

Spatial overlap of combined electroacoustic stimulation determines the electrically evoked response in the Guinea pig cochlea.

Stronks HC, Prijs VF, Chimona TS, Grolman W, Klis SF.

*Department of Otorhinolaryngology and Head and

Neck Surgery, Rudolf Magnus Institute of Neuroscience, University Medical Center Utrecht, Utrecht, The Netherlands;

†Lions Vision Research and Rehabilitation Center, Johns Hopkins University School of Medicine, Wilmer Woods Building, Baltimore, Maryland, U.S.A.; and ‡ENT Department, Chania General Hospital, Chania, Greece.

HYPOTHESIS: Limiting spatial overlap between electrical stimulation (ES) and acoustical stimulation (AS) in the cochlea reduces the effects of AS on electrically evoked auditory nerve activity.

BACKGROUND: Some hybrid cochlear implant systems have a regular array, whereas others have short arrays that spatially segregate ES from AS. AS settings in hybrid implants may also affect electroacoustic interaction.

METHODS: ES (900 μ A) was delivered in the high-frequency part of the cochlea, and the electrically evoked compound action potential (eCAP) was recorded to assess auditory nerve activity. Maximal spatial overlap of ES and AS was tested by using normal-hearing animals (NH, $n = 6$), whereas minimal overlap was modeled by using animals with high-frequency hearing loss (HFHL, $n = 6$). AS consisted of broadband (BB) or low-frequency (LF) noise (0-100 dB SPL). Effects of AS on eCAP amplitude were statistically tested using 1-sample t tests ($\alpha = 0.05$).

RESULTS: BB noise at 60 dB SPL significantly suppressed eCAP amplitude in NH animals but not in HFHL animals up to a 30 dB higher level. Suppression with LF noise at 60 dB SPL was not significant in either the NH or the HFHL group, but at 90 dB SPL, suppression was significant in both groups.

CONCLUSION: Minimizing spatial overlap between ES and AS reduces eCAP suppression when moderate sound levels are applied. Overlap can be reduced by applying ES in an acoustically insensitive part of the cochlea or by limiting the acoustic spectrum to low frequencies when ES is applied in acoustically sensitive areas.

モルモットでは、音響・電気ハイブリッド型刺激での場所的重複により蝸牛の電気誘発反応が左右される

仮説：蝸牛において、電気刺激・音響刺激部位の場所的重複を減らすことにより、誘発反応の減少を押さえることができる。

背景：ハイブリッド型人工内耳システムは、電極長が通常のものもあるし、音響刺激との干渉を防ぐために電極長が短くなっている物もある。音響刺激自体が電気刺激に影響している可能性がある。

方法：蝸牛の高周波領域に電気刺激(900 μ A)を与え、eCAPを測定。通常聴力のモデル(NH, $n=6$)で電気刺激・音響刺激が最も場所的に重複する例として試験し、高音難聴のモデル(HFHL, $n=6$)で重複が最低になる例として試験した。音響刺激は、広域ノイズまたは低域ノイズ(0-100dB SPL)を使用。音響刺激のeCAPへの影響は t testにて統計的に検定した。

結果：60dB SPLの広域ノイズはNHモデルで有意にeCAPを抑制したが、HFHLモデルでは30dB 大きなレベルまで抑制が見られなかった。低域ノイズでのeCAPの抑制は両モデルで60dB SPLにおいて有意ではなかったが、90dB SPLになると、両モデルで有意に抑制された。

結論：通常レベルの音響刺激下では、音響刺激と電気刺激の場所的重複を最小限にすることで、eCAPの抑制を抑えることができる。電気刺激を蝸牛の音響刺激に感応しない部分に与えるか、音響刺激から電気刺激の与える周波数帯の音を制限することで、場所的重複を避けることができる。

人工内耳の発展に伴い、残存聴力活用型(electric acoustic stimulation; EAS)の機種が徐々に導入されるようになっていく。挿入時の損傷を最小限に抑えるように、ドリルを可能な限り短時間のみ使用したり、挿入時の手順を工夫したり、Round Windowよりアプローチしたり、ステロイドを使用したりといった手技上の発展に加え、電極をしなやかにしたり、若干短くしたりといった機械的側面からも様々な検討がされてきた。EASの実際の運用において、電気・音響両方からの刺激によりマスキングされてしまうことが知られており、蝸牛周波数領域での場所的な重複に関わらず生じるため、主に中枢での働きによる現象とされてきた。

しかし、いくつかの動物実験により、電気刺激により生じるeCAP(潜時0.3ms程度)が音響刺激により抑圧されることが分かってきており、聴神経レベルでのこの抑圧について今回は研究対象とした。

