

前庭辅助系统现状及新进展

王涛¹ 唐凤珠¹ 袁弘¹

[关键词] 前庭疾病;外置前庭假体;前庭植入

doi:10.13201/j.issn.2096-7993.2020.03.025

[中图分类号] R764 [文献标志码] A

Current status and new progress of vestibular assistant systems

Summary Vestibular dysfunction can seriously affect patients' daily life and work. There is an urgent need for new methods to treat vestibular dysfunction. As awareness of these diseases increases, efforts are being made to improve vestibular function through a number of vestibular assistant systems. As far as current development is concerned, vestibular assistant system mainly focuses on two fields: external prosthesis and vestibular implant. This review shows the current status and future development trend of the vestibular assistant system.

Key words vestibular diseases; external prosthesis; vestibular implant

前庭功能障碍会严重影响日常生活及工作。近年来除了半规管堵塞术、前庭康复以及梅尼埃病鼓室内注射等治疗手段不断完善并发展外,其他前庭疾病治疗方法进展不大。目前对于难治性眩晕疾病(如常规治疗无效的梅尼埃病),破坏性的治疗(如鼓室内庆大霉素注射、迷路切除和前庭神经部分切除)仍然是最佳选择。随着对前庭疾病认识的逐渐深入,目前正在探索通过前庭辅助系统改善患者的前庭功能。前庭辅助系统主要集中在 2 个领域:穿戴式前庭辅助装置和人工前庭装置。本文就前庭辅助系统的现状及新进展综述如下。

1 穿戴式前庭辅助装置

穿戴式前庭辅助装置也称为外置前庭假体(external prosthesis)或前庭替代系统(substitutive systems),其原理是用另一种功能感觉信息代替有缺陷的感觉信息。前庭功能障碍患者尝试用触觉或听觉信号代替缺失的前庭神经信息,在头部、腰部或腹部固定致动器,当患者从直立的位置明显偏离时,会在皮肤上产生强烈的触觉反馈。其他系统试图用声音信号代替缺失的前庭信息^[1]。这些反馈系统至少需要几周的训练,才能在平衡控制方面发挥作用,减少跌倒发生。但就目前技术而言存在以下问题^[2]:①不能实现姿态和步态上的平衡;②通过振动反馈的后遗效应如何进行优化;③当辅助装置被关闭时,是否有明显的后遗效应;④振动性反馈或声音信号不能改善前庭视觉功能。正因为这些问题,所以穿戴式前庭辅助装置并未广泛应用于临床,且不是前庭辅助装置研究的重点及未来发展方向。但这一系统最大的好处在于价格低廉、无需有创手术植入、后期功能康复训练及维护方便。

2 人工前庭装置

人工前庭装置即前庭植入物或人工前庭,大多数英文文献习惯用 vestibular implant(VI),它在原理上类似于人工耳蜗(cochlear implant,CI)。

2.1 简介

在 20 世纪 60 年代早期,Cohen 等(1963)对猴前庭器官进行电刺激来诱发前庭神经反应,随后多项研究证实了它在动物模型中的可行性^[3]。2007 年瑞士日内瓦大学进行了第 1 次人体实验^[4]。

VI 的设计思路分为 2 种^[5]:第一种植入系统由外部和内部组件组成,外部组件包括固定在头部的运动传感器,以及一个处理器将这些信息转换成电信号的模式;内部的组成部分植入在前庭神经分支附近,可以是半规管的壶腹端附近或插入壶腹,也可以在椭圆囊或球囊附近,利用运动传感器感知头位变化信息,将之转化为电信号刺激前庭神经,恢复或部分恢复受损的前庭功能。其代表为日内瓦大学-马斯特里赫特团队^[6]及约翰霍普金斯大学团队^[7]。另一种设计相对简单,省略运动传感器,仅保留后二者,通过刺激电极持续予以前庭神经双向电流脉冲刺激,其意义在于补偿患侧降低的前庭输出信号。患侧前庭输出减弱,健侧输出正常,将减弱侧的神经信号通过电刺激补偿,从而有效平衡双侧前庭输出,使双侧前庭输出信号趋于平衡,眩晕症状得以改善。该思路代表为华盛顿大学哈弗医学院团队^[8]及西班牙拉斯帕尔马斯大学团队^[9],他们对双侧或单侧难治性梅尼埃病患者进行了 VI 的临床实验,结果显示,单纯植入电极后可减轻梅尼埃病患者急性期眩晕发作程度。但目前学界对此存有争议,Perez Fornos 等^[6]认为其效果是不可靠的,而且这种刺激与头位的运动并未进行关联,可能会造成前庭、听觉功能损失。

