

CMV e impianto cocleare: valutazioni elettrofisiologiche sulla funzionalità dell'interfaccia elettrodo-neurale.

Sergio Razza¹, Davide Coccozza¹, Lucilla Ermoli¹, Monica Zaccone¹, Eliana Cristofari¹

¹Dipartimento di Neuroscienze SSD Audiovestibologia Pediatrica ASST Settelaghi Varese

Abstract

La sopravvivenza delle strutture neurali periferiche della coclea influisce direttamente sulla sua capacità di codificare e processare fedelmente gli stimoli elettrici, e conseguentemente sui risultati clinico-funzionali dell'impianto cocleare. Lo stimolo elettrico erogato dall'impianto cocleare induce una depolarizzazione delle fibre afferenti fino a determinare per sommazione il potenziale d'azione composto del nervo VIII (eCAP). (Schvartz-Leyzac 2023, 5-7) Lo studio dell'eCAP permette di analizzare lo stato funzionale della periferia neurale, osservando le variazioni nella risposta legate ai cambiamenti dello stimolo. Uno dei parametri che caratterizza i treni di impulso elettrico bifasico dell'impianto è rappresentato dal tempo che intercorre tra la fase catodica (negativa) e quella anodica (positiva), definito gap inter-fase (IPG da interphase gap). Diversi studi hanno dimostrato, tramite esperimenti su animali, la sensibilità dell'eCAP alle variazioni dell'intervallo tra le fasi (IPG) (cioè, l'effetto IPG) e collegato questa sensibilità differenziale al grado di sopravvivenza dei neuroni del ganglio spirale (SGNs) ipotizzando che il principio valga per gli utenti umani. (Yuan 2022, 1-3) Nella presente indagine sono state comparate le variazioni di risposta eCAP a IPG variabili per 2 gruppi di pazienti sordi congeniti. 10 pazienti con eziologia riconducibile a esiti di CMV e 10 pazienti con eziologie non legate a CMV. Tutti i pazienti sono portatori di impianti Cocleari Nucleus di Cochlear. Vengono messe a confronto le differenze quantitative e qualitative tra i risultati eCAP ottenuti per 3 elettrodi distribuiti nelle porzioni basale, centrale e apicale dell'array.

Parole chiave: Potenziale d'azione composto evocato elettricamente (eCAP), gap interfase (IPG), citomegalovirus, interfaccia elettrodo-neurale (ENI)

Summary

The survival of the cochlea's peripheral neural structures directly influences its ability to accurately encode and process electrical stimuli, thereby affecting the clinical-functional outcomes of cochlear implantation. The electrical stimulus from the cochlear implant induces depolarization of the afferent fibers, culminating in the summation of the compound action potential of the eighth nerve (eCAP). Studying the eCAP allows for the examination of the functional status of the neural periphery by observing response variations related to stimulus changes. One parameter that characterizes the biphasic electrical pulse trains of the implant is the time interval between the cathodic (negative) phase and the anodic (positive) phase, known as the interphase gap (IPG). Several studies, using animal models, have demonstrated the sensitivity of eCAP to changes in the interphase gap (IPG) (referred to as the IPG effect) and have associated this differential sensitivity with the survival rate of spiral ganglion neurons (SGNs), hypothesizing that this principle is applicable to human users. In this investigation, eCAP response variations to different IPGs were compared across two groups of congenitally deaf patients: 10 patients with etiology linked to CMV and 10 patients with non-CMV-related etiologies. All patients have Cochlear Nucleus implants. The study compares quantitative and qualitative differences in the eCAP results obtained from three electrodes located in the basal, middle, and apical sections of the array.

Keywords: Electrically evoked auditory compound action potentials (eCAP), interphase gap (IPG), cytomegalovirus, electrode-neuron interface (ENI)

Introduzione

L'aumento del numero di pazienti portatori di impianto cocleare (IC) ha permesso a ricercatori e clinici di comprendere meglio i fattori che contribuiscono al successo dell'IC, così come le limitazioni della tecnologia. Diversi sono i fattori che contribuiscono ai risultati ottenuti, tra cui la durata della perdita uditiva e l'età all'impianto.

Gli impianti cocleari (IC) ripristinano l'udito bypassando i meccanismi uditivi degenerati e stimolando direttamente le fibre del nervo uditivo con impulsi elettrici.

L'efficacia della stimolazione elettrica dipende dallo stato dell'interfaccia elettrodo-neurale (ENI) all'interno della coclea. Questo è influenzato dalla distanza e dall'orientamento dei contatti elettrici rispetto al tessuto neurale, dai valori di impedenza degli elettrodi, nonché dalla sopravvivenza e dalla funzionalità della popolazione neurale all'interno della coclea. Proprio il grado di integrità neurale può essere una delle cause dell'ampia variabilità di risultati anche tra pazienti omogenei per eziologia, durata della sordità, precocità dell'intervento. Non è possibile effettuare una stima diretta dello stato funzionale delle fibre neurali del nervo cocleare, tuttavia lo studio elettrofisiologico del potenziale d'azione composto evocato elettricamente (eCAP) permette di ricavare informazioni utili.