図1 高音感音難聴のモデルは、カナマイシン(200mg/kg)+フロセミド(100mg/kg)投与によって作成。組織染色を行い、基底回転では完全に外有毛細胞が失われているのを確認。平均 50%のラセン神経節細胞の傷害、65%の有毛細胞の傷害を認めた。Acoustically evoked compound action potential (CAP)で10 μ Vを閾値としてオーディオグラムを作成し、図Aの結果を得た。16kHzで60dB程度の閾値上昇を認める。図AのNH/HFHLは共にCI術後で、CI電極は30kHzのあたりに設置された。BB noise/LF noiseは図B,図Cに示すとおりの周波数スペクトラムとなる。

図2 eCAPを適切に計測する方法について。パルス刺激により、図probeの示す波形(パルス刺激→パルス刺激+eCAP)が得られる。次にパルスから適切に短い時間、少し前にマスカーを加えたパルス刺激を加えると、eCAPが出ないマスカーのみの反応を計測できる(マスカー刺激+パルス刺激→マスカー刺激+マスカーによるeCAP+パルス刺激... 図masker+probeの波形、この時、不応期のためパルス刺激によるeCAPは出ない。)。最後にマスカー刺激のみで、eCAPを計測(マスカー刺激→マスカー刺激+マスカーによるeCAP)、図maskerの波形。これら3波形を加算、減算すると、純粋なeCAPを得ることができる。

図3 eCAP計測の例。刺激パルス(900 μ A)は10msの音響刺激(黒帯)開始から5ms後に提示。ESのみをEASと比較。ASの時のCAPを減算すると音響刺激下の純なeCAP波形が得られ、ESに比べ抑圧を認める。

図4 900 μ A刺激でのNHモデル、HFHLモデルのES下でのeCAPの違い。始めの陰性・陽性波をeCAPの振幅N1/P1として計測。HFHLモデルでは有毛細胞がないため、有意に振幅が大きいことがわかる。

図5 高音感音難聴モデルでの低音ノイズ刺激下でのeCAPの計測の例。他は図3と同様。N1/P1の差をeCAPの振幅として計測。

図6 上記で述べたeCAPの振幅をESのみの場合とEASの場合とで計測し、振幅(EAS)/振幅(ES)を計算し(eCAP ratio)、加えた音響レベルに応じてグラフにした。下の段、低域ノイズの場合、NHモデルもHFHLモデルも90dB SPLでeCAPが抑圧されているのが分かる。上の段、広域ノイズでは、NHでは30dB SPL以上でeCAPが抑圧されているのに対し、HFHLでは90dB SPL程度にならないと抑圧されないのがわかる。電気刺激パルスは、900 μ A固定である。

図7 図6のうち、60dB SPL、90dB SPLでのそれぞれのeCAP ratioを詳細に示した。上記で述べたような有意差が得られているのがわかる。すなわち、広域ノイズではNHモデル、HFHLモデル間で有意に抑圧差があるが、低音ノイズでは、90dB SPLにならないと、eCAPが抑圧されない。

今回の結果では、eCAPの抑圧はそれなりに大きな音圧(~30dB SPL)で生じており、電気刺激の広がりと言響による刺激の広がりが見られる。EASを利用したCI症例が今後ますます増えることが予想され、電極刺激・音響刺激間の干渉を防ぐため、例えば、始めはapical turnに近い部分の電極を使わずに狭い範囲の電極でマッピングし、高音域の難聴が進行した場合に音響刺激を組み合わせ、より広い範囲の電極でマッピングし直すといったようなことも考えられる。電気刺激単体でも、電極間の干渉が昔から知られており、どの程度の範囲で音響・電気刺激が干渉し合うか、さらに研究の余地がある。

