

无脑脊液漏的直立性头痛

Orthostatic headache without CSF leak

Andrea N. Leep
Hunderfund, MD
Bahram Mokri, MD

Address correspondence and
reprint requests to Dr. Bahram
Mokri, Mayo Clinic, Neurology,
200 First Street SW, Rochester,
MN 55905
bmokri@mayo.edu

摘要

目的：描述无脑脊液漏的直立性头痛综合征，并提出可能的机制。

方法：在5年期间内转诊至 Bahram Mokri 处进行直立性头痛及可疑脑脊液漏的评估的125名患者中，挑选出头颅及脊髓MRI正常、放射性脑池同位素显像及CT脊髓造影正常、侧卧位脑脊液开放压正常的患者，然后回顾他们的病例资料。

结果：6名患者符合无脑脊液漏的上述标准。其中4名患者是男性。在评估时他们的平均年龄是39岁（范围从20到65）。在接受我们研究评估前，他们的中位症状持续时间是2年（范围从0.5到16年）。2名患者有触发事件。5名患者出现了耳蜗前庭症状。平均脑脊液开放压是140.3 mmH₂O（范围从86到186）。2名患者接受了自主反射筛查，均未发现姿势性心动过速综合征。在平均随访了45.5个月（范围从31到67）后，1名患者完全自然恢复，而另外5名患者直立性头痛持续存在。

结论：直立性头痛可以没有低颅压表现，或经过大量诊断性检查仍未检测到脑脊液漏。单独依靠临床表现很难区别直立性头痛是否伴随脑脊液漏。可能的机制包括：1）流速非常缓慢或者间断的脑脊液漏，在我们评估时未能检测出，或者通过目前的诊断方法尚不能检测出来；或者2）在实际上没有脑脊液漏的情况下，低位脊髓脑脊液空间的顺应性增加。

NEUROLOGY 2008;71:1902-1906 吴晶晶译；顾朱勤校

词汇表

HIP= 流体静力平衡点；SIH= 自发性低颅压

头痛是自发性低颅压 (spontaneous intracranial hypotension, SIH) 最常见的临床表现。这种头痛常是直立性的（直立时出现，卧位时缓解）。绝大部分 SIH 病例都由自发性的脑脊液漏引起^[1]。大部分直立性头痛患者，其包括脊髓MRI、放射性同位素脑池显像、CT或MR脊髓造影术在内的神经诊断性检查最终会显示脑脊液漏^[2-4]。然而，在少数患者，尽管有典型的直立性头痛表现，大量的诊断性检查却没能提示低颅压或者任何直接或间接脑脊液漏的证据。本项研究的目的是描述这类患者的临床特征。

方法

对于在2001年7月1日到2006年6月30日五年期间转诊至 Bahram Mokri 处的患者，我们挑选出那些针对直立性头痛和怀疑有脑脊液漏进行评估的患者。怀疑有脑脊液漏，但是没有头痛，或者非直立性头痛，或者非常不可靠的直立性头痛患者被除外。在这组125名患者中，那些满足以下严格的纳入标准的患者被选择做进一步分析：1) 头痛出现于直立位，卧位时完全缓解或几乎完全缓解；2) 以前经过一位或多位神经病学专家评估，有体位性头痛和临床怀疑的低颅压和脑脊液漏的文字记录；3) 持续并且正存在的症状（对比间断的症状，可能提示间断的脑脊液漏）；4) 没有低颅压的证据，或头颅及脊髓MRI（包括钆强化影像）、24小时钼-111放射性同位素脑池显像、CT脊髓造影术均不提示脑脊液漏；5) 侧卧位腰椎穿刺脑脊液开放压正常（参考值范围65-195 mmH₂O）；6) 没有脊髓手术的既往史。我们对有直立耐受不能症状的患者进行自主反射筛查测试，以筛查姿势性的直立性心动过速综合征 (postural orthostatic tachycardia syndrome, POTS)，但是这并不作为一个纳入或排除的基本指标。

根据设计，纳入到本次研究的患者没有提示低颅压或者脑脊液漏的影像学发现。尤其是头颅MRI必须基本正常，没有硬膜下积液、异常硬膜强化、垂体增大、小脑扁桃体下降、后颅凹拥挤现象、

From the Department of Neurology, Mayo Clinic College of Medicine, Rochester, MN.
Disclosure: The authors report no disclosures.

