six female; one left handed and one ambidextrous) having a mean age of 23.27 years (SD \pm 3.26). All participants had normal (or corrected to normal) vision as well as normal and comparable hearing in both ears as assessed by audiometric evaluations (using MAICO M790 audiometer). They all gave written and informed consent prior to taking part in the study in accordance with the guidelines approved by ethics board of the Faculty of Medicine of the Université de Montréal.

Blindfolding procedure and task

Participants were blindfolded with the combined use of cotton pads placed on closed eye lids, followed by an opaque night mask. Medical tape was then used to seal the area around the nose. Participants rested in a room near the MEG laboratory between acquisitions. They were encouraged to listen either to music, a movie or the radio via an mp3 player or computer that was provided for them. An experimenter was present during the entire blindfolding period of six hours to make sure not only that the subjects would avoid injury but also that the blindfold remained on at all times and that the subjects did not fall asleep.

The behavioural task consisted of listening to amplitude modulated tones of different frequencies. To ensure that the subjects were attentive to the stimuli, they were asked to detect a rare and random change in the carrier frequency of the sounds (10% of the time) by responding with a right hand button press. Standard sounds were two-second 1000Hz tones, modulated at 39 Hz in the right ear and at 41 Hz in the left ear. Deviants consisted in 150 ms excerpts containing a different carrier frequency (950 Hz) while remaining otherwise identical to the standard tone. Stimuli were created using Matlab (version 6.5) and were segregated into left and right channels using AdobeAudition (version 1.0).

All stimuli were presented, in separate conditions, monaurally to the right ear (AM=39Hz), monaurally to the left ear (AM=41Hz) and dichotically to both ears (39Hz to right ear, 41Hz to left ear). They were presented using NeuroBehavioral Systems Presentation software (version 10.1), with a random inter stimulus interval varying between 100-300ms. Auditory stimuli were presented through non-magnetic ear phones (DOC's PRMOLD International Aquatic Trades Inc. Santa Cruz CA 95060; EARTone 3A, EAR Auditory Systems, and plastic tubes 165cm long). The task is described in more detail elsewhere (Lazzouni et al., 2010).

The use of monaural and dichotic presentations is justified by the fact that different patterns of responses are produced by each type of auditory input. For monaural presentations, the ASSR shows a pattern that is characterised by larger response, both in terms of amplitude and spectral energy, within the contralateral auditory cortex (relative to the ipsilateral one), and by the absence of binaural

interactions that could result from the competition of different auditory inputs to each ear. Dichotic presentation, on the other hand, is characterised by binaural interactions due to the competition between auditory inputs coming from each ear along the ascending auditory pathway, starting at the level of the brainstem (Draganova et al., 2008, Pratt et al., 2009).

Data Acquisition

Neuromagnetic activity was recorded using a whole-head MEG 275-channels system (VSM MedTech technologies, Port Coquitlam, Canada) in a silent magnetically shielded room (MSR). Magnetic field data were sampled at a rate of 600 Hz and low-pass filtered at 150 Hz. Environmental noise was attenuated using a third order noise cancellation algorithm (Vrba and Robinson, 2001). DC offset was corrected prior to averaging based on a 100-ms pre-stimulus interval. Epochs contaminated with eye movements were discarded from the averaged response, using (HEOG, VEOG) electrodes (AgCl sintered ring electrodes, EasyCap) that measured horizontal and vertical eye movements. For each subject and condition, an average number of 200 two-second artefact free epochs were averaged and band-pass filtered (24-48Hz) to obtain ASSR responses for each condition. Spectral analysis was performed using a Fast Fourier Transform (FFT) with a frequency resolution of 0.5 Hz, using VSM MedTech software.

Data were acquired at two different time points for all ten participants: at the beginning ($t=0$ hours) and at the end of the blindfold period ($t=6$ hours). Data were also acquired at two additional time points for seven of these participants: after 2 hours and after 4 hours of blindfolding.

Data analysis:

Peak amplitudes

Spectral peaks at the modulation frequencies were calculated for each subject on the sensors covering the left and right temporal areas as well as the left and right occipital areas. All available sensors were included in FFT calculations but only the sensor showing the maximal spectral value for each area of interest was considered for further analysis and was specific to each subject. Repeated measures ANOVAs were performed on spectral peaks data with factors Time (0 hours, 6 hours), Area (occipital, temporal), Hemisphere (right, left). ANOVA analyses for monaural and dichotic sound presentations were tested separately because the pattern of binaural suppression of the ASSR is characterized by significantly smaller spectral peaks during dichotic stimulation compared to monaural one (Fujiki et al., 2002, Kaneko et al., 2003, Lazzouni et al., 2010). Responses to 39 and 41 Hz frequencies were pooled and analyzed together.

To assess the time-course of the relationship between the response peak variable at time 6h and peak responses at times 0, 2 and 4 hours, a ridge-regression

analysis was performed for the seven participants tested at these intermediate time periods for the dichotic condition. Statistical analyses were performed using the SPSS software package version 17.0.

Source localization

Cortical sources of the ASSR response to AM tones were localized by approximating the magnetic fields of single equivalent current dipoles (two for auditory activity in temporal areas for each hemisphere and one for posterior activity in the occipital area). The signal used to conduct such approximations was obtained by band-pass filtering individual responses in each condition between 24 and 48 Hz. The filtered responses were then averaged over 2 cycles of the waveform starting from the onset of the response until the end of the 2 seconds epoch; the averaging was carried out over all trials. This procedure significantly improves the signal to noise ratio (SNR) by averaging an increasing number of data segments. The choice of two temporal and one occipital source is based on the typical MEG topography of the ASSR response. The dipole fit standard procedure started by fitting two auditory dipoles. Once a good fit was achieved (more than 90% of the variance explained), then their positions were fixed and a third dipole was localized in the occipital cortex. For the dichotic condition, the initial positions used at the first step of localization of auditory dipoles were those obtained previously for monaural conditions. The choice of only one dipole to model activity in the occipital cortex was inspired by the MEG field topography of the ASSR submitted to the least

squares approximation (Mosher et al., 1992). Dipole approximations were obtained with the DipoleFit software (VSM MedTech version 5.4).

We used dipole spherical coordinates (inclination (ϑ), azimuth (Φ), radius (r)) to assess the changes in the topographical representation of the localized dipolar sources. Changes were quantified as a distance measure, angle and source extent differences between dipole locations at times $t = 2$ hours, $t = 4$ hours and $t = 6$ hours from $t = 0$. Shifts in dipole locations in the medio-lateral direction (inclination) are expressed by $\Delta\vartheta$ angle difference, shifts in the antero-posterior direction (azimuth) by $\Delta\Phi$ angle difference and finally differences in eccentricity (radius of source extent) by the quantity Δr (Schaefer et al., 2006). Finally, an ANOVA with the Time factor was performed to assess differences in the four distance measures ($\Delta\vartheta, \Delta\Phi, \Delta r, \Delta d$) across time.

Waveform analysis

The time series of the ASSR source waveforms were then calculated from the equivalent current dipole (ECD) approximations using the source space projection procedure (Tesche et al., 1995). Source waveforms were obtained for the two auditory and the one occipital source, at the beginning and every two hours of blindfold, to monaural and dichotic presentations. The envelope of the oscillatory ASSR response was calculated using a Hilbert transformation (house programs using Matlab 7). Repeated measures ANOVAs were then performed on the mean average

amplitudes of the ASSR source waveforms in the time range between 1000 and 1200ms, at the onset of carrier frequency change. Separate ANOVAs were performed between right temporal and occipital mean average amplitudes, and between left temporal and occipital mean average amplitudes. Individual time series of source activity were then grand averaged for graphical representation purposes.

Results

Behavioural results

A separate repeated measures ANOVA (across time points) was performed for each behavioural measure (response time and percentage of correct responses). A gradual decrease in mean reaction time to the deviant, calculated at the different acquisition times ($t = 0, 2, 4$ and 6 hours), was observed across time until the end of the blindfold period but was not significant ($P > 0.1$). An increase in the mean percent correct response was observed with ongoing time of being blindfolded, but again was not significant ($P > 0.05$). Participants performed the task more than adequately as the total mean percent correct response rate was $96.81 \pm 4.53\%$. None of the participants reported phosphene perception or visual hallucinations at any time during the protocol. Most subjects did however report increased awareness of their auditory environment during the blindfolding period (all subjects were systemically asked about their experience after testing was completed).

Peak amplitudes for monaural and dichotic presentations

The results show that blindfolding sighted individuals for six hours resulted in a modulation of the peak amplitudes of the ASSR response which increased over all measured areas at the end of light deprivation period ($t = 6$ hours) compared to the onset of blindfolding ($t = 0$ hours) (mean peak across temporal and occipital areas at $t=6h$: 5.69 SE: 0.58; mean peak at $t=0h$: 4.77; SE: 0.45); however this was only true for the dichotic presentation condition ($F_{1,17}=7.50$, $P=0.014$). Larger responses were found in temporal areas compared to occipital areas (mean peak for temporal areas: 6.10 SE: 0.52; mean peak for occipital areas: 4.36 SE: 0.49) as revealed by a significant *Area* effect ($F_{1,17}=67.44$, $P < 0.0001$). However, no differences between the left and right hemispheres were observed ($P > 0.5$) nor was there a significant *Time/Area* interaction ($P > 0.5$).

A regression analysis performed with the seven subjects having four levels of the Time variable ($F_{3,17}=79.03$, $P < 0.001$; $R^2=0.8611$) showed that the increase of spectral peaks in the dichotic condition is mostly explained by the first increase after 2 hours of light deprivation ($\beta=0.5190$, $P < 0.0001$). Post hoc analyses for the dichotic presentation show larger spectral peaks in temporal areas at the beginning and at the end of the visual deprivation period.

Spectral peaks in the monaural condition were not affected by blindfolding (Time effect $P > 0.5$), with only a significant Area effect ($F_{1,17}=38.80$, $P < 0.0001$)

being observed due to larger temporal responses (mean: 5.78; SE: 0.71 for occipital areas and mean:7.99; SE: 0.75 for temporal areas).

Topographical representation of dipolar sources

Dipoles were localized with mean error of 5.08 ± 7.08 % and with 90% of the variance in the data explained by the dipolar model chosen. A repeated measures ANOVA comparing the dipole positions (distance, angle and source extent) at time $t=0$ with those after 2, 4 and 6 hours of blindfolding (Time factor) for both monaural and dichotic presentations was performed.

Results show significant changes in dipole positions across time from the onset of blindfolding and at the subsequent different acquisition times ($F_{2,24}=11.90$, $P=0.002$). Differences were also found between positions of occipital and temporal areas with a significant Area effect ($F_{2,24}=13.72$, $P=0.002$). Significant changes were found for angle differences with larger differences in azimuth compared to differences in inclination ($F_{1,12}=17.09$, $P=0.001$). A significant interaction Time*Area*Angle was also found ($F_{4,48}=15.71$, $P < 0.0001$) (Figure 1). In this case the largest azimuthal differences were found in occipital areas at times $t=2$ and $t=4$ hours only to decrease at $t=6$ hours (means: 1.35, 1.10 and 0.07 respectively). Similarly, differences in inclination were maximal at $t=2$ and $t=4$ and decreased at $t=6$ (right temporal means: 0.74, 0.61, 0.12; left temporal means: 0.75, 0.63 and 0.10 respectively). The presentation method (either monaural or dichotic) had no significant effect on dipole positions ($P > 0.5$). Comparison of the distance between

the dipole positions of ASSR sources and their source extent did not show any significant change with blindfolding time ($P > 0.1$ and $P > 0.15$ respectively).

Post hoc tests revealed significant differences in azimuth source positions ($P < 0.001$) for occipital sources after six hours of visual deprivation compared to the beginning of blindfolding. After two and four hours of blindfolding, posterior source positions also differed significantly from the beginning ($P < 0.001$). At the end of blindfolding these azimuth angle differences were always significantly different from positions at the beginning of blindfolding but differences were reduced compared to posterior source positions after two and four hours, which means that they were more circumscribed to core visual areas.

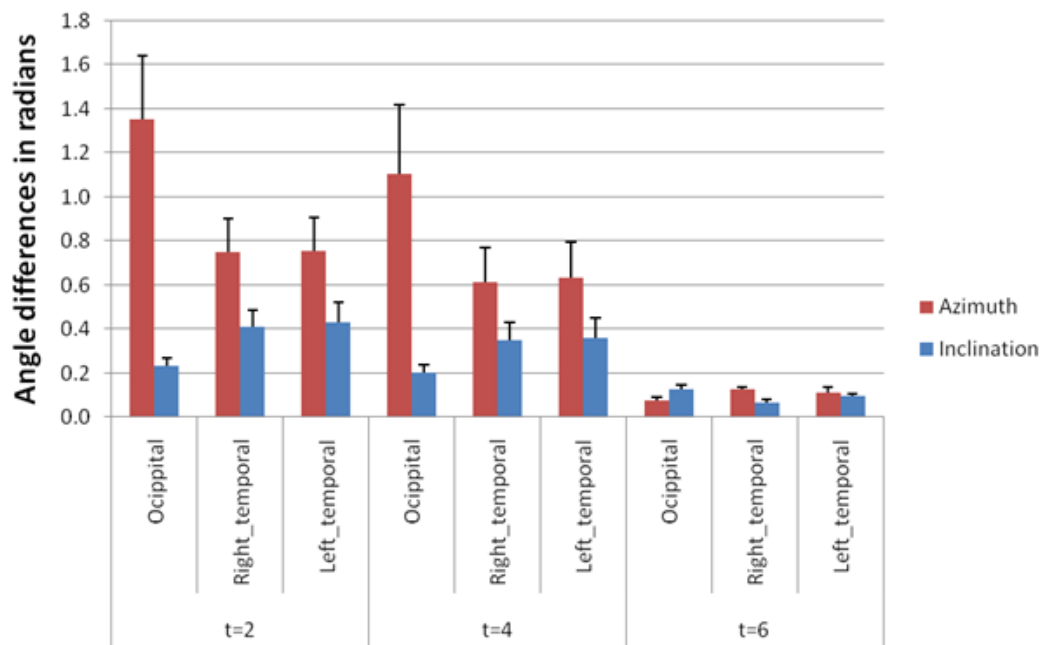


Figure 1: Angle differences in azimuth and inclination. $\Delta\Phi$ (Azimuth in the figure, red bars), represents shifts in the anterior-posterior direction of the ASSR source locations, with larger values (at t=2 and t=4) for occipital areas showing greater variability in source positions, then decrease (to a more stable representation) after 6 hours of blindfolding. $\Delta\theta$ (Inclination in the figure, blue bars), which represents shifts in source positions in the medio-lateral direction, also have larger values at t=2 and t=4 for temporal areas, then also decrease after 6 hours of blindfolding. All angle differences are significantly different from zero ($p < 0.05$), suggesting that the representation at t=0 (control condition) is different from that at t=6 hours. Error bars represent the standard error on the mean SEM.

Source waveforms

Source waveforms were calculated for all three dipoles. Sources show a typical pattern for the auditory steady-state response to amplitude modulated tones, with a dominant contra-lateral response to ear of stimulation (Figure 2). Two separate repeated measures ANOVAs (Area, Time) were performed to independently compare the envelope amplitude following stimulus change for both temporal sources with the occipital one during the monaural condition. There was no significant Time effect, but there was a significant Area effect ($F_{1,9}=39.63$, $P < 0.0001$), with larger mean average amplitude values for the left temporal area compared to occipital one. When comparing right temporal and occipital mean average amplitudes a significant *Area* effect was also found ($F_{1,9}=29.19$, $P < 0.0001$) with larger values found in temporal right area compared to occipital one.

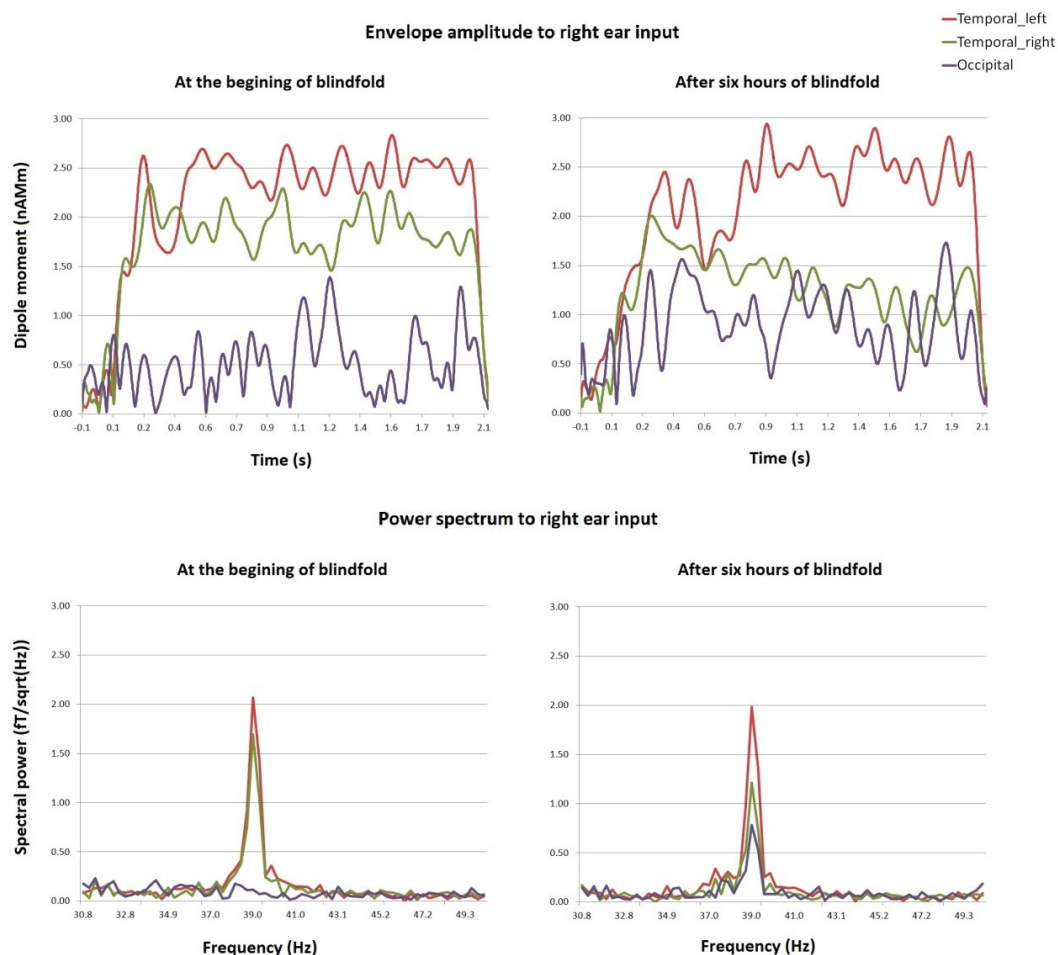


Figure 2: Envelope amplitudes and corresponding spectral representation. Grand averaged source waveforms (top row) and corresponding power spectra to right ear input (bottom row). The contra-lateral response is dominant, with stronger amplitude and spectral peaks in left temporal area compared to the right temporal area.

Dichotic source activity responses were analysed in the frequency domain using FFT. The observed pattern of response is characterized by the presence of clear spectral peaks at modulation frequencies 39 and 41 Hz, with larger contra-lateral

responses compared to ipsilateral ones. The two tagging frequencies were clearly seen in the occipital response after six hours of blindfolding (Figure 3). This phenomenon is present for more than half the participants (6 out of 10). Unexpectedly, the tagging frequencies were observed in the occipital cortex of one of these subjects immediately after blindfolding. For another participant the two temporal peaks were actually absent at the onset of blindfolding only to appear at the end of the light deprivation period. Finally, for the three remaining participants, activity was present in and limited to temporal areas at all acquisition time points ($t=0, 2, 4, 6$). In the same experimental conditions but with eyes opened (Lazzouni et al, 2010), no occipital modulation of activation was found. This suggests that the occipital spectral peaks seen after six hours of blindfold represent an effect of prolonged visual deprivation.

