

Università degli Studi di Padova

Dipartimento di Neuroscienze – DNS  
Corso di Laurea in Tecniche Audiometriche

Presidente: Prof.ssa Rosamaria Santarelli

**BENEFICIO DELL'UTILIZZO DELL'IMPIANTO COCLEARE  
IN PAZIENTI CON NEUROPATIA UDITIVA CORRELATA  
CON MUTAZIONI NEL GENE *OPA1***

**Relatrice:**

Prof.ssa Rosamaria Santarelli

**Correlatrice:**

Dr.ssa Alessandra Ferraboschi

**Laureando:**

Alessandro Favaro

ANNO ACCADEMICO 2023/2024



## ABSTRACT

La neuropatia uditiva è un disordine della periferia uditiva caratterizzato da un'alterazione dell'attività elettrica delle fibre del nervo uditivo con conseguente perdita delle relazioni temporali tra la stimolazione acustica e la scarica neurale. La desincronizzazione che ne deriva si traduce in gradi variabili di riduzione della percezione verbale a fronte di una sensibilità uditiva relativamente conservata. In altri termini, il paziente affetto da questo disordine pur mostrando una buona reattività agli stimoli sonori, presenta notevoli difficoltà nella percezione verbale. La desincronizzazione dell'attività neurale è anche alla base della destrutturazione dei potenziali evocati uditivi del tronco (ABR). Al contrario, il compartimento delle cellule ciliate esterne risulta funzionante con conseguente normalità delle otoemissioni acustiche (OAEs) e del potenziale microfonico. Pertanto, la diagnosi si basa sul riscontro di una grave compromissione della percezione verbale a fronte di una ipoacusia di grado lieve o moderato, associata all'assenza della risposta ABR e alla presenza delle OAEs. L'alterazione della scarica neurale può risultare da un danno localizzato a livello del nervo (neuropatia post-sinaptica) o da un alterato rilascio del neurotrasmettitore alla sinapsi tra fibra nervosa e cellula ciliata interna (neuropatia presinaptica). Tenuto conto della fisiopatologia del disordine uditivo, l'unico presidio potenzialmente in grado di ripristinare la sincronizzazione dell'attività neurale e quindi la percezione verbale è rappresentato dall'impianto cocleare.

L'obiettivo di questa tesi è valutare il beneficio dell'utilizzo dell'impianto cocleare in un gruppo di otto pazienti affetti da neuropatia uditiva associata ad atrofia ottica dominante (DOA) in follow-up presso la UOSD Audiologia e Otoneurologia dell'Ospedale Civile di Venezia. A tale scopo è stata condotta un'analisi retrospettiva dei dati audiologico-strumentali relativi alla valutazione diagnostica, al processo di candidatura all'applicazione dell'impianto cocleare e al follow-up.

I risultati ottenuti dimostrano che, in tutti i pazienti con neuropatia uditiva da mutazioni nel gene *OPAI* l'utilizzo dell'impianto cocleare ha determinato il miglioramento della percezione verbale associato al ripristino del sincronismo di attivazione della via uditiva. In particolare, le performance migliori sono state osservate nei due pazienti con malattia più lieve o comunque di minore durata. In questi casi il beneficio garantito dall'uso dell'impianto è rimasto invariato dopo circa dieci anni di utilizzo. In tutti gli altri pazienti l'uso dell'impianto cocleare ha determinato un significativo miglioramento della

percezione verbale con un notevole impatto dal punto di vista della comunicazione e quindi della qualità di vita. In tre soggetti, tuttavia, il beneficio non si è mantenuto stabile nel tempo verosimilmente in relazione al progredire della malattia di base.

In conclusione, i pazienti con neuropatia uditiva associata a mutazioni del gene *OPAI* beneficiano significativamente dell'applicazione dell'impianto cocleare il cui uso determina un significativo miglioramento della percezione verbale. Ciò deriva verosimilmente dal fatto che la stimolazione elettrica è in grado di "by-passare" il sito di lesione localizzato a livello della porzione distale amielinica delle fibre uditive. L'eventuale estensione del danno lungo il nervo in senso prossimale con coinvolgimento della porzione mielinizzata comporta una riduzione dell'efficacia della stimolazione elettrica e quindi del beneficio garantito dall'impianto cocleare.

**Parole chiave:** *OPAI*, Neuropatia uditiva, Atrofia Ottica Dominante, Impianto cocleare, Risultati, Riabilitazione uditiva

**Key Words:** *OPAI*, Auditory Neuropathy, Dominant Optic Atrophy, Cochlear implant, Outcomes, Auditory rehabilitation

# INDICE

<b>INTRODUZIONE</b>	3
<b>CAPITOLO 1: IL CONTESTO TEORICO</b>	5
LA COCLEA ED IL NERVO Uditivo	5
LA NEUROPATIA Uditiva	8
LA RIABILITAZIONE DEL PAZIENTE CON NEUROPATIA Uditiva POST-SINAPTICA	10
LA NEUROPATIA Uditiva ASSOCIATA AD ATROFIA OTTICA DOMINANTE (DOMINANT OPTIC ATROPHY, DOA)	11
<b>CAPITOLO 2: MATERIALI E METODI</b>	13
SOGGETTI	13
ESAMI AUDIOLOGICI E PROVE DI PERCEZIONE VERBALE	15
<b>CAPITOLO 3: RISULTATI</b>	17
AUDIOMETRIA TONALE IN CUFFIA	17
AUDIOMETRIA VOCALE IN CUFFIA	21
AUDIOMETRIA TONALE CON L'USO DELL'IMPIANTO COCLEARE	23
AUDIOMETRIA VOCALE CON L'USO DELL'IMPIANTO COCLEARE	28
ABILITÁ PERCETTIVE VERBALI	32
MATRIX SENTENCE TEST	41
STRATEGIE E MODALITÁ DI STIMOLAZIONE DELL'IMPIANTO COCLEARE	42
<b>CONCLUSIONI</b>	43
<b>BIBLIOGRAFIA</b>	



## **INTRODUZIONE**

L'obiettivo di questo studio è valutare il beneficio dell'utilizzo dell'impianto cocleare in un gruppo di otto pazienti affetti da neuropatia uditiva associata a mutazioni nel gene *OPAI* in follow-up presso la UOSD di Audiologia e Otoneurologia dell'Ospedale Civile di Venezia diretta dalla Prof.ssa Rosamaria Santarelli. A tale scopo è stata condotta un'analisi retrospettiva di tutti i dati raccolti e dei test eseguiti nel corso delle prime valutazioni, del processo di candidatura all'applicazione dell'impianto e durante gli appuntamenti previsti per il follow-up.

I dati ottenuti dimostrano che in tutti i pazienti l'utilizzo dell'impianto cocleare ha determinato il miglioramento della percezione verbale associato al ripristino di un certo grado di sincronismo di attivazione della via uditiva. Tuttavia, nel corso degli anni in tre soggetti si è osservato un progressivo decadimento delle performances uditive verosimilmente in relazione al peggioramento del quadro neurologico.



# CAPITOLO 1: IL CONTESTO TEORICO

## LA COCLEA ED IL NERVO Uditivo

Il neuroepitelio sensoriale della coclea è composto da cellule ciliate localizzate all'interno organo del Corti. Le cellule in questione svolgono un ruolo essenziale nella funzione cocleare e sono divise in cellule ciliate interne (*Inner Hair Cells*, IHC) e cellule ciliate esterne (*Outer Hair Cells*, OHC). Le IHC sono circa 3500 disposte su una fila mentre le OHC sono tra le 10000 e le 15000 disposte su 3 file (figura 1).

Questa duplicità funzionale permette alla coclea una raffinata esecuzione di analisi dei segnali ma solo le IHC costituiscono il recettore cocleare capace di inviare impulsi nervosi diretti al cervello attraverso il nervo cocleare. Le OHC posseggono una proprietà meccanico-contrattile della propria morfologia cellulare e costituiscono la base strutturale dell'amplificatore non lineare.

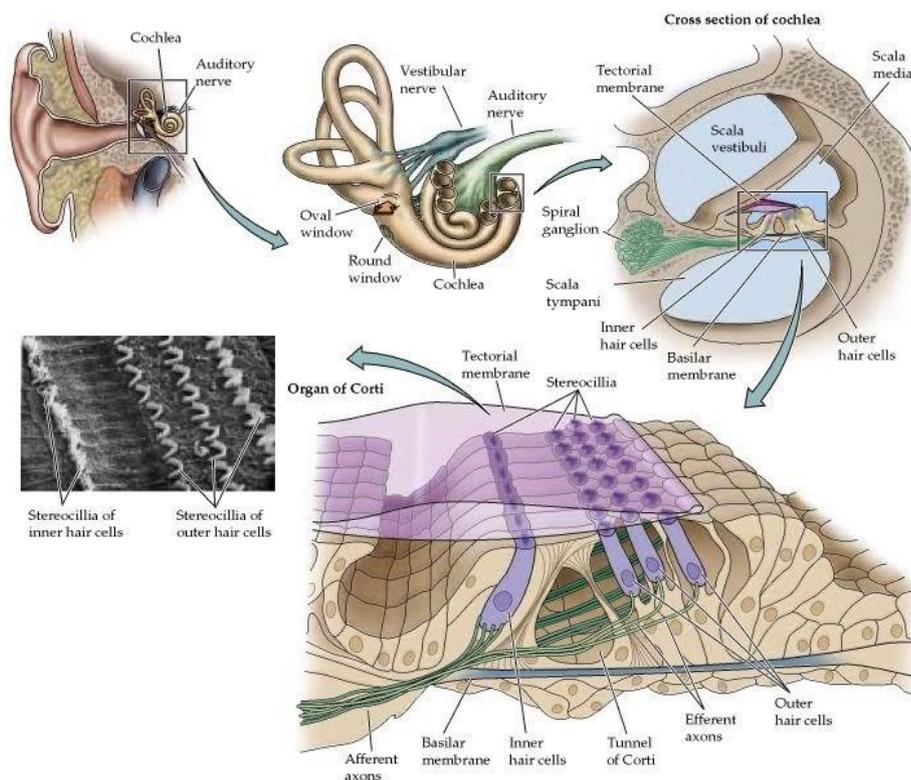


Figura 1.1 Sezione trasversale della coclea ed organo del Corti  
Tratta da Purves, D. (2001), *Neuroscience*. Sinauer Associates Incorporated.

Le cellule ciliate sono interconnesse le une alle altre attraverso filamenti, chiamati *tip-link*, che controllano l'apertura dei canali del potassio localizzati all'apice delle ciglia. All'apertura dei canali segue l'ingresso di ioni potassio all'interno della cellula mediante un

gradiente puramente elettrico con successiva generazione di un potenziale di recettore. A livello delle IHC il potenziale di recettore determina l'apertura dei canali del calcio con conseguente ingresso di quest'ultimo all'interno della cellula. Questo rappresenta il segnale trigger per il rilascio del glutammato nella sinapsi a nastro (*ribbon synapses*). La connessione tra cellule ciliate interne e fibre nervose è infatti altamente specializzata consentendo la liberazione di grandi quantità di neurotrasmettitore in intervalli di tempo estremamente brevi per la presenza di un meccanismo di tipo cooperativo, che rende possibile il rilascio coordinato ed in rapida sequenza delle vescicole (figure 2 e 3). Le sinapsi a nastro si ritrovano anche a livello retinico, costituendo quindi una sorta di parallelismo con la coclea. In particolare, in entrambi i tipi di recettori la connessione con la fibra nervosa comprende una parte distale amielinica che si riveste successivamente di mielina. Questo tratto, secondo i dati della letteratura (Santarelli et al., 2015) rappresenta il sito iniziale di lesione nei pazienti affetti da DOA. L'ipotesi è che l'assenza di guaina mielinica richieda un elevato consumo energetico e pertanto spiega la marcata concentrazione di mitocondri in questo tratto di nervo. L'alterata funzione della proteina *OPA1* risulta in una alterata attività mitocondriale che si manifesta in primis nelle aree con il maggior dispendio energetico.

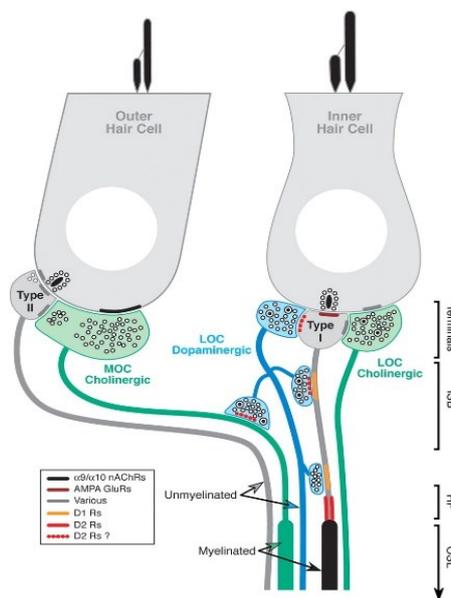


Figura 1.2. Struttura e innervazione delle cellule ciliate esterne ed interne  
 Tratto da Maison et al. (2010), *Muscarinic Signaling in the Cochlea: Presynaptic and Postsynaptic Effects on Efferent Feedback and Afferent Excitability*

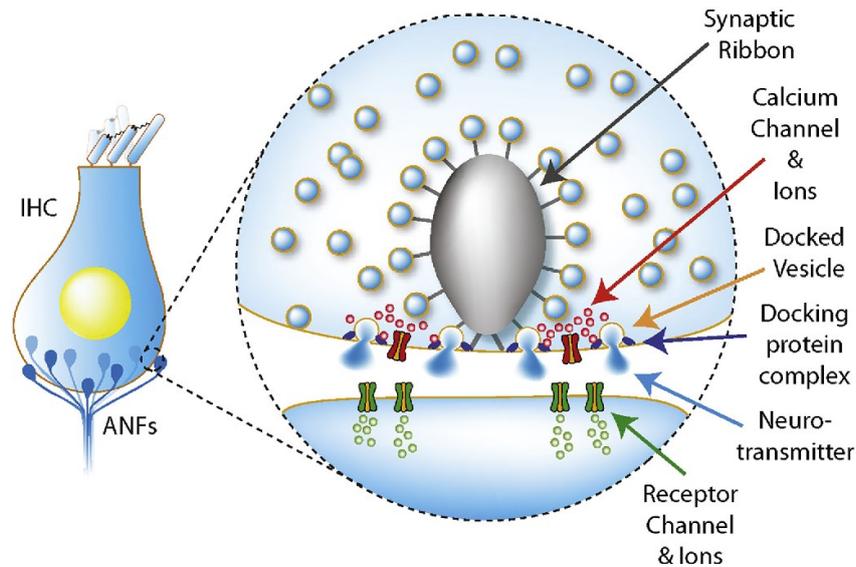


Figura 1.3. Illustrazione di una cellula ciliata interna e della propria sinapsi a nastro  
 Tratta da Bruce et al. (2017), *A phenomenological model of the synapse between the inner hair cell and auditory nerve: Implications of limited neurotransmitter release sites*

Il 95% circa dei neuroni del ganglio spirale fanno sinapsi con le IHC; infatti, ogni cellula ciliata interna è connessa tra le 10 e le 20 fibre nervose afferenti (schema d'innervazione convergente); il restante dei neuroni sono connessi non ad una singola OHC ma a molteplici secondo uno schema d'innervazione definito divergente.

Di seguito in figura 4 notiamo come le connessioni nervose si interfacciano con le cellule ciliate.

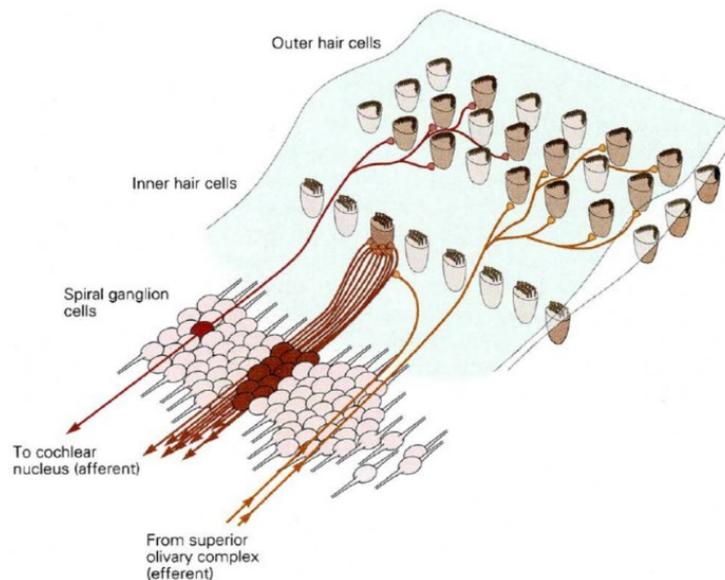


Figura 1.4. Connessioni afferenti ed efferenti delle cellule ciliate della coclea  
 Tratto da Kandel et al. (2000), *Principles of Neural Science, Fourth Edition*

La porzione mielinica delle fibre nervose viene coinvolta in DOA solo nelle fasi avanzata di malattia, dimostrato da alcuni modelli sperimentali (Kjer et al., 1983; Santarelli et al., 2015).

La fedeltà di riproduzione del segnale acustico dipende dalla elevata velocità di attivazione dei recettori cocleari, dalla rapidità della trasmissione sinaptica e da un'adeguata velocità di conduzione da parte delle fibre del nervo uditivo.

La stimolazione delle fibre uditive da parte dei segnali acustici determina un preciso schema di attivazione neurale con pattern specifici che si modificano rapidamente nel tempo riproducendo nel modo più accurato possibile le variazioni temporali del segnale acustico istante per istante.

Si parla di tonotopicità cocleare poiché a punti specifici della partizione cocleare corrisponde una determinata frequenza (figura 5), tale informazione viene mantenuta lungo tutto il percorso uditivo, dalle aree più caudali fino alle aree corticali.

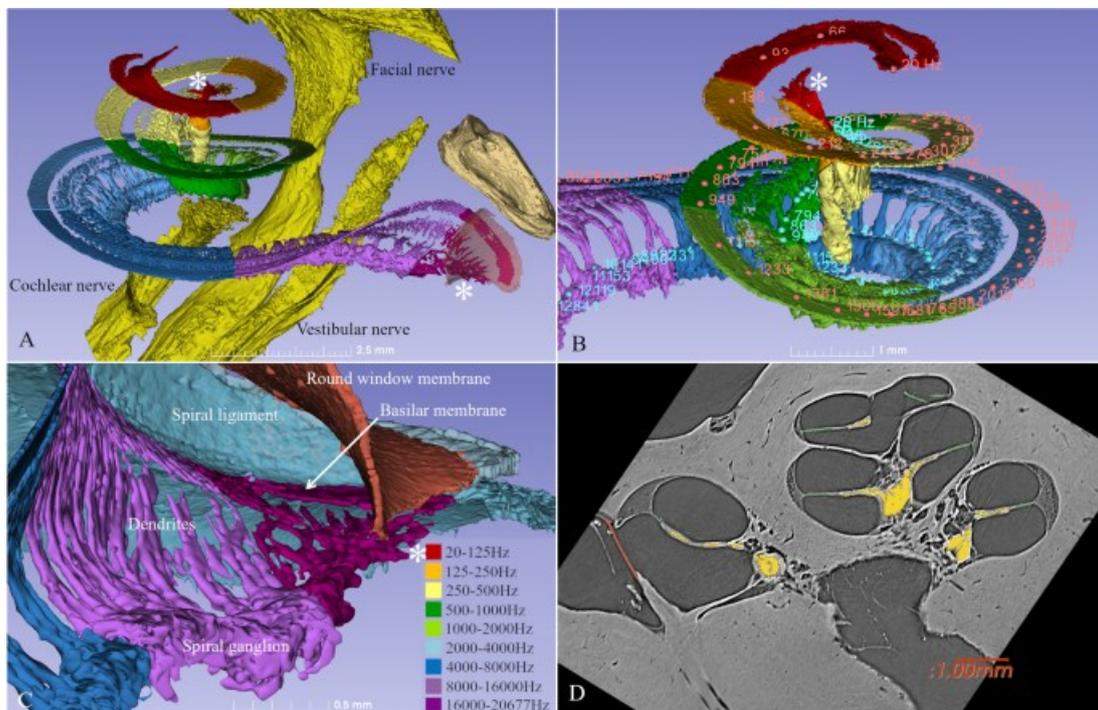


Figura 1.5. Rappresentazione grafica 3D della tonotopicità cocleare mediante tomografia al sincrotrone  
 Tratta da Li et al. (2021), Three-dimensional tonotopic mapping of the human cochlea based on synchrotron radiation phase-contrast imaging.

## LA NEUROPATIA UDIVA

La neuropatia uditiva (*Auditory Neuropathy*, AN) è una patologia caratterizzata da un'alterazione della codifica temporale dei segnali acustici nelle fibre del nervo uditivo con conseguente compromissione della percezione verbale (Starr et al., 1996,2008; Zeng et al., 2005). Nella sua forma classica tale alterazione è dovuta a una lesione delle fibre uditive con demielinizzazione e perdita assonale. Il danno neurale causa un rallentamento nella velocità di conduzione dei potenziali d'azione con conseguente compromissione della percezione

verbale anche in presenza di una perdita uditiva lieve o moderata. L'alterata sincronizzazione della scarica neurale si traduce inoltre in significative alterazioni o assenza delle risposte uditive del tronco encefalico (*Auditory Brainstem Response*, ABR). Al contrario, viene mantenuta l'integrità del compartimento delle OHCs. Pertanto, in questa categoria di pazienti sono registrabili e risultano di ampiezza normale le otoemissioni acustiche (*OtoAcoustic Emissions*, OAEs) e il microfonico cocleare registrato mediante elettrococleografia transtimpanica (*Cochlear Microphonic*, CM).

