

EFFICIENCY OF THE COCHLEAR IMPLANT STIMULATION: I. POSITION IN THE COCHLEA

KRAL A, HARTMANN R, KLINKE R

DETERMINANTY EFEKTIVITY STIMULÁCIE SLUCHOVÉHO NERVU KOCHLEÁRNÝM IMPLANTÁTOM: I. POLOHA V KOCHLEI

Abstract

The present paper introduces a registration method for the electrical field produced by a cochlear implant in the scala tympani in vitro. It was possible to determine the electrical potentials with high spatial resolution using an additional recording electrode. The results indicate that the efficacy of the stimulation by the more apical electrodes is higher than by the more basal ones. The reason is the decreasing cross-sectional area of the scala tympani, which represents a decreasing shunt between the stimulation electrodes.

Key words: efficiency of the cochlear implant stimulation, position in the cochlea.

Abstrakt

Práca predstavuje metódu merania elektrického poľa v scala tympani implantovanej elektródy in vitro. S použitím meracej intrakochleárnej elektródy možno s vysokou presnosťou odmerať elektrické potenciály v scala tympani. Výsledky poukazujú na vyššiu efektívnosť stimulácie apikálnymi elektródami v dôsledku poklesu elektrického skratu endolymfou pri menšom priemere scala tympani.

Kľúčové slová: determinanty efektivity stimulácie sluchového nervu kochleárnym implantátom, poloha v kochlei.

Kochleárne implantáty reprezentujú jedinou terapeutickú možnosť pri kochleárnej (senzorickej) poruche sluchu. Kochleárny implantát je zariadenie tvorené silikónovým nosičom priemeru menej ako milimeter, na povrchu ktorého sa nachádzajú platínové plošky slúžiace ako stimulačné elektródy. Stimulačné elektródy majú buď oválny tvar, alebo ide o prstienky kompletne obopínajúce silikónový nosič. Kochleárny implantát elektricky dráždi neurálne vlákna sluchového nervu, pričom stimulácia sa uskutočňuje principiálne na dvoch miestach: v priebehu lamina spiralis ossea, kadiaľ prechádza periférny dendrit neurónov ganglion spirale (6, 8). Tak sa obchádza defektný Cortiho orgán.

Efektívnosť stimulácie kochleárnym implantátom, definovaná napr. prahmi pre elektrickú stimuláciu sluchového nervu, je daná mnohými ukazovateľmi. Kritickým parametrom je poloha kochleárneho implantátu v kochlei. Implantát sa štandardne umiestňuje do scala tympani, u človeka kochleostomickým otvorom zo strany stredoušnej dutiny, v experimentoch u mačky, resp. hlodavcov cez foramen rotundum (5, 8). Napriek štandardnej procedúry implantácie však nie je poloha implantátu v scala tympani pod kon-

trolou operátora. Implantovaná elektróda sa môže v scala tympani nachádzať v blízkosti modiolu, ale aj abmodiolárne. Takisto sa môže nachádzať v blízkosti lamina spiralis ossea, ale aj na „dne“ scala tympani, teda vzdialená od lamina spiralis. Hatsushika a spol. (4) sa pokúsili kvantifikovať zmenu prahu elektrickej stimulácie pri kontrolovanom presune stimulovanej elektródy v rámci scala tympani. Sledovali pritom prahy kmeňových evokovaných potenciálov (BERA) u mačky. Rozdiely prahov medzi polohou v blízkosti neurálnych elementov a vo väčšej vzdialenosti boli 6 dB (zdvojnásobenie elektrických prúdov nevyhnutných pre dosiahnutie prahu stimulácie pri polohe vzdialenej od modiolu a lamina spiralis v porovnaní s polohou najbližšie pri nich). Tieto práce vedú k pokusom zostrojiť elektródu, ktorá by sa pomocou „vodiča“ dala po implantácii pritlačiť k modiolu (2). Tieto pokusy však narážajú na problémy, pretože takáto elektróda je menej flexibilná. Pri implantácii často dochádza k penetrácii bazilárnej membrány. Implantát sa tak nachádza čiastočne v scala media. Perforácia bazilárnej membrány a lamina spiralis ossea však vedie k zrýchlenej degenerácii ganglion spirale (7), čo má zasa ako následok zhoršenie excitability sluchového nervu.

