



УДК 612.858.7:616.283-089.843(048.8)

DOI: 10.18692/1810-4800-2018-4-99-120

ЭЛЕКТРИЧЕСКИ ВЫЗВАННЫЙ ПОТЕНЦИАЛ ДЕЙСТВИЯ СЛУХОВОГО НЕРВА. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Клячко Д. С.¹, Пашков А. В.², Гадалева С. В.³, Наумова И. В.²

¹ ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ уха, горла, носа и речи» Минздрава России,
190013, Санкт-Петербург, Россия,
(Директор – академик РАН, проф. Ю. К. Янов)

² ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей»
Минздрава России,
119192, Москва, Россия
(Директор – академик РАН, проф. А. А. Баранов)

³ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова»
Минздрава России (Сеченовский университет),
119991, Москва, Россия
(Зав. каф. болезней уха, горла и носа – проф. В. М. Свистушкин)

THE ELECTRICALLY EVOKED COMPOUND ACTION POTENTIAL OF THE AUDITORY NERVE. LITERATURE REVIEW

Klyachko D. S.¹, Pashkov A. V.², Gadaleva S. V.³, Naumova I. V.²

¹ Federal State Budgetary Institution “Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech”
Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

² Federal State Autonomous Institution National Medical Research Centre of Children’s Health
of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

³ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Vocational Education I. M. Sechenov First Moscow
State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

Электрически вызванный потенциал действия (Evoked Compound Action Potentials – eCAP) слухового нерва представляет собой синхронный ответ популяции нервных волокон слухового нерва на электрическую стимуляцию. Он может быть записан непосредственно от хирургически обнаженного нервного ствола у животных или от установленного в улитку электрода кохлеарного импланта. Последние два десятилетия eCAP широко регистрировали как у животных, так и у пациентов с установленными системами кохлеарной имплантации (КИ), используя различные алгоритмы тестирования. В данной статье представлен обзор методик регистрации и характеристик ответа eCAP, а также его потенциального использования в исследованиях и клинической практике.

Ключевые слова: электрически вызванный потенциал действия, слуховой нерв, кохлеарная имплантация.

Библиография: 50 источников.

The electrically evoked compound action potential (eCAP) of the auditory nerve is the synchronous response of a population of the auditory nerve fibers to electrical stimulation. It can be recorded directly from the surgically exposed nerve trunk in animals or from an intra-cochlear electrode of a cochlear implant. Over the recent two decades, eCAP has been widely recorded both in animals and in the patients with the cochlear implantation systems using various testing algorithms. This paper provides a review of recording methods and response characteristics of eCAP, as well as its potential applications in research and clinical practice.

Key words: electrically evoked compound action potential, auditory nerve, cochlear implantation.

Bibliography: 50 sources.



Электрически вызванный потенциал действия слухового нерва (Evoked Compound Action Potentials – eCAP) представляет собой синхронизированный ответ, генерируемый группой электрически активированных нервных волокон слухового нерва. Современные кохлеарные импланты имеют модуль телеметрии, позволяющий проводить «ближнепольную» (через катушку системы КИ) регистрацию eCAP с использованием интракохлеарных электродов. По сравнению с другими электрофизиологическими измерениями eCAP имеет несколько преимуществ, которые делают его полезным для аудиологов и специалистов, исследующих слуховую функцию. Во-первых, измерение eCAP у пациентов с КИ не требует дополнительного оборудования и внешнего регистрирующего электрода; исследование проводят при помощи программатора системы кохлеарной имплантации. Во-вторых, результат исследования не зависит от состояния пациента, что является важным преимуществом при работе с детьми. Кроме того, полученные данные отличаются стабильностью у пациентов с КИ и поэтому могут служить надежным индикатором изменений.

Электрические стимулы, подаваемые от КИ, воспринимаются и кодируются слуховым нервом, а затем передаются на более высокие слуховые нейронные структуры. Теоретически способность слухового нерва правильно кодировать и обрабатывать электрические стимулы должна быть важной для результатов КИ. Результаты нескольких исследований показывают, что физиологический статус (т. е. количество и чувствительность нейронов) слухового нерва может быть важным для результатов КИ [1–3], поскольку eCAP позволяет оценить физиологический статус слухового нерва. Во многих исследованиях основное внимание было уделено оценке возможности использования eCAP для определения уровней стимуляции на отдельных электродах у пациентов с КИ [4–7]. За последние 10 лет резко возросло число исследований с использованием eCAP для оценки различных аспектов ответов слухового нерва и их связи с результатами КИ у взрослых и детей [8, 9]. В данной статье представлен обзор этих исследований с акцентом на потенциальное применение eCAP в теоретических и клинических ситуациях у пациентов после КИ.

Общий обзор. История вопроса. Несмотря на то что акустически вызванный потенциал действия (CAP) широко используют в базовых и клинических исследованиях уже более шестидесяти лет, возможность измерения eCAP у животных или пациентов появилась только в конце 1980-х годов [10]. Это связано, прежде всего, с отсутствием методики распознавания ответа и проблемой минимизации артефакта при проведении иссле-

дования. В 1990 году С. J. Brown et al. разработали метод прямой маскировки для измерения eCAP с интракохлеарного электрода у пациентов после КИ [11]. Этот метод может успешно минимизировать артефакт стимула и позволяет записывать eCAP. Функция телеметрии стала коммерчески доступной для записи eCAP в 1998 году, когда производитель систем КИ Cochlear (Австралия) использовал телеметрию с применением двухсторонней линии передачи данных в кохлеарном импланте Nucleus CI24 (Neural Response Telemetry – NRT). В 2001 году производитель Advanced Bionics (США) включил возможность телеметрии в свои устройства (Neural Response Imaging – NRI). Модуль телеметрии от производителя систем КИ MED-EL (Австрия) (Auditory Response Telemetry – ART) начали широко применять в 2007 году.

Морфология eCAP. eCAP, зарегистрированный с использованием интракохлеарного электрода системы КИ, обычно имеет двухфазную морфологию. Верхняя часть на рис. 1 показывает пример eCAP, записанного у ребенка с прелингвальной глухотой, использующего КИ Cochlear 24RE. Двухфазный eCAP состоит из одного отрицательного пика (N1), который возникает через 0,2–0,4 миллисекунды (мс) после подачи стимула, с последующим положительным пиком (P2), который возникает через 0,6–0,8 мс [11, 12]. Такой двухфазный eCAP выявляют более чем в 80% всех измерений. Кроме того, были зарегистрированы eCAP с двумя позитивными пиками (P1 и P2). Этот тип ответа упоминается как двойной пик или ответ типа II. Для этого типа ответа eCAP P1 обычно возникает около 0,4–0,5 мс, а P2 обычно появляется около 0,6–0,7 мс. Частота ответа типа II составляет около 10–20%. Нижняя часть на рис. 1 показывает пример записи ответа II типа у ребенка с прелингвальной глухотой, использующего КИ Cochlear. Основываясь на результатах, записанных у кошек, Р. Н. Stypulkowski и С. van den Honert (1984) [13] предположили, что пики P1 и P2 возникают из потенциалов действия генерируемых аксонами и дендритами, соответственно. Различия в латентности между этими двумя пиками могут отражать время распространения возбуждения вдоль дендрита и через тело клетки спирального ганглия. Эта «двухкомпонентная» гипотеза согласуется с результатами симуляции математической модели, включающей линейную комбинацию ответов, генерируемых аксонами и дендритами [14].

Амплитуда eCAP может достигать 1–2 милливольт (мВ). Благодаря большой амплитуде eCAP относительно устойчив к помехам, связанным с миогенной активностью. Кроме того, из-за его периферического происхождения eCAP не зависит от созревания центральных отделов слухового анализатора. В результате морфологические



двухимпульсный алгоритм прямой маскировки (рис. 2, в). Метод переменной полярности используется в программах NRI Advanced Bionics и ART MED-EL. Все три метода предлагаются в качестве опций в программе NRT Cochlear. В методе переменной полярности записываются ответы (включая артефакт и eCAP), вызываемые катодным (график А) и анодным (график В) двухфазными импульсами. Полярность артефакта стимула на этих двух кривых меняется на противоположную, полярность eCAP при этом остается неизменной. Артефакт стимула устраняется или сводится к минимуму, и eCAP получается путем усреднения ответов обеих полярностей, т. е. $(A + B) / 2$. Будучи простым в теории, успех этого метода зависит от основного предположения о том, что eCAP, вызванные катодными или анодными двухфазными импульсами идентичны. К сожалению, это предположение неверно. Результаты последних исследований показали, что волокна слухового нерва более чувствительны к анодным, чем к катодным двухфазным импульсам. В результате eCAP в ответ на стимулы с переменной полярностью различаются по амплитуде и латентности. Поэтому использование метода переменной полярности для уменьшения артефакта стимула может привести к искажению eCAP [17].

Метод подпорогового вычитания шаблонов (рис. 2, б) был впервые предложен С. А. Miller et al. (1998) [18] в исследованиях на животных. В этом методе записывают ответ, вызванный двухфазным импульсом, который ниже порога возбуждения нервной системы (график А). Эта кривая содержит только артефакт стимула, который служит в качестве шаблона. График В содержит артефакт стимула и eCAP, вызванный надпороговым двухфазным импульсом. Затем шаблон масштабируется, чтобы соответствовать величине артефакта стимула на кривой В. eCAP получается путем вычитания масштабированного шаблона из графика В. Успешная реализация этого алгоритма требует точной и безошибочной записывающей системы с линейным усилителем записи, низкого уровня окружающего шума и способности точно отбирать артефакт стимула. В результате метод вычитания подпорогового шаблона используется реже, чем два других метода в исследованиях с пользователями КИ.

Двухимпульсный алгоритм прямой маскировки (рис. 2, в) использует преимущество рефрактерных свойств слухового нерва [11]. В этом алгоритме ответы записываются в четырех случаях стимуляции. В первом случае (график А) записывается ответ, вызываемый одним двухфазным импульсом (т. е. зондом). Этот ответ включает артефакт стимула и вызванный с помощью зонда eCAP. Во втором случае (график В) два двухфазных импульса представлены последовательно

с относительно коротким межимпульсным интервалом. Уровень стимуляции первого импульса (т. е. маскера) обычно выше, чем у второго импульса (т. е. зонда). Когда интервал между маскером и зондом (masker-probe-interval – MPI) достаточно короткий (350–400 микросекунд, мкс), считается, что ответ на маскер оставляет нерв в рефрактерном состоянии, так что он не может генерировать нейронный ответ на зонд. Поэтому кривая, записанная при этих условиях, включает артефакты, вызванные маскером и зондом, и eCAP, вызванный маскером. В третьем случае (график С) отображается только маскер, и записанный ответ включает артефакт и eCAP, вызванные маскером. Четвертый случай (не показан на этой иллюстрации) используется для контроля артефакта включения записывающей системы. eCAP, вызванный зондом, может быть получен путем вычитания артефакта, вызванного зондом (т. е. В–С) из ответа, вызванного зондом (т. е. А–(В–С)). Успех этого алгоритма зависит от отсутствия нервного ответа, вызванного зондом на графике В. Непреднамеренный нейронный ответ на зонд будет получен в случаях, когда эффект маскера будет недостаточным из-за слишком длинного (короткого) MPI или слишком низкого уровня маскера.

Применение. Потенциальное клиническое применение eCAP было широко изучено. Несмотря на то что многие исследования проводились у пациентов с КИ Cochlear Nucleus, общие знания, полученные в результате этих исследований, относятся к любым пользователям КИ. Большая часть ранней литературы по этой теме была посвящена использованию eCAP для определения программируемых уровней стимуляции на каждом электроде КИ [4, 5, 7, 12]. Накопленные данные свидетельствуют о том, что состояние слухового нерва может быть важным для результатов КИ [2, 3]. Кроме того, было показано, что eCAP являются чувствительными к размещению электродов и состоянию волокон слухового нерва вблизи регистрирующего электрода. Поэтому в недавней литературе основное внимание уделяют использованию eCAP для оценки сохранности нервных волокон [1, 2, 19], спектрального и временного кодирования электрического стимула на уровне слухового нерва и их связи со слуховым восприятием у пользователей КИ [9, 15, 20–23].

На рис. 2 показаны схематические изображения трех широко используемых методов уменьшения артефактов для измерения интракохлеарного eCAP: переменная полярность (рис. 2, а), вычитание подпорогового шаблона (рис. 2, б) и двухимпульсный алгоритм прямой маскировки (рис. 2, в).

Клиническое применение. Программирование процессора КИ требует определения самого низ-



кого уровня, который могут обнаружить пациенты (уровень Т – threshold), и определения верхнего предела стимуляции, который пациенты считают комфортным (уровень С – comfort или М – maximal comfort) для нескольких стимулирующих электродов. Оптимальный уровень С позволяет получить доступ к громкому звуку, не испытывая дискомфорта. Было показано, что точное определение уровня Т важно для понимания тихой речи и речи в шуме [24]. Еще более усложняет программирование тот факт, что некоторые пользователи КИ имеют ограниченные возможности для обеспечения надежных поведенческих реакций из-за их молодого возраста или других сопутствующих заболеваний. Имея объективные инструменты для определения уровней стимуляции, можно ускорить процесс программирования, и это особенно важно для пациентов, которые не могут самостоятельно оценить свои психофизические пороги звуковосприятия и комфорта.

