

. 综 述 .

多模态技术在听神经瘤手术治疗中应用进展

郭世杰 综述 张刚利 审校

【关键词】听神经瘤;显微手术;多模态技术

【文章编号】1009-153X(2022)12-1028-04

【文献标志码】A

【中国图书资料分类号】R739.41; R 651.1†1

听神经瘤,又称前庭神经鞘瘤,是起源于 Schwann 细胞的良性肿瘤^[1]。听神经瘤发病率在(1.2~1.92)/10万^[2,3],占颅内肿瘤的8%~10%,是桥脑小脑角区(cerebellopontine angle, CPA)最常见的肿瘤。随着MRI技术的应用和人们平均寿命的延长,早期诊断的听神经瘤逐渐增多,听神经瘤的发病率近年呈上升趋势。听神经瘤通常为良性,生长缓慢,首发症状多为单侧听力下降、耳鸣^[4],也可以眩晕、单侧面瘫、走路不稳等起病。早期,听神经瘤手术目的在于挽救生命,手术死亡率很高,术后面瘫、听力障碍、脑积水等并发症发生率也很高。随着对脑解剖研究的深入、显微手术技术以及影像技术的进步,围手术期死亡率降至不足1%,听神经瘤逐步由保留面神经向保留听神经和提高生活质量阶段过渡。综合应用多种技术进行术前评估有利于明晰CPA区显微解剖关系,减少术后神经功能障碍。本文多模态技术在听神经瘤手术治疗中应用进展进行综述。

1 MRI技术

MRI T₁增强检查是听神经瘤诊断和评估复发的首选方式^[5],临床常用的分级系统,无论是Samii分级,还是Koos分级^[6],均依赖于MRI检查。听神经瘤的特征影像学表现是内听道占位伴内听道扩大,呈“冰激凌征”。较小的听神经瘤表现为均匀强化,但高达40%的听神经瘤为不均匀强化,5%~15%的听神经瘤伴有囊变。有影像学筛查的循证指南建议使用高分辨率T₂加权和对对比增强T₁加权作为听神经瘤诊断序列(3级证据)^[7],监测听神经瘤生长程度推荐

使用3D T₁、3D CISS(高分辨率T₂内耳水成像)及对比增强快速平衡稳态采集序列(FIESTA; 3级证据)。MRI检查为听神经瘤的诊断、监测进展、复发及治疗方案的选择提供了精确直观的手段,可以观察肿瘤的大小、囊内囊性变化、脑干或小脑受压、瘤周水肿等指标。如果出现脑积水甚至脑疝,往往意味着需要紧急手术干预。

1.1 弥散张量成像技术(diffusion tensor image, DTI) 现代听神经瘤手术目标是保留神经功能的基础之上全切除肿瘤。Sartoretti-Schefer等^[8]证实增强T₁WI难以充分显示肿瘤与面神经的空间关系,DTI通过弥散加权扫描整合多梯度方向的水分子弥散方向,显示白质纤维束走行。Samala等^[9]通过前瞻性研究证实DTI检查术前了解面神经位置可以提高面神经保留率,DTI预测面神经位置与术中位置符合率达97.3%。Meta分析显示DTI定位面神经走行具有一定的优势^[10]。Song等^[11]提出DTI重建CPA区得到的纤维束是面-听神经纤维复合体而非单纯面神经。文献报道的DTI重建CPA区神经纤维束的准确率存在较大差异,特别是对于较大听神经瘤(>3 cm)并不能很好显示,也难以区分面听神经,这降低了其在临床工作中的应用价值。

Roundy等^[12]开发了高密度弥散张量成像技术(high-density diffusion tensor, HD-DT),与传统DTI不同,HD-DT成像层厚1.2 mm,层数可达40层,扩散方向32个方向(传统DTI层厚4~5 mm,层数16层,6个扩散方向),施加敏感梯度之后,可以清晰显示CPA区神经纤维束走行;对5例大听神经瘤(>2.5 cm),采用HD-DT可以100%定位面神经位置,DTI有4例未能定位。Yoshino等^[13]联合应用DTI与FIESTA序列定位耳蜗神经,术中验证准确率为63.6%。Zolal等^[14]提出概率纤维追踪技术,与确定性追踪相比,概率追踪考虑到数据的不确定性,在感兴趣区(region of interest, ROI)对可能的方向进行建模,产生正在寻找

