

## Νεότερες εξελίξεις στην κοχλιακή εμφύτευση

Γ. ΨΥΛΛΑΣ, Β. ΒΙΤΑΛ

Α' Πανεπιστημιακή Ωτορινολαρυγγολογική Κλινική Α.Π.Θ., Γ.Π.Ν. ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

Σε αυτό το άρθρο παρουσιάζονται οι τελευταίες εξελίξεις στο χώρο των κοχλιακών εμφυτευμάτων, οι οποίες αποσκοπούν στην καλύτερη αντίληψη του ήχου και στην καλύτερη ποιότητα ζωής των ασθενών, οι οποίοι έχουν υποβληθεί σε κοχλιακή εμφύτευση.

Η αμφοτερόπλευρη κοχλιακή εμφύτευση φαίνεται να υπερτερεί της μονόπλευρης από την άποψη ότι πλησιάζει περισσότερο στις συνθήκες της φυσιολογικής στερεοφωνικής ακοής. Επιπλέον, βοηθά περισσότερο στον προσανατολισμό της εντόπισης της πηγής του ήχου, όπως επίσης στο διαχωρισμό και την κατανόηση της ομιλίας σε θορυβώδες περιβάλλον. Παρόλα αυτά, παρουσιάζει ορισμένα σημαντικά μειονεκτήματα όπως είναι το αυξημένο κόστος, ο αυξημένος χειρουργικός χρόνος και η στέρηση δυνατότητας μελλοντικής τοποθέτησης ενός εξελιγμένου εμφυτεύματος.

Σήμερα με την εξέλιξη της τεχνολογίας και της κλινικής ακουολογίας, τα αποδεκτά κριτήρια για την κοχλιακή εμφύτευση διευρύνονται και είναι δυνατόν να συμπεριληφθούν ασθενείς με κατερχόμενο ακούγραμμα συνδυάζοντας μέτρια υπολειπόμενη ακοή στις χαμηλές συχνότητες και μεγάλου βαθμού νευροαισθητήρια βαρκοϊα-κώφωση στις υπόλοιπες συχνότητες, καθώς και ασθενείς με μονόπλευρη κώφωση και εμβοές.

Μεγάλη καινοτομία αποτελούν τα πλήρως εμφυτεύσιμα κοχλιακά εμφυτεύματα με το αισθητικό αποτέλεσμα που προσφέρουν και με τη δυνατότητα που παρέχουν στους ασθενείς να διαθέτουν κοχλιακό εμφύτευμα σε πλήρη ενεργοποίηση σε δραστηριότητες όπως ο ύπνος, το κολύμπι ή το λουτρό.

Τέλος, σε πειραματικό ακόμη στάδιο είναι η ενδοκοχλιακή χορήγηση νευροτροφινών, οι οποίες είναι πρωτεΐνες, που παίζουν σπουδαίο ρόλο όχι μόνο στη διατήρηση αλλά και στην αναγέννηση βιώσιμων νευρικών ινών του κοχλιακού νεύρου μετά από οποιασδήποτε μορφής βλάβη του κοχλία. Μάλιστα, έχει πρόσφατα επινοηθεί ένας καινούργιος τύπος ηλεκτροδίου κοχλιακού εμφυτεύματος το οποίο μπορεί να χρησιμοποιηθεί μελλοντικά για την πιο άμεση και αποτελεσματική διάχυση νευροτροφινών μέσα στον κοχλία.

**Λέξεις κλειδιά:** κοχλιακή εμφύτευση, αμφοτερόπλευρα κοχλιακά εμφυτεύματα, πλήρως εμφυτεύσιμα κοχλιακά εμφυτεύματα, νευροτροφίνες.

### Εισαγωγή

Μία από τις πλέον σημαντικές ανακαλύψεις στο χώρο της Ωτορινολαρυγγολογίας για την αντιμετώπιση της νευροαισθητήριας βαρκοϊας μεγάλου βαθμού-κώφωσης αποτελούν τα κοχλιακά εμφυτεύματα. Μέχρι σήμερα υπολογίζεται ότι περίπου πάνω από 100.000 άτομα<sup>1</sup>, παιδιά και ενήλικες με κώφωση, έχουν υποβληθεί παγκοσμίως σε κοχλιακή εμφύτευση. Από το 1961<sup>2</sup> που τοποθετήθηκε το πρώτο κοχλιακό εμφύτευμα σε ασθενή όλο και περισσότερες καινοτομίες εμφανίζονται σχετικά με το software και

hardware των κοχλιακών εμφυτευμάτων. Στο άρθρο αυτό αναλύονται οι τελευταίες προόδους που σημειώθηκαν στο χώρο των κοχλιακών εμφυτευμάτων με τη βοήθεια της ηλεκτρονικής και της βιοτεχνολογίας.

### Αμφοτερόπλευρη κοχλιακή εμφύτευση

Αν και το ακουστικό όφελος από τη μονόπλευρη κοχλιακή εμφύτευση είναι μεγάλο, οι ασθενείς αναφέρουν ακόμη δυσκολίες στην αντίληψη του ήχου σε θορυβώδες περιβάλλον. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι ο ασθε-

νής με τη μονόπλευρη ακοή, που του προσφέρει το ένα κοχλιακό εμφύτευμα, δεν μπορεί να προσανατολισθεί στην εντόπιση της πηγής του ήχου και στο διαχωρισμό-κατανόηση της ομιλίας σε θορυβώδες περιβάλλον. Επιπλέον, με τη μονόπλευρη κοχλιακή εμφύτευση το άτομο στερείται των πλεονεκτημάτων του φαινομένου της «ακουστικής σκιάς της κεφαλής»<sup>3</sup>. Κατά το φαινόμενο αυτό, σε φυσιολογικές συνθήκες, όταν κάποιος εκτεθεί σε θόρυβο στο πλησιέστερο αυτί, τότε ο θόρυβος ενώ θα επιδράσει άμεσα στο αυτί αυτό δε θα μπορέσει να

► επηρεάσει στον ίδιο βαθμό το ετερόπλευρο αυτί. Αυτό συμβαίνει γιατί η κεφαλή του ατόμου δρα σαν ακουστικό φράγμα και προκαλεί ελάττωση της έντασης, κυρίως των υψηλών συχνοτήτων, που συνιστούν το θόρυβο (μέχρι και 20 dB λιγότερο), ως αποτέλεσμα το ετερόπλευρο αυτί να αντιλαμβάνεται καλύτερα και καθαρότερα την ομιλία σε θορυβώδες περιβάλλον. Κατά συνέπεια, ο ασθενής με την μονόπλευρη κοχλιακή εμφύτευση επωφελείται του φαινομένου αυτού μόνο σε περιορισμένες θέσεις έκθεσής του στον ήχο.