Возможность использования eCAP, вызванного одним двухфазным импульсом, для оценки уровней Т и С была широко изучена как у взрослых, так и у детей, использующих КИ [4–7, 12, 25, 26]. В целом результаты этих исследований показывают, что стимул на уровне порога eCAP всегда слышим для пациентов. Тем не менее существует только корреляция, от слабой до умеренной, между порогами eCAP и поведенческими уровнями Т или С как у взрослых, так и у детей. Коэффициенты корреляции варьируются в различных исследованиях. Коэффициент корреляции между пороговым значением eCAP и уровнем Т варьируется от 0,5 до 0,9. Коэффициент корреляции между пороговым значением eCAP и уровнем С варьируется от 0,1 до 0,9. Корреляция между порогами eCAP и уровнями Т и С является более сильной на апикальных электродах по сравнению с базальными [7]. Несмотря на то что порог eCAP обычно попадает между поведенческими уровнями Т и С, имеются существенные различия как между пациентами, так и между электродами КИ у отдельных пациентов. Общим для порога eCAP является превышение уровня С, особенно при высоких скоростях стимуляции [7].

Было высказано предположение о том, что разница в стимулах, используемых для eCAP (один импульс, представленный на частоте 80 Гц или ниже), и поведенческие измерения (последовательность импульсов с частотой 250 импульсов в секунду или выше) может, по крайней мере, частично, объяснить отсутствие надежной корреляции между этими двумя измерениями [27]. В частности, eCAP для одного двухфазного импульса относительно независим от истории предшествующей нейронной активности и в основном отражает возбудимость электродно-нейронного интерфейса. Напротив, поведенческие

Т- и С-уровни, измеренные с использованием последовательности импульсов, зависят от дополнительных периферических и центральных факторов. Например, чувствительность слухового нерва к импульсным стимулам зависит от многих свойств нейронных ответов, включающих нейронную рефрактерность после перистимуляции и адаптацию, так же как и восстановление рефрактерности и адаптации, вызванных предшествующей стимуляцией. Кроме того, слуховое восприятие последовательности импульсов зависит от временной слуховой интеграции, которая, как обычно считается, происходит в центральной слуховой системе. Поэтому в некоторых исследованиях попытались решить эту проблему, используя аналогичные стимулы для eCAP и поведенческих измерений. Корреляция между порогами eCAP и поведенческими уровнями Т и С улучшается, когда импульсы с низкой частотой (например, 80 Гц или ниже) используют в обоих измерениях [25]. Тем не менее существенные меж- и внутрисубъектные вариации в соотношении между этими двумя измерениями все еще существуют. С. М. МакКау и соавт. (2013) [28] изучили возможность использования eCAP, вызванного последовательностью двухфазных импульсов при разной частоте стимуляции для прогнозирования поведенческих Т и С как у взрослых, так и у детей с КИ. К сожалению, их результаты показали недостаточную прогностическую способность измерения eCAP для установки уровней программ у отдельных пациентов.

Было предложено несколько методов для улучшения корреляции между порогом eCAP и поведенческими уровнями Т и С. Например, С. J. Brown (2000) [4] и М. L. Hughes (2000) [5] построили функцию зависимости порогов eCAP от места нахождения электрода. Затем эту функцию сдвигали вверх и вниз, основываясь на разнице в уровне стимуляции между порогом eCAP и поведенческими уровнями Т и С, которые измерялись для одного электрода. Этот метод улучшает общую корреляцию между пороговым значением eCAP и поведенческими уровнями Т и С у взрослых и детей с КИ. Однако он не подходит для пациентов, чьи поведенческие уровни Т и С по сравнению с контурами электродов отличаются от порогов eCAP. Кроме того, настроечные карты, созданные с использованием этого метода, не приводят к улучшению понимания речи у пациентов с КИ [29]. Объединение порога eCAP с наклоном функции роста амплитуды eCAP показало улучшение корреляции между порогом eCAP и поведенческими уровнями С [26]. «Наклонный» порог eCAP по сравнению с контуром электрода более сильно коррелирует с поведенческими уровнями Т, чем абсолютный порог eCAP. Следовательно, варьирование наклона и кривизны в дополнение



к смещению контура вверх и вниз также были рекомендованы [29]. Тем не менее остается неизвестным, помогут ли эти два дополнительных метода получить оптимальные уровни программ для результатов КИ.

Таким образом, порог eCAP может предоставить информацию для клиницистов о функции внутреннего устройства и его взаимодействии с нейронными элементами. Кроме того, он может обеспечить первоначальную оценку уровней программ, что важно для работы с пациентами, которые не могут обеспечить надежные поведенческие ответы. Однако слабая прогностическая способность порога eCAP для поведенческих уровней Т и С не позволяет использовать его как единственный индикатор для установки уровней программ у пациентов. Для оптимальных параметров программирования по-прежнему требуется точное определение поведенческих уровней Т и С.

Спектральное разрешение. Известно, что по сравнению с людьми с нормальным слухом пользователи КИ имеют нарушенное спектральное разрешение и тяжесть этого нарушения коррелирует с их возможностью воспринимать речь [30, 31]. Количество отдельных электродов, которые обеспечивают восприятие различной спектральной информации (т. е. эффективные спектральные каналы), является важным фактором для спектрального разрешения звуковой (речевой) информации пользователями КИ [31]. Электрический ток, подаваемый каждым электродом КИ, создает электрическое поле, которое стимулирует окружающую нервную ткань. Электрические поля, созданные

разными электродами, обычно перекрываются друг другом, что приводит к межканальному взаимодействию, при котором одна и та же популяция нейронов возбуждается более чем одним стимулирующим электродом.

Отсутствие независимости между волокнами уменьшает количество «эффективных спектральных каналов» многоканального КИ, что ухудшает восприятие речи у имплантированных пациентов [31].

Электрофизиологические измерения eCAP могут быть использованы для оценки взаимодействия каналов в электродно-нейронном соединении (т. е., распространение возбуждения, spread of excitation – SOE). Распространение возбуждения может быть оценено на основе амплитуд eCAP, измеренных при различном расстоянии между маскером и зондом. Чтобы оценить распространение возбуждения, eCAP можно измерить, используя двухимпульсный алгоритм прямой маскировки и канального взаимодействия [20–23, 32] или модифицированный метод вычитания шаблона [32]. В обоих методах зонд, как правило, фиксирован, а маскер перемещается по всей электродной решетке.

На рис. 3, а, в, д показаны схематические изображения взаимосвязей между электродно-пространственными разделениями и нейронными группами, активированными зондом и маскером. На рис. 3, б, г, е схематично показаны условия измерения eCAP с использованием алгоритма двухимпульсной прямой маскировки и канального взаимодействия. На рис. 3, а маскер и зонд

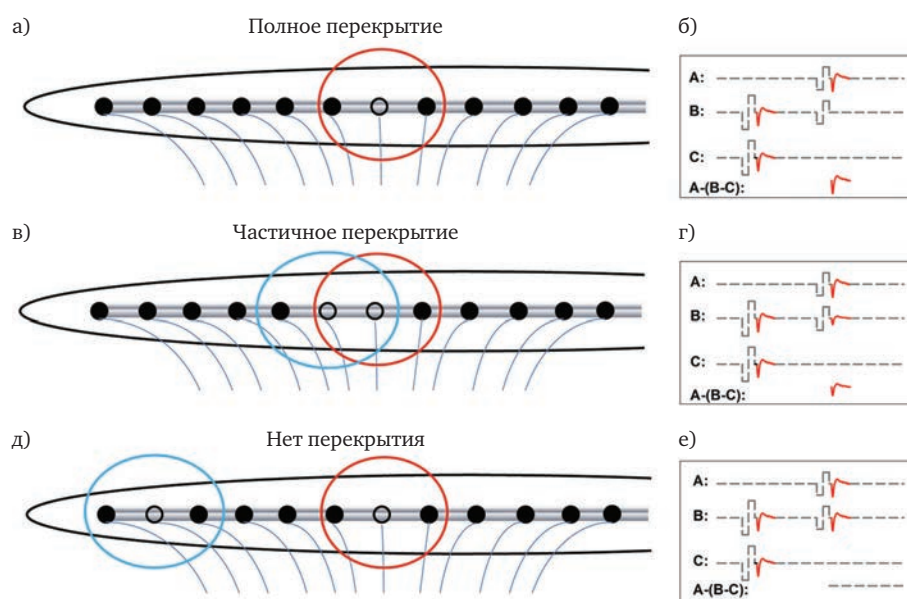


Рис. 3. Схематическое изображение эффекта увеличения расстояния между маскером и зондом на записанный ответ eCAP. Синие и красные круги указывают поле электрода, вызванное маскером и зондом, соответственно: а, б – показано состояние, при котором маскер и зонд подаются на один и тот же электрод; в, г – показано состояние, когда маскер и зонд расположены близко друг к другу, что дает частично перекрывающиеся электрические поля; д, е – показано состояние, при котором присутствует большое расстояние между маскером и зондом, что приводит к двум отдельным электрическим полям.

представлены на одном и том же стимулирующем электроде (черный незаштрихованный круг). Электрические поля (красный круг), создаваемые этими двумя импульсами, полностью перекрываются, что приводит к активации только одной группы нейронов. Из-за короткого МРІ все нейроны, которые реагируют на зонд (график А), переходят в рефрактерное состояние под влиянием маскера, что приводит к отсутствию нервного ответа при стимуляции электродом-пробой на графике В на рис. 3, б. Полученный eCAP (нижний график на рис. 3, б) имеет наибольшую амплитуду из всех вариантов, показанных на рис. 3. На рис. 3, в маскер и зонд представлены на двух смежных электродах. Электрическое поле, созданное маскером (синий круг), частично перекрывается полем, которое создается зондом (красный круг), что оставляет подгруппу нейронов, которая не подверглась воздействию импульса маскера и, следовательно, может быть активирована зондом. Следовательно, график В на рис. 3, г содержит небольшой ответ, генерируемый этой группой нейронов в ответ на зонд, что приводит к получению небольшого eCAP при вычитании графиков (А– [В–С]). На рис. 3, д маскер и зонд представлены двумя электродами, которые разделены большим расстоянием. Перекрытия между электрическими полями, создаваемыми этими двумя электродами, нет. Группа нейронов, которая реагирует на зонд, не подвержена влиянию маскера. В результате eCAP, вызванный зондом, записан в графике В на рис. 3, е. После вычитания eCAP не получается (нижний график на рис. 3, е). Поэтому амплитуды eCAP как функции зависимости пространственного разделения между маскирующим и зондирующим электродами указывают на степень перекрытия в стимулируемых нейронных популяциях. Это может быть использовано для количественной оценки взаимодействия каналов в периферийной слуховой системе. По сравнению с алгоритмом двухимпульсной прямой маскировки и канального взаимодействия модифицированный метод вычитания шаблона реже используется и не применяется у производителей КИ. Подробная информация об этом методе была описана ранее [32]. Принцип метода в том, что артефакт, вызванный зондирующим импульсом, получается путем вычитания графика С из графика В в тех случаях, когда маскер и зонд представлены на одном и том же электроде (рис. 3, б), который служит «шаблоном артефакта». Артефакт стимула на записанных eCAP затем удаляется или сводится к минимуму путем вычитания этого «шаблона артефактов» из вычитаемого графика (В–С), записанного, когда маскер представлен на разных электродах. Метод вычитания шаблона приводит к наименьшему eCAP, когда перекрытие нейронов является наибольшим и наоборот.

Левая часть на рис. 4 показывает пример одной серии ответов eCAP, измеренных с использованием алгоритма двухимпульсной прямой маскировки и канального взаимодействия у ребенка, использующего КИ Cochlear Nucleus 5. Зонд был закреплен на электроде 9, а расположение маскера систематически перемещалось от электрода 2 до электрода 22. Очевидно, что меньшее пространственное разделение между зондом и маскером приводит к увеличению eCAP. На правой части отображаются амплитуды eCAP, построенные в зависимости от местоположения маскировочных электродов (т. е. функции SOE), измеренные на двух уровнях стимуляции. Функция, измеренная при 709 мкА (пустые круги), шире функции, которая измеряется при 648 мкА (сплошные круги). Функции, измеренные на обоих уровнях, являются асимметричными, с большим распространением нервного возбуждения на апикальных маскерах. Эта асимметрия в схеме возбуждения согласуется с результатами, приведенными в предыдущих исследованиях [23, 32, 33]. Функция распространения возбуждения отличается по общей амплитуде, ширине и форме как среди пациентов, так и между электродами у пользователей КИ. Факторы, влияющие на эти различия, включают уровень стимула, степень и структуру сохранности нейронов, положение электродов по отношению к стимулируемым нейронам, ориентацию электродов и результирующее электрическое поле, а также сопротивление на пути распространения электрического тока. Для количественной оценки функции распространения возбуждения eCAP, амплитуды eCAP обычно сравниваются с амплитудой eCAP, полученной при расположении маскера и зонда на одном и том же электроде.

Исследования, оценивающие связь между функцией распространения возбуждения eCAP, расположением электрода и восприятием речи, дают смешанные результаты. Хотя в большинстве этих исследований не было установлено никакой связи между результатами eCAP и поведенческими оценками [20, 24], в других исследованиях сообщалось, что функция распространения возбуждения eCAP была связана с расположением электрода и восприятием речи у пользователей КИ [23, 34]. Различия в методологии, используемой в этих исследованиях, могут объяснить разницу в результатах. Например, М. L. Hughes и Р. J. Abbas (2006) [20] измеряли ширину функции распространения возбуждения eCAP при 75% от нормализованной амплитуды и оценивали ее связь с определением высоты электрода и восприятием речи у пользователей КИ. Их результаты не выявили связи между результатами этих измерений.