L'eCAP è una risposta neurale registrata in campo vicino generata dalle fibre del nervo cocleare CN. La sua presenza dipende dall'esistenza di un numero sufficiente di fibre che rispondono sincronicamente alla stimolazione elettrica. Pertanto lo studio di questo potenziale può essere utilizzato per valutare quanto efficacemente le fibre neurali limitrofe a ciascun elettrodo dell'IC rispondano alla stimolazione elettrica,

Il fulcro funzionale dell'IC consiste nello stimolo elettrico che viene erogato tramite impulsi bifasici bilanciati e simmetrici di carica al fine di garantire che all'interno della coclea non si accumuli alcuna carica potenzialmente dannosa. Le due fasi sono separate da un breve intervallo di fase (IPG). Diversi studi riferiscono che la durata di questo intervallo influisce sull'ampiezza dello stimolo necessaria per eccitare i neuroni (He S. 2020, 919- 923)

L'intervallo inter-fase (IPG) è stato dimostrato essere correlato alla sopravvivenza neurale negli studi condotti su cavie. In particolare, neuroni sani mostrano ampiezze eCAP maggiori, soglie più basse e pendenze AGF più ripide con l'aumento degli IPG. Nelle coclee con sopravvivenza neurale peggiore, questi cambiamenti nelle risposte neurali sono generalmente meno evidenti con l'aumento dell'IPG. (Imsiecke M. 2021, 2-3)

Diversi studi hanno messo in evidenza come l'ampiezza, la pendenza e la latenza dell'AGF eCAP cambiano quando l'intervallo di fase (IPG) viene aumentato (Effetto IPG eCAP). I contributi ascrivibili all'effetto IPG non sono ancora totalmente compresi, ma potrebbero essere correlati alla capacità delle fibre stimolate di recuperare dalla depolarizzazione generata dalla prima fase del segnale (catodica o anodica che sia). Questa capacità probabilmente sarebbe influenzata dalla salute neurale generale come documentato nella letteratura precedente

Quindi in una coclea integra, l'allungamento dell'IPG permette un recupero funzionale maggiore perché un numero superiore di neuroni può essere reclutato. Se le fibre nervose residue sono per numero e eccitabilità sufficientemente funzionali, la risposta neurale sarà più ampia e più evidente sarà il vantaggio determinato dall'estensione del tempo di recupero; il vantaggio sarà inferiore se le fibre disponibili sono ridotte numericamente o meno reattive perché degenerate, demielinizzate o per altri fattori. (Takanen M. 2024 63-64)

Un aumento dell'IPG comporta una riduzione delle soglie di risposta delle fibre nervose uditive e generalmente provoca un aumento della sensazione di intensità

L'effetto IPG dipende dalle caratteristiche della membrana e quindi riflette le proprietà di risposta temporale del nervo uditivo (6).

In definitiva la letteratura scientifica dimostra che il numero degli elementi neurali sopravvissuti nel nervo cocleare NC e la loro capacità di risposta alla stimolazione elettrica (ovvero, lo stato funzionale del NC) sono importanti per gli esiti dell'impianto cocleare (Jahn KN. 2020 961-964)

La sensibilità del potenziale di azione composto elettricamente evocato (eCAP) ai cam-

biamenti nell'intervallo interfascico (IPG) (ovvero, l'effetto IPG) è associata alla sopravvivenza dei neuroni del ganglio spirale (SGNs) in cavie da laboratorio, e con il presunto stato funzionale del NC negli utilizzatori umani di impianti cocleari

Tuttavia, bisogna anche rilevare. Gli studi che indagano l'effetto IPG sull'eCAP in modelli animali hanno mostrato risultati diversi rispetto a quelli misurati negli utenti umani di impianto cocleare. Specificamente, le cavie con densità più basse di SGNs hanno mostrato effetti IPG più ampi sulla soglia dell'eCAP, sull'ampiezza massima dell'eCAP e sulla latenza N1, effetti IPG più ridotti sulla pendenza della funzione di input/output (I/O) dell'eCAP e offset dei livelli di stimolazione più piccoli

]. I risultati promettenti degli studi sugli animali hanno motivato i ricercatori a esplorare l'uso di metriche come l'effetto IPG e come strumento per valutare la salute cocleare. Questo potrebbe a sua volta facilitare l'ottimizzazione delle strategie di codifica degli impianti cocleari, ad esempio utilizzando la stimolazione focalizzata per dirigere la corrente verso le regioni con densità più elevate di popolazioni neurali integre.

L'obiettivo principale di questo studio è quello di esaminare gli effetti dell'IPG in un gruppo di pazienti sordi, congeniti impiantati con eziologia di sordità riconducibile a CMV prenatale, confrontandoli con i valori riscontrati in un gruppo di pazienti sordi congeniti impiantati con eziologia riconducibile a cause diverse da CMV.

La ricerca si propone di valutare se l'infezione da CMV possa aver deteriorato l'interfaccia neurale, e se questa riduzione funzionale possa riflettersi in modo evidente sulla risposta eCAP, confrontandolo con un campione di pazienti che non siano stati colpiti da CMV.

Gli studi che hanno valutato gli effetti dell'IPG si sono concentrati principalmente sull'ampiezza e/o sulla pendenza dell'AGF;

mentre nella presente ricerca, sono stati presi in esame gli effetti IPG su tutti e 3 i parametri della funzione di crescita d'ampiezza (AGF): soglia, ampiezza e pendenza.

Questo studio ha testato l'ipotesi che il grado di compromissione dello stato funzionale dell'interfaccia neurale possa riflettersi sui parametri della risposta eCAP a differenti valori di IPG.

Nello specifico, la ricerca intendeva valutare se variazioni dell'IPG, potessero produrre gradienti significativamente diversi nei valori di soglia, di ampiezza e pendenza dell'AGF delle risposte ECAP tra i 2 campioni di popolazione esaminati: i pazienti con sordità da CMV e quelli con eziologia diversa e se tali variazioni IPG possano comportare effetti diversi a seconda della partizione cocleare di stimolazione.

Materiali e metodi

Questo studio ha incluso due gruppi di soggetti: il gruppo CMV e il gruppo di controllo.

I pazienti reclutati per il gruppo CMV sono 9, in tutto sono stati testati 10 orecchi impiantati. I partecipanti del gruppo di controllo sono 9 pazienti, per un totale di 10 orecchi impiantati.