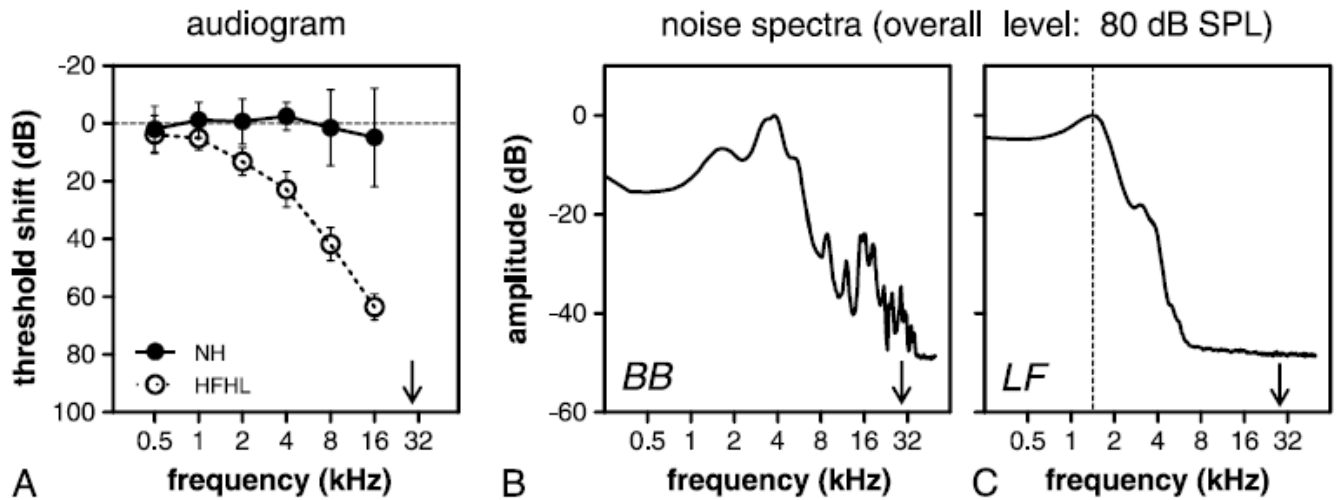


FIG. 1. Experimental model of spatial overlap of electrical and acoustical stimulation. A, Mean acoustically evoked CAP threshold shifts in normal-hearing guinea pigs (NH, $n = 6$), and animals with high-frequency hearing loss (HFHL, $n = 6$). CAP threshold shifts were determined with respect to NH before the cochleostomy (indicated by the horizontal dashed line). The mean audiogram of NH, therefore, shows the effect of drilling the cochleostomy and placement of the stimulation electrode in the basal turn. The audiograms of the HFHL animals show the effect of ototoxic treatment combined with the surgical procedures. B and C, Relative frequency spectrum of broadband and low-frequency noise. Overall sound level was 80 dB SPL, and 0 dB corresponds to the peak in the spectrum. The approximate stimulation electrode position in terms of characteristic frequency was around 30 kHz (arrows).

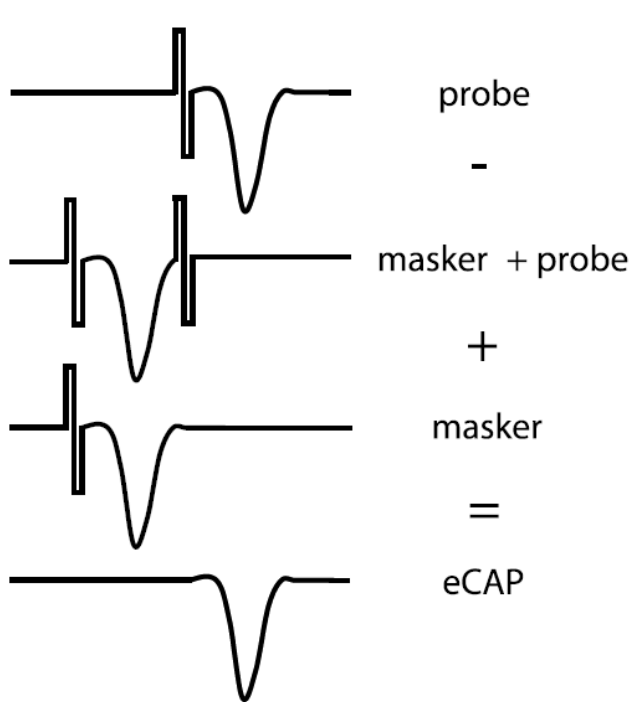


FIG. 2. Cartoon showing the electrical forward masking paradigm described by Miller et al. (19). By applying a probe pulse, the eCAP can be measured (probe). The stimulus artifact is removed by mathematical subtraction of a masker and probe stimulus (masker + probe). The masker eliminates the probe response when the masker-probe interval is sufficiently short, allowing probe artifact elimination without losing the eCAP signal. Last, the introduced masker pulse artifact is removed by mathematically adding a masker only response. Hence, 3 recordings are necessary for 1 decontaminated eCAP response. The interval between masker pulse and probe pulse in our experiments was 0.7 ms. Masker and probe were fixed at 900 μ A.

