

Analisi retrospettiva dei parametri di mappaggio dell'impianto cocleare in pazienti affetti da CMV congenito.

Ghiselli Sara¹, Ghia Alessia¹, Consolino Patrizia², Frontera Patrizia¹, Cuda Domenico^{1,3}

¹Dipartimento di Otorinolaringoiatria, AUSL Piacenza

²Dipartimento Otorinolaringoiatria Ospedale Martini, Torino

³Università degli Studi di Parma

Abstract:

Il Citomegalovirus congenito (cCMV) è la prima causa di sordità neurosensoriale non genetica con insorgenza in età pediatrica. Un segno clinico frequente, presente in circa il 50% delle infezioni sintomatiche e nel 10% delle infezioni asintomatiche, è l'ipoacusia neurosensoriale. Una caratteristica dell'ipoacusia è la sua progressività nel tempo che può portare ad un deficit uditivo di grado profondo. In questi casi l'unico dispositivo in grado di ripristinare l'acuità uditiva è l'impianto cocleare (IC). Nonostante sia noto il coinvolgimento delle strutture neurali e cerebrali nei soggetti affetti, e sia nota l'utilità dell'IC, ad oggi, non esistono studi clinici specifici sulla valutazione dei parametri di mappaggio dell'IC in questa popolazione. L'obiettivo primario di questo studio è quello di analizzare nel tempo i parametri di mappaggio dell'IC nei pazienti pediatrici con cCMV rispetto ad un gruppo di controllo portatori di IC per ipoacusia secondaria a mutazione del gene GJB2. Sono stati inclusi nello studio i soggetti affetti da cCMV che sono stati sottoposti ad intervento di IC entro i 18 anni di età. In base all'eziologia e all'eventuale interessamento cerebrale, il campione di studio è stato suddiviso in 2 gruppi: cCMV e cCMV alterato oltre al gruppo di controllo (connexina 26). Dalle valutazioni effettuate emerge che l'infezione congenita da cCMV, producendo un danno ai neuroni della via acustica, determina nei portatori di IC la necessità di livelli di corrente superiori alla norma (gruppo di controllo) per produrre analoghe risposte neurali (e-CAP) o comportamentali (livelli C).

Parole chiave: cCMV, impianto cocleare, mappaggio impianto cocleare, e-CAP, connexina 26, GJB2

Summary

Congenital Cytomegalovirus (cCMV) is the first cause of non-genetic sensorineural hearing loss with onset in childhood. Sensorineural hearing loss is a common clinical sign, present in approximately 50% of symptomatic infections and 10% of asymptomatic infections. Hearing loss can progress to profound hearing loss. In these cases, a cochlear implant (CI) is the only device that can restore hearing. Although the involvement of neural and brain structures and the usefulness of CI are known, there are no specific clinical studies evaluating CI mapping parameters in this population. The primary objective of this study is to analyse the CI mapping parameters over time in paediatric patients with cCMV compared to a control group with CI for hearing loss secondary to mutation of the GJB2 gene. Subjects with cCMV who underwent CI surgery before the age of 18 were included in the study. Based on the aetiology and possible brain involvement, the study sample was divided into 2 groups: cCMV and altered cCMV in addition to the control group (connexin 26). Our results suggests that congenital cCMV infection, by damaging neurons in the auditory pathway, causes CI recipients to require higher than normal levels of current (control group) to produce similar neural (e-CAP) or behavioural responses (C-levels).

Keywords: cCMV, cochlear implant, cochlear implant fitting, e-CAP, connexin 26, GJB2

Introduzione

Il Citomegalovirus congenito (cCMV) è la causa più frequente di infezione ereditaria nei Paesi industrializzati e rappresenta la prima causa di sordità neurosensoriale non genetica con insorgenza in età pediatrica (Bartlett et al. 2017). La prevalenza globale del cCMV

alla nascita è pari a 0.64% (Kenneson, Cannon 2007).

L'infezione può essere asintomatica o paucisintomatica e nel 17-20% dei casi può presentarsi, nei bambini infetti, con sequele permanenti (Leruez-Ville et al. 2024).