Tutti i soggetti avevano sordità congenita e erano stati impiantati con un dispositivo Cochlear™ Nucleus® con un array di elettrodi inserito tramite approccio alla finestra rotonda.

Gli impianti utilizzati per i pazienti del gruppo CMV sono stati:

- n. 2 orecchi impiantati con il modello CI 512
- n. 2 orecchi impiantati con il modello CI 622
- n. 3 orecchi impiantati con il modello CI 612
- n. 2 orecchi impiantati con il modello CI 632

Gli impianti utilizzati per i pazienti del gruppo di controllo sono stati:

- n. 2 orecchi impiantati con il modello CI 24 RE CA
- n. 4 orecchi impiantati con il modello CI 512
- n. 3 orecchi impiantati con il modello CI 622
- n. 3 orecchi impiantati con il modello CI 612

Per il gruppo CMV l'età media di impianto cocleare è di 4,23 aa, l'età minima 1,30 aa, l'età massima 10,70. Per il gruppo non CMV l'età media di impianto cocleare è di 2,57 aa, l'età minima 10 mesi, l'età massima 1,81 aa.

Tutti i pazienti al momento del test avevano almeno 6 mesi di esperienza e di ascolto con il loro impianto cocleare

Per tutti i pazienti è stato registrato il potenziale d'azione composto da stimolo elettrico (eCAP) da un elettrodo basale il n. 4, uno medio il 13, e uno apicale il 20. Quando possibile la soglia eCAP è stata ottenuta con la funzione autoNRT integrata in Custom Sound. Quando la misurazione automatica non ha potuto inviare la soglia, si è proceduto manualmente tramite lo strumento di misura avanzata.

Lo stimolo consiste nell'impulso bifasico a carica bilanciata con polarità d'attacco catodica e durata di fase dell'impulso compresa tra 25 e 37 μ s.

Gli IPG testati in questo studio sono stati 7, 25, 58 μ s (massimo possibile con il software Custom Sound EP utilizzato).

La funzione Advanced Neural Response Telemetry (NRT) implementata nel software Custom Sound EP (v. 6.0) (Cochlear Ltd, Macquarie, NSW, Australia) è stata utilizzata per misurare l'eCAP. Le risposte sono state registrate utilizzando il paradigma del mascheramento anterogrado (Brown & Abbas, 1990), con lo schema a doppio impulso (probe e masker). È stato mantenuto per tutte le registrazioni eseguite in questa ricerca uno scarto di 10 CL tra lo stimolo sonda (probe) e lo stimolo di mascheramento (masker).

Per ogni elettrodo si è individuata l'intensità più bassa capace di evocare una risposta validata dall'algoritmo di controllo del software CS, con picchi N1 e P2 chiaramente visibili e con ampiezza non inferiore a 5 μ V.

Si è poi proceduto a misurare 3 volte la funzione di crescita d'ampiezza della risposta utilizzando un intervallo di livelli di corrente partendo da -10 sotto la soglia individuata fino a + 10 rispetto a tale soglia, con scatti di 5 unità di corrente, per un totale di 5 misurazioni per serie. Le serie misurate sono state 3 corrispondenti ai 3 valori di IPG utilizzati 7, 25, 58 μ s.

Sono stati quindi esaminati i risultati ottenuti misurando per ciascuna funzione AGF studiata, la soglia interpolata della risposta, il voltaggio della risposta più ampia tra le 5 ottenute nel calcolo della funzione AGF secondo il criterio sopra descritto (da qui definita come ampiezza massima) e la pendenza dalla curva AGF.

In tutto quindi sono state eseguite per ogni orecchio, una volta individuata la soglia di risposta utile e determinato l'intervallo di 5 livelli di stimolazione, 9 misure successive, 3 ciascuna per gli elettrodi 4,13 e 20, per i 3 valori IPG 7, 25, 58 μ s.

Risultati

Le variabili dipendenti valutate in questo studio sono rappresentate dalle differenze percentuali calcolate per soglia, massima ampiezza e pendenza della funzione AGF

Per 3 differenti valori di IPG.

Quindi sono state esaminate le differenze in percentuale tra:

- soglia della funzione AGF a 25 μ s e soglia della funzione AGF a 7 μ s
- soglia della funzione AGF a 58 μ s e soglia della funzione AGF a 25 μ s
- soglia della funzione AGF a 58 μ s e soglia della funzione AGF a 7 μ s
- ampiezza della massima risposta a 25 μ s e ampiezza della massima risposta a 7 μ s
- ampiezza della massima risposta a 58 μ s e ampiezza della massima risposta a 25 μ s
- ampiezza della massima risposta a 58 μ s e ampiezza della massima risposta a 7 μ s
- pendenza della funzione AGF a 25 μ s e pendenza della funzione AGF a 7 μ s
- pendenza della funzione AGF a 58 μ s e pendenza della funzione AGF a 25 μ s
- pendenza della funzione AGF a 58 μ s e pendenza della funzione AGF a 7 μ s

I risultati complessivi sono riportati nelle tabelle 1,2,3

Nelle figure dalla 1 alla 3 sono riportati nel dettaglio : analisi descrittiva, box plot, densità di distribuzione, per i casi in cui la differenza riscontrata tra i valori ottenuti per il campione CMV e quello non CMV sia risultata significativa dal punto di vista statistico (test T di Student per campioni indipendenti)

Oltre ai dati ottenuti si riportano anche alcuni casi dove la risposta eCAP registrata per i pazienti del campione CMV presentano anomalie morfologiche riscontrate nella registrazione eCAP .