In realtà, un'alterazione della sincronizzazione neurale può derivare non solo da una lesione che coinvolge le fibre del nervo uditivo (neuropatia uditiva "post-sinaptica"), ma potrebbe essere in relazione anche in un danno a carico della sinapsi tra cellula ciliata interna e fibra nervosa con conseguente alterazione del rilascio del neurotrasmettitore. In questo caso il disordine viene indicato come neuropatia uditiva "presinaptica" (figura 6). La neuropatia più nota tra le forme presinaptiche è rappresentata dalla mutazione biallelica nel gene *OTOF*.

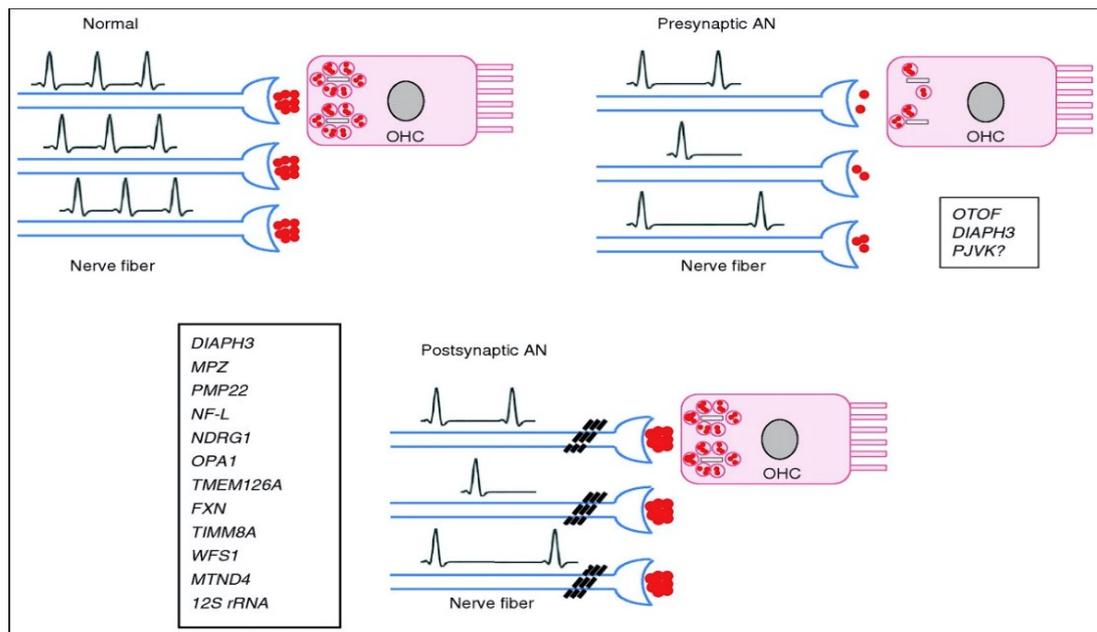


Figura 1.6. Schematizzazione grafica delle sedi di lesione del nervo uditivo  
 Tratto da Santarelli (2010), *Information from cochlear potentials and genetic mutations helps localize the lesion site in auditory neuropathy*

## LA RIABILITAZIONE DEL PAZIENTE CON NEUROPATIA UEDITIVA POST-SINAPTICA

L'unico presidio potenzialmente in grado di ripristinare il sincronismo di attivazione della via uditiva e la percezione verbale in questa categoria di pazienti è rappresentato dall'impianto cocleare.

L'impianto cocleare (*Cochlear Implant*, IC) è un dispositivo medico riabilitativo capace di stimolare elettricamente le cellule gangliari del nervo uditivo "by-passando" la coclea.

L'IC è costituito da un processore esterno e da un'unità interna. In figura 7 A si possono identificare il processore esterno, l'antenna collegata tramite un cavo e adesa all'unità interna per mezzo di magneti. L'unità interna è composta da un ricevitore-stimolatore e da un array di elettrodi (figura 7 B) inseriti attraverso la finestra rotonda nella scala timpanica della coclea.



Figura 1.7 Illustrazione delle componenti esterne (A) ed interne (B) di un impianto  
Adattato da <https://www.sacic.com.au/technology/cochlear-implants>

Il processore esterno è formato da uno o più microfoni, l'unità di processamento digitale (*Digital Signal Processor*, DSP), un amplificatore elettrico, un trasmettitore in modulazione di frequenza (*Frequency Modulation*, FM) e le batterie che garantiscono l'alimentazione

elettrica.

Il DSP è l'unità di elaborazione che si occupa di codificare i segnali acustici captati dai microfoni, estraendo le loro caratteristiche e convertendole in pacchetti d'informazione digitale. Questi dati vengono poi trasmessi alla parte interna attraverso l'antenna, raggiungendo il ricevitore allocato chirurgicamente nell'osso temporale. Inoltre, il DSP memorizza dati definite "mappe" contenenti informazioni specifiche per ogni paziente, le quali possono essere modificate all'occorrenza utilizzando software dedicati.

L'unità interna consiste nel ricevitore a radiofrequenza e ad uno stimolatore racchiusi in un involucro in titanio, racchiusi all'interno di un guscio in ceramica o in silicone anallergico biocompatibile.

Lo stimolatore decodifica i pacchetti d'informazione digitale, provenienti dal DSP, costituendo il segnale carrier per l'array stimolatore.

Sebbene l'impianto rappresenti l'unico dispositivo possibilmente utile ai fini del ripristino della percezione verbale nei pazienti con neuropatia post-sinaptica, il beneficio è in realtà molto variabile per vari ordini di ragioni riconducibili essenzialmente al numero delle fibre residue, alla loro integrità, alla sede e all'estensione di lesione lungo tutto il nervo uditivo. Questi fattori, infatti, condizionano criticamente l'efficacia della stimolazione elettrica e quindi il sincronismo di attivazione.

## **LA NEUROPATIA UDITIVA ASSOCIATA AD ATROFIA OTTICA DOMINANTE (DOMINANT OPTIC ATROPHY, DOA)**

La maggior parte delle forme di atrofia ottica di origine genetica trasmesse con tratto autosomico dominante sono riconducibili a mutazioni nel gene *OPA1*. Si tratta di un gene a localizzazione nucleare coinvolto in diverse funzioni mitocondriali, tra le quali nella conservazione della struttura delle creste, nel mantenimento del potenziale di membrana e nella fosforilazione ossidativa.

La patologia denominata Atrofia Ottica Dominante (*Dominant Optic Atrophy*, DOA) è tra le neuropatie ottiche a trasmissione autosomica dominante più comuni ed è caratterizzata da una progressiva perdita visiva bilaterale che ha esordio durante i primi anni di vita (Kjer, 1959). Il segno distintivo della DOA è la degenerazione delle cellule gangliari retiniche tra le quali le più danneggiate risultano essere le fibre del fascio papillo-maculare (Carelli et al.,

2004). Circa il 60-70% dei casi di DOA sono associati a mutazioni patogene nel gene nucleare (*OPA1*) che codifica per la proteina *OPA1*. (Alexander et al., 2000;)

Queste mutazioni sono responsabili della forma di DOA “non sindromica” caratterizzata da un grado variabile di compromissione dell’acuità visiva (Ferre’ et al., 2009). Alcuni pazienti, tuttavia, presentano una forma sindromica di DOA associata ad ipoacusia neurosensoriale, atassia, neuropatia sensitivo-motoria, oftalmoplegia esterna progressiva e miopatia mitocondriale (DOA+ fenotipo) (figura 8) (Meire et al., 1985; Amati-Bonneau et al., 2008; Hudson et al., 2008).

La manifestazione extra-oculare più comune nella DOA+ è l’ipoacusia neurosensoriale, riscontrata nel 60% dei pazienti, più frequentemente associata alla mutazione missenso R445H. La perdita uditiva inizia durante l’infanzia o l’adolescenza e segue l’insorgenza di sintomi visivi. (Yu-Wai-Man et al., 2010; Leruez et al., 2013; Yu-Wai-Man and Chinnery, 2013). Diversi studi (Amati-Bonneau et al., 2008; Santarelli et al., 2015) hanno dimostrato che in questa categoria di pazienti l’ipoacusia neurosensoriale è in realtà correlata con una neuropatia uditiva.

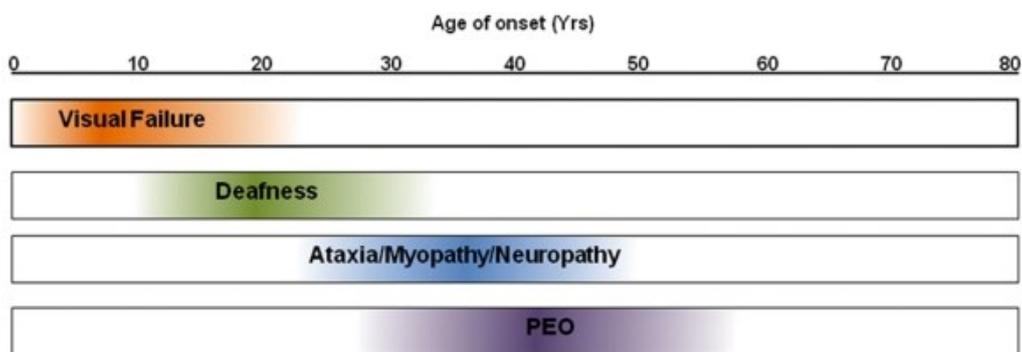


Figura 1.8. Crossover grafico dell’insorgenza dei molteplici sintomi di DOA+  
Tratto da Yu-Wai-Man and Chinnery (2015), *Autosomal dominant optic atrophy*

## CAPITOLO 2: MATERIALI E METODI

### SOGGETTI

In questo studio sono stati inclusi otto pazienti affetti atrofia ottica dominante (DOA). Tutti mostravano il profilo della neuropatia associata a una mutazione missenso localizzata in uno dei due alleli con coinvolgimento del sito GTPasico della proteina.

I dati demografici e clinico-audiologici sono riportati nella tabella I.

Il grado di ipoacusia è stato riportato in accordo alla classificazione realizzata dallo studio secondo Martini et al. (1997) il quale, considerando la *Pure Tone Average* (PTA) per le frequenze di 500, 1000, 2000 e 4000 Hz, definisce il grado lieve (PTA 21-40 dB), moderato (PTA 41-70 dB), severo (PTA 71-95 dB) e profondo (PTA >95 dB).

Tabella 2.1 Dettagli clinici ed audiologici del campione

Subjects	1	2	3	4	5	6	7	8
<b>Clinical</b>								
Gender	<b>F</b>	<b>M</b>	<b>F</b>	<b>M</b>	<b>F</b>	<b>F</b>	<b>F</b>	<b>F</b>
Age tested	11	43	18	46	42	30	47	23
Mutation	OPA1							
Optic atrophy	+	+	+	+	+	+	+	+
Deafness	+	+	+	+	+	+	+	+
Sensorimotor neuropathy	-	+	-	-	+	-	+	+
RMN	Normal	Abnormal	Normal	Normal	Abnormal	Normal	Normal	Normal
<b>Audiology (right/left)</b>								
Hearing	Sev/Mod	Prof/Prof	Mild/Norm	Sev/Mod	Mild/Mild	Prof/Prof	Mod/Mod	Mod/Mild
PTA (dB)	71/58	100/130	28/15	73/68	26/38	116/118	44/44	45/39
HF (dB)	75/43	95/130	18/10	73/68	20/23	125/130	70/43	38/18
LF (dB)	70/77	105/130	38/27	72/68	45/52	100/98	20/40	57/65
<b>Cochlear Implantation</b>								
CI	CI24(RE)							
Ear	<b>Dx</b>	<b>Sn</b>	<b>Dx</b>	<b>Dx</b>	<b>Dx</b>	<b>Dx</b>	<b>Sn</b>	<b>Dx</b>
Aided Threshold (PTA)	43	36	20	31	29	29	28	25

*Norm = normale; Mod = moderato; Sev = severo; Prof = profondo; PTA = pure tone average (soglia media a 0.5, 1, 2, 4 kHz); LF = basse frequenze (soglia media a 0.25, 0.5, 1 kHz); HF = alte frequenze (soglia media a 2, 4 kHz); CI = impianto cocleare; Aided threshold = soglia media a 0.5, 1, 2, 4 kHz; RMN = risonanza magnetica*

I soggetti inclusi nello studio presentavano una età compresa tra 11 e 47 anni (età media di 32,5 anni); due erano maschi e sei erano femmine.

Tutti i pazienti presentavano un'atrofia ottica con gradi variabili di riduzione del visus. Dal punto di vista della soglia uditiva, come si rileva dalla tabella, la maggior parte dei soggetti presentava una ipoacusia di grado lieve-moderato con prevalente coinvolgimento delle frequenze gravi. Solo due pazienti presentavano una ipoacusia di grado profondo al momento della prima valutazione.

I soggetti 2, 5, 7 e 8 manifestavano sintomi di neuropatia sensitivo-motoria con deficit neurologici di varia entità.

Le tecniche di neuroimaging (TAC, RMN) hanno fornito risultati nei limiti di norma in tutti i pazienti, ad eccezione dei soggetti 2 e 5 che hanno mostrato rispettivamente calcificazioni dei gangli della base e dilatazione dei ventricoli cerebrali.

Ogni paziente è stato sottoposto ad intervento chirurgico di impianto cocleare monolaterale: sei pazienti hanno ricevuto come unità interna il modello Cochlear CI24(RE); i pazienti 2 e 6, inizialmente impiantati con un modello diverso, hanno dovuto subire un espianto a causa di complicanze; in fase di reimpianto ad entrambi è stata assegnata una parte interna dello stesso modello sopracitato.

Durante la fase di attivazione dell'impianto cocleare, due soggetti hanno ricevuto il processore esterno modello Cochlear Freedom, quattro hanno ricevuto il modello Cochlear CP810 N5, due il modello Cochlear CP910 N6; ad oggi, sei pazienti noti hanno effettuato l'upgrade del processore esterno:

- I pazienti 1, 3, 4, 5, e 6 utilizzano il modello Cochlear CP1000 N7
- Il paziente 2 utilizza il modello Cochlear CP1100 N8

I restanti due pazienti non sono più seguiti dalla struttura ospedaliera.

**Strategia, modalità e numero di maxima dell'IC:** i modelli Cochlear utilizzano tutti la strategia ACE con modalità di stimolazione MP1+2 e numero di maxima uguale a 8.

## ESAMI AUDIOLOGICI E PROVE DI PERCEZIONE VERBALE

**Audiometria tonale:** la determinazione delle soglie uditive sono state valutate in una cabina isolata acusticamente. I test sono stati eseguiti mediante l'utilizzo di:

- Audiometro modello Interacoustic AC30 collegato ad un amplificatore Pioneer A103 e casse acustiche modello JBL TLX130
- Audiometro modello MADSEN Astera 2 Otometrics con amplificatore integrato e casse acustiche modello INDIANA LINES NOTA250X

I trasduttori utilizzati, per entrambi i sistemi, sono cuffie sovraurali modello TDH-39P. La calibrazione dei trasduttori è stata eseguita secondo le norme ISO 389 (anno 1996 e seguenti) in riferimento a toni puri, modulati e rumore a banda stretta.

La *Pure Tone Average* (PTA) standard è stata calcolata per le frequenze di 500, 1000, 2000 e 4000 Hz ad ogni controllo eseguito e per ciascun paziente.

L'esecuzione dell'esame audiometrico tonale in cuffia è stato effettuato studiando le frequenze da 250 Hz a 8000 Hz. La valutazione delle performance dell'impianto cocleare è stata valutata studiando le frequenze da 250 Hz a 6000 Hz in campo libero. I test audiometrici tonali eseguiti con queste metodiche sono i seguenti:

- Audiometria tonale in cuffia per via aerea
- Audiometria tonale in cuffia per via ossea
- Audiometria tonale in campo libero senza impianto cocleare
- Audiometria tonale in campo libero con impianto cocleare

**Audiometria vocale:** Le curve di guadagno dell'articolazione vocale sono state ottenute utilizzando parole bisillabiche, foneticamente bilanciate selezionate da un elenco di parole italiane per adulti (Cutugno, F., Prosser, S., & Turrini, M., 2000). Per ciascun livello d'intensità di stimolazione sono state presentate dieci parole, ogni livello corrisponde ad un punteggio basato sulla percentuale di parole ripetute correttamente dal paziente.

I test eseguiti con queste metodiche sono i seguenti:

- Audiometria vocale in cuffia
- Audiometria vocale in campo libero con impianto cocleare

**Matrix Sentence Test (MST):** il test di audiometria vocale adattiva che consente la misurazione della soglia di percezione in presenza di rumore di competizione (*Speech Reception Threshold, SRT*). Il rumore (*speech noise*) è stazionario ed impostato ad un'intensità di 65 dB HL, mentre il materiale verbale è composto da un set di 50 parole bisillabiche e trisillabiche. Al paziente sono state presentate un totale di 30 frasi, con l'aggiunta di 5 frasi d'adattamento precedenti al test. Il risultato ottenuto è la SRT espressa in dB, associata alla relativa pendenza (*slope*) espressa in percentuale.

**Valutazione logopedica:** le valutazioni sono state effettuate utilizzando materiale verbale presentato al paziente a voce di conversazione, in un ambiente controllato e prevalentemente silenzioso, avvalendosi di impianto cocleare.

I test eseguiti con questa metodica sono i seguenti:

- Riconoscimento di parole bisillabiche (P.C.V.R.A.R – Protocollo Comune di Valutazione dei Risultati in Audiologia Riabilitativa)
- Riconoscimento di frasi (P.C.V.R.A.R – Protocollo Comune di Valutazione dei Risultati in Audiologia Riabilitativa)

## CAPITOLO 3: RISULTATI

### AUDIOMETRIA TONALE IN CUFFIA

Le figure sottostanti riportano tutti gli esami audiometrici tonali per via aerea effettuati in ciascun paziente a partire dalla prima valutazione all'ultima visita di follow up. Per gli esami audiometrici effettuati dopo l'applicazione dell'impianto è riportata la soglia dell'orecchio non impiantato. I residui uditivi riscontrati dal lato impiantato in alcuni pazienti sono stati ripostati nei grafici con sigla IC in legenda.

In ogni figura è riportato in verde l'esame audiometrico effettuato alla prima valutazione, mentre in bordeaux è indicata la curva audiometrica più recente.

Nel caso del paziente 2 non è stato possibile inserire lo studio della soglia per l'orecchio dal lato impiantato, poiché fin dal primo controllo risulta portatore di impianto cocleare e non sono stati studiati possibili residui uditivi.

Inoltre, è stata calcolata la PTA come media delle soglie alle frequenze 500, 1000, 2000 e 4000 Hz. In ciascun paziente è stato riportato l'andamento delle PTA nel tempo per l'orecchio non impiantato (figura 17).