在动物和人类的实验研究已经证实可以恢复半规管及耳石器的功能。前庭眼反射(VOR)在所

¹广西壮族自治区人民医院耳鼻咽喉头颈外科(南宁,530021)

通信作者:唐凤珠,E-mail:1960491231@qq.com

有的前庭神经反射中是最容易观察和量化的,因此,它是实验评估的主要参数。随着研究的深入,前庭脊髓反射、电刺激的颈性前庭诱发肌源性电位(cVEMPs)及眼性前庭诱发肌源性电位(oVEMPs)也可以被记录到^[9-10]。测量姿势控制并不是术后评估的一部分,但也是未来研究方向。

2.2 VI 原理

VI 原理类似于 CI,目的是将“人工”神经信息传递到中枢神经系统,类似于正常功能的前庭系统编码的神经信息。运动信息通过固定在头部的传感器捕捉,并被传输给一个特殊的处理器,转换成一个电信号,然后通过遥测技术传输到植入的刺激器。刺激器由一个改造的带有 1~3 个前庭刺激电极的人工耳蜗电极阵列组成,分别植入壶腹神经的不同分支或椭圆囊。加工运动的神经信息通过前庭电极以电流的形式向中枢神经系统传递。

2.3 VI 植入技术发展

目前 VI 手术主要是经迷路外径路及迷路内径路在前庭神经分支附近稳定和安全地植入电极,而这种手术有导致严重的听力损失的风险,而大多数的双侧前庭功能障碍患者有正常或残余的听力,因此,听力保护显得尤为重要。

迷路外径路始于 Gacek(1974)提出的后壶腹神经入路,他认为该方法对听力的保护率达 95%。2008 年 Feigl 等^[11]对 100 个颞骨解剖研究显示后壶腹神经入路手术成功率可达 98%;2009 年 Feigl 等^[12]进一步研究 80 个颞骨解剖,可以在 71 个颞骨中解剖上半规管及外侧半规管壶腹,大多数情况下(64/71)壶腹被开放。以上提到的所有方法都是局部麻醉经外耳道完成,表明手术中实时前庭功能测试可以在患者清醒状态下进行。

虽然迷路外径路更安全,并且最受欢迎,但在动物实验中都是使用更经典的迷路内径路。因此,日内瓦大学-马斯特里赫特团队针对人体实验开发了一种迷路内径路的手术方法^[13]:首先行乳突切除术,其次暴露 3 个半规管,最后在壶腹附近进行微型迷路切开术。虽然动物实验电极插入后获得了听觉和前庭功能的保护,但这并不能成为人类实验的结果,因此,迷路内径路方法对听力损害的风险仍然是未知的。然而,已有研究证明半规管填塞术保持听力是可能的。

以上迷路外径路及迷路内径路主要刺激的是半规管壶腹神经,也是目前主流的 VI 手术方式。除此以外,Ramos de Miguel 等^[9]开展了经乳突径路:切除乳突,开放后鼓室,暴露卵圆窗及镫骨底板上结构,将前庭刺激电极经镫骨底板二氧化碳激光打孔后植入前庭,并通过前庭反应遥测技术(vestibular response telemetry, VRT)记录耳石器官(椭圆囊和球囊)电诱发前庭复合动作电位,同时在

对侧记录电刺激 oVEMPs。

2.4 效果及评估

2.4.1 实时术中刺激试验 日内瓦大学-马斯特里赫特大学团队选择了 3 例 CI 患者,2 例为双侧梅尼埃病,1 例为单侧前庭神经损伤。均在局部麻醉下采用迷路外径路暴露壶腹神经。1 个电极放置在壶腹附近,以允许实时电刺激。利用视频成像系统记录眼震,这些眼震显示出阈值效应,主要表现在垂直平面上。对于设定的脉冲频率,眼震的振幅(μ A)与慢相角速度(SPV)之间呈线性相关,电流的振幅保持不变,脉冲频率也在逐步增加,观察到的眼震反应显示出阈值效应。眼震的 SPV 的振幅几乎呈线性上升,峰值为“最佳”脉冲频率,随后逐渐下降。