Le manifestazioni cliniche sono secondarie al coinvolgimento del sistema reticolo endoteliale e del sistema nervoso centrale presentandosi con anomalie cerebrali quali ventricolomegalia, cisti periventricolari, atrofia cerebrale, ipoplasie e calcificazioni cerebrali (Manara et al. 2011; Nishida et al. 2020). Nel 70% dei nati affetti da cCMV il coinvolgimento cerebrale, valutabile attraverso l'esecuzione di una risonanza magnetica (RMN), è correlato con sequele neurologiche quali epilessia e difetti dello sviluppo cognitivo e motorio (Boppana et al. 1992).

Oltre alle anomalie elencate, l'infezione da cCMV può presentarsi, nel 10-15% dei neonati, con segni e sintomi clinici come porpora o petecchie, basso peso alla nascita, epatosplenomegalia, microcefalia e retinite (Kettler et al. 2023).

Un segno clinico frequente, presente in circa il 50% delle infezioni sintomatiche e nel 10% delle infezioni asintomatiche, è l'ipoacusia neurosensoriale. L'ipoacusia può presentarsi mono o bilateralmente, essere di entità variabile, da lieve a profonda, ad esordio precoce o tardivo, caratterizzata da fluttuazioni uditive e progressività. Data l'eterogeneità del quadro audiometrico e la possibile progressività della sintomatologia uditiva è fondamentale monitorare i bambini affetti da cCMV attraverso un follow-up audiologico serrato a partire dai 3 mesi di età con controlli semestrali fino all'età di 3 anni e annuali dai 3 ai 6 anni.

È indispensabile che l'identificazione di ipoacusia avvenga entro i primi mesi di vita per permettere un intervento riabilitativo precoce attraverso l'applicazione di soluzioni uditive quali protesi acustiche e, nei casi più gravi, impianto cocleare (IC).

L'IC è un dispositivo medico in grado di ripristinare un ingresso uditivo in soggetti affetti da ipoacusia di grado severo-profondo che non hanno ottenuto risultati soddisfacenti dalla protesizzazione acustica tradizionale. (Hermann et al. 2019; Nice 2019; FDA 2022)

È costituito da due componenti: una parte interna posizionata chirurgicamente a livello dell'osso temporale ed un processore esterno. Per una buona funzionalità del dispositivo sono necessarie programmazioni (o mappaggi) nel tempo, in particolare nel primo anno di utilizzo.

Il mappaggio dell'IC può essere eseguito sia attraverso l'uso di misure oggettive che di misure soggettive che richiedono la collaborazione del paziente.

Una delle più importanti misure oggettive è data dalla telemetria della risposta neurale (Evoked Compound Action Potential, e-CAP). L'e-CAP rappresenta il potenziale d'azione neurale evocato derivante dalla stimolazione elettrica delle fibre nervose uditive e registrato mediante gli elettrodi intracocleari posti sull'array. Le misurazioni soggettive comprendono la rilevazione dei livelli threshold (livelli T) e dei livelli di comfort (livelli C). I livelli T rappresentano il livello minimo di corrente necessario, per ogni singolo elettrodo, a determinare una sensazione sonora mentre i livelli C rappresentano il livello massimo di corrente erogabile per ogni elettrodo per garantire un ascolto confortevole.

Sia l'e-CAP che i livelli T e C sono rilevabili per ciascun elettrodo dell'array della parte interna dell'IC posto all'interno della coclea

Mentre nel paziente adulto entrambe le tipologie di misura sono possibili, nei bambini spesso ci si avvale di mappaggi eseguiti sulle sole misurazioni oggettive data la scarsa attenzione e collaborazione dei pazienti pediatrici.

L'e-CAP risulta essere una misura fondamentale per effettuare un mappaggio nel paziente non collaborante in quanto nella maggior parte dei casi è posto tra i livelli T e C. Infatti si stima che l'e-CAP sia posto a circa il 67% del range dinamico (Polak et al. 2005).

In letteratura sono inoltre presenti studi clinici che dimostrano come i parametri di mappaggio possano essere influenzati dall'eziologia della perdita uditiva o dalla presenza di disabilità associate. In particolare è riportato come la presenza di disturbi dello spettro autistico, alterazioni cerebrali e ritardo dello sviluppo psico-motorio influenzino questi parametri (Mancini et al. 2021; Incerti et al. 2018).