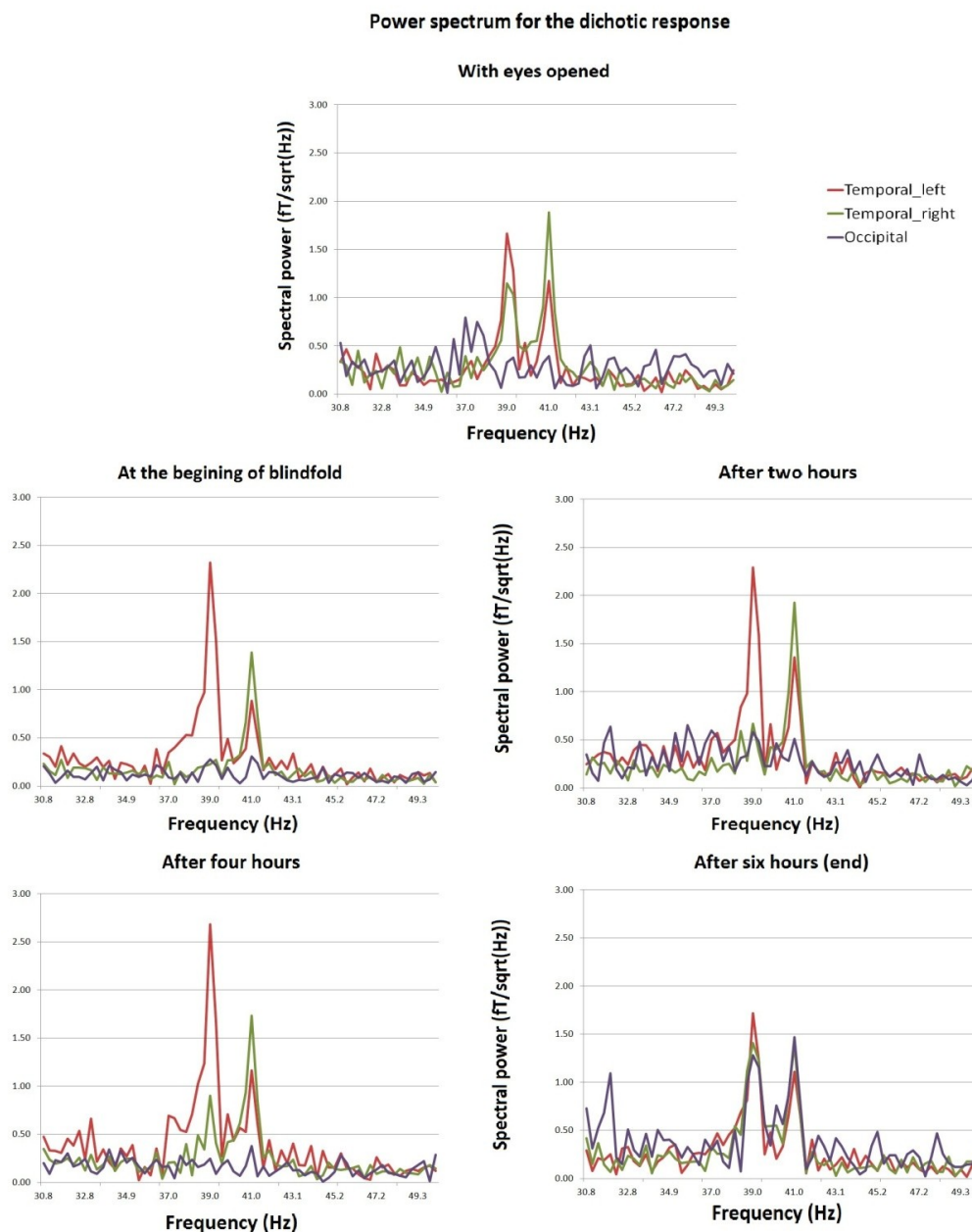


Figure 3: Power spectrums at different times from the beginning of blindfold. The two peaks at 39 and 41 Hz characteristic of the dichotic response are clearly present in the power spectrum for the posterior source (purple) after 6 hours of blindfolding

and are not seen clearly in previous measures. Mean average spectral peaks for the regular ASSR with eyes opened for comparison purposes are presented in figure 4 (top).

The pattern of dipolar source activations for one participant is illustrated in figure 4, co registered with the individual anatomical MRI. Dipole positions are derived from the dichotic condition with two auditory sources (left and right) and an occipital source (represented on the right). Auditory sources and their corresponding spectral responses show the typical pattern of the ASSR, that is, two spectral peaks at the two modulation frequencies. The occipital activation and its corresponding spectral response show an auditory characteristic only at the end of visual deprivation period in the form of dichotic spectral pattern of the ASSR as for temporal auditory areas.

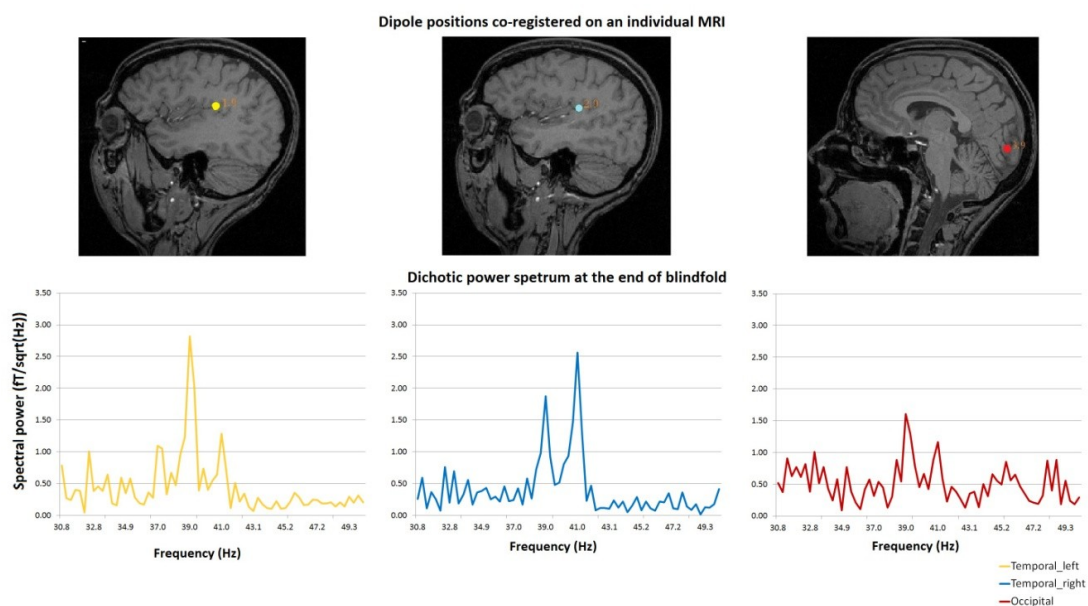


Figure 4: Source locations and corresponding spectral power for the dichotic condition. Dipolar source positions related to the ASSR, are represented, co-registered on the anatomical scan of a given participant (sagittal view). Left and right auditory sources are shown for the dichotic condition, together with a source in the occipital cortex. Corresponding spectral responses are represented for each dipolar source: left, right temporal areas and the occipital area.

Discussion

In the present study, the processing of AM tones in a dichotic detection task, using a frequency tagging paradigm (Fujiki et al., 2002, Kaneko et al., 2003, Muller et al., 2009, Lazzouni et al., 2010), is significantly modulated after a short term light deprivation session of six hours. In general, the pattern of activity found in auditory cortex is in agreement with known findings on the ASSR to AM tones, with contralateral responses to input ear being larger than ipsilateral ones and with dichotic responses being suppressed in the ipsilateral hemisphere (Ross et al., 2005a, Muller et al., 2009, Saupe et al., 2009, Lazzouni et al., 2010). Moreover, we show that temporal and occipital areas showed significant differences in spectral peaks for dichotic presentation following temporary visual deprivation. These increases are not likely to represent an attentional effect because the detection task was neither passive nor too demanding, as evidenced by the fact that we did not find any behavioral effects. In addition, some participants showed a pseudo-linear increase in spectral

peak values from the beginning to the end of the blindfold period, while others showed more of a staircase-like pattern of increases. In addition, the occipital sources localized for the ASSR to AM tones are unlikely to represent ocular artefacts; since they were consistent and were generally modulated at the end of the visual deprivation period. Consequently, this modulation is more likely to reflect an actual reorganization of brain activity resulting from short-term visual deprivation. Visual cortex activations have also been found to auditory stimulation without blindfolding in some multisensory integration studies (Watkins et al., 2006, Romei et al., 2007, Watkins et al., 2007, Cate et al., 2009, Noesselt et al., 2010). Romei et al. were able to obtain significant RTs decrease to auditory sound detection by applying TMS on the visual cortex (Romei et al., 2007).

Six out of ten subjects demonstrated a clear posterior shift in the source of the ASSR waveform following short-term visual deprivation. This strongly suggests that occipital regions are capable of rapid cross-modal adaptations following a brief and reversible period of blindness. These results are in good agreement with other lines of evidence showing rapid cross-modal adaptations in the occipital cortex following short-term visual deprivation in sighted individuals. For instance, the work of Boroojerdi and collaborators (2000) showed a significant reduction in TMS thresholds required to elicit phosphene perception following 45 minutes of blindfolding. Weisser and colleagues (2005) in an fMRI study, were able to show significant changes in the neural processing of tactile form within V3A and VIPs after 2 hours of blindfolding, probably reflecting short-term neural plasticity.

Moreover, the nature of the occipital activity (ASSR) provides compelling evidence that these occipital regions can be functionally responsive to specific auditory characteristics. Such a posterior shift is also in agreement with other studies exploring the discrimination of deviant sounds with both early and late blind individuals (Kujala et al., 1997, Liotti et al., 1998, Kujala et al., 2000, Kujala et al., 2005). The demonstration that the occipital areas become functionally involved in auditory processing following visual deprivation is corroborated by results obtained in a very similar study previously realized in our laboratory. Under exactly the same experimental conditions, except that the task was performed with eyes opened, we found no modulation of occipital activity in response to AM tones (Lazzouni, Ross et al. 2010), neither to monaural nor to dichotic stimulation. In the present blindfold study, the pattern of MEG topographies associated with different stages of blindfolding showed gradual modulation of neuromagnetic activity in the occipital cortex.

Although the effect was not observed in all of the subjects, it is not exceptional with respect to findings in studies of cross-modal plasticity. Previous reports of blindfolding experiments have also shown a large variability in the pattern of responses between subjects see (Merabet et al., 2004). Moreover, similar variability has been observed in studies with blind individuals, who are often divided in two groups based on their performance at a given auditory task (Lessard et al., 1998, Gougoux et al., 2005, Voss et al., 2008). In addition, one individual showed a clear posterior dipolar source and strong spectral peaks for this source immediately

after blindfolding ($t = 0$ hours) during the dichotic task, further supporting the idea that strong inter subject variability exists with regards to plastic cross-modal adaptations following a sensory loss.

Why did the modulation occur only for the dichotic response? Two possible answers can be advanced. The modulation takes two forms: one as increased temporal and occipital spectral peak amplitudes at the end compared to the beginning of blindfolding period; the other as an involvement of occipital sources in the processing of the binaural beat, clearly an auditory cortex property. In the presence of dichotic stimulation auditory inputs of each ear induce discharges of neurons which preserve the phase information present in the stimulation. These auditory inputs converge on the neurons which receive dichotic (binaural) stimulations at the level of the superior olivary complex (brain stem), and along the ascending auditory pathway. The resulting neural correlate to these interactions is generated in the brain stem and perceived at the cortical level in the auditory cortex as a beat phenomenon (Draganova et al., 2008, Pratt et al., 2009). This phenomenon is described as the perception of a higher level periodicity pitch at a frequency equal to the difference between the stimulation frequencies. In the present study, this would be a 2Hz beat $41 \text{ minus } 39 \text{ Hz}$ (Fujiki et al., 2002, Kaneko et al., 2003, Draganova et al., 2008, Pratt et al., 2009, Lazzouni et al., 2010). This additional level of cortical interaction in the absence of visual input made it possible to unmask existing cortico-cortical connections that would mediate auditory inputs to visual areas.

Topographical changes of the ASSR dipolar sources were localized using spherical coordinates. The location of the dipolar sources following blindfolding showed modulation only for the azimuth and inclination variables while no changes were observed for the distance and source extent variables. This suggests that the global cortical representation is the same at the onset and throughout the blindfolding period but that there is a displacement of this representation in terms of its azimuthal position (anterior-posterior shifts) for the occipital sources, with a similar change in inclination (medial-lateral shifts) for the auditory temporal sources. This medio-lateral shift may suggest a displacement of the auditory sources of activity resulting from the extension of the activated auditory area in the absence of visual input (Elbert et al., 2002).

Using a frequency tagging paradigm, we were able to show cortical reorganisation of the ASSR to AM tones following a short-term period of visual deprivation. Spectral energy of the ASSR was increased for the dichotic condition at the end of the blindfolding period indicating that short term visual deprivation can modulate oscillatory activity in temporal and occipital areas. Moreover, a shift in the anterior-posterior direction of the occipital ASSR source activity was found at the end of the blindfold period, suggesting the processing of AM tones in typically visual regions. Finally, during the dichotic task, the occipital activity observed clearly reflected a specific auditory characteristic of the stimulus in more than half of the participants, which evidently demonstrates that the occipital activation is not an epiphenomenon but is indeed related to some form of processing of the auditory

input and highlights the potential of the occipital cortex to process auditory stimulation. Taken together, the present findings demonstrate that rapid cross-modal changes can occur in the processing of auditory stimuli following visual deprivation.

References

- Boroojerdi B, Bushara KO, Corwell B, Immisch I, Battaglia F, Muellbacher W, Cohen LG (Enhanced excitability of the human visual cortex induced by short-term light deprivation. *Cereb Cortex* 10:529-534.2000).
- Buchel C, Price C, Frackowiak RS, Friston K (Different activation patterns in the visual cortex of late and congenitally blind subjects. *Brain* 121 (Pt 3):409-419.1998).
- Burton H (Visual cortex activity in early and late blind people. *J Neurosci* 23:4005-4011.2003).
- Burton H, Sinclair RJ, McLaren DG (Cortical activity to vibrotactile stimulation: an fMRI study in blind and sighted individuals. *Hum Brain Mapp* 23:210-228.2004).
- Cate AD, Herron TJ, Yund EW, Stecker GC, Rinne T, Kang X, Petkov CI, Disbrow EA, Woods DL (Auditory attention activates peripheral visual cortex. *PLoS One* 4:e4645.2009).
- Cohen LG, Weeks RA, Sadato N, Celnik P, Ishii K, Hallett M (Period of susceptibility for cross-modal plasticity in the blind. *Ann Neurol* 45:451-460.1999).
- Draganova R, Ross B, Wollbrink A, Pantev C (Cortical steady-state responses to central and peripheral auditory beats. *Cereb Cortex* 18:1193-1200.2008).
- Elbert T, Sterr A, Rockstroh B, Pantev C, Muller MM, Taub E (Expansion of the tonotopic area in the auditory cortex of the blind. *J Neurosci* 22:9941-9944.2002).
- Facchini S, Aglioti SM (Short term light deprivation increases tactile spatial acuity in humans. *Neurology* 60:1998-1999.2003).

Fujiki N, Jousmaki V, Hari R (Neuromagnetic responses to frequency-tagged sounds: a new method to follow inputs from each ear to the human auditory cortex during binaural hearing. *J Neurosci* 22:RC205.2002).

Gougoux F, Zatorre RJ, Lassonde M, Voss P, Lepore F (A functional neuroimaging study of sound localization: visual cortex activity predicts performance in early-blind individuals. *PLoS Biol* 3:e27.2005).

Kaneko K, Fujiki N, Hari R (Binaural interaction in the human auditory cortex revealed by neuromagnetic frequency tagging: no effect of stimulus intensity. *Hear Res* 183:1-6.2003).

Kujala T, Alho K, Huotilainen M, Ilmoniemi RJ, Lehtokoski A, Leinonen A, Rinne T, Salonen O, Sinkkonen J, Standertskjold-Nordenstam CG, Naatanen R (Electrophysiological evidence for cross-modal plasticity in humans with early- and late-onset blindness. *Psychophysiology* 34:213-216.1997).

Kujala T, Alho K, Naatanen R (Cross-modal reorganization of human cortical functions. *Trends Neurosci* 23:115-120.2000).

Kujala T, Palva MJ, Salonen O, Alku P, Huotilainen M, Jarvinen A, Naatanen R (The role of blind humans' visual cortex in auditory change detection. *Neurosci Lett* 379:127-131.2005).

Lazzouni L, Ross B, Voss P, Lepore F (Neuromagnetic auditory steady-state responses to amplitude modulated sounds following dichotic or monaural presentation. *Clin Neurophysiol* 121:200-207.2010).

Lessard N, Pare M, Lepore F, Lassonde M (Early-blind human subjects localize sound sources better than sighted subjects. *Nature* 395:278-280.1998).

Liotti M, Ryder K, Woldorff MG (Auditory attention in the congenitally blind: where, when and what gets reorganized? *Neuroreport* 9:1007-1012.1998).

Merabet LB, Hamilton R, Schlaug G, Swisher JD, Kiriakopoulos ET, Pitskel NB, Kauffman T, Pascual-Leone A (Rapid and reversible recruitment of early visual cortex for touch. *PLoS One* 3:e3046.2008).

Merabet LB, Maguire D, Warde A, Alterescu K, Stickgold R, Pascual-Leone A (Visual hallucinations during prolonged blindfolding in sighted subjects. *J Neuroophthalmol* 24:109-113.2004).

Mosher JC, Lewis PS, Leahy RM (Multiple dipole modeling and localization from spatio-temporal MEG data. *IEEE Trans Biomed Eng* 39:541-557.1992).

Muller N, Schlee W, Hartmann T, Lorenz I, Weisz N (Top-down modulation of the auditory steady-state response in a task-switch paradigm. *Front Hum Neurosci* 3:1.2009).

Noesselt T, Tyll S, Boehler CN, Budinger E, Heinze HJ, Driver J (Sound-induced enhancement of low-intensity vision: multisensory influences on human sensory-specific cortices and thalamic bodies relate to perceptual enhancement of visual detection sensitivity. *J Neurosci* 30:13609-13623.2010).

Pascual-Leone A, Hamilton R (The metamodal organization of the brain. *Prog Brain Res* 134:427-445.2001).

Pratt H, Starr A, Michalewski HJ, Dimitrijevic A, Bleich N, Mittelman N (Cortical evoked potentials to an auditory illusion: binaural beats. *Clin Neurophysiol* 120:1514-1524.2009).

Ramos-Estebanez C, Merabet LB, Machii K, Fregni F, Thut G, Wagner TA, Romei V, Amedi A, Pascual-Leone A (Visual phosphene perception modulated by subthreshold crossmodal sensory stimulation. *J Neurosci* 27:4178-4181.2007).

Romei V, Murray MM, Merabet LB, Thut G (Occipital transcranial magnetic stimulation has opposing effects on visual and auditory stimulus detection: implications for multisensory interactions. *J Neurosci* 27:11465-11472.2007).

Ross B, Herdman AT, Pantev C (Right hemispheric laterality of human 40 Hz auditory steady-state responses. *Cereb Cortex* 15:2029-2039.2005).

Sadato N, Okada T, Honda M, Yonekura Y (Critical period for cross-modal plasticity in blind humans: a functional MRI study. *Neuroimage* 16:389-400.2002).

Saupe K, Widmann A, Bendixen A, Muller MM, Schroger E (Effects of intermodal attention on the auditory steady-state response and the event-related potential. *Psychophysiology* 46:321-327.2009).

Schaefer M, Noennig N, Heinze HJ, Rotte M (Fooling your feelings: artificially induced referred sensations are linked to a modulation of the primary somatosensory cortex. *Neuroimage* 29:67-73.2006).

Tesche CD, Uusitalo MA, Ilmoniemi RJ, Huottilainen M, Kajola M, Salonen O (Signal-space projections of MEG data characterize both distributed and well-localized neuronal sources. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 95:189-200.1995).

Veraart C, De Volder AG, Wanet-Defalque MC, Bol A, Michel C, Goffinet AM (Glucose utilization in human visual cortex is abnormally elevated in blindness of early onset but decreased in blindness of late onset. *Brain Res* 510:115-121.1990).

Voss P, Gougoux F, Zatorre RJ, Lassonde M, Lepore F (Differential occipital responses in early- and late-blind individuals during a sound-source discrimination task. *Neuroimage* 40:746-758.2008).

Vrba J, Robinson SE (Signal processing in magnetoencephalography. *Methods* 25:249-271.2001).

Watkins S, Shams L, Josephs O, Rees G (Activity in human V1 follows multisensory perception. *Neuroimage* 37:572-578.2007).

Watkins S, Shams L, Tanaka S, Haynes JD, Rees G (Sound alters activity in human V1 in association with illusory visual perception. *Neuroimage* 31:1247-1256.2006).

Article III

Reorganization in the occipital cortex of the blind of the auditory steady-state response to AM tones

Lazzouni L., Lepore F.

CERNEC, MEG Lab. Psychology Department, University of Montreal, Quebec,
Canada

Abstract

The auditory steady-state response (ASSR) to amplitude modulated (AM) tones to monaural and dichotic inputs oscillates at the stimulation frequency rhythms and is characterized by large spectral peaks at modulation frequencies; it can thus be used to track auditory activity in the visual system of early blind individuals to assess functional reorganization after early and long term visual deprivation. A group of ten blind individuals and ten controls took part in a magneto encephalography auditory change detection task to AM tones under monaural and dichotic presentations. Spectral energy of the ASSR in the signal space was assessed in bilateral auditory and occipital areas and compared using ANOVA between areas (temporal, occipital), hemispheres (left, right), presentations (monaural, dichotic) and between-groups (blind, sighted). Cortical sources of the ASSR were localized using distributed

sources Bayesian approach. Results of spectral analysis show intra-modal reorganization with significant spectral peaks differences between groups with larger temporal than occipital peaks. Overall larger temporal responses were found in sighted individuals. Source analysis reveals extension of activity beyond primary auditory cortex and superior temporal areas which are known to be sources of the ASSR. The extension spread to middle temporal areas in the two groups and especially to inferior temporal areas in the blinds group under dichotic presentation. The inferior temporal area is part of the visual pathway for object vision (what) and is here involved in the processing of AM tones as visual objects. Such functional reorganization is probably mediated through lateral cortico-cortical connections. These results are additional evidence that the visual cortex of the blind can adapt its function to process auditory stimuli involving visual areas normally dedicated to object vision.