Vd di seguito fig 4 , dove sono rappresentati in A una serie di misurazioni da -10 a + 10 rispetto alla soglia (auto NRT) misurata precedentemente. La morfologia della risposta appare alterata a partire dal valore di CL 152;

In B la morfologia è normale tuttavia l'algoritmo CS rifiuta la risposta ottenuta a a CL 198 (10 CL sopra soglia) perché il segnale è tagliato in corrispondenza del picco negativo;

In C tutte le risposte appaiono di morfologia irregolare e l'algoritmo segnala saturazione di risposta;

in D un particolare di singola risposta appiattita e di morfologia irregolare, seppur validata dall'algoritmo CS.

Nella fig 5 viene riportato il caso in cui la risposta eCAP appare caratterizzata da un doppio picco positivo. L'algoritmo CS valida la ri-

sposta che mantiene questa morfologia anche per valori inferiori e superiori rispetto al range di registrazioni da protocollo (da -10 a + 10 rispetto alla soglia auto NRT)

Dalle registrazioni eCAP per i soggetti del gruppo non CMV non sono emerse anomalie morfologiche nella risposta del potenziale.

Tabella 1. Analisi descrittiva delle differenze percentuali dei valori di soglia eCAP calcolate rispettivamente con IPG 25 μ s - IPG 7 μ s , IPG 58 μ s - IPG 25 μ s, IPG 58 μ s - IPG 7 μ s per gli elettrodi 4,13 e 20

	CMV PRENATALE	elett. 4 delta soglia % 25-7 IPG	elett. 4 delta soglia % 58-25 IPG	elett. 4 delta soglia % 58-7 IPG	elett. 13 delta soglia % 25-7 IPG	elett. 13 delta soglia % 58-25 IPG	elett. 13 delta soglia % 58-7 IPG	elett. 20 delta soglia % 25-7 IPG	elett. 20 delta soglia % 58-25 IPG	elett. 20 delta soglia % 58-7 IPG
N	CMV	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	NO CMV	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Mancanti	CMV	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	NO CMV	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Media	CMV	-2.72	-2.60	-5.20	-2.59	-4.15	-1.60	-2.84	-1.04	-3.83
	NO CMV	-3.99	-3.47	-7.30	-2.55	-4.58	-2.09	-4.10	-3.15	-7.13
Mediana	CMV	-4.11	-3.77	-7.61	-3.08	-3.54	-1.17	-3.04	-1.06	-2.43
	NO CMV	-5.04	-3.72	-7.84	-3.33	-4.98	-2.06	-4.41	-2.09	-6.09
Deviazione standard	CMV	6.10	3.60	7.58	2.08	2.76	1.85	2.60	3.07	4.35
	NO CMV	2.23	1.60	3.31	3.68	3.64	0.846	0.918	3.57	3.22
Minimo	CMV	-10.7	-5.81	-15.9	-4.68	-9.05	-4.83	-6.38	-6.03	-12.0
	NO CMV	-6.60	-6.28	-12.5	-6.55	-8.77	-3.76	-5.44	-12.7	-15.4
Massimo	CMV	11.8	6.28	8.21	2.37	0.980	0.450	2.75	4.55	1.58
	NO CMV	-0.240	-1.22	-2.19	7.11	4.68	-0.440	-2.44	-0.320	-4.04

Tabella 2. Analisi descrittiva delle differenze percentuali dei valori di massima ampiezza eCAP calcolate rispettivamente con IPG 25 μ s - IPG 7 μ s , IPG 58 μ s - IPG 25 μ s, IPG 58 μ s - IPG 7 μ s per gli elettrodi 4,13 e 20

	CMV PRENATALE	elett. 4 delta ampiezza % 25-7 IPG	elett. 4 delta ampiezza % 58-25 IPG	elett. 4 delta ampiezza % 58-7 IPG	elett. 13 delta ampiezza % 25-7 IPG	elett. 13 delta ampiezza % 58-25 IPG	elett. 13 delta ampiezza % 58-7 IPG	elett. 20 delta ampiezza % 25-7 IPG	elett. 20 delta ampiezza % 58-25 IPG	elett. 20 delta ampiezza % 58-7 IPG
N	CMV	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	NO CMV	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Mancanti	CMV	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	NO CMV	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Media	CMV	105	23.0	159	137	31.8	229	96.2	34.9	104
	NO CMV	116	34.5	199	167	34.3	224	78.0	35.1	157
Mediana	CMV	107	29.0	161	75.1	34.0	132	58.9	26.8	97.6
	NO CMV	102	32.9	170	104	18.9	229	73.0	20.4	115
Deviazione standard	CMV	77.5	20.2	115	159	31.7	260	99.7	47.6	225
	NO CMV	64.8	21.4	125	164	45.3	147	49.2	46.6	166
Minimo	CMV	-3.26	-28.6	-27.4	-17.3	-35.3	9.99	10.5	-3.26	36.7
	NO CMV	45.7	-4.24	66.3	40.9	-29.9	65.0	16.0	-25.9	7.20
Massimo	CMV	246	41.9	364	421	80.6	774	331	163	754
	NO CMV	268	63.8	444	477	143	573	182	132	553

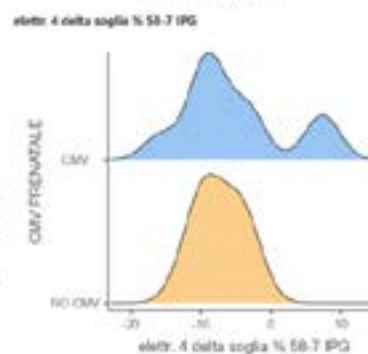
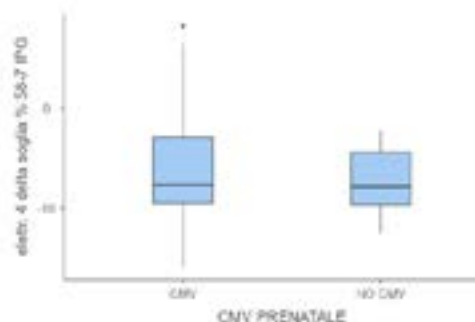
Tabella 3. Analisi descrittiva delle differenze percentuali dei valori di pendenza della funzione AGF eCAP calcolate rispettivamente con IPG 25 μs – IPG 7μs , IPG 58 μs – IPG 25μs, IPG 58 μs – IPG 7μs per gli elettrodi 4,13 e 20