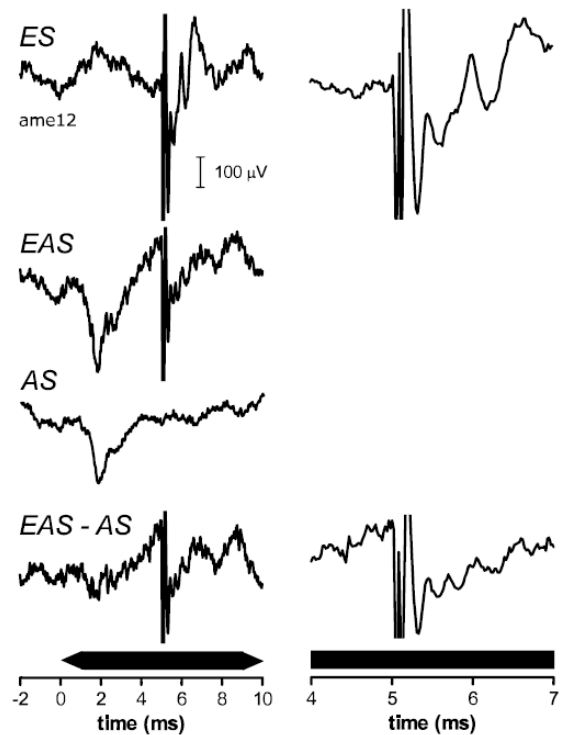


FIG. 3. Example eCAP recordings showing the offline acoustic artifact reduction technique. The probe stimulus (900 KA) was presented 5 ms after onset of the acoustic stimulus (10-ms broadband noise burst at 80 dB SPL, black bar above x-axis). eCAP responses to ES alone were compared with eCAP responses under EAS. EAS responses were contaminated by AS responses. The AS response was mathematically subtracted offline from the EAS response for decontamination (EAS-AS). The ES and (decontaminated) EAS response shown on a finer time scale (right) show the suppressive effect of noise on eCAP amplitude.

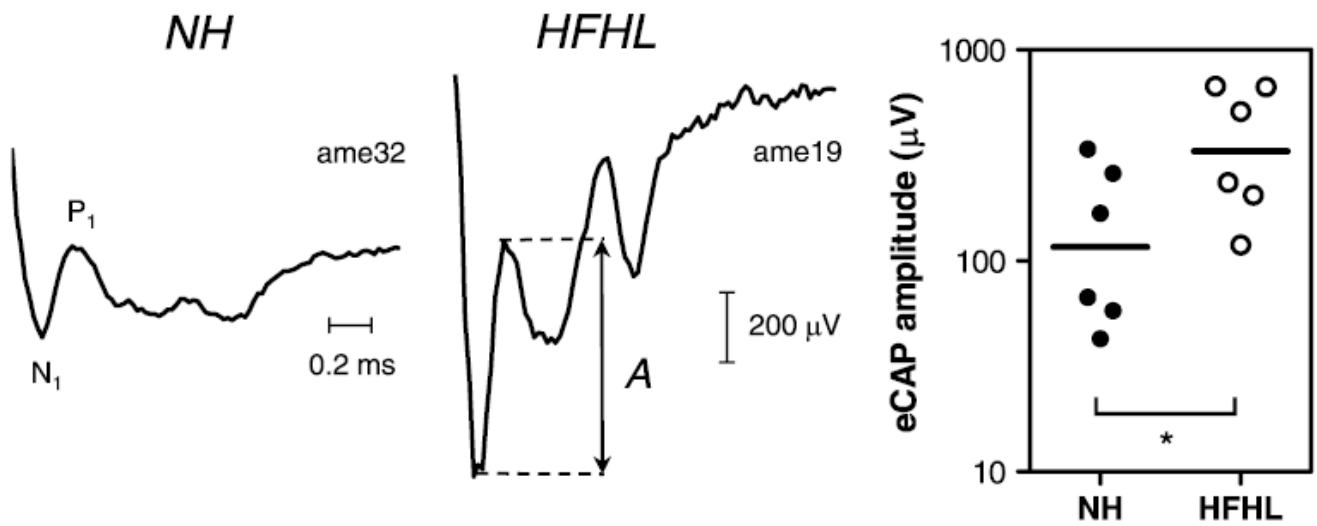


FIG. 4. Differences in absolute eCAP amplitudes evoked at 900 μA in normal-hearing animals (NH) and animals with a high-frequency hearing loss (HFHL). A, Example eCAP waveform in a NH animal. The first negative and positive peak was used to determine eCAP amplitude (N_1 and P_1). B, Example eCAP waveform in a HFHL animal. eCAP amplitude A is indicated. A second negative eCAP peak can be seen, followed by a third long-latency electrophonic peak. N_1 latency was approximately 0.3 ms. C, Absolute eCAP amplitudes in the NH animals ($n = 6$, mean: 116 μV) and HFHL animals ($n = 6$, mean: 391 μV) differed significantly (2-sample, 2-tailed t-test, $t_{10} = 2.29$, $p < 0.05$).