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2022.12.025

基金项目:山西省卫生健康委员会基金项目(2020XM36)

作者单位:030012 太原,山西医科大学附属第五临床医学院(郭世杰);030012 太原,山西省人民医院神经外科(张刚利)

通讯作者:张刚利, E-mail: Zhanggangli1973@163.com

神经纤维分布的概率图,通过设置阈值获得有意义的纤维束,避免人工移除造成的系统误差,在被肿瘤和脑脊液大量占据的 CPA 区更好地提取神经纤维信号,21 例大型听神经瘤中面神经准确率可达 81%,耳蜗神经准确率为 33%,概率追踪法对于面神经重建更具优势,但耳蜗神经可能由于占位效应导致神经萎缩或完整性丧失,在影像上难以定位。无论 HD-DT 及概率追踪技术,由于样本量的限制,其实际效果都需要大量临床病例加以验证。

1.2 内耳水成像(3D CISS) 内耳水成像通过内耳迷路内的淋巴液及内听道脑脊液具有长 T₂ 特征缓慢流动液体成像,可以清晰显示内听道的细微解剖结构以及内耳及内听道病损。Buch 等^[15]回顾性分析 251 例听神经瘤,分别在增强 T₁ 及 3D CISS 上单独评估肿瘤大小,发现二者无统计学差异,可见非增强序列也可以很好地反应听神经瘤大小,对于囊性成分,3D CISS 要优于增强序列。3D CISS 作为无创的 MRI 序列,被认为可以代替增强 T₁ 追踪听神经瘤远期变化,在小听神经瘤(<3 mm)的筛查中也得到初步认可^[16]。

听神经瘤病人外淋巴中含有多种蛋白质,其中 α -2-HS-糖蛋白含量与听力损失相关^[17],而内耳水成像的信号强度可以反映内听道淋巴蛋白含量,间接反映听力损失。Dunn 等^[18]分析听神经瘤放疗后耳蜗 CISS 信号强度减弱可能与听力损失相关,认为放疗通过影响耳蜗内淋巴蛋白,导致听力的损失。Kocaoglu 等^[19]发现降低的 3D-CISS 信号强烈预测术后听力损失。但听力损失不仅仅建立在耳蜗蛋白紊乱机制之上,肿瘤占位效应、多种因子间的相互作用等都会对听力产生影响,其发生机制还需要进一步研究。

2 颞骨高分辨率 CT (high resolution computed tomography, HRCT)

CPA 区骨性结构主要由颞骨岩部组成,包括前庭水管外口、内听道、内耳门内侧的岩尖和部分斜坡。较大的听神经瘤往往会侵及内听道,需手术磨除部分内听道,但 CPA 区结构精细,常规头颅 CT 层厚难以满足手术需要。HRCT 具有良好的空间分辨率,对于了解 CPA 区骨性解剖改变具有显著优势,主要作用为评估颞骨岩部气化程度和颈静脉球位置,为安全磨除内听道壁提供依据。

通常颞骨岩部骨板呈一条直线,颞骨岩部气化过度将固有骨质推挤,增加内听道后壁的磨除长度和角度,也容易产生术后脑脊液漏^[20]。对于颞骨岩

部气化的评估通常以外侧半规管层面作为测量平面。Han 等^[21]制定基于 HRCT 的岩骨气化评价标准,将岩骨气化为 4 类,对于高气化分型建议减小磨除范围。颈静脉球高位是一种较为常见的解剖变异,发生率约为 25%,解剖位置与内听道关系密切,术中需避免磨除过程中损伤颈静脉球发生灾难性大出血。HRCT 被认为是评价高位颈静脉球的最佳影像学方式。Manjila 等^[22]通过 HRCT 建立颈静脉球解剖位置分类系统,对颈静脉球位置进行分型,帮助评估颈静脉球危险程度。

