

视雪综合征的研究进展

余子, 吴毅

复旦大学附属华山医院康复医学科, 上海 200040

通信作者: 吴毅, E-mail: wuyi4000@163.com

【摘要】 视雪综合征 (VSS) 是一种以全视野中持续出现闪烁光点为临床特征的视觉障碍疾病, 可伴畏光、夜盲等视觉症状和偏头痛、焦虑、抑郁等非视觉症状。VSS 在病程中可保持稳定或持续恶化, 对患者的视觉体验和精神状态带来极大痛苦。目前其病理机制尚不明确, 有学说提示可能与视觉中枢皮层兴奋性增加相关。病例报道显示抗癫痫药、彩色滤光片、经颅磁刺激等治疗手段可能有助于改善症状, 但仍需进一步临床研究验证。本文将对 VSS 的研究进展进行系统介绍。

【关键词】 视雪; 视雪综合征; 偏头痛; 罕见病

【中图分类号】 R77 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2097-0501(2024)01-0136-08

DOI: 10.12376/j. issn. 2097-0501. 2024. 01. 019

The Research Progress of Visual Snow Syndrome

YU Zi, WU Yi

Department of Rehabilitation Medicine, Huashan Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 200040, China

Corresponding author: WU Yi, E-mail: wuyi4000@163.com

【Abstract】 Visual snow syndrome (VSS) is a visual-disturbance disease characterized by continuous flickering tiny dots in the entire visual field, sometimes with visual symptoms like photophobia or nyctalopia and non-visual symptoms such as anxiety and depression. VSS can remain stable or worsen, causing distress to patients' visual experience and mental state. The pathological mechanism of VSS is still unclear and a hypothesis indicates a relationship between VSS and increased cortical excitability of the visual cortex. Some case reports suggest anti-seizure medications, colored filters and TMS may help eliminate symptoms, but further studies are required to verify these treatments. This review will systematically introduce what we know about VSS so far.

【Key words】 visual snow; visual snow syndrome; migraine; rare diseases

Funding: 'Science and Technology Innovation Action Plan', Medical Innovation Research Project of Shanghai (22Y31900203)

J Rare Dis, 2024,3(1):136-143

视雪综合征 (visual snow syndrome, VSS) 最早的病例报道见于 1995 年, Liu 等^[1] 报告 3 例与偏头痛

无明显直接关联的持续性视觉症状, 首次与偏头痛先兆相区分; 2005 年, Jäger 等^[2] 首次使用“视雪现象”

基金项目: 上海市“科技创新行动计划”医学创新研究专项项目 (22Y31900203)

引用本文: 余子, 吴毅. 视雪综合征的研究进展 [J]. 罕见病研究, 2024, 3 (1): 136-143. doi: 10.12376/j. issn. 2097-0501. 2024. 01. 019.

一词描述患者全视野中出现的无数闪烁光点,并对患者进行弥散加权和灌注成像等影像学检查;2013年Simpson等^[3]报告1例12岁患儿,首次将VSS作为非心因性疾病的独立现象进行描述;2014年Schankin等^[4]采用三步法对VSS进行探究,收集VSS患者报告($n=22$)和自我评估患者的互联网调查数据($n=275$)初步归纳症状基本特征和诊断标准,并通过前瞻性半结构化电话访谈($n=142$)确诊78例VSS患者,首次明确VSS诊断标准;2015年Unal-Cevik等^[5]首次报道拉莫三嗪等药物治疗效果,探究改善VSS症状的可能手段。

综上,VSS被定义为“全视野出现超过3个月的持续性动态的小点,伴有至少两种视觉症状并排除其他疾病”^[4],其特征为整个视野中的持续性闪烁光点,如同电视机没有信号时出现的雪花,即视雪现象。迄今为止,VSS的发病机制尚不清楚,国内外许多临床医师对此疾病尚缺乏了解,使得患者难以得到适当的医疗管理,甚至加重其健康和精神状态异常^[6]。本文将基于现有文献,从VSS的发病特点、临床表现、诊断标准、发病机制和治疗等方面进行综述,以期对未来研究和临床诊治提供帮助。

1 发病特点

有研究提示受试VSS患者的年龄为(30 ± 10)岁^[4,7],而Kondziella等^[8]对22例患者的研究显示年龄为(50.6 ± 14)岁,该面向人群的流行病学调查,较其他针对主动寻求医疗介入患者的研究在年龄分布上可能更具参考价值。VSS在各年龄阶段皆可起病,Puledda等^[9]报道326例(40%)有记忆以来便存在视雪现象的患者,其余736例患者的起病年龄为(12.8 ± 13.2)岁。VSS的男女发病比尚无定论,Kondziella等^[8]报告1.6:1的女性优势($n=1015$),Lauschke等^[10]报告1:2.2的男性优势($n=32$),Solly等^[11]则报告1.016:1($n=125$)较为相近的发病比。有关VSS家族史的调查较少,Schankin等^[4]、Lauschke等^[10]和Mehta等^[12]分别报道10%($n=78$)、3%($n=32$)和2.4%($n=210$)的患者具有家族史。Kondziella等^[8]开展第一项针对人群患病率的评估($n=1015$),结论为英国VSS患病率约为2%。迄今研究缺乏对更大规模及更广泛地区的调查以提示明确的患病率、年龄分布及男女发病比,仍需更多的流行病学数据论证补充。