Η αμφοτερόπλευρη κοχλιακή εμφύτευση υπερτερεί της μονόπλευρης για πολλούς λόγους<sup>3-12</sup>. Με τη μονόπλευρη κοχλιακή εμφύτευση δεν μπορούμε να προβλέψουμε ποιο αυτί, από πλευράς καλύτερων μετεγχειρητικών αποτελεσμάτων στην ομιλητική ακουομετρία, είναι το καλύτερο για εμφύτευση. Αντίθετα, με την αμφοτερόπλευρη κοχλιακή εμφύτευση δεν μπορεί να τεθεί θέμα προβληματισμού για την επιλογή του καλύτερου αυτιού, καθώς στο τέλος και τα δύο αυτιά θα υποβληθούν στην ίδια επέμβαση. Επιπλέον, με την αμφοτερόπλευρη κοχλιακή εμφύτευση επιτυγχάνουμε μία σχεδόν φυσιολογική ακοή με τη βοήθεια ακουστικών φαινομένων όπως της ακουστικής σκιάς της κεφαλής, και πετυχαίνοντας πολύ καλύτερα αποτελέσματα στην ομιλητική ακουομετρία σε ησυχία και σε θορυβώδες περιβάλλον. Επίσης, επειδή στην πραγματικότητα η πηγή ομιλίας και η πηγή του θορύβου προέρχονται συνήθως από διαφορετικά σημεία, ο ασθενής με τη μονόπλευρη κοχλιακή εμφύτευση θα έχει πάντα πρόβλημα αν βρεθεί το χειρουργημένο αυτί του από τη μεριά του θορύβου· αντίθετα, ο ασθενής με την αμφοτερόπλευρη κοχλιακή εμφύτευση θα έχει πάντα την πιθανότητα το ένα του αυτί να βρίσκεται πιο κοντά στην πηγή της ομιλίας και να επωφελείται περισσότερο από το φαινόμενο της ακουστικής σκιάς της κεφαλής<sup>4</sup>.

Με την αμφοτερόπλευρη κοχλιακή εμφύτευση επιτυγχάνεται καλύτερος προσανατολισμός των ασθενών για την προέλευση και την εντόπιση της ηχητικής πηγής. Έχει διαπιστω-

θεί ότι με μονόπλευρο κοχλιακό εμφύτευμα μπορεί να εντοπισθεί ένας ήχος με ποσοστό λάθους μέχρι και 70%, ενώ με το αμφίπλευρο κοχλιακό εμφύτευμα το ποσοστό λάθους δεν ξεπερνά τις 20%<sup>5</sup>.

Τέλος, είναι γνωστό ότι η κεντρική ακουστική οδός κατά κύριο λόγο χιτάζεται και μόνο λίγες ακουστικές ίνες κατευθύνονται ομόπλευρα, προς το σύστοιχο κροταφικό λοβό. Η μονόπλευρη ακουστική ή ηλεκτρική ενίσχυση μπορεί να βοηθά κυρίως από τη μία πλευρά το κοχλιακό νεύρο και τον αντίστοιχο κροταφικό λοβό. Αντί-



**Η αμφοτερόπλευρη κοχλιακή εμφύτευση διακρίνεται σε ταυτόχρονη, όταν η κοχλιακή εμφύτευση γίνεται την ίδια ημέρα και στα δύο αυτιά, και σε ετερόχρονη, όταν η κοχλιακή εμφύτευση γίνεται στα δύο αυτιά με χρονική διαφορά μεταξύ τους από μήνες μέχρι χρόνια.**



θετα, με την αμφίπλευρη εφαρμογή κοχλιακού εμφυτεύματος εξασφαλίζεται η πλήρης διέγερση των κοχλιακών νεύρων και του εγκεφαλικού φλοιού, γεγονός σημαντικό κυρίως στα παιδιά για την ανάπτυξη αφενός της πλαστικότητας του εγκεφάλου τους και αφετέρου της ομιλίας τους.

Η αμφοτερόπλευρη κοχλιακή εμφύτευση διακρίνεται σε ταυτόχρονη, όταν η κοχλιακή εμφύτευση γίνεται την ίδια ημέρα και στα δύο αυτιά, και σε ετερόχρονη, όταν η κοχλιακή εμφύτευση γίνεται στα δύο αυτιά με χρονική διαφορά μεταξύ τους από μήνες μέχρι χρόνια.

Μετά από τη δεύτερη ετερόχρονη κοχλιακή εμφύτευση, μεταγλωσσικοί αλλά και προγλωσσικοί ασθενείς ανέφε-

ραν ότι η ποιότητα του ήχου αλλά και η ικανότητα προσανατολισμού προς την ηχητική πηγή ήταν σαφώς βελτιωμένες σε σχέση με την αρχική μονόπλευρη κοχλιακή εμφύτευση<sup>6-8</sup>.

Ταυτόχρονη κοχλιακή εμφύτευση έχει γίνει μέχρι σήμερα σε μικρότερο βαθμό συγκριτικά με την ετερόχρονη κοχλιακή εμφύτευση κυρίως σε έφηβους-ενήλικες με εξίσου καλά αποτελέσματα<sup>3,9</sup>.

Στα παιδιά, η αμφοτερόπλευρη κοχλιακή εμφύτευση φαίνεται να υπερτερεί της μονόπλευρης κοχλιακής εμφύτευσης<sup>10,11</sup>. Συγκεκριμένα, 12 προγλωσσικά παιδιά<sup>10</sup> υποβλήθηκαν σε ετερόχρονη κοχλιακή εμφύτευση με μέσο όρο ηλικίας 1.5 έτους κατά την πρώτη κοχλιακή εμφύτευση και 4.2 έτη κατά τη δεύτερη κοχλιακή εμφύτευση. Βρέθηκε ότι ένα χρόνο μετά τη δεύτερη κοχλιακή εμφύτευση οι επιδόσεις τους στην ομιλητική ακουομετρία σε θορυβώδες περιβάλλον ήταν πολύ καλύτερες από ότι μετά την πρώτη τους κοχλιακή εμφύτευση. Σε άλλη μελέτη<sup>12</sup>, 5 παιδιά (x̄ ηλικίας: 3,5 έτη) που είχαν υποβληθεί σε αμφοτερόπλευρη κοχλιακή εμφύτευση (4-ταυτόχρονη, 1-ετερόχρονη μετά 6 μήνες) εντοπίζανε καλύτερα την ηχητική πηγή σε σχέση με 5 παιδιά (x̄ ηλικίας: 5 έτη) που είχαν υποβληθεί σε μονόπλευρη κοχλιακή εμφύτευση.

Πλεονέκτημα της ταυτόχρονης αμφοτερόπλευρης κοχλιακής εμφύτευσης είναι ότι αποφεύγονται τα έξοδα μίας δεύτερης νοσηλείας και αναισθησίας. Παρόλα αυτά παρουσιάζει σημαντικά μειονεκτήματα όπως είναι ο αυξημένος χειρουργικός χρόνος, το αυξημένο κόστος για την ταυτόχρονη τοποθέτηση δύο κοχλιακών εμφυτευμάτων και η στέρση δυνατότητας μελλοντικής τοποθέτησης ενός εξελιγμένου εμφυτεύματος.

Πλεονέκτημα της ετερόχρονης αμφοτερόπλευρης κοχλιακής εμφύτευσης είναι ότι μπορεί να καθυστερήσει η τοποθέτηση δεύτερου κοχλιακού εμφυτεύματος στο ίδιο παιδί, όταν οι γονείς του θελήσουν να χρησιμοποιήσουν για το αυτί αυτό τη μελλοντική τεχνολογία (ενδεχόμενο νέο τύπο κοχλιακού εμφυτεύματος ή ενδεχόμενη γονιδιακή ή κυτταρολογική θεραπεία).