Nonostante sia noto il coinvolgimento delle strutture neurali e cerebrali del cCMV, ad oggi

non esistono studi clinici specifici sulla valutazione dei parametri di mappaggio in questa popolazione.

Scopo di questo studio è analizzare i parametri di mappaggio, quali e-CAP e i livelli C, nei pazienti pediatrici con cCMV rispetto ad una popolazione di pari età portatrice di IC per deficit uditivo da mutazione del gene GJB2. Data la nota correlazione tra e-CAP e livelli C, è analizzato il rapporto tra queste due misure.

Tali parametri sono valutati nel tempo (dall'attivazione dell'IC fino al 12° mese di follow-up) ed è indagata un'eventuale correlazione con la presenza di alterazioni neurali evidenziate alla RMN.

Materiali e metodi

Si tratta di uno studio osservazionale retrospettivo multicentrico coinvolgente i pazienti afferenti alla U.O. S.S. Audiologia e Impianti Cocleari dell'Ospedale Martini di Torino e alla U.O. Otorinolaringoiatria dell'Ospedale Guglielmo da Saliceto di Piacenza. Il consenso informato alla partecipazione allo studio è stato firmato dai genitori o tutori legali dei pazienti arruolati.

Partecipanti

Sono stati inclusi nello studio i soggetti che hanno eseguito una RMN Encefalo e successivamente sono stati sottoposti alla chirurgia prima dei 18 anni di età.

La soglia uditiva preoperatoria, calcolata come Pure Tone Average (PTA) a 500, 1000, 2000, 4000 KHz era pari a 118.7 dB medi (ds 11.5; range 95-130) nei lati impiantati e pari a

113.4 dB medi (ds 19.3; range 10-130) nei lati non impiantati.

In base all'eziologia e all'interessamento cerebrale, il campione di studio è stato suddiviso in 2 gruppi:

- cCMV: soggetti con diagnosi accertata di cCMV e assenza di alterazioni encefaliche alla RMN

- cCMV alterato: soggetti con diagnosi accertata di cCMV e presenza di alterazioni encefaliche alla RMN.

Il gruppo di controllo (connessine) era invece costituito da soggetti con diagnosi accertata di mutazione del gene GJB2 e assenza di alterazioni encefaliche alla RMN.

La RMN è considerata alterata in caso di: lesioni parenchimali, alterazioni della mielinizzazione della sostanza bianca, presenza di calcificazioni, polimicrogiria degli emisferi cerebrali, microcefalia o iposviluppo, asimmetria e/o atrofia emisferica.

Il campione totale era composto da 56 pazienti portatori di IC. In caso di stimolazione bilaterale sono stati considerati singolarmente i due lati. Sono state quindi analizzate un totale di 89 orecchie impiantate.

38 soggetti presentavano una modalità di stimolazione bilaterale (18 cCMV; 20 connessine), 12 soggetti con stimolazione bimodale (6 cCMV; 6 connessine) e 6 soggetti con stimolazione monomodale (3 cCMV; 3 connessine) di cui un soggetto con cCMV e IC in Single Side Deafness.

L'età media alla chirurgia era pari a 2.8 anni (range 1-12; ds 2.7).

Le caratteristiche del campione suddiviso nei singoli gruppi sono riportate nella tabella 1.

Tabella 1 - Caratteristiche dei gruppi in studio

	cCMV	cCMV alterato	Connessine
Soggetti; orecchie	11; 15	16; 25	29;49
M:F	5:6	7:9	14:15
Lato (dx:sin)	7; 8	14; 11	29:20
Modalità stimolazione (bimodale; bilaterale; monomodale)	3;11; 1*	3; 20; 2	6; 40; 3
Età media all'IC (anni)	2.2 (ds 2.3; range 1-7)	2.47 (ds 2.55; range 1-11)	3.14 (ds 3.06; range 1-12)
PTA pre IC (dB)	124.2 (ds 11.0; range 100-130)	121.4 (ds 11.4; range 100-130)	113.1 (ds 8.94; range 85-130)

* soggetto con IC in SSD

Le indagini Neuroradiologiche hanno dimostrato una normale anatomia dell'orecchio interno in tutte le orecchie analizzate.