	CMV PRENATALE	elett. 4 delta pendenza % 25-7 IPG	elett. 4 delta pendenza % 58-25 IPG	elett. 4 delta pendenza % 58-7 IPG	elett. 13 delta pendenza% 25-7 IPG	elett. 13 delta pendenza % 58-25 IPG	elett. 13 delta pendenza % 58-7 IPG	elett. 20 delta pendenza % 25-7 IPG	elett. 20 delta pendenza % 58-25 IPG	elett. 20 delta pendenza % 58-7 IPG
N	CMV	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	NO CMV	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Mancanti	CMV	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	NO CMV	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Media	CMV	61.2	3.37	64.4	73.5	14.7	96.1	35.0	29.9	91.9
	NO CMV	43.9	7.76	60.4	34.3	8.89	49.2	11.4	10.5	24.1
Mediana	CMV	5.24	0.885	25.7	33.3	12.5	32.9	25.1	7.46	29.8
	NO CMV	21.2	4.11	25.8	30.1	7.03	40.0	9.47	9.49	15.9
Deviazione standard	CMV	129	19.8	119	114	33.4	135	43.6	56.5	169
	NO CMV	58.1	17.6	86.2	36.5	20.4	58.5	17.5	19.7	33.0
Minimo	CMV	-23.1	-32.1	-36.3	-11.2	-49.2	2.85	0.00	-8.10	-7.29
	NO CMV	-5.22	-11.6	-12.1	-21.3	-24.6	-24.1	-9.02	-25.7	-30.9
Massimo	CMV	407	35.3	365	372	75.6	411	139	176	561
	NO CMV	183	35.4	269	112	55.3	153	41.6	51.9	83.4

Fig 1. Analisi descrittiva e statistica della differenza percentuale tra il valore di soglia eCAP tra le misurazioni IPG 58 μs – IPG 7μs Elettrodo 4

Descrittive

	CMV PRENATALE	elett. 4 delta soglia % 58-7 IPG
N	CMV	10
	NO CMV	10
Mancanti	CMV	0
	NO CMV	0
Media	CMV	-5.20
	NO CMV	-7.30
Mediana	CMV	-7.01
	NO CMV	-7.84
Deviazione standard	CMV	7.58
	NO CMV	3.31
Minimo	CMV	-15.9
	NO CMV	-12.5
Massimo	CMV	8.21
	NO CMV	-2.19



Test t a campioni indipendenti

Test t a campioni indipendenti

	Statistiche	gdf	p
elett. 13 delta soglia % 58-7 IPG	t di Student	0.768*	18.0

Nota: H₀: μ_{CMV} = μ_{NO CMV}

* il test di Levene è significativo (p < .05), suggerendo una violazione dell'assunzione di varianze uguali

Fig 2. Analisi descrittiva e statistica della differenza percentuale tra il valore di soglia eCAP tra le misurazioni IPG 58 µs – IPG 7µs Elettrodo 13