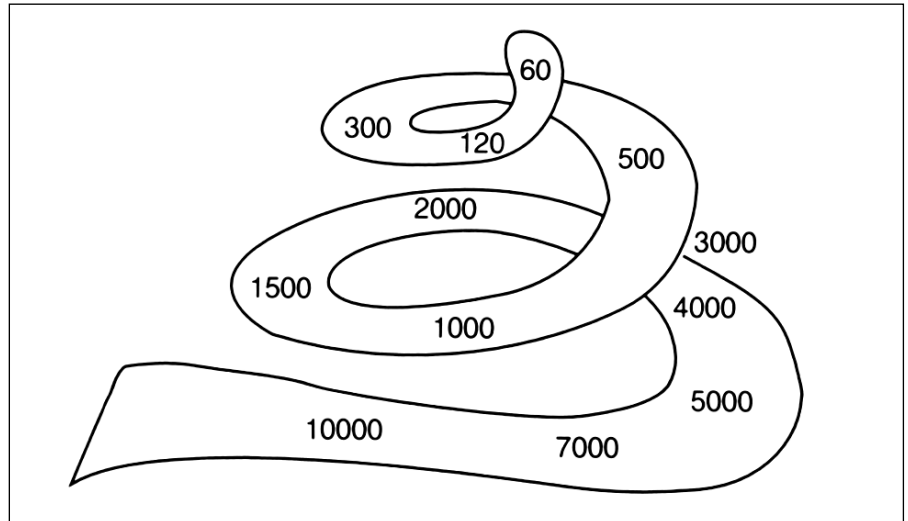
Στην περίπτωση της ετερόχρονης κο-

χλιακής εμφύτευσης έχει αναφερθεί<sup>13</sup> ότι ο ενδιάμεσος χρόνος μεταξύ των δύο κοχλιακών εμφυτεύσεων διαφέρει σε σχέση με το αν οι ασθενείς είναι προγλωσσικοί ή μεταγλωσσικοί. Στην πρώτη περίπτωση, ιδίως στα παιδιά, αυτό το χρονικό διάστημα πρέπει να είναι μικρότερο των 6-12 μηνών, για να υπάρξουν γρήγορα καλά μετεγχειρητικά αποτελέσματα στην ακοή και στην ομιλία και να αποφευχθεί τυχόν κίνδυνος απόρριψης του δεύτερου κοχλιακού εμφυτεύματος από το ίδιο το παιδί. Στη δεύτερη περίπτωση, αν και στους ενήλικες δεν είναι τόσο βασικό όσο στα παιδιά, το χρονικό αυτό διάστημα καλό είναι να μην ξεπερνά τα 12 χρόνια<sup>13</sup>.

### Διεύρυνση των ακοολογικών κριτηρίων κοχλιακής εμφύτευσης

Μέχρι σήμερα τα βασικά αποδεκτά κριτήρια για την κοχλιακή εμφύτευση ήταν αμφοτερόπλευρη νευροαισθητηρία βαρκοϊά μεγαλύτερη των 90 dB HL καθώς και μικρή ή καμία ωφέλεια από τη χρήση ακουστικών βαρκοϊας, με μικρή δυνατότητα διάκρισης και κατανόησης της ομιλίας (διακριτική ικανότητα στην ομιλητική ακοομετρία <50%). Σήμερα με την εξέλιξη της τεχνολογίας και της κλινικής ακοολογίας, είναι δυνατόν να συμπεριληφθούν στα υποψήφια άτομα για κοχλιακή εμφύτευση και ασθενείς που συνδυάζουν στις χαμηλές συχνότητες (250-500 Hz) υπολειπόμενη ακοή της τάξεως των  $\leq 60$  dB HL, με μεγάλου βαθμού νευροαισθητηρία βαρκοϊά-κώφωση στις μεσαίες και υψηλές συχνότητες.

Σύμφωνα με νεότερες μελέτες<sup>14-17</sup>, είναι δυνατόν να διατηρηθεί η υπολειπόμενη ακοή σε έναν ασθενή μετά την κοχλιακή εμφύτευση, κάτι που δεν ήταν εφικτό μέχρι σήμερα με τη χρήση ηλεκτροδίων που έφθαναν σε μήκος μέχρι και τα 27mm. Μέχρι τώρα, με τη διεיסδωση του ηλεκτροδίου μέσα στις σπειρές του κοχλίου, ενδοκοχλιακές δομές όπως η βασική μεμβράνη ή ο ελικώδης σύνδεσμος μπορούσαν να καταστραφούν<sup>14</sup>. Βέβαια, απώτερος σκοπός κατά την κοχλιακή εμφύτευση ήταν να διεγερθούν ηλεκτρικά οι βιώσιμες περιφερικές απο-



Εικόνα 1. Χωροταξική κατανομή των ακουστικών συχνοτήτων στον κοχλία<sup>36</sup>.

φυάδες του κοχλιακού νεύρου για να μεταφερθεί το ερέθισμα στον εγκέφαλο. Παρόλα αυτά, ένα καινούργιο ηλεκτρόδιο μήκους μόνο 10mm έχει επιφέρει νέα δεδομένα στη λίστα των υποψηφίων για κοχλιακή εμφύτευση. Το ηλεκτρόδιο αυτό διατρέχοντας μόνο τη βασική έλικα και αφήνοντας ανέπαφες τη μεσαία και την κορυφαία έλικα του κοχλίου, μπορεί κάλλιστα να διατηρήσει την υπολειπόμενη ακοή στις χαμηλές συχνότητες<sup>17</sup>. Είναι γνωστό ότι σύμφωνα με τη χωροταξική κατανομή των συχνοτήτων στον κοχλία, οι υψηλές συχνότητες αντιπροσωπεύονται στη βασική έλικα του κοχλίου, ενώ οι χαμηλές συχνότητες στην κορυφαία έλικα του κοχλίου (εικόνα 1). Το καινούργιο και βραχύτερο ηλεκτρόδιο μπορεί να φθάσει ενδοκοχλιακά μέχρι το τέλος της βασικής έλικας (μεταξύ 2500 Hz και 3000 Hz-εικόνα 1). Καθώς η μεσαία και κορυφαία έλικα του κοχλίου μένουν ανέπαφες κατά τη διεיסδωση του ηλεκτροδίου, η υπολειπόμενη ακοή στις χαμηλές συχνότητες διατηρείται ακόμα και στη μετεγχειρητική περίοδο.

Η διατήρηση της υπολειπόμενης ακοής στις χαμηλές συχνότητες δίνει τη δυνατότητα στο κοχλιακό εμφύτευμα να έχει τα παρακάτω πλεονεκτήματα:

- Βελτιωμένη ικανότητα αντίληψης των διαφόρων ήχων και της ομιλίας σε θορυβώδες περιβάλλον<sup>14-17</sup>.
- Καλύτερη αντίληψη της μουσικής

με καλύτερη εκτίμηση της εναλλαγής των συχνοτήτων και κατά προέκταση της μελωδίας<sup>14-17</sup>.