Introduction

How does the human brain adapt to visual deprivation? Blind individuals have proven that the lack of visual experience even early in life opens the way to efficient behavioural changes depending on a more extensive use of the spared modalities such as audition and touch. The use-dependent efficiency turns into structural and functional plastic reorganization of the blinds brain with an implication on visual and other modalities and their dependent areas (Stevens and Weaver, 2009). When visual deprivation occurs in early life as for congenitally blind, the cortical reorganisation is also due to the different early development of the visually deprived brain and its altered interactions with other systems.

The visual cortex of the blind is involved in cross modal plasticity, with more efficient auditory processing and sound localization, reduced thresholds for tactile processing and Braille reading, involvement in higher order language processing, verbal memory, emotion discrimination, attentional processes and even spatial navigation (Sadato et al., 1996, Lessard et al., 1998, Burton et al., 2002, Elbert et al., 2002, Amedi et al., 2003, Gougoux et al., 2004, Voss et al., 2004, Fortin et al., 2008, Stilla et al., 2008, Voss et al., 2008, Klinge et al., 2010)

Behavioural, electrophysiological and brain imaging studies agree on the neuroplastic changes in the brain after sensory deprivation. The redundancy of anatomical connections in the early developmental stages of the brain (Ramachandran and Hubbard, 2001), their maintenance in the absence of pruning and their unmasking after sensory deprivation are suggested as a mechanism of such

plastic changes (Bavelier and Neville, 2002, Neville and Bavelier, 2002, Pascual-Leone et al., 2005). Animal tracing studies have shown the existence of connections between the auditory and visual areas (Ramachandran and Hubbard, 2001, Falchier et al., 2002, Cate et al., 2009). For humans, however, such connections are not definitely established, but they exist by evidence through early multisensory interactions or attentional processes (Afra et al., 2009).

Auditory event-related responses have been used in odd-ball paradigms, to show reorganised auditory ERPs in visual areas of early onset blind individuals (Kujala et al., 1997, Kujala et al., 2000). Another auditory response the ASSR (auditory steady-state response) to amplitude modulated sounds (AM) oscillates clearly at the stimulation rhythm while its spectral content is dominated by important peaks at stimulation frequencies. It is localized in the primary auditory cortex and has been used to track auditory activity in auditory cortices to assess differential ears contributions in a frequency tagging paradigm to investigate hearing loss problems (Fujiki et al., 2002, Kaneko et al., 2003, Lazzouni et al., 2010).

In the present study we make use of the properties of the ASSR to AM tones in a frequency change detection task, to investigate cortical reorganization in the occipital cortex of the blind, tracking the energy of the response to modulation frequencies present in stimulation to the auditory cortices and also to the occipital cortex of early onset blind individuals and compared the ASSR spectral energy and source localization to sighted controls. Blind individuals are expected to show more

involvement of their visual areas in the processing of the ASSR to AM tones in a frequency tagging paradigm.

Material and methods

Participants

Ten congenitally blind individuals took part in this study (three females) all were right handed according to the Edinburgh scale, mean age is 35.1 (SD 12.75). Ten age-matched sighted controls paired by gender and handedness to the blind individuals were included in the study with mean age 32.29 (SD 8.92). All participants were assessed for the presence of hearing problems using audiometric thresholds for both ears. Informed consent was obtained prior to the testing procedures according to the ethics board of Montreal University and the CRIR (Centre de Recherche de l'Institut en Réadaptation).

Stimuli and task

Standard stimuli were amplitude modulated sounds of 2s duration, 1 kHz carrier frequency, 39 Hz (right ear) and 41 Hz (left ear) modulation frequencies, modulation depth 100% (with 5 milliseconds rise and fall). Deviant stimuli were the same as standards except for 150 ms excerpt placed at time 1s with different carrier frequency (950 Hz). Deviants were presented 10% of the time.

Stimuli were presented in three configurations: monaural right, left and dichotic auditory presentation. For all configurations modulation frequencies were always assigned as follows: 39 Hz to the right ear and 41 Hz to the left ear.

The task consisted of pressing a response button with the right hand index finger each time the deviant was detected. The task has been described previously in (Lazzouni et al., 2010).

Data acquisition

Data were recorded using whole head 275 channels MEG system (VSM MedTech, Port Coquitlam, Vancouver, Canada). Participants were comfortably sitting in silent MSR (Magnetically Shielded Room, Mu metal, which attenuates earth magnetic fields). Head position in the MEG helmet was monitored during acquisition using localisation coils to control for head movements and to allow future co-registration with anatomic data (MRI). Thirteen EEG electrodes referenced to the nose were also used in a simultaneous MEG/EEG recording (F3, Fz, F4, C3, Cz, C4, T7, T8, P3, Pz, P4, O1 and O2). Data were low pass filtered at 150 Hz and sampled at 600Hz. VEOG and HEOG electrodes were used to control for vertical and horizontal eye movements. Participants detected a deviant sound appearing randomly 10% out of 300 standards and had to press a response button with the right hand index finger. Sounds were presented to the right or left ear or dichotic. Different presentation blocks were balanced. Pre-processing consisted of applying a third order gradiometer, then correcting for DC offset based on a pre-trigger time and finally

correcting for eye movements using VEOG and HEOG electrodes. Around 200 epochs of 2 seconds length were averaged and band pass filtered (24-48 Hz) to obtain the auditory steady-state response to AM tones. Spectral peaks at modulation frequencies (39 and 41 Hz) were calculated (Fast Fourier Transformation) over sensors covering temporal left and right areas and occipital left and right areas in each condition.

Data analysis

Spectral peaks for the average filtered event-related fields were compared between temporal/occipital areas, monaural/dichotic presentations, left/right hemispheres and between blind/sighted groups using repeated measures ANOVA, with factors Area (Occipital, Temporal), Presentation (Monaural, Dichotic), Hemisphere (Right, Left) and between groups factor Group (Blind, Sighted). Statistical analyses were conducted using SPSS 17.0 software. Behavioural response times were compared between blinds and controls.

Source localisation

The aim of MEG data analysis is to find cortical source activities at the origin of the measured signals outside the head. The problem is known as the inverse problem and is ill conditioned because different configurations of sources can give the same measured signals over the sensors. Different methods exist to solve for the

inverse problem and localise sources of MEG signals among them: the equivalent current dipole (ECD) solution and distributed sources imaging. The former has been widely used, its formulation is simpler and an analytical solution exists (Sarvas 1987). Computations are thus fast and software is available (Besa, VSM Medtech). In a spherical head model, dipole positions, orientation and strength are estimated; a priori information is used, with regard to the number of dipolar sources (those that are more appropriate in the physics sense). Then iterative algorithms are used to change dipole positions around the brain, modeled by a conductor sphere volume, until differences between measured and predicted data are minimized. The ECD method has its limits when the number of sources is not known in advance and when brain processes engaged are less well documented or are reorganized.

An alternative to the ECD solution is distributed source imaging, where electrical brain activity is estimated as a number of fixed locations and orientation on the cortical sheet, with a given source extent (as opposed to the ECD model where dipolar sources have no spatial extent). The number of sources is usually greater than the number of sensors, which requires the use of constraints such as minimal overall current (Minimum Norm, Hamalainen 1984) or greater smoothness (Loreta, Pascual-Marqui 1994) to constrain the solution.

We used the distributed source estimation of multi subject auditory steady-state data to solve for the inverse problem, using SPM8 (Copyright © 1994-2011 [FIL](http://www.fil.ion.ucl.ac.uk), The FIL methods group <spm@fil.ion.ucl.ac.uk>), which performs 3D source

reconstruction and gives appropriate summary statistics at the subject level allowing further inference at the population level. In this case, the aim is to find differences in source activity between early blind and sighted individuals for the processing of the auditory steady-state response. SPM8 for MEG provides a method to solve for the inverse problem using restricted maximum likelihood ReML with multiple constraints, together with a Bayesian approach to estimate maximum a posteriori probability for the source model. Finally the method allows appropriate model selection (Henson et al., 2007, Mattout et al., 2007, Litvak et al., 2011).

Procedure

MEG pre-processed and data were averaged over 2 cycles of the signal filtered for each stimulation frequency respectively for monaural and dichotic presentations to improve signal to noise ratio. When an individual MRI is available (6 early blind and two sighted individuals), segmentation is the first step to 3D source reconstruction. As a result of segmentation, a mesh of the cortical grey matter with around seven thousand vertices is obtained. At each vertex a perpendicular dipole is placed. Anatomical data are then co-registered with MEG sensors using fiducials' positions. The next step is computation of the forward solution for each dipole on the cortical mesh; using Maxwell's equation its effect on the sensors is computed resulting in a gain matrix. The inverse solution is then computed based on an empirical Bayesian approach and ReML. Dipole amplitudes within the mesh are estimated using a number of constraints on the data covariance within a time window

of interest in both source and sensor space computing the optimum covariance components mixture. The ensuing covariance with ReML is used to evaluate conditional or a posteriori estimates of the source model parameters. Estimates of the sources are transformed from a mesh to a 3D image, normalized to a template using parameters derived from the individual MRI. Resulting images are used to create probability maps with mean and variance of Gaussian distribution over subjects estimated from each voxel resulting in threshold maps for a given probability of activation.

Reconstructed activity in 3D voxel space is analyzed using mass univariate analysis in SPM and appropriate summary statistics to make second level inference between experimental groups.

Results

Behavioural results

All participants performed the tasks more than adequately according to correct responses rates. Blind participants mean correct responses (CR) was 94.35 (SD 6.34) and sighted controls mean CR was 94.91 (SD 4.71). Mean reaction time for the blind participants was 451.68ms (SD 63.89) and for sighted group 519.33ms (SD 129.61). No significant differences were found for percent correct responses and reaction times between groups using independent t-test ($p > .10$).

Spectral peaks

Comparison of spectral peaks at the modulation frequencies of the sounds was the first step to assess functional changes in the ASSR between blind and sighted groups. Results of a repeated measures ANOVA show significant differences in spectral peaks measured for temporal and occipital areas (Area effect: $F_{1,14}=55.13$; $p<0.0001$). Temporal spectral peaks were larger than occipital ones (means: temporal 5.33, SE: 0.38; Occipital 3.65, SE: 0.41). A significant difference was found for area by group (Area*Group: $F_{1,14}=7.31$; $p=0.017$) with larger temporal mean peaks for the sighted group 6.13 and SE: 0.53 (blind group temporal mean peaks 4.54 SE:0.53) and occipital mean peaks in the blind group 3.47, SE: 0.58 (sighted group occipital mean peaks 3.84 SE: 0.58) (Figure 1). Significant differences were found between monaural and dichotic presentations (Presentation effect: $F_{1,14}=15.60$; $p=0.001$) with larger peak values for monaural compared to dichotic presentation (means: monaural 4.97, SE 0.44; dichotic 4.01, SE 0.35). Post hoc tests show significant differences in spectral peak responses which are larger in temporal areas in sighted compared to occipital areas in both groups. These results show, in general, larger peak responses in temporal areas of sighted individuals compared to occipital areas in blind and sighted individuals.

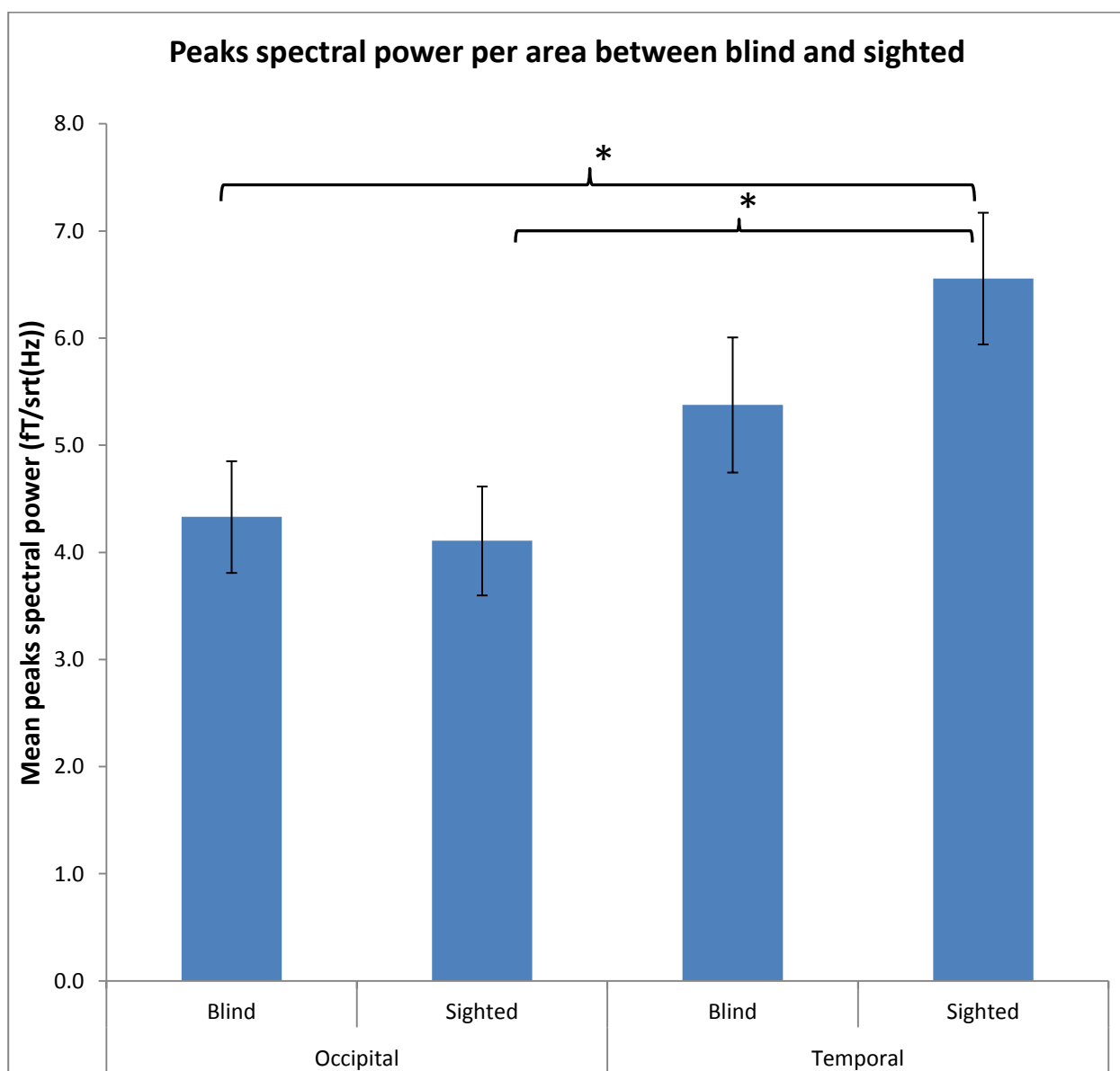


Figure 1: Peaks spectral power per area between blind and sighted. Significant differences are found between blind occipital and sighted temporal peaks. Sighted temporal peaks are also significantly larger than occipital ones ($p < 0.01$).

Source activity after 3D source reconstruction

3D source reconstruction of the ASSR sources resulted in threshold activity images for different experimental conditions and groups. These normalized and smoothed individual image activations were used to perform second level SPM analysis to assess between-groups differences using random effects analysis. The general linear model included variables for dichotic left and right conditions and a group variable to account for between groups effect. Except for two blind individuals and one sighted, who showed occipital activations for the processing of ASSR most other individual activations were seen in temporal areas for all experimental conditions. All results are reported with uncorrected p value of 0.001. MNI (Montreal Neurological Institute) coordinates and T statistics for all significant activations are presented in Table 1, for the two groups and different conditions, with activations representing contrasts between the two groups.

Table 1: Activations found for blind and control groups. MNI coordinates and T statistic are presented for all significant activations.

Condition	Area	x,y,z, mm	T(statistic)	P (uncorr)
<u>Blinds</u>				
Monaural Right	R mid. temporal	56 -28 -10	4.38	<0.0001
	R inf. temporal	62 -24 -18	4.31	<0.0001
	L mid. temporal	-62 -26 -8	4.27	<0.0001
Monaural Left	R mid. temporal	50 -26 -8	3.71	0.001
	R parahippocamp.	38 -16 -26	3.65	0.001
	R fusiform	38 -22 -26	3.61	0.001
Dichotic Right	R sup. temporal	50 -22 -6	3.92	0.001
	R inf. temporal	60 -26 -18	3.83	0.001
	L fusiform	-38 -50 -16	3.66	0.001
	L sup. temporal	-48 -40 14	3.66	0.001
Dichotic Left	R sup. Temporal	54 -22 -6	5.28	<0.0001
	R mid. Temporal	64 -24 -18	4.68	<0.0001
	L inf. temporal	-60 -30 -20	4.06	<0.0001
	L mid. Temporal	-58 -26 -12	3.90	0.001
	R inf. temporal	56 -26 -30	3.98	<0.0001
<u>Controls</u>				
Monaural Right	L mid. temporal	-48 -40 6	6.35	<0.0001
	R mid. temporal	54 -46 8	5.37	<0.0001
	R sup. temporal	44 -46 2	4.62	<0.0001
	R hippocampus	40 -32 -4	4.00	<0.0001
Monaural Left	L mid. temporal	-50 -46 14	5.02	<0.0001
	R sup. temporal	46 -38 10	5.00	<0.001
	R mid. temporal	60 -46 8	4.84	<0.0001
	L sup temporal	-48 -42 12	4.26	<0.0001
	L inf. temporal	-58 -42 -16	3.76	0.001
Dichotic Right	L mid temporal	-60 -56 6	6.33	<0.0001
	R mid. Temporal	48 -48 6	5.77	<0.0001
Dichotic Left	R mid. Temporal	60 -46 8	4.24	<0.0001
	R sup. Temporal	50 -34 10	4.16	<0.0001
	L mid. Temporal	-46 -40 6	3.98	<0.0001
	R inf. temporal	58 -46 -10	3.69	0.001

Blind activations to the processing of ASSR were localized in bilateral superior, middle and inferior temporal areas. The same areas were activated in sighted controls.

By condition, blind activations were localized in bilateral middle temporal and right inferior temporal areas for monaural right condition. Superior and inferior temporal areas were activated in dichotic (right and left) conditions. Activations were found in bilateral middle and inferior temporal areas for dichotic left presentation together with right superior temporal areas (Figures 2 and 3). Other areas involved in a smaller extent, include left and right fusiform and right parahippocampal gyri during left ear sound presentation (monaural and dichotic). Inferior temporal activations in the blind were mostly on the right hemisphere, except for dichotic presentation to right ear stimulation, they were on the left.

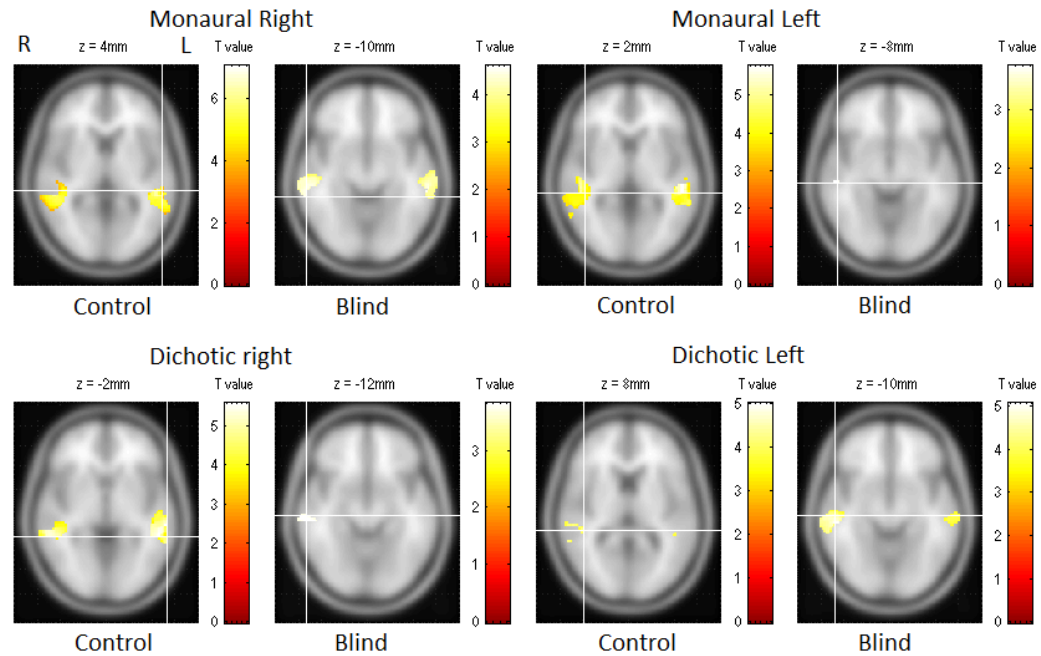


Figure 2: Control and Blind activations for the four experimental conditions represented on a slice image of T1 (MRI contrast) template. These activations include bilateral superior and middle temporal areas (Radiological convention, left hemisphere on the right). The latency is at the maximum of the peak of the ASSR. The scale represents t-values for uncorrected $p=0.001$.

