

周期交替性眼震发病特点与机制

李斐 陈钢钢

【摘要】 周期交替性眼震是临床罕见的自发性眼震,了解其不同类型的发病特点、临床特征及发生机制,有助于提高对该病的认识以及诊断与鉴别诊断水平,对临床医师制定具有针对性的治疗方案大有裨益。

【关键词】 眼震,病理性; 综述

Characteristics and mechanisms of periodic alternating nystagmus

LI Fei¹, CHEN Gang-gang²

¹Department of Neurology, Shanghai Changzheng Hospital of Navy Medical University; Medical Center of Dizziness, Navy Medical University, Shanghai 200003, China

²Department of Otolaryngology, Head and Neck Surgery, First Hospital of Shanxi Medical University; Department of Otolaryngology Head and Neck Tumor Key Laboratory of Shanxi Province; Institute of Otolaryngology Affiliated with Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi, China

Corresponding author: CHEN Gang-gang (Email: yunyou001@163.com)

【Abstract】 Periodic alternating nystagmus (PAN) is a rare, congenital or acquired spontaneous nystagmus. Understanding the characteristics and mechanism of different types of PAN contributes to the recognition of this disease and the level of diagnosis and differential diagnosis, and helps clinicians to formulate targeted treatment.

【Key words】 Nystagmus, pathologic; Review

This study was supported by Scientific Research Plan Project of Science and Technology Commission Shanghai Municipality (No. 18ZR1439200).

Conflicts of interest: none declared

周期交替性眼震(PAN)是一种临床罕见的先天性或获得性自发性眼震^[1]。其中先天性周期交替性眼震(coPAN)患者大多在出生时或儿童期发病,常因振动幻视(oscillopsia)而影响日常生活或因家人发现其眼球运动异常而就诊;而获得性周期交替性眼震(acPAN)又分为中枢性(cePAN)和周围性(pePAN)两种类型^[2],以后者更为罕见。笔者拟就获得性周期交替性眼震的基本特点,以及临床诊断与鉴别诊断要点进行阐述,为临床医师制定有效的

治疗策略提供指导。

一、发病类型与常见病因

1. 眼震基本形式 周期交替性眼震多于原位固视时发生,以水平位为主,可带有扭转或垂直成分。眼震具有三相性,第一相和第三相为眼震相,第二相为水平眼震静止相,即间歇期。眼震相(第一相和第三相)的水平成分呈周期性改变,即渐强渐弱型,一个周期持续90~120秒,最长可达6分钟,此两相的眼震方向恰好相反。在眼震两相之间存在一个长数秒至数十秒(一般<30秒)的水平眼震静止相。伴有轻度垂直成分的周期交替性眼震常表现为下跳成分,尤其在水平眼震静止相其垂直成分更为明显^[1,3]。

2. 常见病因 引起中枢性周期交替性眼震的病因较多^[3,4],临床常见疾病主要包括 Arnold-Chiari 畸形、多发性硬化(MS)、小脑变性、脊髓小脑共济失调6型(SCA6)、小脑肿瘤、Creutzfeldt-Jakob 病(CJD)、

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2019.01.005

基金项目:上海市科学技术委员会科研项目(项目编号:18ZR1439200)

作者单位:200003 上海,海军军医大学附属长征医院神经内科 海军军医大学眩晕专病诊治中心(李斐);030001 太原,山西医科大学第一医院耳鼻咽喉头颈外科 耳鼻咽喉头颈肿瘤山西省重点实验室 山西医科大学耳鼻咽喉研究所(陈钢钢)

通讯作者:陈钢钢,Email:yunyou001@163.com

表 1 周期交替性眼震的诊断与鉴别诊断要点^[6]Table 1. Key points in the diagnosis and differential diagnosis of PAN^[6]

Type	Suppression in the light	Fixation suppression	Optokinetic nystagmus	Smooth pursuit	Rhythm of PAN	Duration of PAN	Intermission of PAN	Time constant of VOR
coPAN	No	Enhanced	No response or inversion	Saccadic	Regular	Persistent	Yes	Not reported
cePAN	No	Failed	Impaired	Saccadic	Regular	Persistent	Yes	Prolonged
pePAN	Yes	Existed	Normal	Normal	Irregular	Transient	Short or no	Normal/decreased

