

掩蔽在听性脑干反应测试中应用的研究进展

冷康, 徐飞*

浙江中医药大学, 医学技术与信息工程学院, 浙江 杭州

收稿日期: 2022年1月17日; 录用日期: 2022年2月23日; 发布日期: 2022年3月2日

摘要

听性脑干反应测试(Auditory Brainstem Response ABR)自提出经过长达半个世纪的发展, 目前其技术已经较为成熟, 临床应用广泛。ABR可以由不同的刺激声诱发并记录下来。除了单独由一种刺激声诱发作为一项测试外, 刺激声和掩蔽噪声结合诱发的听性脑干反应测试在一些疾病中会产生特殊的结果, 从而可以起到诊断这些疾病的作用。本文总结了几项常规和新兴的结合噪声的听性脑干诱发电位测试, 希望能够提供给读者对研究现状以做初步了解。

关键词

听性脑干反应, 掩蔽, 结合测试

Research Progress of Masking Applied in Auditory Brainstem Response Test

Kang Leng, Fei Xu*

College of Medical Technology and Information Engineering, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou Zhejiang

Received: Jan. 17th, 2022; accepted: Feb. 23rd, 2022; published: Mar. 2nd, 2022

Abstract

The auditory brainstem response test (auditory brainstem response ABR) has been developed for more than half a century since it was proposed. At present, its technology has been relatively mature and its clinical application has been extensive. ABR can be induced and recorded by different stimuli. In addition to a single stimulus as a test, the auditory brainstem response test induced by the combination of stimulus and masking noise produces special results in some diseases, which can be used to diagnose these diseases. This article summarizes several conventional and emerg-

*通讯作者。

文章引用: 冷康, 徐飞. 掩蔽在听性脑干反应测试中应用的研究进展[J]. 医学诊断, 2022, 12(1): 7-12.

DOI: 10.12677/md.2022.121002

ing acoustic brainstem evoked potential tests combined with noise, hoping to provide readers with a preliminary understanding of the current research status.

Keywords

Auditory Brainstem Response, Masking, Combination Test

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

ABR 为通过头皮电极记录到的由瞬态声刺激听觉神经系统引起的短潜伏期的听觉诱发反应, 为 1~10 ms 潜伏期内出现的一系列反应波。ABR 可以由不同的刺激声诱发并记录下来。除了单独由一种刺激声(例如短声)诱发作为一项测试外, 刺激声和掩蔽噪声结合诱发的听性脑干反应测试在一些疾病中会产生特殊的结果, 从而可以起到诊断这些疾病的作用。本文总结了几项常规和新兴的结合噪声的听性脑干诱发电位测试, 希望能够提供给读者对研究现状以做初步了解。

2. ABR 的临床掩蔽测试

随着插入式耳机(耳间衰减约为 60 dB)的广泛应用, 目前临床上 ABR 测试时很少用到掩蔽。但是如果患者有严重单侧听力损失进行骨导 ABR 测试时, 掩蔽是必要的。有最新研究提到白噪声(white noise WN)掩蔽如何影响听力正常的成人 ABR 测量中的 V 波幅度和潜伏期[1], 并进一步指出 WN 掩蔽在单侧聋患者 ABR 测试中的适用性。骨导 ABR 测试中, 正常婴儿和成人的有效掩蔽水平是不同的, 最新的一项关于骨导 ABR 有效掩蔽水平对此进行了分析, 并提供了正常婴儿和成人白噪声掩蔽下不同频率所需掩蔽量供读者参考[2]。虽然 ABR 掩蔽目前已经非常少见, 但是当临床上遇到上述两类患者时, 一定要保持警惕, 以免误诊甚至漏诊, 产生不必要的医学纠纷。

3. 掩蔽下 ABR 频率特异性测试

虽然大量的研究都表明短纯音诱发的 ABR 有较好的频率特异性, 但是短纯音的频谱并不只是单一的峰。其频谱成分由一个峰值和两侧的边瓣组成[3], 两侧的边瓣也会引起基底膜的振动, 从而影响其频率特异性。而且随着频率的降低, 其频率特异性会越来越差[4]。而用切迹或者带阻噪声可以掩蔽两侧的边瓣引起的基底膜振动幅度, 从而提高其短纯音 ABR 的频率特异性, 尤其短纯音频率较低时。