2 临床表现

2.1 视觉症状

2.1.1 视雪现象

典型的视觉表现,即持续性全视野雪花样闪烁光点,大多为黑白,但也可表现为多色或红-紫色的杂乱光点^[10],在观察蓝色或纯白色等色彩均一旦无结构化的背景时加重。

2.1.2 持续后像

即刺激消失后图像的持续或延续,是一种对物体的异常持续感知,可表现为静止场景下的保留图像,或凝视高对比度或动态对象时在图像尾部出现的互补色拖尾影。后像发生率为70%($n=100$)^[7]~86.4%($n=125$)^[11],拖尾发生率为52.8%($n=125$)^[11]~66%($n=100$)^[7]。

2.1.3 增强的内视症状

增强的内视症状包括闪光幻视、眼自发光、漂浮物、谢瑞尔氏现象等。闪光幻视和眼自发光现象常出现于器质性疾病中,如视网膜或玻璃体脱离,然而41%($n=32$)^[10]~71%($n=1061$)^[9]的VSS患者出现每日持续的闪光幻视干扰,53%($n=120$)^[4]~70%($n=100$)^[7]的患者出现眼自发光。漂浮物与玻璃体退化相关,而73%($n=125$)^[11]~100%($n=17$)^[13]的VSS患者对漂浮物存在过度感知。42%($n=19$)^[14]~81%($n=1061$)^[9]的VSS患者出现谢瑞尔氏现象,即望向蓝天或蓝色背景时,因感知视网膜微血管中白细胞流动造成视野中闪烁的小光点^[15]。

2.1.4 畏光与夜盲

畏光主要表现为光过敏或疼痛,44%($n=210$)^[12]~81%($n=1061$)^[9]的患者报告对光线敏感,但由于研究对象大多有偏头痛共病,畏光在VSS患者中的实际发生率较难评估。夜盲,即夜间或黑暗环境中的视力下降,可能归因于VSS患者在弱光状态下持续后像和内视现象的增加,也可能是缺乏光线刺激使得视觉扰乱更加明显,28%($n=210$)^[12]~79%($n=100$)^[7]的VSS患者报告夜盲的发生。

2.2 非视觉症状

除视觉症状外,VSS患者还可伴发一系列非视觉躯体症状,主要包括偏头痛及耳鸣。研究报道了47%($n=32$)^[10]~72%($n=775$)^[9]的患者伴发偏头痛,22.7%($n=22$)^[8]~48.6%($n=210$)^[12]的患者中出现了偏头痛先兆。偏头痛发作时可保持视雪现象

的无波动^[4]，也可加重或增加其他伴发症状的发生率^[16]。耳鸣与视雪症状都被认为是皮质功能超敏或感觉异常引发的症状，可能有着重叠的病理机制。34% ($n=210$)^[12] ~ 79% ($n=100$)^[7] 的患者报告耳鸣的发生。

2.3 精神障碍

2.3.1 焦虑和抑郁

情绪异常是 VSS 的原发病或仅是继发症状仍待进一步明确。据报道，约 15.4% ($n=78$)^[4] ~ 70% ($n=10$)^[13] 的患者出现焦虑情绪，抑郁则为 14.1% ($n=78$)^[4] ~ 41.8% ($n=58$)^[17]。焦虑和抑郁可能与 VSS 有着共同或重叠的病理机制和病变区域，例如高级中枢皮层整合多种感觉通路的功能障碍，也可能是部分患者由于视觉扰乱对生活质量的影 响而诱发的情绪异常。

2.3.2 睡眠障碍与注意力障碍

睡眠障碍被认为与抑郁、焦虑之间存在双向关系，睡眠不佳和情绪障碍可能会互相影响促进，并降低患者对其他症状的耐受程度。Solly 等^[11]发现超过 40% VSS 患者存在睡眠障碍 ($n=125$)，包括入睡时间增加、睡眠质量差、效率低等，Schankin 等^[4]则报告了 55% 的患者出现嗜睡 ($n=78$)。此外，VSS 患者还可能伴发注意力障碍，这也许与注意力控制网络受损有关，有报道提示约 60% ($n=78$)^[4] ~ 79.2% ($n=125$)^[18] 的高发生率，该症状可能会影响患者的日常生活与工作，例如阅读、驾驶、操作精密器械等。

2.3.3 其他症状

研究还报道部分患者中出现人格解体及现实解体 (44.1%, $n=125$)^[11]、易怒 (37%, $n=78$)^[4]、震颤 (34.4%, $n=125$)、眩晕 (35.2%, $n=125$)、后颈痛 (50.4%, $n=63$)^[11]、平衡障碍 (19%, $n=32$)^[10]、躯体化障碍，如肠易激综合征等 (15.5%, $n=58$)^[17]。