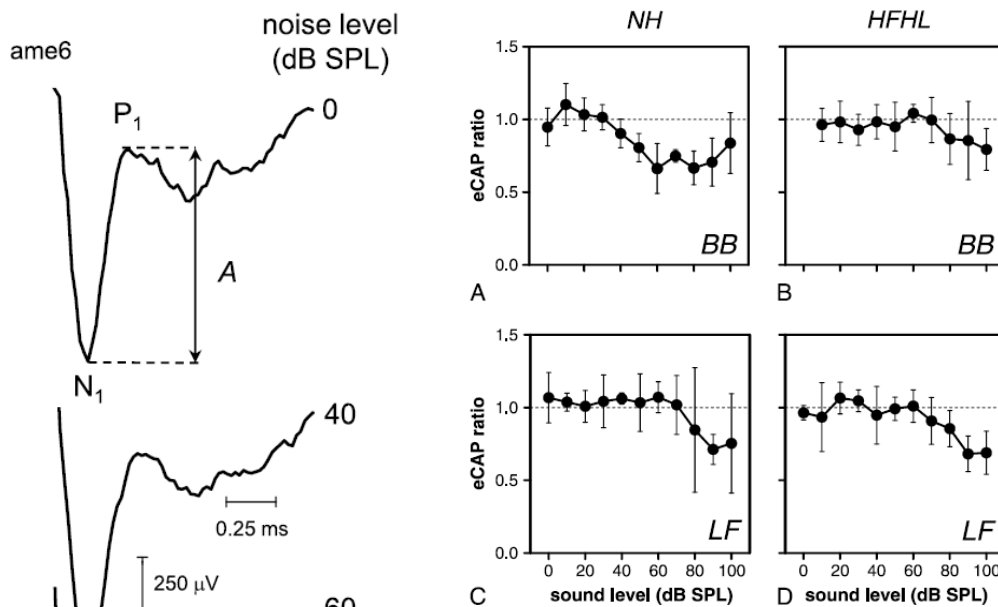


FIG. 6. Mean eCAP ratios ($\pm$ standard deviation) as a function of noise level. Acoustic stimuli applied were broadband noise (A, B) and low-frequency noise (C, D). BB: broadband noise; LF: low-frequency noise; NH: normal-hearing animals ($n = 5$); HFHL: animals with high-frequency hearing loss ($n = 5$).

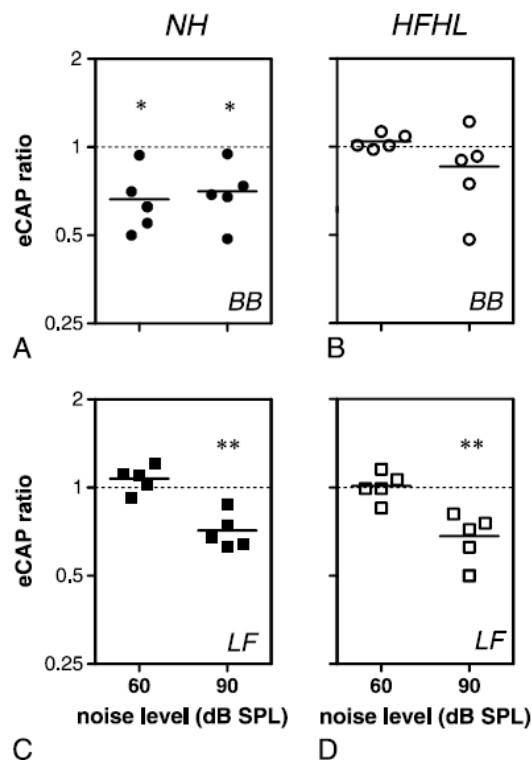


FIG. 7. Individual data showing the effects of noise on eCAP amplitude at sound levels of 60 and 90 dB SPL. Acoustic stimuli were broadband noise (A, B) and low-frequency noise (C, D). BB: broadband noise; LF: low-frequency noise; NH: normal-hearing animals; HFHL: animals with high-frequency hearing loss. Statistical analysis consisted of 1-sample t-tests per noise variant, against the no-effect level of 1. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$.

FIG. 5. Example eCAP recordings as a function of acoustic low-frequency (LF) noise level in an animal with high-frequency hearing loss. eCAP amplitude A is indicated. N_1 latency was approximately 0.3 ms. The probe electric pulse (900 μA) was presented simultaneously with the LF noise burst, 5 ms after noise onset.