对于切迹噪声掩蔽短纯音 ABR (Notched Noise-ABR), 国内外均有用于听阈评估的研究[3] [5], 结果表明 NN-ABR 与纯音听阈有较好的吻合性。但是目前研究主要针对成人感音神经性聋的听阈预测, 关于婴幼儿的研究较少, 希望不久的将来此技术能在新生儿和婴幼儿等身上得到广泛应用。

4. 辅助诊断梅尼埃病/内淋巴积水

梅尼埃病(Meniere's Disease MD)被定义为一种特发性膜迷路积水的内耳病, 主要病理变化是膜迷路积水膨大, 内淋巴积水后压力增加导致基底膜劲度增加, 劲度增加的后果是行波在基底膜的传播速度增加, 引起基底膜特性的变化。基底膜特性改变后会引发掩蔽不足, 并可利用同侧低通掩蔽噪声(粉红噪声)掩蔽由 click 声刺激诱发的 ABR 观察到此现象。根据 V 波的潜伏期和振幅可以客观的区分梅尼埃病/内淋巴积

水患者和正常人, 还可以评估疾病进展过程和治疗监测。Don [6]在发现该方法后进行的研究中, 指出该方法区分 MD 组和对照组具有 100%特异性和敏感性。不久后, 在国内也有相关研究的报道, 进一步指出这一方法的适用性[7]。该方法的局限性在于当 V 波潜伏期无法测量时, 该方法就失去了作用。而且临床上 V 波的潜伏期易受到多种因素的影响。总之, 该方法可以作为梅尼埃病诊断及预后评估的一种辅助手段。

5. 隐性听力损失的诊断

最近在动物实验的研究上表明耳蜗中最脆弱的不是毛细胞, 而是内毛细胞与听神经之间的突触连接 [8], 较小的噪声暴露也会引起广泛的突触丢失。Song F. [9]在动物实验上的最新研究也证明隐性听力损失与内毛细胞带状突触的丢失有关。突触丢失并不会引起行为听阈发生改变, Liberman [10]把这种现象称为隐性听力损失(Hidden Hearing Loss HHL), 并且经过多年的研究总结出了 HHL 的发病机制[11]。突触丢失无法引起阈值变化的原因是较小强度声音的检测主要是听神经系统中具有低阈值高自发率(Spontaneous Rate SR)听神经纤维(Auditory Nerve Fiber ANF)来完成的[12], 而这类纤维在突触丢失中很少受到影响。噪声和衰老主要影响耳蜗高阈值低 SR ANF 与内毛细胞之间的突触连接[13], 这些低 SR ANF 主要参与中高声音的处理并且更能抵抗背景噪声的掩蔽[14]。由于噪声引起的广泛低 SR ANF 与内毛细胞之间的突触丢失, ANF 对背景噪声的抵抗降低。

目前对于隐性听力损失的检测方法有噪声下言语识别率测试(SIN)、耳蜗电图(ECochG)、ABR 以及心理物理测试。其中 ABR 包括噪声下 ABR 测试(ABR in noise)、言语诱发 ABR(speech-ABR)以及常规短声诱发 ABR。这里重点讨论 ABR in noise 测试, 其余测试项目可参考李国庆[15]等的综述。