PAN, periodic alternating nystagmus, 周期交替性眼震; VOR, vestibulo-ocular reflex, 前庭眼反射; coPAN, congenital periodic alternating nystagmus, 先天性周期交替性眼震; cePAN, central periodic alternating nystagmus, 中枢性周期交替性眼震; pePAN, peripheral periodic alternating nystagmus, 周围性周期交替性眼震

运动失调性毛细血管扩张症、脑干缺血性卒中、神经梅毒(NS)、肝性脑病、颅脑创伤(TBI)、失明等,另外急性中毒和抗惊厥药如苯妥英钠、去氧苯巴比妥、苯巴比妥等亦是常见诱发原因;上述疾病的损伤大多定位于小脑(前庭小脑)、延髓脑桥等部位。而导致周围性周期交替性眼震的疾病则十分罕见,目前文献报道的仅见于梅尼埃病(MD)、迷路炎、小的听神经瘤等^[5]。另外也有冷热试验诱发周围性周期交替性眼震的报道^[3]。

二、临床特征

周期交替性眼震为临床少见的眼球运动异常性病变,有关其临床表现鲜有文献报道,其中大多数发作类型为中枢性周期交替性眼震,而先天性和周围性周期交替性眼震则甚为少见。笔者根据仅能检索到的文献内容对周期交替性眼震的临床特征及鉴别要点进行阐述^[1,6-8]:(1)先天性和中枢性周期交替性眼震患者所表现的眼球运动异常无论光亮或黑暗环境均持续存在;而周围性周期交替性眼震患者在光亮环境中其眼震则常呈抑制状态,因而床旁直接观察时不易被发现。(2)中枢性周期交替性眼震患者的眼球运动节律具有一定规律性,存在明显的眼震间歇期,前庭眼反射(VOR)时间常数通常增大,且固视抑制失败;先天性周期交替性眼震患者的眼震三相均存在,但第一相和第三相眼震持续时间差异较大,固视时眼震增强;而周围性周期交替性眼震患者的眼震节律变异较大,其眼震间歇期极为短暂甚至肉眼观察不到,前庭眼反射时间常数降低,并可见固视抑制现象。(3)先天性周期交替性眼震患者常在幼年期或青壮年期方被发现,其眼震长期存在;中枢性周期交替性眼震患者发病后眼震同样持续存在;但周围性周期交替性眼震患者一般在眼震出现数小时至数天后即可转变为单向水

平性眼震。(4)先天性周期交替性眼震患者在进行视动反射检查时其平稳跟踪试验常呈扫视性,且视动眼震方向往往倒错;中枢性周期交替性眼震患者亦同样多伴有跟踪、扫视、视动眼震异常;但周围性周期交替性眼震患者一般不伴上述视动反射检查异常。(5)中枢性周期交替性眼震患者尚可于眼震同时伴其他中枢神经系统体征,特别是小脑体征,如共济失调、运动功能减弱、构音障碍、嗜睡等;周围性周期交替性眼震患者则大多伴耳蜗受损表现,但无明确的中枢神经系统体征(表1^[6])。

三、周期交替性眼震的产生机制

目前对于先天性周期交替性眼震的发病机制尚不明确^[2],而中枢性和周围性周期交替性眼震的产生机制可能与下列因素有关。

1. 中枢性周期交替性眼震的产生机制 目前认为,中枢性周期交替性眼震的产生与速度存储机制(velocity storage mechanism)和前庭自适应调控机制密切相关^[1,6-8]。已知人类的速度存储结构主要位于前庭内侧核、舌下前置核和小脑绒球,及两侧前庭内侧核之间的连合纤维;其作用是在前庭神经放电结束后为方便中枢前庭系统对传入信号进行精细整合,而通过一种“蓄电池”样存储结构对外周前庭传入信息进行存储延长(可从7秒延长至21秒)。由Ewald第二定律得知,前庭兴奋信号的传入比抑制信号更强烈,当受试者接受滚转试验(roll test)时其前庭会产生不对称的兴奋传入,而这种不对称的兴奋传入信号会被速度存储机制存储,旋转后即产生快相向旋转方向的眼震;之后可能会出现一个反转相眼震(reversal phase of postrotary nystagmus),多发生在旋转刺激期间或刺激停止后,其慢相与旋转后眼震方向相反(向着头部旋转的方向)。这种反转相眼震是前庭系统针对持续的单向眼震进行自