I soggetti con stimolazione elettroacustica o sottoposti a revisione di IC sono stati esclusi dallo studio.

Parametri di mappaggio

Tutti i pazienti in studio erano utilizzatori di IC dell'azienda Cochlear con elettrodo perimodiolare (29 CI24RE(CA), 17 CI512, 13 CI532, 8 CI612 e 22 CI632) e processore esterno modello "behind the ear".

Gli IC sono stati mappati con strategia ACE, maxima 10 e pulse width pari a 25 μ sec (pw) come da parametri standard presenti nel software dell'azienda produttrice.

I parametri di mappaggio considerati nello studio sono state le medie degli e-CAP e dei livelli C rapportati agli e-CAP negli elettrodi attivi acquisiti ai follow standard quali: l'attivazione (t0), al 1° (t1), al 3° (t3), al 6° (t6) e al 12° (t12) mese.

Analisi statistica

Per confrontare i livelli di e-CAP e le differenze tra i livelli C e e-CAP tra i gruppi (CMV, CMV alterato, connessina) a ciascun tempo di osservazione è stata utilizzata una semplice analisi della varianza ad una via (aov). L'ipotesi di normalità non è stata rifiutata in nessuna occasione (test di Shapiro-Wilk). A valle dell'a-

nalisi della varianza il confronto tra le medie di singoli gruppi è stata effettuata utilizzando il metodo delle Tukey Honestly Significant Differences (Tukey HSD) con correzione di Bonferroni per la molteplicità.

Accanto ai risultati dell'analisi della varianza sono stati effettuati anche i test non parametrici di Kruskal-Wallis (kw) come ulteriore strumento di robustezza dei risultati.

Tutte le elaborazioni sono state effettuate con il software R (R Core Team 2023; Yandell 1997)

Risultati

Sono state analizzate le seguenti condizioni: l'andamento dei valori medi dell'e-CAP e la differenza media tra i livelli C e l'e-CAP nei tre gruppi ai vari timing di follow-up.

L'analisi dell'e-CAP ha dimostrato valori medi maggiori nei pazienti con cCMV (sia cCMV che cCMV alterato) rispetto al gruppo di controllo a tutti i tempi in studio (Figura 1).

L'andamento dei valori nel tempo si è dimostrato stabile nei gruppi delle connessine e del cCMV alterato, mentre si è riscontrato un trend di crescita dei valori nel gruppo del cCMV (Figura 1).

I valori medi, la mediana e la deviazione standard dei gruppi nei vari timing (da t0 a t12) sono riportati nella tabella 2.

Figura 1- Andamento delle medie dell'e-CAP nel tempo (le barre indicano l'intervallo di confidenza del 95%)