综上，VSS 的症状具有明显的临床异质性。一般认为 VSS 可呈良性病程保持稳定，也可随着年龄增长而持续进展。Graber 等^[19]首次对 40 例 VSS 患者进行纵向研究，发现其视雪症状在 8 年以上的长期自然病程中未出现自发消退，但患者主观受症状困扰程度降低。恶化和加重视雪症状的环境因素主要有高对比度的文本、高亮度条件如黑暗中的电脑屏幕、昏暗或低光照条件^[11]等，个人因素包括疲劳、压力^[15]、饮酒、咖啡因、睡眠不足等。缓解因素被报道较少，主要是改变环境光和改善睡眠^[11]。

3 诊断与鉴别诊断

3.1 诊断

VSS 诊断标准^[4]一般采用 2018 年第 3 版国际头痛分类 (International Classification of Headache Disorders-3rd edition, ICHD-3) 标准^[20]，具体如下：A. 整个视野中存在动态的、持续的、微小的光点，持续时间超过 3 个月。B. 存在以下 4 类附加视觉症状中的至少 2 种：(i) 持续后像：后像或移动物体拖尾（至少包括一项）；(ii) 增强的内视现象（“其他频繁或持续的视觉现象”）：双眼内过多漂浮物、过度蓝色视野现象、眼自发光现象、自发闪光幻视（至少包括一项）；(iii) 畏光；(iv) 夜盲。C. 症状与典型的偏头痛视觉先兆不一致：偏头痛视觉先兆表现为持续数分钟到数小时的闪光感，范围通常局限于半侧或一个象限的视野，一般呈多次小发作。D. 症状无法用另一种疾病更好地解释：眼科检查（视野、视网膜电图、最佳矫正视力等）正常，且无摄入非法药物的历史。

在上述诊断标准基础上，Metzler 和 Robertson^[21]提出以下建议以进一步修改完善：B (ii) 条针对“增强的内视现象”的描述被认为缺乏临床可操作性，建议修改为“其他频繁或持续的视觉现象”，包括“光源附近的光环”“几何或彩色图像扭曲视野”“视物变形症”“视野中移动的直线”“窗户前泻下的水流”“闭眼时出现的彩色云朵”等更具形象性的描述^[4]。

3.2 鉴别诊断

3.2.1 偏头痛先兆

VSS 最初被认为是偏头痛的先兆症状之一，之后才被区分为独立的综合征。2010 年 Belvis 等^[22]通过磁共振弥散加权成像发现偏头痛患者在持续性视觉先兆期间存在左侧枕叶异常信号。Yildiz 等^[13]将受试者分为伴偏头痛的 VSS 患者、不伴偏头痛的 VSS 患者与健康对照组，发现两组患者都出现枕叶皮层兴奋性的适应性丧失和阈值降低，上述研究均提示 VSS 和偏头痛之间可能存在一些重叠的病理生理过程。

区分两者的要点在于，偏头痛典型的视觉先兆表现为持续数分钟至数小时的闪光感，范围通常局限于半侧或一个象限的视野，一般呈多次小发作，而 VSS 的视觉症状持续时间长，为全视野覆盖。偏头痛先兆通常也不伴有 VSS 常出现的后视、增强的内视现象、

夜盲等其他症状^[23]。目前的流行病学调查提示 VSS 不存在偏头痛的明显性别失衡现象^[24]。

3.2.2 致幻剂持续感知障碍

致幻剂持续感知障碍 (hallucinogen persistent perception disorder, HPPD) 特征为停止使用致幻剂后重新出现自发反复知觉/视觉障碍, 可由氯胺酮等药物引起^[25]。Van Dongen 等^[26]对 24 例 HPPD 和 37 例 VSS 患者的研究未发现两组患者视雪表现及强度的差异, 仅提示后者受偏头痛影响更大。Puledda 等^[9]发现 HPPD 组 ($n=70$) 和 VSS 组 ($n=1061$) 之间的表型无显著差异, 并建议将摄入致幻剂 12 个月作为认定视觉系统受致幻剂影响消除的适当时间。鉴别要点主要在于病史询问、有无致幻剂等药物使用史。

4 发病机制

VSS 的发病机制目前尚不清楚。Yoo 等^[27]对 28 例受试对象进行回顾性研究, 发现其中 20 例确诊为 VSS 的患者视力、视野、视网膜地形图和光学相干断层成像检查等均正常。视觉通路的局限性障碍似乎也难以解释 VSS 患者全视野的闪烁光点和伴随症状, 提示视觉症状并非归因于前视路的器质性病变。