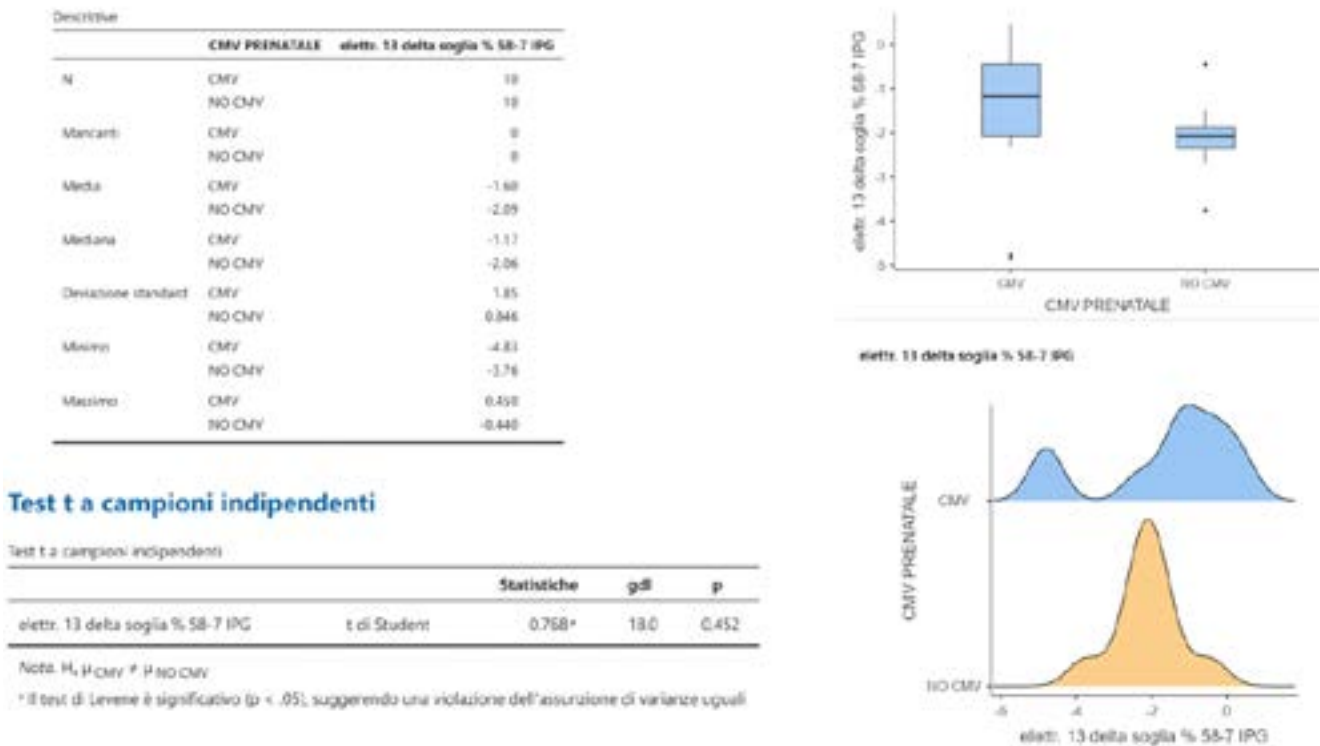


Fig 3. Analisi descrittiva e statistica della differenza percentuale tra il valore di massima ampiezza eCAP tra le misurazioni IPG 58 µs – IPG 7µs Elettrodo 13