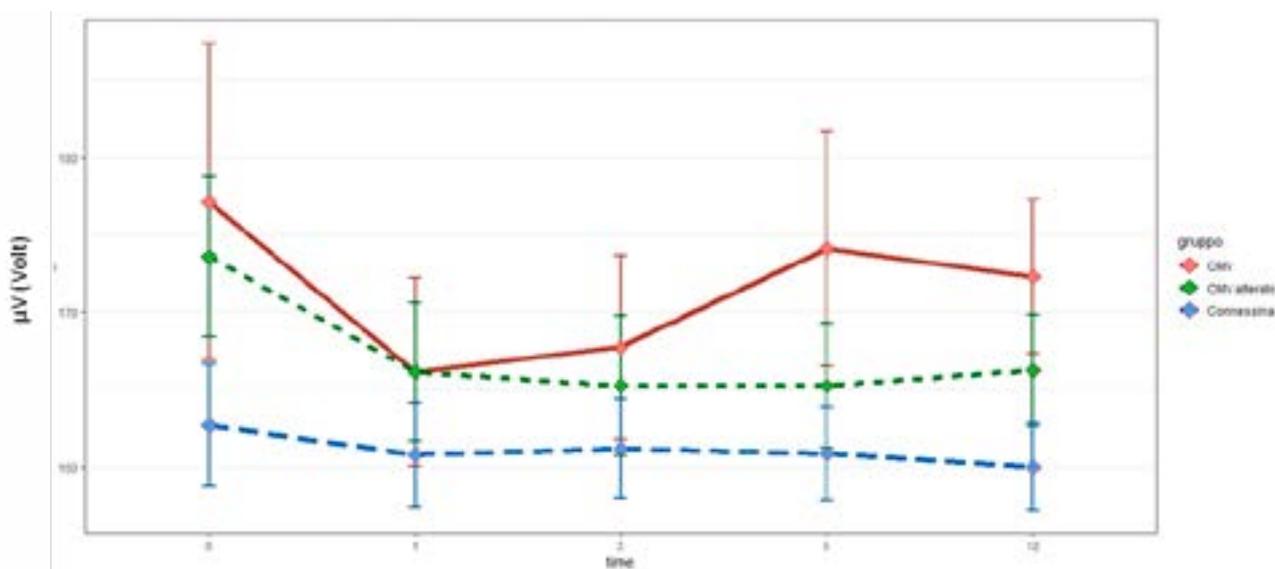


Tabella 2 – Media, Mediana e ds di e-CAP e D livelli C/e-CAP suddivisa per gruppi e tempo

Time (mesi)	gruppo	e-CAP			Δ livelli C/e-CAP		
		media	mediana	ds	media	mediana	ds
0	CMV	173.5	182	24.1	-36.7	-40	16.0
0	CMV alterato	171.3	168.5	13.0	-24.9	-25.5	16.5
0	Connessina	162.7	163	13.7	-19.5	-19	14.5
1	CMV	166.0	169	14.3	2.7	5	12.0
1	CMV alterato	164.3	164.5	10.7	-1.6	3	14.5
1	Connessina	160.8	161	11.7	-2.8	-4	10.5
3	CMV	168.3	169	13.7	0.0	0	0.0
3	CMV alterato	164.1	162	11.0	0.0	0	0.0
3	Connessina	161.2	160	11.1	0.0	0	0.0
6	CMV	175.4	173	17.9	-4.3	-5	17.9
6	CMV alterato	164.8	163	10.2	3.0	5.5	10.0
6	Connessina	160.9	160	10.4	4.0	5	7.2
12	CMV	171.9	171	11.4	2.4	3.5	8.4
12	CMV alterato	165.8	166.5	8.9	3.7	7	9.6
12	Connessina	160.0	159	9.7	7.1	8	6.8

Dall'analisi di correlazione tra i gruppi nel tempo si è evidenziato che ai tempi t1 e t3 le differenze non si sono dimostrate statisticamente significative, a differenza di quanto occorre

ai tempi t0, t6 e t12.

In particolare l'e-CAP differisce significativamente al t0 tra gruppo connessina e gruppo cCMV (p-value=0.0022) e tra gruppo connessina