Тем не менее М. L. Hughes (2008) [34] повторно проанализировал один и тот же набор данных

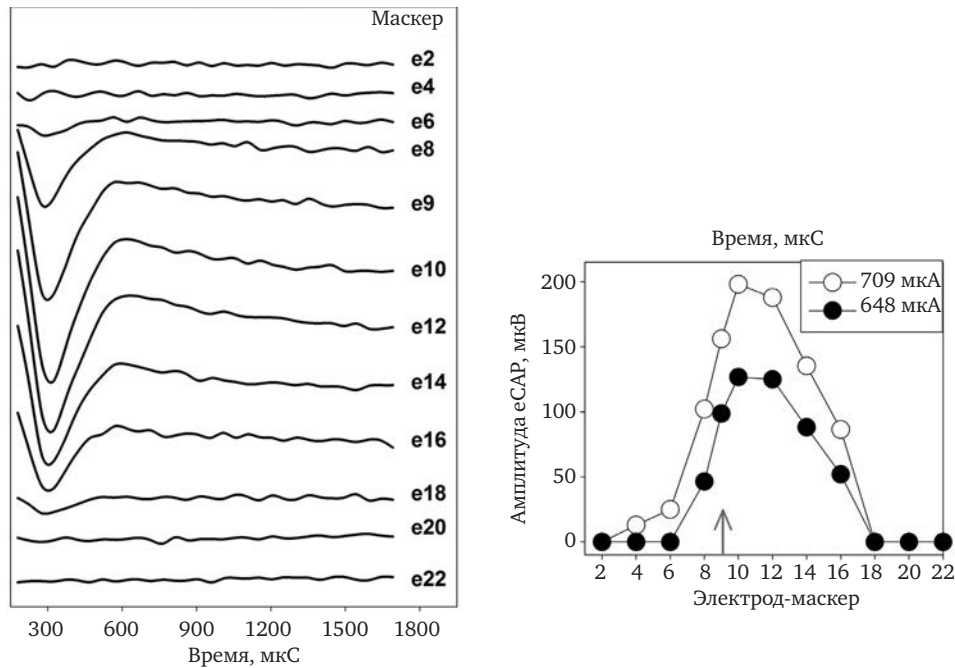


Рис. 4. На левой панели показана серия ответов eCAP, измеренная с использованием канального взаимодействия у 2-го пациента. Каждая волна является eCAP, измеренным для зондового импульса, подаваемого на электрод 9 при 709 мкА. Номер электрода маскера обозначен для каждого графика. Правая панель показывает канальное взаимодействие, измеренное при 709 мкА (пустые символы) и 648 мкА (заполненные символы) для зондового электрода 9 (стрелка) у 2-го пациента.

с использованием индекса разделения каналов (channel-separation index – CSI) eCAP для количественной оценки функции распространения возбуждения. Результаты показали значительную корреляцию между функцией распространения возбуждения eCAP и способностью определения высоты электрода, функция распространения возбуждения eCAP с меньшим перекрытием связана с более точной оценкой положения электрода. По сравнению с шириной функции распространения возбуждения eCAP индекс разделения каналов более чувствителен к различию в локализации и общим формам функции распространения возбуждения eCAP. Кроме того, он обеспечивает способ количественного определения функции распространения возбуждения. Поэтому он использовался во многих недавних исследованиях [23]. Число тестируемых электродных локаций может быть еще одним важным фактором для обсуждения. Измерение функции распространения возбуждения eCAP на нескольких участках стимулирующего электрода может не показать вероятную изменчивость функции распространения возбуждения вдоль улитки, что может частично объяснить отсутствие корреляции между функцией распространения возбуждения и восприятием речи, о котором сообщалось в некоторых исследованиях [24].

Таким образом, электрофизиологические измерения eCAP могут быть использованы для оценки структуры функции распространения возбуж-

дения, происходящей при электродно-нейронном взаимодействии. Индекс разделения каналов – лучший параметр для количественной оценки функции распространения возбуждения eCAP, чем ширина функции. Несмотря на то что в более ранней литературе не было обнаружено никакой связи между функцией распространения возбуждения eCAP и поведенческими показателями определения высоты тона или восприятием речи, недавние исследования с использованием усовершенствованного метода количественной оценки и более длинных стимулирующих электродов показали значительную корреляцию между этими измерениями. Поскольку eCAP генерируется слуховым нервом, то он не дает информации о слуховой обработке в центральной слуховой системе, которая также важна для восприятия речи. R. A. Scheperle и P. J. Abbas (2015a) [23] обнаружили, что функции распространения возбуждения eCAP могут учитывать только часть дисперсии, наблюдаемой при нейронном кодировании спектральной информации в центральной слуховой системе. Поэтому функция распространения возбуждения eCAP не должна использоваться в качестве единственного объективного показателя для прогнозирования восприятия речи или дискриминации электрода у пользователей КИ. Однако это измерение может предоставить полезную информацию о межканальном влиянии, происходящем на уровне электродно-нейронного соединения, что оставляет возможность для ново-

го практического применения. Например, такой тест может потенциально использоваться для контроля введения электрода во время операции (у пациентов с остаточным слухом). Необходимы дальнейшие исследования для проверки этого предположения.

Временная реакция. Временная информация важна для восприятия речи у пользователей КИ, поскольку этим пациентам доступны только минимальные спектральные сигналы. Временные сигналы, особенно быстрые спектральные и амплитудные изменения акустических нагрузок, представлены в разрядах структур слухового нерва. Данные недавних исследований показывают, что временная реакция слухового нерва играет важную роль в кодировании речевых сигналов [15]. Используя разные алгоритмы стимуляции, результаты измерения eCAP могут обеспечить данные о многих свойствах временного ответа слухового нерва, включая рефрактерное восстановление, нейронную адаптацию, адаптационное восстановление, способность кодирования амплитудных модуляций сигналов и т. д.

Рефрактерность и восстановление. Рефрактерность относится к состоянию, в котором нейроны не способны создавать потенциал действия сразу после предыдущей стимуляции. Это фундаментальное временное свойство слухового нерва, которое увеличивает точность синхронизации потенциалов действия. Время, в течение которого потенциал действия не может быть сгенерирован независимо от величины стимула, определяется как абсолютный рефрактерный период (absolute refractory period – ARP). После ARP следует относительный рефрактерный период (relative refractory period – RRP), в течение которого нейрон может быть активирован сильным стимулом. Было показано, что рефрактерность оказывает значительное влияние на нейронное кодирование электрических импульсов, доставляемых КИ к слуховому нерву.

У пациентов после КИ ARP и RRP можно оценить, основываясь на функции восстановления рефрактерности eCAP (refractory recovery function – RRF). RRF eCAP обычно измеряется двумя двухфазными, сбалансированными по заряду, электрическими импульсами с использованием модифицированного метода вычитания шаблона [35]. Схематическое изображение этого метода показано на рис. 5. В этом алгоритме графики были вызваны двумя парами маскер-зонд. Интервал первой пары маскер-зонд периодически изменялся от 300 до 10000 мкс (график А).

По мере увеличения интервала слуховой нерв постепенно восстанавливается от рефрактерности, вызванной маскером, что приводит к увеличению eCAP при большем интервале на графике А. Вычитая график В из графика А (т. е. А–В), мы

убираем артефакт и получаем eCAP, вызванный зондом. Интервал второй пары маскер-зонд обычно составлял около 300 мкс, что минимизировало нейронный ответ, вызываемый зондом (график С) [36]. Вычитание графика D из графика С (т. е. С–D) приводит к артефакту, вызванному зондом. Разница между этими двумя производными графиками (т. е. А–В– [С–D]) является eCAP, вызванный первым зондом. RRF eCAP получается путем построения амплитуд eCAP в зависимости от межэлектродного интервала.

Левая часть на рис. 6 показывает серию ответов eCAP, полученных при разных межэлектродных интервалах на электроде 12 у ребенка с КИ. Межэлектродные интервалы, используемые для получения этих ответов, указаны на рисунке. Эти данные показывают, что eCAP становится больше по мере увеличения интервала. В этом случае амплитуда eCAP была нормализована до амплитуды eCAP, измеренной с интервалом 10 мс. RRF eCAP был получен путем построения амплитуды eCAP (красный круг) как функции межэлектродного интервала, который показан в правой части на рис. 6. RRF eCAP обычно моделируется экспоненциальной функцией распада [19, 36, 37] в виде

$$eCAP_N = A[1 - e^{-(MPI-t_0)/\tau}],$$

где $eCAP_N$ представляет нормированную амплитуду eCAP, t_0 является ARP, τ является мерой скорости восстановления от относительной рефрактерности (т. е. RRP), и A представляет собой максимальную амплитуду eCAP, вызванную зондом после достаточно длинного межэлектродного интервала. Линия в правой части рис. 6 показывает результаты получения данных с использованием этой экспоненциальной функции распада. Значения t_0 и τ показаны в нижнем правом углу.

Скорость восстановления от рефрактерности зависит от уровня стимула, с более быстрым восстановлением на более высоких уровнях. Медианы/средние значения ARP и RRP, измеренные на уровне С у «типичных» пользователей КИ, колеблются от 276 до 645 мкс и примерно от 600 до 1350 мкс соответственно [22, 36]. Показатели рефрактерности для виртуальных и физических каналов сопоставимы [33]. В нескольких исследованиях были изучены рефрактерные свойства слухового нерва в некоторых специальных группах пациентов, включая детей со слуховой нейропатией [37], пожилых пользователей КИ [8] и детей с гипоплазией слухового нерва. Результаты этих исследований показали, что у детей со слуховой нейропатией и у детей с обычной сенсоневральной тугоухостью время восстановления от рефрактерности было одинаковым [37]. Нет связи между временем восстановления от рефрактерности и возрастом [8]. Однако RRP имеет

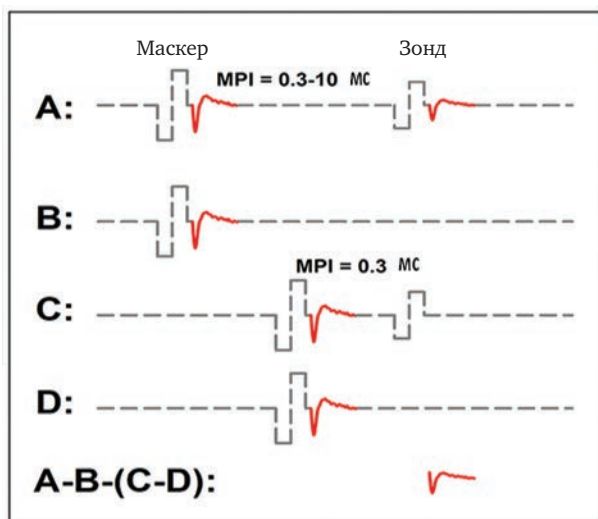


Рис. 5. Схематическое изображение модифицированного метода вычитания шаблона для измерения функции восстановления рефрактерности eCAP. Штриховые и сплошные линии указывают на двухфазные электрические импульсы и ответы eCAP, соответственно.

тенденцию к удлинению у пациентов с более длительной потерей слуха [8, 19]. По сравнению с имплантированными детьми с сохраненным слуховым нервом имплантированные дети с гипоплазией

слухового нерва имеют более длительные ARP, но аналогичные RRP. Исследования, в которых изучались потенциальные клинические возможности RRF eCAP для оптимизации уровней программирования и прогнозирования результатов КИ показали статистически незначимые результаты [11, 38]. Т. Shpak и соавт. (2004) [38] сообщили о положительной корреляции между временем восстановления от рефрактерности и предпочтительными уровнями программирования, но этот вывод не был воспроизведен ими в последующем исследовании. Более быстрое восстановление после рефрактерности, как сообщается, коррелирует с лучшим восприятием речи [11, 37]. Однако эта связь не наблюдалась в других исследованиях [8]. Причины, объясняющие эти несоответствия, неясны. Одна из них может заключаться в том, что RRF eCAP может зависеть от других факторов, кроме временной реакции слухового нерва. Например, было предположено, что время восстановления от рефрактерности зависит от размера популяции нейронов. В частности, было показано, что длительный ARP был связан с уменьшенной плотностью слухового нервного волокна у крыс [39]. Эти результаты согласуются с длительными ARP, полученными у детей с гипоплазией слухового нерва. Основываясь на результатах вычислительной модели, А. Votros и С. Psarros (2010) [19] предположили, чтобы более длительные RRP были связаны с лучшей нейронной выживаемостью у пациентов с КИ. Однако эта теория не поддерживается относительно нормальными RRP, которые выявлены у детей с гипоплазией слухового нерва, предположительно уменьшающей число нейронов. Другие факторы, такие как разные режимы стимуляции (биполярный или монополярный) и размеры выборки, могут также относиться к несогласованным условиям этих исследований.