适应调整或修复的结果,而中枢性周期交替性眼震的产生则可能与中枢神经系统损伤后出现的类似上述的前庭自适应调整或修复有关^[9]。目前发现小脑小结和小舌含有大量的 γ -氨基丁酸(GABA)能浦肯野细胞,与前庭神经核团特别是前庭内侧核之间存在丰富的纤维联系,参与速度存储机制的调控。动物实验结果提示,切除猴子的小脑小结和小舌后可诱发周期交替性眼震,且滚转试验可见眼震持续时间亦明显延长,即前庭眼反射时间常数延长^[10];对人类中枢性周期交替性眼震患者的观察也可见该时间常数延长现象^[11]。这是由于小脑小结及小舌损伤后,其内部的GABA能浦肯野细胞功能障碍,既有的对单侧前庭神经核团的抑制性作用减弱,导致该侧前庭神经核团功能亢进,速度存储机制过度活跃,继而产生自发性眼震^[12]。此时,与旋转后反转相眼震产生有关的前庭自适应调整或修复机制发挥作用,引起眼震方向周期交替性改变的眼震。另外,延髓下段损伤也可诱发中枢性周期交替性眼震,其产生机制可能与病变累及速度存储机制相关结构舌下前置核有关,导致速度存储机制异常而引起周期交替性眼震^[13]。

2. 周围性周期交替性眼震的产生机制 此种类型临床十分罕见,偶可见于频繁发作的梅尼埃病、迷路炎、突发性耳聋伴眩晕以及小的听神经瘤等疾病^[6]。目前对其产生的病理生理学机制尚未完全明确。以临床表现为频繁发作的梅尼埃病为例^[3,5-6],当其发病时可首先出现一个刺激性眼震(irritative nystagmus),而后逐渐进展为麻痹性眼震(paralytic nystagmus);在刺激期,单侧前庭神经核受到刺激,其前庭神经核出现短暂功能亢进,眼震快相朝向患侧(刺激性眼震),当病变持续存在时,患侧外周前庭感受器传入前庭神经核的信号减弱、眼震快相转向健侧(麻痹性眼震),在刺激性眼震和麻痹性眼震的过渡期内即可诱发周期交替性眼震。故而认为,梅尼埃病患者频繁发作的头晕可诱发前庭自适应修复的过度亢奋(exaggerated action of the adaptive process/the vestibular "repair mechanism"),由于外周前庭感受器传入信号的不平衡致使速度存储机制功能的稳定性下降、前庭自适应机制功能亢进,二者联合作用引起前庭视眼动反射失衡,进而诱发短暂性周期交替性眼震,随着前庭自适应修复机制的进一步完成,这种眼震逐渐消失,转变为单向眼震即麻痹性眼震,并最终可随着修复的完成而眼震

完全消失。除了单纯的梅尼埃病外,同时存在中枢性与周围性联合病变的患者亦可诱发周期交替性眼震。Chiu和Hain^[14]报告1例罹患先天性脑池扩大及小脑发育不良患者因梅尼埃病而诱发周期交替性眼震,其眼震的产生考虑是由于先天性小脑发育不良对中枢神经系统功能紊乱更为易感,因此当频繁的外周前庭刺激时(如梅尼埃病),即可引起前庭自适应机制的过度兴奋,从而诱发周期交替性眼震。Taki等^[3]报告的以眩晕发病的老年男性周期交替性眼震患者,是在施行前庭眼反射检查冷热试验时诱发周围性周期交替性眼震。该例患者的MRI检查呈现大脑慢性缺血表现,推测其可能存在潜在的速度存储功能障碍,当冷热水刺激时即诱发短暂性周围性周期交替性眼震。