衰老和噪声暴露会导致 ANF 产生较小的 ABR-I 波振幅, 动物实验也已经表明突触丢失会降低 I 波振幅, 但是 ABR-I 波的幅值在人体中差异很大, 限制了其在疾病诊断中的作用。而 ABR 的 V 波在人体中非常稳定, 可以在低刺激强度和背景噪声下记录到, 所以目前对 ABR 的研究大都集中在 V 波振幅、潜伏期以及波间潜伏期。不幸的是, 突触丢失并没有引起 V 波振幅的降低即正常的 V 波幅值, 这可能是由于某种中枢增益所致, 这种中枢增益也可能是 HHL 者感知耳鸣的原因[16]。前面提到过, 噪声暴露主要影响高阈值和低 SR ANF, 此类 ANF 对背景噪声的抵抗作用更强。因此, 国外研究者 Mehraei [17]等设计实验用突触丢失所引起的 ABR-V 波潜伏期的延迟来替代降低的 I 波振幅。噪声下 ABR 是在同侧宽带噪声掩蔽的情况下由短声诱发记录的, 在记录过程中短声刺激强度不变, 掩蔽噪声逐渐增加。由于背景噪声的存在, 低 SR ANF 的选择性损耗会产生 V 波潜伏期延迟, 并且随着噪声水平的增加而增加, 并且这种延迟在有大量低 SR ANF 丢失的人群中更容易观察到。此外还有相关研究表明 V 波潜伏期的延长可能还与精细时间编码的感知测量相关, 而这种精细时间编码可能依赖于低 SR ANF 的响应[18]。结果表明掩蔽引起的 V 波潜伏期延迟可以用来反映 ABR-I 波振幅的降低。在 Mehraei 的研究中, 其优点在于用稳定的 V 波作为观察指标代替变异较大的 I 波, 而且去除了耳蜗功能产生的影响。在实验结果中, V 波振幅没有发生变化(可能与中枢增益有关[19]), V 波潜伏期随着噪声强度的增加而延长。但是 V 波潜伏期的延迟是否会受到外周变化等因素的影响以及影响产生的量级还不明确, 因此测试要与外周功能的测量结合, 而且 V 波潜伏期受到多种因素的影响。而在 Chandan [20]的一项研究中, 却没有观察到高危噪声暴露人群与对照组之间 V 波潜伏期的明显差异。该测试的不足之处在于, 并不是所有的高危人群都会表现出延迟的 V 波潜伏期。关于此方法的有效性和与 HHL 的相关性还有待于进一步证实。此外, 对于衰老引起的耳蜗突触病是否也会引起和噪声导致耳蜗突触病的相同结果还需要进一步研究。

6. 噪声下 speech-ABR

个体对言语的感知过程可以通过电生理的测试方法记录, 这种通过辅音和元音结合(CV)形成的复合

言语声(例如/Da/、/Ba/、/Ga/)诱导的 ABR 称为言语 ABR (speech-ABR) [21]。记录到的 speech-ABR 波形由瞬态部分和稳态部分组成, 与刺激声的时间和频谱特征一致。已经证明, 神经反应中语音包络表征的保真度与语音感知密切相关[22]。这种语音包络的保真度可以记录为人的频率跟随反应(FFR), 即 speech-ABR 中的稳态反应。保真度的生理表现为神经反应的同步性。在噪声性听力损失患者中, 时间、频率和空间分辨率会受到很大影响, 语音包络的保真度下降, 从而影响其言语感知[23]。

由噪声引起的耳蜗突触病患者和衰老的个体中同样观察到了神经反应的失同步[24] [25], 但其行为听阈没有异常。由于老化对听觉系统的影响, 神经同步的减弱可能更容易受到年龄相关神经纤维退化的影响[26]。尽管观察到了神经反应失同步, 但这类人群在安静环境下的言语识别没有问题, 而是表现为噪声环境下言语理解困难。所以在处理此类患者时测量其噪声下言语感知性能非常重要。噪声下的言语感知可以利用与 speech-ABR 类似的电生理方法, 使用 CV 合并言语噪声刺激听觉系统记录得到, 称为噪声下 speech-ABR, 反应个体在噪声下对言语的感知能力。其反应波形具有更小的幅度, 更大的潜伏期延迟和更宽的波形。而且具有在噪声中言语感知差的个体, 噪声下 speech-ABR 的幅度更小, 潜伏期更长并且存在更多缺少的语音峰值[27]。在潜伏期变化中, 噪声下 V 波的延迟与之前 Mehraei [17]的研究一致 (speech-ABR-V 波类似 ABR-V 波), 也进一步证实了 Mehraei 的研究。但是大多数研究都集中噪声降低了神经对语音刺激反应的同步性。目前还不确定潜伏期延迟的具体生理学机制(例如耳蜗位置机制的影响)。在 de Boer [28]的一项研究中针对耳蜗位置机制对噪声下言语 ABR 的影响进行了细致的讨论。结果表明, 与先前非语音 ABR 研究一致, 噪声下言语 ABR 神经同步的变化会与耳蜗位置机制影响相混淆。作者提供了一项衍生波段技术, 量化耳蜗机制影响, 评估任何神经失同步的真实大小, 从而在记录中排除由于耳蜗机制产生的影响, 准确反应个体噪声下言语感知情况。