Van de Berg 等^[14]采用全身麻醉迷路内径路,在耳蜗植入前对前庭神经的不同壶腹神经分支进行第 1 次实时术中电刺激试验。由于全身麻醉会影响眼球运动,尤其是在 VOR 的快相,特别是用于诱导和维持全身麻醉的短效麻醉剂异丙酚,已经被证明可以显著减少鼠的前庭神经活动^[15],因此,在电刺激试验之前停用异丙酚,并使用一种类似于芬太尼的短效合成阿片类药物瑞芬太尼进行麻醉。芬太尼选择性地抑制了眼震的快相,只有 VOR 的慢相可以被诱发,从而导致眼球的单相性偏移^[16]。观察到的单相性偏移主要发生在受激半规管的平面上。当电刺激停止时,眼球回到中间位置。

2.4.2 人类前庭系统对植入体电刺激的适应 日内瓦大学 2007 年首次给双侧耳聋伴特发性双侧前庭功能障碍患者植入了 VI 原型。第 1 个前庭神经移植的原型只包含 1 个前庭电极和耳蜗电极阵列。在手术过程中,后壶腹神经无法识别,前庭电极根据已知的解剖标志放置。由于手术在全身麻醉下进行,所以没有尝试在手术中刺激前庭神经反应。前庭电极发出的术后电刺激会引起强烈的眼震,同时电流扩散到前庭神经的其他分支,在刺激过程中,患者诉高频声音和眩晕感,这 2 种感觉强度都随着电流强度的增加而增加。

VI 的原理是模仿前庭神经系统的生理机能,尝试恢复前庭神经的“人工”基线或“剩余”前庭功能。受试者经过大约 27 min 的持续电刺激,在突然的刺激下眼震几乎完全消失,这是第 1 次对人类受试者的前庭神经进行持续电刺激。当刺激突然被关闭时,可发现持续不到 10 min 的反向眼震。在多次重复关闭这些刺激之后,对眼震消失的反应所需的适应时间低于 5 min。这种“适应”持续了近 24 h,在设备关闭后,比类似的动物实验报告的速度快得多^[17]。这些发现对临床应用有至关重要的作用,大大减少了前庭植入必须永久激活的担心。另一个重要发现是使用虚拟运动正弦调制基线刺

激可控制眼球运动的上升和下降。虽然调幅和调频刺激都是有效的,但调幅刺激记录的反应更明显。

日内瓦大学-马斯特里赫特大学团队自2007年首次进行此类实验以来,截止2017年又有12例患者(共13例)植入3代不断完善的VI,将1、2或3个前庭电极成功植入^[6]。所有患者有严重双侧前庭损失合并植入耳全聋。为了评估疗效,选择了不同的病因和不同的疾病持续时间,迄今为止,还没有与植入体有关的手术并发症或不良事件报告。

2.4.3 VOR评估 VOR是评估前庭器官功能的一个非常有用的工具,尽管它仅仅代表了前庭功能的单一方面,但它是定量评估最容易获得的方法,因此,大多数关于前庭植入的初步研究都专注于VOR。

患者全黑的情况下在转椅上旋转,转椅的旋转是正弦曲线,峰值速度为 $30^{\circ}/s$,频率 $0.1\sim 2.0\text{ Hz}$ 。在设备开启或关闭条件下,使用2D视频眼跟踪器记录VOR,随着系统的开启,在 0.5 、 1 和 2 Hz 频率上,VOR的增益显著增加,但在 0.1 和 0.25 Hz 的低频。这种“人工”的频率依赖与在一组正常对照组中所观察到的频率相似,增加调制深度(即刺激强度),高达75%的可用动态范围进一步增加了VOR增益。

在这些实验中,利用虚拟的正弦运动对后壶腹神经或上壶腹神经的电刺激进行视敏度记录,并对其功能影响进行评估,发现病理性视敏度下降。视力下降虽然不是前庭植入的目标,但这个结果证明了“人工”的VOR能显著影响视力。因此,如果“人工”的VOR被适当地调整,它可以提供有用的运动信息来提高患者简单的日常的动态任务(如在行走中)视觉表现,这进一步证实了在动态视敏度和前庭植入的测试中,患者在设备提供连续的运动信息时,其表现变得接近正常^[18]。

2.4.4 前庭知觉评估 在动物模型中,对VI的研究投入了大量精力,并且已经开发出创新的心理物理方法,以评估除VOR之外的前庭知觉^[19](例如灵长类动物的倾斜和头部知觉)。然而,这些评估在动物身上仍然有限,无法从其获得主观描述。

Guinand等(2015)报告了11例接受VI的患者前庭神经分支的电刺激引起知觉。只有几个电极能引起运动知觉,尽管这是最直观的猜测。其中1例患者在双侧颞骨骨折后出现双侧前庭神经损伤,这位患者是一位物理学家,非常了解正在进行的实验,并对电刺激的效果提供了非常精确的描述。