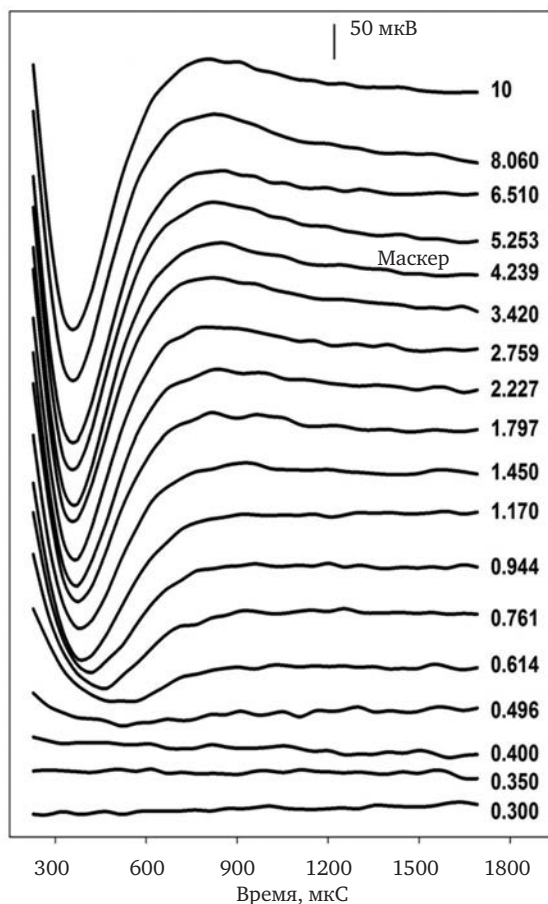


Рис. 6. Серия ответов eCAP (слева) и полученная функция восстановления рефрактерности eCAP (справа), измеренная на электроде 12 у 1-го пациента.

Таким образом, ARP и RRP электрически стимулированного слухового нерва можно оценить на основе функции распространения возбуждения eCAP. На сегодняшний день потенциальное клиническое применение функции распространения возбуждения eCAP неясно из-за ограниченных результатов исследований. Необходимы дальнейшие исследования с большим размером выборки.

Нейронная адаптация и восстановление адаптации. Возбудимость слухового нерва быстро возрастает до максимума в начале продолжительной стимуляции, а затем следует постепенное снижение возбудимости (т. е. нейронная адаптация); нейронная активность и реактивность к последующей стимуляции сокращаются на короткий период после прекращения начальной стимуляции, приводящей к эффекту прямой маскировки. Нейронная адаптация играет важную роль в кодировании речи на уровне слухового нерва [40]. Быстрая нейронная адаптация и восстановление после предшествующей стимуляции имеют большое значение для получения пиковых значений в скорости разряда слухового нерва, которые служат для усиления акустических компонентов в речевом сигнале. Аномальные нейронные адаптационные модели, чрезмерная адаптация и (или) медленное восстановление от адаптации могут привести к неполному представлению временных огибающих на слуховом нерве и могут способствовать плохому восприятию речи у некоторых пользователей КИ.

У имплантированных пациентов нейронная адаптация слухового нерва может быть оценена путем измерения амплитуд eCAP в ответ на индивидуальные импульсы в последовательности импульсов с постоянной амплитудой, используя модифицированный алгоритм прямой маскировки [9, 35]. На рис. 7 схематично изображен этот алгоритм. Левая сторона рис. 7 показывает классический алгоритм двухимпульсной прямой маскировки [11]. Вычитание графика C из гра-

фика B дает шаблон артефакта зонда. Для того чтобы выделить eCAP для каждого из других импульсов в последовательности импульсов, требуется модификация техники прямой маскировки, которая схематически показана в правой части рис. 7. В этом алгоритме межимпульсный интервал скорректирован в соответствии с периодом пульсации минус продолжительность одного двухфазного импульса. Например, межимпульсный интервал составляет 1,943 мкс, если частота пульсации составляет 500 импульсов в секунду (период = 2000 мкс) и длительность импульса составляет 57 мкс.

При такой увеличенной длительности межимпульсного интервала, в сочетании с постоянной интенсивностью импульсов, ожидается, что некоторый нейронный отклик будет вызван каждым последующим импульсом из-за частичного восстановления после рефрактерности. В повторяющемся процессе число импульсов, содержащих маскер, увеличивается на единицу, причем конечный импульс в последовательности импульсов всегда обозначается как зонд. Для каждого повторения ответ на окончательный зондирующий импульс выглядит как $(B_n - C_n) - (B_1 - C_1)$, что и показано в правой части на рис. 7. Успех этого метода зависит от одного основного условия: артефакт зонда остается постоянным во время последовательной импульсной стимуляции. Однако это условие может быть недействительным в некоторых случаях [9, 15], что приводит к неполному удалению артефакта. Тщательный осмотр полученных сигналов eCAP настоятельно рекомендован для любого исследования, использующего этот алгоритм стимуляции, для выявления случаев, когда существует остаточный артефакт. К сожалению, до сих пор не существует метода, который может быть использован для преодоления этой технической проблемы.

На рис. 8 показаны амплитуды eCAP в ответ на индивидуальные импульсы последовательности

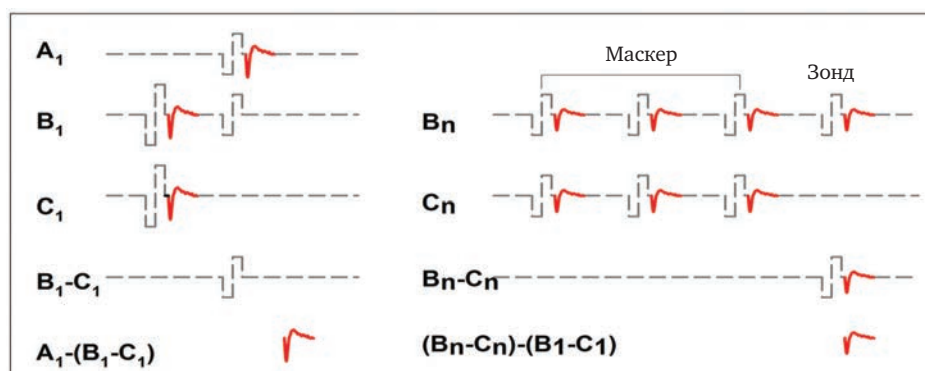


Рис. 7. Схематическое изображение модифицированного алгоритма прямой маскировки, который может использоваться для измерения eCAP, вызванного отдельными импульсами в последовательности импульсов. Серые штриховые линии и красные сплошные линии указывают на двухфазные электрические импульсы и ответы eCAP, соответственно.

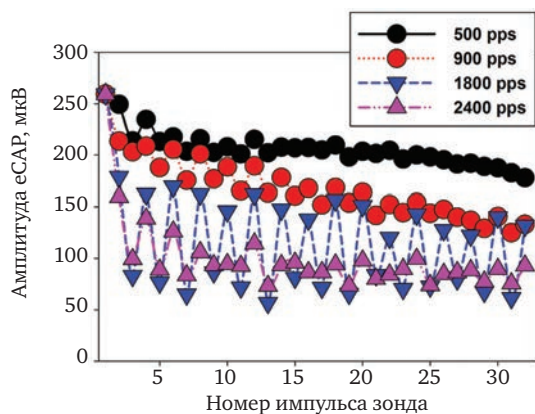


Рис. 8. Амплитуды eCAP, измеренные для отдельных импульсов в последовательности из 32 импульсов. Результаты, измеренные при разных частотах, указаны с использованием разных символов и цветов.

из 32 импульсов, измеренные на электроде 3 у имплантированного ребенка с СНТ (7-й пациент). Результаты показаны для четырех частот, от 500 до 2400 импульсов в секунду. Эти данные показывают, что амплитуды eCAP, измеренные при 500 импульсах в секунду (черные символы), быстро снижаются в первые несколько миллисекунд после начала стимула, после чего следует более плавное снижение. Важно отметить, что это снижение амплитуды eCAP нетипично для частоты пульсации 200 импульсов в секунду или ниже, что предполагает, что в этих условиях возбудимость нервных слуховых волокон полностью восстанавливается между двумя импульсами [41]. При частоте стимуляции 900 импульсов в секунду (красные символы) амплитуды eCAP в зависимости от очередности импульса начинают демонстрировать чередующийся шаблон ответа, eCAP для нечетных импульсов будет иметь большую амплитуду, чем для четных. Этот чередующийся шаблон обычно имеет место при частоте стимуляции 400–2400 импульсов в секунду [22] и является результатом рефрактерных свойств слухового нейрона [41]. Теоретически, все нейроны в электрическом поле, генерируемом первым импульсом, доступны для активации при максимальной возбудимости. Пока эти нейроны находятся в рефрактерной фазе, они будут невосприимчивы или будут иметь сниженную возбудимость на второй импульс, если время между этими импульсами будет менее 3 или 4 мс (т. е. рефрактерный период). К третьему импульсу многие из этих нейронов достаточно восстановятся для возбуждения. Следовательно, амплитуда eCAP третьего импульса будет больше, чем амплитуда второго импульса. Этот восстановительно-рефрактерный процесс происходит в течение всей последовательной стимуляции, что приводит к этой чередующейся схеме.

Изменение амплитуды eCAP становится более стабильным при частоте стимуляции 1800

импульсов в секунду (синие символы), о чем свидетельствует большая разница в амплитуде eCAP, вызванной нечетными и четными импульсами. Частоты, при которых происходит максимальное чередование, обычно составляют от 900 до 1800 импульсов в секунду и предположительно «резонируют» с RRP стимулируемого слухового нерва [22, 41]. В дополнение к этому простому чередованию в некоторых исследованиях были описаны более сложные варианты, когда увеличение и уменьшение амплитуды повторялись через каждые три–шесть ответов [9, 22]. Основным механизмом сложного чередования или его клинической связи с результатами КИ или программными параметрами настройки остается неизвестным. Дальнейшее увеличение скорости стимуляции до 2400 импульсов в секунду (желтые символы на рис. 8) уменьшает картину чередования амплитуды eCAP из-за стохастической независимости среди слуховых нервных волокон. Это стохастическое состояние обусловлено совместными эффектами неполного восстановления рефрактерности, увеличением нейронной адаптации и увеличенным временным колебанием. Частота, на которой происходит стохастическое состояние, обычно составляет 2000 импульсов в секунду или выше [22]. Несмотря на то что высокие частоты стимуляции первоначально не рекомендовались из-за их способности индуцировать стохастическое состояние, в котором происходят «псевдоспонтанные» нейронные разряды, существуют исследования, которые показывают, что высокие частоты стимуляции полезны для восприятия речи у пользователей КИ. Несмотря на хорошо известные основные свойства eCAP, вызванные последовательными импульсами, по-прежнему остается неизвестным, связаны ли эти ответы eCAP с речевыми и языковыми результатами и могут ли они использоваться для выбора оптимального программирования у отдельных пациентов с КИ. Данные, отраженные на рис. 8, показывают, что амплитуда eCAP уменьшается по мере увеличения частоты импульса. Уменьшение амплитуды eCAP (т. е. адаптация) может быть количественно оценено путем сравнения амплитуд eCAP, вызванных поздними импульсами, к амплитудам eCAP, вызванных ранними импульсами [9, 22]. Хотя в нескольких исследованиях eCAP использовались для оценки нейронной адаптации у пациентов с КИ [9, 22], сравнение результатов этих исследований является сложным из-за различий в продолжительности стимуляции (от 13 до 50 мс), частоте стимуляции (от 250 до 5000 импульсов в секунду) и времени, используемого для вычисления нейронной адаптации.

На сегодняшний день связь между нейронной адаптацией слухового нерва и слуховым восприятием у пациентов после КИ оценивалась толь-



ко в одном исследовании. В этом исследовании F. Zhang с коллегами [42] измерили нейронную адаптацию слухового нерва, вызванную импульсной стимуляцией длительностью 50 мс с частотой 1000 импульсов в секунду на одном электроде у 14 постлингвальных взрослых пользователей КИ. Для каждого субъекта они измеряли поведенческий порог обнаружения интервала (*gap detectoin threshold – GDT*) и оценивали восприятие речи. Их результаты не показали никакой связи между нейронной адаптацией слухового нерва и GDT или оценкой восприятия речи. Однако эти результаты следует интерпретировать с осторожностью, поскольку только один электрод тестировался для адаптации слухового нерва у каждого субъекта, несмотря на то что адаптация варьируется в зависимости от места стимуляции у отдельных пациентов [9, 22]. Напротив, поведенческие GDT и восприятие речи оценивались через речевой процессор с использованием звукового поля на относительно высоких уровнях стимуляции. Как следствие, результаты F. Zhang et al. (2013) [42] не давали прямых доказательств влияния адаптации слухового нерва на чувствительность восприятия к временным интервалам или на возможность восприятия речи у пользователей КИ. На сегодняшний день остается неизвестным, в какой степени нейронная адаптация слухового нерва влияет на слуховую временную обработку и возможность восприятия речи у пользователей КИ.