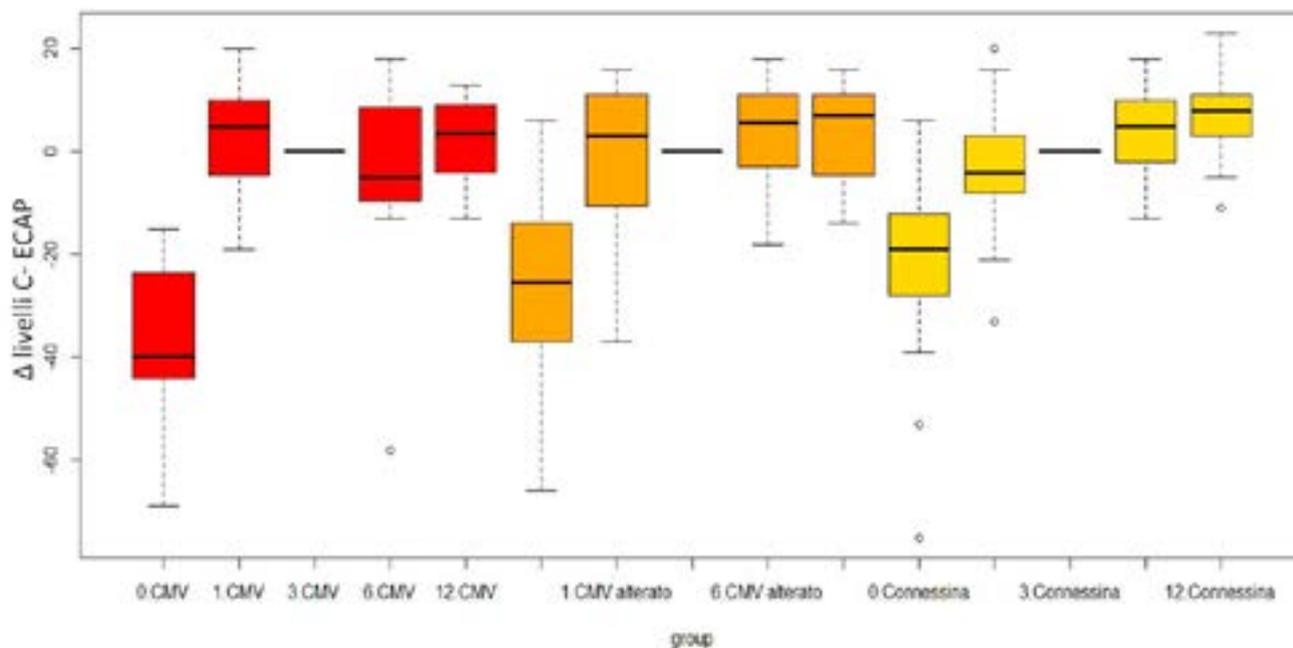
e cCMV alterato (p-value=0.0116). Al t6 differenze significative sono osservate tra gruppo cCMV e gruppo cCMV alterato (p-value=0.0321) nonché tra gruppo connessina e cCMV (p-value=0.0002). Infine al t12 differenze sono osservate tra gruppo connessina e gruppo cCMV alterato (p-value=0.0223) e tra gruppo connessina e cCMV (p-value=0.0000). (Tabella 3)

Tabella 3-Andamento delle medie del valore e-CAP: analisi separate per tempo

Time (mesi)	CMV vs CMValt	CMV vs Con	CMValt vs Con
0	0.7213	0.0022	0.0116
1	1.0000	0.2127	0.1457
3	0.7472	0.0942	0.3050
6	0.0321	0.0002	0.2669
12	0.0952	0.0000	0.0223

La differenza tra livelli i C e l'e-CAP assume un valore negativo nei tre gruppi al tempo t0. Contrariamente, da t1 a t12 i parametri sono stabili attorno allo 0, ovvero i livelli di C e gli e-CAP si presentavano simili nei tre gruppi nel tempo. (Figura 2)

Figura 2 - Differenza della media dei livelli C e degli e-CAP



I valori medi, la mediana e la deviazione standard della differenza tra i livelli C e l'e-CAP sono riportati nella tabella 2.

Nel tempo si è riscontrata una significativa differenza solo al t0 tra il gruppo cCMV e il gruppo connessine (Tabella 4).

Tabella 4 - Differenza della media dei livelli C e della media NRT: analisi separate per tempo (NA= Non Applicabile)

time	CMV vs CMValt	CMV vs Con	CMValt vs Con
0	0.0536	0.0007	0.3358
1	0.5190	0.2683	0.9157
3	NA	NA	NA
6	0.0901	0.0219	0.9160
12	0.8753	0.1196	0.1883

Discussione

L'obiettivo primario di questo studio osservazionale è stato quello di analizzare nel tempo i parametri di mappaggio dell'IC nei pazienti pediatrici con cCMV rispetto ad un gruppo di controllo con ipoacusia da mutazio-

ne del gene GJB2. Per quanto ne sappiamo, questo è il primo studio in cui queste misure vengono analizzate in questa popolazione di pazienti.

Dalle analisi dei dati è emersa una differenza del valore e-CAP tra i pazienti con cCMV e quelli con deficit da connessina 26. In partico-

lare l'e-CAP medio dei pazienti con infezione da cCMV, indipendentemente dalla presenza di alterazioni encefaliche accertate mediante RMN, mostra dei valori di corrente più elevati rispetto al gruppo di controllo.