2.4.5 VEMP评估 可以通过诱发反映前庭颈反射通路活动的cVEMPs(Rosengren等,2010)或反映前庭眼动通路活动的oVEMPs证实前庭神经系统被激活^[9]。cVEMPs反映了耳石器的球囊功

能。在耳蜗植入前很少有研究报告成功地记录局部麻醉下电刺激诱发的cVEMPs,或者全身麻醉下进行小脑-脑桥角手术患者记录到直接电刺激前庭下神经反应(Basta等,2005)。cVEMPs来源前庭下神经及球囊,因此当刺激前庭上神经时,没有可记录的cVEMP。日内瓦大学-马斯特里赫特大学团队对5例VI患者进行试验研究,使用标准记录方法可成功记录到经典cVEMPs波形,P1和N1潜伏期分别是 $(9.8\pm 1.0)\text{ ms}$ 和 $(16.9\pm 1.7)\text{ ms}$ 。

Ramos de Miguel等^[9]提出一种新的VI设计,以改善重力惯性加速度的感觉。对4例成年患者进行评价,并使用了各种不同的测量方法和新的VRT软件。VRT值是通过3个Nucleus系列CI24RE(ST)电极获得特定的刺激,同时在对侧也记录了电刺激oVEMPs。经测试的12个电极中有10个获得了电诱发复合动作电位,当VRT出现时,电刺激oVEMPs被记录下来。除了对该技术的验证外,还建立了一组默认的临床测试参数。VRT响应形态学由1个双相波形、1个初始的负峰(N1)和1个正峰(P1)组成,而P1潜伏期通常是 $800\text{ }\mu\text{s}$,N1是 $400\text{ }\mu\text{s}$ 。电刺激oVEMPs波形N1和P1潜伏期分别是 11.6 ms 和 17.8 ms 。同时,还提出了VI改善重力惯性加速度感觉的影响因素。

2.5 总结

日内瓦大学-马斯特里赫特大学的团队第1个对双侧前庭损伤患者行VI手术,以恢复前庭神经损伤的功能。在过去的10多年里,有13例患者接受了单通道和多通道的VI^[9],没有发现任何并发症,除了1例对侧耳有正常听力的患者,所有患者都能从VI及CI中完全受益并且对这个设备满意。

前庭神经反射至少可以部分地通过VI进行修复。除了广泛研究的VOR,前庭颈反射也能被成功记录。然而,cVEMPs响应的平均潜伏期比那些经典的声刺激($P1=13\text{ ms}/N1=23\text{ ms}$)要短得多。这些结果可以用电刺激直接激活前庭传入神经,从而绕过了机械电子传导来解释。这些反应的确切起源(半规管、耳石器或两者的结合)仍不清楚。为了评估患者恢复前庭神经反应能否在日常任务中发挥作用,可以在激活或关闭前庭神经系统的情况下通过一个简单的动态视敏度方法实现。实验结果表明植入物显著提高了在行走等动态条件下稳定凝视的能力,它可能会改善患者一些双侧前庭神经损伤的主要症状,并在不久的将来投入临床应用。

Golub等(2014)报告了4例VI患者的结果,该植入物包含3个根据CI改造的前庭刺激电极,每一个电极插入到前、后及外侧半规管壶腹中。该装置完全是前庭神经刺激电极,没有任何耳蜗电极,最初的理念也与日内瓦大学-马斯特里赫特大

学团队不同。该前庭神经装置被认为是一种速度起搏器,可以在梅尼埃病的发作期被激活,以调节难治性梅尼埃病患者的前庭功能。只有 1 例患者在植入后出现了典型的梅尼埃病发作,在这种情况下,激活设备能改善症状。但是参与这项研究的 4 名受试者术前残留听力无法得到保护,而且这种刺激与头位的运动并未进行关联。尽管有副作用,但仍然是一个可行的改善前庭功能的方法。

3 未来研究方向

前庭神经和听觉功能的保护是一个至关重要的问题,因此需要新电极和手术方法,尽可能在保护膜迷路的前提下进行无创的前庭植入,通过最优的方法来增加前庭神经不同分支的刺激,从而提高刺激的特异性,并可刺激椭圆囊和球囊分支。实际上,半规管和耳石的功能是互补的,这两种功能的恢复对于达到更高水平的功能康复是非常必要的。另一个主要领域是改善和扩展该设备的康复前景,特别是在失衡和姿势控制方面。在此基础上,未来的研究也将致力于将前庭刺激系统与耳蜗刺激系统相互协调,尽量通过仿生学研究模拟人类耳蜗及前庭系统,可以选择性地将前庭神经刺激及耳蜗神经刺激传递到中枢神经系统,这为研究在多感官、多模式的平衡系统中对前庭神经输入的整合和感知打开了一扇前所未有的大门。