患者编号/ 年龄, 岁/性别	症状 持续 时间	头痛特点	位置对于头痛的影响	伴随症状	转归/随访持续时间
1/41/M	6月	双侧枕部、头顶或额部; 稳定压痛	坐起数分钟内发作; 卧位完全缓解	耳鸣、眩晕、 平衡失调	症状持续存在/67个月
2/65/M	16年	双侧额颞部; 稳定压痛	站立数秒内发作; 卧下后数秒内完全缓解	畏光、畏声	症状持续存在/52个月
3/25/M	2年	全头痛; 性质不明	早晨起床后快速发作; 躺下短时间后完全缓解; 整晚卧位后完全缓解	眩晕、间断性 听力下降、耳 鸣、严重头痛 时畏光畏声	1年后自然恢复/48个月
4/39/M	1年	初次发作为左侧痛24小 时、后转为全头痛; 性质不明	站立1小时内发作; 躺下数分钟内几乎完全缓解	轻微恶心、视 物模糊、找词 困难、笨拙	症状持续存在/38个月
5/42/F	5年	全头痛放射到脊柱; 稳定压痛	持续性头痛在站起后加重; 躺下后大部分改善	右耳耳鸣、畏 光、畏声、疲 乏、关节痛	症状持续存在/37个月
6/20/F	2年	双侧额部和眼球后; 波动性压痛	持续性头痛在站起后加重; 躺下后大体改善	双耳闷、耳 鸣、头昏、头 晕、偶有恶心	症状持续存在/31个月

交叉池或桥池闭塞、或者脑桥或视交叉变扁^[5-8]。脊髓MRI不提示额外的蛛网膜下腔积液、硬膜外液体外渗、硬脊膜强化、或脊髓硬膜外静脉丛充血(有孤立的神经根袖脑膜憩室的患者没有被排除)^[9-10]。CT脊髓造影术无蛛网膜外或硬膜外造影剂的外渗。最后,钆-111放射性脑池造影显示在肾脏或膀胱无示踪剂的早期出现、无鞘旁放射性、无示踪剂沿着脊髓纵轴缓慢上升、造影后24小时,大脑凸面缺乏放射性^[11]。所有诊断性的检查均在我们机构进行或者回顾。梅欧诊所伦理委员会批准了这次研究。

结果

在指定的5年期间内,125名有直立性头痛并被怀疑有脑脊液漏的患者被鉴别出来。在这组患者中,有6名(4.8%)满足所有的纳入标准。另外16名患者有一项不符合纳入标准(13名患者缺少一项必要的检查,1名患者的脑池显像中由于腰穿点有放射性同位素的外渗导致示踪剂早期在肾脏出现,1名患者既往有脊柱手术史,1名患者脑脊液开放压是210 mmH₂O)。尽管临床上强烈怀疑这些患者也有无脑脊液漏的直立性头痛,但他们仍然被除外,以维持严格的纳入标准。

各名患者的临床表现和头痛特点总结在表1中。在这6名满足所有纳入标准的患者中,有4名男性,2名女性。在我们评估时,

他们的平均年龄是39岁(29-65岁)。在我们研究所进行评估前,直立性头痛症状的中位持续时间是2年(0.5-16年)。2名患者存在触发事件,发生于头痛发作前数秒到数分钟内,包括搬起或扔重石(患者1)和性活动(患者4)。头痛部位每个患者各有不同,但都不是单侧的。头痛的性质常被描述为一种稳定的压痛。4名患者在卧位时头痛完全缓解,而另2名患者在卧位时大体缓解。5名患者出现了耳蜗前庭的症状(耳鸣、耳部肿胀感、眩晕或头晕)。2名患者在检查时(患者3和患者6)发现潜在的结缔组织基质红斑病,包括皮肤过度伸展和关节过度屈曲。