目前 VSS 的病理生理学机制主要包括以下几种学说, 具体如下。

4.1 中枢皮质功能障碍理论

该理论将 VSS 归因于大脑结构改变及代谢异常导致的视觉相关区域活动障碍^[28]。近期的神经解剖学研究提示 VSS 患者左 V1、V2 视觉皮层及 V5 视觉运动区体积增加^[29], 证实了大脑结构的改变。Eren 等^[30]通过枕叶皮层抑制试验发现高级视觉皮层功能障碍较初级视觉皮层在 VSS 的发生中可能起到更重要作用。Puledda 等^[31]则从功能研究角度探究局部脑区血流的变化, 发现不同大脑区域 (楔叶、楔前叶、小脑、枕叶和岛叶) 均出现显著的血流增加, 猜测可能是由于局部血流量增加引起局部代谢亢进并放大谢瑞尔氏现象, 从而形成过度补偿的视雪表现。Schankin 等^[16]通过 [¹⁸F]-FDG PET 发现 VSS 患者的舌回和小脑前叶代谢更活跃, 且右舌回与梭状回连接部分的纹外皮层、右侧颞上回和左侧顶下小叶亦存在高代谢, 颞叶、舌回和边缘叶的灰质体积增加。舌回涉及视觉记忆、注意力、色彩感知和更普遍的视觉后处理等^[10], 这可以解释相关症状如注意力障碍等, 但舌回中的具体亚区仍待探究^[32]。针对以上

发现, Puledda 等^[29]提出假说, 功能性高兴奋性可能引起局部脑区灰质体积增加, 将大脑结构改变与功能异常相联系。McKendrick 等^[33]则提出视觉皮层高兴奋性可能的生化机制, 谷氨酸能系统活性增加, 导致 N-甲基-D-天冬氨酸受体过度占据, 从而增强了中枢对外界视觉刺激因素的反应性。视觉皮层因处理可持续感知的内部刺激“预激活”, 会导致大脑应对生理性外部刺激所需代谢储备减少, 这一观点可以解释 VSS 的关键症状之一——畏光症^[34]。

Yildiz 等^[13]首次使用重复模式翻转视觉诱发电位 (repetitive pattern reversal visual evoked potentials, rVEP) 对超兴奋性进行研究发现, 与对照组相比, VSS 患者在最初刺激后的伽马波段功率 (50~70 Hz) 降低, 随后的 VEP 反应持续增强, 即抑制性中间神经元驱动的伽马波段神经震荡被破坏, 导致兴奋性升高。Luna 等^[35]和 Unal-Cevik 等^[5]分别通过双脉冲范式和 rVEP 证明患者对重复刺激的反应是增强而非习惯。Werner 等^[36]通过脑磁图发现相较于对照组, VSS 患者初级视觉皮层的伽马波段功率 (40~70 Hz) 显著增加, 提示早期视觉处理过程中的皮层活动过度活跃且杂乱无章。Chen 等^[37]对 6 例患者进行视觉诱发磁场研究, 亦证实视觉皮层的高兴奋性。上述结果均从电生理角度指向“兴奋-抑制”模式的失衡破坏了大脑处理视觉信息时自上而下的“降噪”机制。

综上, 从神经解剖学、脑成像技术、生化机制探究及电生理等多角度论证了脑结构及功能的改变, 猜测局部代谢及兴奋性的无序增强可能与 VSS 发病密切相关。

4.2 丘脑皮质节律紊乱

2016 年 Lauschke 等^[10]发现蓝-黄色滤光片可通过激活丘脑外侧膝状体神经元缓解 10/12 例 VSS 患者的视觉症状, 遂提出丘脑皮质节律紊乱学说, 认为 VSS 是一种涉及丘脑大细胞通路的中枢色觉相关性障碍。丘脑中 K 细胞、P 细胞和 M 细胞通路有着特定的排列方式和功能, 其细胞振荡扩散至不同皮层并控制不同的皮质频率。皮质节律紊乱使得丘脑接受的感觉输入与丘脑对皮质的投射相分离, 从而导致从丘脑到初级和次级视觉皮层, 以及顶叶皮层投射的去抑制^[38], 引发一系列视觉感知异常。该假说同时解释 VSS 的共病症状如耳鸣、震颤、偏头痛等的发生^[39], 因这些症状亦被认为与感觉加工通路异常有关。值得注意的是, Eren 等^[40]发现 VSS 患者对 15 Hz 的时间频率刺激出现对比度阈值的受损,

且其动态对比度阈值与年龄显著正相关,这均指向小细胞通路的功能障碍。小细胞系统涉及更多具有高能量需求的颜色感知神经元,更易受到持续过度活跃神经元的影响,亦是皮质腹侧视觉流的重要组成部分,因此可能引发了更加广泛的网络功能障碍。Hepschke 等^[41]通过在 VSS 患者中观察到的“蓝光厌恶现象”,提出 K 细胞通路上进行的 S-锥活动激活阈下视觉刺激的理论。综上,丘脑皮质节律紊乱学说是 VSS 发生机制的有力假说之一,但其中涉及的具体细胞通路仍亟待研究证实。