Pretože sa scala tympani apikálnym smerom výrazne zužuje, a to aj u človeka aj u mačky, mala by efektívnosť stimulácie závisieť aj od polohy v rámci scala tympani. V tejto štúdii sme preto merali elektrické pole v rámci scala tympani počas stimulácie kochleárnym implantátom.

Institute of Sensory Physiology and Neurophysiology, Theodor-Stern-Kai 7, D-60590 Frankfurt am Main, Germany, and Institute of Pathophysiology, School of Medicine, Comenius University, Bratislava, Slovakia
Correspondence to: A. Kral, MD, PhD (e-mail: kral@fem.uni-frankfurt.de)

Materiál a metódy

Elektrická stimulácia sa uskutočnila pomocou kochleráneho implantátu NUCLEUS 22. Stimulácia sa uskutočnila pomocou opticky izolovaného zdroja elektrického prúdu napojeného na generátor sínusoidných signálov (Rockland syntetizér). Frekvencia stimulu pri všetkých experimentoch bola 128 Hz. Aplikácia stimulu sa uskutočnila v bipolárnej konfigurácii, 100 μ A rms.

Meracia elektróda sa skladala zo zlatého vodiča kruhového prierezu (priemer 125 μ m) obaleného vrstvou elektricky izolujúceho teflonu (16 μ m). Koniec elektródy bol na reznej ploche bez izolácie. Táto časť teda merala elektrický potenciál a mala impedanciu 15 k Ω m pri 128 Hz.

Na experimenty sa použili 4 fixované mačacie kochley. Zvieratá boli transkardiálne perfundované 4 % formaldehydom a centrálny nervový systém zvierat sa využil na histologické štúdie. Os petrosom sa vypreparovala a na týždeň uložila v 4 % formaldehyde. 12 hodín pred experimentom boli ossa petrosa uložené vo fosfátovom tlmivom roztoku (0,1 M), ktorý sa niekoľkokrát vymenil. Potom sa pomocou samorezného šroubu z chirurgickej ocele fixovali v stereotaktickom prístroji a celá kostná štruktúra sa elektricky uzemnila. Indiferentná elektróda pre meranie sa umiestnila na gáze navlhčenej Ringerovým roztokom. Gáza sa umiestnila vo zvyškoch bulvy a fixovala sa krokodílovou svorkou zo striebra, ktorá slúžila súčasne ako indiferentná elektróda pre merania. Meranie sa uskutočnilo v AC-móde.

Membrána okrúhleho okna sa opatrne odstránila ostrým hákom. Kochlea sa veľmi pomaly prepláchlala Ringerovým roztokom. Stabilnú hladinu roztoku v kochlei zabezpečoval kontinuálny tok roztoku z infúznej sústavy. Okrúhle okno sa umiestnilo najvyššie, a tak prebytočný roztok stekal po celom preparáte, gáze vo zvyškoch bulvy a odkvapkával do Petriho misky pod preparátom. Kochlerány implantát sa do kochley vsunul cez okrúhle okno. Paralelne pozdĺž implantátu sa do kochley vsunula meracia elektróda až do hĺbky 6–7 mm. Bola upevnená v mikroskrutke, ktorou bolo možné meráciu elektródy vysúvať z kochley s presnosťou 1 μ m. Elektróda sa vysúvala každých v 100 μ m krokoch, pričom sa pomocou operačného mikroskopu kontrolovalo, či sa nehýbe implantát. V prípade pohybu implantátu počas extrakcie meracej elektródy sa pokus prerušil a nevyhodnocoval sa.

Potenciály v kochlei sa merali pomocou multimetra (Fluke 75). Presná hĺbka inzercie meracej elektródy bola definovaná až pri jej úplnej extrakcii, pričom meracie polohy sa spätne prepočítali na vzdialenosť od foramen rotundum. Stimulujúce elektródy kochleráneho implantátu sa vystriedali všetky nachádzajúce sa intrakochleráne, pričom sa nepoužili konfigurácie s preskočením jednej alebo viacerých elektród implantátu (bipolárna +1, +2, etc. konfigurácie).