Control subjects activations include bilateral middle and right superior temporal areas to monaural right presentation. Bilateral superior, middle temporal and left inferior areas activations were found to monaural left presentation. Dichotic presentation yielded bilateral middle temporal activations (right ear input) and bilateral middle, right superior and inferior temporal activations (to left ear input). Contrasts between blind and sighted individuals resulted in inferior temporal

activations in the early blinds group. These areas are part of the ventral visual pathway and are involved in object vision.

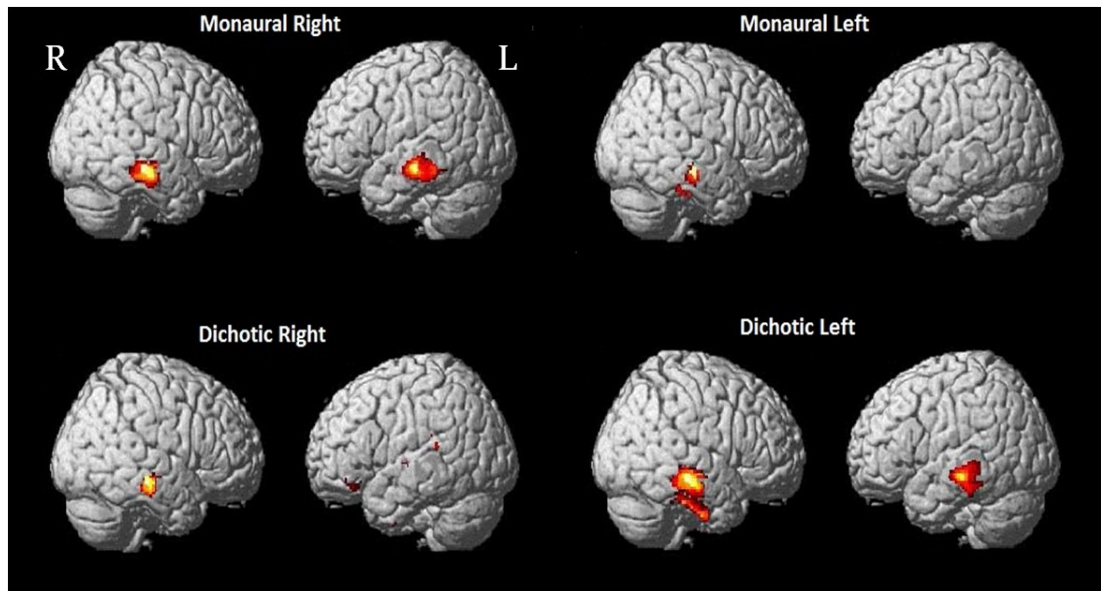


Figure 3: This figure represents contrasts between blind and sighted activations on the cortical surface (Neurological convention, right hemisphere on the right). These activations include middle and inferior temporal areas for most conditions. The latency is at the maximum of the peak of the ASSR.

Individual activations in the two groups were mostly localized in superior, middle and inferior temporal areas. One blind subject showed clear visual cortex activations in most conditions. His results are presented in Figure 4. One sighted individual also showed posterior activations but only for left ear presentation. One thing worth noting is that these two individuals, both blind and sighted, showed the largest spectral peaks in temporal and occipital areas after spectral analysis.

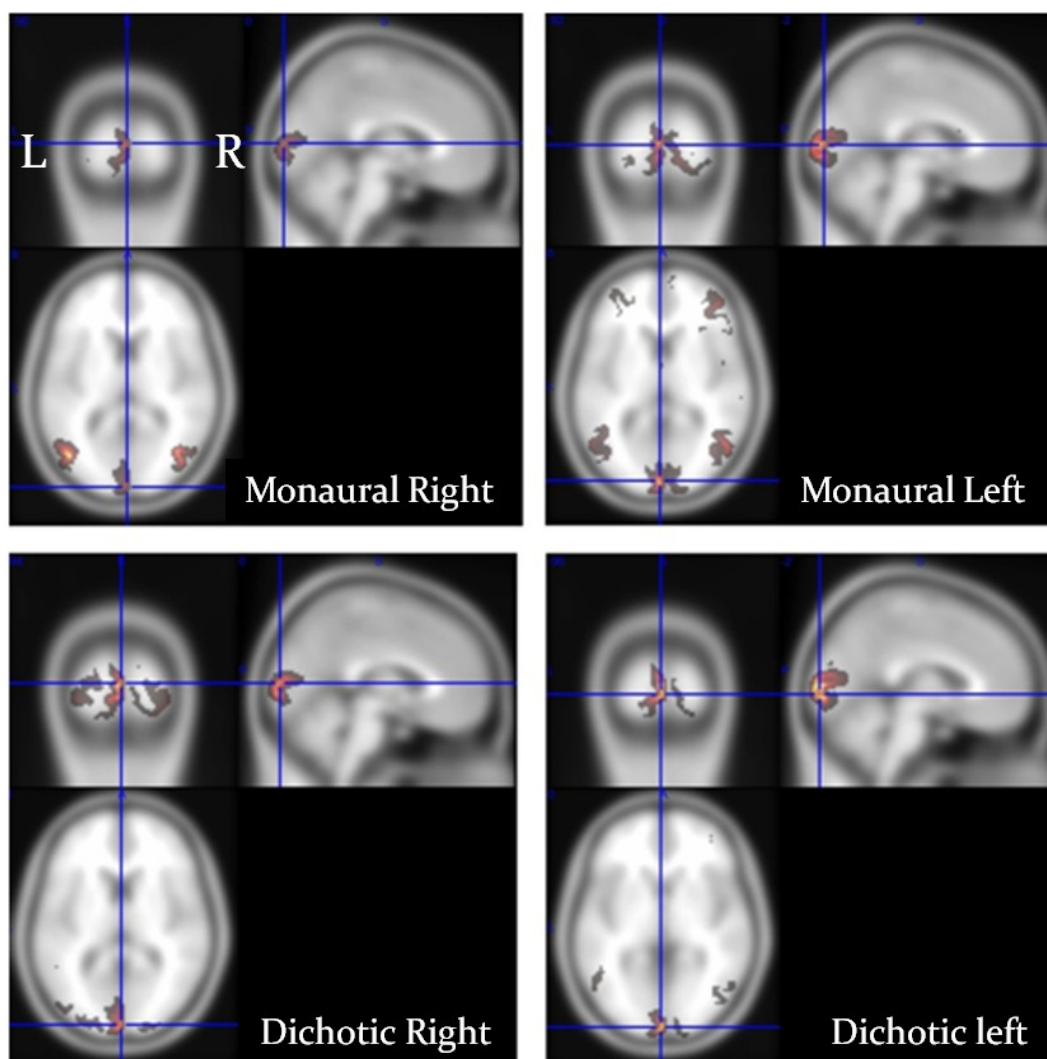


Figure 4: Individual activations for a blind participant showing visual cortex activations in all experimental conditions (Neurological convention, right hemisphere on the right).

Discussion

Plastic changes in the brains of early blind individuals take place to compensate for the loss of vision, inducing functional reorganisation at the cortical level to crossmodal stimulation. The aim of the present study was to assess such functional changes using the modulation frequency of amplitude modulated tones to track neuromagnetic auditory steady-state activity to the occipital cortex of the blind in a change detection task.

Spectral peaks to stimulation frequencies

Significant differences were found in spectral peaks representing the tag of the cortical response to stimulation frequencies, between blind and sighted individuals. Sighted controls showed larger temporal spectral responses over occipital ones and compared to occipital response in the blind group. These differences are mostly seen between temporal and occipital areas. The lack of specific differences in occipital spectral responses between the two groups may be explained by the fact that sighted individuals performed the task wearing blindfolds for approximately forty to fifty minutes, the total duration of the task. Such a short period of visual deprivation can be enough to give rise to rapid reorganisation confirmed by several individual responses in the sighted group and blindfold studies (Boroojerdi et al., 2000, Lewald, 2007). In some blind individuals the processing of the ASSR under fairly easy experimental conditions, is more efficient due to their extensive use of auditory information (use-dependent plasticity), which may induce

less occipital activation given that the task was not too difficult or very demanding at the attentional level. At this point Stevens and his collaborators (2009), showed that in the case of passive listening, early blind individuals don't activate their occipital cortex and even show sub-threshold activations in the auditory cortex, compared to late blind and sighted individuals and less auditory volume activations than the other groups. Larger auditory temporal responses in our blindfolded sighted individuals, are in line with a possible extended activity in the auditory cortex of the blind as shown by the extension in tonotopic maps (Elbert et al., 2002).

Cortical sources of the ASSR

Distributed sources imaging method was used with a non negligible advantage: allowing for group comparisons; it was therefore possible to describe differences in functional reorganisation of the sources of the ASSR to AM tones in early blind and sighted individuals at the group level.

We found activations of bilateral superior and middle temporal areas in almost all conditions for the two groups. Contrasts between the two groups were seen in the extent of activations of superior, middle and inferior temporal areas in early blind individuals. Dipolar sources of the ASSR are usually localized in the medial part of Heschl's gyrus (Fujiki et al., 2002, Ross et al., 2005b, a, Draganova et al., 2008, Lazzouni et al., 2010) and require the assumption important to the dipolar approach; which is that sources do not have spatial extent. The distributed source localisation on the other hand allows many dipolar sources to be estimated on a cortical patch,

where only one equivalent dipole would be used in the ECD approach. Distributed sources approach helped us find more extended temporal activations, beyond Heschl's gyrus and superior temporal areas. This fact is widely known in literature, where reports show extensively that complex sounds like harmonic and frequency modulated tones activate primary and non primary auditory areas (Hall et al., 2002). These areas include Heschl's gyrus and bilateral supratemporal plane and superior temporal sulcus. Sustained bold activity in Heschl's gyrus (primary auditory cortex), medial geniculate body and inferior colliculus was specifically related to the processing of AM compared to pure tones (Steinmann and Gutschalk, 2011). AM tones for modulation frequencies ranging from 4 to 256 Hz were processed by brain structures starting in the right lower brainstem (superior olivary complex), then the right inferior colliculus, after that the left medial geniculate body and finally Heschl's gyrus, the superior temporal gyrus, the superior temporal sulcus, and the inferior parietal lobule (Giraud et al., 2000). MEG is an imaging technique that has a good temporal resolution but deep sources generate a magnetic field that cannot be measured outside the head, a reason for which we could not find such subcortical activations.

Superior temporal activations found in the present study are in agreement with sources of the ASSR to AM tones. Models to explain mechanisms underlying cortical reorganization try to establish the connectivity relating cross modal stimulation to deprived areas. In the case of blindness a model including A1, V1 and MGN (Median Geniculate Nucleus of the thalamus) with reciprocal connections

between all areas was found to better explain V1 activations in non sense word discrimination task (Klinge et al., 2010). The strongest connections explaining V1 activations in the study are those between A1 and V1. The absence of V1 activations in the processing of AM tones in our present study raises the question of the role higher order areas such as the inferior temporal area and how auditory inputs are mediated to this same area of blind individuals after long term deprivation. The reorganization of ASSR in early blind individuals in the inferior temporal areas can be possibly mediated through lateral cortico-connections and other multimodal areas (Distler et al., 1993, Kaas and Hackett, 2000).

In the blind group, activations of inferior temporal areas involved a larger number of voxels in most conditions compared to the sighted group (few voxels in left and dichotic left conditions). In sighted controls a common explanation for the activation of visual areas (inferior temporal) are often related with reminiscent visual information. None of our controls explicitly reported phosphene perception per se during the task but this cannot exclude visual imagery. Activations of inferior temporal areas have been shown to be involved in object vision or in tactile category-related pattern recognition in blind subjects (Pietrini et al., 2004), where these activations included ventral extrastriate visual areas, in the inferior temporal gyrus and more ventral cortical areas in the fusiform gyrus. These areas are also involved in objects' category recognition in sighted individuals (Ishai et al., 1999). Inferior temporal activations reflected on the ASSR response in processing AM tones is suggested to be in line with the reorganization of the cortical response due to long

term visual deprivation in early blind individuals. Extended temporal activations found in blind and sighted individuals may be at the origin of the larger spectral peak values reported in analysing the ASSR in the signal space (recorded over MEG sensors).

One inherent aspect of brain functional reorganization after early sensory deprivation is the variability in individual responses. While some blind participants showed important visual cortex activations to cross-modal stimulation, others showed only activations related to the non deprived modality. This aspect of reorganization processes can be found at different levels of performance, where some early blind individuals have been shown to be highly performing to sound localization while others did not (Gougoux et al., 2005, Voss et al., 2008). Differences have also been found in the patterns of activations between early and late blind individuals (Voss et al., 2004, Voss et al., 2008). Lack of occipital activations can sometimes be stressed by group analyses where normalization and variability can blur relevant activations (Bavelier and Neville, 2002) and where individual differences seem harder to maintain. In parallel, some sighted individuals can show rapid reorganisation in favour of the visual cortex as a consequence of blindfolding during the execution of cross modal tasks as matched controls to blind individuals, which may also reduce group differences. When sample size is small it is difficult to split blind and sighted individuals into groups gathering individuals who show more reorganization and those who don't to stress out the specific differences.

Conclusion

We were able to show that intra and inter modal functional reorganisation is possible in early blind subjects for the processing of AM tones. Spectral peaks of the response are different between the two groups, early blind and sighted, but the differences were not specific to the visual cortex. On one hand sighted individuals showed rapid reorganisation under blindfold conditions with larger peaks. On the other hand, early blind individuals are more efficient in processing the auditory information under relatively easy experimental conditions and thus activate less their visual cortex. Early blind individuals still involve inferior temporal areas in the processing of AM tones which are part of the ventral visual pathway for object vision and show more extended auditory activity in superior and middle temporal cortices through lateral temporal connections.

References

Afra P, Funke M, Matsuo F (Acquired auditory-visual synesthesia: A window to early cross-modal sensory interactions. *Psychology Research and Behavior Management* 2:31-37.2009).

Amedi A, Raz N, Pianka P, Malach R, Zohary E (Early 'visual' cortex activation correlates with superior verbal memory performance in the blind. *Nat Neurosci* 6:758-766.2003).

Bavelier D, Neville HJ (Cross-modal plasticity: where and how? *Nat Rev Neurosci* 3:443-452.2002).

Boroojerdi B, Bushara KO, Corwell B, Immisch I, Battaglia F, Muellbacher W, Cohen LG (Enhanced excitability of the human visual cortex induced by short-term light deprivation. *Cereb Cortex* 10:529-534.2000).

Burton H, Snyder AZ, Conturo TE, Akbudak E, Ollinger JM, Raichle ME (Adaptive changes in early and late blind: a fMRI study of Braille reading. *J Neurophysiol* 87:589-607.2002).

Cate AD, Herron TJ, Yund EW, Stecker GC, Rinne T, Kang X, Petkov CI, Disbrow EA, Woods DL (Auditory attention activates peripheral visual cortex. *PLoS One* 4:e4645.2009).

Distler C, Boussaoud D, Desimone R, Ungerleider LG (Cortical connections of inferior temporal area TEO in macaque monkeys. *J Comp Neurol* 334:125-150.1993).

Draganova R, Ross B, Wollbrink A, Pantev C (Cortical steady-state responses to central and peripheral auditory beats. *Cereb Cortex* 18:1193-1200.2008).

Elbert T, Sterr A, Rockstroh B, Pantev C, Muller MM, Taub E (Expansion of the tonotopic area in the auditory cortex of the blind. *J Neurosci* 22:9941-9944.2002).

Falchier A, Clavagnier S, Barone P, Kennedy H (Anatomical evidence of multimodal integration in primate striate cortex. *J Neurosci* 22:5749-5759.2002).

Fortin M, Voss P, Lord C, Lassonde M, Pruessner J, Saint-Amour D, Rainville C, Lepore F (Wayfinding in the blind: larger hippocampal volume and supranormal spatial navigation. *Brain* 131:2995-3005.2008).

Fujiki N, Jousmaki V, Hari R (Neuromagnetic responses to frequency-tagged sounds: a new method to follow inputs from each ear to the human auditory cortex during binaural hearing. *J Neurosci* 22:RC205.2002).

Giraud AL, Lorenzi C, Ashburner J, Wable J, Johnsrude I, Frackowiak R, Kleinschmidt A (Representation of the temporal envelope of sounds in the human brain. *J Neurophysiol* 84:1588-1598.2000).

Gougoux F, Lepore F, Lassonde M, Voss P, Zatorre RJ, Belin P (Neuropsychology: pitch discrimination in the early blind. *Nature* 430:309.2004).

Gougoux F, Zatorre RJ, Lassonde M, Voss P, Lepore F (A functional neuroimaging study of sound localization: visual cortex activity predicts performance in early-blind individuals. *PLoS Biol* 3:e27.2005).

Hall DA, Johnsrude IS, Haggard MP, Palmer AR, Akeroyd MA, Summerfield AQ (Spectral and temporal processing in human auditory cortex. *Cereb Cortex* 12:140-149.2002).

Hamilton RH, Pascual-Leone A, Schlaug G (Absolute pitch in blind musicians. *Neuroreport* 15:803-806.2004).

Henson RN, Mattout J, Singh KD, Barnes GR, Hillebrand A, Friston K (Population-level inferences for distributed MEG source localization under multiple constraints: application to face-evoked fields. *Neuroimage* 38:422-438.2007).

Ishai A, Ungerleider LG, Martin A, Schouten JL, Haxby JV (Distributed representation of objects in the human ventral visual pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A* 96:9379-9384.1999).

Kaas JH, Hackett TA (Subdivisions of auditory cortex and processing streams in primates. *Proc Natl Acad Sci U S A* 97:11793-11799.2000).

Kaneko K, Fujiki N, Hari R (Binaural interaction in the human auditory cortex revealed by neuromagnetic frequency tagging: no effect of stimulus intensity. *Hear Res* 183:1-6.2003).

Klinge C, Eippert F, Roder B, Buchel C (Corticocortical connections mediate primary visual cortex responses to auditory stimulation in the blind. *J Neurosci* 30:12798-12805.2010).

Kujala T, Alho K, Huotilainen M, Ilmoniemi RJ, Lehtokoski A, Leinonen A, Rinne T, Salonen O, Sinkkonen J, Standertskjold-Nordenstam CG, Naatanen R

(Electrophysiological evidence for cross-modal plasticity in humans with early- and late-onset blindness. *Psychophysiology* 34:213-216.1997).

Kujala T, Alho K, Naatanen R (Cross-modal reorganization of human cortical functions. *Trends Neurosci* 23:115-120.2000).

Lazzouni L, Ross B, Voss P, Lepore F (Neuromagnetic auditory steady-state responses to amplitude modulated sounds following dichotic or monaural presentation. *Clin Neurophysiol* 121:200-207.2010).

Lessard N, Pare M, Lepore F, Lassonde M (Early-blind human subjects localize sound sources better than sighted subjects. *Nature* 395:278-280.1998).

Lewald J (More accurate sound localization induced by short-term light deprivation. *Neuropsychologia* 45:1215-1222.2007).

Litvak V, Mattout J, Kiebel S, Phillips C, Henson R, Kilner J, Barnes G, Oostenveld R, Daunizeau J, Flandin G, Penny W, Friston K (EEG and MEG data analysis in SPM8. *Comput Intell Neurosci* 2011:852961.2011).

Mattout J, Henson RN, Friston KJ (Canonical source reconstruction for MEG. *Comput Intell Neurosci* 67613.2007).

Neville H, Bavelier D (Human brain plasticity: evidence from sensory deprivation and altered language experience. *Prog Brain Res* 138:177-188.2002).

Pascual-Leone A, Amedi A, Fregni F, Merabet LB (The plastic human brain cortex. *Annu Rev Neurosci* 28:377-401.2005).

Pietrini P, Furey ML, Ricciardi E, Gobbini MI, Wu WH, Cohen L, Guazzelli M, Haxby JV (Beyond sensory images: Object-based representation in the human ventral pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101:5658-5663.2004).

Ramachandran VS, Hubbard EM (Psychophysical investigations into the neural basis of synaesthesia. *Proc Biol Sci* 268:979-983.2001).

Ross B, Herdman AT, Pantev C (Right hemispheric laterality of human 40 Hz auditory steady-state responses. *Cereb Cortex* 15:2029-2039.2005a).

Ross B, Herdman AT, Pantev C (Stimulus induced desynchronization of human auditory 40-Hz steady-state responses. *J Neurophysiol* 94:4082-4093.2005b).