Дальнейшие исследования оправданы, чтобы заполнить эти пробелы в знаниях. Восстановление от нейронной адаптации на уровне слухового нерва можно оценить, измеряя амплитуду eCAP в ответ на импульс зонда в разные моменты времени после импульса-маскера. Для этой цели использовались два алгоритма стимуляции. Схематическое изображение первого алгоритма показано на рис. 9. Он похож на модифицированный алгоритм прямой маскировки, показанный на рис. 7, за исключением различного межэлектродного интервала между зондом и маскером (правая часть на рис. 9). По мере увеличения межэлектродного интервала eCAP, вызванный зондирующим импульсом (т. е. [B'-C'] – [B-C]), постепенно восстанавливается от нейронной адаптации, вызванной импульсом маскера. Функция восстановления адаптации (*adaptation recovery function – ARF*) может быть получена путем построения амплитуд eCAP в зависимости от межэлектродного интервала. В дополнение к этому алгоритму модифицированная последовательность чередования полярности недавно использовалась для получения ARF у пациентов после КИ. Левая часть на рис. 10 показывает серию ответов eCAP, измеренных при различных интервалах на электроде 20 у 3-го пациента. Маскером была последовательность импульсов длительно-

стью 100 мс с частотой 2400 импульсов в секунду, представленная на уровне С. Интервалы, используемые для измерения этих eCAP, варьировались от 2 до 256 мс. Эти данные показывают, что амплитуды eCAP больше при более длинных интервалах. Правая часть показывает ARF, измеренные с четырьмя различными частотами от 500 до 2400 импульсов в секунду на одном и том же электроде. Эти ARF следуют за экспоненциальными распределениями. Амплитуды eCAP достигают плато при более длинных интервалах при более высоких частотах, что предполагает более медленное восстановление адаптации при более высоких частотах. В результате ARF, измеренные с большими частотами (зеленые и синие символы), кажутся более плоскими, чем те, которые были измерены при более низкой частоте (черные и красные символы). Список литературы, связанной с восстановлением нервной адаптации слухового нерва у пользователей КИ, относительно скуден. На сегодняшний день только несколько исследований были посвящены этому вопросу, которые показали, что ARF могут состоять максимум из трех компонентов с начальным быстрым увеличением (быстрое восстановление), сопровождаемым быстрым уменьшением (усиление адаптации), и вторичным медленным увеличением (медленное восстановление) амплитуды eCAP. Пример ARF со всеми тремя компонентами показан на рис. 11. В этом примере наблюдается быстрое восстановление для интервалов длительностью 1–2 мс, за которым следует усиление адаптации, происходящее при интервалах 2–8 мс. Медленное восстановление наблюдается при интервалах 16–256 мс. Этот пример представляет собой сложный ARF, наблюдаемый у пользователей КИ. Не все ARF имеют все три компонента. Медленное восстановление является наиболее часто наблюдаемым компонентом у пользователей КИ. Было предположено, что быстрое восстановление произошло из-за увеличенной нервной синхронии слуховых нервных волокон и усиление адаптации возможно происходит вследствие потери текущей интеграции в нервной мембране из-за длинного MPI. Медленное восстановление, как полагают, отражает восстановление после нервной адаптации. Однако эти интерпретации могут быть упрощены. Высокий уровень маскера или низкий уровень зонда дают более продолжительное восстановление адаптации как у взрослых, так и у детей с КИ. При фиксированном уровне заряда увеличение частоты дает длительное восстановление нейронной адаптации. Предварительные данные показали, что слуховые нервные волокна у более опытных пользователей КИ могут иметь более медленное восстановление адаптации, чем у молодых пациентов с КИ. На сегодняшний день наше понимание восстановления адаптации

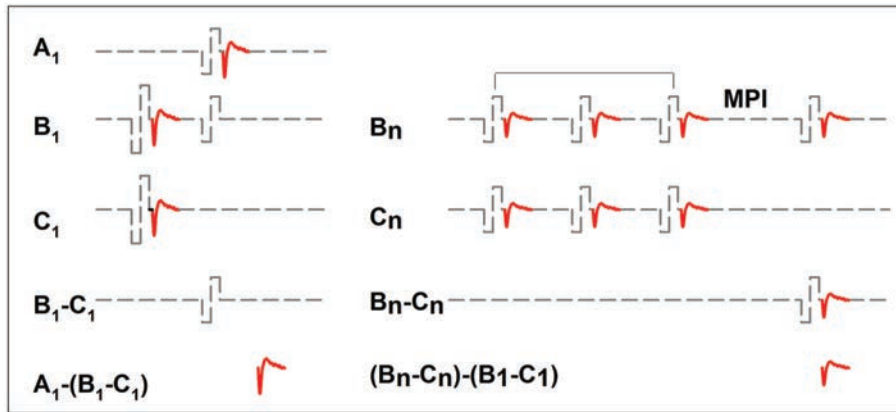


Рис. 9. Схематическое изображение модифицированного алгоритма прямой маскировки, который может быть использован для оценки восстановления от нейронной адаптации, вызванной последовательностью импульсов с использованием записей eCAP. Серые штриховые линии и красные сплошные линии указывают на двухфазные электрические импульсы и ответы eCAP, соответственно.

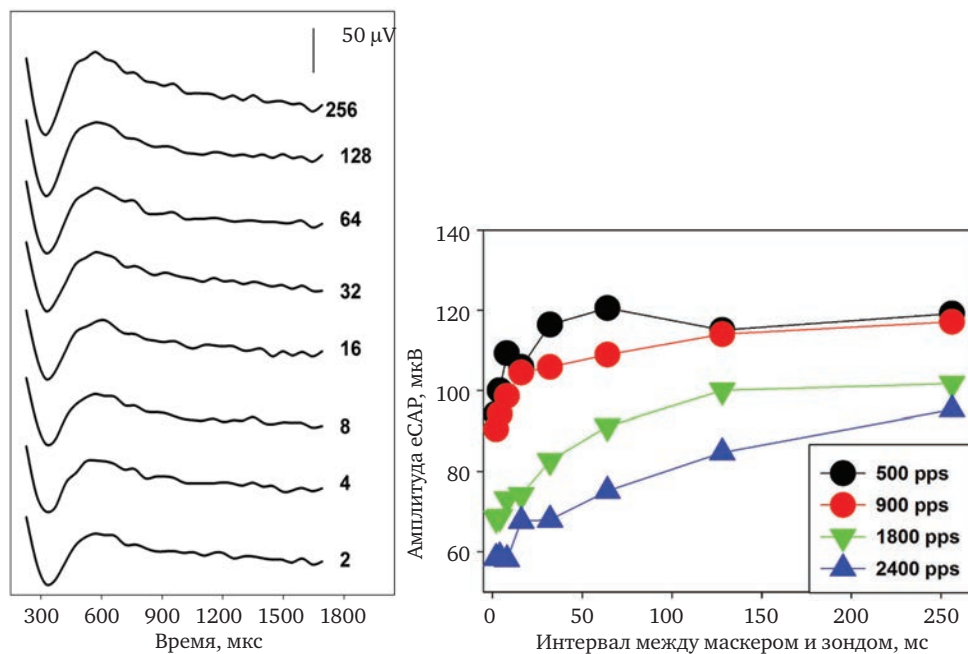
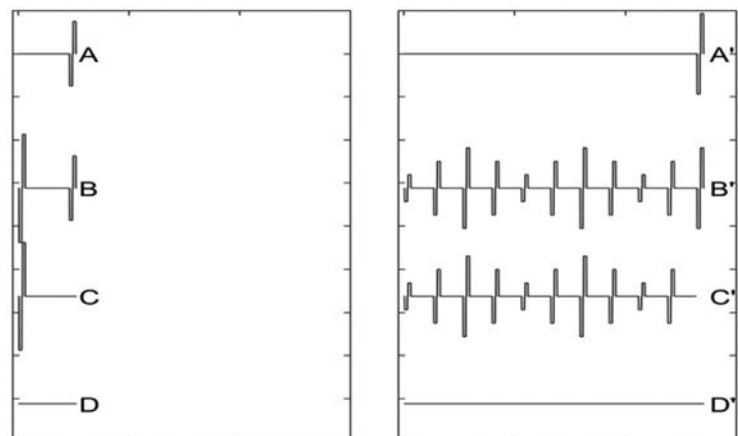


Рис. 10. Функция восстановления нервной адаптации, измеренная при четырех различных частотах стимуляции у 3-го пациента. Эти результаты были измерены для электрода 20 у пациента с КИ Cochlear. Результаты, записанные с разной скоростью, указываются с использованием различных символов.

Рис. 11. Схематическое изображение алгоритма стимуляции, который может быть использован для измерения eCAP, вызванных отдельными импульсами синусоидальной амплитудно-модулированной последовательности импульсов.



электростимулированного слухового нерва у людей по-прежнему очень ограничено. В результате потенциальная клиническая значимость ARF eCAP не понятна.

Кодирование амплитудной модуляции. Нейронное кодирование сигналов амплитудной модуляции на уровне слухового нерва может быть оценено путем измерения eCAP, вызванных отдельными импульсами, в амплитудно-модулированной (AM) импульсной последовательности с использованием алгоритма стимуляции, показанного на рис. 12. Этот алгоритм такой же, как модифицированный алгоритм прямой маскировки, показанный на рис. 7, с двумя важными исключениями. Во-первых, последовательность импульсов (правая часть) модулируется по амплитуде. Во-вторых, уровень зонда, используемый в алгоритме двухимпульсной прямой маскировки (левая часть), должен быть таким же, как и уровень зондирующего импульса в последовательности импульсов AM (правая часть). eCAP, вызванный отдельными импульсами амплитудно-модулированной последовательности импульсов, определяется вычитанием ($B'-C'$) – ($B-C$).

На рис. 13, а показана серия сигналов eCAP, вызванных импульсной последовательностью длительностью 200 мс с частотой 2000 импульсов в секунду с синусоидальной модуляцией амплитуды (*sinusoidally amplitude modulated – SAM*) при частоте 40 Гц на 20-м электроде у одного взрослого пользователя КИ. Эти записи eCAP охватывают один цикл SAM. Эти ответы показывают периодическое изменение по амплитуде, которая стремится следовать за SAM стимула. На рис. 13, б показаны амплитуды eCAP для импульсных последовательностей с частотой SAM 20 Гц (красные символы) и 200 Гц (синие символы), построенные в зависимости от времени измерения на 20-м электроде у 10-го и 11-го пациентов (сверху и снизу, соответственно). Оба субъекта являются постлингвально оглохшими взрослыми пользователями КИ. Амплитуды eCAP, вызванные одиночными импульсами на каждом уровне стимуляции зонда, используемые в амплитудной модуляции последовательности импульсов, показаны черным. Эти результаты показывают, что слуховой нерв около электрода 20 у обоих испытуемых может надежно кодировать амплитудно-модулированные сигналы, вызываемые одноимпульсной стимуляцией. Однако амплитудно-модулированные сигналы, полученные путем последовательной стимуляции, лучше передаются слуховым нервом у 10-го пациента, чем у 11-го при обеих частотах амплитудной модуляции, что показывает большую глубину модуляции амплитуд eCAP, измеренных у 10-го пациента, чем значений, записанных у 11-го. Для обоих испытуемых есть фазовый сдвиг в ответах eCAP, вызванных импульс-

ной последовательностью относительно eCAP, вызванных одиночным импульсом. Эти данные согласуются с результатами, полученными у пользователей КИ [15] и морских свинок с острой глухотой. Предполагается, что этот сдвиг фаз обусловлен нелинейным ростом амплитуды eCAP и комбинированным эффектом рефрактерности, адаптации и упрощения.

Связь между тем, как слуховой нерв реагирует на амплитудно-модулированные стимулы, и слуховым восприятием у пользователей КИ, является наименее понятной функцией среди рассмотренных в этом обзоре. Несмотря на то, что возможность измерения eCAP с использованием синусоидальных амплитудно-модулированных импульсных последовательностей была установлена почти 20 лет назад, эта функция у пользователей КИ была изучена только в двух исследованиях [15]. Ученые оценили связь между амплитудно-модулированным нейронным кодированием, оцениваемым по показателям eCAP и восприятию частоты у пользователей КИ. Их результаты показали, что способность слухового нерва правильно кодировать и передавать амплитудно-модулированные сигналы может быть важна для восприятия частоты. Факторы, обуславливающие ограничения частотного различения, находились вне слухового нерва. V. D. Težani и соавт. (2017) [15] оценили, насколько хорошо слуховой нерв кодирует SAM сигналы путем измерения eCAP в ответ на последовательность SAM импульсов с частотой 4000 импульсов в секунду и AM частотой 125, 250, 500 и 1000 Гц у взрослых пользователей КИ. Кроме того, они изучили связь между результатами eCAP и психофизическими показателями порога обнаружения амплитудной модуляции (*amplitude modulation detection threshold – AMDT*) при этих частотах AM (амплитудная модуляция) у этих пациентов. Их результаты показали, что амплитуды eCAP в ответ на SAM последовательность импульсов отражают общую периодичность стимулов. Изменение амплитуды eCAP коррелировало с AMDT при частотах SAM до 500 Гц с большей вариативностью, связанной с более низкими AMDT.

Тем не менее связь между результатами eCAP и поведенческими измерениями не наблюдалась при частоте SAM 1000 Гц, что указывает на ограничение центрального слухового кодирования и обработки AM сигналов с высокой частотой [15]. Степень модуляции амплитуды eCAP зависит от глубины модуляции стимула и от расположения электрода. Было показано, что более сильные модуляции амплитуды eCAP вызываются стимулами с большей глубиной модуляции. На фиксированной глубине модуляции eCAP, записанные на апикальных электродах, демонстрируют более сильную модуляцию по амплитуде.