Παρόλα αυτά, σχετικά με αυτήν την ένδειξη θα πρέπει να δίνεται σημασία στην αιτιολογία της κώφωσης, διότι αν πρόκειται για προοδευτικά εξελισσόμενη βαρκοϊά-κώφωση, είναι δυνατόν μελλοντικά να προσβληθούν και οι χαμηλές συχνότητες, αφήνοντας ανενεργή σε αυτήν την περίπτωση τη δράση του βραχέος ηλεκτροδίου στις συχνότητες αυτές<sup>15</sup>. Αντίθετα, αν πρόκειται για συγγενή βαρκοϊά με διατήρηση της υπολειπόμενης ακοής σίγουρα η τοποθέτηση βραχέος ηλεκτροδίου θα αποβεί χρήσιμη για τον ασθενή<sup>15</sup>.

Έχει δοκιμασθεί μετεγχειρητικά να συνδυαστεί το κοχλιακό εμφύτευμα με την ταυτόχρονη χρήση ακουστικού ή ακουστικών βαρκοϊας<sup>15-17</sup>. Προϋπόθεση αποτελεί να υπάρχει επαρκής υπολειπόμενη ακοή στο αυτί στο οποίο τοποθετείται το ακουστικό βαρκοϊας. Διαπιστώθηκε ότι ο συνδυασμός της ηλεκτρικής επίδρασης του κοχλιακού εμφυτεύματος στο κοχλιακό νεύρο σε συνδυασμό με την ακουστική ενίσχυση που πρόσφερε το ακουστικό βαρκοϊας, είτε αυτό τοποθετούνταν στο ίδιο αυτί<sup>16</sup>, είτε στο ετερόπλευρο της κοχλιακής εμφύτευσης αυτί<sup>15</sup>, είτε και στα δύο αυτιά<sup>17</sup>, πρόσφερε καλύτερα αποτελέσματα στην ομιλητική ακοομετρία (σε συχία ή σε θορυβώδες περιβάλλον) από ότι μόνο του το

► κοχλιακό εμφύτευμα<sup>15-17</sup>. Παρόλα αυτά είναι δυνατόν, σε περίπτωση που ο ασθενής είναι πολύ ικανοποιημένος με την απόδοσή του με το ακουστικό βαρηκοΐας, να καθυστερήσουν να γίνουν αντιληπτά τα αποτελέσματα στην ακοή του με το κοχλιακό εμφύτευμα. Σε αυτήν την περίπτωση, συιστάται στον ασθενή να σταματήσει τη χρήση του ακουστικού βαρηκοΐας για λίγες εβδομάδες προς όφελος της λειτουργίας του κοχλιακού εμφυτεύματος<sup>13</sup>.

### Μονόπλευρη κώφωση

Ο αριθμός των ασθενών με μονόπλευρη κώφωση και φυσιολογική ακοή στο ετερόπλευρο αυτί οι οποίοι έχουν ήδη υποβληθεί σε κοχλιακή εμφύτευση είναι ακόμη περιορισμένος. Από τα πρώτα μετεγχειρητικά αποτελέσματα<sup>18</sup>, φαίνεται τα άτομα αυτά να ωφελούνται από το κοχλιακό εμφύτευμα. Συγκεκριμένα, χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος SSQ (Speech Spatial and Qualities of Hearing Scale)<sup>19</sup> κατά την οποία αξιολογήθηκε η διακριτική τους ικανότητα αντίληψης της ομιλίας μετά την κοχλιακή εμφύτευση. Οι μετρήσεις έγιναν σε ησυχία και σε θορυβώδες περιβάλλον, με σκοπό την ακριβή εντόπιση της ηχητικής πηγής και τον προσδιορισμό της ποιότητας του ήχου ή της μουσικής που οι ασθενείς άκουγαν. Διαπιστώθηκε ότι η ακουστική διακριτική τους ικανότητα και η ποιότητα της ακοής τους στην ομιλία σε όλες τις καθημερινές τους δραστηριότητες βελτιώθηκε σημαντικά μετά την κοχλιακή εμφύτευση.

Αξίζει να σημειώσουμε εδώ ότι η συγκεκριμένη ένδειξη για κοχλιακή εμφύτευση στη μονόπλευρη κώφωση ξεκίνησε βασικά από την ανάγκη αντιμετώπισης σύστοιχων με την κώφωση εμβών από τις οποίες έπασχαν οι ασθενείς αυτοί<sup>20</sup>. Στην έρευνα αυτή, 21 ασθενείς με μονόπλευρη κώφωση και σύστοιχες εμβοές υποβλήθηκαν σε κοχλιακή εμφύτευση. Ένα χρόνο μετά την κοχλιακή εμφύτευση ζητήθηκε στους ασθενείς αυτούς να απαντήσουν σε ένα ειδικό ερωτηματολόγιο σχετικά με τις εμβοές. Οι ασθενείς ανέφεραν χαρακτηριστικά ότι, εκτός από την ωφέλεια που είχαν στην ακοή τους σε θορυβώδες περι-

βάλλον, οι εμβοές τους ελαττώθηκαν σε σημαντικό βαθμό σε σχέση με την προεγχειρητική περίοδο<sup>20</sup>.

Η μονόπλευρη κοχλιακή εμφύτευση θα μπορούσε να αποβεί σωτήρια σε ασθενείς οι οποίοι μετά από επέμβαση αναβολοτομής για ωτοσκλήρυνση ή μετά από αφαίρεση χολοστεατώματος παρουσίασαν μετεγχειρητικά για κάποιο λόγο κώφωση από το πάσχον αυτί. Η τοποθέτηση κοχλιακού εμφυτεύματος θα μπορούσε να αποτελέσει πράγματι μία λύση γι' αυτούς τους ασθενείς, οι οποίοι διαφορετικά θα έπρεπε να ζήσουν μόνιμα με αυτό το πρόβλημα.

### Πλήρως εμφυτεύσιμα κοχλιακά εμφυτεύματα

Με τα πλήρως εμφυτεύσιμα κοχλιακά εμφυτεύματα λύνονται πολλά προβλήματα τα οποία μπορούν να παρουσιαστούν με τη χρήση των κλασικών κοχλιακών εμφυτευμάτων. Η βασική διαφορά των δύο τύπων είναι ότι με τα πλήρως εμφυτεύσιμα κοχλιακά εμφυτεύματα καταργείται το εξωτερικό τμήμα του κοχλιακού εμφυτεύματος. Τα διάφορα τμήματα από τα οποία αποτελείται το εξωτερικό τμήμα του κοχλιακού εμφυτεύματος, όπως είναι η μπαταρία, ο επεξεργαστής ομιλίας, το μικρόφωνο και ο μικροϋπολογιστής ενσωματώνονται μέσα στο ίδιο το εσωτερικό τμήμα του κοχλιακού εμφυτεύματος. Για αισθητικούς λόγους, η μη παρουσία του εξωτερικού τμήματος του κοχλιακού εμφυτεύματος αποτελεί μεγάλο πλεονέκτημα και προτιμάται ιδιαίτερα από τους νέους ασθενείς και από ασθενείς που εργάζονται σε δημόσιους χώρους. Επίσης, δίνεται η δυνατότητα σε ασθενείς με το πλήρως εμφυτεύσιμο κοχλιακό εμφύτευμα σε πλήρη ενεργοποίηση να εκτελέσουν διάφορες καθημερινές δραστηριότητες, όπως για παράδειγμα να κολυπήσουν, να κοιμηθούν, ή να λουστούν. Ο εξωτερικός εξοπλισμός του κοχλιακού εμφυτεύματος δεν τίθεται πλέον σε συνεχή κίνδυνο να πέσει ή να σπάσει ή να κοπεί δημιουργώντας κάθε φορά τη σωματική ή/και ψυχολογική επιβάρυνση του ασθενούς, της ομάδας των κοχλιακών εμφυτευμάτων και της εκάστοτε κατασκευάστριας εταιρείας.