表2概括了各名患者的检查结果。脑脊液平均开放压是140.3 mmH₂O(86-186 mmH₂O)。患者的脊柱MRI(有或无钆强化)提示,其中3名患者没有明显改变,1名患者有退行性改变,2名患者有孤立的神经根憩室。我们对2名临床表现提示有直立耐受不能的患者(患者1和6)进行了自主反射的筛查,但均未达到POTS的诊断标准。

所有患者在我们评估前都尝试了各种止痛药,但疼痛缓解不充分或者无缓解。无患者对麻醉镇痛药依赖。4名患者(患者3有3次,患者1有4次,患者4有5次,患者6有8次)在我们评估前接受过硬膜外血液补片,但多只有短时间的受益。经硬膜外血液

表2 头颅及脊柱MRI(有或无钆强化), 24小时钆-111放射性核素脑池造影, CT脊髓造影术, 及卧位脑脊液开放压

患者编号/ 年龄/性别	头颅MRI	脊柱MRI	放射性脑池造影	CT脊髓造影	脑脊液开放压 (mmH ₂ O)
1/41/M	正常	退行性改变, 其它无明显异常	无直接或间接脑脊液渗漏证据	无脑脊液渗漏证据	110
2/65/M	正常	无明显异常	无直接或间接脑脊液渗漏证据	无脑脊液渗漏证据	186
3/25/M	正常	无明显异常	无直接或间接脑脊液渗漏证据	无脑脊液渗漏证据	172
4/39/M	正常	双侧T11, 右侧L3和L4, 双侧S1见神经根袖憩室	无直接或间接脑脊液渗漏证据	多处神经根袖憩室, 无脑脊液渗漏证据	86
5/42/F	非常轻度的小脑扁桃体异位	多发微小神经根袖憩室	无直接或间接脑脊液渗漏证据	左侧S2, 双侧T2神经根袖憩室, 无脑脊液渗漏证据	140
6/20/F	微小静脉瘤	无明显异常	无直接或间接脑脊液渗漏证据	无脑脊液渗漏证据	148

补片治疗, 症状缓解的持续时间最长只有2周。患者1在症状发作后不久因外淋巴瘘管接受了耳部手术, 症状无好转。由于症状持续, 他接受了进一步的评估和硬膜外血液补片治疗。在我们评估时, 已有3名患者因头痛(患者1, 3, 5)部分或完全丧失了工作能力。

我们获得了所有患者的随访信息, 随访时间为31到67个月(平均45.5个月), 从其在研究所初始评估时间开始算起(表1)。在随访期, 1名患者大约在我们评估后1年完全自然恢复(患者3)。但是剩下的5名患者直立性头痛持续存在。在这5名患者中, 有3人未接受进一步侵入性检查或治疗(患者2, 4和6)。1名患者接受了多次硬膜外纤维蛋白胶注射, 注射部位接近脑膜神经根袖憩室处, 但头痛并未缓解(患者5)。剩下的1名患者在另一家机构进行评估, 复查CT脊髓造影示多节段脑脊液漏(患者1)。他接受了多次硬膜外血液补片治疗, 多次注射硬膜外纤维蛋白胶, 5次或6次椎板切除术以修补报告的脑脊液漏部位; 还接受了两次硬膜外液体灌注、一次鞘内液体灌注、双侧枕神经阻滞以及枕神经刺激。尽管多次CT脊髓造影术示脑脊液漏完全被中断, 但他仍然无劳动能力, 且存在严重的直立性头痛和眩晕症状。