关于噪声对言语感知的影响, 很多研究都一致认为噪声会导致对语音神经反应的同步性减弱。但是最近的一项研究利用低强度噪声下的 FFR, 表明在某些情况下, 噪声实际上可以有有益于复杂声音的行为和神经编码[29]。这种现象可以解释为非线性系统的随机共振(SR)。SR 表现为低轻度噪声增强了脑干锁相。在最佳背景噪声水平上, 随着噪声水平的增加 FFR 被逐渐消除。这种现象目前只在正常听力人群中观察到, 在有听力损失或者患有耳蜗突触病患者的人群中, 由于听觉系统的非线性特性改变, 是否可以产生 SR 现象及结果的指标是否一致还有待进一步研究。

迄今为止 speech-ABR 的许多研究都对其迈向临床做出了很大贡献, 作为对言语和噪声下言语理解的客观指标。Speech-ABR 应用到评价语音性能测量之前, 仍要做大量的工作, 包括建立正常听力人群和听力损失人群 speech 和噪声下 speech-ABR 的刺激标准, 以及噪声下 speech-ABR 正常变化和表明噪声下言语理解下降的情况。此外, 还需要建立大数据衡量 speech-ABR 的可用性。

7. 总结与展望

ABR 作为一种客观的检测手段, 在临床上会给听力师提供主观检测无法获得的信息。在传统测试基础上加上掩蔽后更大程度扩展了其临床应用, 包括对单侧听力损失患者和骨导 ABR 的测试; 精确预测行为听阈(这对儿童非常重要); 梅尼埃病、突触损伤和噪声下言语感知等。前三项检测方法, 已经可以适用于临床, 但是还存在技术方面的限制, 例如并不是所有的仪器都能发出切迹噪声。

对于突触损伤的测量, 有研究结果认可其诊断作用[17], 还有研究结果质疑其诊断可靠性[20] [30]。原因可能是不同的研究者使用的方法有差异, 或者个体之间有太多可变的因素等。关于 ABR in noise 究竟是否可以作为诊断突触损伤的一种可靠检测方式, 还需进一步研究。对于听力正常却无法理解言语信号的患者, 尤其是噪声下言语信号的感知异常, 目前大多数研究都表明 speech-ABR 和噪声下 speech-ABR 可以为听力师提供非常明确的指标, 但是在应用到临床之前还需要做大量的工作。

总之, 上述几种掩蔽结合 ABR 的测试方法中, 一些已经非常成熟, 甚至可以直接应用到临床; 有部分存在技术方面的限制; 还有部分尚处于研究阶段, 需要进行更深入和更广泛的研究, 以其早日应用到临床工作中。最后, 掩蔽与 ABR 的结合应用提示我们, 深入研究掩蔽与其他客观测试方法结合可以为解决更多的临床听力学问题提供帮助。