Δύο είναι τα βασικά προβλήματα που πρέπει να αντιμετωπισθούν μελλοντικά για τα πλήρως εμφυτεύσιμα κοχλιακά εμφυτεύματα για να έχουν μεγαλύτερη απόδοση και αποτελεσματικότητα: η μπαταρία και το μικρόφωνο<sup>21,24</sup>.

Μέχρι σήμερα, με τα σύγχρονα τεχνολογικά μέσα, δεν έχει ακόμη επινοηθεί η ιδεώδης μπαταρία, η οποία θα μπορεί να διαρκεί επ'άπειρο χωρίς την ανάγκη επαναφόρτισης. Στα πλήρως εμφυτεύσιμα κοχλιακά εμφυτεύματα γίνεται προσπάθεια για τη χρήση μίας μοναδικής μπαταρίας με το μικρότερο δυνατό μέγεθος αλλά με τη μεγαλύτερη δυνατή χρονική διάρκεια ημίσειας ζωής της<sup>21</sup>.

Προβλήματα μπορούν να προκύψουν και μετά την τοποθέτηση του εμφυτεύσιμου κοχλιακού εμφυτεύματος, όπως για παράδειγμα ενδεχόμενη βλάβη της μπαταρίας. Σε αυτήν την περίπτωση έχουν αναφερθεί οι εξής λύσεις<sup>21</sup>:

- i) Να αντικατασταθεί χειρουργικά πλήρως όλη η συσκευή του κοχλιακού εμφυτεύματος. Αυτό θα είχε ως πλεονέκτημα ότι θα μπορούσε να επανεμφυτευθεί συσκευή με την καινούργια μητρική του μπαταρία ή επίσης να επανεμφυτευθεί με την μπαταρία πιο προηγμένου τύπου κοχλιακού εμφυτεύματος. Βέβαια το μειονέκτημα είναι ότι με την εκάστοτε βλάβη της μπαταρίας χρειάζεται δεύτερη ή και επιπρόσθετες μεταγενέστερες χειρουργικές επεμβάσεις, οι οποίες όμως προκαλούν επανειλημμένες ενδοκοχλιακές βλάβες και φυσικά κοστίζουν οικονομικά.
- ii) Μία δεύτερη λύση θα ήταν να αντικατασταθεί χειρουργικά στο πλήρως εμφυτεύσιμο κοχλιακό εμφύτευμα μόνο η μπαταρία και όχι όλο το εμφύτευμα, αποφεύγοντας έτσι την αντίστοιχη οικονομική επιβάρυνση μίας ολόκληρης συσκευής και τυχόν πρόσθετες ενδοκοχλιακές βλάβες. Το μειονέκτημα είναι ότι ίσως με τη συνεχή αλλαγή της μπαταρίας μπορεί να πάθει βλάβη η σχετική με την υποδοχή της μπαταρίας συνδεσμολογία, η οποία θα μπορούσε να επιφέρει προβλήματα και σε ολόκληρο το υπόλοιπο κοχλιακό εμφύτευμα. Πάντως, η διε-



νέργεια της εκάστοτε χειρουργικής επέμβασης για την αντικατάσταση της μπαταρίας θα διαρκούσε και θα επιβάρυνε οικονομικά λιγότερο από μία ολοκληρωτική αντικατάσταση του κοχλιακού εμφυτεύματος.

- iii) Μία τρίτη εναλλακτική λύση θα ήταν να συνεχίσει ο ασθενής να χρησιμοποιεί το κοχλιακό εμφύτευμα με το εξωτερικό τμήμα του, όπως στα κλασσικά κοχλιακά εμφυτεύματα. Με αυτόν τον τρόπο θα απέφευγε άλλη χειρουργική επέμβαση με τον επακόλουθο κίνδυνο ενδοκοχλιακής βλάβης ή των συνοδών οικονομικών εξόδων. Το πρόβλημα θα ήταν βέβαια ότι ο ασθενής στο εξής θα στερούνταν όλων των πλεονεκτημάτων του πλήρως εμφυτεύσιμου κοχλιακού εμφυτεύματος.

Η καινούργια θέση του μικροφώνου μέσα στο πλήρως εμφυτεύσιμο κοχλιακό εμφύτευμα αποτελεί μία τεχνολογική πρόκληση για την απόδοση του εμφυτεύματος. Η ευαισθησία του και η τοποθέτησή του σε μία ερμητικά κλειστή θήκη από τιτάνιο μέσα στο εμφύτευμα πρέπει να είναι δεδομένα για την ανέπαφη διαδερμική μεταφορά των ηχητικών κυμάτων στο υπόλοιπο εμφύτευμα. Η επιμόρφωση του εμφυτεύσιμου μικροφώνου έχει ήδη δοκιμασθεί σε ευρεία κλίμακα στις εμφυτεύσιμες ακουστικές προθέσεις επάνω στην ακουστική άλυσσο<sup>22,23</sup>. Στις εμφυτεύσιμες προθέσεις το μικρόφωνο τοποθετείται χειρουργικά στο τοίχωμα του έξω ακουστικού πόρου για την καλύτερη επεξεργασία του ήχου μετά τη συλλογή του από το πτερύγιο του αυτιού. Μειονέκτημα όμως της θέσης αυτής είναι η δυνητική διάβρωση του υπερκείμενου λεπτού δέρματος του έξω ακουστικού πόρου από τα μεταλλικά στοιχεία του μικροφώνου και η πιθανή εξώθησή του μέσα στον αυλό του έξω ακουστικού πόρου.