四、治疗策略

目前对于持续性眼震的治疗方案主要分为药物治疗和外科手术^[15-16]。中枢性周期交替性眼震患者经针对病变部位的对因对症治疗后其眼震并不能完全消失,严重者甚至会出现明显的振动幻视、视力下降或异常头位(abnormal head posture)等症状^[2,9],此时针对眼震的治疗即显得尤为重要。其中药物治疗主要包括GABA能受体激动剂,例如巴氯芬、吩噻嗪、巴比妥酸盐等,亦可以应用4-氨基吡啶、氯硝西泮等镇静药^[16]。其中以巴氯芬最为常用,治疗有效率为50%~75%^[17-18],嗜睡为其常见不良反应;对于巴氯芬治疗无效的眼震患者,可尝试应用非竞争性N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体阻断药美金刚、金刚烷胺等^[17-18]。药物治疗无效的患者外科手术可以选择双眼水平直肌后缩手术(bilateral recessions of the horizontal rectus muscles),以矫正周期交替性眼震,据文献报道手术效果良好^[2,19]。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Leigh RJ, Robinson DA, Zee DS. A hypothetical explanation for periodic alternating nystagmus: instability in the optokinetic-vestibular system[J]. Ann NY Acad Sci, 1981, 374:619-635.
- [2] Gradstein L, Reinecke RD, Wizov SS, Goldstein HP. Congenital periodic alternating nystagmus: diagnosis and management[J]. Ophthalmology, 1997, 104:918-928.
- [3] Taki M, Hasegawa T, Adachi N, Fujita T, Sakaguchi H, Hisa Y. Periodic alternating nystagmus during caloric stimulation[J]. Auris Nasus Larynx, 2014, 41:211-214.
- [4] Colen CB, Ketko A, George E, Van Stavern GP. Periodic alternating nystagmus and periodic alternating skew deviation in spinocerebellar ataxia type 6[J]. J Neuroophthalmol, 2008, 28:

287-288.

[5] Kim SH, Chung WK, Kim BG, Hwang CS, Kim MJ, Lee WS. Periodic alternating nystagmus of peripheral vestibular origin [J]. Laryngoscope, 2014, 124:980-983.

[6] Murofushi T, Chihara Y, Ushio M, Iwasaki S. Periodic alternating nystagmus in Meniere's disease: the peripheral type [J]? Acta Otolaryngol, 2008, 128:824-827.

[7] Chung SJ, Park SH, Kim JS, Oh SW, Kim HJ, Park JH, Huh YE. Positional suppression of periodic alternating nystagmus [J]. J Neuroophthalmol, 2014, 34:162-164.

[8] Versino M, Romani A, Callieco R, Alfonsi E, Beltrami G, Manfrin M, Cosi V. Periodic alternating nystagmus and vestibulo - spinal system facilitating activity [J]. Clin Neurophysiol, 2000, 111:1337-1339.

[9] Jeong HS, Oh JY, Kim JS, Kim J, Lee AY, Oh SY. Periodic alternating nystagmus in isolated nodular infarction [J]. Neurology, 2007, 68:956-957.

[10] Waespe W, Cohen B, Raphan T. Dynamic modification of the vestibulo-ocular reflex by the nodulus and uvula [J]. Science, 1985, 228:199-202.

[11] Furman JM, Wall C 3rd, Pang DL. Vestibular function in periodic alternating nystagmus [J]. Brain, 1990, 113 (Pt 5):1425-1439.

[12] Cunha Ribeiro D, Pérez - Fernandes N. Periodic alternating nystagmus: a case report [J]. Acta Otorrinolaringol Esp, 2016, 67:E1-3.

[13] Tsutsumi T, Ikeda T, Kikuchi S. Periodic alternating nystagmus caused by a medullary lesion in acute disseminated encephalomyelitis [J]. Otol Neurotol, 2014, 35:861-865.