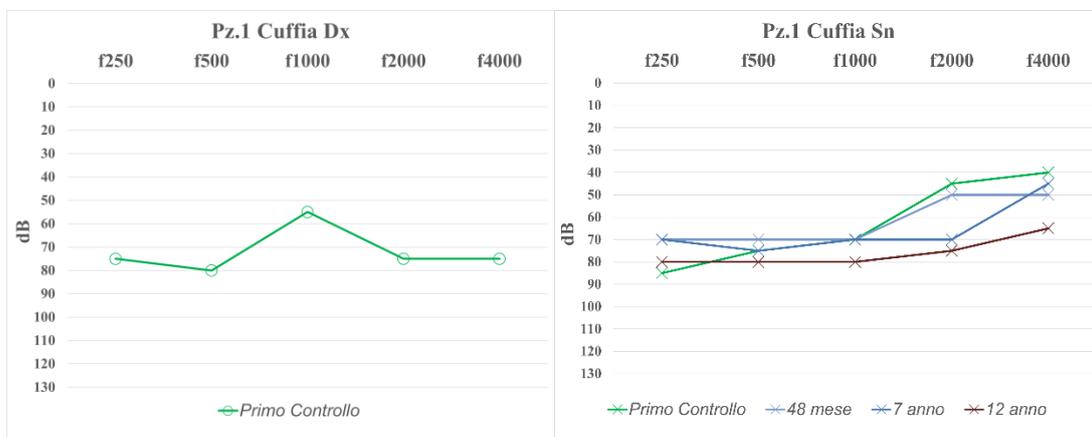


Figura 3.9. Audiometria tonale del paziente 1

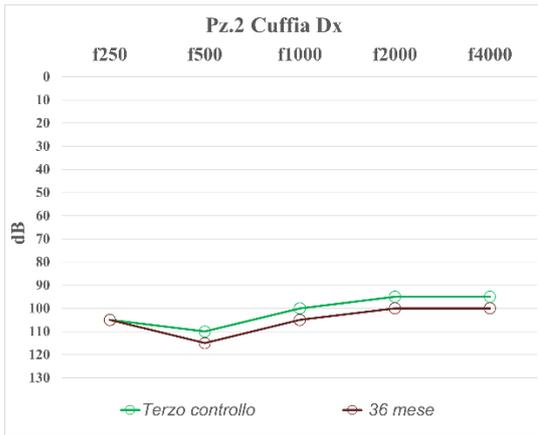


Figura 3.10. Audiometria tonale del paziente 2

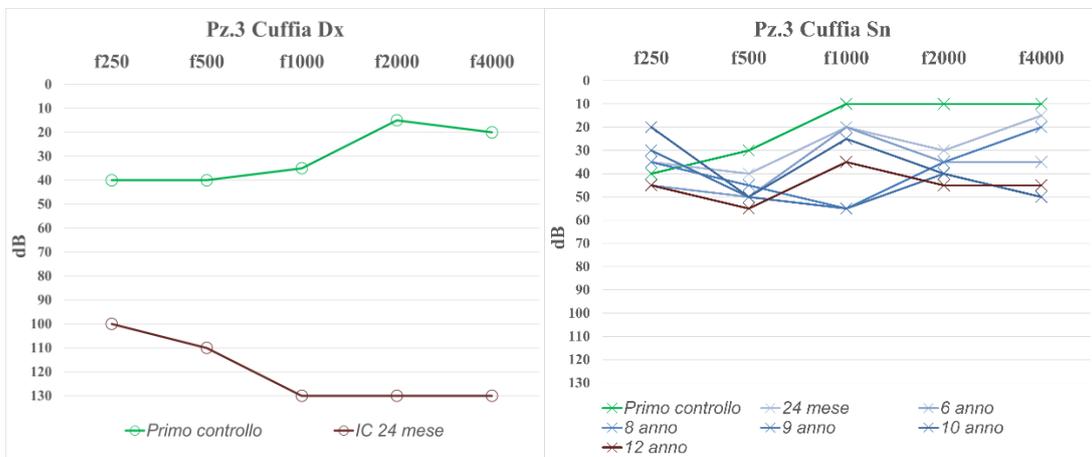


Figura 3.11. Audiometria tonale del paziente 3

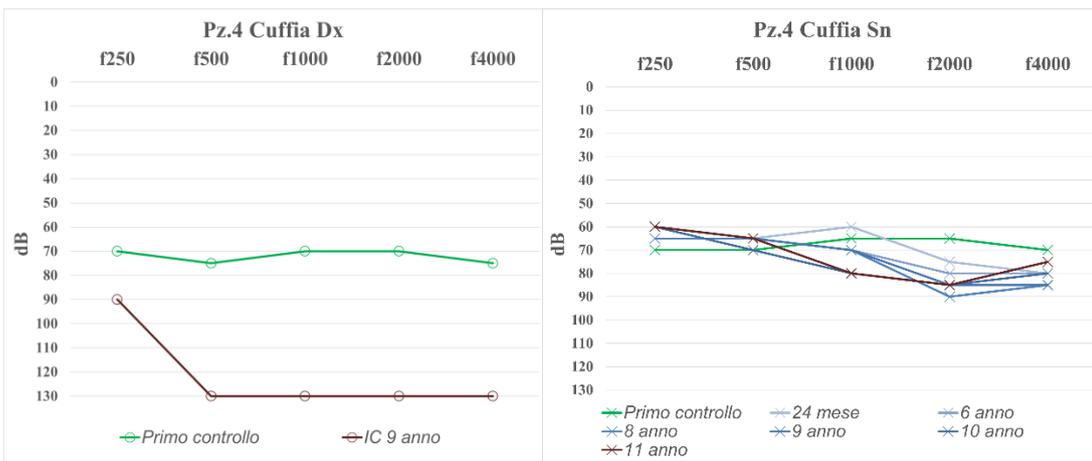


Figura 3.12. Audiometria tonale del paziente 4

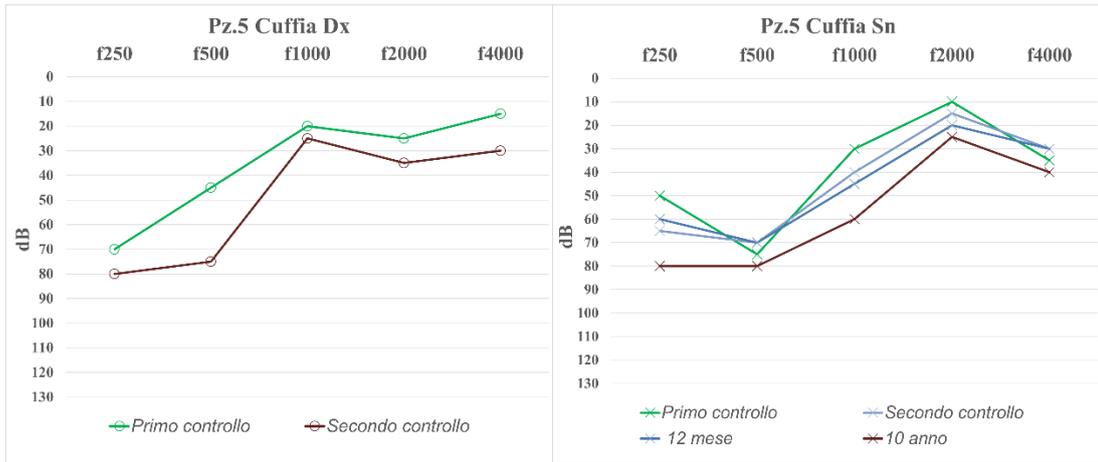


Figura 3.13. Audiometria tonale del paziente 5

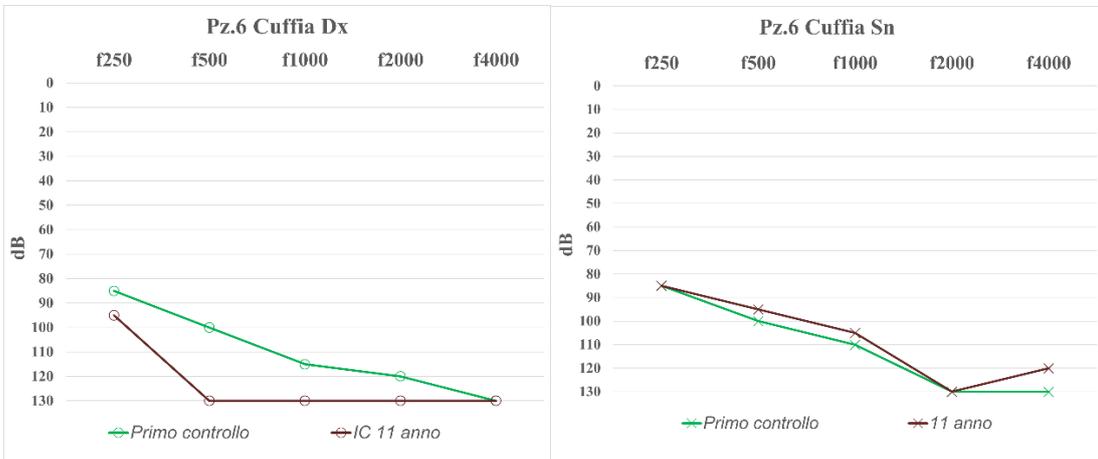


Figura 3.14. Audiometria tonale del paziente 6

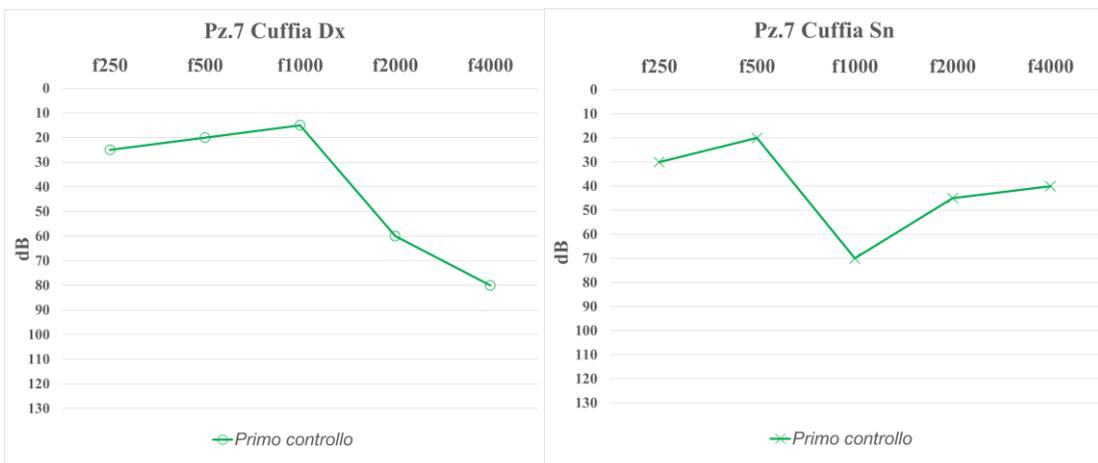


Figura 3.15. Audiometria tonale del paziente 7

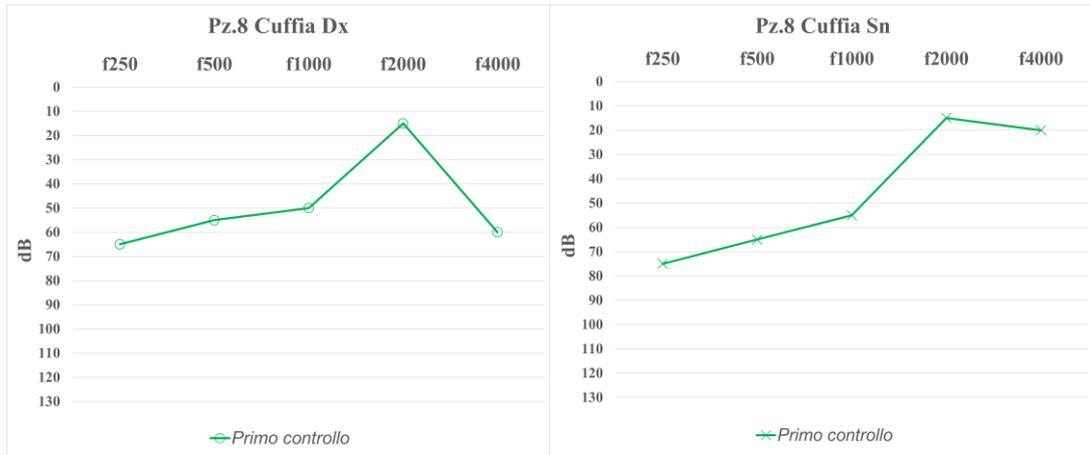


Figura 3.16. Audiometria tonale del paziente 8

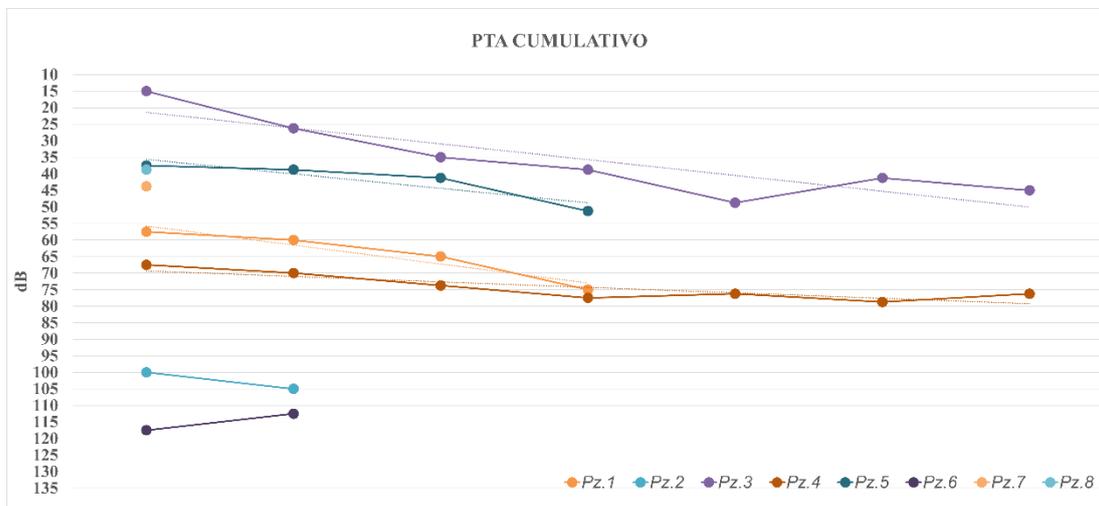


Figura 3.17. Grafico delle PTA dei pazienti considerando l'orecchio controlaterale al lato impiantato

Dall'esame dell'audiometria tonale in cuffia effettuata in tempi successivi si osserva che:

- Al primo controllo le soglie dei soggetti presentano similitudini di simmetria
- L'evoluzione della soglia audiometrica nel tempo suggerisce un peggioramento in tutti i pazienti, confermato dalle linee di tendenza del grafico cumulativo delle PTA
- Il peggioramento delle soglie si attesta tra i 10 dB e i 20 dB escluso il paziente 3 che ha subito un peggioramento di circa 30 dB
- La morfologia della soglia audiometrica presenta un maggior coinvolgimento delle frequenze gravi

## AUDIOMETRIA VOCALE IN CUFFIA

Si riportano le curve di articolazione vocale unicamente per i pazienti nei quali è stato possibile ottenerle. In tutti gli altri l'audiometria vocale non era eseguibile.

In verde si evidenzia il primo esame audiometrico vocale disponibile in cartella clinica, mentre in bordeaux è riportata la curva audiometrica ottenuta all'ultima valutazione di follow up se disponibile.

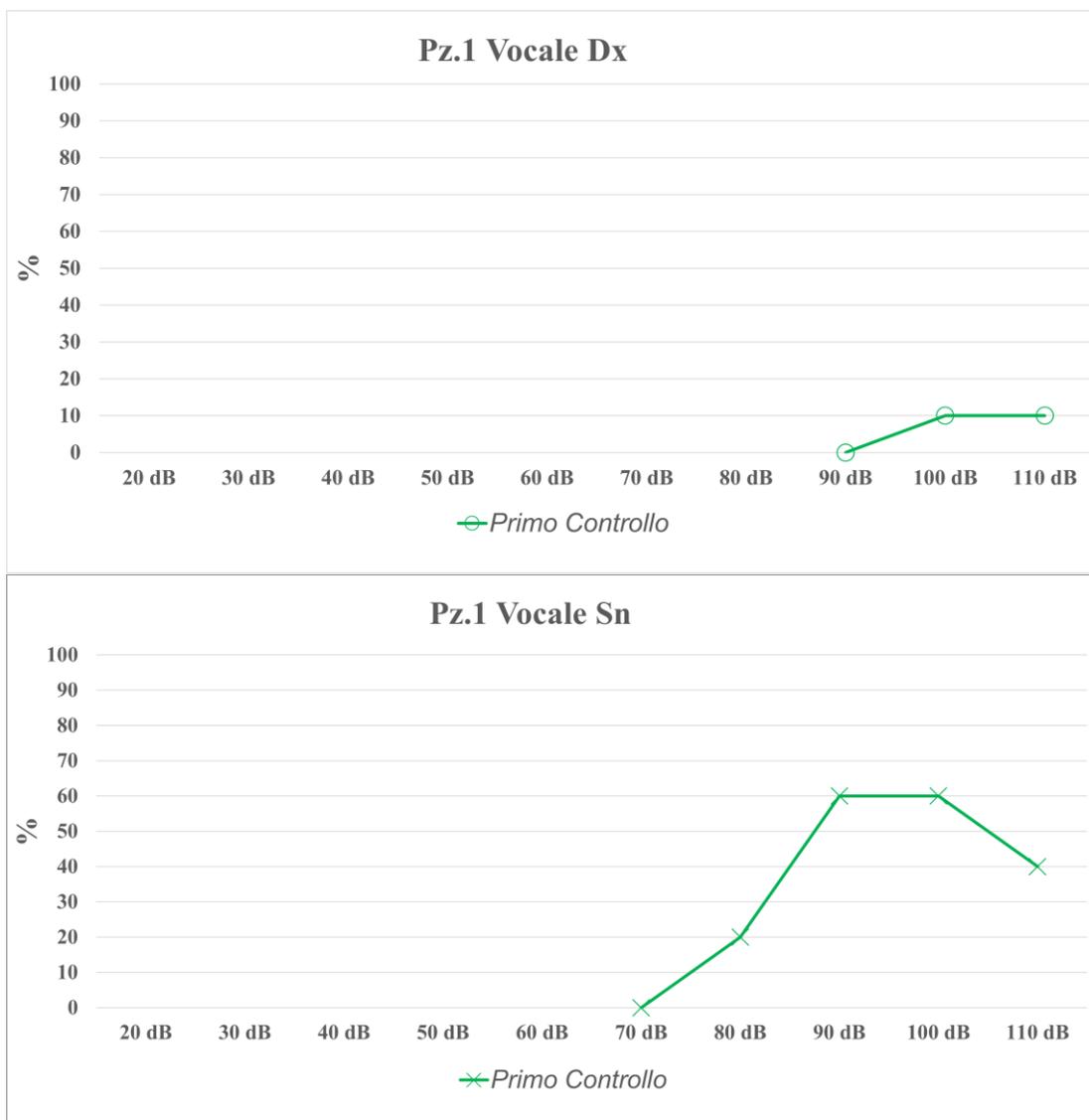


Figura 3.18. Audiometria vocale del paziente 1

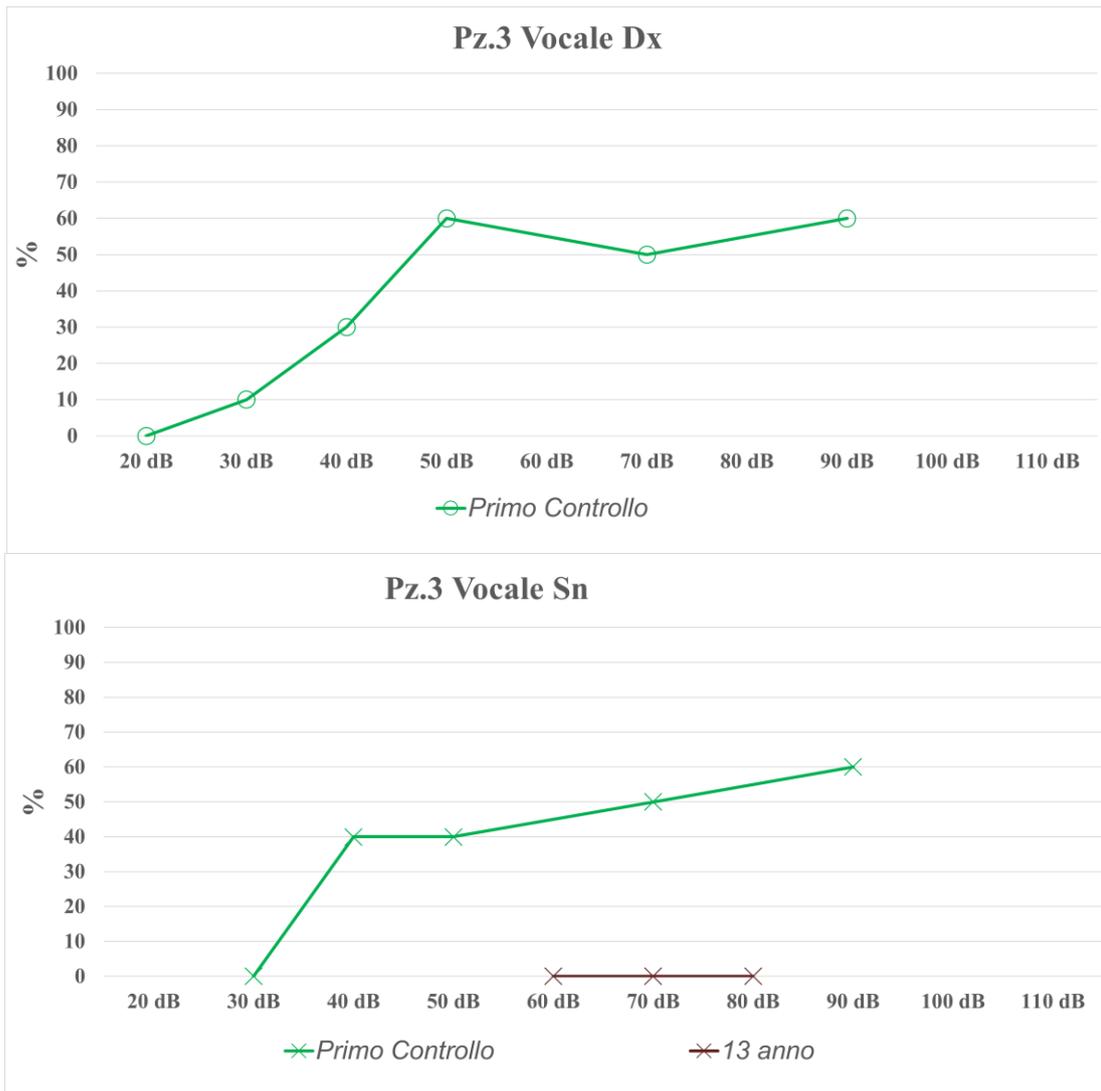


Figura 3.19. Audiometria vocale del paziente 3

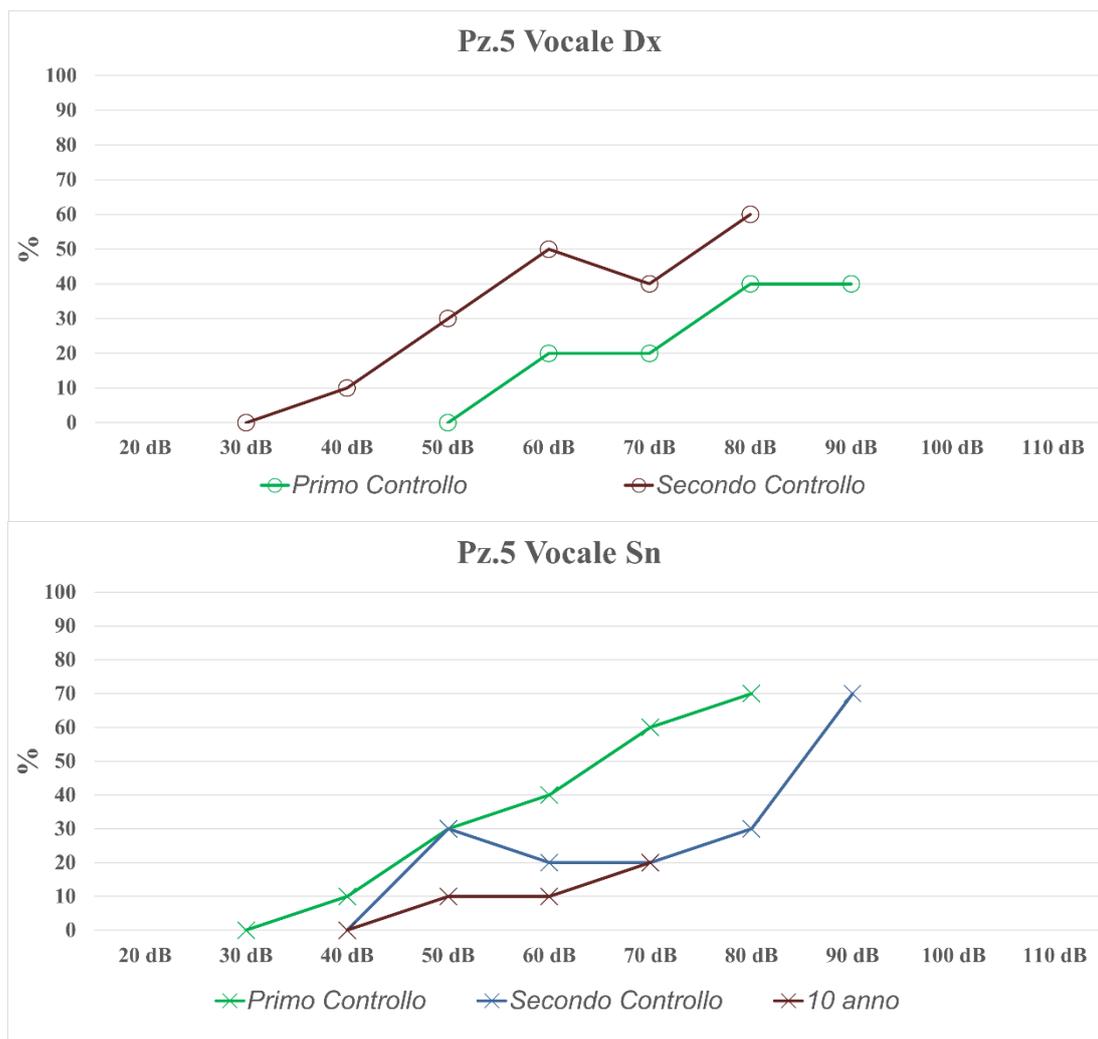


Figura 3.20. Audiometria vocale del paziente 5

Dall'esame dell'audiometria vocale in cuffia effettuata in tempi successivi si rileva che:

- Le curve audiometriche vocali al primo controllo suggeriscono una compromissione delle capacità percettive verbali maggiore di quella attesa sulla base del grado di ipoacusia
- L'intelligibilità verbale tende a peggiorare nel corso dei successivi controlli.

## AUDIOMETRIA TONALE CON L'USO DELL'IMPIANTO COCLEARE

Le figure sottostanti riportano tutti gli esami audiometrici tonali eseguiti in campo libero con scopo di valutare le performances dell'impianto cocleare per le frequenze comprese tra 250 Hz e 4000 Hz.

In verde si evidenzia il primo esame audiometrico tonale con IC disponibile in cartella clinica mentre in bordeaux è riportata la curva audiometrica ottenuta all'ultima valutazione di follow up.

La sigla postM in legenda indica l'esame effettuato dopo la modifica della regolazione dell'impianto cocleare, eseguito nella stessa giornata del controllo.

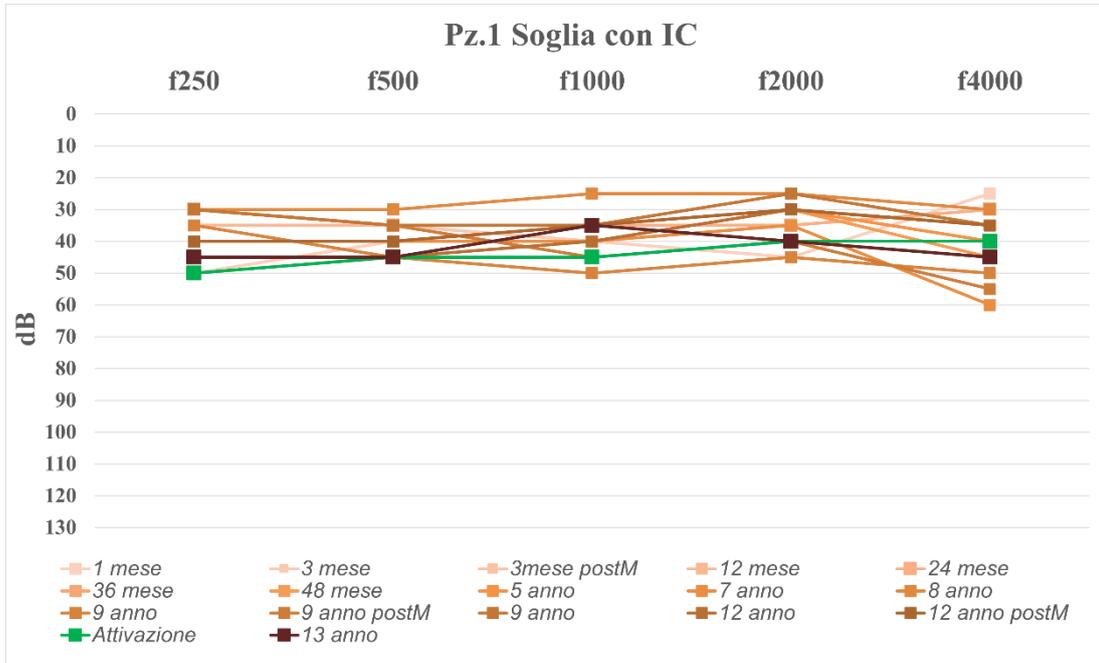


Figura 3.21. Audiometria tonale con IC del paziente 1

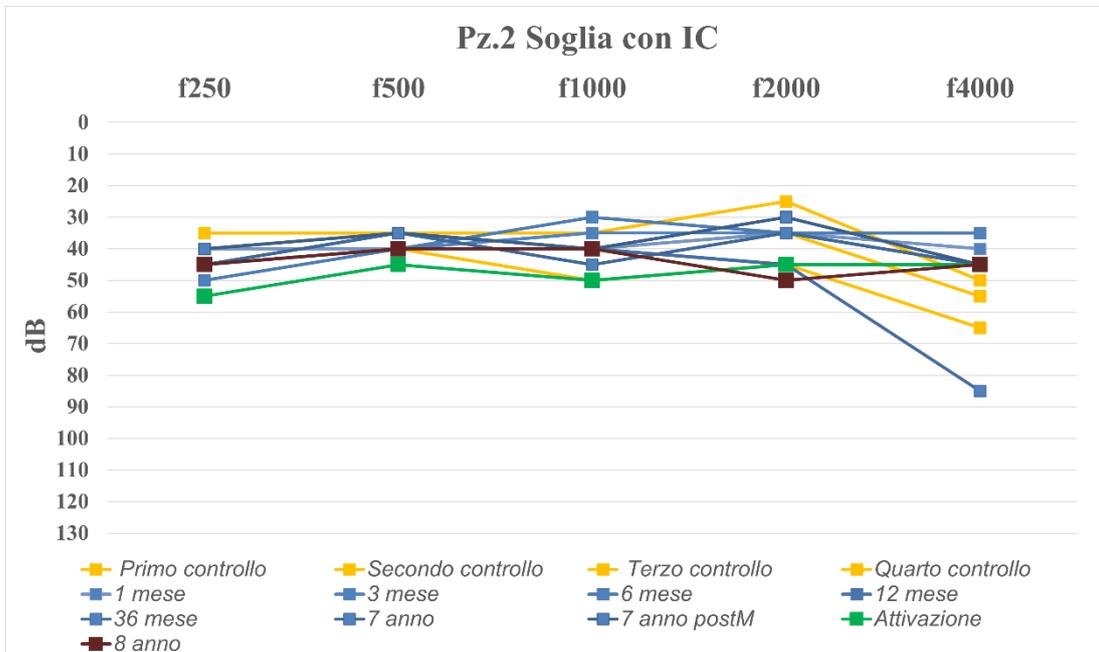


Figura 3.22. Audiometria tonale con IC del paziente 2

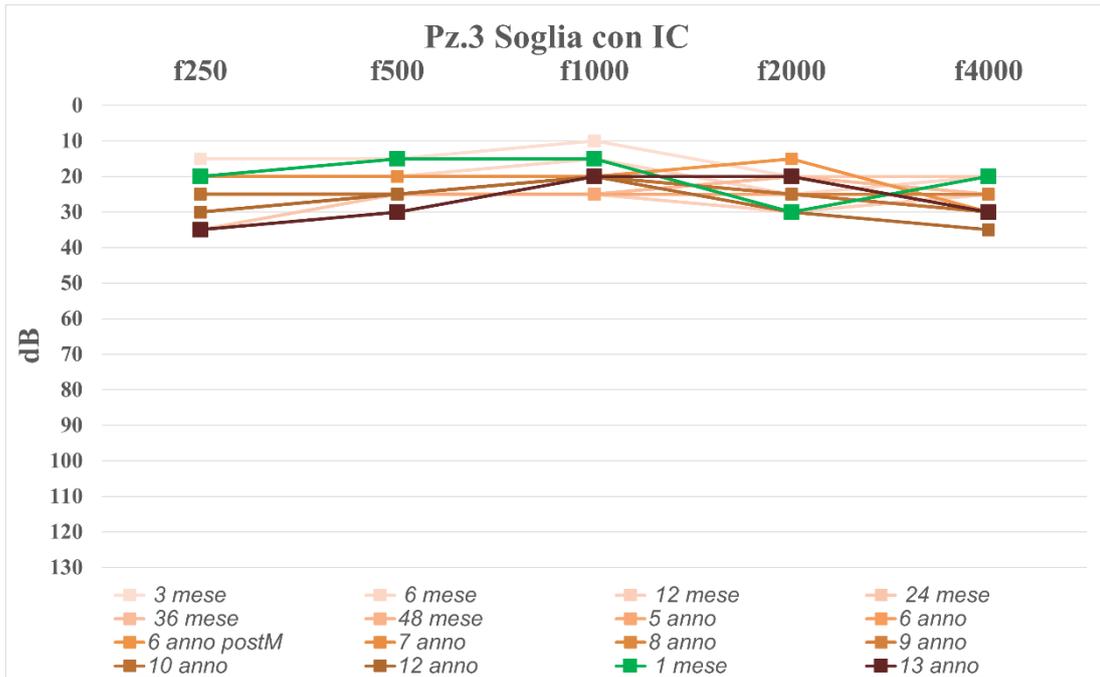


Figura 3.23. Audiometria tonale con IC del paziente 3

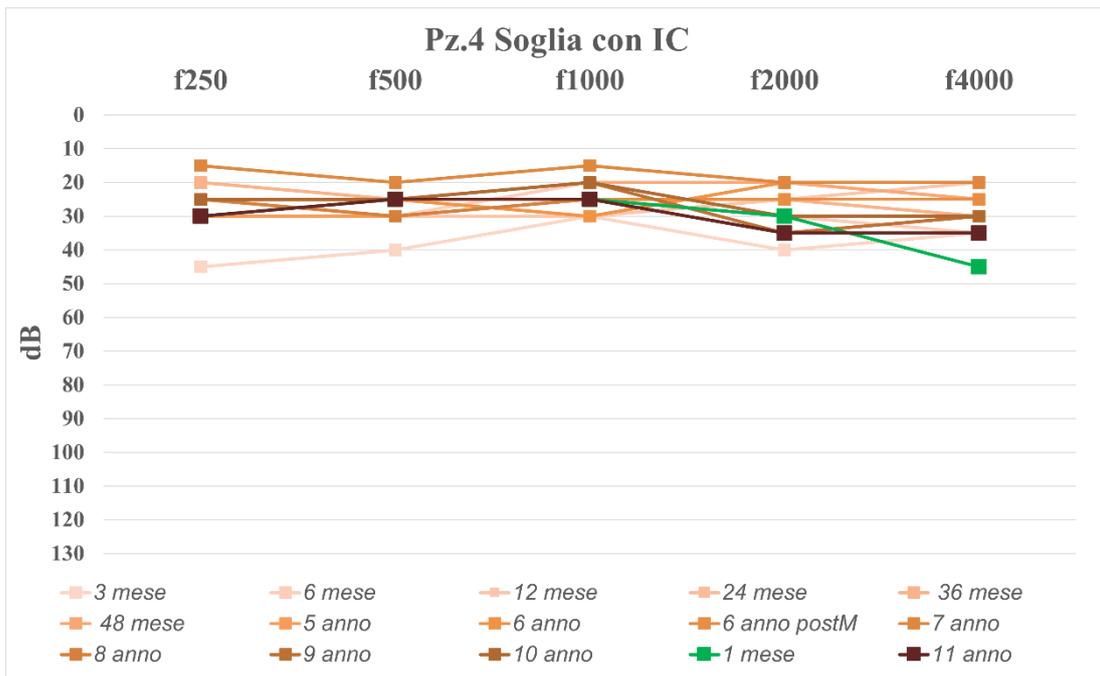


Figura 3.24. Audiometria tonale con IC del paziente 4

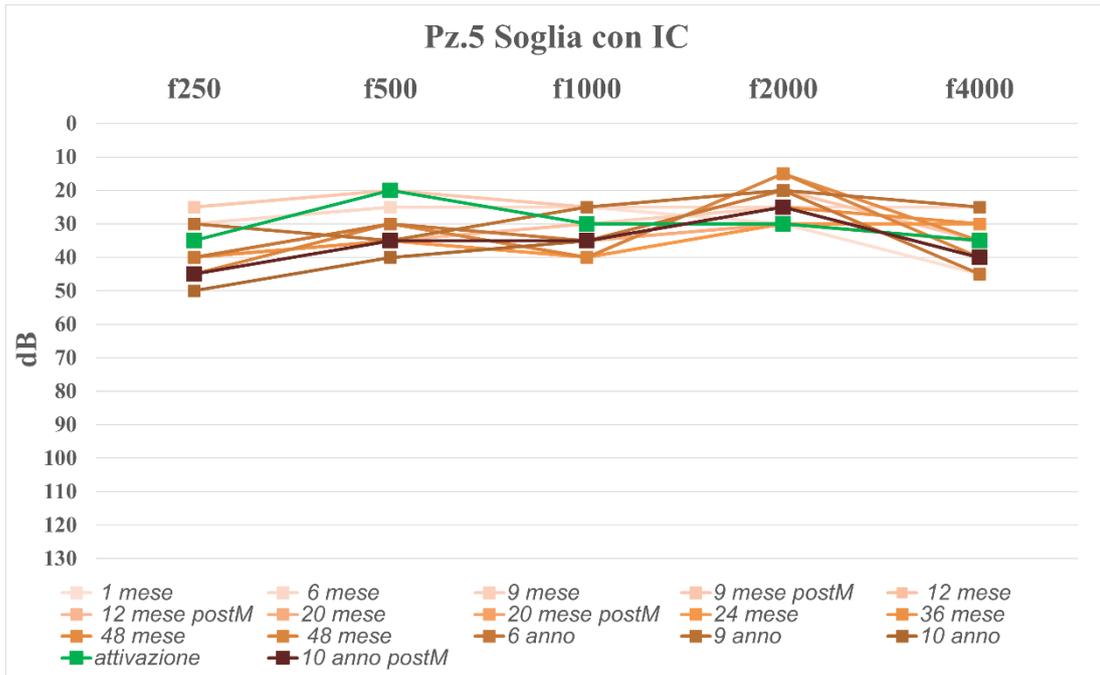


Figura 3.25. Audiometria tonale con IC del paziente 5

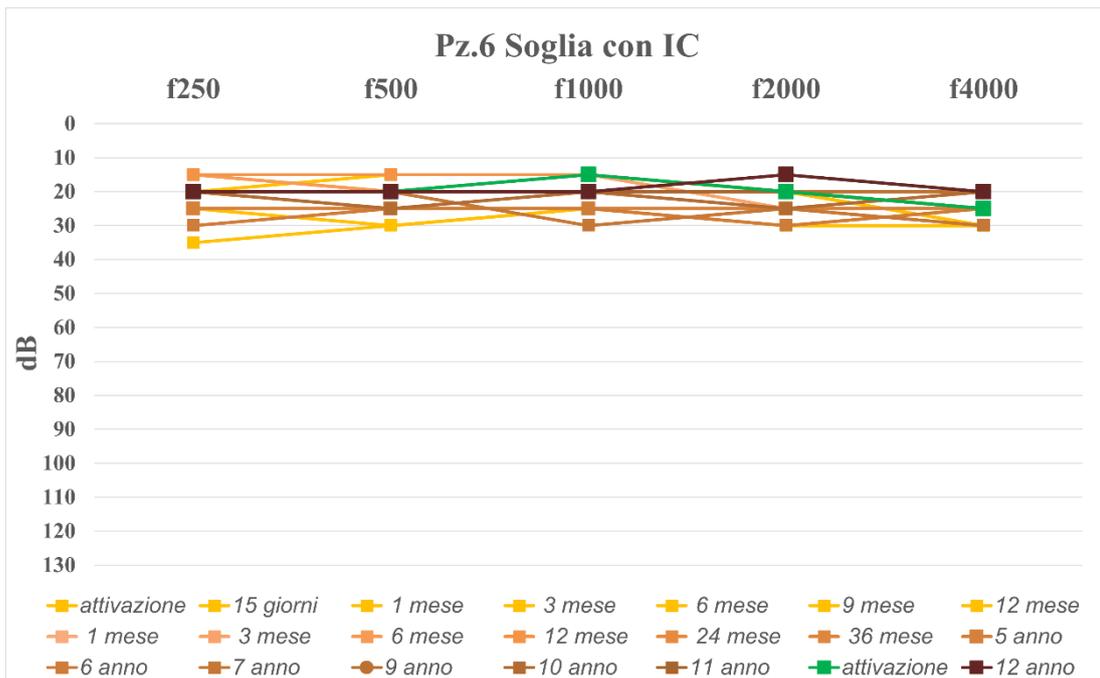


Figura 3.26. Audiometria tonale con IC del paziente 6

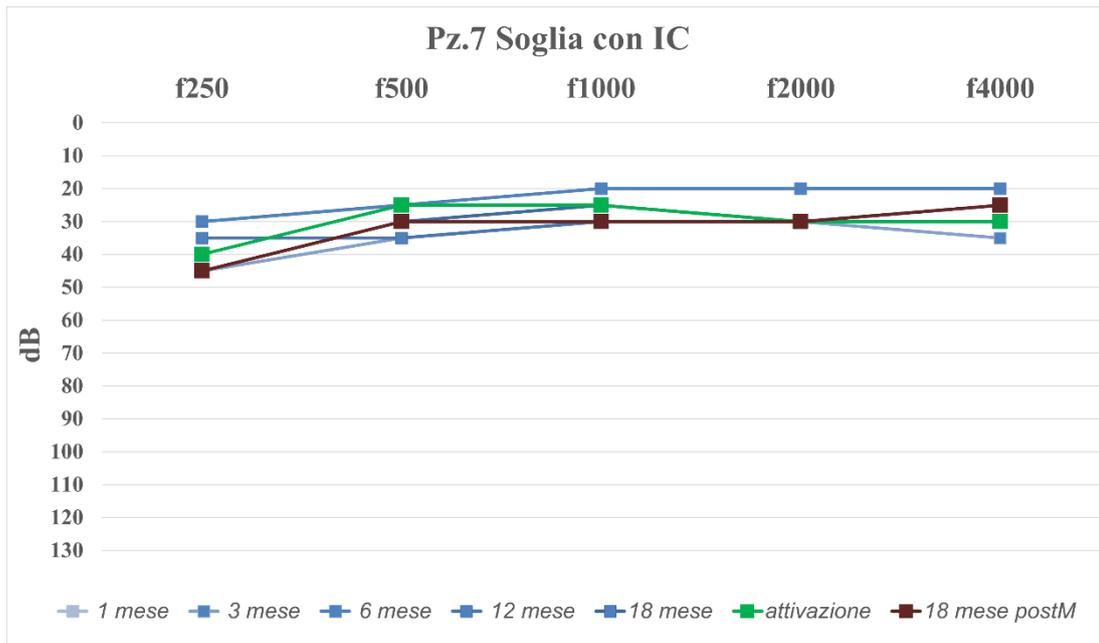


Figura 3.27. Audiometria tonale con IC del paziente 7

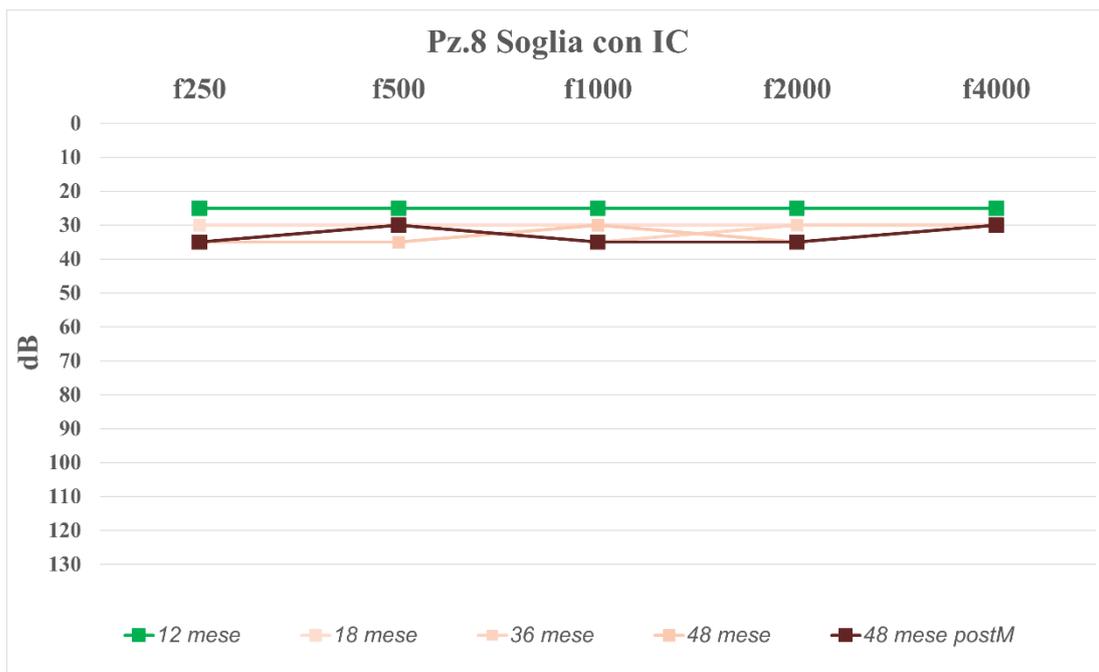


Figura 3.28. Audiometria tonale con IC del paziente 8

Dall'esame dei grafici dalla figura 21 alla figura 28 si rileva la buona conservazione della sensibilità uditiva con l'uso dell'impianto in tutti i pazienti. In tutti i casi, infatti, la soglia audiometrica si attesta tra 20 dB e 40 dB da 250 a 4000 Hz.