Μία πρώτη κλινική εφαρμογή του πλήρως εμφυτεύσιμου κοχλιακού εμφυτεύματος (εικόνα 2) έγινε σε 3 μεταγλωσσικούς ενήλικες ασθενείς (Cochlear Limited)<sup>24</sup>. Χρησιμοποιήθηκε μπαταρία λιθίου, η οποία διαρκούσε τουλάχιστον 24h πριν την επαναφόρτίσή της (η διάρκεια επαναφόρτισης διαρκούσε περίπου 3-4h). Η αναμενόμενη συνολική

διάρκεια ζωής της μπαταρίας υπολογίστηκε σε 6 χρόνια, γεγονός όμως που θα έθετε τότε ερώτημα για την αντικατάστασή της. Οι ασθενείς αυτοί είχαν τη δυνατότητα να αξιολογηθούν ταυτόχρονα με το πλήρες εμφυτεύσιμο κοχλιακό εμφύτευμα αλλά και με το κλασσικό εμφύτευμα ESPrit 3G (τοποθετώντας απλώς το εξωτερικό τμήμα του ESPrit 3G στο ήδη υπάρχον εσωτερικά πλήρες εμφυτεύσιμο κοχλιακό εμφύτευμα). Ένα χρόνο μετά την κοχλιακή εμφύτευση τα αποτελέσματα έδειξαν ότι με το εμφύτευμα ESPrit 3G ο κατά μέσο όρο ουδός ελάχιστης ακουστότητας σε τονικό ακούγραμμα ελεύθερου πεδίου ήταν 15-25 dB HL, ενώ με το πλήρες εμφυτεύσιμο κοχλιακό εμφύτευμα κυμαινόταν μεταξύ 29-42 dB HL. Στην ομιλητική ακουομετρία, όλοι οι ασθενείς παρουσίασαν βελτίωση σε σχέση με την προεγχειρητική απόδοσή τους είτε με το εμφύτευμα ESPrit 3G είτε με το πλήρες εμφυτεύσιμο κοχλιακό εμφύτευμα. Παρόλα αυτά, τα αποτελέσματα ήταν μάλλον καλύτερα με το εμφύτευμα ESPrit 3G σε σχέση με το πλήρες εμφυτεύσιμο κοχλιακό εμφύτευμα. Συγκεκριμένα, με το εμφύτευμα ESPrit 3G, η διακριτική ικανότητα των ασθενών στην ομιλητική ακουομετρία σε ψυχία εκτιμήθηκε να είναι μεταξύ 62%-72% ενώ με το πλήρες εμφυτεύσιμο κοχλιακό εμφύτευμα κυμαινόταν μεταξύ 18%-42%. Σε θορυβώδες περιβάλλον, με το εμφύτευμα ESPrit 3G, η διακριτική ικανότητα των ασθενών στην ομιλητική ακουομετρία κυμαινόταν μεταξύ 65-80%, ενώ με το πλήρες εμφυτεύσιμο κοχλιακό εμφύτευμα εκτιμήθηκε να είναι μεταξύ 15%-58%. Παρόλα αυτά, αξίζει να σημειωθεί ότι η μία ασθενής βρήκε μεγάλο όφελος με το πλήρες εμφυτεύσιμο κοχλιακό εμφύτευμα γιατί μπορούσε να ακούσει το παιδί της το βράδυ όταν κοιμόταν, ενώ αντίθετα ένας άλλος ασθενής δεν μπορούσε να κοιμηθεί το βράδυ γιατί άκουγε το θόρυβο της αναπνοής του και της κατάποσής του<sup>24</sup>. Σύμφωνα με τη μελέτη αυτή, τα παραπάνω αποτελέσματα είναι ενθαρρυντικά και θα γίνουν μελλοντικά προσπάθειες για την απομόνωση του μικροφώνου από τους θορύβους του σώματος

με την επιμόρφωση καινούργιων ειδικών μετατροπέων.

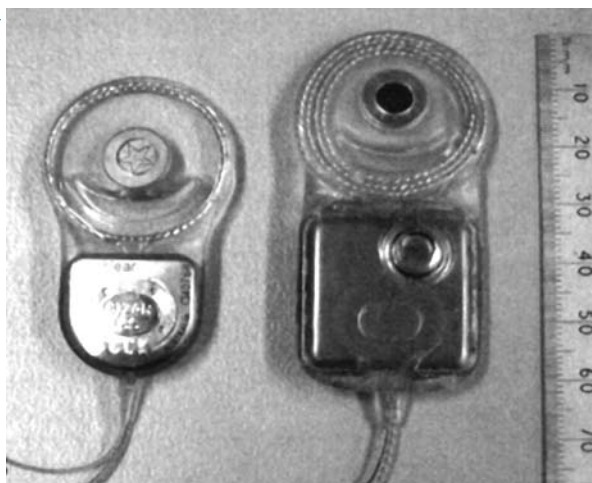
### Ενδοκοχλιακή χορήγηση νευροτροφινών

Οι νευροτροφίνες είναι πρωτεΐνες οι οποίες βρίσκονται φυσιολογικά μέσα στον οργανισμό μας και βοηθούν στην ανάπτυξη του έσω αυτιού και συγκεκριμένα του κοχλία κατά την εμβρυϊκή φάση<sup>25</sup>. Ειδικότερα, υπάρχουν δύο νευροτροφίνες, η BDNF (brain-derived neurotrophic factor) και η NF-3 (neurotrophin-3) οι οποίες σε συνδυασμό με τους υποδοχείς-στόχους τους (Trk b, Trk αντίστοιχα) παίζουν σπουδαίο ρόλο στη διατήρηση βιώσιμων νευρικών ινών στο ελικώδες γάγγλιο-κοχλιακό νεύρο, για παράδειγμα μετά από τραύμα ή οποιασδήποτε άλλης μορφής βλάβη του κοχλία<sup>26</sup>. Καταστροφή των έσω τριχωτών κυττάρων έχει ως αποτέλεσμα την ελάττωση της συγκέντρωσης των νευροτροφινών BDNF και NF-3, ή αντίστροφα μείωσή τους οδηγεί σε προοδευτική εκφύλιση των νευρικών ινών του κοχλιακού και του αιθουσαίου νεύρου<sup>27</sup>.

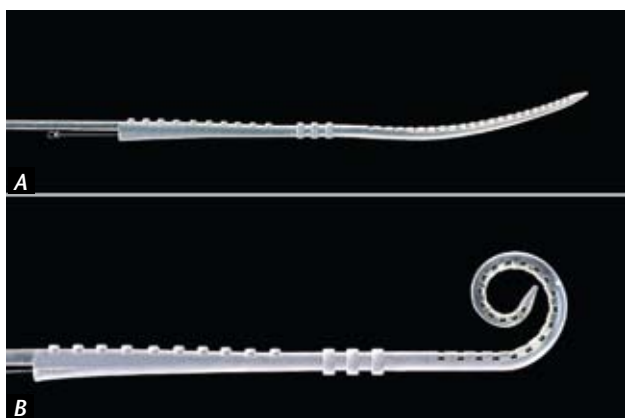
Έχει αναφερθεί ότι η ποιοτική και ποσοτική κατάσταση του κοχλιακού νεύρου (ποσοστό % των βιώσιμων νευρικών ινών) έχει σημασία για την μετεγχειρητική απόδοση του κοχλιακού εμφυτεύματος<sup>28</sup>. Η *in vitro* και *in vivo* χρήση νευροτροφινών φαίνεται να προστατεύει τις νευρικές ίνες του ακουστικού νεύρου και τα τριχωτά κύτταρα από τη νέκρωσή τους ή μάλιστα να βοηθά στην αναγέννησή τους μετά από βλάβες όπως ωτοτοξικότητα, ακουστικό τραύμα, κάταγμα λιθοειδούς<sup>29</sup>.