Tale dato è riconducibile alla natura dell'infezione congenita da CMV che presenta uno spiccato neurotropismo e un interessamento elettivo delle vie uditive. In particolare le cellule CMV-positive possono trovarsi in qualsiasi regione cerebrale e diverse tipologie di cellule possono essere coinvolte (es. neuroni, neuroblasti, glia, endoteliale, ependima). Recenti studi hanno dimostrato l'interessamento della intera via uditiva dalle strutture dell'orecchio interno fino al lobo temporale. (Gabrielli et al. 2024)

Dall'osservazione dei valori medi dell'e-CAP nei due gruppi di pazienti con cCMV, si denotano dei valori di corrente maggiori nei pazienti con assenza di alterazioni cerebrali rispetto a quelli con interessamento encefalico. Questo risultato potrebbe essere attribuito ad un studio RMN non mirato alla corteccia uditiva ma ad una valutazione complessiva dell'encefalo. Infatti la risoluzione dell'esame radiologico non permette di evidenziare l'interessamento del CMV a livello cellulare nelle strutture cocleari e nelle vie uditive.

Un'altra ipotesi è quella che le forme con invalidanti anomalie alla RMN possano denotare fenotipi clinici con maggiore coinvolgimento centrale e minori conseguenze "periferiche". Il minore interessamento citopatico periferico presenterebbe una più ricca popo-

lazione gangliare e livelli e-CAP più vicini alla "normalità".

Dal confronto tra valori e-CAP e livelli C non si osservano sostanziali differenze nel tempo tranne che al momento dell'attivazione. La significatività della differenza al tempo t0 è correlata al parametro oggettivo e-CAP, che potrebbe risultare più alto per la mancata stimolazione neurale dopo la chirurgia, ed ai livelli C che presentano livelli di corrente soggettivi inferiori per non causare discomfort al paziente.

Conclusioni

Dalle valutazioni effettuate in questo studio emerge che l'infezione congenita da CMV, producendo un danno ai neuroni della via acustica, determina nei portatori di IC la necessità di livelli di corrente superiori alla norma (gruppo di controllo) per produrre analoghe risposte neurali (e-CAP) o comportamentali (livelli C).

Tali dati dovranno essere approfonditi analizzando una possibile correlazione con altri parametri di mappaggio (quali impedenze e range dinamico), outcomes ed eventuale asunzione di terapie antivirali. Infine la presenza di alterazioni neurali evidenziate alla RMN costituisce un altro fattore di variabilità meritorio di ulteriori approfondimenti.

Acknowledgement

Si desidera ringraziare il Prof. Enrico Fabrizi per il supporto nelle analisi statistiche

Bibliografia

- Archbold, S., Lutman, M.E., Marshall, D.H. (1995) "Categories of auditory performance" *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. Suppl*, 166, 312-314.
- Bartlett, A.W., McMullan, B., Rawlinson, W.D., Palasanthiran, P. (2017) "Hearing and neurodevelopmental outcomes for children with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection: A systematic review", *Rev Med Virol*. doi: 10.1002/rmv.1938
- Boppana, S.B., Pass, R.F., Britt, W.J., Stagno, S., Alford, C.A. (1992) "Symptomatic congenital cytomegalovirus infection: neonatal morbidity and mortality", *Pediatr Infect Dis J*, 11(2), 93-9. doi: 10.1097/00006454-199202000-00007.
- FDA, US Food and Drug Administration (2022). Cochlear Implants. 18 luglio 2024. <https://www.fda.gov/medical-devices/implants-and-prosthetics/cochlear-implants>
- Gabrielli, L., Bonasoni, M.P., Piccirilli, G., Petrisli, E., Venturoli, S., Cantiani, A., Pavoni, M., Marsico, C., Capretti, M.G., Simonazzi, G., Lazzarotto, T. (2024) "The Auditory Pathway in Congenitally