Kouhi 等^[23]通过 HRCT 测量分析内听道至颈静脉球、乳突尖端到内听道等多条连线之间的角度,在解剖下验证实际暴露和剥离的程度,证明术前可以根据 HRCT 评估迷路下暴露,提高手术质量。李鑫等^[24]通过分析 68 例听神经瘤的 HRCT,提取形态数据,帮助确定内听道后壁磨除范围和角度,为术中操作提供解剖依据。如能扩大样本量,增加冠状位、矢状位进行分析,可能会得出更精确的结论。

磨除内听道的过程也会影响耳蜗内淋巴囊的稳定性,进一步影响半规管功能出现术后眩晕、步态不稳等并发症,充分的术前 HRCT 评估可以实现较为精确地磨除内听道后壁,避免损伤重要结构,减少术后并发症发生率。

3 电生理监测

电生理监测是由于局部手术操作或电刺激可引起神经功能反应,帮助确定神经走行,避免损伤神经纤维。术中电生理监测包括术中面神经监测(intraoperative facial nerve monitoring, IOFNM)、听神经以及三叉神经、副神经等后组颅神经监测,IOFNM 技术包括直接电刺激和自主肌电图,听神经监测包括听性脑干反应、耳蜗电图及直接耳蜗神经刺激,其中以 IOFNM 技术最为成熟。成功的电生理监测会帮助快速定位面听神经,降低术后并发症发生率。

3.1 术中面神经监测 有循证指南建议在听神经瘤手术中常规应用 IOFNM 以改善术后长期面神经功能^[24],主要包括直接电刺激(direct electrical stimulation, DES)、自由肌电(electromyography, EMG)以及面神经运动诱发电位(facial motor evoked potential, FMEP),但要注意双极电凝产生的干扰,以及肌松药对于波幅的影响。

DES 利用探针给予一个刺激诱发电位,从而获得电刺激产生的肌肉动作电位,通过眼轮匝肌、口轮匝肌电极记录下来,帮助术中面神经定位和追

踪。DES 选用适当强度电流进行筛选,判断面神经可能的位置,必要时探测肿瘤表面包膜,帮助明确膜状结构以及后侧走行的面神经。Amano 等^[25]研究 DES 引发肌肉动作电位的波幅与术后面神经功能的相关性,发现最大响应为 1 000 μ V 术后出现轻度的面瘫,>1000 μ V 未出现面瘫,认为最大响应<800 μ V 应暂停切除肿瘤。

EMG 主要反映术中操作,如电凝、牵拉对面神经的影响,可能是由术中操作导致面神经去极化并激发动作电位,多表现为连续的高尖棘波。Liu 等^[26]研究电位活动对于面神经功能预测,发现面神经近远端刺激波幅比值及 FMEP 波幅可以反应术后即刻及远期的面神经功能。

FMEP 包括面神经运动皮质电活动、DES 以及相关肌肉群的反应,是近年来发展的一种新技术。Bhimrao 等^[27]证实手术结束时 FMEP 与基线 FMEP 比值可以预测术后即刻及术后 1 年的面神经功能,术中保持比值大于 60%,可以更好地保留面神经功能。尽管诸多研究提示 IOFNM 是预测长期面神经功能的预测因素,但刺激参数及方案未实现统一,不同标准、不同刺激方案对面神经功能的预测尚需研究。

3.2 术中耳蜗神经监测 小型听神经瘤(<1.5 cm)大多具有正常或实用听力(AAO-HNS 分级的 A、B 级),术后实用听力保留率约 51%^[28],应用术中听力监测可以反映耳蜗神经损害,预测术后听力水平。

听性脑干反应 (auditory brainstem response, ABR) 是一种远场诱发电位,当 V 波潜伏期延长或波形变化时,提示听力受损,可能是术中损伤蜗神经或磨除内听道时破坏内耳淋巴循环所致。Welch 等^[29]报道 V 波潜伏期延长与术后听力损失明显相关,可以作为术后听力损失的预测因素。Gugel 等^[30]发现术前 ABR 分级与听力水平存在正相关,对于预测围手术期听力结果有较高的准确性。ABR 的不足在于反应波幅较小,需要较长时间采集数据和叠加才能获得足够的信噪比,且容易受到术中噪音影响。