4.3 脑功能网络广泛功能障碍

4.3.1 视觉网络功能障碍

功能磁共振成像 (functional magnetic resonance imaging, fMRI) 发现 VSS 患者的视觉处理、记忆、空间注意力和认知控制都发生了改变^[42],提示涉及高阶视觉处理区域的大脑视觉网络的广泛功能障碍,尤其是参与视觉认知的背侧径路。背侧径路从 V1 背侧延伸到顶叶,涉及位于颞顶枕交界处的视觉运动区域 V5,与此前提及结构异常的脑区相符。Puledda 等^[34]应用血氧水平依赖功能磁共振成像 (blood oxygenation level dependent functional magnetic resonance imaging, BOLD-fMRI),发现 VSS 患者前岛叶皮质对视觉刺激的反应性降低,而右侧舌回区域乳酸浓度增高,即乳酸浓度与视觉刺激的 BOLD-fMRI 反应呈负相关。其机制可能是以背侧前扣带和双侧岛叶为核心脑区的突显性网络异常,该网络负责筛选整合大脑传入和加工的感受、知觉输入信息,其中前岛叶皮层与视觉意识及情绪处理密切相关^[42]。这一结果也从大脑功能网络的角度进一步论证大脑在静息状态下对内信息反应性的增强,以及处理视觉刺激时对外界信息反应性的减弱。

4.3.2 注意力控制网络异常

Foletta 等^[43]对 40 例 VSS 患者和 20 名对照组进行 Posner 范式测试,发现其外源性注意力控制异常,这也是首个评估 VSS 视觉空间注意力改变的研究。此后,Solly 等^[18]对 76 例 VSS 患者和 37 名对照组进行内源性扫视任务和西蒙任务测试,发现相较于对照组,内源性驱动的注意力转移更强烈地影响 VSS 患者的扫视相关活动,导致控制相对快速的注意力转移更加困难,进一步猜测注意力网络异常可能与丘脑-皮质处理网络障碍相关。丘脑-皮质处理网络破坏及相关皮质区域的兴奋性增强可能通过影响感觉信息的过滤和处理而引发 VSS。注意力异常作为 VSS 患者常

见的临床表现之一,也为该学说提供了支持证据,但其中的关联尚需进一步探索。

4.3.3 视觉相关白质通路异常

Latini 等^[44]通过弥散张量成像发现颞顶枕叶交界处的视觉相关白质通路异常,包括背侧视觉流(扣带、弓状束、上纵束的水平间接前段)、腹侧视觉流(额枕束、下纵束)和综合视觉流(上纵束的间接后部、垂直枕束),提示白质异常在 VSS 发生发展机制中的作用在未来研究也需要得到关注。

综上,视觉及视觉外症状的异质性提示 VSS 可能涉及广泛网络障碍^[45]。

4.4 小脑功能障碍

小脑解剖学和代谢状态的改变使得小脑功能障碍可能参与 VSS 病变的学说得到关注。Puledda 等^[29]发现左侧小脑脚 I/小叶 VI 区域体积增大,^[18F]-FDG PET 显示左侧小脑叶 VI 区代谢增高^[16]。虽然小脑的主要功能是眼外运动,但小脑区域与前额叶及顶叶区域之间存在广泛联系,与深度知觉、视觉现象、认知整合及情绪处理等功能相关。近期,Werner 等^[36]首次描述一例急性小脑梗死后出现持续 VSS 症状的病例,VSS 是该患者遗留下的唯一神经系统后遗症,辅助检查发现小脑区域灰质体积及局部脑血流量的增加,这也为小脑功能障碍参与 VSS 发生机制提供了证据。

综上,VSS 的发病机制可能涉及大脑皮质、丘脑节律、小脑功能紊乱,以及视觉、注意力等相关网络障碍等广泛的脑功能改变,其中局部脑组织结构与功能改变的相关性,“兴奋-抑制”模式失衡带来的兴奋性,对内外在信息刺激的不同反应性等都是未来研究的切入点。

5 治疗

5.1 药物治疗

在尝试的 44 种药物中,只有 8 种被认为可能有效,包括拉莫三嗪、托吡酯、丙戊酸盐、普萘洛尔、维拉帕米、巴氯芬、蔡普生和舍曲林^[42]。Eren 等^[46]总结归纳药物的用量方案,并推荐拉莫三嗪为 VSS 的一线用药,拉莫三嗪改善症状的最佳数据为 8/36 (22.2%),其作用机制可能与下调谷氨酸水平相关^[47]。其次是 Traber 等^[39]发现 5/26 (19.2%) 的患者症状得到改善。托吡酯在 2/13 (15.4%) 的患者中有效,但也导致 1 例患者的病情恶化^[46]。近期,Yoo

等^[27]对5例患者进行药物治疗:1例患者服用拉莫三嗪(25 mg/d),2例患者服用普萘洛尔(20 mg/d),1例患者服用托吡酯(25 mg/d),1例患者服用乙酰唑胺(750 mg/d),均未发现症状的缓解,服用普萘洛尔的患者还出现过敏及嗜睡的不良反应。由于许多进行药物治疗的报告并未详细列出药物剂量及疗程,难以比较和评价不同报告中药物的功效,还需要进一步的试验验证拉莫三嗪及其他药物在治疗VSS中的作用。