## AUDIOMETRIA VOCALE CON L'USO DELL'IMPIANTO COCLEARE

Si riportano le curve di articolazione vocale con l'utilizzo dell'impianto cocleare. La sigla postM in legenda indica l'esame effettuato dopo la modifica della regolazione dell'impianto cocleare, eseguito nella stessa giornata del controllo.

In tutti i grafici è evidenziato in verde il primo esame audiometrico vocale disponibile, mentre l'audiometria vocale ottenuta all'ultima valutazione di follow up è riportata in bordeaux.

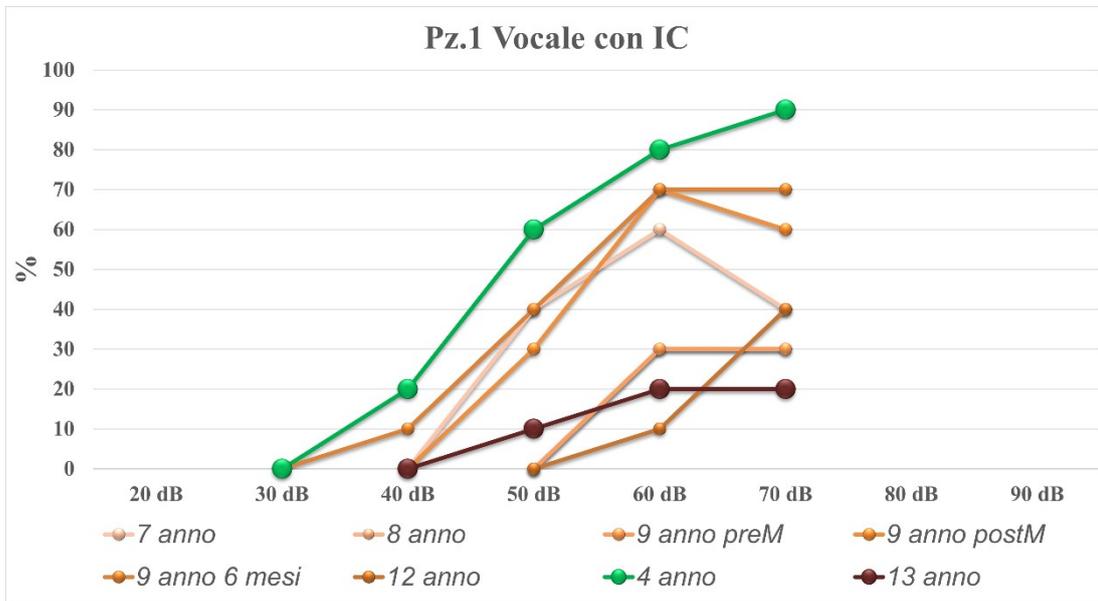


Figura 3.29. Audiometria vocale con IC del paziente 1

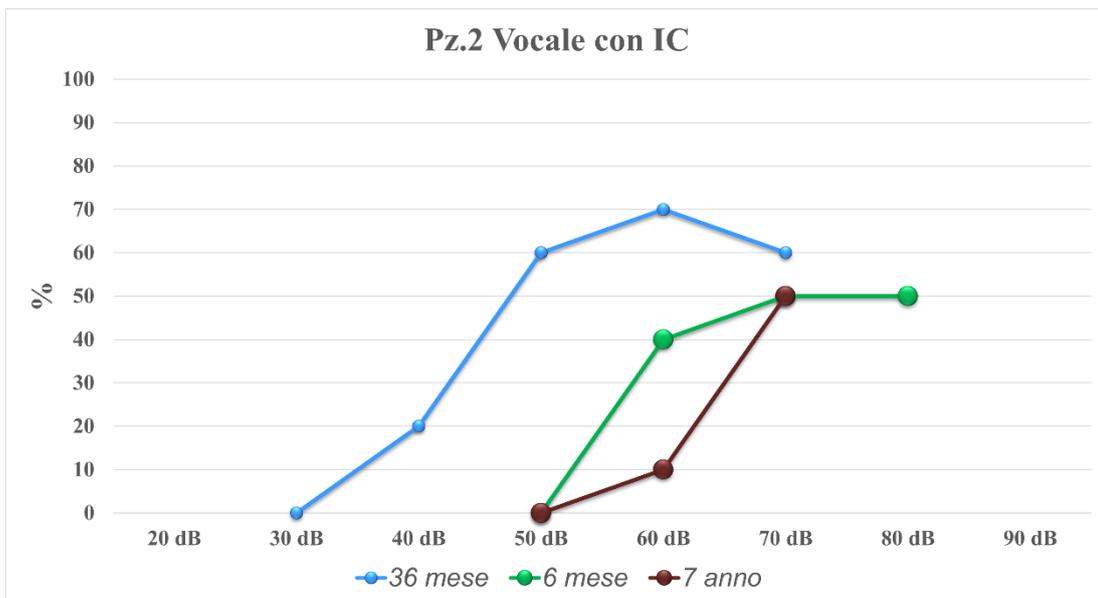


Figura 3.30. Audiometria vocale con IC del paziente 2

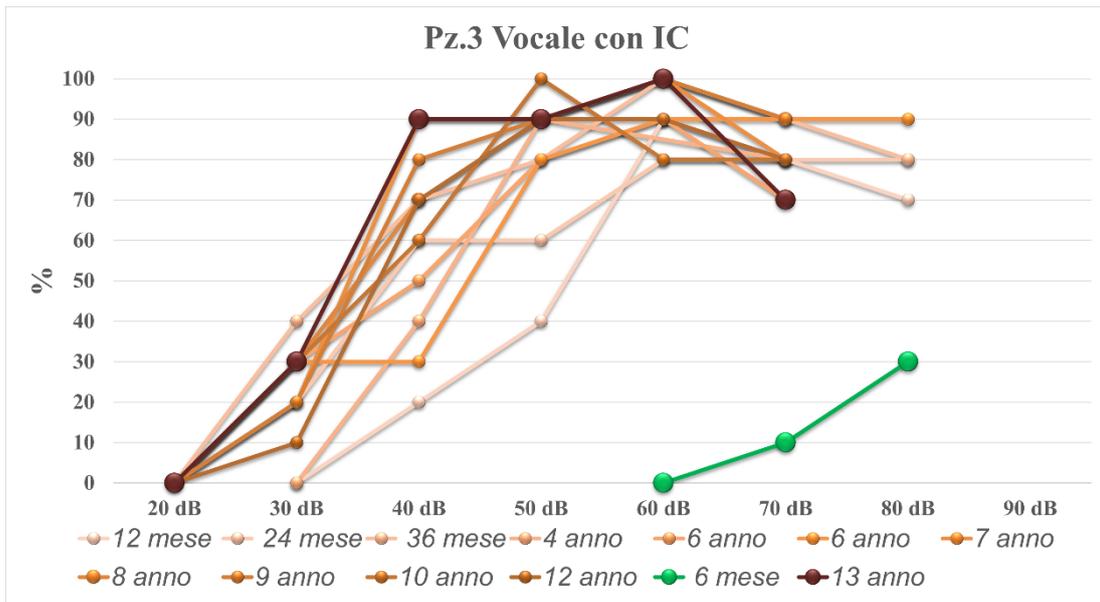


Figura 3.31. Audiometria vocale con IC del paziente 3

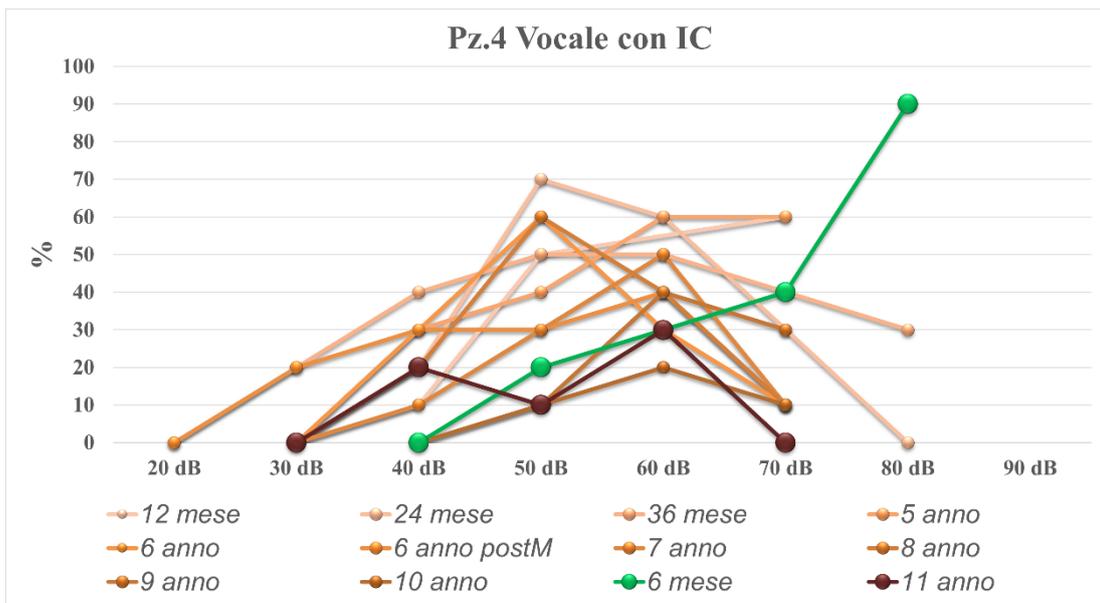


Figura 3.32. Audiometria vocale con IC del paziente 4

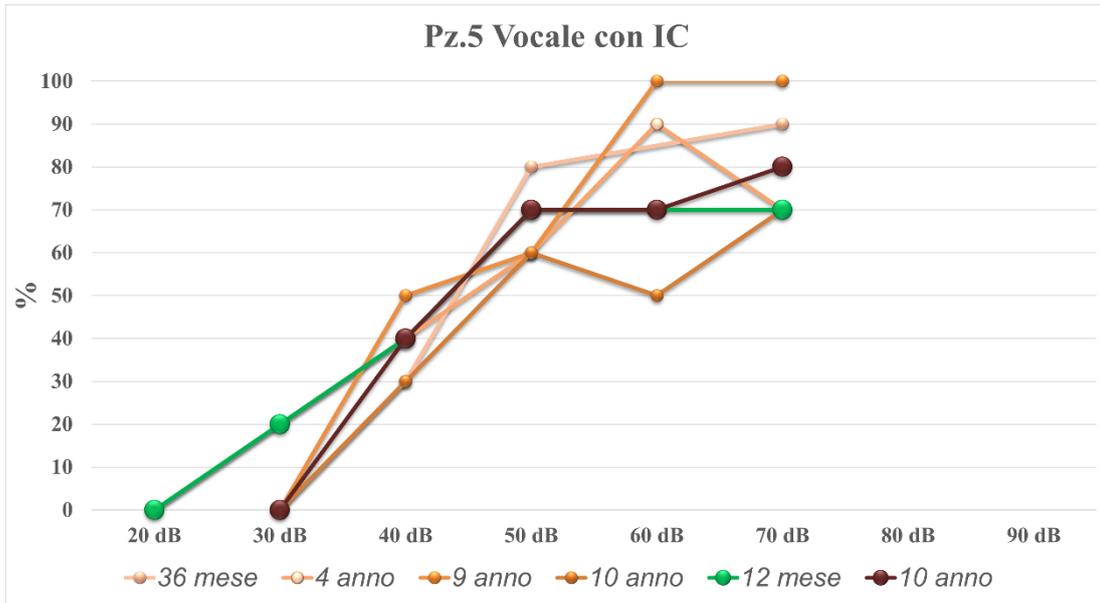


Figura 3.33. Audiometria vocale con IC del paziente 5

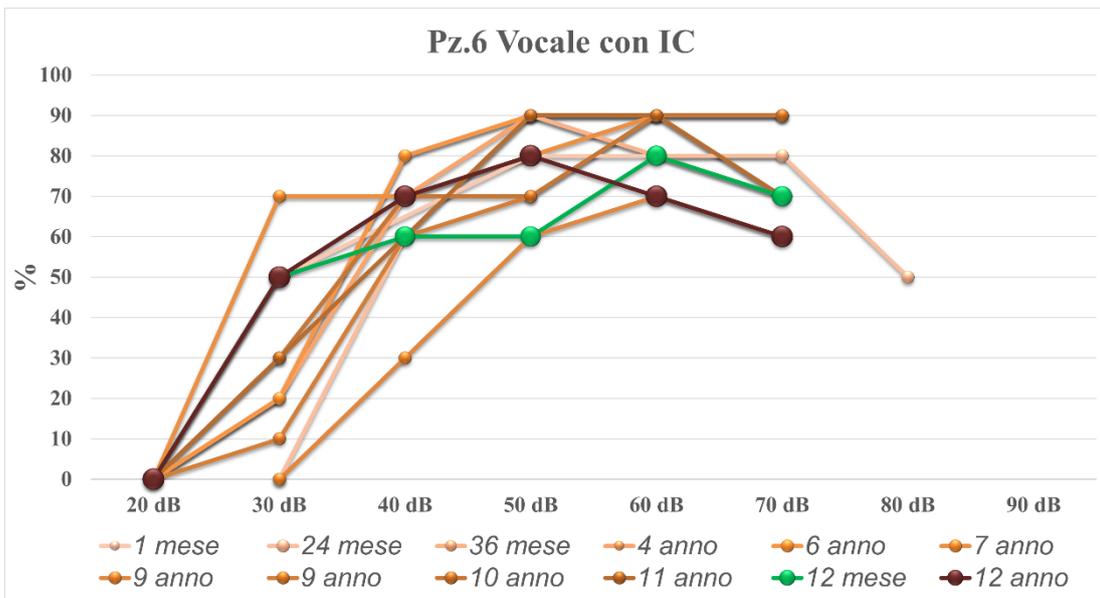


Figura 3.34. Audiometria vocale con IC del paziente 6

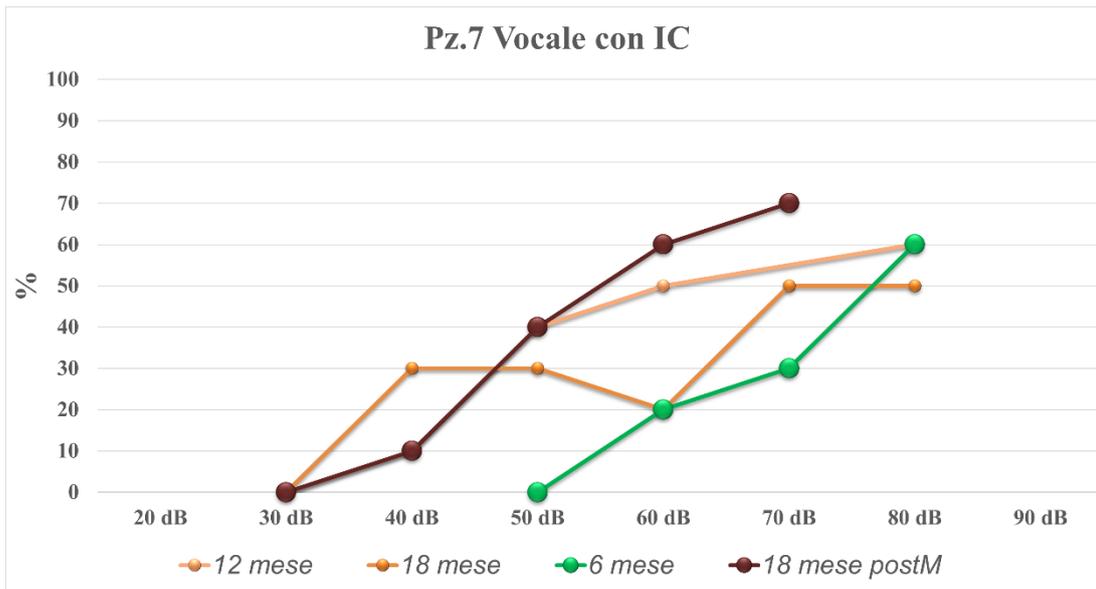


Figura 3.35. Audiometria vocale con IC del paziente 7

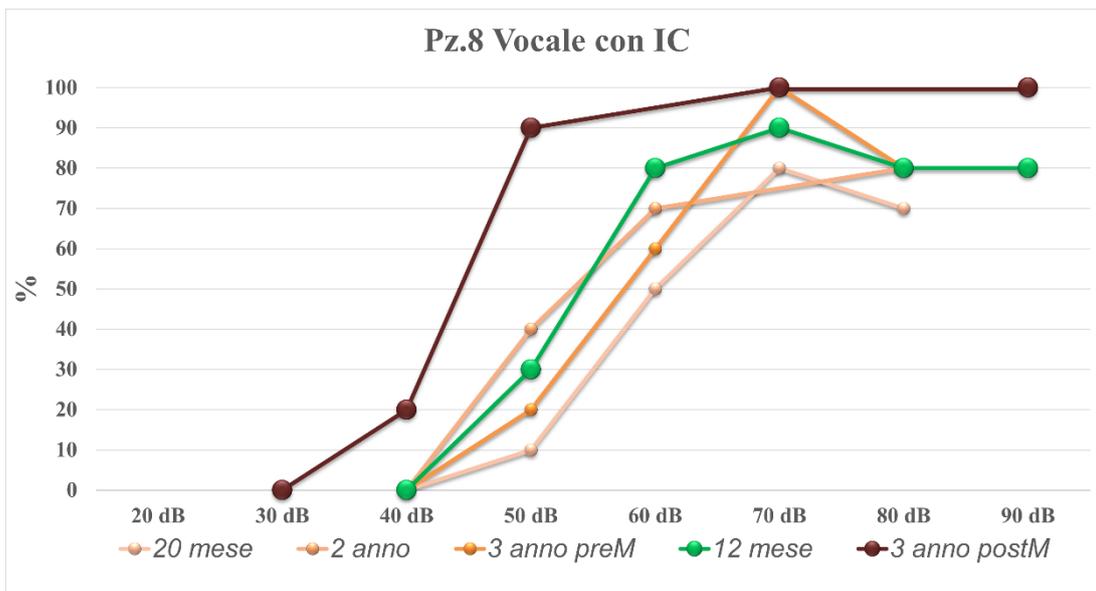


Figura 3.36. Audiometria vocale con IC del paziente 8

Dall'esame dell'audiometria vocale con l'utilizzo dell'impianto effettuata in tempi successivi si rileva che:

- L'uso dell'impianto cocleare determina un marcato miglioramento dell'intelligibilità verbale in tutti i pazienti
- I soggetti che ne beneficiano maggiormente sono coloro che hanno ricevuto l'impianto cocleare nelle fasi iniziali di malattia
- Dopo il miglioramento dei primi anni di utilizzo, nei pazienti 1, 2 e 4 si rileva un peggioramento dell'intelligibilità verbale possibilmente in relazione con il

peggioramento del quadro clinico. In tutti gli altri soggetti le performances acquisite si mantengono nel tempo.

- Alcuni pazienti (soggetti 3, 5 e 8) raggiungono l'intellegibilità verbale massima (100%).

## ABILITÀ PERCETTIVE VERBALI

Le figure sottostanti riportano i punteggi relativi alla valutazione delle abilità di riconoscimento di bisillabi e di frasi prima e dopo applicazione di impianto cocleare. I punteggi ottenuti senza l'uso di IC, prima dell'intervento, sono indicati con il simbolo di colore verde nel grafico e rispettiva sigla PREIC in legenda.