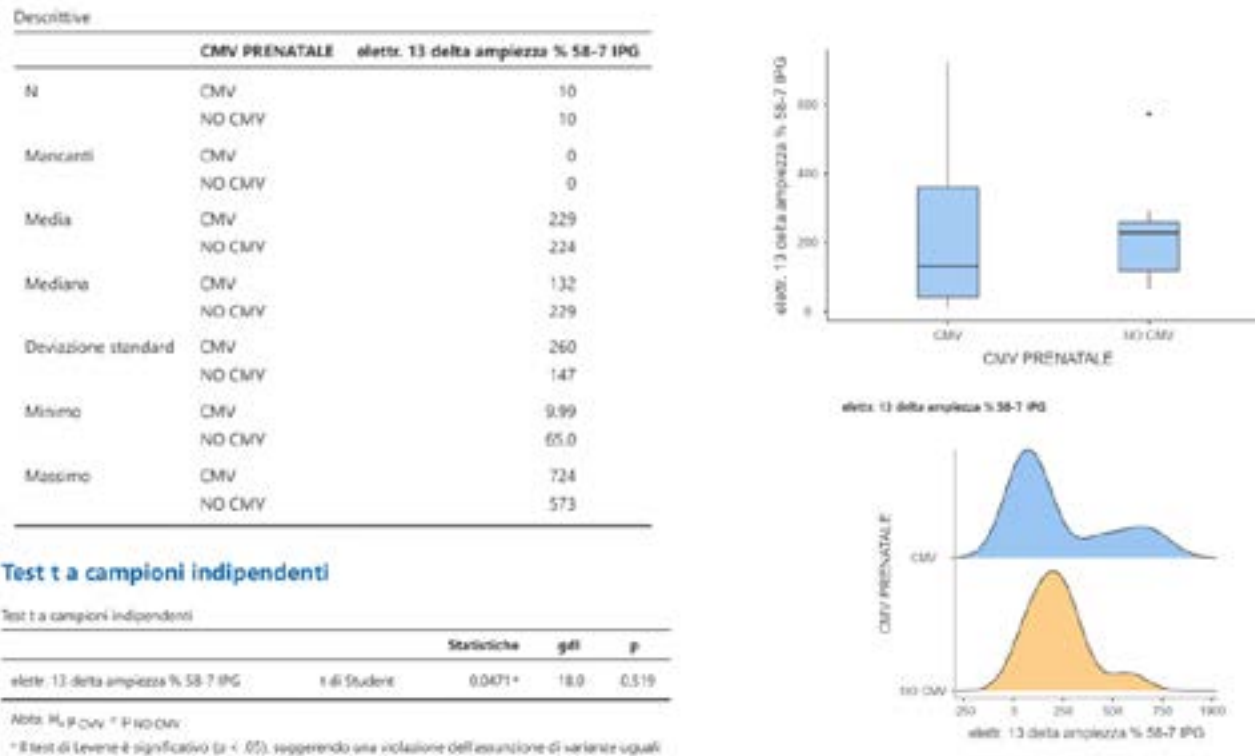


Fig 4. Anomalie nelle risposte eCAP riscontrate per il campione di pazienti CMV

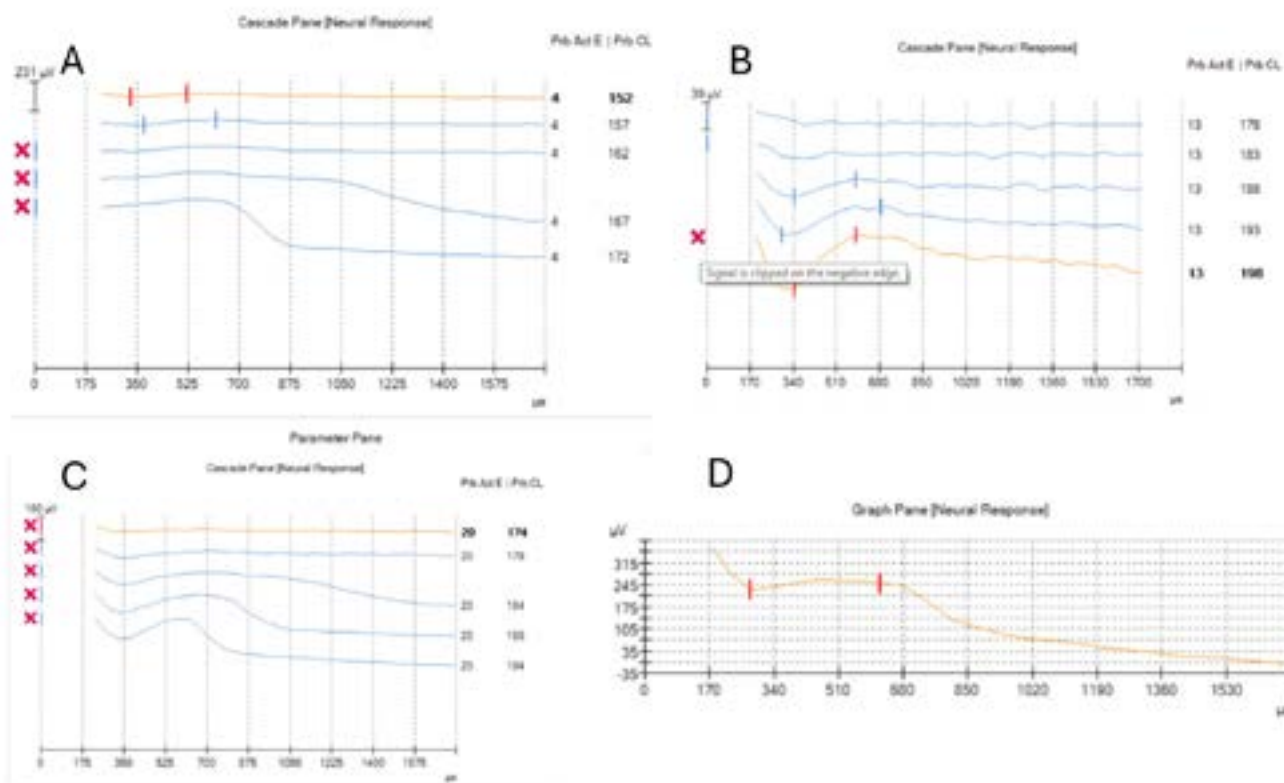
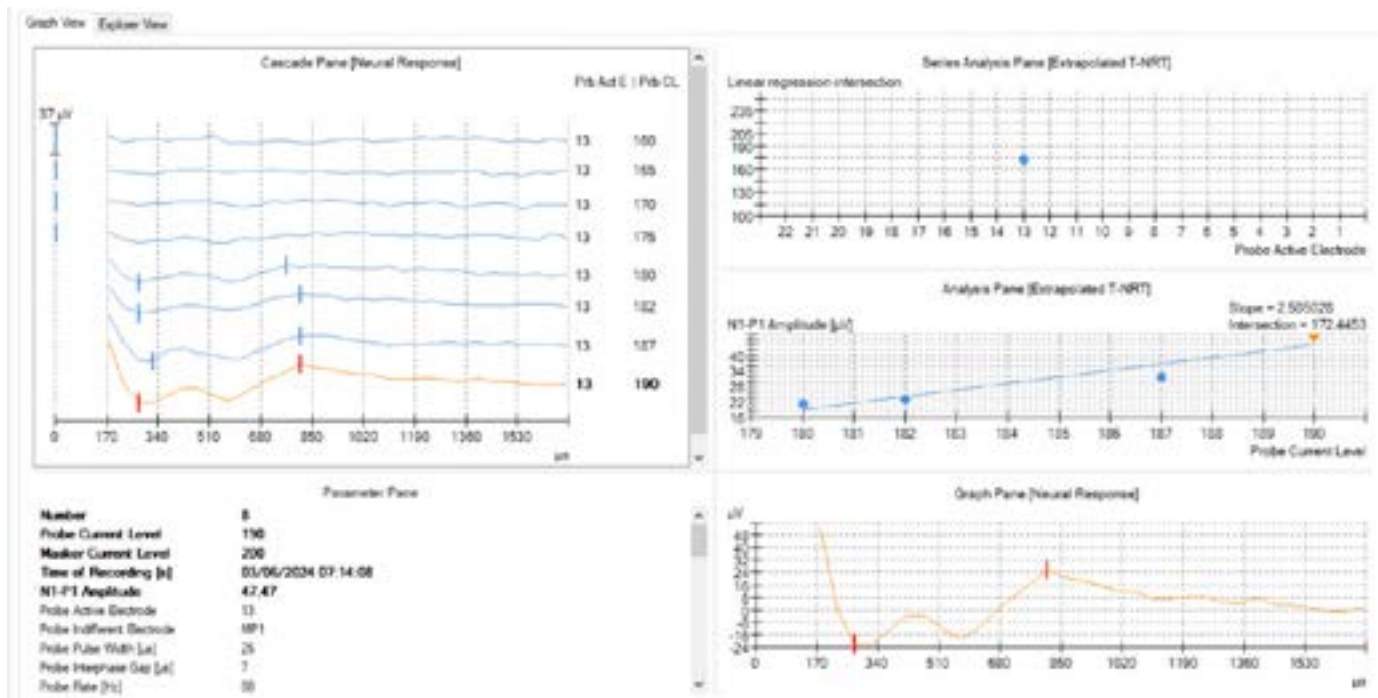


Fig 5. Risposta con doppio picco positivo



Conclusioni

L'assunto preliminare di questa ricerca deriva dai risultati pubblicati in letteratura che hanno ipotizzato e in parte documentato come il grado di sopravvivenza neurale nei portatori di impianto cocleare possa essere studiato tramite le risposte eCAP.

In particolare, è stato dimostrato come alcuni parametri delle risposte eCAP varino in relazione all'incremento della durata dell'intervallo tra le fasi dello stimolo elettrico (IPG).

Tale intervallo tra le fasi opposte del segnale ha uno scopo ben preciso: quello di aumentare la probabilità che il neurone stimolato dalla fase catodica dell'impulso si attivi prima che la carica venga annullata dalla fase opposta (3).

Se le fibre neurali nella zona di contatto con l'elettrodo (interfaccia elettrodo-neurale) non sono pienamente funzionali, esiste la possibilità che il potenziale d'azione indotto dalla prima fase dello stimolo venga azzerato dalla seconda fase dello stimolo. Esiste pertanto un periodo critico entro il quale la risposta neurale possa rimanere sommersa e solo allungando il tempo inter-fase possa emergere.