5.2 彩色滤光片

英国国家神经内科医院的团队报道了使用彩色滤光片的治疗效果,其对12例患者进行比色实验,滤过蓝光,主观上减少92%的症状^[10]。使用蓝-黄色滤光片可改善患者的视觉症状可能与先前提到的丘脑皮质节律紊乱学说相关。

5.3 经颅磁刺激

经颅磁刺激是一种基于磁场影响局部神经元去极化作用的非侵入性治疗手段,但尚未在VSS中进行广泛测试。有研究报道1例药物治疗无效的23岁女性患者,在接受3 d单脉冲经颅磁刺激治疗(每天两次脉冲,间隔15 min)后,每次治疗都得到持续数小时的主观症状改善^[48]。Grey等^[49]对9例患者的双侧视觉皮层进行为期两天的重复经颅磁刺激治疗,方案为频率为10 Hz(总时长13 min,共1800个脉冲)+1 Hz(总时长15 min,共900个脉冲),提示治疗后1周内视雪强度总和的降低,但VEP未示明显改变。Grande等^[50]设计1周5 d、持续两周,针对双侧舌回的低频治疗(1 Hz)方案,目前仍在研究中。因此,针对VSS治疗更为有效安全的经颅磁刺激范式也是未来亟待探索的。

5.4 枕大神经阻滞

2016年,Cuadrado等^[51]对22例持续性先兆患者进行枕大神经阻滞(2 mL 0.5%布比卡因注射),其中86.4%的患者在24 h内症状好转,50%的患者症状完全消失。Bou Ghannam等^[47]提出此方法可能对缓解VSS视觉症状有意义,但存在感染等禁忌症及神经损伤伴感觉异常等并发症。枕大神经阻滞在现有研究中表现出较高的对症状缓解的效用,然而仍需更大样本量的临床运用的验证与支持。

5.5 实时fMRI神经反馈

实时fMRI神经反馈被认为是对一些神经和精神疾病的潜在干预手段,考虑到VSS存在舌回的高代谢和大脑网络功能障碍,单区域实时fMRI神经反馈

可能是未来可供探索的治疗策略之一^[39]。

5.6 其他

针对VSS患者的压力、焦虑、睡眠不佳等症状,有报道认为改善睡眠、减轻压力、健康饮食等日常生活方式调整将有助于改善症状^[52]。Tsang等^[53]设计的神经视光康复疗法(neuro-optometric rehabilitation therapy, NORT)($n=21$)使得6周内患者生活质量显著改善。这均提示在目前仍缺乏明确有效治疗策略的前提下,相较于忽略症状,告知患者学习接受、适应与症状共存对症状缓解更有帮助。

以上治疗方式皆存在样本量小、缺乏统一的治疗评估标准、未排除共患病如偏头痛干扰等问题。且由于病因不明,针对性的治疗方式仍需与发病机制的深入研究相辅相成。上述方案中,拉莫三嗪等药物的具体剂量用法,针对“兴奋-抑制”失衡学说的经颅磁刺激等神经干预方式,针对“丘脑皮质紊乱”学说的彩色滤光片等都颇具前景,因此,后续可确立同样的评估标准来描述和评价不同方案的疗效,扩大样本量和排除共病干扰。

6 结语

VSS目前已被公认为一种独立的综合征,具有共识的临床表现和诊断标准,但其病理生理学机制尚不清楚,相信神经生理学和神经影像学的进一步研究有助于提高对其的认识。在临床工作中需要注意的是,VSS伴发症状多,且与偏头痛关系密切,需避免误诊及错误治疗。此外,由于病例研究样本量较小、疗效评估标准缺少系统性等因素,目前仍缺乏有效缓解症状的治疗方案,期待未来对致病机制的进一步明确和更多临床研究的积累,能够发现更有效可靠的治疗手段。

作者贡献:余子负责综述选题、文献检索、分析与论文撰写;吴毅负责修改、润色。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

参 考 文 献

- [1] Liu GT, Schatz NJ, Galetta SL, et al. Persistent positive visual phenomena in migraine [J]. *Neurology*, 1995, 45 (4): 664-668.
- [2] Jäger HR, Giffin NJ, Goadsby PJ. Diffusion-and perfusion-