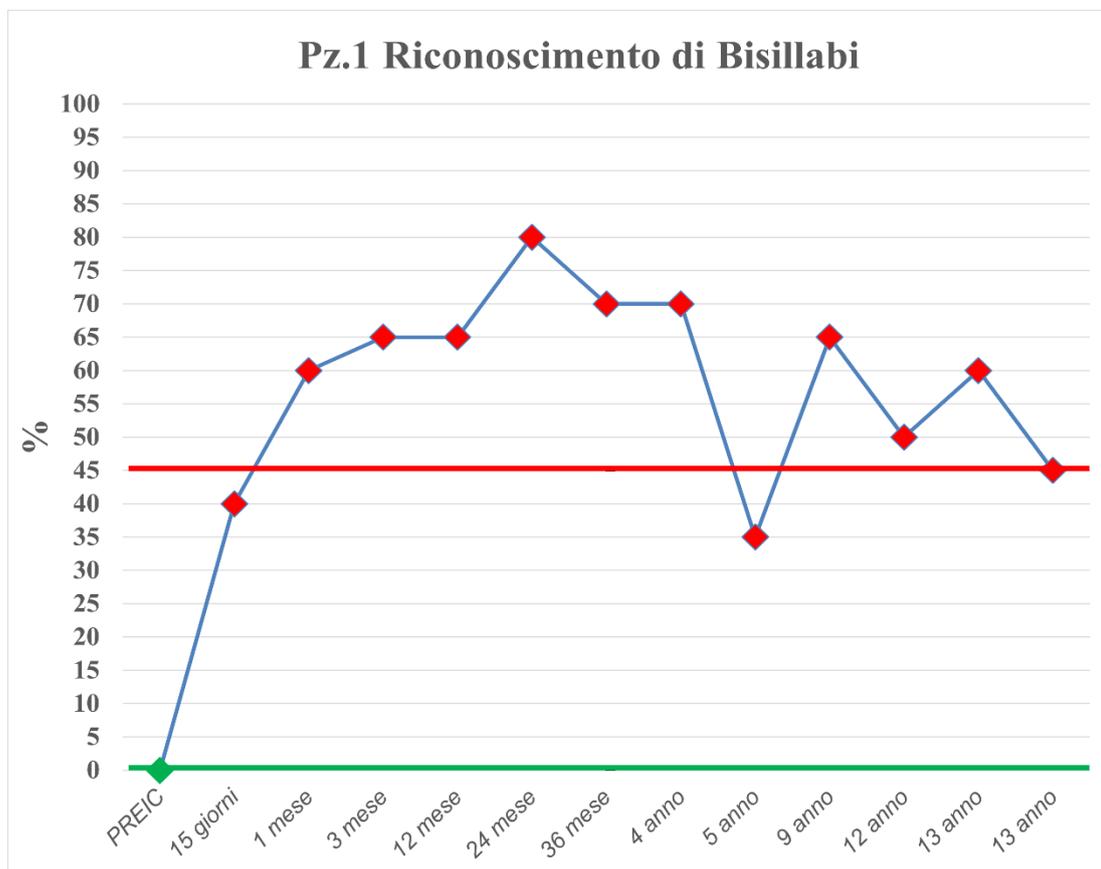


Figura 3.37. Riconoscimento di parole bisillabiche del paziente 1

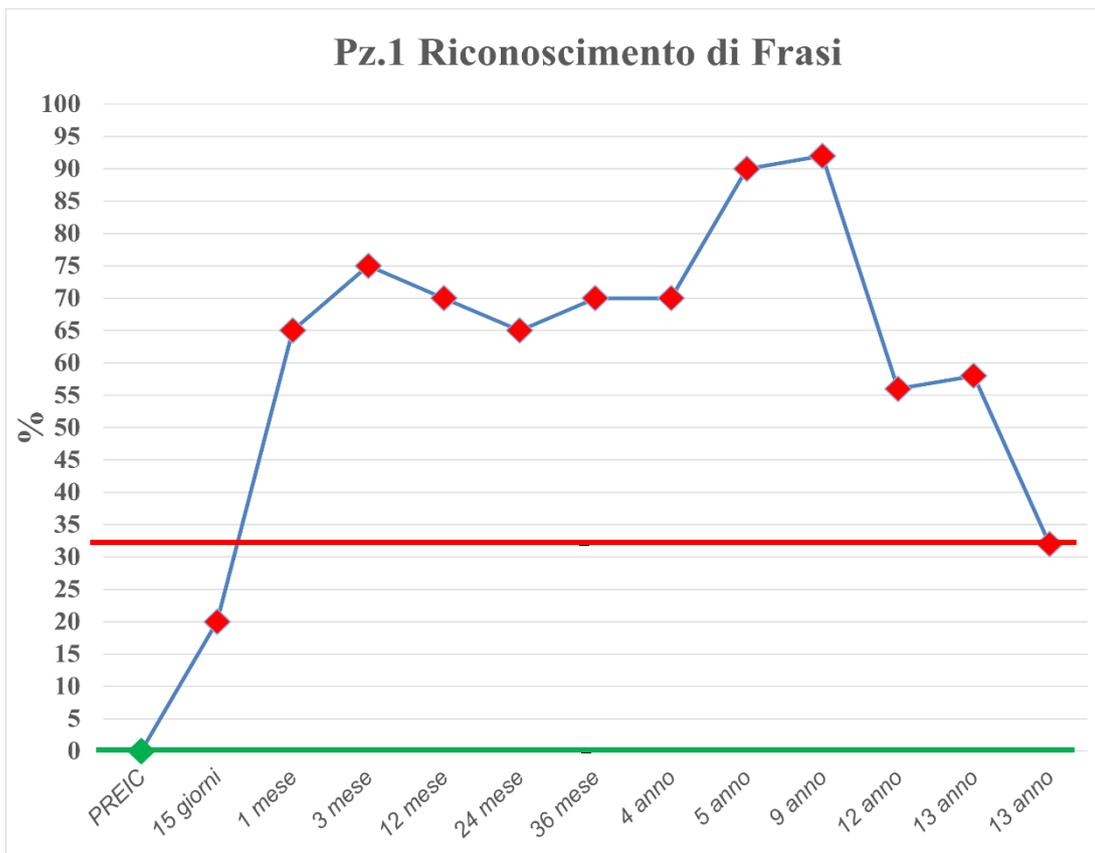


Figura 3.38. Riconoscimento di frasi del paziente 1

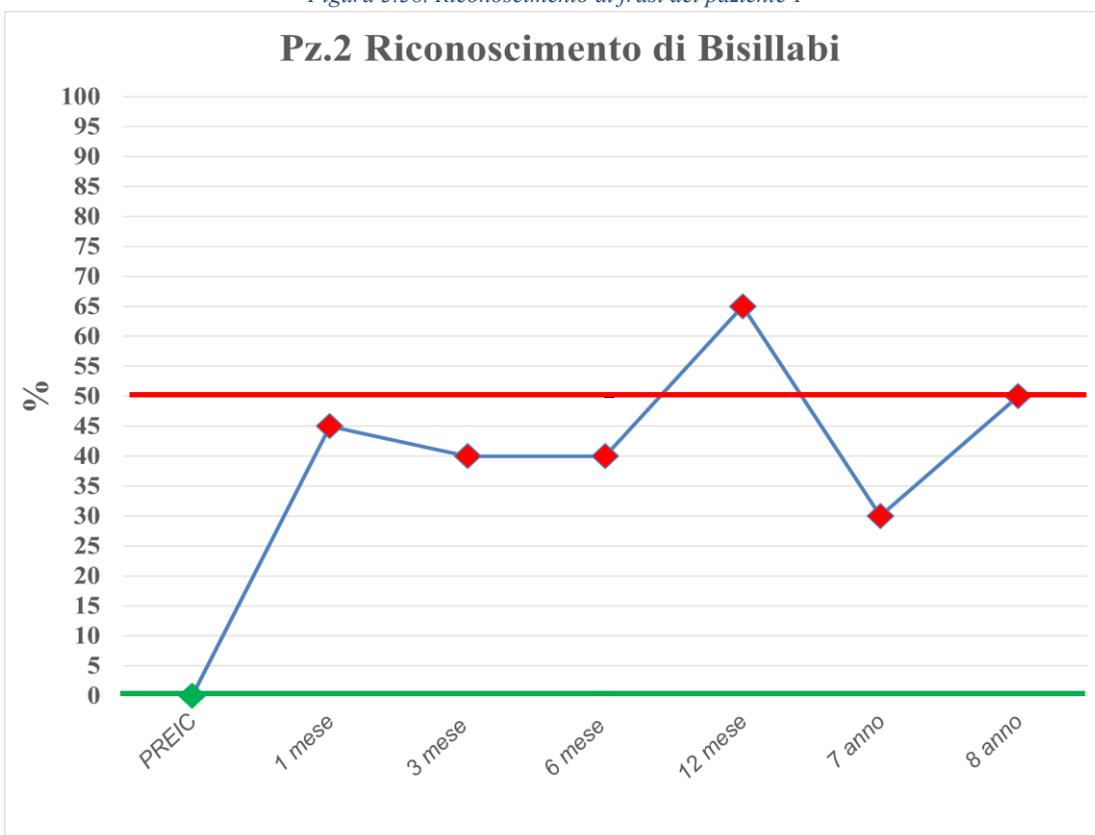


Figura 3.39. Riconoscimento di parole bisillabiche del paziente 2

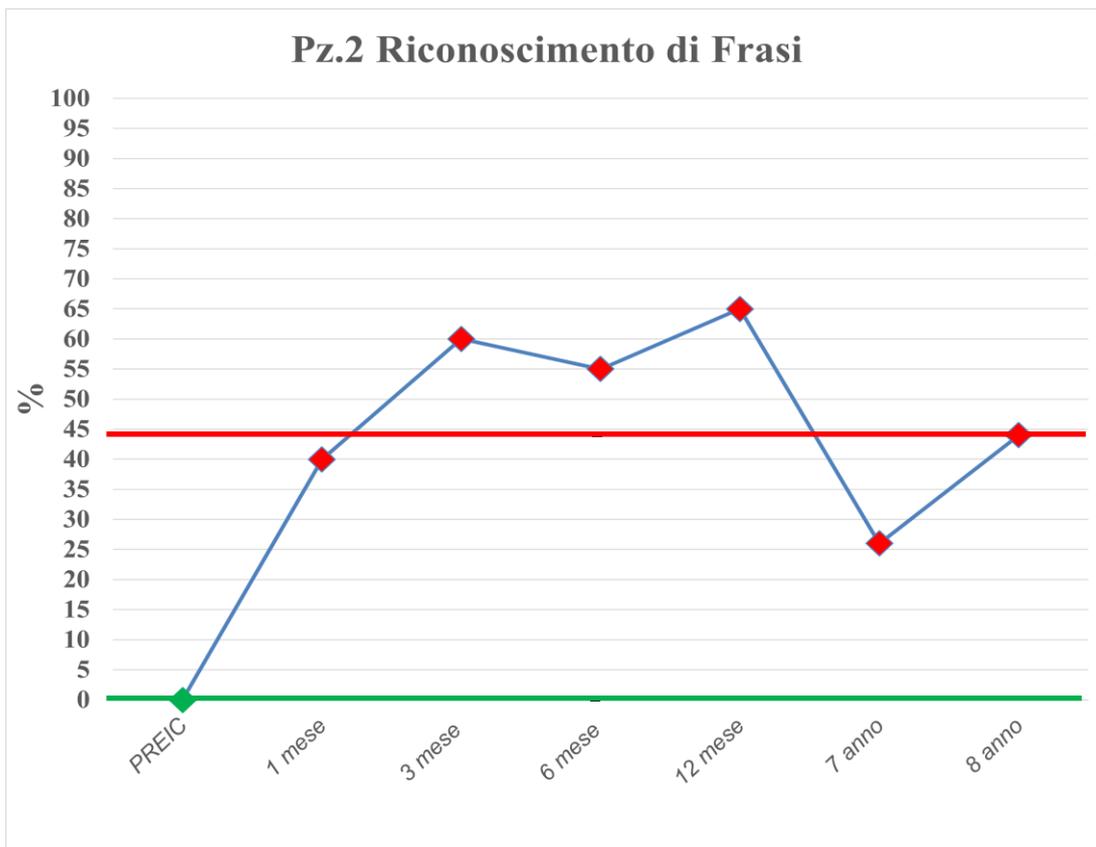


Figura 3.40. Riconoscimento di frasi del paziente 2

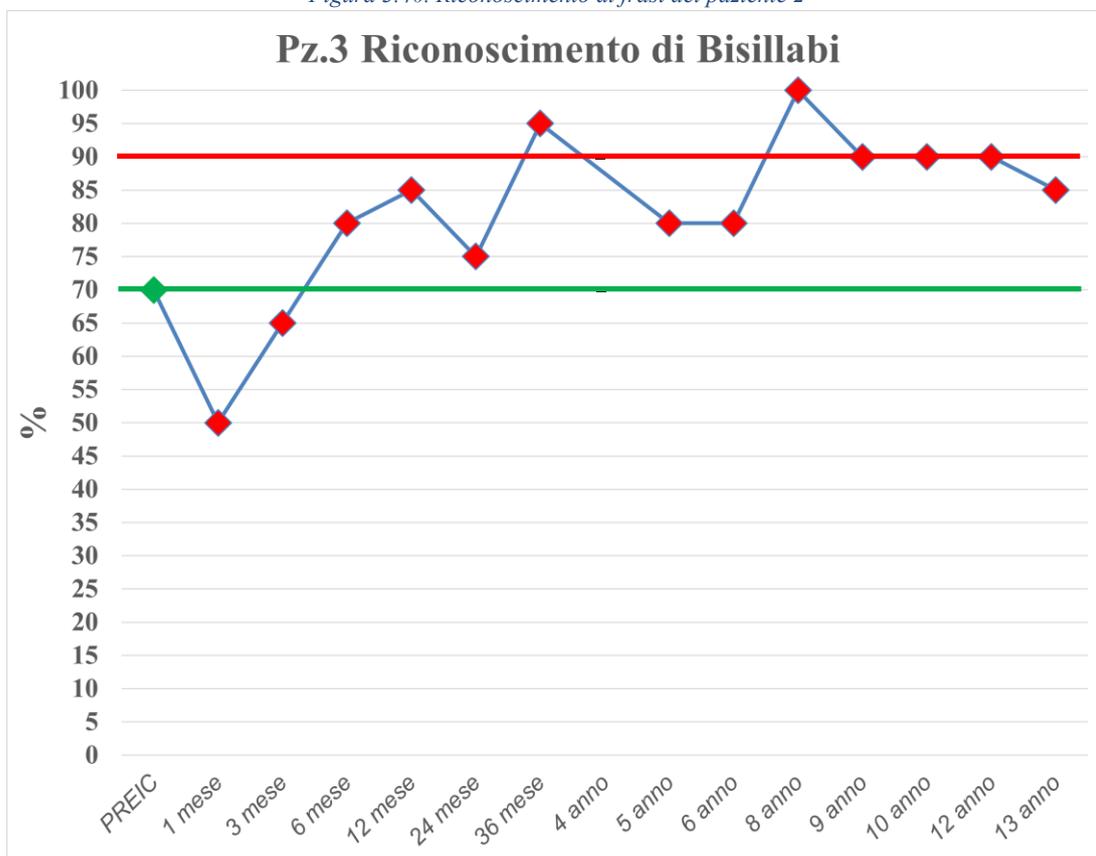


Figura 3.41. Riconoscimento di parole bisillabiche del paziente 3

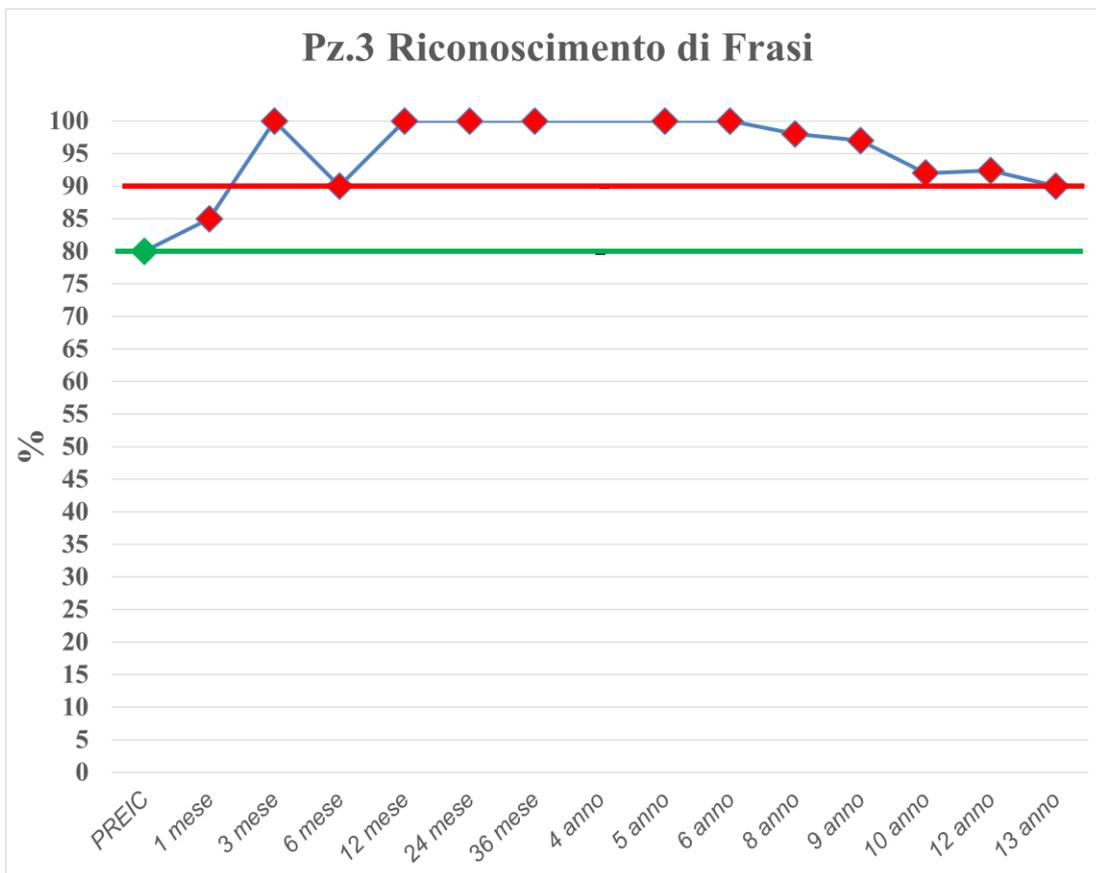


Figura 3.42. Riconoscimento di frasi del paziente 3

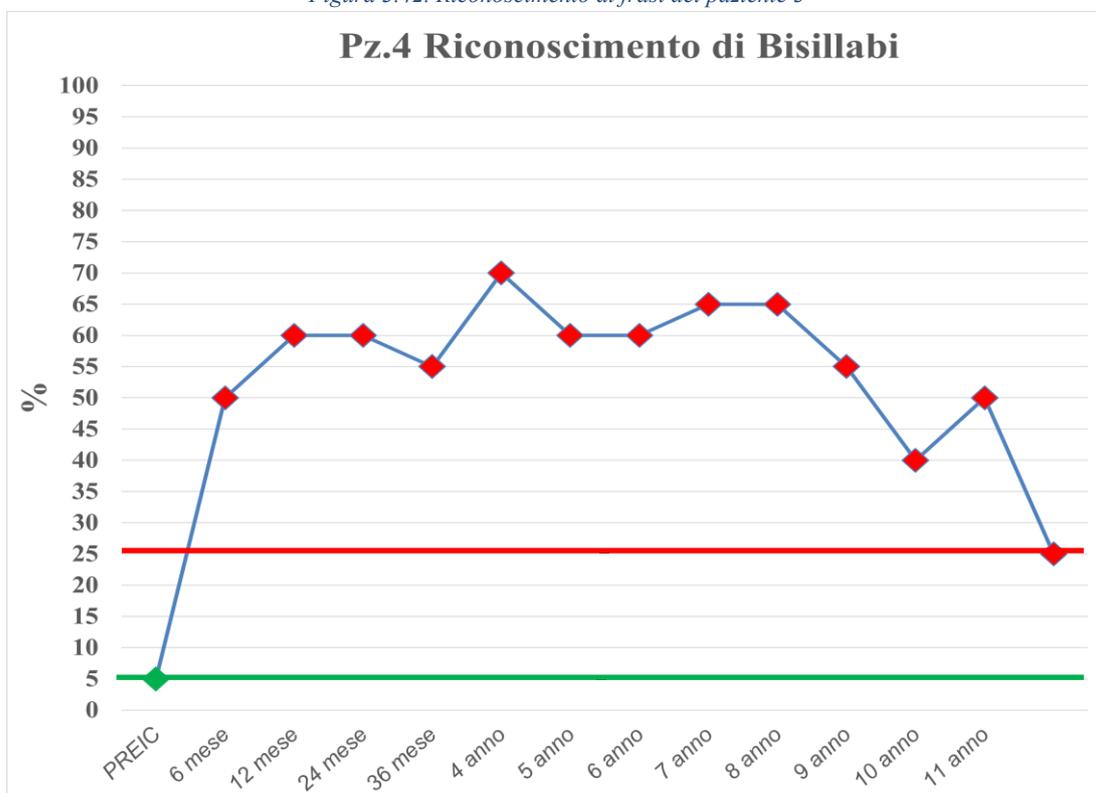