讨论

这组6名患者的表现表明, 即使做了大量的诊断性检查, 直立性头痛患者仍可有低颅压或脑脊液漏证据。无脑脊液漏迹象

的直立性头痛出现于POTS患者中^[13]。然而, 在这组患者中, 直立性头痛不可能是由于POTS。因为大部分患者没有临床表现提示这种疾病, 而那些有可疑直立不耐受表现的患者在进行自主反射筛查实验后并不符合POTS诊断标准。

这次研究还说明单独依靠临床表现, 不能从诊断性检查不提示低颅压或脑脊液漏的患者中区分出由SIH或脑脊液漏造成直立性头痛的患者。我们和转诊医生均认为这组患者的头痛特征强烈提示SIH和脑脊液漏。脑脊液漏引起的头痛部位是多变的, 可以是额部、额枕部、枕部、头顶、或全头痛^[14]。这组患者的头痛部位也存在着类似差异。脑脊液漏造成的头痛是典型的双侧非搏动性的压痛^[14], 这组患者大部分也有类似的头痛性质。最后, 由脑脊液漏造成的直立性头痛患者常出现耳蜗前庭的症状(如耳鸣、耳部胀满感、头晕感、眩晕)^[3,14]。这类症状也常为这组患者的伴随症状。

对于这些临床相似点, 至少有两个可能的解释。首先, 在这组患者中, 部分或者全部患者都可能存在脑脊液漏, 但是在我们的评估时未能检测到, 或者通过目前的诊断方法尚不能检测出来。其次, 这些患者的直立性头痛可能由某种病理生理改变造成, 这种改变不同于脑脊液低容量或低压力。我们将依次讨论。

尽管CT脊髓造影术是一项精确检测脊髓脑脊液漏位置的检查, 但是流速非常缓慢或者间断出现的脑脊液漏可能会被漏诊。缓

流的脑脊液漏给我们的诊断提出了独特的挑战,因为鞘内注射造影剂和CT影像采集存在时间间隔,这个间隔可能太短,以至于任何有效剂量的造影剂尚不能通过这个缓流的漏渗出。可以通过数小时后的重复成像克服这个缺点。这种额外的努力,虽然理论上可行,也有时能成功,但有可能仍无法显示脑脊液漏的部位。MR脊髓造影(鞘内注射钆后行脊柱MRI成像)和放射性同位素脑池显像已被用于2天后的重复成像。所有的患者均在24小时后行放射性同位素脑池显像,1名患者另外在48小时进行延迟显像。尽管如此,这种延迟显像存在内在缺陷,示踪剂在长时间的显像后被稀释和消耗,以至于无法获得有意义的影像。此外,一些脑脊液漏可能不仅流速缓慢,而且还是间断的。但是因为有关断症状的患者已被排除在本次研究之外,所以这可能无法解释这组患者表现。

第二个可能的解释是一种不同于脑脊液低容量和脑脊液低压力的机制,可能造成这组患者出现直立性头痛。有人已经认为直立性头痛的主要病理生理学改变是颅脊髓弹性异常分布(即低位脊柱脑脊液空间顺应性增加)^[5]。根据这个理论,当患者处于直立位时,低位脊髓脑脊液空间顺应性增加造成流体静力平衡点(HIP)移到近尾部(即顺应性增加的方向),因而降低了颅内脑脊液压力^[5]。根据Monroe-Kellie假说,在颅内、脑、脑脊液和颅内血液的总容量恒定,因此其中之一降低会使剩下的一种或两种对应增加。因而由于颅内脑脊液压力降低会导致疼痛致敏颅内静脉结构代偿性扩张,从而造成直立性头痛^[16]。

HIP的位置沿着脑脊液纵轴,为脑脊液压力等于卧位脑脊液开放压的部位^[5]。通常HIP位于C7到T5棘突之间^[17]。在此水平以下的顺应性增加,使得HIP向近尾部移动,导致直立性头痛。值得注意的是,这个过程不依赖于总体脑脊液容量或开放压的降低。因此,单独的低位脊髓脑脊液空间顺应性改变(没有伴随的脑脊液漏)可以导致直立性头痛。