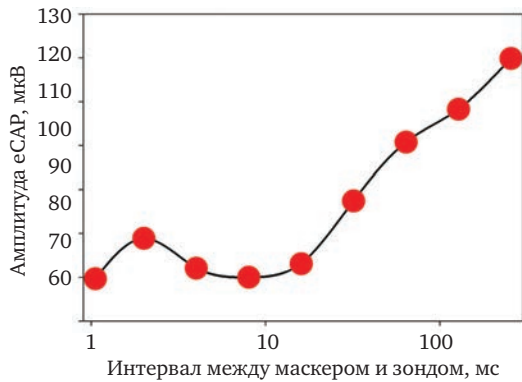


Рис. 12. Амплитуды eCAP, измеренные при различных МРП на 2-м электроде у одного взрослого пациента с КИ СИ. Стимулом была последовательность импульсов длительностью 100 мс с постоянной амплитудой с частотой 2400 импульсов в секунду, представленная на максимально комфортном уровне. МРП показаны в логарифмической шкале.

Нейронное выживание. Из-за скомпрометированного функционального состояния слуховой системы у пациентов с ослабленным слухом заведомо меньше «каналов», которые предоставляют полезную информацию для слухового восприятия, чем у людей с обычным слухом. Число доступных «функциональных каналов» теоретически должно ассоциироваться с речевыми и языковыми результатами у пациентов с КИ. В периферической слуховой системе характер и степень нейронного выживания слуховых волокон может быть важным фактором для числа доступных «функциональных каналов». Разработка инструментов для оценки количества выживших слуховых волокон и прогнозирования результатов КИ для отдельных пациентов была предметом исследований в течение многих лет. Увеличился интерес к использованию eCAP для оценки ней-

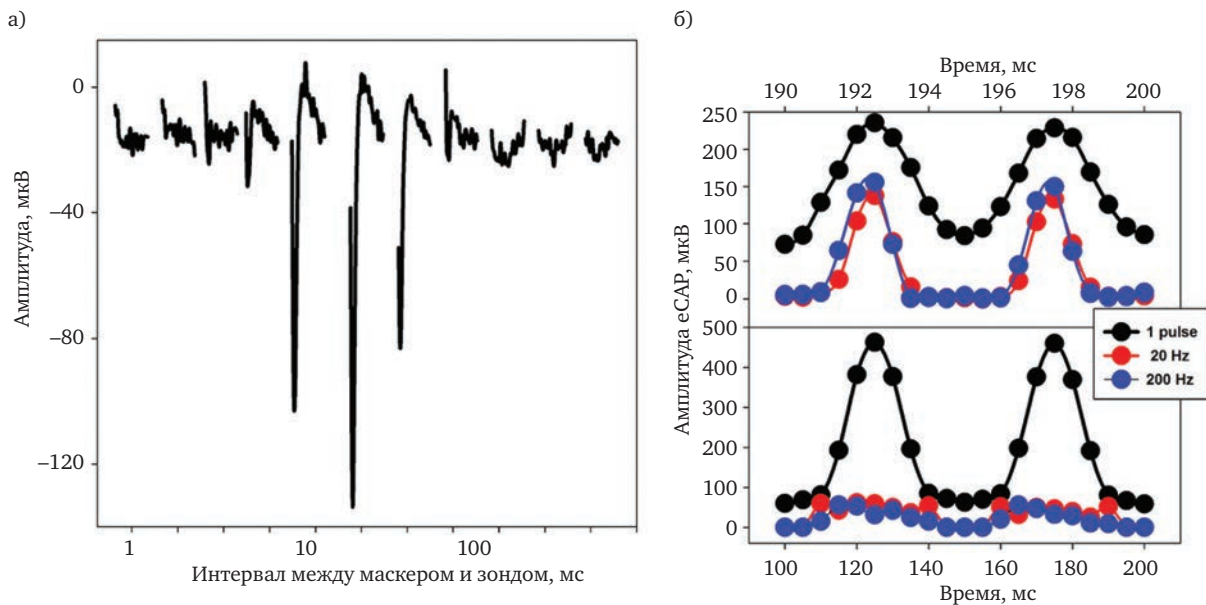


Рис. 13. Ответы eCAP, записанные на 20-м электроде у 10-го пациента (а) и амплитудно-модулированные функции eCAP, измеренные на 20-м электроде у 10-го и 11-го пациента (б).

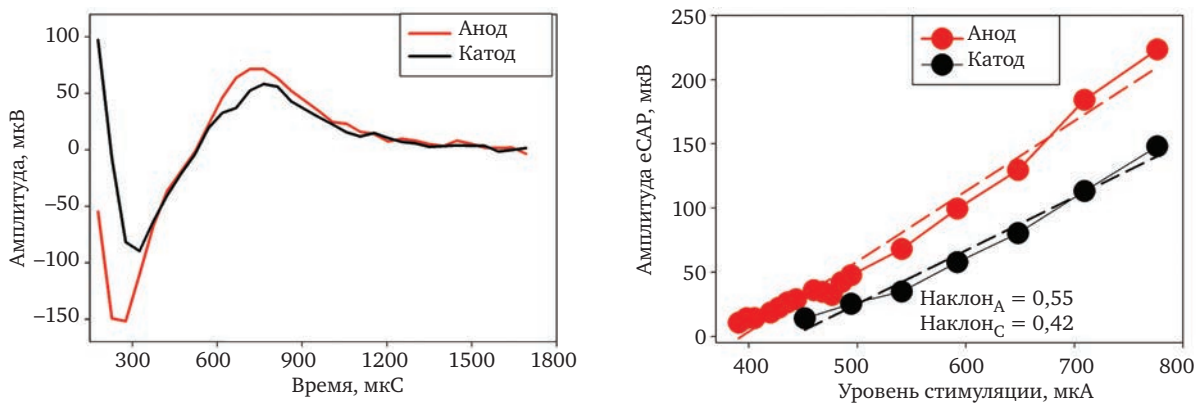


Рис. 14. Ответы eCAP и функции роста амплитуды, измеренные с использованием стимулов с обратными полярностями на 12-м электроде у 5-го пациента.

ронной выживаемости слуховых нервных волокон. Поэтому животные модели используются для определения измерений eCAP, чувствительных к нейронному выживанию. Эти измерения впоследствии использовали у пациентов с КИ для оценки их корреляции с поведенческими измерениями слухового восприятия и (или) восприятия речи [1, 2, 11, 43]. В этом разделе рассматриваются исследования, связанные с одним измерением eCAP, которое изучали в течение многих лет (т. е. наклон функции роста амплитуды eCAP), и три последних разработанных измерения eCAP (чувствительность к межфазному интервалу, длительность фазы и полярность импульса).

Наклон функции роста амплитуды eCAP. Обнаружено, что на моделях животных более крутые наклоны функций роста амплитуды eCAP обычно связаны с более высокой плотностью спирального ганглия [2]. Однако плотность спирального ганглия обеспечивала лишь 50% вариативности наклона функции роста амплитуды eCAP. Было обнаружено, что у людей с КИ более пологий наклон связан с большей продолжительностью потери слуха [43]. Исследования, оценивающие связь между наклоном функции роста амплитуды eCAP и восприятием речи у пользователей КИ, показывают противоречивые результаты. В то время как в некоторых исследованиях сообщалось о лучших показателях восприятия речи у пациентов с КИ с более крутыми наклонами [1, 11], другие исследования не обнаружили никакой связи между этими двумя показателями [26]. К факторам, влияющим на несогласованность, относятся относительный малый размер выборки, ограниченное местоположение электрода и гетерогенность пациентов, прошедших тестирование в этих исследованиях.

Интерфазный промежуток и длительность фазы. У морских свинок чувствительность eCAP к изменениям в межфазном интервале (interphase gap – IPG) и длительности фазы (phase duration – PD) двухфазного импульса коррелирует с сохранностью слухового нерва. Результаты этих исследований на животных показали, что увеличение IPG и (или) PD снижает порог и увеличивает амплитуду eCAP, по-видимому, из-за текущей интеграции, происходящей в клеточной мембране. Низкая выживаемость спирального ганглия уменьшает IPG и PD. На сегодняшний день, влияние увеличения IPG на ответы eCAP у пациентов с КИ было рассмотрено только в одном исследовании. К. С. Schwartz-Leuzac и В. Е. Pflugst (2016) [43] изучали влияние увеличения IPG от 7 до 30 мкс на амплитуду eCAP и наклон функции роста амплитуды у пациентов с КИ. Их результаты показали, что увеличение IPG в целом увеличивало амплитуду eCAP и крутизну наклона функции роста амплитуды. Однако этот эффект варьировался между пациентами и рас-

положением электродов. Остается неизвестным, влияют ли изменения чувствительности к IPG на слуховое восприятие или результаты КИ. Эффект PD не был исследован среди пользователей КИ.

Чувствительность полярности. Сбалансированный по заряду двухфазный импульс, используемый в КИ, состоит из катодной фазы, за которой следует анодная фаза. Оба катодных и анодных стимула могут генерировать пики в слуховых нервных волокнах [13, 18].

Результаты симуляции с использованием биофизических моделей показали, что места генерации пиков различаются для анодного и катодного стимулов [16]. В сохранных слуховых нервных волокнах как катодные, так и анодные импульсы активируют периферические отростки для генерации пиков на низком уровне стимуляции. При высоком уровне стимуляции катодные импульсы все еще стимулируют периферические отростки, тогда как анодные стимулы подавляют периферические отростки и генерируют пики на центральных аксонах. В тех случаях, когда периферические отростки отсутствуют или демиелинизированы, единственным местом, которое может быть деполяризовано (активировано) катодными стимулами, является тело клетки. По сравнению с центральным аксоном тело клетки имеет гораздо более высокий порог, который приводит к более высокому катодному порогу. В этих случаях возбудимость центрального аксона на анодный стимул при высоких уровнях стимуляции не наступает. В результате при одинаковом уровне стимуляции катодные импульсы более эффективны при выявлении нейронного ответа от интактных слуховых нервных волокон, тогда как анодные импульсы более эффективны, когда периферические отростки отсутствуют или демиелинизированы [16]. Таким образом, сравнение разницы в eCAP, вызванных катодными и анодными импульсами, дает полезную информацию о сохранности нервных волокон слухового нерва. В нескольких исследованиях изучалась чувствительность полярности волокон слухового нерва с использованием записей eCAP у пользователей КИ [44]. Результаты этих исследований показали, что слуховые нервные волокна у пациентов с КИ более чувствительны к анодной фазе, чем к катодной фазе импульса. В частности, при фиксированном уровне стимула eCAP, вызванные анодными двухфазными импульсами, показывают большие амплитуды и более короткие латентности, чем те, которые вызываются катодными двухфазными импульсами. Кроме того, функции роста амплитуды eCAP, измеренные для анодных стимулов, имеют более низкие пороговые значения и более крутые наклоны, чем те, которые измеряются для катодных импульсов. Эти результаты согласуются с общим мнением о том, что периферические отростки у пациентов



с глухотой демиелинизированы и дегенерированы. В верхней части рис. 14 показаны eCAP, вызванный анодно-катодным импульсом (красная линия), и eCAP, вызванный катодно-анодным импульсом (черная линия), измеренные на электроде I2 у пользователя КИ с Cochlear 24RE. Очевидно, что eCAP, вызванный анодным импульсом, имеет большую амплитуду и меньшую латентность, чем тот, который вызван катодным импульсом. В нижней части показаны функции роста амплитуды eCAP, измеренные для обеих полярностей. Штриховые линии показывают результаты линейной регрессии. Наклоны этих функций указаны в правом нижнем углу. Эти результаты показывают, что функция роста амплитуды eCAP для анодного импульса (красные символы) имеет более низкий порог и более крутой наклон, чем измеренная для катодного импульса (черные символы). Несмотря на эти захватывающие и многообещающие результаты, связь между способностью восприятия речи и чувствительностью к полярности не была оценена у пользователей КИ.

Закключение. В настоящей статье были проанализированы результаты исследований, посвященных востребованности eCAP в научной и клинической практике с уделением особого внимания новым достижениям в науке, которые были получены за последние 10 лет.

Потенциальное практическое применение eCAP, обсуждаемое в этой статье, включает определение уровня стимула, оценку пространственной избирательности, оценку временных свойств ответа и оценку нейронного выживания слуховых нервных волокон. Следует отметить, что во всех исследованиях, рассмотренных в этой статье, сообщалось о существенных меж- и внутрисубъектных изменениях между стимулирующими электродами и (или) частотами импульсов, что может отражать различия в функциональном статусе нейронных популяций, которые реагировали на электрические стимулы, передаваемые КИ. Эти вариации подчеркивают важность исследования того, в какой степени различия в физиологическом статусе слухового нерва могут объяснять вариации слухового восприятия и восприятия речи между пользователями КИ, а также различными участками стимуляции у отдельных пользователей КИ.

Представляется перспективным проведение настроек процессора у пациентов с КИ исходя из результатов так называемых объективных методик, к которым относится регистрация eCAP, что в конечном итоге позволит повысить эффективность слухоречевой реабилитации пациентов с глухотой за счет оптимизации параметров настройки процессора [45–50].