参考文献

- [1] Silva, B.C.S., Jacob-Corteletti, L.C.B., Sassi, T.S.D.S., Chaves, J.N., Araújo, E.S. and Alvarenga, K.F. (2021) Contralateral Masking in the Measurement of Auditory Brainstem Responses with Air-Conducted Tone Burst Stimuli in Individuals with Unilateral Hearing Loss. *Journal of the American Academy of Audiology*, **32**, 254-260. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1722985>
- [2] Lau, R. and Small, S.A. (2020) Effective Masking Levels for Bone Conduction Auditory Brainstem Response Stimuli in Infants and Adults with Normal Hearing. *Ear and Hearing*, **42**, 443-455. <https://doi.org/10.1097/AUD.0000000000000947>
- [3] 邹琦娟, 倪道凤, 商莹莹, 李奉蓉. 短纯音及切迹噪声掩蔽的短纯音 ABR 对感音神经性听力损失成年人纯音听阈的评估[J]. *听力学及言语疾病杂志*, 2018, 26(2): 115-119.
- [4] Brandt, C., Brande-Lavridsen, N. and Christensen-Dalsgaard, J. (2018) The Masked ABR (mABR): A New Measurement Method for the Auditory Brainstem Response. *Journal of the Association for Research in Otolaryngology*, **19**, 753-761. <https://doi.org/10.1007/s10162-018-00696-x>
- [5] Lachowska, M., Bohórquez, J. and Ozdamar, O. (2012) Simultaneous Acquisition of 80 Hz ASSRs and ABRs from Quasi ASSRs for Threshold Estimation. *Ear and Hearing*, **33**, 660-671. <https://doi.org/10.1097/AUD.0b013e31824d8f18>
- [6] Don, M., Kwong, B. and Tanaka, C. (2005) A Diagnostic Test for Ménière's Disease and Cochlear Hydrops: Impaired High-Pass Noise Masking of Auditory Brainstem Responses. *Otology & Neurotology*, **26**, 711-722. <https://doi.org/10.1097/01.mao.0000169042.25734.97>
- [7] 周娜, 吴子明, 冀飞, 陈艾婷, 张素珍, 杨伟炎, 等. 粉红噪声掩蔽下的听性脑干反应诊断早期梅尼埃病[J]. *听力学及言语疾病杂志*, 2008, 16(3): 200-203.
- [8] Kujawa, S.G. and Liberman, M.C. (2009) Adding Insult to Injury: Cochlear Nerve Degeneration after "Temporary" Noise-Induced Hearing Loss. *The Journal of Neuroscience*, **29**, 14077-14085. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2845-09.2009>
- [9] Song, F., Gan, B., Wang, N., Wang, Z. and Xu, A.T. (2021) Hidden Hearing Loss Is Associated with Loss of Ribbon Synapses of Cochlea Inner Hair Cells. *Bioscience Reports*, **41**, Article ID: BSR20201637. <https://doi.org/10.1042/BSR20201637>
- [10] Liberman, M.C. (2015) Hidden Hearing Loss. *Scientific American*, **313**, 48-53. <https://doi.org/10.1038/scientificamerican0815-48>
- [11] Liberman, M.C. and Kujawa, S.G. (2017) Cochlear Synaptopathy in Acquired Sensorineural Hearing Loss: Manifestations and Mechanisms. *Hearing Research*, **349**, 138-147. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2017.01.003>
- [12] Liberman, M.C., Epstein, M.J., Cleveland, S.S., Wang, H. and Maison, S.F. (2016) Toward a Differential Diagnosis of Hidden Hearing Loss in Humans. *PLoS ONE*, **11**, Article ID: e0162726. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0162726>
- [13] Wu, P.Z., O'Malley, J.T., de Gruttola, V. and Liberman, M.C. (2021) Primary Neural Degeneration in Noise-Exposed Human Cochleas: Correlations with Outer Hair Cell Loss and Word-Discrimination Scores. *The Journal of Neuroscience*, **41**, 4439-4447. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3238-20.2021>
- [14] Ridley, C.L., Kopun, J.G., Neely, S.T., Gorga, M.P. and Rasetshwane, D.M. (2018) Using Thresholds in Noise to Identify Hidden Hearing Loss in Humans. *Ear and Hearing*, **39**, 829-844. <https://doi.org/10.1097/AUD.0000000000000543>
- [15] 李国庆, 吕萍, 王秋菊. 隐性听力损失的发病机制及听力学表现[J]. *中华耳科学杂志*, 2017, 15(2): 185-190.
- [16] Schaette, R. and McAlpine, D. (2011) Tinnitus with a Normal Audiogram: Physiological Evidence for Hidden Hearing Loss and Computational Model. *The Journal of Neuroscience*, **31**, 13452-13457. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2156-11.2011>
- [17] Mehraei, G., Hickox, A.E., Bharadwaj, H.M., Goldberg, H., Verhulst, S., Liberman, M.C., et al. (2016) Auditory Brainstem Response Latency in Noise as a Marker of Cochlear Synaptopathy. *The Journal of Neuroscience*, **36**, 3755-3764. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4460-15.2016>
- [18] Bharadwaj, H.M., Masud, S., Mehraei, G., Verhulst, S. and Shinn-Cunningham, B.G. (2015) Individual Differences