Sadato N, Pascual-Leone A, Grafman J, Ibanez V, Deiber MP, Dold G, Hallett M (Activation of the primary visual cortex by Braille reading in blind subjects. *Nature* 380:526-528.1996).

Steinmann I, Gutschalk A (Potential fMRI correlates of 40-Hz phase locking in primary auditory cortex, thalamus and midbrain. *Neuroimage* 54:495-504.2011).

Stevens AA, Weaver KE (Functional characteristics of auditory cortex in the blind. *Behav Brain Res* 196:134-138.2009).

Stilla R, Hanna R, Hu X, Mariola E, Deshpande G, Sathian K (Neural processing underlying tactile microspatial discrimination in the blind: a functional magnetic resonance imaging study. *J Vis* 8:13 11-19.2008).

Uhl F, Franzen P, Lindinger G, Lang W, Deecke L (On the functionality of the visually deprived occipital cortex in early blind persons. *Neurosci Lett* 124:256-259.1991).

Voss P, Gougoux F, Zatorre RJ, Lassonde M, Lepore F (Differential occipital responses in early- and late-blind individuals during a sound-source discrimination task. *Neuroimage* 40:746-758.2008).

Voss P, Lassonde M, Gougoux F, Fortin M, Guillemot JP, Lepore F (Early- and late-onset blind individuals show supra-normal auditory abilities in far-space. *Curr Biol* 14:1734-1738.2004).

Discussion générale

Les résultats du travail présenté dans cette thèse ont pu confirmer la pertinence du paradigme «frequency tagging» et l'utilisation de la réponse ASSR pour mettre en évidence une réorganisation du traitement des sons modulés en amplitude (MA) dans les conditions de privation sensorielle visuelle de longue et de courte durée, en faveur des régions visuelles. Dans ce type de paradigmes, l'étiquette des fréquences de stimulations peut être suivie jusqu'au cortex auditif pour se retrouver dans la représentation spectrale de la réponse, sous la forme d'un pic d'amplitude spectrale aux fréquences de stimulation. La réponse ASSR montre une amplitude maximale dans la bande du 40 Hz et représente un mode de résonance des circuits neuronaux (Hari et al., 1989, Reyes et al., 2004). Ses sources sont localisées dans les régions auditives primaires (Galambos et al., 1981, Hari et al., 1989, Giraud et al., 2000, Ross et al., 2000, Fujiki et al., 2002, Kaneko et al., 2003, Ross et al., 2005a, Lazzouni et al., 2010). Tous ces éléments en font un outil intéressant pour suivre la réorganisation fonctionnelle après une privation visuelle, en essayant de tracer l'activité de la réponse ASSR à travers sa représentation spectrale, dans les régions visuelles du cerveau privé de ses entrées visuelles chez des non voyants et des voyants avec les yeux bandés.

Les sources de la réponse auditive oscillatoire sont localisées à partir d'un signal filtré (à la fréquence d'intérêt) moyenné sur deux périodes (cycles) en

commençant par le début d'une époque, ce qui a l'avantage d'augmenter significativement le ratio signal sur bruit et d'obtenir des localisations spécifiques à une fréquence de stimulation donnée. Dans ce cas, chez les non voyants l'activité d'une source corticale localisée dans une région visuelle sur ce signal est une réponse à la fréquence de l'onde moyennée et aussi celle de la stimulation (Plourde et al., 2008).

Modulation de la réponse ASSR aux sons AM en présentation dichotique.

Dans cette expérience, nous avons montré qu'une modulation de la réponse ASSR est possible en écoute dichotique lors de la détection d'un changement dans la fréquence porteuse de la modulation. L'idée d'introduire cet aspect de détection et donc une composante de complexité modérée à la tâche vient du fait qu'une écoute passive ne permet pas de mettre en évidence des activations visuelles chez les non voyants ou chez les voyants avec les yeux bandés. L'objectif étant de se concentrer sur le type de stimulation et sur le paradigme utilisé pour montrer qu'il est assez robuste pour induire des activations visuelles en lien direct avec la stimulation, sans l'intervention d'une composante attentionnelle importante avec ses corrélats neuronaux.

L'hypothèse selon laquelle, la réponse auditive est modulée par la tâche de détection de changement dans la stimulation a été vérifiée. En écoute dichotique,

l'enveloppe amplitude de la réponse ASSR est augmentée, à l'apparition du changement de fréquence. L'augmentation est plus importante dans la réponse de l'hémisphère droit par rapport à celle de l'hémisphère gauche. Le traitement du son déviant portant sur la variation du contenu spectral plutôt que sur la variation temporelle de son enveloppe, l'importance de la réponse droite semble en accord avec la littérature (Zatorre and Belin, 2001). L'hémisphère droit montre aussi une meilleure performance pour suivre les changements de phase de la fréquence porteuse, quand la modulation reste constante surtout sur des fenêtres d'analyse allant jusqu'à 240 ms (Patel and Balaban, 2004). De même, il y a une distinction lorsque le changement porte sur la fréquence de modulation qui est une caractéristique qui détermine la réponse ASSR, cette dernière est aussi modulée par l'attention mais dans ce cas la modulation est plus prononcée dans l'hémisphère gauche (Ross et al., 2004, Saupe et al., 2009) car il s'agit du traitement des variations temporelles des sons.

Le désaccord apparent entre l'absence de modulation de la réponse spectrale dans le domaine du signal, sa présence dans le domaine des sources sur la réponse dichotique, peut s'expliquer dans ce qui suit. La réponse spectrale dans le premier cas est mesurée sur un ensemble de canaux MEG couvrant les régions auditives. Cette mesure peut d'une part être influencée par la différence entre le nombre d'essais utilisés dans le calcul des champs évoqués moyens (ratio signal sur bruit faible). D'autre part l'information est distribuée sur plusieurs canaux ce qui augmente la variabilité dans le signal. Dans l'espace des sources la réponse est calculée sur

l'activité dipolaire localisée par un seul dipôle équivalent, avec un signal ayant un meilleur ratio signal sur bruit. Les sources en questions ont un moment dipolaire plus important, il est alors moins influencé par le bruit physiologique présent dans les données qui servent à reconstituer l'activité source.

D'un autre côté la modulation pourrait être liée à l'état de vigilance général augmenté par le fait d'avoir une tâche à exécuter (Voisin et al., 2006). Cependant il est difficile de l'évaluer surtout si les participants ne rapportent pas de tels changements entre les deux conditions expérimentales. Les réponses obtenues sont bien spécifiques à la détection du changement dans la stimulation car la modulation n'apparaît pas dans la condition monaurale (mêmes instructions et donc probablement même état de vigilance) mais la co-occurrence d'effets non spécifiques dus à l'éveil ne peuvent pas être complètement écartés (Picton and Hillyard, 1974).

La réponse ASSR telle qu'investiguée avec les différentes présentations monaurale et dichotique a montré les mêmes schémas de latéralité connus dans la littérature (Fujiki et al., 2002, Kaneko et al., 2003, Ross et al., 2004, Ross et al., 2005a, Wienbruch et al., 2006, Muller et al., 2009, Saupe et al., 2009, Steinmann and Gutschalk, 2011), à savoir que la réponse hémisphérique contralatérale à l'oreille de stimulation est plus importante que la réponse ipsilatérale. Les réponses monaurales sont plus importantes et la réponse dichotique est atténuée pour les entrées auditives ipsilatérales dans chaque hémisphère.

L'activité corticale pour le traitement de la modulation des sons, modélisée par des dipôles équivalents, a été localisée de manière bilatérale dans les régions

temporales primaires dans la partie médiane du gyrus de Heschl dans chaque hémisphère. Les positions des dipôles pour l'écoute active et passive ne changent pas. Les positions cartésiennes moyennes selon les axes x, y et z des dipôles sont celles qu'on retrouve dans la littérature (Pantev et al., 1998).

L'analyse de sources potentielles dans les régions visuelles de voyants sains réalisant la tâche de détection avec les yeux ouverts, n'a montré aucun lien entre l'activité de ces sources occipitales et la fréquence de modulation présente dans la stimulation.

Apport de la réponse ASSR pour la réorganisation fonctionnelle

Comme présenté dans l'introduction, le type de la réponse ASSR dépend du type de stimulation utilisée, cette différenciation a permis en outre de mettre en évidence les générateurs corticaux et sous-corticaux de ce type de réponses. Pour ce faire, l'utilisation d'une répétition rapide de sons discrets, évoquant des réponses transitoires a permis de confirmer la théorie de superposition linéaire suivant un alignement des pics de la réponse transitoire à un stimulus (Galambos et al., 1981, Stapells et al., 1984) et de montrer ainsi que la réponse oscillatoire est possiblement la superposition des réponses transitoires à latence moyenne représentés l'onde P_b (Bohorquez and Ozdamar, 2008). Plourde et ses collaborateurs (2008) montrent aussi que sous anesthésie (au propofol), la réponse ASSR est autant réduite en puissance au niveau du tronc cérébral qu'au niveau cortical contrairement à la condition de contrôle sans anesthésie et après le réveil. Comme l'atténuation est équivalente dans les deux sites, des générateurs multiples sont suggérés pour la réponse ASSR et sont

corticaux et sous corticaux, faisant intervenir le thalamus et son noyau géniculé médian ainsi que le cortex auditif primaire. Pour la comparaison, les réponses transitoire (N1) et soutenue, elles n'ont pu être enregistrées pendant l'anesthésie et ont été complètement atténuées. Les deux générateurs de la réponse ASSR, à savoir le noyau géniculé médian et le cortex auditif primaire sont intéressants car ils font partie d'un modèle de connectivité effective proposé par (Klinge et al., 2010) montrant les voies potentielles par lesquelles l'information auditive peut être transmise au cortex visuel des personnes non-voyantes dans une tâche de discrimination auditive (Klinge et al., 2010). Dans ce cas, plusieurs modèles de connectivité ont été testés avec la méthode DCM (Dynamic Causal Modeling) en IRMf, méthode qui peut mettre en évidence les réseaux neuronaux impliqués dans un processus donné. Les résultats montrent que le modèle contenant des connections dans les deux sens reliant les régions : A1, V1 et MGN entre elles; était le plus performant. C'est également celui qui montre l'efficacité de connections cortico-corticales claires entre A1 et V1 pour la tâche de discrimination. Les autres modèles comparés comportaient moins de connections réciproques et ne semblaient pas adéquats pour expliquer les données d'activation. Ce modèle (A1, MGN, V1) sera discuté dans la suite avec les non voyants et les voyants avec les yeux bandés.

Le choix d'étudier la réponse oscillatoire est dû au fait qu'elle présente une caractéristique intéressante en ce qui concerne les interactions corticales mises en place quand la présentation des sons est dichotique. En effet, les entrées auditives de chaque oreille entraînent des décharges de neurones qui préservent l'information de

phase dans les sons de stimulation, convergent dans des neurones qui reçoivent les stimulations binaurales au niveau de l'olive supérieure (tronc cérébral), le long de la voie auditive ascendante. Le corrélat neurophysiologique résultant de ces interactions est généré dans le tronc cérébral pour être perçu au niveau cortical (Draganova et al., 2008, Pratt et al., 2009) ; il se décrit comme le phénomène de perception d'un battement dont la fréquence d'oscillation est la différence des fréquences de stimulation présentées (Fujiki et al., 2002, Kaneko et al., 2003, Draganova et al., 2008, Pratt et al., 2009, Lazzouni et al., 2010). L'étude de la réponse oscillatoire en écoute dichotique combinée à la privation visuelle de courte ou de longue durée, a pu apporter une évidence supplémentaire sur les interactions entre les régions auditives et régions du traitement visuel au niveau central pour le battement binaural.

Privation visuelle transitoire que se passe-t-il au bout de six heures?

Après avoir montré que la réponse ASSR mesurée en MEG, est modulée par la détection de changement dans la stimulation en écoute dichotique, nous avons utilisé le même paradigme chez des sujets sains auxquels ont a bandé les yeux, pendant six heures et dont la réponse électromagnétique a été enregistrée toutes les deux heures après le début de la privation en MEG pour investiguer la réorganisation fonctionnelle de la réponse ASSR.

La première hypothèse testée : est la possibilité de modulation de la réponse auditive oscillatoire à la fin de la période de privation par rapport au début de celle-ci. Dans ce cas nous avons trouvé une modulation significative de l'énergie de la

réponse ASSR entre le début et la fin de la période totale de privation. Cette modulation concerne surtout l'activité des régions temporelles auditives, dont l'énergie aux fréquences de stimulation est plus importante en fin de privation et par rapport à l'activité occipitale. Ces résultats semblent aller dans le sens d'une modulation de l'activité dans la modalité intacte, qui est une des premières étapes de la réorganisation corticale (Bavelier and Neville, 2002, Elbert et al., 2002, Stevens and Weaver, 2009).

Les sources d'activité à l'origine du signal MEG ont été localisées dans les régions auditives primaires et dans la région visuelle occipitale. La position des sources occipitales a montré un déplacement dans la direction antéropostérieure à la fin de la période de privation visuelle, probablement dans la région visuelle primaire. L'activité source pour le traitement des paramètres de stimulation couvrant plusieurs quadrant différents du cortex visuel strié et extra strié a été localisée en MEG dans la région visuelle primaire en plus des régions occipito-temporale et occipito-pariétale. Les coordonnées cartésiennes des sources d'une telle activité, dans le cortex strié pour une stimulation du champs central sont exprimées en coordonnées cartésiennes x, y et z avec des valeurs respectives de -6.4, 0.4 et 3.9 (Aine et al., 1995); dans les conditions d'une privation visuelle transitoire de six heures et dans une tâche de détection d'un changement dans la fréquence de la porteuse des sons MA, les coordonnées cartésiennes moyennes des sources visuelles trouvées dans notre étude sont proches des valeurs précédentes et donc pour x, y et z respectivement sont -6.89, 0.05 et 3.02 (les unités étant en cm).

En écoute dichotique, la première expérience avec les yeux ouverts, montre une modulation de la réponse surtout dans l'hémisphère droit à la détection du changement dans la stimulation. À la fin de la période de privation visuelle, la réponse ASSR montre également une modulation en écoute dichotique. Cette modulation prend la forme d'une prise en charge du traitement de la modulation d'amplitude par la région visuelle et ce en adoptant le schéma de la réponse dichotique aux sons MA qui est caractérisé par la présence des deux étiquettes spectrales relatives aux fréquences de stimulation dans la réponse de la région visuelle. Cet effet est présent chez la moitié des participants, ce qui montre comme c'est souvent le cas, le poids de la variabilité inter individuelle dans ce type d'adaptation à la privation sensorielle (Gougoux et al., 2004, Merabet et al., 2004, Afra et al., 2009). Les mécanismes d'une telle adaptation à la privation visuelle transitoire semblent faire passer l'information auditives entre le cortex auditif et le cortex visuel par des connections cortico-corticales, d'autant plus que la modulation prend du temps à se mettre en place à la fin de la période de privation. Nos résultats semblent ici être en accord avec le modèle proposé par Klinge pour expliquer comment l'information auditive est envoyée au cortex visuel après une privation sensorielle. Un passage de l'information auditive par une voie thalamo-corticale n'est toutefois pas à exclure, mais sa mise en évidence ici est difficile car une technique comme le MEG ne permet pas forcément de mesurer l'activité de sources profondes telle que l'activité thalamique.

Réorganisation de la réponse ASSR chez le non voyant

Dans cette expérience l'objectif est de montrer que la réponse ASSR aux sons AM est traitée par les régions visuelles -dédiées normalement au traitement visuel en présence de vision-, en plus des régions temporelles auditives, une réorganisation qui résulte de la plasticité du système visuel et de son adaptation après une privation visuelle de longue durée.

La première hypothèse, à savoir la présence de différences dans l'énergie de la réponse ASSR aux fréquences de stimulation, entre les deux groupes de non voyants et de voyants a été confirmée. Les voyants montrent des réponses auditives plus importantes. Les deux groupes montrent en effet des réponses temporelles auditives plus importantes que les réponses visuelles. Encore une fois la privation visuelle précoce de longue durée induit une réorganisation dans les régions auditives des non voyants mais aussi des voyants contrôles après une privation visuelle de courte durée (40 minutes en moyenne pour réaliser la tâche). L'absence de différences significatives entre les deux groupes pour la réponse spectrale des régions visuelles peut s'expliquer par l'efficacité avec laquelle des non voyants peuvent traiter les informations auditives. D'un autre côté les voyants contrôles s'adaptent à la réalisation de la tâche dans le noir ce qui équivaut à une privation visuelle transitoire de courte durée et qui comme le montre l'étude avec les yeux bandés peut induire des valeurs plus importantes de l'énergie spectrale de la réponse ASSR dans les régions visuelles. Les valeurs moyennes des pics d'énergie spectrale dans les

régions occipitales des voyants contrôles sont proches de celles qui ont été obtenues en début de privation sensorielle dans la deuxième étude.

La deuxième hypothèse qui concerne l'implication des régions visuelles dans le traitement des son MA est également vérifiée. Mais contrairement à ce à quoi on s'attendait, les activations chez les non voyants pour ce type de traitement, ne sont pas localisées dans les régions visuelles primaires mais dans les régions temporales inférieures qui elles font partie de la voie visuelle ventrale pour la reconnaissance des objets visuels. Néanmoins des activations individuelles montrent l'activation du cortex strié, aussi bien chez les non voyants que chez certains sujets voyants contrôles. Alors que chez les voyants contrôles ayant eu accès à la vision, l'activation des régions visuelles peut être liée à l'imagerie mentale ou à certaines hallucination visuelles (Merabet et al., 2004, Afra et al., 2009), chez les non voyants congénitaux qui n'ont jamais eu accès à l'expérience visuelle, l'activation des régions temporales inférieures ne peut être la conséquence d'une quelconque réminiscence d'information visuelles déjà perçues. La table 2 dans l'annexe III montre un récapitulatif des résultats comportementaux pour les trois études.

Des changements à l'échelle locale

L'augmentation des réponses auditives est plus en accord avec une réorganisation intra modale de la réponse ASSR chez les non voyants et les voyants avec les yeux bandés. Des valeurs de pics d'amplitude spectrale plus élevées, dans les régions temporales auditives des non voyants et des voyants avec les yeux

bandés, montrent que la privation qu'elle soit de longue ou de courte durée induit des changements dans l'activité cérébrale en lien avec la modalité intacte. Dans le cas des non-voyants, elle peut s'expliquer par une plus grande dépendance à la modalité auditive dans la vie de tous les jours. Dans le même sens que ces résultats, des latences plus courtes de la déflexion négative N1 en ERP ont été trouvées (Roder et al., 1999), en lien avec une détection plus rapide des sons déviants chez les non voyants par rapport aux voyants. Pour (Elbert 2002) c'est une indication en plus en direction d'une réorganisation de la réponse auditive chez les non-voyants pour asseoir une base à leurs capacités auditives supérieures

En imagerie par résonance magnétique fonctionnelle, des changements dans la fonction du cortex auditif ont été mis en évidence chez des non voyants précoces qui ont contrasté avec les non voyants tardif et les contrôles voyants, pour le traitement des sons purs et modulés en fréquence dans un contexte passif. Dans ce cas, les cartes tonotopiques sont maintenues autant pour les hautes que pour les basses fréquences. Elles sont aussi maintenues pour tous les groupes avec leurs corrélats neuronaux dans les régions temporales supérieures et médianes. La seule différence réside dans le fait que le maintien de la tonotopie chez les non voyants se fait à des seuils de non significativité, en plus d'un volume d'activation réduit par rapport aux deux autres groupes. Les volumes d'activations chez les non voyants sont réduits pour tous les sons par rapport au silence ce qui pourrait constituer une indication d'un traitement plus efficace des sons aux premiers stades hiérarchiques des processus auditifs (Stevens and Weaver, 2009). Ceci montre bien que la privation

visuelle induit des changements plastiques dans les régions de la modalité auditive qui peuvent expliquer les avantages comportementaux décrits chez les non voyants.

Rôle de l'attention

Un autre élément à prendre en compte dans la réorganisation fonctionnelle cérébrale suivant la privation visuelle est l'élément attentionnel, car très souvent les tâches inter modales qui évoquent des activations dans le cortex visuel des non-voyants sont celles qui demandent une implication importante de la part de l'individu, contrairement aux tâches passives et les traitements sensori-moteurs primaires (Gizewski et al., 2004, Stevens and Weaver, 2009). Pour le montrer, Stevens et ses collaborateurs, ont étudié l'activité préparatoire à une tâche de discrimination auditive (essais annonçant une discrimination) chez les non voyants. L'activité préparatoire a été localisée dans la région occipitale médiane des non voyants précoces, ce qui n'était pas le cas des essais où aucune action n'était demandée. L'amplitude de l'activité dans la région de la scissure calcarine antérieure corrélait avec la performance dans la tâche de discrimination auditive chez les non voyants. Le même schéma d'activation est observé dans l'association conditionnelle dans une tâche visuelle chez des sujets voyants. Les mécanismes d'attention visuelle semblent donc toujours présents et permettent de moduler l'activité du cortex visuel des non voyants (Stevens et al 2007). Une telle modulation top-down de l'activité du cortex visuel chez les non-voyants peut être véhiculée par les circuits fronto-pariétaux qui gardent leur connectivité avec le cortex occipital réorganisé et de cette

manière influencent le traitement de stimuli non visuels chez eux (Stevens et al., 2007, Cate et al., 2009, Stevens and Weaver, 2009).