ЛИТЕРАТУРА

1. Kim J. R., Abbas P. J., Brown C. J., Etlar C. P., O'Brien S., Kim L. S. The relationship between electrically evoked compound action potential and speech perception: a study in cochlear implant users with short electrode array // *Otol. Neurotol.* 2010. Vol. 31. P. 1041–1048.
2. Pflugst B. E., Hughes A. P., Colesa D. J., Watts M. M., Strahl S. B., Raphael Y. Insertion trauma and recovery of function after cochlear implantation: evidence from objective functional measures // *Hear. Res.* 2015b. Vol. 330. P. 98–105.
3. Pflugst B. E., Zhou N., Colesa D. J., Watts M. M., Strahl S. B., Garadat S. N. [et al.]. Importance of cochlear health for implant function // *Hear. Res.* 2015a. Vol. 322. P. 77–88.
4. Brown C. J., Hughes M. L., Luk B., Abbas P. J., Wolaver A., Gervais J. The relationship between EAP and EABR thresholds and levels used to program the nucleus 24 speech processor: data from adults // *Ear Hear.* 2000. N 21. P. 151–163.
5. Hughes M. L., Brown C. J., Abbas P. J., Wolaver A. A., Gervais J. P. Comparison of ECAP thresholds with MAP levels in the nucleus 24 cochlear implant: data from children // *Ear Hear.* 2000. N 21. P. 164–174.
6. Gordon K. A., Papsin B. C., Harrison R. V. Toward a battery of behavioral and objective measures to achieve optimal cochlear implant stimulation levels in children // *Ear Hear.* 2004. N 25. P. 447–463.
7. Eisen M. D., Franck K. H. Electrically evoked compound action potential amplitude growth functions and HiResolution programming levels in pediatric CII implant users // *Ear Hear.* 2004. N 25. P. 528–538.
8. Lee E. R., Friedland D. R., Runge C. L. Recovery from forward masking in elderly cochlear implant users // *Otol. Neurotol.* 2012. Vol. 33. P. 355–363.
9. He S., Abbas P. J., Doyle D. V., McFayden T. C., Mulherin S. Temporal response properties of the auditory nerve in children with auditory neuropathy spectrum disorder and implanted children with sensorineural hearing loss // *Ear Hear.* 2016a. N 37. P. 397–411.
10. Abbas P. J., Brown C. J. Electrically evoked brainstem potentials in cochlear implant patients with multi-electrode stimulation // *Hear. Res.* 1988. Vol. 36. P. 153–162.
11. Brown C. J., Abbas P. J., and Gantz B. Electrically evoked whole nerve action potentials: data from human cochlear implant users // *Journ. Acoust. Soc. Am.* 1990. Vol. 88. P. 1385–1391.
12. Abbas P. J., Brown C. J., Shallop J. K., Firszt J. B., Hughes M. L., Hong S. H. [et al.]. Summary of results using the nucleus CI24M implant to record the electrically evoked compound action potential // *Ear Hear.* 1999. N 20. P. 45–59.
13. Stypulkowski P. H., van den Honert C. Physiological properties of the electrically stimulated auditory nerve. I. Compound action potential recordings // *Hear. Res.* 1984. N 14. P. 205–223.



14. Lai W. K., Dillier N. A simple two-component model of the electrically evoked compound action potential in the human cochlea // *Audiol. Neurotol.* 2000. N 5. P. 333–345.
15. Tejani V. D., Abbas P. J., Brown C. J. Relationship between peripheral and psychophysical measures of amplitude modulation detection in cochlear implant users // *Ear Hear.* 2017. Vol. 38, N 5. 268–284.
16. Rattay F., Lutter P., Felix H. A model of the electrically excited human cochlear neuron. I. Contribution of neural substructures to the generation and propagation of spikes // *Hear. Res.* 2001. Vol. 153. P. 43–63.
17. Baudhuin J. L., Hughes M. L., Goehring J. L. A comparison of alternating polarity and forward masking artifact-reduction methods to resolve the electrically evoked compound action potentials // *Ear Hear.* 2016. N 4. P. 247–255.
18. Miller C. A., Abbas P. J., Rubinstein J. T., Robinson B. K., Matsuoka A. J., Woodworth G. Electrically evoked compound action potentials of guinea pig and cat: responses to monopolar, monophasic stimulation // *Hear. Res.* 1998. Vol. 119. P. 142–154.
19. Botros A., Psarros C. Neural response telemetry reconsidered: II. The influence of neural population on the ECAP recovery function and refractoriness // *Ear Hear.* 2010. Vol. 31. P. 380–391.
20. Hughes M. L., Abbas P. J. The relation between electrophysiologic channel interaction and electrode pitch ranking in cochlear implant recipients // *Jurn. Acoust. Soc. Am.* 2006. Vol. 119. P. 1527–1537.
21. Hughes M. L., Stille L. J. Psychophysical versus physiological spatial forward masking and the relation to speech perception in cochlear implants // *Ear Hear.* 2008. Vol. 29. P. 435–452.
22. Hughes M. L., Castioni E. E., Goehring J. L., Baudhuin J. L. Temporal response properties of the auditory nerve: data from human cochlear-implant recipients // *Hear. Res.* 2012. Vol. 285. P. 46–57.
23. Schepeler R. A., Abbas P. J. Peripheral and central contributions to cortical responses in cochlear implant users // *Ear Hear.* 2015a. Vol. 36. P. 430–440.
24. Van der Beek F. B., Briare J. J., Frijns J. H. Population-based prediction of fitting levels for individual cochlear implant recipients // *Audiol. Neurotol.* 2015. N 20. P. 1–16.
25. Brown C. J., Abbas P. J., Gantz B. Preliminary experience with Neural Response Telemetry in the Nucleus CI24M cochlear implant // *Am. Journ. Otol.* 1998. N 19. P. 320–327.
26. Franck K. H., Norton S. J. Estimation of psychophysical levels using the electrically evoked compound action potential measured using the neural response telemetry capabilities of Cochlear Corporation's CI24M device // *Ear Hear.* 2001. Vol. 22. P. 289–299.
27. McKay C. M., Fewster L., Dawson P. A different approach to using neural response telemetry for automated cochlear implant processor programming // *Ear Hear.* 2005. Vol. 26. P. 38–44.
28. McKay C. M., Chandan K., Akhoun I., Siciliano C., Kluk K. Can ECAP measures be used for totally objective programming of cochlear implants? // *Jurn. Assoc. Res. Otolaryngol.* 2013. Vol. 14. P. 879–890.
29. Smoorenburg G. F., Willeboer C., van Dijk J. E. Speech perception in Nucleus CI24M cochlear implant users with processor settings based on electrically evoked compound action potential thresholds // *Audiol. Neurotol.* 2002. N 7. P. 335–347.
30. Fu Q. J., Shannon R. V., Wang X. S. Effects of noise and spectral resolution on vowel and consonant recognition: acoustic and electric hearing // *Jurn. Acoust. Soc. Am.* 1998. Vol. 104. P. 3586–3596.
31. Friesen L. M., Shannon R. V., Baskent D., Wang X. Speech recognition in noise as a function of the number of spectral channels: comparison of acoustic hearing and cochlear implants // *Jurn. Acoust. Soc. Am.* 2001. Vol. 110. P. 1150–1163.
32. Abbas P. J., Hughes M. L., Brown C. J., Miller C. A., South H. Channel interaction in cochlear implant users evaluated using the electrically evoked compound action potential // *Audiol. NeuroOtol.* 2004. N 9. P. 203–213.
33. Hughes M. L., Goulson A. M. Electrically evoked compound action potential measures for virtual channels versus physical electrodes // *Ear Hear.* 2011. Vol. 32. P. 323–330.
34. Hughes M. L. A re-evaluation of the relation between physiological channel interaction and electrode pitch ranking in cochlear implants // *Jurn. Acoust. Soc. Am.* 2008. Vol. 124. P. 2711–2714.
35. Miller C. A., Abbas P. J., Brown C. J. An improved method of reducing stimulus artifact in the electrically evoked whole-nerve potential // *Ear Hear.* 2000. Vol. 21. P. 280–290.
36. Morsnowski A., Charasse B., Collet L., Killian M., Müller-Deile J. Measuring the refractoriness of the electrically stimulated auditory nerve // *Audiol. Neurotol.* 2006. N 11. P. 389–402.
37. Fulmer S. L., Runge C., Jensen J. W., Friedland D. R. Rate of neural recovery in implanted children with auditory neuropathy spectrum disorder // *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2011. Vol. 144. P. 274–279.
38. Shpak T., Berlin M., Luntz M. Objective measurements of auditory nerve recovery function in Nucleus CI24 implantees in relation to subjective preference of stimulation rate // *Acta Otolaryngol.* 2004. Vol. 124. P. 679–683.
39. Shepherd R. K., Roberts L. A., Paolini A. G. Long-term sensorineural hearing loss induces functional changes in the rat auditory nerve. *Eur. Journ. Neurosci.* 2004. Vol. 20. P. 3131–3140.
40. Delgutte B. Auditory neural processing of speech / In: W. J. Hardcast, J. Laver eds. *The Handbook of Phonetic Sciences.* Hoboken, NJ: Blackwell Publishers, 1997. P. 507–538.
41. Matsuoka A. J., Abbas P. J., Rubinstein J. T., Miller C. A. The neuronal response to electrical constant-amplitude pulse train stimulation: evoked compound action potential recordings // *Hear. Res.* 2000a. Vol. 149. P. 115–128.
42. Zhang F., Benson C., Murphy D., Boian M., Scott M., Keith R. [et al.]. Neural adaptation and behavioral measures of temporal processing and speech perception in cochlear implant recipients // *PLoS ONE.* 2013. N 8 (12). P. e84631.
43. Schwartz-Leyzac K. C., Pfingst B. E. Across-site patterns of electrically evoked compound action potential amplitude-growth functions in multichannel cochlear implant recipients and the effects of the interphase gap // *Hear. Res.* 2016. Vol. 341. P. 50–65.



44. Hughes M. L., Goehring J. L., Baudhuin J. L. Effects of Stimulus Polarity and artifact Reduction Method on the Electrically Evoked Compound Action Potential // *Ear Hear.* 2017. Vol. 38, N 3. P. 332–343.
45. Кузовков В. Е., Клячко Д. С., Радионова Ю. О., Пудов В. И. Особенности настройки речевых процессоров у пациентов после кохлеарной имплантации с сенсоневральной тугоухостью различной этиологии // *Рос. оториноларингология.* 2015. № 5 (78). С. 49–53.
46. Клячко Д. С., Янов Ю. К., Пудов В. И., Азизов Г. Р. Влияние субъективного уровня максимально комфортной громкости и порога стапедального рефлекса на разборчивость речи у пациентов после кохлеарной имплантации // *Рос. оториноларингология.* 2013. № 2 (63). С. 51–56.
47. Дайхес Н. А., Пашков А. В., Петров С. М., Шукина А. А., Янов Ю. К. Модифицированный способ регистрации стапедального рефлекса у имплантированных пациентов при настройке речевого процессора // *Рос. оториноларингология.* 2007. № 3. С. 19–21.
48. Дайхес Н. А., Таварткиладзе Г. А., Яблонский С. В., Ясинская А. А., Гвелесиани Т. Г., Куян С. М., Загорянская М. Е., Пашков А. В., Гузь Е. В. Универсальный аудиологический скрининг новорожденных и детей первого года. Новая медицинская технология / ФГУ «Научно-клинический центр оториноларингологии» Росздрава; ФГУ «Рос. научно-практический центр аудиологии и слухопротезирования» Росздрава. М., 2008. 28 с.
49. Грычынский М., Хоффманн Б., Яськевич М., Котыло П., Лятанович Я., Лятковский Б., Дайхес Н.А., Яблонский С. В., Пашков А. В., Давудов Х. Ш., Куян С. М., Маковский А., Миляс В., Модзелевская Э., Моравец-Байда А., Павлячик-Луцинска М., Шиманьский П., Шнайдер П., Сливиньска-Ковальска М., Вышгородска-Кухарска А. [и др.]. Руководство по аудиологии и слухопротезированию. М.: МИА, 2009. 240 с.
50. Дайхес Н. А., Пашков А. В., Яблонский С. В. Методы исследования слуха: учеб.-метод. пособие. М.: ФГУ «Научно-клинический центр оториноларингологии ФМБА России», 2009. 119 с.