Výsledky

Dosiahnuté implantačné hĺbky boli o niečo väčšie ako v experimente so živým zvieratom, pravdepodobne v dôsledku lepšieho prístupu ku kochlee. Implantovať bolo možné v niektorých prípadoch až po elektródu 10 počítané od hrotu implantátu.

Priebeh elektrických potenciálov pozdĺž scala tympani mal bimodálny priebeh s maximálnym, resp. minimálnym potenciálom v mieste aktívnych elektród implantátu. V apikálnom smere

mal pokles potenciálu exponenciálny priebeh. Bazálnym smerom bol pokles odlišný od exponenciálneho.

Elektrické potenciály merané pri stimulácii hlboko implantovaných elektród (2/3) mali signifikantne vyššie potenciály ako pri bazálnych elektródach (6/7). Poloha elektród 2/3 zodpovedala inzerčnej hĺbke 4–5 mm od okrúhleho okna, poloha elektród 6/7 zodpovedala inzerčnej hĺbke 1–2 mm od okrúhleho okna. Po spriemernení boli namerané hodnoty potenciálov v scala tympani pri stimulácii apikálnych elektród zo štyroch experimentov 30,66 \pm 20,2 mV rms, pri stimulácii bazálnych elektród 12,0 \pm 4,6 mV rms (nesignifikantný rozdiel, t-test, $p < 0,05$).

Diskusia

Získané výsledky naznačujú, že elektrické potenciály dosiahnuté stimuláciou kochley kochleárnym implantátom dosahujú vyššie hodnoty v apikálnych častiach kochley v porovnaní s bazálne ležiacimi elektródami. Rozdiely síce neboli štatisticky signifikantné, ale vzhľadom na nemožnosť presne definovať polohu meracej elektródy, ako aj polohu implantátu v hĺbke scala tympani sú vysoké smerodajné odchýlky ľahko vysvetliteľné. Ďalšiu komplikáciu predstavovala nemožnosť fixovať kochleárny implantát v kochlei. Následne sa implantát pri retrakcii meracej elektródy často hýbal, čím napriek početným experimentom bolo možné získať len 4 kompletne série meraní.

Trend v získaných dátach koreluje s experimentálnymi výsledkami iných prác. Abbas a Brownová (1) u pacientov ukázali, že pri monopolárnej stimulácii dochádza k vzostupu stimulačných prahov pri presune stimulujúcej elektródy bazálnym smerom. Tieto dáta možno dobre replikovať aj u mačky (Lang, Král, Hartmann a Klinke, nepublikované údaje). Metodicky je potrebné zdôrazniť, že získané výsledky dobre korelujú s meraniami elektrického potenciálu počas stimulácie na živom zvierati (6), kde bolo možné merať potenciály v scala tympani pomocou neaktívnych elektród implantátu. Možno teda s vysokou pravdepodobnosťou vylúčiť, že fixované tkanivo výrazne zmenilo priebeh potenciálov v scala tympani. Hladina Ringerovho roztoku bola v okrúhlym okne konštantná, keďže bola trvalo kontrolovaná vizuálne optickým mikroskopom. Použitá bipolárna stimulácia vylučuje iný priebeh prúdu v porovnaní s in vivo situáciou. Takýto rozdiel by bol nevyhnutný pri stimulácii v monopolárnom móde, keďže indiferentná elektróda pre stimuláciu nemôže byť umiestnená dostatočne ďaleko pri experimente na preparáte os petrosom.

Stimulácia je pri apikálne lokalizovaných elektródach efektívnejšia ako pri bazálnych. Získané výsledky zdôrazňujú význam hlbokých inzercii elektród, pretože hlboko lokalizované elektródy sa budú nielen nachádzať v nízkofrekvenčnej oblasti kochley, a to pravdepodobne zefektívni prenos časového kódu (5). Znamená to aj, že takto hlboko lokalizované elektródy budú predstavovať veľmi efektívny stimul pre príslušné vlákna sluchového nervu.