参考文献

- [1] Allum JH, Honegger F. Vibro-tactile and auditory balance biofeedback changes muscle activity patterns: Possible implications for vestibular implants[J]. J Vestib Res, 2017, 27(1): 77—87.
- [2] Allum JH. Balance implants or external prostheses: Which is the wave of the future[J]. J Vestib Res, 2017, 27(1): 49.
- [3] Fridman GY, Della Santina CC. Progress toward development of a multichannel vestibular prosthesis for treatment of bilateral vestibular deficiency[J]. Anat Rec(Hoboken), 2012, 295(11): 2010—2029.
- [4] Wall C 3rd, Kos MI, Guyot JP. Eye movements in response to electric stimulation of the human posterior ampullary nerve[J]. Ann Otol Rhinol Laryngol, 2007, 116(5): 369—374.
- [5] 尹海金, 杨仕明. 人工前庭植入研究概况及进展[J]. 中华耳科杂志, 2018, 16(3): 276—279.
- [6] Perez Fornos A, Cavuscens S, Ranieri M, et al. The vestibular implant: A probe in orbit around the human balance system[J]. J Vestib Res, 2017, 27(1): 51—61.
- [7] Dai C, Fridman GY, Chiang B, et al. Directional plasticity rapidly improves 3D vestibulo-ocular reflex-alignment in monkeys using a multichannel vestibular prosthesis[J]. J Assoc Res Otolaryngol, 2013, 14(6): 863—877.
- [8] Phillips JO, Ling L, Nie K, et al. Vestibular implantation and longitudinal electrical stimulation of the semicircular canal afferents in human subjects[J]. J Neurophysiol, 2015, 113(10): 3866—3892.
- [9] Ramos de Miguel A, Falcon Gonzalez JC, Ramos Macias A. Vestibular Response to Electrical Stimulation of the Otolith Organs. Implications in the Development of A Vestibular Implant for the Improvement of the Sensation of Gravitoinertial Accelerations[J]. J Int Adv Otol, 2017, 13(2): 154—161.
- [10] Park JJ, Shen A, Westhofen M. Promontory electrical stimulation to elicit vestibular evoked myogenic potentials (VEMPs) [J]. Acta Otolaryngol, 2015, 135(3): 239—245.
- [11] Feigl G, Kos I, Anderhuber F, et al. Development of surgical skill with singular neurectomy using human cadaveric temporal bones [J]. Ann Anat, 2008, 190(4): 316—323.
- [12] Feigl GC, Fasel JH, Anderhuber F, et al. Superior vestibular neurectomy: a novel transmeatal approach for a denervation of the superior and lateral semicircular canals[J]. Otol Neurotol, 2009, 30(5): 586—591.
- [13] Vital D, Hegemann SC, Straumann D, et al. A new dynamic visual acuity test to assess peripheral vestibular function [J]. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2010, 136(7): 686—691.
- [14] Van de Berg R, Guinand N, Guyot JP, et al. The modified ampullar approach for vestibular implant surgery: feasibility and its first application in a human with a long-term vestibular loss[J]. Front Neurol, 2012, 3: 18.
- [15] Cavazzuti M, Porro CA, Barbieri A, et al. Brain and spinal cord metabolic activity during propofol anaesthesia[J]. Br J Anaesth, 1991, 66(4): 490—495.
- [16] Janeke JB, Jongkees LB, Ooeterveld WJ. Selective suppression of the fast phase of labyrinthine nystagmus by phentanyl (fentanyl) [J]. Acta Otolaryngol, 1969, 68(6): 468—473.
- [17] Merfeld DM, Gong W, Morrissey J, et al. Acclimation to chronic constant-rate peripheral stimulation provided by a vestibular prosthesis[J]. IEEE Trans Biomed Eng, 2006, 53(11): 2362—2372.
- [18] Guinand N, Van De Berg R, Ranieri M, et al. Vestibular implants: Hope for improving the quality of life of patients with bilateral vestibular loss[J]. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc, 2015, 2015: 7192—7195.
- [19] Lewis RF, Haburcakova C, Gong W, et al. Electrical stimulation of semicircular canal afferents affects the perception of head orientation[J]. J Neurosci, 2013, 33(22): 9530—9535.

(收稿日期: 2018-10-18)