- Cytomegalovirus-Infected Human Fetuses", *Int J Mol Sci*, 25(5):2636. doi: 10.3390/ijms25052636
- Hermann, R., Lescanne, E., Loundon, N., Barone, P., Belmin, J., Blanchet, C., Borel, S., Charpiot, A., Coez, A., Deguine, O., Farinetti, A., Godey, B., Lazard, D., Marx, M., Mosnier, I., Nguyen, Y., Teissier, N., Virole, M.B., Roman, S., Truy, E. (2019) "French Society of ENT (SFORL) guidelines. Indications for cochlear implantation in adults". *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.*,136(3), 193-197.
- Incerti, P.V., Ching, T.Y.C., Hou, S., Van Buynder, P., Flynn, C., Cowan, R. (2018) "Programming characteristics of cochlear implants in children: effects of aetiology and age at implantation", *Int J Audiol*, 57(sup2), S27-S40. doi: 10.1080/14992027.2017.1370139.
- Kenneson, A., Cannon, M.J. (2007) "Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection", *Rev Med Virol*, 17(4), 253-76. doi: 10.1002/rmv.535. PMID: 17579921.
- Kettler, M., Shoup, A., Moats, S., Steuerwald, W., Jones, S., Stiell, S.C., Chappetto, J. (2023) "American Academy of Audiology. Position Statement on Early Identification of Cytomegalovirus in Newborns", *J Am Acad Audiol*.doi: 10.1055/s-0043-1768036. PMID: 36972678
- Leruez-Ville, M., Chatzakis, C., Lilleri, D., Blazquez-Gamero, D., Alarcon, A., Bourgon, N., Foulon, I., Fourgeaud, J., Gonce, A., Jones, C.E., Klapper, P., Krom, A., Lazzarotto, T., Lyall, H., Paixao, P., Papaevangelou, V., Puchhammer, E., Sourvinos, G., Vallely, P., Ville, Y., Vossen, A. (2024) "Consensus recommendation for prenatal, neonatal and postnatal management of congenital cytomegalovirus infection from the European congenital infection initiative (ECCI)", *Lancet Reg Health Eur*, 40:100892. doi: 10.1016/j.lanepe.2024.100892.
- Manara, R., Balao, L., Baracchini, C., Drigo, P., D'Elia, R., Ruga, E.M. (2011) "Brain magnetic resonance findings in symptomatic congenital cytomegalovirus infection", *Pediatr Radiol*, 41(8), 962-970. doi: 10.1007/s00247-011-2120-5.
- Mancini, P., Mariani, L., Nicastrì, M., Cavicchiolo, S., Giallini, I., Scimemi, P., Zanetti, D., Montino, S., Lovo, E., Di Berardino, F., Trevisi, P., Santarelli, R. (2021) "Cochlear implantation in children with Autism Spectrum Disorder (ASD): Outcomes and implant fitting characteristics", *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 149:110876. doi: 10.1016/j.ijporl.2021.110876.
- NICE, National institute for care and health excellence (2019). Cochlear implants for children and adults with severe to profound deafness. Technology appraisal guidance. 18 luglio 2024. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta566>
- Nishida, K., Fujioka, K., Sugioka, Y., Abe, S., Ashina, M., Fukushima, S., Ohyama, S., Ikuta, T., Tanimura, K., Yamada, H., Iijima, K., Morioka, I. (2020) "Prediction of neurodevelopmental impairment in congenital cytomegalovirus infection by early postnatal magnetic resonance imaging", *Neonatology*, 117(4), 460-466. doi: 10.1159/000508218.
- Polak, M., Hodges, A., Balkany, T. (2005) "e-CAP, ESR and subjective levels for two different nucleus24 electrode arrays", *Otol Neurotol*, 26(4), 639-45. doi: 10.1097/01.mao.0000178145.14010.25. PMID: 16015160.
- R Core Team (2023). *_R: A Language and Environment for Statistical Computing_*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. <https://www.R-project.org/>
- Vanbuggenhout, L., Aertsen, M., De Catte, L., Naulaers, G. (2022) "Pre- and postnatal brain magnetic resonance imaging in congenital cytomegalovirus infection: a case report and a review of the literature", *BMC Pediatr*, 22(1), 293. doi: 10.1186/s12887-022-03334-x. PMID: 35585581; PMCID: PMC9118604.
- Yandell, B. S. (1997) "Practical Data Analysis for Designed Experiments" Chapman & Hall.