Príčinou zvýšenej efektivity stimulácie v apikálnom smere je pravdepodobne menší prierez scala tympani. Tým klesá skrat medzi aktívnymi elektródami spôsobený tekutinou. Táto zložka elektrického prúdu totiž predstavuje nestimulujúcu časť, pretože neprechádza nervovým tkanivom. Väčšia zložka elektrického prúdu preto tečie do tkaniva tam, kde je plocha scala tympani menšia, to je v apikálnom smere. Následne je stimulácia efektívnejšia. Perspektívne by preto mohlo byť zaujímavé umiestniť medzi jednotlivé

vé stimulačné elektródy izolačný materiál, ktorý by znižoval skrat a zvyšoval zložku prúdu tečúcu smerom ku ganglion spirale. To by pochopiteľne komplikovalo situáciu pri implantácii.

Literatúra

1. Abbas P, Brown C: Electrically evoked auditory brainstem response: growth of response with current level. *Hear Res* 1991; 51: 123–137.
2. Gstoettner W, Franz P, Hamzavi J, Plenk H Jr., Baumgartner W, Czerny C: Intracochlear position of cochlear implant electrodes. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1999; 119: 229–233.
3. Hartmann R, Topp G, Klinke R: Discharge pattern of cat auditory nerve fibres with electrical stimulation of the cochlea. *Heart Res* 1984; 13: 47–62.
4. Hatsushika S, Shepherd RK, Clark GM, Tong IC, Funasaka S: Dimensions of the scala tympani in the human and cat with reference to cochlear implants. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1990; 99: 871–876.
5. Král A: Temporal code and speech recognition. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 2000; in press.
6. Král A, Hartmann R, Mortazavi D, Klinke R: Spatial resolution of cochlear implants: the electrical field and the excitation of auditory afferents. *Hear Res* 1998; 121: 11–28.
7. Leake PA, Hradek GT, Snyder RL: Chronic electrical stimulation by a cochlear implant promotes survival of spiral ganglion neurons after neonatal deafness. *J Comp Neurol* 1999; 412: 543–562.
8. Rubinstein, Miller: 1999.

Received December 20, 1999.

Accepted January 21, 2000.

RECENZIA

Goldie R.G., Hay D.W.P. (Eds.): *Pulmonary Actions of the Endothelins*. Basel-Boston-Berlin, Birkhäuser Verlag 1999, 267 s.

Kniha patrí do série „Respiratory, Pharmacology and Pharmacotherapy“. Má 13 samostatných kapitol a index. Autori kapitol sa neopakujú. Napriek rôznorodosti autorov a kapitol sú kapitoly zostavené v určitom chronologickom poradí tak, aby poskytovali prierez postupne pribúdajúcimi poznatkami o endotelínoch. Ich účasť na regulácii funkcií organizmu a pri vzniku porúch a rozvoji chorôb.

História endotelínov sa nezačína „od Yanagisawu“, ako to býva zvykom v podobných publikáciách o endotelínoch. Uplynulo približne 10 rokov od objavenia endotelínu. Za toto obdobie sa získali zásadné poznatky od génovej expície cez biosyntézu, receptory až po intracelulárnu signalizáciu.

Endotelíny sa považujú za samostatný systém, ktorý môže mať významné postavenie pri vzniku hypertenzie, ischémie a reperúznom poškodení tkanív. Jeho účasť je spojená s proliferáciou ciev. Experimentálne sledovania sa začali orientovať na hľadanie antagonistov endotelínu.

V pľúcach sú najväčším producentom endotelínu endotelové bunky pľúcneho kapilárneho a arteriálneho riečiska. Najsilnejším stimulom sekrécie sú TGF- β a TNF- α . V pľúcnom riečisku sa E-1 uplatňuje ako faktor stimulujúci proliferáciu hladkej svaloviny ciev. Môžu ho produkovať aj samotné bunky hladkej svaloviny. Účasť hypoxie pri týchto procesoch nie je jednoznačne doriešená. Experimentálne výsledky autorov sú rozdielne. Antagonisty ET-receptorov (BQ-123) zabrzdlili zvýšenie tlaku v pľúcnom riečisku a súčasne zabrzdlili v experimentálnych podmienkach remodeláciu a hypertrofiu pravej komory pri dlhodobej hypoxii.