Η ενδοκοχλιακή χορήγηση νευροτροφινών βρίσκεται ακόμη σε πειραματικό στάδιο χωρίς ακόμη να έχει δοκιμασθεί σε ανθρώπους. Μέχρι σήμερα οι νευροτροφίνες έχουν χορηγηθεί στον κοχλία πειραματόζωων

- i) είτε απευθείας
  - ii) είτε διαμέσου γονιδίων
  - iii) είτε με μεταμόσχευση κυττάρων.
- i) Έκχυση νευροτροφινών γίνεται μέσω κοχλιοστομίας ή μέσω της στοργύλης θυρίδας με τη βοήθεια ειδικής αντλίας<sup>30,31</sup>. Οι νευροτροφίνες διαχέονται τότε απευθείας μέσα στην περίληφο για να δράσουν στις νευρικές ίνες του κοχλιακού νεύρου. Ο περι-



**Εικόνα 2.** Αριστερά το κλασσικό κοχλιακό εμφυτεύμα, δεξιά το πλήρες εμφυτεύσιμο κοχλιακό εμφυτεύμα (μετά τη συγκατάθεση του συγγραφέα<sup>24</sup>).



**Εικόνα 3.** Α. Κλασσικοί τύποι καλωδίων κοχλιακού εμφυτεύματος. Β. καινούργιος τύπος καλωδίου κοχλιακού εμφυτεύματος με θρεπτικό υλικό άγαρ στην άκρη του, μέσα στο οποίο τοποθετούνται αλλογενή κύτταρα ινοβλαστών-φορείς γονιδίων για την παραγωγή της νευροτροφίνης BDNF (μετά τη συγκατάθεση του συγγραφέα<sup>35</sup>).

ορισμός με αυτήν τη μέθοδο είναι η βραχύτητα του χρόνου θεραπείας καθώς είναι ανέφικτη η χρόνια παραμονή της αντλίας μέσα στον κοχλία χωρίς να υπάρχει ο κίνδυνος επιμόλυνσης με επακόλουθη μηνιγγίτιδα. Η ιδέα της μίας εφάπαξ χορήγησης νευροτροφινών δεν είναι γνωστό κατά πόσο μπορεί να συντηρήσει τις νευρικές ίνες του ακουστικού νεύρου.

- ii) Ενδοκοχλιακή ενστάλαξη γονιδίων στην τυμπανική κλίμακα με τη μορφή ξενιστών ιών (πλασμίδια) τα οποία μέσω ανασυνδυασμένου DNA οδηγούν στην παραγωγή και δράση νευροτροφινών στις νευρικές ίνες του κοχλιακού νεύρου<sup>32</sup>. Ιοί που έχουν δοκιμαστεί είναι ο αδενοϊός, ο απλός έρπης, ο ιός της δαμαλίτιδας αλλά και μη ιοί όπως λιποσώματα. Ίσως με αυτήν τη μέθοδο της ενστάλαξης γονιδίων υπάρχει κάποιος κίνδυνος για πιθανή τοξικότητα των κοχλιακών κυττάρων ή τοπικών ανοσολογικών

αντιδράσεων.

- iii) Μερικά κύτταρα όπως τα κύτταρα Schwann έχει αποδειχθεί ότι παράγουν από μόνα τους νευροτροφίνες<sup>33</sup>. Η ενδοκοχλιακή μεταμόσχευση κυττάρων Schwann τα οποία έχουν ήδη γενετικά τροποποιηθεί για την έκφραση-παραγωγή νευροτροφινών έχει δοκιμαστεί in vitro με σκοπό τη διαφύλαξη των νευρικών ινών του κοχλιακού νεύρου<sup>34</sup>. Απαραίτητη προϋπόθεση είναι τα κύτταρα Schwann να προέρχονται από τον ίδιο οργανισμό (αυτόλογη μεταμόσχευση) για αποφυγή απόρριψής τους, ενώ κίνδυνος υπάρχει τα κύτταρα αυτά να είναι προδιατεθειμένα για την ανάπτυξη όγκων.

Σε μία πρόσφατη εργασία<sup>35</sup>, επινοήθηκε ένας καινούργιος τύπος ηλεκτροδίου κοχλιακού εμφυτεύματος με θρεπτικό υλικό άγαρ στην άκρη του (εικόνα 3), μέσα στο οποίο τοποθετούνται αλ-

λογενή κύτταρα ινοβλαστών-φορείς γονιδίων για την παραγωγή της νευροτροφίνης BDNF. Υποστηρίχθηκε ότι η χρόνια δράση της νευροτροφίνης εξασφαλίζεται με τη συνεχή επίδραση των ηλεκτρικών ερεθισμάτων διαμέσου του κοχλιακού εμφυτεύματος. Αυτό συνδυάζεται με το γεγονός ότι με την κοχλιακή εμφύτευση διεγείρονται οι νευρικές ίνες του ακουστικού νεύρου οι οποίες παραμένουν σε μία σταθερή κατάσταση ενεργοποίησης με αποτέλεσμα να ελαττώνονται οι ανάγκες τους σε νευροτροφίνη. Επιπλέον, δεν μπορεί να συμβεί απόρριψη των ινοβλαστών από το ανοσοποιητικό σύστημα του ξενιστή καθώς τα κύτταρα αυτά «κρύβονται» μέσα στην προστατευτική ασπίδα του υλικού άγαρ. Ίσως ο μελλοντικός σχεδιασμός των κοχλιακών εμφυτεύματων να λαμβάνει υπόψιν τη χρήση και τον τρόπο χορήγησης τέτοιων ουσιών όπως οι νευροτροφίνες.

### Summary

### New evolutions in the field of cochlear implantation

Psillas G, Vital V.

1st Academic Department of Otorhinolaryngology, AHEPA University Hospital, Aristotle University of Thessaloniki, Greece

This article reviews the most recent developments regarding the cochlear implantation, which aim to provide better speech understanding in background noise environment and better quality of life. Bilateral cochlear implantation compared to unilateral allows for better speech recognition in noise environment and localization ability. Acoustic phenomena such as the head shadow effect have beneficial effect on hearing of bilateral cochlear implant recipients.

As cochlear implant technology has advanced, candidacy criteria have become larger including also patients with steeply sloping high-frequency hearing loss, combining moderate residual hearing at low-frequencies with profound hearing loss at the remaining frequencies. Moreover, cochlear implantation in the deaf ear can improve hearing in patients suffering from single-sided deafness and tinnitus. The to-

## ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΑΡΘΡΟ

tally implantable cochlear implant can offer the cosmetic advantages over the conventional implant with its externally worn components. It can function while sleeping, showering, and swimming, and during many types of vigorous physical activity.

Finally, the neurotrophins have been shown to preserve and regenerate spiral ganglion neurons in experimentally deafened ears. In recent studies, a new modified electrode of cochlear implant capable of secreting neurotrophins has been developed. The continuous delivery of these proteins via the electrode into the cochlea with the effect of electrical stimulation may protect the spiral ganglion neurons from degeneration and resulting in better auditory performance.

**Key words:** cochlear implantation, bilateral cochlear implants, electric and acoustic stimulation, totally implantable, neurotrophins.