- weighted MR imaging in persistent migrainous visual disturbances [J]. *Cephalalgia*, 2005, 25 (5): 323-332.
- [3] Simpson JC, Goadsby PJ, Prabhakar P. Positive persistent visual symptoms (visual snow) presenting as a migraine variant in a 12-year-old girl [J]. *Pediatr Neurol*, 2013, 49 (5): 361-363.
- [4] Schankin CJ, Maniyar FH, Digre KB, et al. 'Visual snow'-a disorder distinct from persistent migraine aura [J]. *Brain*, 2014, 137 (Pt 5): 1419-1428.
- [5] Unal-Cevik I, Yildiz FG. Visual snow in migraine with aura: further characterization by brain imaging, electrophysiology, and treatment--case report [J]. *Headache*, 2015, 55 (10): 1436-1441.
- [6] Rusztyn P, Stańska W, Torbus A, et al. Visual snow: a review on pathophysiology and treatment [J]. *J Clin Med*, 2023, 12 (12): 3868.
- [7] Viana M, Puledra F, Goadsby PJ. Visual snow syndrome: a comparison between an Italian and British population [J]. *Eur J Neurol*, 2020, 27 (10): 2099-2101.
- [8] Kondziella D, Olsen MH, Dreier JP. Prevalence of visual snow syndrome in the UK [J]. *Eur J Neurol*, 2020, 27 (5): 764-772.
- [9] Puledra F, Schankin C, Goadsby PJ. Visual snow syndrome: a clinical and phenotypical description of 1100 cases [J]. *Neurology*, 2020, 94 (6): e564-e574.
- [10] Lauschke JL, Plant GT, Fraser CL. Visual snow: a thalamocortical dysrhythmia of the visual pathway? [J]. *J Clin Neurosci*, 2016, 28: 123-127.
- [11] Solly EJ, Clough M, Foletta P, et al. The psychiatric symptomatology of visual snow syndrome [J]. *Front Neurol*, 2021, 12: 703006.
- [12] Mehta DG, Garza I, Robertson CE. Two hundred and forty-eight cases of visual snow: a review of potential inciting events and contributing comorbidities [J]. *Cephalalgia*, 2021, 41 (9): 1015-1026.
- [13] Yildiz FG, Turkyilmaz U, Unal-Cevik I. The clinical characteristics and neurophysiological assessments of the occipital cortex in visual snow syndrome with or without migraine [J]. *Headache*, 2019, 59 (4): 484-494.
- [14] Eren OE, Ruscheweyh R, Straube A, et al. Quantification of photophobia in visual snow syndrome: a case-control study [J]. *Cephalalgia*, 2020, 40 (4): 393-398.
- [15] Puledra F, Schankin C, Digre K, et al. Visual snow syndrome: what we know so far [J]. *Curr Opin Neurol*, 2018, 31 (1): 52-58.
- [16] Schankin CJ, Maniyar FH, Sprenger T, et al. The relation between migraine, typical migraine aura and 'visual snow' [J]. *Headache*, 2014, 54 (6): 957-966.
- [17] van Dongen RM, Waaijer LC, Onderwater GLJ, et al. Treatment effects and comorbid diseases in 58 patients with visual snow [J]. *Neurology*, 2019, 93 (4): e398-e403.
- [18] Solly EJ, Clough M, McKendrick AM, et al. Eye movement characteristics provide an objective measure of visual processing changes in patients with visual snow syndrome [J]. *Sci Rep*, 2021, 11 (1): 9607.
- [19] Graber M, Goadsby P, Scutelnic A, et al. Natural course of visual snow syndrome: a long-term follow-up study [J]. *Eur J Neurol*, 2020, 27: 2393-2395.
- [20] Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition [J]. *Cephalalgia*, 2018, 38 (1): 1-211.
- [21] Metzler AI, Robertson CE. Visual snow syndrome: proposed criteria, clinical implications, and pathophysiology [J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2018, 18 (8): 52.
- [22] Belys R, Ramos R, Villa C, et al. Brain apparent water diffusion coefficient magnetic resonance image during a prolonged visual aura [J]. *Headache*, 2010, 50 (6): 1045-1049.
- [23] Silva EM, Puledra F. Visual snow syndrome and migraine: a review [J]. *Eye (Lond)*, 2023, 37 (12): 2374-2378.
- [24] Barral E, Martins Silva E, García-Azorín D, et al. Differential diagnosis of visual phenomena associated with migraine: spotlight on aura and visual snow syndrome [J]. *Diagnostics (Basel)*, 2023, 13 (2): 252.
- [25] Ford H, Fraser CL, Solly E, et al. Hallucinogenic persisting perception disorder: a case series and review of the literature [J]. *Front Neurol*, 2022, 13: 878609.
- [26] Van Dongen RM, Alderlieste GJ, Onderwater GLJ, et al. Migraine prevalence in visual snow with prior illicit drug use (hallucinogen persisting perception disorder) versus without [J]. *Eur J Neurol*, 2021, 28 (8): 2631-2638.
- [27] Yoo YJ, Yang HK, Choi JY, et al. Neuro-ophthalmologic findings in visual snow syndrome [J]. *J Clin Neurol*, 2020, 16 (4): 646-652.
- [28] Aldusary N, Traber GL, Freund P, et al. Abnormal connectivity and brain structure in patients with visual snow [J]. *Front Hum Neurosci*, 2020, 14: 582031.
- [29] Puledra F, Bruchhage M, O'Daly O, et al. Occipital cortex and cerebellum grey matter changes in visual snow syndrome [J]. *Neurology*, 2020, 95 (13): e1792-e1799.
- [30] Eren OE, Ruscheweyh R, Rauschel V, et al. Magnetic suppression of perceptual accuracy is not reduced in visual snow syndrome [J]. *Front Neurol*, 2021, 12: 658857.
- [31] Puledra F, O'Daly O, Schankin C, et al. Disrupted con-