Malgré la pertinence de cet aspect, nous avons choisi de ne pas nous y intéresser dans nos deux études sur la privation visuelle de courte et de longue durée. La tâche de détection de changement dans la fréquence porteuse de stimulation était juste là pour nous assurer que nos participants resteraient plus vigilants pendant les enregistrements. La réorganisation après une privation visuelle peut se mettre en place par d'autres mécanismes indépendants de l'attention. En effet, même en contexte passif, une négativité occipitale a été trouvée chez des non voyants comparés à des voyants contrôles à la lecture en Braille et lors d'une tâche de contrôle tactile, (Uhl et al., 1991). La réponse MMN au changement de la position d'un son a montré une augmentation chez les non voyants (Kujala et al., 1995, Kujala et al., 2000).

Rôle des connections

Une question d'importance dans le cadre de la privation sensorielle visuelle est de savoir quelles sont les régions qui montrent une réorganisation de leur fonction. Celles-ci pourront ainsi être testées pour savoir comment leurs propriétés intrinsèques s'adaptent à la nouvelle expérience sensorielle et comment des changements dans leur environnement peuvent influencer cette adaptation. Une fois ces régions identifiées il reste à savoir par quelles voies les stimulations des modalités intactes sont elles véhiculées vers ces régions visuelles réorganisées.

Une partie de la réponse se trouve dans une meilleure connaissance de la connectivité dans les réseaux neuronaux impliquant les régions désafférentées et les régions dépendant des autres modalités. Ensuite il reste à comprendre comment cette connectivité est révélée ou modifiée par les conditions de privation sensorielle.

Les mécanismes proposés pour expliquer l'interdépendance des altérations entre structure et fonction qui font suite à la privation sensorielle sont d'une part la présence de connections anatomiques entre le système visuel et les systèmes auditif et tactile, présentes chez le voyant mais qui sont démasquées (Bavelier and Neville, 2002, Pascual-Leone et al., 2005, Klinge et al., 2010, Wong and Bhattacharjee, 2011) chez le non-voyant après la perte sensorielle. Ce démasquage peut donner lieu à des changements rapides dans le cas où la perte sensorielle a lieu après la période critique, ou à l'âge adulte. Des connections existent en effet entre les régions occipitales et auditives supérieures chez le primate (Kennedy et al., 1989, Falchier et al., 2002). Chez le singe, l'utilisation de traceurs a montré l'existence connections directes entre le cortex auditif primaire, les régions associatives auditives, la région temporale poly sensorielle supérieure (STP) et la région du cortex visuel primaire dédiée à la vision périphérique (Falchier et al., 2002) ou entre régions auditives et visuelles primaires. D'autres études chez les chats, opossums ou souris (non-primates) notamment a montré chez des animaux après une énucléation néonatale, la présence de connections anatomiques entre les régions primaires et associatives auditives et la région visuelle primaire (Innocenti et al., 1988, Izraeli et al., 2002, Karlen et al., 2006).

La présence de telles connections avérées chez l'animal surtout chez des non primates peuvent être difficilement transférables chez l'humain mais la mise en évidence d'influences de stimulation audiovisuelles sur les régions sensorielles primaires visuelles et auditives dans les conditions d'intégration d'informations multi-sensorielles, ouvre la voie à la confirmation de cette hypothèse (Calvert, 2001, Calvert et al., 2001, Watkins et al., 2006, Watkins et al., 2007, Driver and Noesselt, 2008, Eckert et al., 2008, Cate et al., 2009, Cappe et al., 2010, Kayser et al., 2010, Noesselt et al., 2010). Ces interactions multi-sensorielles sont aussi modifiées chez le non-voyant en absence de vision (Collignon et al., 2009). En effet une réorganisation des régions corticales et sous corticales connues pour leur implication dans les interactions multi sensorielles a été observée après privation visuelle aussi bien chez les humains que chez les animaux (Hotting and Roder, 2009). Les entrées auditives à A1 à travers les projections thalamiques de bas niveau, peuvent par exemple s'étendre à l'intégration audio-visuelle et influencer la perception subjective d'un deuxième flash si la présentation coïncide avec la présentation de deux sons (Watkins et al., 2007). On voit bien qu'un modèle de connectivité est important mais quelles régions inclure dans un tel modèle et comment les relier. Pour répondre à cette question, Klinge et ses collaborateurs proposent un modèle de connectivité effective pour expliquer le recrutement intermodal du cortex visuel par des stimulations auditives.

Ce modèle est constitué de trois régions la région visuelle primaire V1, l'aire auditive primaire A1 et le noyau genouillé médian MGN, avec des connections réciproques directes reliant toutes ces régions entre elles (Klinge et al., 2010) chez les non voyants et les contrôles voyants. Le modèle de Klinge confirme l'existence d'une connectivité effective forte entre les régions A1 et V1 pour la discrimination auditive chez les non voyants contrairement aux voyants. Mais comment passer d'un modèle de connectivité effective à un modèle de connectivité anatomique qui pourrait expliquer les changements plastiques après une privation sensorielle visuelle. Si une voie de connectivité fonctionnelle forte rencontre une voie anatomique existante le lien peut être établie. Des études de traceurs chez l'animal montrent chez les primates et les non primates la présence de connections anatomiques abondantes entre la région visuelle primaire et les régions auditives (Innocenti et al., 1988, Kennedy et al., 1989, Kahn et al., 2000, Falchier et al., 2002, Karlen et al., 2006). La présence dans l'étude Klinge d'une tendance à la significativité de la connectivité effective entre V1 et MGN est en accord avec des études de traceurs chez les souris qui montrent des connections plus rares (d'où la tendance) entre la région visuelle primaire et le noyau géniculé médian (Karlen et al., 2006, Laemle et al., 2006, Wong and Bhattacharjee, 2011). D'autres proposent en plus un modèle indirect de connectivité passant par des régions associatives (Eckert et al., 2008) car dans le modèle de Klinge les seules régions incluses sont les régions auditive et visuelle primaires et que les régions associatives sont connues pour être également connectées avec la région visuelle primaire (Rockland and Ojima, 2003).

Dans notre deuxième étude, l'expérience avec les yeux bandés est plus en accord avec le démasquage de connections existantes entre le cortex auditif et visuel via les connections cortico-corticales (Bavelier and Neville, 2002, Pascual-Leone et al., 2005, Merabet et al., 2008).

La modulation de l'activité occipitale est optimale à la fin de la période de privation de six heures, avec une adaptation fonctionnelle dans la région visuelle pour la prise en charge du battement binaural qui est une caractéristique du traitement auditif (Draganova et al., 2008, Pratt et al., 2009, Lazzouni et al., 2010). Étant donnée que la localisation de l'activité occipitale correspond à l'aire visuelle primaire (Aine et al., 1995), les résultats obtenus vont dans le sens du modèle Klinge, avec une connectivité effective pour le traitement des sons MA, entre les aires auditive et visuelle primaires (Klinge et al., 2010, Wong and Bhattacharjee, 2011). Relayée par une connectivité anatomique telle que mise en évidence chez les animaux (Innocenti et al., 1988, Falchier et al., 2002).

Chez les non voyants les mécanismes semblent différents et passent par une première réorganisation intra modale. L'absence d'activation dans les régions visuelles primaires, présentes seulement chez quelques sujets (ou à des seuils de non significativité), est une indication en plus en faveur d'une plus grande efficacité de traitement, comme l'a montré Stevens (2009). Ensuite notre groupe de non voyants montre que ce sont les régions temporales inférieures qui prennent le relai dans le traitement des sons AM comme objets visuels (Noppeney, 2007, Gougoux et al., 2009). Comment est ce que l'information auditive est passée à la région temporale

inférieure ? Des études de traceurs ont montré que la région temporale inférieure chez le primate (TEO) reçoit en effet des projections à partir des régions pariétales, des régions temporales supérieures postérieures et la région postéro-latérale du sulcus temporal supérieur (Distler et al., 1993, Hofman, 2002). L'implication de la région visuelle temporale inférieure est en faveur d'un mécanisme top-down dans lequel les régions multimodales qui sont des sites où différentes modalités se combinent transmettraient l'information auditive à la région temporale inférieure.

Age de survenue de la privation visuelle : non voyants précoces et tardifs

Malgré la présence d'invariants dans la plasticité corticale, de nombreuses variabilités peuvent également exister. Les non voyants tardifs, comme les non-voyants précoces, montrent une réorganisation plastique de certaines de leurs fonctions cérébrales par l'implication du cortex visuel dans le traitement des informations intermodales. Il semblerait par contre que les schémas d'activation suivis soient différents de ceux des non-voyants précoces soit en terme de l'étendue et de la localisation des régions visuelles impliquées ou en terme d'efficacité de la réorganisation sur le plan comportemental (Kujala et al., 1997, Buchel et al., 1998, Burton, 2003, Gougoux et al., 2004, Voss et al., 2004, Burton and McLaren, 2006, Voss et al., 2006, Voss et al., 2008, Stevens and Weaver, 2009, Lepore et al., 2010).

Les deux études sur la privation sensorielle présentées dans le cadre de cette thèse montrent bien que le moment de survenue de la privation visuelle et sa durée influencent le degré de réorganisation fonctionnelle en faveur des régions visuelles désafférentées. Dans des conditions expérimentales identiques, la privation transitoire permet une prise en charge du traitement auditif des sons AM par le cortex visuel par démasquage des connections inhibées en présence de vision et qui deviennent actives (Pascual-Leone and Hamilton, 2001, Bavelier and Neville, 2002). Alors que dans les mêmes conditions, chez les non voyants précoces qui n'ont jamais eu accès à l'information visuelle et qui ont une longue expérience de dépendance sur la modalité auditive, les régions visuelles primaires sont moins activées signe d'une prise en charge plus efficace du traitement des sons. L'activation des régions auditives avec la région visuelle de la voie ventrale pour le traitement des objets visuels (Ishai et al., 1999, Pietrini et al., 2004) est une indication que le système visuel des non voyants adapte sa fonction pour traiter les sons comme objets visuels. Cette réorganisation passe par des connections cortico-corticales latérales (Distler et al., 1993, Kaas and Hackett, 2000, Hofman, 2002).

Changements chez les voyants

Le recours à des voyants sains comme contrôles aux non voyants ne va pas sans poser quelques défis. À cet effet, les études tendent à se contredire, avec certaines montrant qu'une privation visuelle transitoire de courte durée peut induire des changements dans l'excitabilité des neurones du cortex visuel, leur permettant

d'être impliqués dans le traitement d'informations multimodales ou d'avoir une meilleure acuité tactile (Boroojerdi et al., 2000, Facchini and Aglioti, 2003). Dans ce cas et dans ces conditions les voyants avec les yeux bandés montrent une amélioration de la localisation des sons dans l'espace après 90 minutes de privation visuelle, surtout sous la forme d'une réduction de l'erreur systématique de localisation et non pas la performance globale. Cette réduction reste quand même similaire à celle trouvée chez les non voyants mais à un degré moindre (Lewald, 2007). Les voyants avec les yeux bandés ont également montré des performances de localisation des sons comparables à celles de non voyants précoces en localisation binaurale et même supérieures à celles de non voyants tardifs (Lessard et al., 1998), à savoir que seulement un sous-groupe de voyants a réalisé la tâche les yeux bandés et n'a pas montré de différences avec l'autre groupe de voyants en localisation binaurale. Même si la durée totale de la tâche n'est pas explicitement citée, elle n'était pas plus longue que quelques minutes ce qui ne donne pas forcément le temps à une réorganisation de courte durée qui exacerberait les différences dans les deux sous-groupes contrôles. L'investigation en TEP de la localisation des sons, a montré chez les voyants et les non-voyants tardifs qui n'avaient bien performé dans la tâche de localisation avec une oreille bouchée, une absence d'activations occipitales qui étaient pourtant présentes chez les non voyants très performant (Gougoux et al., 2005). Aucun effet de la privation visuelle transitoire sur les seuils d'acuité tactile dans le contexte passif n'a pu être révélé. Les auteurs allant jusqu'à proposer de

tester les contrôles voyants dans la comparaison de groupes avec les yeux ouverts et dans la lumière (Wong et al., 2011).

Les défis posés du point de vue des voyants contrôles avec les yeux bandés, sont d'un côté la possibilité d'une réorganisation rapide qui augmente leurs réponses aux stimulations intermodales (Facchini and Aglioti, 2003, Lewald, 2007). D'un autre côté l'absence d'effet privation visuelle qui au contraire résulte en une détérioration des performances à la détection des stimulations intermodales (Wong et al., 2011).

En ce qui concerne les non voyants, le même constat est fait sachant qu'on a à faire à une population variée. Certains non voyants montrent des capacités supérieures et une réorganisation en faveur des régions occipitales alors que d'autres montrent des performances plus faible et une absence de recrutement des régions visuelles. La petite taille des échantillons utilisés ne permet pas toujours de prendre en compte une telle variabilité, surtout si un groupe de non voyants peu performants est comparé avec un groupe de voyants qui montrent une réorganisation rapide avec les yeux bandés pour les besoins de l'expérimentation. Ces limites pourraient être résolues en partie en ayant recours à des échantillons plus grands.

Conclusion

La vision revêt une importance primordiale pour l'interaction avec l'environnement et l'intégration des informations provenant des différentes modalités. Pourtant en absence de vision le cerveau montre une plasticité permanente et s'adapte efficacement à la perte visuelle en utilisant les modalités non affectées. La modification des afférents sensoriels, induit des changements fonctionnels et ces derniers induisent réciproquement des changements structurels. Ces changements rapides et plus tard permanents dépendent du temps d'apparition de la cécité ainsi que sa durée. Changements qui ont été l'objet du travail réalisé dans le cadre de cette thèse en utilisant la réponse corticale neuromagnétique étiquetée à la fréquence de stimulation des sons modulés en amplitude, suivies jusqu'aux régions visuelles de sujets non voyants et voyants avec les yeux bandés.

La première étude et les résultats qui en découlent, montrent que la réponse auditive oscillatoire aux sons modulés en amplitude est modulée par l'attention allouée à la détection d'un changement dans la fréquence porteuse de la modulation, en écoute dichotique. Elle se traduit par une amplitude plus grande de l'enveloppe de la réponse dichotique dans l'hémisphère droit. Les sources d'activité de cette réponse sont bien localisée et seulement dans les régions auditives primaires dans le gyrus de Heschl.

Dans les deux études qui ont suivi, la fréquence de modulation des sons AM est utilisée comme marqueur de l'activité corticale relative à une réorganisation

fonctionnelle dans les régions visuelles aux stimulations auditives intermodales. L'une investiguant une privation visuelle de courte durée, montre qu'il y a réorganisation de la réponse ASSR avec une composante postérieure localisée dans la région visuelle primaire. Il y a augmentation de l'énergie spectrale de la réponse dans les régions auditives et visuelles. Les sources d'activité occipitale adoptent un schéma semblable à la réponse auditive temporelle, qui est le battement binaural et qui n'apparaît chez la moitié des sujets qu'à la fin de la période de privation visuelle totale. Cet aspect de modulation de la réponse visuelle est une évidence de la réorganisation fonctionnelle en faveur de la région visuelle primaire, par le démasquage des connections existant entre régions visuelle et auditives. L'autre étude montre qu'il y a également modulation de l'énergie de la réponse ASSR aux fréquences de stimulation dans les régions temporelles auditives chez les voyants contrôles. Le traitement de la détection de changement dans la fréquence porteuse de la modulation chez les non voyants fait intervenir la région temporelle inférieure, une région de la voie visuelle du quoi dédiée habituellement à la reconnaissance des objets visuels et qui dans le contexte de la privation sensorielle précoce adapte sa fonction pour le traitement des sons MA comme objets visuels.

Bibliographie

Afra P, Funke M, Matsuo F (Acquired auditory-visual synesthesia: A window to early cross-modal sensory interactions. *Psychology Research and Behavior Managment* 2:31-37.2009).

Aine CJ, Supek S, George JS (Temporal dynamics of visual-evoked neuromagnetic sources: effects of stimulus parameters and selective attention. *Int J Neurosci* 80:79-104.1995).

Amedi A, Jacobson G, Hendler T, Malach R, Zohary E (Convergence of visual and tactile shape processing in the human lateral occipital complex. *Cereb Cortex* 12:1202-1212.2002).

Amedi A, Raz N, Pianka P, Malach R, Zohary E (Early 'visual' cortex activation correlates with superior verbal memory performance in the blind. *Nat Neurosci* 6:758-766.2003).

Baillet S MJ, Leahy RM (Electromagnetic Brain Mapping. *IEEE Signal Processing Magazine* 14-30.2001).

Bavelier D, Neville HJ (Cross-modal plasticity: where and how? *Nat Rev Neurosci* 3:443-452.2002).

Bidet-Caulet A, Fischer C, Besle J, Aguera PE, Giard MH, Bertrand O (Effects of selective attention on the electrophysiological representation of concurrent sounds in the human auditory cortex. *J Neurosci* 27:9252-9261.2007).

Boemio A, Fromm S, Braun A, Poeppel D (Hierarchical and asymmetric temporal sensitivity in human auditory cortices. *Nat Neurosci* 8:389-395.2005).

Bohorquez J, Ozdamar O (Generation of the 40-Hz auditory steady-state response (ASSR) explained using convolution. *Clin Neurophysiol* 119:2598-2607.2008).

Boroojerdi B, Bushara KO, Corwell B, Immisch I, Battaglia F, Muellbacher W, Cohen LG (Enhanced excitability of the human visual cortex induced by short-term light deprivation. *Cereb Cortex* 10:529-534.2000).

Bosnyak DJ, Eaton RA, Roberts LE (Distributed auditory cortical representations are modified when non-musicians are trained at pitch discrimination with 40 Hz amplitude modulated tones. *Cereb Cortex* 14:1088-1099.2004).

Brancucci A, Babiloni C, Babiloni F, Galderisi S, Mucci A, Tecchio F, Zappasodi F, Pizzella V, Romani GL, Rossini PM (Inhibition of auditory cortical responses to ipsilateral stimuli during dichotic listening: evidence from magnetoencephalography. *Eur J Neurosci* 19:2329-2336.2004).

Buchel C, Price C, Frackowiak RS, Friston K (Different activation patterns in the visual cortex of late and congenitally blind subjects. *Brain* 121 (Pt 3):409-419.1998).

Burton H (Visual cortex activity in early and late blind people. *J Neurosci* 23:4005-4011.2003).

Burton H, McLaren DG (Visual cortex activation in late-onset, Braille naive blind individuals: an fMRI study during semantic and phonological tasks with heard words. *Neurosci Lett* 392:38-42.2006).

Burton H, Sinclair RJ, McLaren DG (Cortical activity to vibrotactile stimulation: an fMRI study in blind and sighted individuals. *Hum Brain Mapp* 23:210-228.2004).

Burton H, Snyder AZ, Conturo TE, Akbudak E, Ollinger JM, Raichle ME (Adaptive changes in early and late blind: a fMRI study of Braille reading. *J Neurophysiol* 87:589-607.2002).

Calvert GA (Crossmodal processing in the human brain: insights from functional neuroimaging studies. *Cereb Cortex* 11:1110-1123.2001).

Calvert GA, Hansen PC, Iversen SD, Brammer MJ (Detection of audio-visual integration sites in humans by application of electrophysiological criteria to the BOLD effect. *Neuroimage* 14:427-438.2001).

Cappe C, Murray MM, Barone P, Rouiller EM (Multisensory facilitation of behavior in monkeys: effects of stimulus intensity. *J Cogn Neurosci* 22:2850-2863.2010).

Cate AD, Herron TJ, Yund EW, Stecker GC, Rinne T, Kang X, Petkov CI, Disbrow EA, Woods DL (Auditory attention activates peripheral visual cortex. *PLoS One* 4:e4645.2009).

Cohen LG, Celnik P, Pascual-Leone A, Corwell B, Falz L, Dambrosia J, Honda M, Sadato N, Gerloff C, Catala MD, Hallett M (Functional relevance of cross-modal plasticity in blind humans. *Nature* 389:180-183.1997).

Cohen LG, Weeks RA, Sadato N, Celnik P, Ishii K, Hallett M (Period of susceptibility for cross-modal plasticity in the blind. *Ann Neurol* 45:451-460.1999).

Collignon O, Charbonneau G, Lassonde M, Lepore F (Early visual deprivation alters multisensory processing in peripersonal space. *Neuropsychologia* 47:3236-3243.2009).

Distler C, Boussaoud D, Desimone R, Ungerleider LG (Cortical connections of inferior temporal area TEO in macaque monkeys. *J Comp Neurol* 334:125-150.1993).