## Βιβλιογραφία

1. Brown KD, Balkany TJ. Benefits of bilateral cochlear implantation: a review. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 15:315-318.
2. House WF, Berliner K, Crary W, Graham M, Luckey R, Norton N. Cochlear implants. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1976; suppl 27:1-93.
3. Laszig R, Aschendorff A, Stecker M, et al. Benefits of bilateral electrical stimulation with the Nucleus Cochlear Implant in adults: 6-month postoperative results. *Otol Neurotol* 2004; 25:958-968.
4. Tyler RS, Dunn CC, Witt SA, Preece JP. Update on bilateral cochlear implantation. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 11:388-93.
5. Litovsky RY, Johnstone PM, Godar S, et al. Bilateral cochlear implants in children: localization acuity measured with minimum

audible angle. *Ear Hearing* 2006; 27:43-59.

6. Summerfield AQ, Barton GR, Toner J, et al. Self-reported benefits from successive bilateral cochlear implantation in postlingually deafened adults: randomised controlled trial. *Int J Audiol* 2006; 45(Suppl 1):99S-107S.
7. Tyler RS, Dunn CC, Witt SA, Noble WG. Speech perception and localization with adults with bilateral sequential cochlear implants. *Ear Hearing* 2007; 28(Suppl 2):86S-90S.
8. Senn P, Kompis M, Vischer M, Haeusler R. Minimum audible angle, just noticeable interaural differences and speech intelligibility with bilateral cochlear implants using clinical speech processors. *Audiol Neurotol* 2005; 10:342-352.
9. Gantz BJ, Tyler RS, Rubinstein JT, et al. Binaural cochlear implants placed during the same operation. *Otol Neurotol* 2002; 23:169-180.
10. Wolf J, Baker S, Caraway T, et al. 1-year postactivation results for sequentially implanted bilateral cochlear implant users. *Otol Neurotol* 2007; 28:589-596.
11. Litovsky R, Johnstone PM, Godar S. Benefits of bilateral cochlear implants and/or hearing in children. *Int J Audiol* 2006; 45(Suppl 1):78S-91S.
12. Beijen JW, Snik AdFM, Mylanus EAM. Sound localization ability of young children with bilateral cochlear implants. *Otol Neurotol* 2007; 28:479-485.
13. Offeciers E, Morera C, Müller J, Huarte A, Shallop J, Cavallé L. International consensus on bilateral cochlear implants and bimodal stimulation. *Acta Otolaryngol* 2005; 125:918-919.
14. Adunka O, Kiefer J, Unkelbach MH, Lehnert T, Gstoettner W. Development and evaluation of an improved cochlear implant electrode design for electric acoustic stimulation. *Laryngoscope* 2004; 114:1237-1241.
15. Novak MA, Black JM, Koch DB. Standard cochlear implantation of adults with residual low-frequency hearing: implications for combined electro-acoustic stimulation. *Otol Neurotol* 2007; 28:609-614.
16. Kiefer J, Pok M, Adunka O, et al. Combined electric and acoustic stimulation of the auditory system: results of a clinical study. *Audiol Neurotol* 2005; 10:134-144.
17. Gantz BJ, Turner C, Gfeller KE, Lowder MW. Preservation of hearing in cochlear implant surgery: advantages of combined electrical and acoustical speech processing. *Laryngoscope* 2005; 115:796-802.
18. Vermeire K, Van de Heyning P. Binaural hearing after cochlear implantation in subjects with unilateral sensorineural deafness and tinnitus. *Audiol Neurotol* 2009; 14:163-171.
19. Gatehouse S, Noble W. The speech, spatial and qualities of hearing scale (SSQ). *Int J Audiol* 2004; 43:85-99.
20. Van de Heyning P, Vermeire K, Diebl M, Nopp P, Anderson I, De Ridder D. Incapacitating, unilateral tinnitus in single sided deafness treated by cochlear implantation. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2008; 117:645-652.
21. Cohen N. The totally implantable cochlear implant. *Ear Hearing* 2007; 28:100S-101S.
22. Spindel JH. Middle ear implantable hearing devices. *Am J Audiol* 2002; 11:102-113.
23. Zenner HP, Limberger A, Baumann JW, et al. Phase III results with a totally implantable piezoelectric middle ear implant: speech audiometry, spatial hearing and psychosocial adjustment. *Acta Otolaryngol* 2004; 124:155-164.
24. Briggs RJS, Eder HC, Seligman PM, et al. Initial clinical experience with a totally implantable cochlear implant research device. *Otol Neurotol* 2008; 29:114-119.
25. Fritsch B, Pirvola U, Ylikoski J. Making and breaking the innervation of the ear: neurotrophic support during ear development and its clinical implications. *Cell Tissue Res* 1999; 295:369-382.
26. Pettingill LN, Richardson RT, Wise AK, O'Leary S, Shepherd RK. Neurotrophic factors and neural prostheses: potential clinical applications based upon findings in the auditory system. *IEEE Trans Biomed Eng* 2007; 54:1138-1148.
27. Staecker H, Gabaizadeh R, Federoff H, Van de Water TR. Brain-derived neurotrophic factor gene therapy prevents spiral ganglion degeneration after hair cell loss. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 119:7-13.
28. Nadol Jr JB, Young YS, Glynn RJ. Survival of spiral ganglion cells in profound sensorineural hearing loss: implications for cochlear implantation. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1989; 98:411-416.
29. Gao WQ. Therapeutic potential of neurotrophins for treatment of hearing loss. *Mol Neurobiol* 1998; 17:17-31.
30. Sheperd RK, Coco A, Epp SB, Crook JM. Chronic depolarization enhances the trophic effects of brain-derived neurotrophic factor in rescuing auditory neurons following a sensorineural hearing loss. *J Comp Neurol* 2005; 486:145-158.
31. Miller JM, Chi DH, O'Keefe LJ, Kruzka P, Raphael Y, Altschuler RA. Neurotrophins can enhance spiral ganglion cell survival after inner hair cell loss. *Int J Dev Neurosci* 1997; 15:631-643.
32. Lalwani AK, Hann JJ, Castelein CM, Carvalho GJ, Mhatre AN. In vitro and in vivo assessment of the ability of adeno-associated virus-brain-derived neurotrophic factor to enhance spiral ganglion cell survival following ototoxic insult. *Laryngoscope* 2002; 112:1325-1334.
33. Frostick SP, Yin Q, Kemp GJ. Schwann cells, neurotrophic factors, and peripheral nerve regeneration. *Microsurgery* 1998; 18:397-405.
34. Gillespie LN, Shepherd RK. Clinical application of neurotrophic factors: the potential for primary auditory neuron protection. *Eur J Neurosci* 2005; 22:2123-2133.
35. Rejali D, Lee VA, Abrashkin KA, Humayun N, Swiderski DL, Raphael Y. Cochlear implants and ex vivo BDNF gene therapy protect spiral ganglion neurons. *Hearing Res* 2007; 228:180-187.
36. Greenwood DD. A cochlear frequency position function for several species: 29 years later. *J Acoust Soc Am* 1990; 87:2592-2605.