- nectivity within visual, attentional and salience networks in the visual snow syndrome [J]. *Hum Brain Mapp*, 2021, 42 (7): 2032-2044.
- [32] Raviskanthan S, Ray Jason C, Mortensen Peter W, et al. Neuroimaging in visual snow-a review of the literature [J]. *Frontiers in Ophthalmology*, 2022. doi: 10. 3389/fopht. 2022. 758963.
- [33] McKendrick AM, Chan YM, Tien M, et al. Behavioral measures of cortical hyperexcitability assessed in people who experience visual snow [J]. *Neurology*, 2017, 88 (13): 1243-1249.
- [34] Puledra F, Ffytche D, Lythgoe DJ, et al. Insular and occipital changes in visual snow syndrome: a BOLD fMRI and MRS study [J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2020, 7 (3): 296-306.
- [35] Luna S, Lai D, Harris A. Antagonistic relationship between VEP potentiation and gamma power in visual snow syndrome [J]. *Headache*, 2018, 58 (1): 138-144.
- [36] Werner RN, Gustafson JA. Case report: visual snow syndrome after repetitive mild traumatic brain injury [J]. *Optom Vis Sci*, 2022, 99 (4): 413-416.
- [37] Chen BS, Lance S, Lallu B, et al. Visual snow: not so benign [J]. *J Clin Neurosci*, 2019, 64: 37-39.
- [38] Puledra F, Ffytche D, O'Daly O, et al. Imaging the visual network in the migraine spectrum [J]. *Front Neurol*, 2019, 10: 1325.
- [39] Traber GL, Piccirelli M, Michels L. Visual snow syndrome: a review on diagnosis, pathophysiology, and treatment [J]. *Curr Opin Neurol*, 2020, 33 (1): 74-78.
- [40] Eren OE, Straube A, Schöberl F, et al. Age- and frequency-dependent changes in dynamic contrast perception in visual snow syndrome [J]. *J Headache Pain*, 2021, 22 (1): 148.
- [41] Hepschke JL, Martin PR, Fraser CL. Short-wave sensitive ('blue') cone activation is an aggravating factor for visual snow symptoms [J]. *Front Neurol*, 2021, 12: 697923.
- [42] Fraser CL. Visual snow: updates on pathology [J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2022, 22 (3): 209-217.
- [43] Foletta PJ, Clough M, McKendrick AM, et al. Delayed onset of inhibition of return in visual snow syndrome [J]. *Front Neurol*, 2021, 12: 738599.
- [44] Latini F, Fahlström M, Marklund N, et al. White matter abnormalities in a patient with visual snow syndrome: new evidence from a diffusion tensor imaging study [J]. *Eur J Neurol*, 2021, 28 (8): 2789-2793.
- [45] Klein A, Schankin CJ. Visual snow syndrome as a network disorder: a systematic review [J]. *Front Neurol*, 2021, 12: 724072.
- [46] Eren O, Schankin CJ. Insights into pathophysiology and treatment of visual snow syndrome: a systematic review [J]. *Prog Brain Res*, 2020, 255: 311-326.
- [47] Bou Ghannam A, Pelak VS. Visual snow: a potential cortical hyperexcitability syndrome [J]. *Curr Treat Options Neurol*, 2017, 19 (3): 9.
- [48] Anon. 60 (th) Annual Scientific Meeting American Headache Society [J]. *Headache*, 2018, 58 (S2): 61-215.
- [49] Grey V, Klobusiakova P, Minks E. Can repetitive transcranial magnetic stimulation of the visual cortex ameliorate the state of patients with visual snow? [J]. *Bratisl Lek Listy*, 2020, 121 (6): 395-399.
- [50] Grande M, Lattanzio L, Buard I, et al. A study protocol for an open-label feasibility treatment trial of visual snow syndrome with transcranial magnetic stimulation [J]. *Front Neurol*, 2021, 12: 724081.
- [51] Cuadrado ML, Aledo-Serrano Á, López-Ruiz P, et al. Greater occipital nerve block for the acute treatment of prolonged or persistent migraine aura [J]. *Cephalalgia*, 2017, 37 (8): 812-818.
- [52] Stern JI, Robertson CE. Visual snow: updates and narrative review [J]. *Curr Pain Headache Rep*, 2023. doi: 10. 1007/s11916-023-01186-3.
- [53] Tsang T, Shidlofsky C, Mora V. The efficacy of neuro-optometric visual rehabilitation therapy in patients with visual snow syndrome [J]. *Front Neurol*, 2022, 13: 999336.

(收稿: 2023-06-23 录用: 2023-07-25)

(本文编辑: 郝恺雯)