Endotelíny 1, 2 a 3 vznikajú z prekursorov, najmä z big-endotelínu 1, 2 a 3. Enzým konvertujúci endotelín — ECE (endothelin-converting enzyme) sa uplatňuje väčšou mierou pri prekursoroch big-ET-1 a big-ET-2. ECE pôsobí vo vaskulárnych a non-vaskulárnych kompartmentoch pľúc. Existujú dva typy ECE, a to ECE-1 a ECE-2. ECE-1 existuje v dvoch rozdielnych izoformách ako ECE-1 α a ECE-1 β . Úloha ECE-2 pri fyziologickej produkcii endotelínu je nejasná. V pľúcnom riečisku je za fyziologických podmienok

pravdepodobne rovnováha medzi aktivitou ECE, NO syntázou a cyklooxygenázou. Pravdepodobne existuje rovnováha medzi NO a ET-1. Porucha tejto rovnováhy môže zodpovedať za vznik primárnej pľúcnej hypertenzie. Inhibitory ECE sa uplatňujú výraznejšie v renálnom cievnom riečisku ako v pľúcnom riečisku.

ET-1 produkujú v pľúcach aj epitelové bunky dýchacích ciest. V experimentoch sa opakovane potvrdilo, že ET-1 je silný spazmogén hladkých svalov dýchacích ciest. Kontrakcia hladkej svaloviny je aj v tomto prípade spojená so zvýšením intracelulárnej hladiny Ca²⁺. Nízke koncentrácie ET-1 spôsobovali prechodnú relaxáciu predtým kontrahovaných hladkých svalov dýchacích ciest.

ET-1, nie však ET-2 alebo ET-3 stimuluje sekréciu hlienu v submukózných žľazách dýchacích ciest. V pokusoch s izolovaným bronchom (u ľudí) sa zistilo, že ET je silný bronchokonstriktor. Pri astme sa ET pravdepodobne uvoľňuje z epitelových buniek dýchacích ciest. Má proinflamačný a bronchokonstričný účinok. Zvýšený obsah pri astmatickej epizóde sa potvrdil v bronchoalveolárnej laváži.

ET-1, ET-2 a ET-3 sú chemoatraktanty neutrofilov. Neaktivované neutrofile konvertujú big-ET-1 na ET-1. Aktivované neutrofile môžu v priebehu mimpt uvoľnenie neutrálnych peptidáz deštruovať veľké množstvo ET-1. Neutrofile sú spoluúčastníkom modulácie zápalového procesu aj s ET-1.

Makrofágy (a aj monocyty) produkujú ET-1 a ET-3. ET-1 zvyšuje koncentráciu intracelulárneho kalcia v monocytoch a stimuluje produkciu IL-6, IL-8, TNF- α , TGF- β , GM-CSF a PGE₂. ET-1 je silným chemoatraktantom monocytov.

ET-1 stimuluje zápalové bunky, zosilňuje ich adhéziu na endotel, zosilňuje migráciu, moduluje interakciu medzi zápalovými bunkami, zvyšuje cievnu permeabilitu, pôsobí ako trigger cytokínov, rastových faktorov, ovplyvňuje proliferáciu ciev a dýchacích ciest. Tieto v experimentoch overené účinky sa sledovali v modelových situáciách chorôb pľúc a pľúcneho riečiska.

Kniha je súborom poznatkov a parciálnych sledovaní, ktoré sú zhrnuté do kapitol. Preto môžem zhrnúť povedať, že je to mimoriadne obsažná kniha, ktorá je pre každého, kto hľadá najmä detaily, aby v celosti pochopil zložitosť pľúcnej cirkulácie a pľúc samotných.

I. Hulín