Figura 3.43. Riconoscimento parole bisillabiche del paziente 4

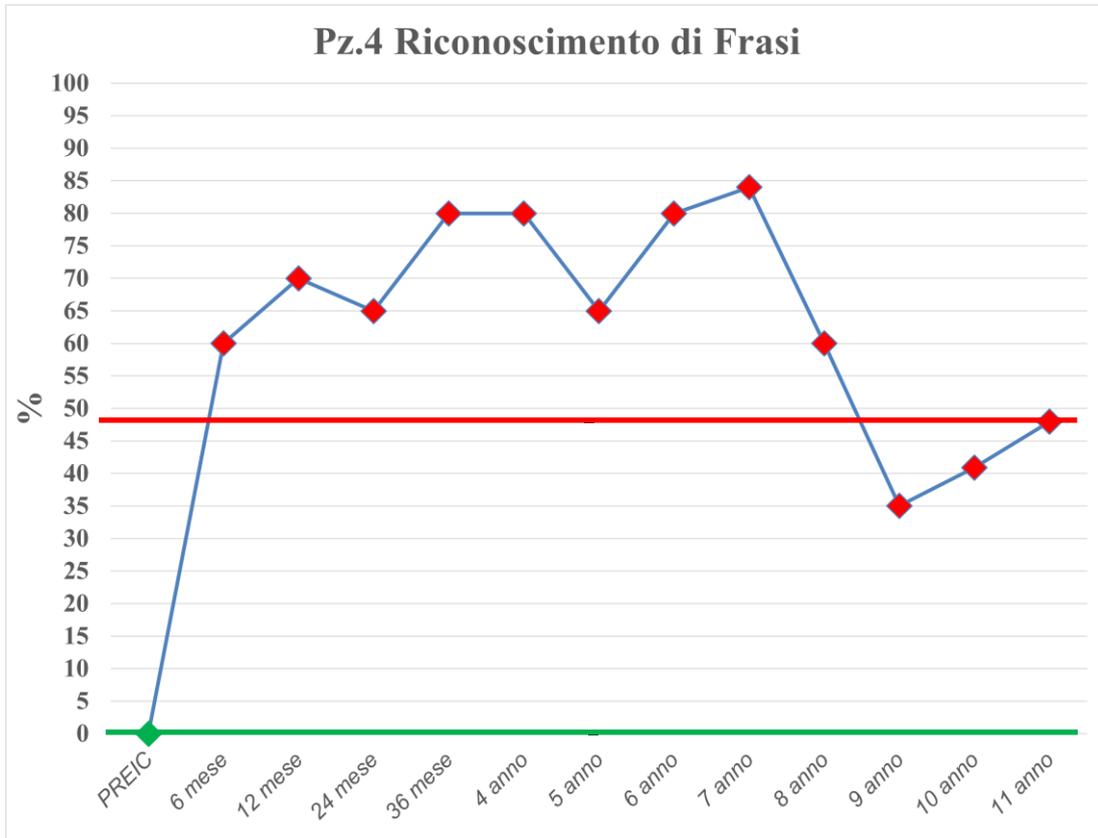


Figura 3.44. Riconoscimento di frasi del paziente 4

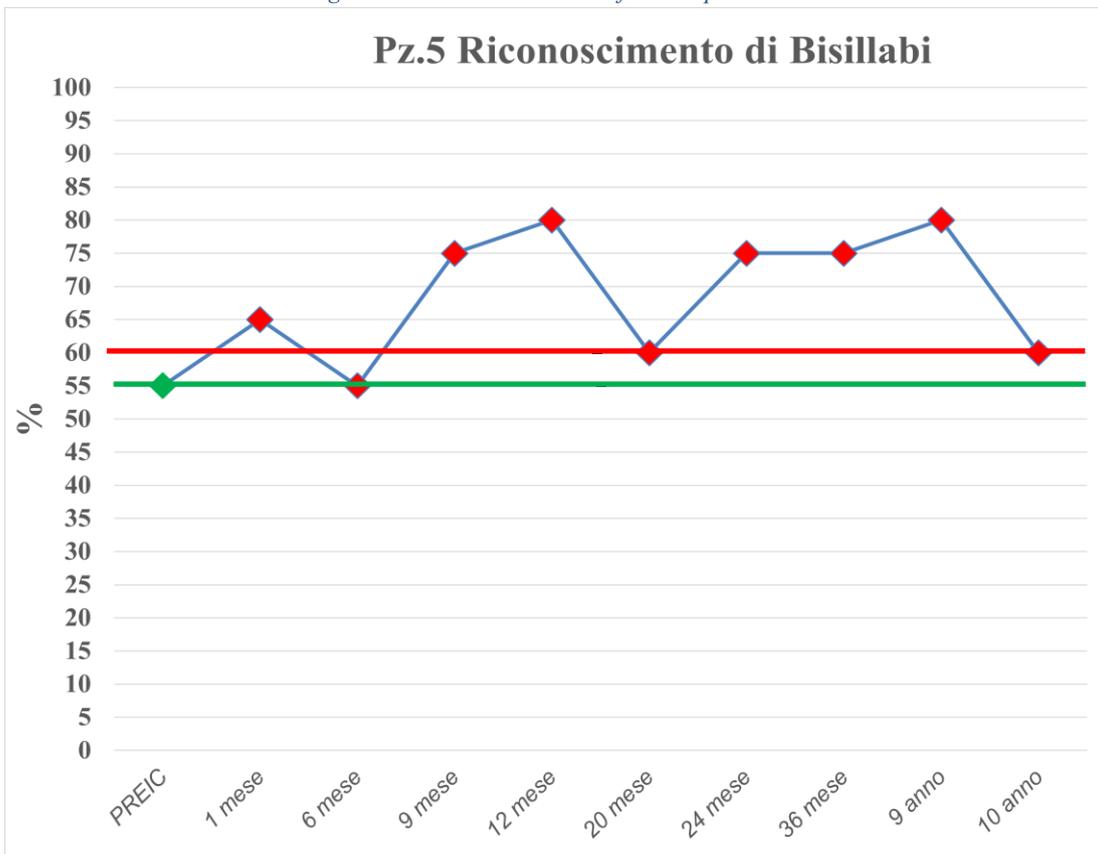


Figura 3.45. Riconoscimento parole bisillabiche del paziente 4

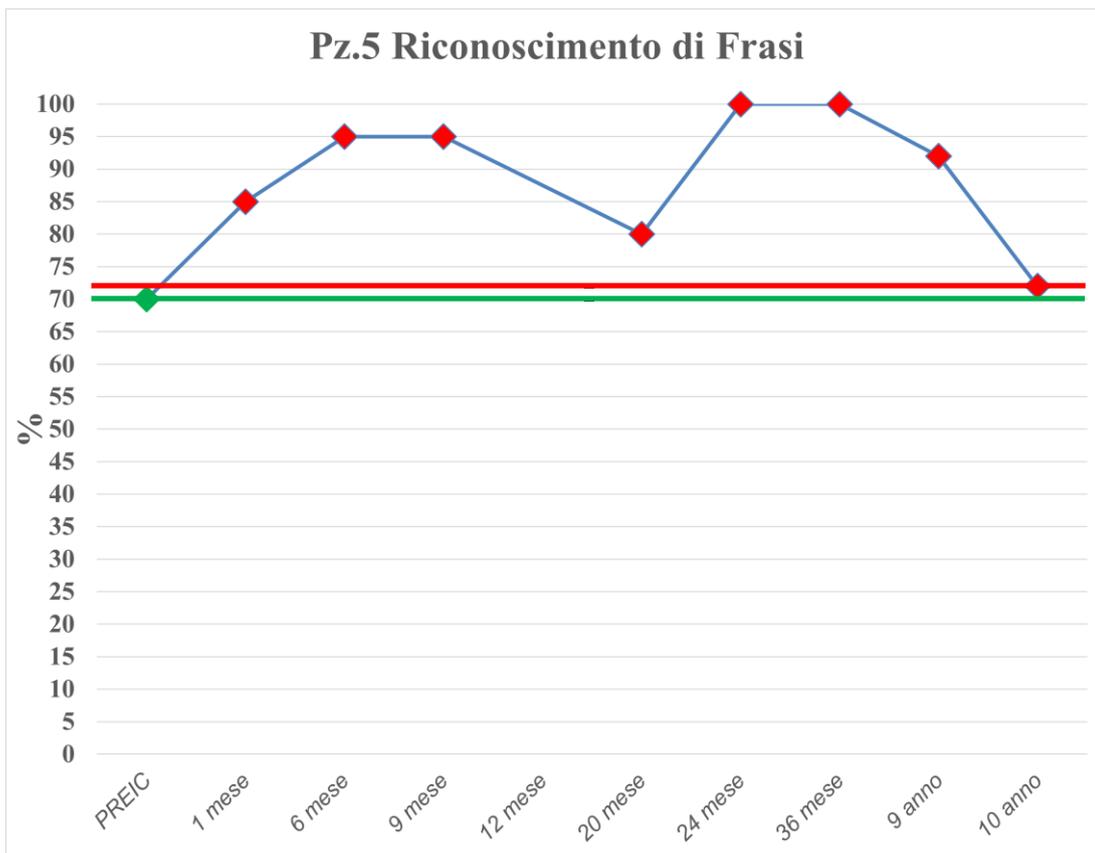


Figura 3.46. Riconoscimento di frasi del paziente 5

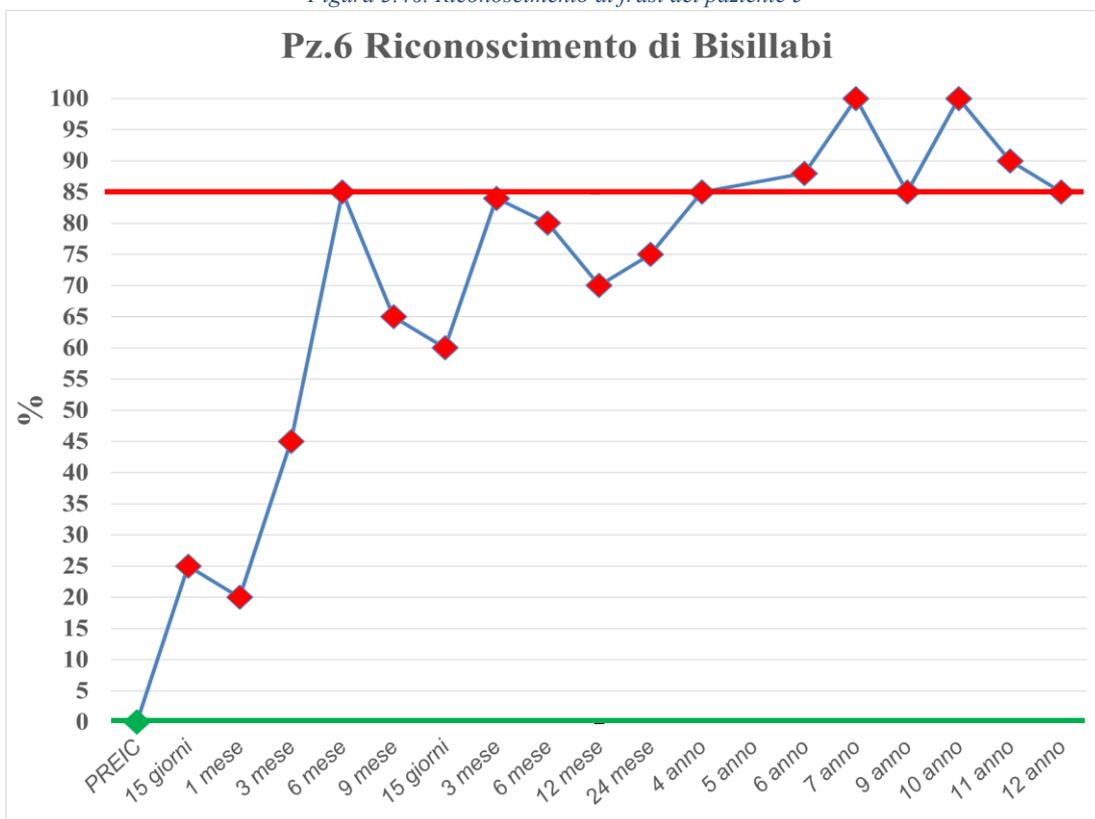


Figura 3.47. Riconoscimento di parole bisillabiche del paziente 6

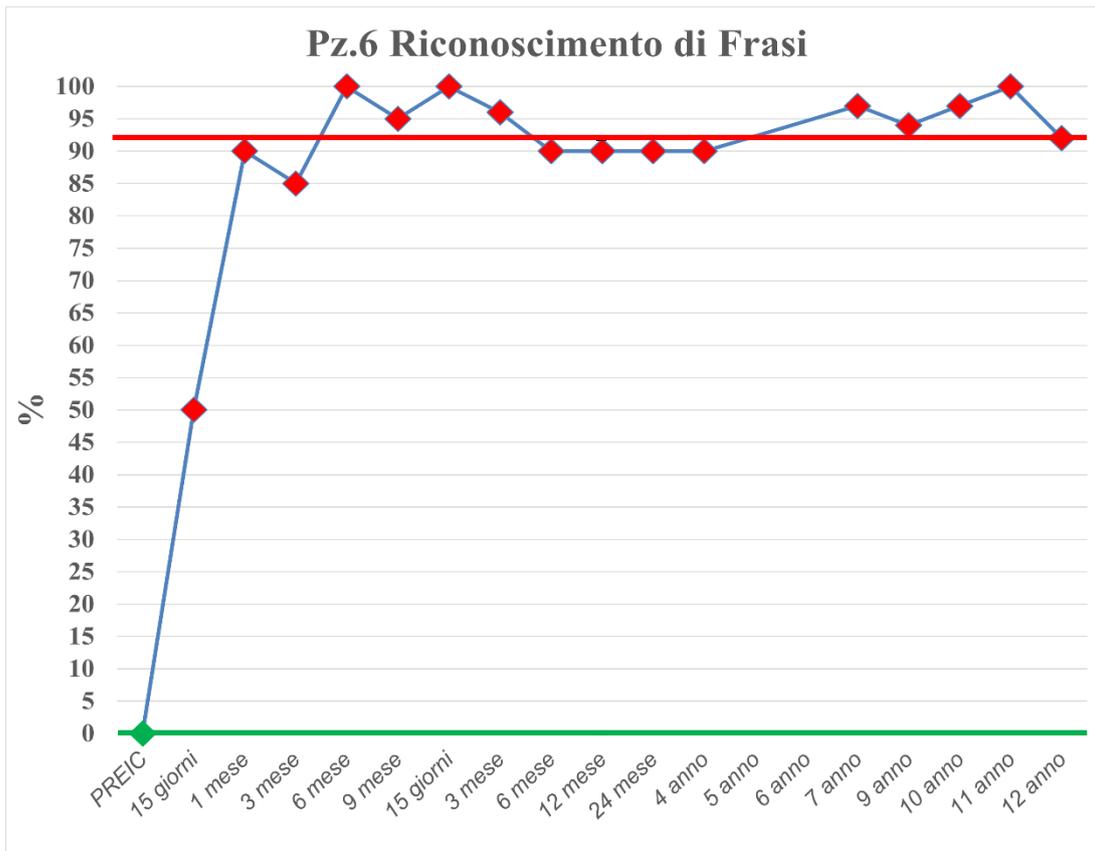


Figura 3.48. Riconoscimento di frasi del paziente 6

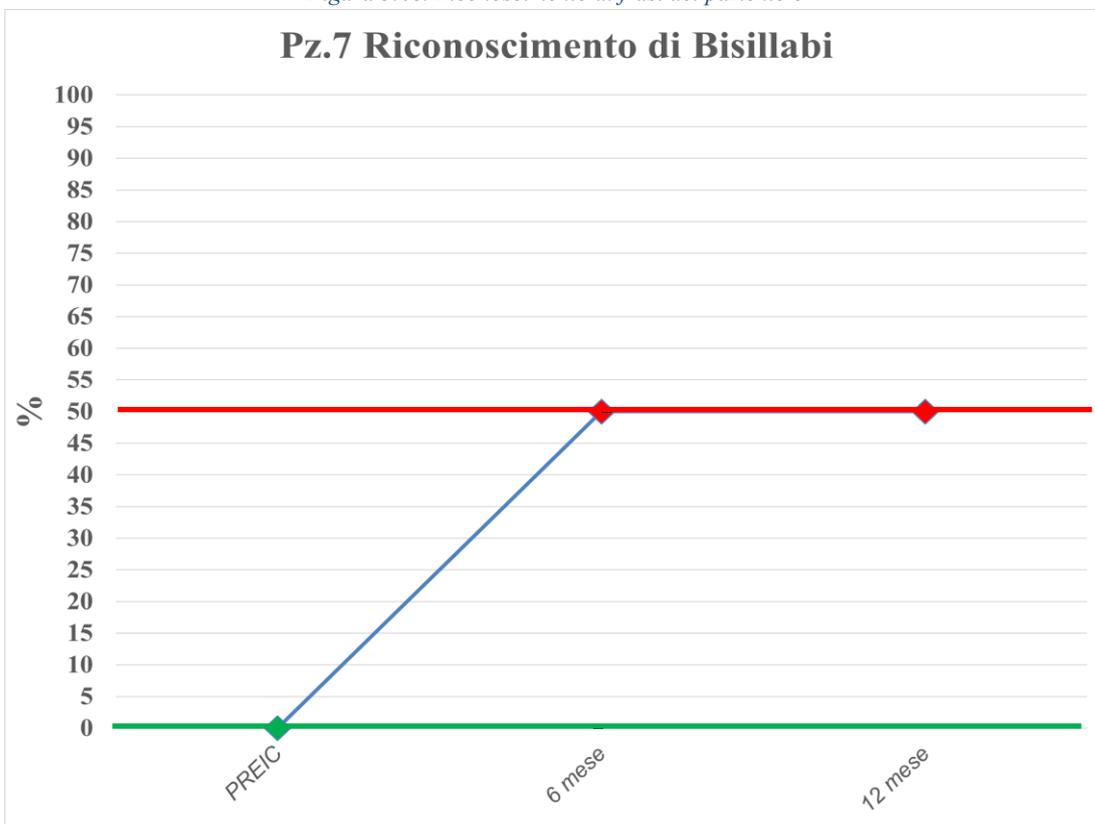
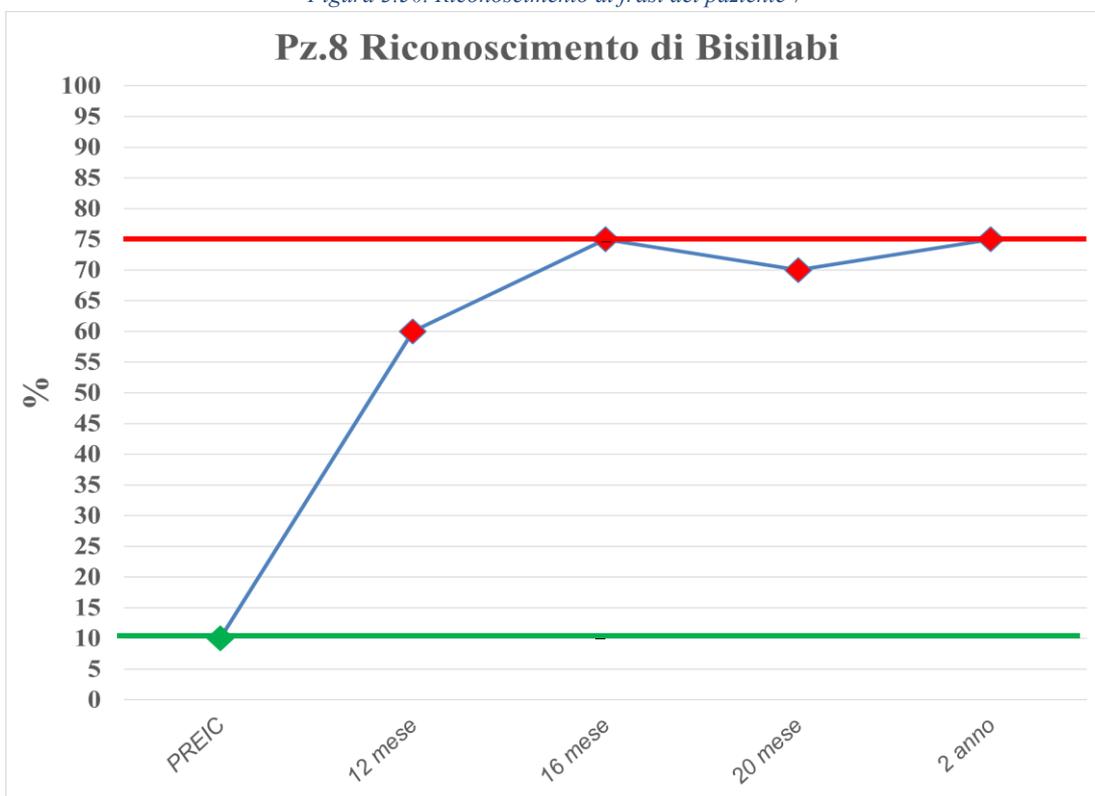