脑脊液漏可能通过使脑脊液暴露于顺应性更大的结构,如硬膜外静脉、硬膜外脂肪、和脊柱旁的软组织,并且通过造成轻微脊柱硬脊膜囊断裂(部分断裂的硬脊膜囊顺应性大于全部膨胀的)增加低位脊髓脑脊液空间

顺应性^[15,18]。在没有脑脊液漏的情况下,硬脑膜伸展或硬脑膜膨胀性增加(如由于结缔组织基质病、硬脊膜外伤、或硬脊膜手术)也可以增加低位脊髓脑脊液空间顺应性,并可能导致直立性头痛。

对于这组患者中的一些患者,硬膜外液体补片的短期疗效可能支持这个理论。因为硬膜外注射增加了脊髓硬膜外空间压力,从而减少了硬脊膜囊的膨胀性。但是这个作用不持续,因为血液最终会被再吸收。最后,这次观察到的结果表明未检测到的脑脊液漏或者除了脑脊液漏外的机制也可能会导致一些患者的直立性头痛。

参考文献

1. Dillon WP, Fishman RA. Some lessons learned about the diagnosis and treatment of spontaneous intracranial hypotension. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998;19:1001-1002.
2. Mokri B. Spontaneous cerebrospinal fluid leaks: from intracranial hypotension to cerebrospinal fluid hypovolemia: evolution of a concept. *Mayo Clin Proc* 1999;1113-1123.
3. Schievink WI. Spontaneous spinal cerebrospinal fluid leaks and intracranial hypotension. *JAMA* 2006;295:2286-2296.
4. Chung SJ, Kim JS, Lee MC. Syndrome of cerebrospinal fluid hypovolemia: clinical and imaging features and outcome. *Neurology* 2000;55:1321-1327.
5. Fishman RA, Dillon WP. Dural enhancement and cerebral displacement secondary to intracranial hypotension. *Neurology* 1993;43:609-611.
6. Baryshnik DB, Farb RI. Changes in the appearance of venous sinuses after treatment of disordered intracranial pressure. *Neurology* 2004;62:1445-1446.
7. Mamelak AN, Fishman RA, Dillon WP, et al. Spontaneous intracranial hypotension. *J Neurosurg* 1996;85:192-193.
8. Alvarez-Linera J, Escribano J, Benito-Leon J, et al. Pituitary enlargement in patients with intracranial hypotension syndrome. *Neurology* 2000;55:1895-1897.
9. Dillon WP. Spinal manifestations of intracranial hypotension. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001;22:1233-1234.
10. Chiapparini L, Farina L, D'Incerti L, et al. Spinal radiological findings in nine patients with spontaneous intracranial hypotension. *Neuroradiol* 2002;44:143-150.
11. Weber WE, Heidental GA, de Krom MC. Primary intracranial hypotension and abnormal radionuclide cisternography: report of a case and review of the literature. *Clin Neurol Neurosurg* 1991;93:55-60.
12. Low PA, Schondorf R, Novak V, et al. In: Low PA, ed. *Clinical Automatic Disorders*, 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997:681-697.
13. Mokri B, Low PA. Orthostatic headaches without CSF leak in postural tachycardia syndrome. *Neurology* 2003; 61:980-982.
14. Mokri B. Spontaneous intracranial hypotension spontaneous CSF leaks. *Headache Currents* 2005;2:11-22.
15. Levine DN, Rapalino O. The pathophysiology of lumbar puncture headache. *J Neurol Sci* 2001;192:1-8.
16. Mokri B. The Monroe-Kellie hypothesis: applications in CSF volume depletion. *Neurology* 2001;56:1746-1748.
17. Magnaes B. Body position and cerebrospinal fluid pressure. part 2. Clinical studies on orthostatic pressure and the hydrostatic indifferent point. *J Neurosurg* 1976;44: 698-705.
18. Marras AN, Wiley JK, Myers PW. Dynamics of the cerebrospinal fluid and the spinal dura mater. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1972;35:468-473.