Gli studi condotti su cavie hanno messo in evidenza correlazioni significative tra variazioni IPG e alcuni parametri dell'eCAP.

Tali ricerche hanno dimostrato che l'aumento dell'ampiezza della risposta eCAP con l'ampiezza dello stimolo è pronunciato nel caso di IPG più lungo perché l'allungamento temporale aumenta la probabilità che un numero sempre maggiore di neuroni venga eccitato a una data ampiezza dello stimolo.

La ragione per cui il prolungamento dell'IPG è più pronunciato nelle coclee sane [14] potrebbe essere legata proprio al periodo critico entro il quale il processo di inializzazione del potenziale d'azione deve essere completato prima che la seconda polarità abolisca l'attività di picco

In caso di ridotta funzionalità neurale il periodo critico è più breve, perché le fibre sono demielinizzate, o ci sono meno neuroni pronti ad essere reclutati a causa della degenerazione delle fibre

Negli umani queste correlazioni sono più controverse, per quanto riguarda la significatività, non sulle tendenze: con periferia neurale integra i dati mostrano un aumento delle

ampiezze eCAP, una diminuzione delle soglie, e un aumento delle pendenze AGF

Nei casi di ridotta densità delle cellule del ganglio spirale, le variazioni di ampiezza e di pendenza e soglia sono meno evidenti con l'aumento dell'IPG.

L'obiettivo della presente ricerca era quello di indagare se nei pazienti con sordità legata a CMV prenatale si potesse riconoscere una tendenza simile a quella sopra descritta e quindi ascrivibile ad un danno sensoriale specifico.

Dall'esame dei dati raccolti in questa ricerca, è possibile confermare una tendenza della soglia eCap a ridursi meno nei pazienti CMV rispetto al campione dei pazienti non CMV, con significatività dimostrata per il gradiente 58-7 μ s in corrispondenza degli elettrodi 4 e 13.

Per quanto riguarda l'ampiezza massima della risposta eCAP la differenza è più marcata mediamente per i pazienti non CMV, segno che l'escursione di ampiezza è maggiore, questo però è stato riscontrato per gli elettrodi basale e centrale, non per quello apicale

La significatività è emersa per l'elettrodo 13, gradiente 58-7 μ s. Per il parametro variazione di impedenza non è stato rilevato nessun gradiente statisticamente significativo.

Dal punto di vista morfologico sono emerse anomalie delle risposte eCAP misurate in alcuni dei pazienti CMV. Risposta con tracciato a doppio picco positivo, risposta con tracciato appiattito, risposta con tracciato troncato in corrispondenza del picco negativo N1, tutti segni di sincronizzazione non ideale o comunque di alterazioni a livello dell'interfaccia elettrodo-neurale.

Lo studio mette in evidenza tendenze, parzialmente supportate dalle analisi statistiche, non con i livelli di significatività riscontrabili nelle ricerche svolte su cavie.

I meccanismi correlati agli effetti dell'IPG nei portatori umani di impianti cocleari, potrebbero essere difficili da determinare a partire da modelli animali che non presentano la stessa anatomia, la stessa variabilità nell'eziologia, la stessa collocazione degli elettrodi e la stessa durata della sordità degli esseri umani.

Inoltre, nel valutare i risultati bisogna anche considerare eventuali fattori non di origine neurale, come la distanza elettrodo-neurone o il tipo di impianto (laterale o perimodiolare).

La ricerca in questo specifico ramo dell'elettrofisiologia merita comunque di essere approfondita perché le indicazioni odierne all'impianto cocleare sono allargate al punto da comprendere un numero sempre più vasto di pazienti con un grado di udito funzionale preoperatorio parzialmente ben conservato e una significativa integrità neurale.

Una migliore comprensione di come lo stato di salute cocleare influisce sui risultati nei pazienti impiantati sarà utile a rendere gli interventi sempre più atraumatici, a implementare tecniche di indagine elettrofisiologica sempre più sensibili a indagare sull'interfaccia elettrodo-neurale, e a sviluppare protocolli di programmazione più evoluti con il fine ultimo di migliorare i risultati clinici.

Riferimenti bibliografici

- He S, Xu L, Skidmore J, Chao X, et al (2020) The Effect of Interphase Gap on Neural Response of the Electrically Stimulated Cochlear Nerve in Children With Cochlear Nerve Deficiency and Children With Normal-Sized Cochlear Nerves. *Ear Hear.* 41(4):918-934.
- Imsiecke M, Büchner A, Lenarz T, et al (2021). Amplitude Growth Functions of Auditory Nerve Responses to Electric Pulse Stimulation With Varied Interphase Gaps in Cochlear Implant Users With Ipsilateral Residual Hearing. *Trends Hear.* 25: 1-15
- Jahn KN, Arenberg JG. (2020) Identifying Cochlear Implant Channels With Relatively Poor Electrode-Neuron Interfaces Using the Electrically Evoked Compound Action Potential. *Ear Hear.* 41(4):961-973
- Schwartz-Leyzac KC, Colesa DJ, Swiderski DL, et al. (2023). Cochlear Health and Cochlear-implant Function. *J Assoc Res Otolaryngol.* 24(1):5-29.
- Takanen M, Strahl S, Schwarz K. (2024). Insights Into Electrophysiological Metrics of Cochlear Health in Cochlear Implant Users Using a Computational Model. *J Assoc Res Otolaryngol.* 25(1):63-78.
- Yuan Y, Skidmore J, He S. (2022) Interpreting the interphase gap effect on the electrically evoked compound action potential. *JASA Express Lett.* 2(2):027201.