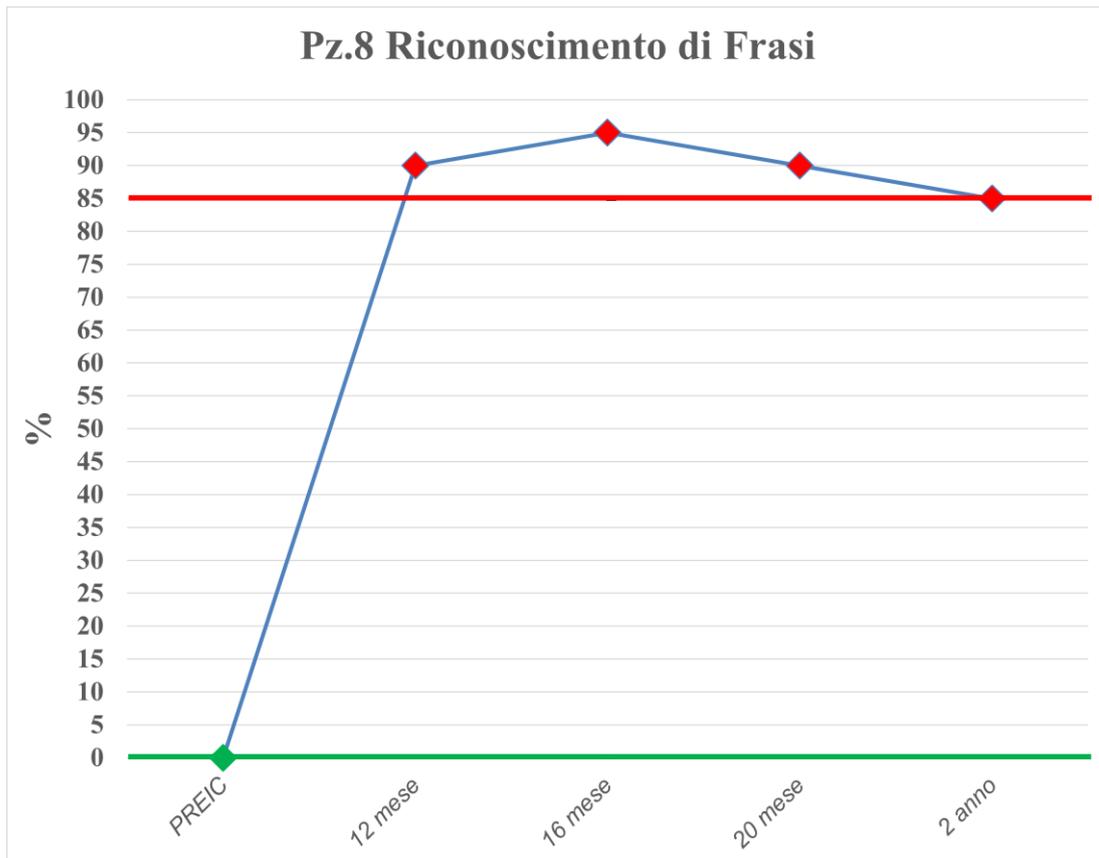
Figura 3.49. Riconoscimento di parole bisillabiche del paziente 7



*Figura 3.50. Riconoscimento di frasi del paziente 7*



*Figura 3.51. Riconoscimento di parole bisillabiche del paziente 8*



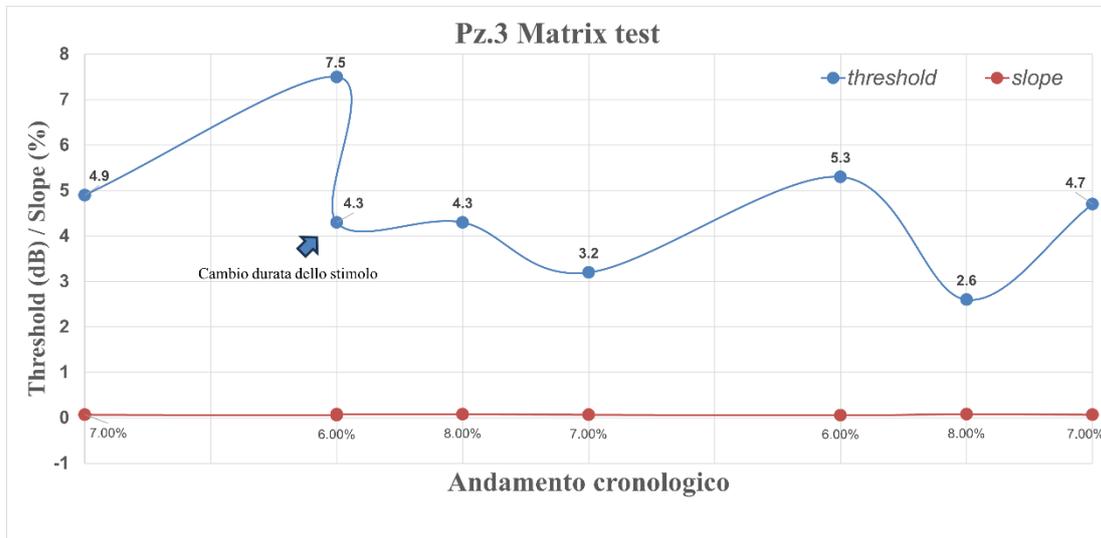
*Figura 3.52. Riconoscimento di frasi del paziente 8*

L'esame dei punteggi conseguiti in tempi successivi nella valutazione di percezione verbale dimostra che:

- In accordo con i dati forniti dall'audiometria vocale, si rileva che l'uso dell'impianto migliora significativamente la percezione verbale di tutti i pazienti. In aggiunta, nei soggetti che presentano un deterioramento cognitivo i punteggi conseguiti nella percezione delle frasi risulta ridotto rispetto alla percezione delle parole bisillabiche (soggetti 1 e 2)
- Anche in questo caso si conferma una riduzione progressiva dei punteggi in alcuni pazienti (soggetti 1, 4 e 5) in relazione con il peggioramento del loro quadro clinico.

## MATRIX SENTENCE TEST

Le figure sottostanti riportano gli esami di audiometria vocale adattativa nel rumore (*Matrix Sentence Test*) con l'utilizzo di impianto cocleare. Questa prova è stata eseguita unicamente nei pazienti con le abilità percettive migliori (soggetti 3 e 6).



3.53. Matrix Sentence Test del paziente 3

Figura

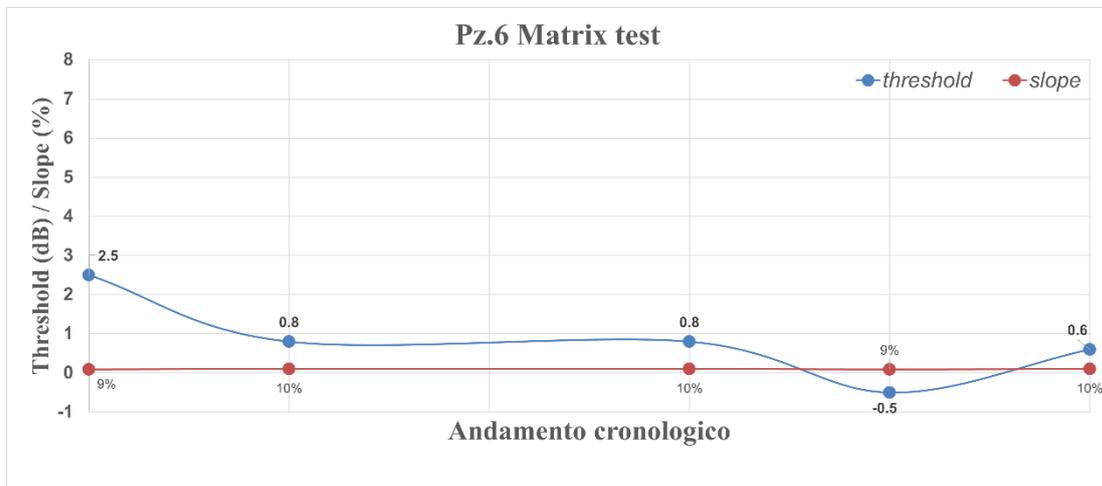


Figura 3.54. Matrix Sentence Test del paziente 6

In generale, i punteggi sono peggiori rispetto a quelli di pazienti impiantati affetti da altre tipologie di malattie. Si mantengono comunque sostanzialmente costanti nel tempo in accordo con le altre valutazioni effettuate.

## STRATEGIE E MODALITÀ DI STIMOLAZIONE DELL'IMPIANTO COCLEARE

Sono elencati in tabella 2 i parametri relativi al rate di stimolazione (*Pulse Per Second*, PPS) e all'ampiezza dell'impulso (*Pulse Width*, PW) per ogni paziente, comparandoli tra il momento dell'attivazione e ultima valutazione di follow up.

*Tabella 3.II Modifiche di frequenza di stimolazione o ampiezza d'impulso nella regolazione dell'IC*

PAZIENTE	Frequenza (PPS)		Ampiezza impulso (us)	
	Attivazione	Ultima visita	Attivazione	Ultima visita
<b>1</b>	900	900	25	50
<b>2</b>	900	900	50	50
<b>3</b>	900	900	25	50
<b>4</b>	900	900	37	37
<b>5</b>	900	900	25	50
<b>6</b>	1200	1200	25	25
<b>7</b>	900	900	25	25
<b>8</b>	900	720	25	25

Si osserva che la strategia di regolazione al momento dell'attivazione presenta una modalità prevalente, con cinque pazienti su otto che utilizzano un rate di stimolazione di 900 PPS ed un'ampiezza d'impulso di 25  $\mu$ s.

L'IC dei pazienti attivati con parametri differenti sono rispettivamente:

- Paziente 2 attivato con frequenza di 900PPS e PW di 50  $\mu$ s
- Paziente 4 attivato con frequenza di 900PPS e PW di 37  $\mu$ s
- Paziente 6 attivato con frequenza di 1200PPS e PW di 25  $\mu$ s

In generale, rispetto ai pazienti utilizzatori di impianto cocleare affetti da ipoacusia da lesione cocleare si rileva la necessità di utilizzare un rate più basso e una durata del pulse maggiore. Ciò deriva dalla necessità di stimolare fibre residue verosimilmente danneggiate che, presentando un periodo refrattario di maggiore durata, richiedono una frequenza di stimolazione minore. Inoltre, la maggiore PW è comunque in relazione alla demielinizzazione alla quale si collega la necessità di una aumentata durata di stimolazione.

## CONCLUSIONI

I pazienti con atrofia ottica dominante riconducibile alle mutazioni patogene nel gene *OPAI* che coinvolgono il sito GTPasico presentano il tipico quadro di neuropatia uditiva post-sinaptica ad insorgenza post-verbale. Tali soggetti presentano un innalzamento della soglia uditiva da lieve a moderato, una grave compromissione della percezione verbale e l'assenza della risposta ABR. Al quadro audiologico si associano manifestazioni di tipo neurologico di grado variabile.

La natura del disordine uditivo, sotteso funzionalmente da una desincronizzazione dell'attività neurale, preclude l'utilizzo degli apparecchi acustici a fini riabilitativi. L'unico presidio potenzialmente in grado di ripristinare la percezione verbale è rappresentato dall'impianto cocleare. Nel caso specifico dei pazienti affetti da atrofia ottica da mutazione nel gene *OPAI* questo presidio riabilitativo può essere particolarmente efficace, dal momento che studi post-mortem (Kjer et al., 1983) e modelli animali della malattia fanno ritenere che il sito di lesione, almeno nelle fasi iniziali, si localizza in corrispondenza della porzione distale amielinica delle fibre del nervo uditivo in analogia a quanto osservato per quel che riguarda le fibre del nervo ottico. Pertanto, l'impianto cocleare, stimolando la porzione di fibra a monte rispetto al sito di lesione, è potenzialmente in grado di ripristinare la sincronizzazione della via uditiva e quindi la percezione verbale. In effetti, in tutti i pazienti inclusi nello studio si è osservato un notevole miglioramento delle abilità percettive verbali con l'utilizzo dell'impianto cocleare, riscontrandosi le performance migliori nei soggetti con malattia più lieve o comunque di minore durata (soggetti 3 e 6). In questi stessi soggetti la riduzione del visus è meno marcata e non sono presenti significative alterazioni a livello neuromotorio o cognitivo. Inoltre, le performances, almeno per quel che è possibile osservare dopo circa una decade di utilizzo dell'impianto, si sono mantenute stabili.

In tutti gli altri pazienti, sebbene il beneficio non sia comparabile a quello ottenuto nei soggetti con malattia lieve, si è comunque rilevato un significativo miglioramento della percezione verbale, che ha avuto un impatto notevole dal punto di vista della comunicazione e quindi della qualità di vita. Purtroppo, in tre pazienti i benefici non si sono mantenuti stabili nel tempo verosimilmente in relazione al progredire della malattia di base. Pertanto, è ragionevole ipotizzare che anche nel caso delle fibre uditive la progressione della malattia comporti l'estensione del danno dalla porzione amielinica del nervo uditivo alla componente mielinizzata con conseguente riduzione della efficacia della stimolazione

elettrica con l'uso dell'impianto.

In conclusione, l'utilizzo dell'impianto cocleare garantisce il miglioramento della percezione verbale e quindi migliora le capacità comunicative dei pazienti con neuropatia uditiva associata a mutazioni del gene *OPAI*. In uno stadio avanzato di malattia il beneficio appare ridotto e potrebbe ridursi ulteriormente nel tempo con il peggioramento del quadro di base. Ciononostante, l'impianto cocleare rimane al momento l'unico presidio utile per il miglioramento delle abilità percettive verbali in questi pazienti.

## BIBLIOGRAFIA

- Alexander, C., Votruba, M., Pesch, U. E., Thiselton, D. L., Mayer, S., Moore, A., Rodriguez, M., Kellner, U., Leo-Kottler, B., Auburger, G., Bhattacharya, S. S., & Wissinger, B. (2000). OPA1, encoding a dynamin-related GTPase, is mutated in autosomal dominant optic atrophy linked to chromosome 3q28. *Nature genetics*, *26*(2), 211–215. <https://doi.org/10.1038/79944>
- Amati-Bonneau, P., Valentino, M. L., Reynier, P., Gallardo, M. E., Bornstein, B., Boissière, A., Campos, Y., Rivera, H., de la Aleja, J. G., Carroccia, R., Iommarini, L., Labauge, P., Figarella-Branger, D., Marcorelles, P., Furby, A., Beauvais, K., Letournel, F., Liguori, R., La Morgia, C., Montagna, P., ... Carelli, V. (2008). OPA1 mutations induce mitochondrial DNA instability and optic atrophy 'plus' phenotypes. *Brain : a journal of neurology*, *131*(Pt 2), 338–351. <https://doi.org/10.1093/brain/awm298>
- Bovo, R., & Martini, A. (2019). *L'impianto cocleare. Dalla teoria alla pratica clinica*.
- Bruce, I. C., Erfani, Y., & Zilany, M. S. (2017). A phenomenological model of the synapse between the inner hair cell and auditory nerve: Implications of limited neurotransmitter release sites. *Hearing Research*, *360*, 40–54. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2017.12.016>
- Carelli, V., Ross-Cisneros, F. N., & Sadun, A. A. (2004). Mitochondrial dysfunction as a cause of optic neuropathies. *Progress in retinal and eye research*, *23*(1), 53–89. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2003.10.003>
- Cochlear Implants / SACIC South Australian Cochlear Implant Centre*. (n.d.). <https://www.sacic.com.au/technology/cochlear-implants>
- Cutugno, F., Prosser, S., & Turrini, M. (2000). *Audiometria vocale*. Bloomington, MN: GN ReSound.
- Ferré, M., Bonneau, D., Milea, D., Chevrollier, A., Verny, C., Dollfus, H., Ayuso, C., Defoort, S., Vignal, C., Zanlonghi, X., Charlin, J. F., Kaplan, J., Odent, S., Hamel, C. P., Procaccio, V., Reynier, P., & Amati-Bonneau, P. (2009). Molecular screening of 980 cases of suspected hereditary optic neuropathy with a report on 77 novel OPA1 mutations. *Human mutation*, *30*(7), E692–E705. <https://doi.org/10.1002/humu.21025>
- Hudson, G., Amati-Bonneau, P., Blakely, E. L., Stewart, J. D., He, L., Schaefer, A. M., Griffiths, P. G., Ahlqvist, K., Suomalainen, A., Reynier, P., McFarland, R., Turnbull,

- D. M., Chinnery, P. F., & Taylor, R. W. (2008). Mutation of OPA1 causes dominant optic atrophy with external ophthalmoplegia, ataxia, deafness and multiple mitochondrial DNA deletions: a novel disorder of mtDNA maintenance. *Brain : a journal of neurology*, *131*(Pt 2), 329–337. <https://doi.org/10.1093/brain/awm272>
- Kandel, E. R., Schwartz, J. H., & Jessell, T. (2000). *Principles of Neural Science, Fourth Edition*. McGraw-Hill Medical.
- Kjer P. (1959). Infantile optic atrophy with dominant mode of inheritance: a clinical and genetic study of 19 Danish families. *Acta ophthalmologica. Supplementum*, *164*(Supp 54), 1–147.
- Kjer, P., Jensen, O. A., & Klinken, L. (1983). Histopathology of eye, optic nerve and brain in a case of dominant optic atrophy. *Acta ophthalmologica*, *61*(2), 300–312. <https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.1983.tb01424.x>
- Leruez, S., Milea, D., Defoort-Dhellemmes, S., Colin, E., Crochet, M., Procaccio, V., Ferré, M., Lamblin, J., Drouin, V., Vincent-Delorme, C., Lenaers, G., Hamel, C., Blanchet, C., Juul, G., Larsen, M., Verny, C., Reynier, P., Amati-Bonneau, P., & Bonneau, D. (2013). Sensorineural hearing loss in OPA1-linked disorders. *Brain : a journal of neurology*, *136*(Pt 7), e236. <https://doi.org/10.1093/brain/aws340>
- Li, H., Helpard, L., Ekeroot, J., Rohani, S. A., Zhu, N., Rask-Andersen, H., Ladak, H. M., & Agrawal, S. (2021). Three-dimensional tonotopic mapping of the human cochlea based on synchrotron radiation phase-contrast imaging. *Scientific Reports*, *11*(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-83225-w>
- Maison, S. F., Liu, X. P., Vetter, D. E., Eatock, R. A., Nathanson, N. M., Wess, J., & Liberman, M. C. (2010). Muscarinic signaling in the cochlea: presynaptic and postsynaptic effects on efferent feedback and afferent excitability. *Journal of Neuroscience*, *30*(19), 6751–6762. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.5080-09.2010>
- Martini, A., Mazzoli, M., & Kimberling, W. (1997). An introduction to the genetics of normal and defective hearing. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *830*(1), 361–372. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1997.tb51908.x>
- Meire, F., De Laey, J. J., de Bie, S., van Staey, M., & Matton, M. T. (1985). Dominant optic nerve atrophy with progressive hearing loss and chronic progressive external ophthalmoplegia (CPEO). *Ophthalmic paediatrics and genetics*, *5*(1-2), 91–97. <https://doi.org/10.3109/13816818509007861>

- Prosser, S., & Martini, A. (2013). *Argomenti di Audiologia*. Omega.
- Purves, D. (2001). *Neuroscience*. Sinauer Associates Incorporated.
- Santarelli, R. (2010). Information from cochlear potentials and genetic mutations helps localize the lesion site in auditory neuropathy. *Genome Medicine*, 2(12), 91. <https://doi.org/10.1186/gm212>
- Santarelli, R., Rossi, R., Scimemi, P., Cama, E., Valentino, M. L., La Morgia, C., Caporali, L., Liguori, R., Magnavita, V., Monteleone, A., Biscaro, A., Arslan, E., & Carelli, V. (2015). OPA1-related auditory neuropathy: site of lesion and outcome of cochlear implantation. *Brain*, 138(3), 563–576. <https://doi.org/10.1093/brain/awu378>
- Starr, A., Picton, T. W., Sininger, Y., Hood, L. J., & Berlin, C. I. (1996). Auditory neuropathy. *Brain : a journal of neurology*, 119 ( Pt 3), 741–753. <https://doi.org/10.1093/brain/119.3.741>
- Starr, A., Zeng, F., Michalewski, H., & Moser, T. (2008). Perspectives on auditory neuropathy: disorders of inner hair cell, auditory nerve, and their synapse. In *Elsevier eBooks* (pp. 397–412). <https://doi.org/10.1016/b978-012370880-9.00033-5>
- Yu-Wai-Man, P., Griffiths, P. G., Gorman, G. S., Lourenco, C. M., Wright, A. F., Auer-Grumbach, M., Toscano, A., Musumeci, O., Valentino, M. L., Caporali, L., Lamperti, C., Tallaksen, C. M., Duffey, P., Miller, J., Whittaker, R. G., Baker, M. R., Jackson, M. J., Clarke, M. P., Dhillon, B., Czermin, B., ... Chinnery, P. F. (2010). Multi-system neurological disease is common in patients with OPA1 mutations. *Brain : a journal of neurology*, 133(Pt 3), 771–786. <https://doi.org/10.1093/brain/awq007>
- Yu-Wai-Man, P., & Chinnery, P. F. (2013). Reply: Sensorineural hearing loss in OPA1-linked disorders. *Brain : a journal of neurology*, 136(Pt 7), e237. <https://doi.org/10.1093/brain/aws341>
- Yu-Wai-Man, P., & Chinnery, P. F. (2015). Autosomal dominant optic atrophy. In *Elsevier eBooks* (pp. 215–223). <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-800877-5.00024-3>
- Zeng, F. G., Kong, Y. Y., Michalewski, H. J., & Starr, A. (2005). Perceptual consequences of disrupted auditory nerve activity. *Journal of neurophysiology*, 93(6), 3050–3063. <https://doi.org/10.1152/jn.00985.2004>