最新研究发现的 CE-Chirp ABR^[31],是一种新型的声刺激,相较于传统的 click 声,其声音的低、中、高频成分的呈现时间不同,可以有效抵消耳蜗行波力学作用,从而实现较低声压引出较明显的 V 波。Mastronardi 等^[31]研究发现经典 ABR 大约需要 1 000 个刺激才能引出一个清晰可监测的 V 波,而 CE-Chirp ABR 大约 600 个刺激即可引出有效的 V 波,有效减少刺激所需时间。

Yamakami 等^[32]设计了一种颅内电极对耳蜗神

经复合电位 (cochlear nerve compound action potentials, CNAPs) 进行连续监测,颅内电极直接放置于耳蜗神经脑池段之上,肿瘤压迫、手术牵拉等对耳蜗神经的刺激直接反应为 CNAP 电位振幅下降甚至消失;CNAP 比经典 ABR 提供的监测结果更加灵敏可靠,抗干扰能力强,但 CNAP 固定不牢固,可能存在术中脱落的风险,其效果尚需进一步验证。

目前,临床上术中听力监测以经典 ABR 应用较为广泛,尚无研究证明直接监测耳蜗神经电位优于传统的 ABR, CANPs 以及 CE-Chirp ABR 应用相对较少,但具有广泛的应用前景。术后除听觉丧失外还存在诸多问题,如耳鸣、听觉变音等,耳蜗神经监测有望实现术中精准分辨面听神经并充分保护,这将是未来的发展方向之一。

总之,听神经瘤多模态评估模式尚未达成共识,全切除肿瘤与保护神经功能之间存在着矛盾,如何在二者之间取舍,实现在面听神经功能保护的基础上最大程度全切除肿瘤,这依赖于多模态监测及术者丰富的临床经验。术后面瘫和听力障碍影响病人的生存质量,熟练应用多模态评估技术可以最大可能避免面听神经损伤,目前在面神经保护中已经取得较大进展,而听力保留尚无突破性进展,内耳水成像技术及术中电生理监测技术对于听力保留及预测远期听力具有一定意义,听力保留以及内听道损害的预防将是未来工作的重点。

【参考文献】

- [1] Mastronardi L, Cacciotti G, Roperto R, *et al.* Position and course of facial nerve and postoperative facial nerve results in vestibular schwannoma microsurgery [J]. *World Neurosurg*, 2016, 94: 174-180.
- [2] Withrow DR, Devesa SS, Deapen D, *et al.* Nonmalignant meningioma and vestibular schwannoma incidence trends in the United States, 2004-2017 [J]. *Cancer*, 2021, 127(19): 3579-3590.
- [3] Babu R, Sharma R, Bagley JH, *et al.* Vestibular schwannomas in the modern era: epidemiology, treatment trends, and disparities in management [J]. *J Neurosurg*, 2013, 119 (1): 121-130.
- [4] Goldbrunner R, Weller M, Regis J, *et al.* EANO guideline on the diagnosis and treatment of vestibular schwannoma [J]. *Neuro Oncol*, 2020, 22(1): 31-45.
- [5] Dunn IF, Bi WL, Mukundan S, *et al.* Congress of Neurologi-