REFERENCES

1. Kim J. R., Abbas P. J., Brown C. J., Etlar C. P., O'Brien S., Kim L. S. The relationship between electrically evoked compound action potential and speech perception: a study in cochlear implant users with short electrode array. *Otol. Neurotol.* 2010;31:1041-1048.
2. Pflugst B. E., Hughes A. P., Colesa D. J., Watts M. M., Strahl S. B., and Raphael, Y. Insertion trauma and recovery of function after cochlear implantation: evidence from objective functional measures. *Hear. Res.* 2015b;330:98-105.
3. Pflugst, B. E., Zhou, N., Colesa, D. J., Watts, M. M., Strahl, S. B., Garadat, S. N., et al. Importance of cochlear health for implant function. *Hear. Res.* 2015a;322:77-88.
4. Brown C. J., Hughes M. L., Luk B., Abbas P. J., Wolaver A., and Gervais J. The relationship between EAP and EABR thresholds and levels used to program the nucleus 24 speech processor: data from adults. *Ear Hear.* 2000;21:151-163.
5. Hughes M. L., Brown C. J., Abbas P. J., Wolaver A. A., Gervais J. P. Comparison of ECAP thresholds with MAP levels in the nucleus 24 cochlear implant: data from children. *Ear Hear.* 2000;21:164-174.
6. Gordon K. A., Papsin B. C., Harrison R. V. Toward a battery of behavioral and objective measures to achieve optimal cochlear implant stimulation levels in children. *Ear Hear.* 2004;25:447-463.
7. Eisen M. D., Franck K. H. Electrically evoked compound action potential amplitude growth functions and HiResolution programming levels in pediatric CII implant users. *Ear Hear.* 2004;25:528-538.
8. Lee E. R., Friedland D. R., Runge C. L. Recovery from forward masking in elderly cochlear implant users. *Otol. Neurotol.* 2012;33:355-363.
9. He S., Abbas P. J., Doyle D. V., McFayden T. C., Mulherin S. Temporal response properties of the auditory nerve in children with auditory neuropathy spectrum disorder and implanted children with sensorineural hearing loss. *Ear Hear.* 2016a;37:397-411.
10. Abbas P. J., Brown C. J. Electrically evoked brainstem potentials in cochlear implant patients with multi-electrode stimulation. *Hear. Res.* 1988;36:153-162.
11. Brown C. J., Abbas P. J., and Gantz B. Electrically evoked whole nerve action potentials: data from human cochlear implant users. *J. Acoust. Soc. Am.* 1990;88:1385-1391.
12. Abbas P. J., Brown C. J., Shallop J. K., Firszt J. B., Hughes M. L., Hong S. H., et al. Summary of results using the nucleus CI24M implant to record the electrically evoked compound action potential. *Ear Hear.* 1999;20:45-59.
13. Stypulkowski P. H., van den Honert C. Physiological properties of the electrically stimulated auditory nerve. I. Compound action potential recordings. *Hear. Res.* 1984;14:205-223.
14. Lai W. K., Dillier N. A simple two-component model of the electrically evoked compound action potential in the human cochlea. *Audiol. Neurotol.* 2000;5:333-345.
15. Tejani, V. D., Abbas, P. J., and Brown, C. J. Relationship between peripheral and psychophysical measures of amplitude modulation detection in cochlear implant users. *Ear Hear.* 2017;38(5):268-284.
16. Rattay F., Lutter P., Felix H. A model of the electrically excited human cochlear neuron. I. Contribution of neural substructures to the generation and propagation of spikes. *Hear. Res.* 2001;153:43-63.
17. Baudhuin J. L., Hughes M. L., Goehring J. L. A comparison of alternating polarity and forward masking artifact-reduction methods to resolve the electrically evoked compound action potentials. *Ear Hear.* 2016;4:247-255.
18. Miller C. A., Abbas P. J., Rubinstein J. T., Robinson B. K., Matsuoaka A. J., Woodworth G. Electrically evoked compound action potentials of guinea pig and cat: responses to monopolar, monophasic stimulation. *Hear. Res.* 1998;119:142-154.
19. Botros A., Psarros C. Neural response telemetry reconsidered: II. The influence of neural population on the ECAP recovery function and refractoriness. *Ear Hear.* 2010;31:380-391.
20. Hughes M. L., Abbas P. J. The relation between electrophysiologic channel interaction and electrode pitch ranking in cochlear implant recipients. *J. Acoust. Soc. Am.* 2006;119:1527-1537.
21. Hughes M. L., Stille L. J. Psychophysical versus physiological spatial forward masking and the relation to speech perception in cochlear implants. *Ear Hear.* 2008;29:435-452.
22. Hughes M. L., Castioni E. E., Goehring J. L., Baudhuin J. L. Temporal response properties of the auditory nerve: data from human cochlear-implant recipients. *Hear. Res.* 2012; 285:46-57.
23. Scheperle R. A., Abbas P. J. Peripheral and central contributions to cortical responses in cochlear implant users. *Ear Hear.* 2015a; 36:430-440.



24. van der Beek F. B., Briaire J. J., Frijns J. H. Population-based prediction of fitting levels for individual cochlear implant recipients. *Audiol. Neurotol.* 2015;20:1-16.
25. Brown C. J., Abbas P. J., Gantz B. Preliminary experience with Neural Response Telemetry in the Nucleus CI24M cochlear implant. *Am. J. Otol.* 1998;19:320-327.
26. Franck K. H., Norton S. J. Estimation of psychophysical levels using the electrically evoked compound action potential measured using the neural response telemetry capabilities of Cochlear Corporation's CI24M device. *Ear Hear.* 2001;22:289-299.
27. McKay C. M., Fewster L., Dawson P. A different approach to using neural response telemetry for automated cochlear implant processor programming. *Ear Hear.* 2005;26:38-44.
28. McKay C. M., Chandan K., Akhoun I., Siciliano C., Kluk K. Can ECAP measures be used for totally objective programming of cochlear implants? *J. Assoc. Res. Otolaryngol.* 2013;14:879-890.
29. Smoorenburg G. F., Willeboer C., van Dijk J. E. Speech perception in Nucleus CI24M cochlear implant users with processor settings based on electrically evoked compound action potential thresholds. *Audiol. Neurotol.* 2002;7:335-347.
30. Fu Q. J., Shannon R. V., Wang X. S. Effects of noise and spectral resolution on vowel and consonant recognition: acoustic and electric hearing. *J. Acoust. Soc. Am.* 1998;104:3586-3596.
31. Friesen L. M., Shannon R. V., Baskent D., Wang X. Speech recognition in noise as a function of the number of spectral channels: comparison of acoustic hearing and cochlear implants. *J. Acoust. Soc. Am.* 2001;110:1150-1163.
32. Abbas P. J., Hughes M. L., Brown C. J., Miller C. A., and South, H. Channel interaction in cochlear implant users evaluated using the electrically evoked compound action potential. *Audiol. Neurotol.* 2004;9:203-213.
33. Hughes, M. L., and Goulson, A. M. Electrically evoked compound action potential measures for virtual channels versus physical electrodes. *Ear Hear.* 2011;32:323-330.
34. Hughes M. L. A re-evaluation of the relation between physiological channel interaction and electrode pitch ranking in cochlear implants. *J. Acoust. Soc. Am.* 2008;124:2711-2714.
35. Miller C. A., Abbas P. J., Brown C. J. An improved method of reducing stimulus artifact in the electrically evoked whole-nerve potential. *Ear Hear.* 2000;21:280-290.
36. Morsnowski A., Charasse B., Collet L., Killian M., Müller-Deile J. Measuring the refractoriness of the electrically stimulated auditory nerve. *Audiol. Neurotol.* 2006;11:389-402.
37. Fulmer S. L., Runge C., Jensen J. W., Friedland D. R. Rate of neural recovery in implanted children with auditory neuropathy spectrum disorder. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2011;144:274-279.
38. Shpak T., Berlin M., Luntz M. Objective measurements of auditory nerve recovery function in Nucleus CI24M implantees in relation to subjective preference of stimulation rate. *Acta Otolaryngol.* 2004;124:679-683.
39. Shepherd R. K., Roberts L. A., Paolini A. G. Long-term sensorineural hearing loss induces functional changes in the rat auditory nerve. *Eur. J. Neurosci.* 2004;20:3131-3140.
40. Delgutte B. Auditory neural processing of speech. In: W. J. Hardcast, J. Laver eds. *The Handbook of Phonetic Sciences*. Hoboken, NJ: Blackwell Publishers; 1997:507-538.
41. Matsuoka A. J., Abbas P. J., Rubinstein J. T., Miller C. A. The neuronal response to electrical constant-amplitude pulse train stimulation: evoked compound action potential recordings. *Hear. Res.* 2000a;149:115-128.
42. Zhang F., Benson C., Murphy D., Boian M., Scott M., Keith R., et al. Neural adaptation and behavioral measures of temporal processing and speech perception in cochlear implant recipients. *PLoS ONE.* 2013;8(12):e84631.
43. Schwartz-Leyzac K. C., Pfingst B. E. Across-site patterns of electrically evoked compound action potential amplitude-growth functions in multichannel cochlear implant recipients and the effects of the interphase gap. *Hear. Res.* 2016;341:50-65.
44. Hughes M. L., Goehring J. L., Baudhuin J. L. Effects of Stimulus Polarity and artifact Reduction Method on the Electrically Evoked Compound Action Potential. *Ear Hear.* 2017;38(3):332-343.
45. Kuzovkov V. E., Klyachko D. S., Radionova Yu. O., Pudov V. I. Osobennosti nastroiки rechevykh protsessorov u patsientov posle kokhlearnoi implantatsii s sensornevrāl'noi tugoukhost'yu razlichnoi etiologii [The specific features of adjustment of speech processors in the patients after cochlear implantation with sensorineural hearing loss of various etiologies]. *Rossiiskaya otorinolaringologiya.* 2015;5(78):49-53.
46. Klyachko D. S., Yanov Yu. K., Pudov V. I., Azizov G. R. Vliyanie sub'ektivnogo urovnya maksimal'no komfortnoi gromkosti i poroga stapedial'nogo refleksa na razborchivost' rechi u patsientov posle kokhlearnoi implantatsii [The effect of subjective level of maximally comfortable sound level and stapedial reflex threshold on speech intelligibility in the patients after cochlear implantation]. *Rossiiskaya otorinolaringologiya.* 2013;2(63):51-56 (in Russian).
47. Daikhes N. A., Pashkov A. V., Petrov S. M., Shchukina A. A., Yanov Yu. K. Modifitsirovannyi sposob registratsii stapedial'nogo refleksa u implantirovannykh patsientov pri nastroiке rechevogo protsessora [A modified method of registration of stapedial reflex in implanted patients during adjustment of speech processor]. *Rossiiskaya otorinolaringologiya.* 2007;3:19-21 (in Russian).
48. Daikhes N. A., Tavartkiladze G. A., Yablonskii S. V., Yasinskaya A. A., Gvelesiani T. G., Kuyan S. M., Zagoryanskaya M. E., Pashkov A. V., Guz' E. V. Universal'nyi audiologicheskii skrining novorozhdennykh i detei pervogo goda. Novaya meditsinskaya tekhnologiya. FGU «Nauchno-klinicheskii tsentr otorinolaringologii» Roszdruva; FGU «Ros. nauchno-prakticheskii tsentr audiologii i slukhoprotezirovaniya» Roszdruva [A multifunctional screening of neonates and infants. New medical technology. FSI "Scientific and Clinical Center of Otorhinolaryngology" of Roszdruv; FSI "Russian Scientific and Practical Center of Audiology and Hearing prosthetics" of Roszdruv]. M., 2008. 28 (in Russian).
49. Grychnyn'skii M., Khoffmann B., Yas'kevich M., Kotylo P., Lyatanovich Ya., Lyatkovskii B., Daikhes N. A., Yablonskii S. V., Pashkov A. V., Davudov Kh. Sh., Kuyan S. M., Makovskii A., Milyas V., Modzelevskaya E., Moravets-Baida A., Pavlyachik-Lushchinska M., Shiman'skii P., Shnaider P., Slivin'ska-Koval'ska M., Vyshogrodska-Kukharska A. [et al.]. Rukovodstvo po audiologii i slukhoprotezirovaniyu [Guidelines in audiology and hearing prosthetics]. M.: MIA, 2009. 240 (in Russian).
50. Daikhes N. A., Pashkov A. V., Yablonskii S. V. Metody issledovaniya slukha: ucheb.-metodicheskoe posobie [Hearing examination methods: guidance manual]. M.: FGU «Nauchno-klinicheskii tsentr otorinolaringologii FMBA Rossii», 2009. 119 (in Russian).

Клячко Дмитрий Семенович – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела диагностики и реабилитации нарушений слуха ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ уха, горла, носа и речи» Минздрава России. Россия, 190013, Санкт-Петербург, Бронницкая ул., д. 9; тел. 8-921-956-53-59, e-mail: rip.tor@yandex.ru

Пашков Александр Владимирович – доктор медицинских наук, главный научный сотрудник лаборатории научных основ оториноларингологии отдела детской хирургии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей»



Министерства здравоохранения Российской Федерации. Россия, 119991, Москва, Ломоносовский пр., д. 2; тел. 8-916-740-42-04, e-mail: avpashkovmail@gmail.com

Гадалева Светлана Викторовна – ассистент кафедры болезней уха, горла и носа ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), 119991, Москва, Трубетцкая ул., д. 8, стр. 2; тел. 8-964-577-93-07, e-mail: gadaleva@inbox.ru

Наумова Ирина Витальевна – кандидат медицинских наук, врач-сурдолог-оториноларинголог ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 119991, Москва, Ломоносовский пр., д. 2, e-mail: irinanaumova22@gmail.com

Dmitrii Semenovich Klyachko – MD Candidate, senior research associate of the Department of Diagnostics and Rehabilitation of Hearing Impairments of Federal State Budgetary Institution Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech of the Ministry of Healthcare of Russia. Russia, 190013, Saint Petersburg, 9, Bronnitskaia str., tel.: +7 (921) 956-53-59, e-mail: rip.tor@yandex.ru

Aleksandr Vladimirovich Pashkov – MD, chief research associate of the Laboratory of Scientific Foundations of Otorhinolaryngology of the Department of Children's Surgery of Federal State Autonomous Institution National Medical Research Center of Children's Health of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Russia, 119991, Moscow, 2/1, Lomonosovskii ave., tel.: 8-916-740-42-04, e-mail: avpashkov.mail@gmail.com

Svetlana Viktorovna Gadaleva – teaching assistant of the Chair of Ear, Throat and Nose Diseases of Federal State Autonomous Institution I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia (Sechenov University). Russia, 119991, Moscow, 8/2, Trubetskaia str., tel.: 8-964-577-93-07, e-mail: gadaleva@inbox.ru

Irina Vital'evna Naumova – MD Candidate, surdologist-otorhinolaryngologist of Federal State Autonomous Institution National Medical Research Center of Children's Health of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Russia, 119991, Moscow, 2, Lomonosovskii ave., tel.: 8-916-684-44-47, e-mail: irinanaumova22@gmail.com