[14] Chiu B, Hain TC. Periodic alternating nystagmus provoked by an attack of Meniere's disease [J]. J Neuroophthalmol, 2002, 22: 107-109.

[15] Lee SH, Lee SY, Choi SM, Kim BC, Kim MK, Kim JS. Resolution of periodic alternating nystagmus with amantadine [J]. J Neurol Sci, 2016, 364:65-67.

[16] Comer RM, Dawson EL, Lee JP. Baclofen for patients with congenital periodic alternating nystagmus [J]. Strabismus, 2006, 14:205-209.

[17] Mehta AR, Kennard C. The pharmacological treatment of acquired nystagmus [J]. Pract Neurol, 2012, 12:147-153.

[18] Kumar A, Thomas S, McLean R, Proudlock FA, Roberts E, Boggild M, Gottlob I. Treatment of acquired periodic alternating nystagmus with memantine: a case report [J]. Clin Neuropharmacol, 2009, 32:109-110.

[19] Mimura O, Ishikawa H, Kimura N, Kimura A, Borlongan CV. Retrospective study of recession of four horizontal rectus muscle in periodic alternating nystagmus [J]. Clin Ophthalmol, 2014, 8: 2523-2528.

(收稿日期:2018-12-05)

· 小词典 ·

中英文对照名词词汇(三)

前庭性偏头痛 vestibular migraine(VM)

前庭眼反射 vestibulo-ocular reflex(VOR)

25-羟胆钙化醇 25-hydroxycholecalciferol [25-(OH)-D₃]

轻度认知损害 mild cognitive impairment(MCI)

躯体生活自理量表 Physical Self-Maintenance Scale(PSMS)

躯体形式眩晕和头晕 somatoform vertigo and dizziness(SVD)

神经传导速度 nerve conduction velocity(NCV)

神经梅毒 neurosyphilis(NS)

视觉性眩晕 visual vertigo(VV)

视神经脊髓炎谱系疾病 neuromyelitis optica spectrum disorders(NMOSDs)

数字减影血管造影术 digital subtraction angiography(DSA)

水平半规管良性阵发性位置性眩晕 horizontal semicircular canal benign paroxysmal positional vertigo(HC-BPPV)

水通道蛋白4 aquaporin 4(AQP4)

糖化血红蛋白 glycosylated hemoglobin(HbA1c)

体重指数 body mass index(BMI)

同型半胱氨酸 homocysteine(Hcy)

头脉冲-眼震-眼偏斜 head impulse-nystagmus-test of skew(HINTS)

先天性周期交替性眼震 congenital periodic alternating nystagmus(coPAN)

小动脉闭塞 small artery occlusion(SAO)

小脑后下动脉 posterior inferior cerebellar artery(PICA)

小脑前下动脉 anterior inferior cerebellar artery(AICA)

小纤维神经病 small fiber neuropathy(SFN)

心源性栓塞 cardioembolism(CE)

虚拟现实 virtual reality(VR)

血管性危险因素 vascular risk factor(VRF)

遗传性压力易感性周围神经病 hereditary neuropathy with liability to pressure palsies (HNPP)

N-乙酰天冬氨酸 N-acetyl-aspartate(NAA)

原发性干燥综合征 primary Sjögren's syndrome(pSS)

远端缺血预处理 remote ischemic preconditioning(RIPC)

运动神经传导速度 motor nerve conduction velocity(MNCV)

载脂蛋白E apolipoprotein E(ApoE)

中枢性周期交替性眼震 central periodic alternating nystagmus(cePAN)

周期交替性眼震 periodic alternating nystagmus(PAN)

周围性周期交替性眼震 peripheral periodic alternating nystagmus(pePAN)

蛛网膜下隙出血 subarachnoid hemorrhage(SAH)

自身免疫性疾病研究小组 Autoimmune Diseases Study Group(GEAS)

Wallenberg综合征 Wallenberg's syndrome(WS)

总胆固醇 total cholesterol(TC)

最大密度投影 maximum intensity projection(MIP)