- cal Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guidelines on the Role of Imaging in the Diagnosis and Management of Patients With Vestibular Schwannomas [J]. *Neurosurgery*, 2018, 82(2): E32-E34.
- [6] Koos WT, Day JD, Matula C, *et al.* Neurotopographic considerations in the microsurgical treatment of small acoustic neurinomas [J]. *J Neurosurg*, 1998, 88(3): 506-512.
- [7] Germano IM, Sheehan J, Parish J, *et al.* Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guidelines on the Role of Radiosurgery and Radiation Therapy in the Management of Patients With Vestibular Schwannomas [J]. *Neurosurgery*, 2018, 82(2): E49-E51.
- [8] Sartoretti-Schefer S, Kollias S, Valavanis A. Spatial relationship between vestibular schwannoma and facial nerve on three-dimensional T2-weighted fast spin-echo MR images [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2000, 21(5): 810-816.
- [9] Samala R, Borkar SA, Sharma R, *et al.* Effectiveness of preoperative facial nerve diffusion tensor imaging tractography for preservation of facial nerve function in surgery for large vestibular schwannomas: results of a prospective randomized study [J]. *Neurol India*, 2019, 67(1): 149-154.
- [10] Mastrorandi L, Di Scipio E, Cacciotti G, *et al.* Vestibular schwannoma and hearing preservation: Usefulness of level specific CE-Chirp ABR monitoring: a retrospective study on 25 cases with preoperative socially useful hearing [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2018, 165: 108-115.
- [11] Song F, Hou Y, Sun G, *et al.* In vivo visualization of the facial nerve in patients with acoustic neuroma using diffusion tensor imaging-based fiber tracking [J]. *J Neurosurg*, 2016, 125(4): 787-794.
- [12] Roundy N, Delashaw JB, Cetas JS. Preoperative identification of the facial nerve in patients with large cerebellopontine angle tumors using high-density diffusion tensor imaging [J]. *J Neurosurg*, 2012, 116(4): 697-702.
- [13] Yoshino M, Kin T, Ito A, *et al.* Combined use of diffusion tensor tractography and multifused contrast-enhanced FIESTA for predicting facial and cochlear nerve positions in relation to vestibular schwannoma [J]. *J Neurosurg*, 2015, 123(6): 1480-1488.
- [14] Zolal A, Juratli TA, Podlesek D, *et al.* Probabilistic tractography of the cranial nerves in vestibular schwannoma [J]. *World Neurosurg*, 2017, 107: 47-53.
- [15] Buch K, Juliano A, Stankovic KM, *et al.* Noncontrast vestibular schwannoma surveillance imaging including an MR cisternographic sequence: is there a need for postcontrast imaging [J]? *J Neurosurg*, 2018, 131(2): 549-554.
- [16] Sweeney AD, Carlson ML, Shepard NT, *et al.* Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guidelines on Otologic and Audiologic Screening for Patients With Vestibular Schwannomas [J]. *Neurosurgery*, 2018, 82(2): E29-E31.
- [17] Edvardsson Rasmussen J, Laurell G, Rask-Andersen H, *et al.* The proteome of perilymph in patients with vestibular schwannoma: a possibility to identify biomarkers for tumor associated hearing loss [J]? *PLoS One*, 2018, 13(6): e0198442.
- [18] Dunn IF, Bi WL, Erkmen K, *et al.* Medial acoustic neuroma: clinical and surgical implications [J]. *J Neurosurg*, 2014, 120(5): 1095-1104.
- [19] Kocaoglu M, Bulakbasi N, Ucoz T, *et al.* Comparison of contrast-enhanced T1-weighted and 3D constructive interference in steady state images for predicting outcome after hearing-preservation surgery for vestibular schwannoma [J]. *Neuroradiology*, 2003, 45(7): 476-481.
- [20] 李鑫, 盛敏峰, 吕璇, 等. 内耳道后壁磨除精确性的颞骨薄层 CT 扫描研究 [J]. *临床神经外科杂志*, 2018, 15(2): 112-115.
- [21] Han SJ, Song MH, Kim J, *et al.* Classification of temporal bone pneumatization based on sigmoid sinus using computed tomography [J]. *Clin Radiol*, 2007, 62(11): 1110-1118.
- [22] Manjila S, Bazil T, Kay M, *et al.* Jugular bulb and skull base pathologies: proposal for a novel classification system for jugular bulb positions and microsurgical implications [J]. *Neurosurg Focus*, 2018, 45(1): E5.
- [23] Kouhi A, Firouzifar M, Dabiri S. Extended retro/infralabyrinthine approach to cerebellopontine angle and internal auditory canal, a radio-anatomic study [J]. *Otol Neurotol*, 2019, 40(6): e646-e652.
- [24] Vivas EX, Carlson ML, Neff BA, *et al.* Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guidelines on Intraoperative Cranial Nerve Monitoring in Vestibular Schwannoma Surgery [J]. *Neurosurgery*, 2018, 82(2): E44-E46.
- [25] Amano M, Kohno M, Nagata O, *et al.* Intraoperative continuous monitoring of evoked facial nerve electromyograms in acoustic neuroma surgery [J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2011, 153(5): 1059-1067.

nogen activator inhibitor-1 and protease nexin-1 in human astrocytes: response to injury-related factors [J]. *J Neurosci Res*, 2010, 88(11): 2441-2449.