Draganova R (2003) Magnetoencephalographic investigations of human primary auditory cortex responses to multiple amplitude-modulated tones. In: Institute of experimental audiology, vol. Ph.D. Munster: University of Munster.

Draganova R, Ross B, Wollbrink A, Pantev C (Cortical steady-state responses to central and peripheral auditory beats. *Cereb Cortex* 18:1193-1200.2008).

Driver J, Noesselt T (Multisensory interplay reveals crossmodal influences on 'sensory-specific' brain regions, neural responses, and judgments. *Neuron* 57:11-23.2008).

Eckert MA, Kamdar NV, Chang CE, Beckmann CF, Greicius MD, Menon V (A cross-modal system linking primary auditory and visual cortices: evidence from intrinsic fMRI connectivity analysis. *Hum Brain Mapp* 29:848-857.2008).

Elbert T, Pantev C, Wienbruch C, Rockstroh B, Taub E (Increased cortical representation of the fingers of the left hand in string players. *Science* 270:305-307.1995).

Elbert T, Sterr A, Rockstroh B, Pantev C, Muller MM, Taub E (Expansion of the tonotopic area in the auditory cortex of the blind. *J Neurosci* 22:9941-9944.2002).

Evans E (Functions of the auditory system. Cambridge University press, UK In H.B.Barlow and J.D. Mollon, eds. *The senses*:239.1982).

Facchini S, Aglioti SM (Short term light deprivation increases tactile spatial acuity in humans. *Neurology* 60:1998-1999.2003).

Falchier A, Clavagnier S, Barone P, Kennedy H (Anatomical evidence of multimodal integration in primate striate cortex. *J Neurosci* 22:5749-5759.2002).

Fortin M, Voss P, Lord C, Lassonde M, Pruessner J, Saint-Amour D, Rainville C, Lepore F (Wayfinding in the blind: larger hippocampal volume and supranormal spatial navigation. *Brain* 131:2995-3005.2008).

Fujiki N, Jousmaki V, Hari R (Neuromagnetic responses to frequency-tagged sounds: a new method to follow inputs from each ear to the human auditory cortex during binaural hearing. *J Neurosci* 22:RC205.2002).

Galambos R, Makeig S, Talmachoff PJ (A 40-Hz auditory potential recorded from the human scalp. *Proc Natl Acad Sci U S A* 78:2643-2647.1981).

Giraud AL, Lorenzi C, Ashburner J, Wable J, Johnsrude I, Frackowiak R, Kleinschmidt A (Representation of the temporal envelope of sounds in the human brain. *J Neurophysiol* 84:1588-1598.2000).

Gizewski ER, Timmann D, Forsting M (Specific cerebellar activation during Braille reading in blind subjects. *Hum Brain Mapp* 22:229-235.2004).

Gougoux F, Belin P, Voss P, Lepore F, Lassonde M, Zatorre RJ (Voice perception in blind persons: a functional magnetic resonance imaging study. *Neuropsychologia* 47:2967-2974.2009).

Gougoux F, Lepore F, Lassonde M, Voss P, Zatorre RJ, Belin P (Neuropsychology: pitch discrimination in the early blind. *Nature* 430:309.2004).

Gougoux F, Zatorre RJ, Lassonde M, Voss P, Lepore F (A functional neuroimaging study of sound localization: visual cortex activity predicts performance in early-blind individuals. *PLoS Biol* 3:e27.2005).

Hall DA, Johnsrude IS, Haggard MP, Palmer AR, Akeroyd MA, Summerfield AQ (Spectral and temporal processing in human auditory cortex. *Cereb Cortex* 12:140-149.2002).

Hamalainen M HR, Ilmniemi RJ, Knuutila J, Lounasmaa OV (Magnetoencephalography-theory instrumentation, and applications to non invasive studies of the working human brain. *Reviews of Modern Physics* 65:413-497.1993).

Hamilton RH, Pascual-Leone A (Cortical plasticity associated with braille learning. *Trends in Cognitive Neuroscience* 2:168-174.1998).

Hari R, Hamalainen M, Joutsiniemi SL (Neuromagnetic steady-state responses to auditory stimuli. *J Acoust Soc Am* 86:1033-1039.1989).

Hasegawa T, Owaki T, Amano K, Takeda T (2004) Analysis of modulation of MEG during auditory attention to frequency by frequency-tagged neuromagnetic responses. In: 14th International Conference on biomagnetism, pp 503-504 Boston.

Henson RN, Mattout J, Singh KD, Barnes GR, Hillebrand A, Friston K (Population-level inferences for distributed MEG source localization under multiple constraints: application to face-evoked fields. *Neuroimage* 38:422-438.2007).

Hillyard SA, Hink RF, Schwent VL, Picton TW (Electrical signs of selective attention in the human brain. *Science* 182:177-180.1973).

Hofman MA (2002) Plasticity in the adult brain : from genes to neurotherapy : proceedings of the 22nd International Summer School of Brain Research, held at the University of Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands, 20-24 August 2001. Amsterdam ; Boston: Elsevier.

Hotting K, Roder B (Auditory and auditory-tactile processing in congenitally blind humans. *Hear Res* 258:165-174.2009).

Innocenti GM, Berbel P, Clarke S (Development of projections from auditory to visual areas in the cat. *J Comp Neurol* 272:242-259.1988).

Ishai A, Ungerleider LG, Martin A, Schouten JL, Haxby JV (Distributed representation of objects in the human ventral visual pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A* 96:9379-9384.1999).

Izraeli R, Koay G, Lamish M, Heicklen-Klein AJ, Heffner HE, Heffner RS, Wollberg Z (Cross-modal neuroplasticity in neonatally enucleated hamsters: structure, electrophysiology and behaviour. *Eur J Neurosci* 15:693-712.2002).

John MS, Picton TW (Human auditory steady-state responses to amplitude-modulated tones: phase and latency measurements. *Hear Res* 141:57-79.2000).

Kaas JH, Hackett TA (Subdivisions of auditory cortex and processing streams in primates. *Proc Natl Acad Sci U S A* 97:11793-11799.2000).

Kahn DM, Huffman KJ, Krubitzer L (Organization and connections of V1 in *Monodelphis domestica*. *J Comp Neurol* 428:337-354.2000).

Kaneko K, Fujiki N, Hari R (Binaural interaction in the human auditory cortex revealed by neuromagnetic frequency tagging: no effect of stimulus intensity. *Hear Res* 183:1-6.2003).

Karlen SJ, Kahn DM, Krubitzer L (Early blindness results in abnormal corticocortical and thalamocortical connections. *Neuroscience* 142:843-858.2006).

Kauffman T, Theoret H, Pascual-Leone A (Braille character discrimination in blindfolded human subjects. *Neuroreport* 13:571-574.2002).

Kayser C, Logothetis NK, Panzeri S (Visual enhancement of the information representation in auditory cortex. *Curr Biol* 20:19-24.2010).

Kennedy H, Bullier J, Dehay C (Transient projection from the superior temporal sulcus to area 17 in the newborn macaque monkey. *Proc Natl Acad Sci U S A* 86:8093-8097.1989).

Klinge C, Eippert F, Roder B, Buchel C (Corticocortical connections mediate primary visual cortex responses to auditory stimulation in the blind. *J Neurosci* 30:12798-12805.2010).

Kujala T, Alho K, Huotilainen M, Ilmoniemi RJ, Lehtokoski A, Leinonen A, Rinne T, Salonen O, Sinkkonen J, Standertskjold-Nordenstam CG, Naatanen R (Electrophysiological evidence for cross-modal plasticity in humans with early- and late-onset blindness. *Psychophysiology* 34:213-216.1997).

Kujala T, Alho K, Kekoni J, Hamalainen H, Reinikainen K, Salonen O, Standertskjold-Nordenstam CG, Naatanen R (Auditory and somatosensory event-related brain potentials in early blind humans. *Exp Brain Res* 104:519-526.1995).

Kujala T, Alho K, Naatanen R (Cross-modal reorganization of human cortical functions. *Trends Neurosci* 23:115-120.2000).

Kujala T, Naatanen R (The adaptive brain: a neurophysiological perspective. *Prog Neurobiol* 91:55-67.2010).

Kujala T, Palva MJ, Salonen O, Alku P, Huotilainen M, Jarvinen A, Naatanen R (The role of blind humans' visual cortex in auditory change detection. *Neurosci Lett* 379:127-131.2005).

Kupers R, Pietrini P, Ricciardi E, Ptito M (The nature of consciousness in the visually deprived brain. *Front Psychol* 2:19.2011).

Laemle LK, Strominger NL, Carpenter DO (Cross-modal innervation of primary visual cortex by auditory fibers in congenitally anophthalmic mice. *Neurosci Lett* 396:108-112.2006).

Lazzouni L, Ross B, Voss P, Lepore F (Neuromagnetic auditory steady-state responses to amplitude modulated sounds following dichotic or monaural presentation. *Clin Neurophysiol* 121:200-207.2010).

Lepore N, Voss P, Lepore F, Chou YY, Fortin M, Gougoux F, Lee AD, Brun C, Lassonde M, Madsen SK, Toga AW, Thompson PM (Brain structure changes visualized in early- and late-onset blind subjects. *Neuroimage* 49:134-140.2010).

Lessard N, Pare M, Lepore F, Lassonde M (Early-blind human subjects localize sound sources better than sighted subjects. *Nature* 395:278-280.1998).

Lewald J (More accurate sound localization induced by short-term light deprivation. *Neuropsychologia* 45:1215-1222.2007).

Liotti M, Ryder K, Woldorff MG (Auditory attention in the congenitally blind: where, when and what gets reorganized? *Neuroreport* 9:1007-1012.1998).

Litvak V, Mattout J, Kiebel S, Phillips C, Henson R, Kilner J, Barnes G, Oostenveld R, Daunizeau J, Flandin G, Penny W, Friston K (EEG and MEG data analysis in SPM8. *Comput Intell Neurosci* 2011:852961.2011).

Mattout J, Henson RN, Friston KJ (Canonical source reconstruction for MEG. *Comput Intell Neurosci* 67613.2007).

Merabet LB, Hamilton R, Schlaug G, Swisher JD, Kiriakopoulos ET, Pitskel NB, Kauffman T, Pascual-Leone A (Rapid and reversible recruitment of early visual cortex for touch. *PLoS One* 3:e3046.2008).

Merabet LB, Maguire D, Warde A, Alterescu K, Stickgold R, Pascual-Leone A (Visual hallucinations during prolonged blindfolding in sighted subjects. *J Neuroophthalmol* 24:109-113.2004).

Merabet LB, Pascual-Leone A (Neural reorganization following sensory loss: the opportunity of change. *Nat Rev Neurosci* 11:44-52.2010).

Mosher JC, Lewis PS, Leahy RM (Multiple dipole modeling and localization from spatio-temporal MEG data. *IEEE Trans Biomed Eng* 39:541-557.1992).

Muller N, Schlee W, Hartmann T, Lorenz I, Weisz N (Top-down modulation of the auditory steady-state response in a task-switch paradigm. *Front Hum Neurosci* 3:1.2009).

Neville H, Bavelier D (Human brain plasticity: evidence from sensory deprivation and altered language experience. *Prog Brain Res* 138:177-188.2002).

Noesselt T, Tyll S, Boehler CN, Budinger E, Heinze HJ, Driver J (Sound-induced enhancement of low-intensity vision: multisensory influences on human sensory-specific cortices and thalamic bodies relate to perceptual enhancement of visual detection sensitivity. *J Neurosci* 30:13609-13623.2010).

Noppeney U (The effects of visual deprivation on functional and structural organization of the human brain. *Neurosci Biobehav Rev* 31:1169-1180.2007).

Pantev C, Roberts LE, Elbert T, Ross B, Wienbruch C (Tonotopic organization of the sources of human auditory steady-state responses. *Hear Res* 101:62-74.1996).

Pantev C, Ross B, Berg P, Elbert T, Rockstroh B (Study of the human auditory cortices using a whole-head magnetometer: left vs. right hemisphere and ipsilateral vs. contralateral stimulation. *Audiol Neurootol* 3:183-190.1998).

Pascual-Leone A, Amedi A, Fregni F, Merabet LB (The plastic human brain cortex. *Annu Rev Neurosci* 28:377-401.2005).

Pascual-Leone A, Hamilton R (The metamodal organization of the brain. *Prog Brain Res* 134:427-445.2001).

Pascual-Leone A, Walsh V (Fast backprojections from the motion to the primary visual area necessary for visual awareness. *Science* 292:510-512.2001).

Patel AD, Balaban E (Human auditory cortical dynamics during perception of long acoustic sequences: phase tracking of carrier frequency by the auditory steady-state response. *Cereb Cortex* 14:35-46.2004).

Picton TW, Hillyard SA (Human auditory evoked potentials. II. Effects of attention. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 36:191-199.1974).

Pietrini P, Furey ML, Ricciardi E, Gobbini MI, Wu WH, Cohen L, Guazzelli M, Haxby JV (Beyond sensory images: Object-based representation in the human ventral pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101:5658-5663.2004).

Plourde G, Garcia-Asensi A, Backman S, Deschamps A, Chartrand D, Fiset P, Picton TW (Attenuation of the 40-hertz auditory steady state response by propofol involves the cortical and subcortical generators. *Anesthesiology* 108:233-242.2008).

Poirier C, Collignon O, Devolder AG, Renier L, Vanlierde A, Tranduy D, Scheiber C (Specific activation of the V5 brain area by auditory motion processing: an fMRI study. *Brain Res Cogn Brain Res* 25:650-658.2005).

Pratt H, Starr A, Michalewski HJ, Dimitrijevic A, Bleich N, Mittelman N (Cortical evoked potentials to an auditory illusion: binaural beats. *Clin Neurophysiol* 120:1514-1524.2009).

Ramachandran VS, Hubbard EM (Psychophysical investigations into the neural basis of synaesthesia. *Proc Biol Sci* 268:979-983.2001).

Ramos-Estebanez C, Merabet LB, Machii K, Fregni F, Thut G, Wagner TA, Romei V, Amedi A, Pascual-Leone A (Visual phosphene perception modulated by subthreshold crossmodal sensory stimulation. *J Neurosci* 27:4178-4181.2007).

Rauschecker JP (Substitution of visual by auditory inputs in the cat's anterior ectosylvian cortex. *Prog Brain Res* 112:313-323.1996).

Rauschecker JP (Cortical control of the thalamus: top-down processing and plasticity. *Nat Neurosci* 1:179-180.1998).

Rauschecker JP, Kniepert U (Auditory localization behaviour in visually deprived cats. *Eur J Neurosci* 6:149-160.1994).

Reyes SA, Salvi RJ, Burkard RF, Coad ML, Wack DS, Galantowicz PJ, Lockwood AH (PET imaging of the 40 Hz auditory steady state response. *Hear Res* 194:73-80.2004).

Rockland KS, Ojima H (Multisensory convergence in calcarine visual areas in macaque monkey. *Int J Psychophysiol* 50:19-26.2003).

Roder B, Rosler F, Neville HJ (Effects of interstimulus interval on auditory event-related potentials in congenitally blind and normally sighted humans. *Neurosci Lett* 264:53-56.1999).

Romei V, Murray MM, Merabet LB, Thut G (Occipital transcranial magnetic stimulation has opposing effects on visual and auditory stimulus detection: implications for multisensory interactions. *J Neurosci* 27:11465-11472.2007).

Ross B, Borgmann C, Draganova R, Roberts LE, Pantev C (A high-precision magnetoencephalographic study of human auditory steady-state responses to amplitude-modulated tones. *J Acoust Soc Am* 108:679-691.2000).

Ross B, Herdman AT, Pantev C (Right hemispheric laterality of human 40 Hz auditory steady-state responses. *Cereb Cortex* 15:2029-2039.2005a).

Ross B, Herdman AT, Pantev C (Stimulus induced desynchronization of human auditory 40-Hz steady-state responses. *J Neurophysiol* 94:4082-4093.2005b).

Ross B, Picton TW, Herdman AT, Pantev C (The effect of attention on the auditory steady-state response. *Neurol Clin Neurophysiol* 2004:22.2004).

Sadato N, Okada T, Honda M, Yonekura Y (Critical period for cross-modal plasticity in blind humans: a functional MRI study. *Neuroimage* 16:389-400.2002).

Sadato N, Pascual-Leone A, Grafman J, Ibanez V, Deiber MP, Dold G, Hallett M (Activation of the primary visual cortex by Braille reading in blind subjects. *Nature* 380:526-528.1996).

Saupe K, Widmann A, Bendixen A, Muller MM, Schroger E (Effects of intermodal attention on the auditory steady-state response and the event-related potential. *Psychophysiology* 46:321-327.2009).

Schaefer M, Noennig N, Heinze HJ, Rotte M (Fooling your feelings: artificially induced referred sensations are linked to a modulation of the primary somatosensory cortex. *Neuroimage* 29:67-73.2006).

Schonwiesner M, Rubsamen R, von Cramon DY (Hemispheric asymmetry for spectral and temporal processing in the human antero-lateral auditory belt cortex. *Eur J Neurosci* 22:1521-1528.2005).

Shahin A, Roberts LE, Trainor LJ (Enhancement of auditory cortical development by musical experience in children. *Neuroreport* 15:1917-1921.2004).

Stapells DR, Linden D, Suffield JB, Hamel G, Picton TW (Human auditory steady state potentials. *Ear Hear* 5:105-113.1984).

Steinmann I, Gutschalk A (Potential fMRI correlates of 40-Hz phase locking in primary auditory cortex, thalamus and midbrain. *Neuroimage* 54:495-504.2011).

Stevens AA, Snodgrass M, Schwartz D, Weaver K (Preparatory activity in occipital cortex in early blind humans predicts auditory perceptual performance. *J Neurosci* 27:10734-10741.2007).

Stevens AA, Weaver K (Auditory perceptual consolidation in early-onset blindness. *Neuropsychologia* 43:1901-1910.2005).

Stevens AA, Weaver KE (Functional characteristics of auditory cortex in the blind. *Behav Brain Res* 196:134-138.2009).

Stilla R, Hanna R, Hu X, Mariola E, Deshpande G, Sathian K (Neural processing underlying tactile microspatial discrimination in the blind: a functional magnetic resonance imaging study. *J Vis* 8:13 11-19.2008).

Sur M, Garraghty PE, Roe AW (Experimentally induced visual projections into auditory thalamus and cortex. *Science* 242:1437-1441.1988).

Suzuka Y, Masanori H, Yamada K, Natsuko H, Koichi T (2004) Classification of N100 Responses in Auditory Evoked Magnetic Field on Hemispheric Difference. In: 14th International Conference on Biomagnetism, pp 549-550 2004.

Tesche CD, Uusitalo MA, Ilmoniemi RJ, Huotilainen M, Kajola M, Salonen O (Signal-space projections of MEG data characterize both distributed and well-localized neuronal sources. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 95:189-200.1995).

Theoret H, Merabet L, Pascual-Leone A (Behavioral and neuroplastic changes in the blind: evidence for functionally relevant cross-modal interactions. *J Physiol Paris* 98:221-233.2004).

Thinus-Blanc C, Gaunet F (Representation of space in blind persons: vision as a spatial sense? *Psychol Bull* 121:20-42.1997).

Tiitinen H, Sinkkonen J, Reinikainen K, Alho K, Lavikainen J, Naatanen R (Selective attention enhances the auditory 40-Hz transient response in humans. *Nature* 364:59-60.1993).

Uhl F, Franzen P, Lindinger G, Lang W, Deecke L (On the functionality of the visually deprived occipital cortex in early blind persons. *Neurosci Lett* 124:256-259.1991).

Veraart C, De Volder AG, Wanet-Defalque MC, Bol A, Michel C, Goffinet AM (Glucose utilization in human visual cortex is abnormally elevated in blindness of early onset but decreased in blindness of late onset. *Brain Res* 510:115-121.1990).

Voisin J, Bidet-Caulet A, Bertrand O, Fonlupt P (Listening in silence activates auditory areas: a functional magnetic resonance imaging study. *J Neurosci* 26:273-278.2006).

Voss P, Gougoux F, Lassonde M, Zatorre RJ, Lepore F (A positron emission tomography study during auditory localization by late-onset blind individuals. *Neuroreport* 17:383-388.2006).

Voss P, Gougoux F, Zatorre RJ, Lassonde M, Lepore F (Differential occipital responses in early- and late-blind individuals during a sound-source discrimination task. *Neuroimage* 40:746-758.2008).

Voss P, Lassonde M, Gougoux F, Fortin M, Guillemot JP, Lepore F (Early- and late-onset blind individuals show supra-normal auditory abilities in far-space. *Curr Biol* 14:1734-1738.2004).

Vrba J, Robinson SE (Signal processing in magnetoencephalography. *Methods* 25:249-271.2001).

Wanet-Defalque MC, Veraart C, De Volder A, Metz R, Michel C, Doms G, Goffinet A (High metabolic activity in the visual cortex of early blind human subjects. *Brain Res* 446:369-373.1988).