- Reveal Correlates of Hidden Hearing Deficits. *The Journal of Neuroscience*, **35**, 2161-2172. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3915-14.2015>
- [19] Johannesen, P.T. and Lopez-Poveda, E.A. (2021) Age-Related Central Gain Compensation for Reduced Auditory Nerve Output for People with Normal Audiograms, with and without tinnitus. *iScience*, **24**, Article ID: 102658. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2021.102658>
- [20] Suresh, C.H. and Krishnan, A. (2021) Search for Electrophysiological Indices of Hidden Hearing Loss in Humans: Click Auditory Brainstem Response across Sound Levels and in Background Noise. *Ear and Hearing*, **42**, 53-67. <https://doi.org/10.1097/AUD.0000000000000905>
- [21] Perugia, E., BinKhamis, G., Schlittenlacher, J. and Kluk, K (2021) On Prediction of Aided Behavioural Measures Using Speech Auditory Brainstem Responses and Decision Trees. *PLoS ONE*, **16**, Article ID: e0260090. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0260090>
- [22] Patro, C., Kreft, H.A. and Wojtczak, M. (2021) The Search for Correlates of Age-Related Cochlear Synaptopathy: Measures of Temporal Envelope Processing and Spatial Release from Speech-on-Speech Masking. *Hearing Research*, **409**, Article ID: 108333. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2021.108333>
- [23] Mackey, C.A., McCrate, J., MacDonald, K.S., Feller, J., Liberman, L., Liberman, M.C., et al. (2021) Correlations between Cochlear Pathophysiology and Behavioral Measures of Temporal and Spatial Processing in Noise Exposed Macaques. *Hearing Research*, **401**, Article ID: 108156. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2020.108156>
- [24] Mepani, A.M., Verhulst, S., Hancock, K.E., Garrett, M., Vasilkov, V., Bennett, K., et al. (2021) Envelope Following Responses Predict Speech-in-Noise Performance in Normal-Hearing Listeners. *Journal of Neurophysiology*, **125**, 1213-1222. <https://doi.org/10.1152/jn.00620.2020>
- [25] Hodge, S.E., Menezes, D.C., Brown, K.D. and Grose, J.H. (2018) Forward Masking of the Speech-Evoked Auditory Brainstem Response. *Otology & Neurotology*, **39**, 150-157. <https://doi.org/10.1097/MAO.0000000000001657>
- [26] Anderson, S., Bieber, R. and Schloss, A. (2021) Peripheral Deficits and Phase-Locking Declines in Aging Adults. *Hearing Research*, **403**, Article ID: 108188. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2021.108188>
- [27] Bin Khamis, G., Léger, A., Bell, S.L., Prendergast, G., O'Driscoll, M. and Kluk, K. (2019) Speech Auditory Brainstem Responses: Effects of Background, Stimulus Duration, Consonant-Vowel, and Number of Epochs. *Ear and Hearing*, **40**, 659-670. <https://doi.org/10.1097/AUD.0000000000000648>
- [28] de Boer, J., Nuttall, H.E. and Krumbholz, K. (2020) Noise-Induced Changes of the Auditory Brainstem Response to Speech—A Measure of Neural Desynchronisation? *Journal of the Association for Research in Otolaryngology*, **21**, 183-197. <https://doi.org/10.1007/s10162-020-00750-7>
- [29] Shukla, B. and Bidelman, G.M. (2021) Enhanced Brainstem Phase-Locking in Low-Level Noise Reveals Stochastic Resonance in the Frequency-Following Response (FFR). *Brain Research*, **1771**, Article ID: 147643. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2021.147643>
- [30] Guest, H., Munro, K.J., Prendergast, G. and Plack, C.J. (2019) Reliability and Interrelations of Seven Proxy Measures of Cochlear Synaptopathy. *Hearing Research*, **375**, 34-43. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2019.01.018>