[18] Shlosberg D, Benifla M, Kaufer D, *et al.* Blood-brain barrier breakdown as a therapeutic target in traumatic brain injury [J]. *Nat Rev Neurol*, 2010, 6(7): 393-403.

[19] Maruyama NO, Estrela HF, Sales EBO, *et al.* The tissue-type plasminogen activator-plasminogen activator inhibitor 1 complex promotes neurovascular injury in brain trauma: evidence from mice and humans [J]. *Brain*, 2012, 135(Pt 11): 3251-3264.

[20] Schwarzmaier SM, Kim SW, Trabold R, *et al.* Temporal profile of thrombogenesis in the cerebral microcirculation after traumatic brain injury in mice [J]. *J Neurotrauma*, 2010, 27(1): 121-130.

[21] Griemert EV, Schwarzmaier SM, Hummel R, *et al.* PAI-1 augments damage by impairing fibrinolysis after traumatic brain injury [J]. *Ann Neurol*, 2019, 85(5): 667-680.

[22] Condron M, Rowell S, Dewey E, *et al.* The procoagulant molecule plasminogen activator inhibitor-1 is associated with injury severity and shock in patients with and without traumatic brain injury [J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2018, 85(5): 888-893.

[23] Giuliano S, Talarico S, Bruno L, *et al.* Growth hormone deficiency and hypopituitarism in adults after complicated mild traumatic brain injury [J]. *Endocrine*, 2017, 58(1): 115-123.

[24] Frenzl I, Katko M, Galgoczi E, *et al.* Plasminogen activator inhibitor type 1: a possible novel biomarker of late pituitary dysfunction after mild traumatic brain injury [J]. *J Neurotrauma*, 2017, 34(23): 3238-3244.

[25] Stein SC, Chen XH, Sinson GP, *et al.* Intravascular coagulation: a major secondary insult in nonfatal traumatic brain injury [J]. *J Neurosurg*, 2002, 97(6): 1373-1377.

(2021-04-23 收稿, 2021-10-19 修回)

(上接第 1031 页)

[26] Liu SW, Jiang W, Zhang HQ, *et al.* Intraoperative neuromonitoring for removal of large vestibular schwannoma: facial nerve outcome and predictive factors [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2015, 133: 83-89.

[27] Bhimrao SK, Le TN, Dong CC, *et al.* Role of facial nerve motor-evoked potential ratio in predicting facial nerve function in vestibular schwannoma surgery both immediate and at 1 Year [J]. *Otol Neurotol*, 2016, 37(8): 1162-1167.

[28] Sweeney AD, Carlson ML, Shepard NT, *et al.* Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guidelines on Otologic and Audiologic Screening for Patients With Vestibular Schwannomas [J]. *Neurosurgery*, 2018, 82(2): E29-E31.

[29] Welch CM, Mannarelli G, Koehler L, *et al.* Intraoperative auditory brainstem response results predict delayed sensorineural hearing loss after middle cranial fossa resection of vestibular schwannoma [J]. *Otol Neurotol*, 2021, 42(6):

e771-e778.

[30] Gugel I, Grimm F, Hartjen P, *et al.* Risk stratification for immediate postoperative hearing loss by preoperative BAER (Brainstem Auditory Evoked Response) and audiometry in NF2-associated vestibular schwannomas [J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(6): 1384.

[31] Mastronardi L, Di Scipio E, Cacciotti G, *et al.* Vestibular schwannoma and hearing preservation: Usefulness of level specific CE-Chirp ABR monitoring: a retrospective study on 25 cases with preoperative socially useful hearing [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2018, 165: 108-115.

[32] Yamakami I, Yoshinori H, Saeki N, *et al.* Hearing preservation and intraoperative auditory brainstem response and cochlear nerve compound action potential monitoring in the removal of small acoustic neurinoma via the retrosigmoid approach [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2009, 80(2): 218-227.

(2022-08-30 收稿, 2022-11-11 修回)