Watkins S, Shams L, Josephs O, Rees G (Activity in human V1 follows multisensory perception. *Neuroimage* 37:572-578.2007).

Watkins S, Shams L, Tanaka S, Haynes JD, Rees G (Sound alters activity in human V1 in association with illusory visual perception. *Neuroimage* 31:1247-1256.2006).

Weeks R, Horwitz B, Aziz-Sultan A, Tian B, Wessinger CM, Cohen LG, Hallett M, Rauschecker JP (A positron emission tomographic study of auditory localization in the congenitally blind. *J Neurosci* 20:2664-2672.2000).

Wienbruch C, Paul I, Weisz N, Elbert T, Roberts LE (Frequency organization of the 40-Hz auditory steady-state response in normal hearing and in tinnitus. *Neuroimage* 33:180-194.2006).

Wiesel TN, Hubel DH (Single-Cell Responses in Striate Cortex of Kittens Deprived of Vision in One Eye. *J Neurophysiol* 26:1003-1017.1963).

Wong M, Bhattacharjee A (How does the Visual Cortex of the Blind Acquire Auditory Responsiveness? *Front Neuroanat* 5:52.2011).

Wong M, Hackeman E, Hurd C, Goldreich D (Short-term visual deprivation does not enhance passive tactile spatial acuity. *PLoS One* 6:e25277.2011).

Zatorre RJ, Belin P (Spectral and temporal processing in human auditory cortex. *Cereb Cortex* 11:946-953.2001).

Annexe I

Magnéto encéphalographie

Les dernières années ont vu des avancées considérables dans les techniques d'imagerie du cerveau humain en fonctionnement. Parmi elles, on trouve l'IRMf, la TEP et l'Imagerie Optique par lumière infrarouge, ces techniques sont maintenant reconnues pour avoir une bonne résolution spatiale qui est de l'ordre du millimètre. De l'autre côté, l'électroencéphalographie EEG et la magnétoencéphalographie MEG, ont rejoint les autres techniques d'imagerie depuis l'augmentation du nombre de capteurs qui permettent une meilleure couverture de la tête et le développement des méthodes de calcul numériques. Le MEG et L'EEG sont connus pour leur excellente résolution temporelle qui est de l'ordre de la milliseconde. À part la TEP, toutes ces techniques sont non invasives et font partie des techniques d'imagerie fonctionnelle, qui veut dire littéralement voir le cerveau en action. Il est évident, que si ces techniques permettent de voir le cerveau en action, de comprendre son fonctionnement chez le sujet sain, leur importance première apparaît comme la possibilité de mieux comprendre les dysfonctionnements du cerveau et de permettre une intervention dans le cas des pathologies, c'est-à-dire dans les applications cliniques (Hamalainen M, 1993).

Les deux techniques EEG et MEG sont complémentaires. Le MEG mesure les - l'EEG mesure les potentiels électriques générés par cette même activité. Ces mesures sont enregistrées à l'extérieur de la tête, sur le scalp pour l'EEG. Étant donné que l'activité mesurée est l'activité électrique directe des neurones la

résolution temporelle de ces deux techniques est meilleure que celle de l'IRMf et la TEP, qui elles donnent plutôt une mesure indirecte de l'activité neuronale et ont donc une résolution temporelle de l'ordre de la seconde (activité hémodynamique et métabolique).

Principe

Le principe de génération et de conduction de l'activité neuronale commence par l'excitation d'un neurone par d'autres neurones, ce qui provoque une décharge de potentiels d'actions, dans l'axone de celui-ci, qui conduisent à leur tour à la génération de potentiels excitateurs post synaptiques PPSE, dans l'arbre dendritique apical de ce neurone. La membrane dendritique devient provisoirement dépolarisée et augmente l'électronégativité extra cellulaire par rapport au soma et aux dendrites de la base. Cette différence de potentiel induit un courant qui passe dans le volume conducteur de la membrane non excitée du soma et des dendrites de la base, vers l'arbre dendritique apical soutenant le PPSE. Des courants traversent donc le tronc dendritique en prenant le plus court chemin et la conservation des charges fait que le courant ferme une boucle dans le milieu extra cellulaire conducteur. Les courants intra cellulaires sont dits courants primaires et les courants extra cellulaires sont dits courants secondaires ou volumiques. Les courants primaires et secondaires des macros colonnes de neurones pyramidaux activés de manière synchrone, sont les générateurs des champs magnétiques et des potentiels électriques mesurés en MEG et en EEG. Les différences de voltages sur le scalp sont captées par les électrodes EEG

et les champs magnétiques induits sont captés par des bobines (pick up coils) placées dans une configuration de casque autour de la tête pour le MEG. Les courants associés aux PPSE dans les dendrites apicaux sont considérés comme les générateurs de l'activité mesurée en MEG/EEG, car ils durent plus longtemps que les potentiels d'action qui déchargent rapidement le long des axones des neurones excités. Les données empiriques vont dans ce sens avec des sources d'activité observées dans des assemblées de neurones (quelques milliers) et des valeurs de l'ordre de 10nA-m (Hamalainen 1993). Il faut noter par ailleurs que les neurones et groupes de neurones les plus intéressants en MEG sont ceux des cellules pyramidales des couches supérieures du cortex autour des fissures et autres sillons. Leurs dendrites sont en effet alignés et les gradients de voltages sont les principaux générateurs de signaux MEG, les neurones sont aussi plus proches des capteurs par rapport aux sources plus profondes (plus une source se rapproche du centre du cerveau, le signal est plus étendu et l'amplitude est plus faible en MEG).

À une échelle plus large, l'activité mesurée en MEG/EEG est aussi celle de régions collaborant ensemble et qui sont activées simultanément, dans une configuration de réseau fonctionnel.

Du moment où la seule intervention sur le sujet de l'expérimentation est de lui présenter des stimuli externes, le MEG se classe comme technique complètement non invasive. Il est aussi possible de ne mesurer que l'activité spontanée. Il est possible d'examiner la dynamique spatiale et temporelle des changements dans l'activité corticale. Il est également possible de voir les changements dans l'activité en réaction

aux changements dans la séquence de présentation des stimuli. Malgré la résolution spatiale plus faible du MEG, par rapport à une technique comme l'IRM, son couplage avec l'information anatomique permet de relier fonction et anatomie et de dépasser cette limite.

Appareillage

Le signal électromagnétique mesuré en MEG en femto Tesla (fT) est de l'ordre de 10^{-15} , le champ magnétique terrestre est de l'ordre 10^{-5} . Pour pouvoir mesurer les champs générés par l'activité électrique du cerveau il faut deux éléments nécessaires. D'une part un dispositif technologique (détecteur) extrêmement sensible, le SQUID (Superconducting Quantum Interference Device) et une chambre blindée aux effets des champs magnétiques environnementaux, MSR (Magnetically Shielded Room, en mu métal) ce qui permet d'atténuer tous les bruits haute-fréquence (radio fréquence). Aujourd'hui il est possible d'utiliser entre 100 à 300 capteurs dans un casque couvrant toute la tête. Le bruit dû aux instruments est atténué en utilisant du matériel supraconducteur et en immergeant les senseurs dans de l'hélium liquide à très basse température. Le bruit basse-fréquence (objets en mouvement) est atténué par l'utilisation de gradiomètres qui ne sont pas sensibles aux gradients faibles des sources éloignées (Baillet S, 2001). Étant donné que l'EEG et MEG sont complémentaires, il est maintenant aisé d'enregistrer les deux signaux en même temps, dans tous les systèmes MEG existants actuellement.

Modèle de l'activité électromagnétique

Les neurones communiquent entre eux en utilisant le signal électrique, qui induit des champs magnétiques dans le cerveau s'étendant à l'extérieur de la tête. Ils peuvent être dans ce cas mesurés par des dispositifs tels que des électrodes EEG ou des SQUIDS MEG. Le but recherché après avoir mesuré l'activité neuronale est de trouver dans le cerveau les régions où cette activité prend son origine et quelles sont leurs interactions. En partant des Connaissances à priori sur l'activité électrique du neurone, il est possible d'établir un modèle qui rende compte des courants bioélectriques et des champs biomagnétiques qui circulent dans le cerveau. Pour cela un modèle cérébral de conduction électrique est nécessaire. Dans lequel les sources d'activité sont modélisées soit par un dipôle équivalent (solution discrète) ou un ensemble de contributeurs distribués (solution distribuée). Dans chaque cas le modèle de conduction est soit une sphère (une dans le cas du MEG, plusieurs sphères circonscrites cas de l'EEG ou un modèle plus réaliste prenant en compte les contours morphologiques du cerveau humain). Le modèle dipolaire reste une bonne approximation de l'activité neuronale en faisant la supposition que l'activité provient d'une petite portion de cortex (6 cm). De même il est le plus utilisé si l'activité mesurée est plus proche des processus neuronaux primaires.

Une fois les courants primaires et la conductivité du milieu connus, il est possible de calculer les champs et les potentiels générés à l'extérieur de la tête et mesurés par des capteurs externes par la formule de Maxwell ou une approximation de celle-ci. C'est le calcul du problème direct.

Ensuite en inversant la solution du problème direct on résout le problème inverse, qui consiste à retrouver les sources de l'activité cérébrale mesurée. En MEG la résolution du problème inverse pose quelques défis car cette solution n'est pas unique selon le théorème de Helmholtz. En effet, le nombre de sources possibles qui donnent lieu aux mêmes mesures n'est pas unique d'où l'importance de tenir compte d'informations à priori et de contraindre la solution. Pour cela différentes méthodes de régularisation existent. De plus en plus d'outils logiciels sont disponibles : MCE, BrainVisa, Neuronics, SPM, BrainStorm ils permettent de trouver les sources distribuées de l'activité électromagnétique, en utilisant l'anatomie individuelle ou un modèle anatomique (template).

Annexe II

Formulation générale pour le problème direct

Le champ magnétique \mathbf{B} à une position \mathbf{r} est donné par la loi de Biot-Savart, où $\mathbf{J}(\mathbf{r}')$ est le courant quasi-statique à la position \mathbf{r}' , μ_0 permittivité du milieu :

$$\mathbf{B}(\mathbf{r}) = \frac{\mu_0}{4\pi} \int \mathbf{J}(\mathbf{r}') \times \frac{\mathbf{r} - \mathbf{r}'}{\|\mathbf{r} - \mathbf{r}'\|^3} d\mathbf{v}'$$

La densité de courant dans le volume conducteur formé par la tête est divisée en deux types de courants, un courant primaire $J^P(\mathbf{r}')$ et un courant volumique $J^V(\mathbf{r}')$,

$$\begin{aligned} \mathbf{J}(\mathbf{r}') &= \mathbf{J}^P(\mathbf{r}') + \mathbf{J}^V(\mathbf{r}') = \mathbf{J}^P(\mathbf{r}') + \sigma(\mathbf{r}')\mathbf{E}(\mathbf{r}') \\ &= \mathbf{J}^P(\mathbf{r}') - \sigma(\mathbf{r}')\nabla V(\mathbf{r}') \end{aligned}$$

Où $\sigma(\mathbf{r}')$ est la conductivité des tissus, le champ électrique $\mathbf{E}(\mathbf{r}')$ est le gradient négatif du potentiel électrique $V(\mathbf{r}')$, l'équation du champ magnétique devient :

$$\mathbf{B}(\mathbf{r}) = \mathbf{B}_0(\mathbf{r}) + \frac{\mu_0}{4\pi} \sum_{ij} (\sigma_i - \sigma_j) \int_{S_{ij}} V(\mathbf{r}') \frac{\mathbf{r} - \mathbf{r}'}{\|\mathbf{r} - \mathbf{r}'\|^3} \times d\mathbf{S}'_{ij}$$

$$\mathbf{B}_0(\mathbf{r}) = \frac{\mu_0}{4\pi} \int \mathbf{J}^P(\mathbf{r}') \times \frac{\mathbf{r} - \mathbf{r}'}{\|\mathbf{r} - \mathbf{r}'\|^3} d\mathbf{r}'$$

$\mathbf{B}_0(\mathbf{r})$ étant le champ magnétique dû au courant primaire seulement. Les potentiels de surface $V(\mathbf{r})$ et le champ magnétique primaire $\mathbf{B}_0(\mathbf{r})$ sont ensuite utilisés pour résoudre l'équation pour le champ magnétique externe $\mathbf{B}(\mathbf{r})$ (Baillet 2001).

Modèle sphérique

L'équation du champ magnétique dans un modèle sphérique est la suivante :

$$\vec{B}(\vec{r}) = \frac{\mu_o}{4\pi} \frac{F\vec{Q} \wedge \vec{r}_o - \vec{\nabla}F \cdot [(\vec{Q} \wedge \vec{r}_o) \cdot \vec{r}]}{F^2}$$

Source Space Projection

Cette méthode est basée sur la relation linéaire qui existe entre une source de courant $q(R)$ à une position R dans le cerveau et le champ magnétique $b_i(r)$ mesuré au capteur i à une position r à l'extérieur de la tête. Cette relation est donnée par l'équation : $b(r)=L(r,R).q(R)$, $L(r,R)$ étant la matrice de champ qui dépend des positions de la source et du senseur mais également des propriétés du volume conducteur et des senseurs. La relation projette en effet chaque source de courant dans l'espace multidimensionnel du signal mesuré par les capteurs MEG. Dans ce cas à l'inverse un filtre linéaire sélectif à l'orientation peut être dérivé comme un opérateur de projection dans l'autre sens, c'est-à-dire projeter le signal mesuré dans l'espace des sources. La sortie du filtre est une onde qui serait mesurée par un capteur virtuel à la position de la source de courant dans la région d'intérêt dans le cerveau. Les autres signaux ainsi que les sources avec une autre orientation seraient atténués.

Le filtre en question aura comme expression $b(r)(t).W(q(R))$; il dépend de la matrice de champ et de l'orientation assumée de la source de courant.

Dans un modèle conducteur sphérique, l'onde du moment magnétique d'un dipôle de courant $q^{\wedge}(t)$ est donnée par : $q^{\wedge}(t) = b(r)(t) \cdot L^{-1}(r, R) \cdot q(R) / |q(R)|$

Elle sera exprimée en moment dipolaire et ne dépend pas des différences de position du système de mesure par rapport à la position de la tête du sujet au cours des sessions (Tesche et al., 1995, Ross et al., 2000).

Résolution du problème inverse

La résolution du problème inverse présentée ici est spécifique à SPM8 (Copyright © 1994-2011 [FIL](#), The FIL methods group <spm@fil.ion.ucl.ac.uk>) même si elle s'inscrit dans un cadre plus général tel que le cadre Bayésien. Cette approche inclue dans le modèle des informations à priori sur :

Y : les données

J : les sources

M : les hypothèses sur le modèle

La probabilité à posteriori des sources sachant les données et les hypothèses sur le modèle est estimée à partir des informations à priori et de la vraisemblance du modèle (Henson et al., 2007, Mattout et al., 2007, Litvak et al., 2011).

$$p(J|Y, M) \propto p(Y|J, M) p(J|M)$$

Les différentes probabilités sont des densités Gaussiennes définies par leurs moyennes et variances.

Le modèle linéaire général, donne la relation entre le signal mesuré et le modèle choisi pour les sources :

$$Y = KJ + \varepsilon$$

Où Y est le signal mesuré à l'extérieur de la tête par les capteurs MEG.

K est le modèle des sources pour la résolution du problème directe (sources distribuées sur l'enveloppe corticale).

J est la solution du problème inverse (amplitude des sources).

Étant donnée que le problème inverse est mal conditionné, il est important d'introduire des mesures de régularisation, d'où l'expression de la solution régularisée :

$$\hat{J} : \underset{J}{\text{min}} (\underbrace{\|Y - KJ\|^2}_{\text{data fit}} + \underbrace{\lambda f(J)}_{\text{priors}})$$

$$p(\varepsilon) = N(0, C_\varepsilon)$$

$$C_\varepsilon = \mu I$$

L'estimation de la vraisemblance des données :

$$p(Y|J, M) = N(KJ, C_\varepsilon)$$

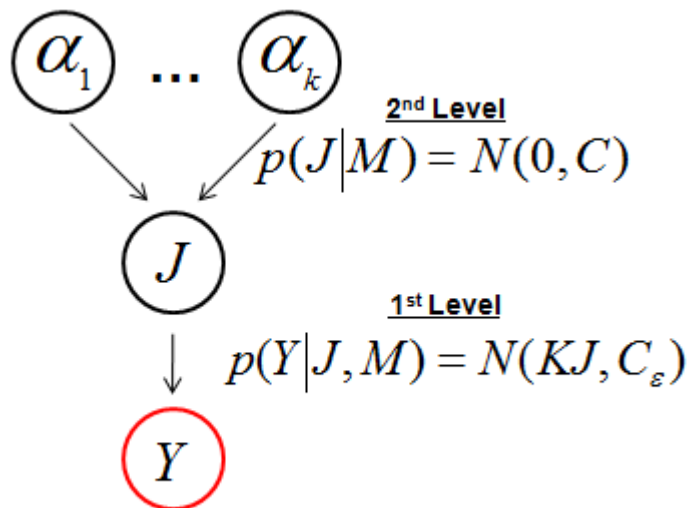
L'estimation de l'à priori sur les sources, donne la possibilité d'en avoir plusieurs :

Minimum Norm, Loreta, Multiple Sparse Priors.

$$p(J|M) = N(0, C)$$

$$C = \lambda_1 Q_1 + \dots + \lambda_k Q_k$$

Le cadre d'inférence Bayésien PEB (Parametric Empirical Bayesian) est basé sur un modèle hiérarchique à deux niveaux :



Le premier niveau est le modèle linéaire général.

Dans le deuxième niveau les paramètres des sources qui sont inconnus, sont considérés comme des variables aléatoires gaussiennes avec une moyenne de zéro (Shrinkage prior) et de variance inconnue.

$$p(J|Y, M) = \frac{\overset{\text{Likelihood}}{p(Y|J, M)} \overset{\text{Prior}}{p(J|M)}}{\underset{\text{Evidence}}{p(Y|M)}}$$

Algorithme d'inférence EM/ReML

L'inférence est faite en maximisant la mesure d'évidence (ou log evidence)

EM : algorithme Expectation/Maximization

La première étape donne l'estimation de MAP (Maximum A posteriori Probability) du modèle des sources.

La deuxième étape donne l'estimation ReML (restricted Maximum Likelihood) des hyper paramètres.

$$F = \log p(Y|M) - \left\langle \ln \left[\frac{q(J|M)}{p(J|M)} \right] \right\rangle_{q(J|M)}$$

M-step $(\hat{\lambda}, \hat{\mu}) = \arg \max_{\lambda, \mu} F$

E-step $\hat{q}(J|M) = \arg \max_{q(J|M)} F$
 $= p(J|Y, \hat{\lambda}, \hat{\mu}, M)$

L'inférence PEB donne des estimations à posteriori du de : J^\wedge , C^\wedge , λ^\wedge and μ^\wedge

Connaissant J^\wedge et C^\wedge , Posterior Probability Maps (PPM) peuvent être calculées.

Comparaison de modèles

$$\ln p(Y | M) = accuracy(M) - complexity(M)$$

L'adéquation d'un modèle (model evidence) est quantifiée par son évidence $p(Y | M)$ maximisée par l'algorithme EM.

Deux modèles peuvent être comparés en comparant le ratio de leur évidence, les deux modèles peuvent être sélectionnés par une stratégie d'élimination d'un à priori à la fois ($B_{12} > 20$, le modèle a une plus grande évidence, s'il est égal à 1, l'évidence n'est en faveur d'aucun des deux modèles).

$$B_{12} = \frac{p(Y|M_1)}{p(Y|M_2)}$$

Une fois la solution inverse trouvée, elle est interpolée à partir du maillage vers l'espace des voxels de l'IRM anatomique. Enfin les cartes SPM peuvent être calculées.

Annexe III

Table2 : Résultats comportementaux relatifs aux trois études réalisées.

			%réponse	TR
Yeux ouverts		Moyenne	96.43	464.64
		SD	2.99	67.46
Yeux bandés	Début	Moyenne	97.65	494.97
		SD	2.51	69.64
	Après 2 heures	Moyenne	96.50	484.83
		SD	6.89	41.68
	Après 4 heures	Moyenne	95.07	491.21
		SD	5.36	59.68
	Après 6 heures	Moyenne	97.03	456.44
		SD	4.37	53.42
Privation de longue durée	Non voyants	Moyenne	94.36	451.68
		SD	6.34	63.90
	Contrôles	Moyenne	95.41	515.03
		SD	4.58	120.62

Annexe IV

Lazzouni, L., B. Ross, et al. (2010). "Neuromagnetic auditory steady-state responses to amplitude modulated sounds following dichotic or monaural presentation." Clin. Neurophysiol. **121**(2): 200-207.

Lazzouni L., Voss P., Lepore F (2012). "Short-term cross-modal plasticity of the auditory steady-state response in blindfolded sighted individuals." *EJN*, vol. 35, pp. 1630-1636.

Lazzouni L., Lepore F.: "Reorganization in the occipital cortex of the blind of the auditory steady-state response to AM tones."