

Charles Bonnet 综合征研究进展

侯言彬,张亚林

作者单位:(410011)中国湖南省长沙市,中南大学湘雅二医院精神卫生研究所

作者简介:侯言彬,男,在读博士研究生,研究方向:心身医学。

通讯作者:张亚林,教授,主任医师,博士研究生导师,中国心理咨询与心理治疗专委会副主委,研究方向:精神病学、精神卫生学.282403900@qq.com

收稿日期:2011-12-01 修回日期:2012-02-14

侯言彬,张亚林. Charles Bonnet 综合征研究进展. 国际眼科杂志 2012;12(4):684-686

Progress in the Charles Bonnet syndrome

Yan-Bin Hou, Ya-Lin Zhang

Mental Health Institute, the Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410011, Hunan Province, China

Correspondence to: Ya-Lin Zhang. Mental Health Institute, the Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410011, Hunan Province, China. 282403900@qq.com

Received:2011-12-01 Accepted:2012-02-14

Abstract

• The Charles Bonnet syndrome (CBS) is characterized by the presence of complex visual hallucinations in psychologically normal people. The prevalence of CBS has been reported to vary from 0.4% to 40% in different ophthalmological populations. Little is known about its etiology and pathogenesis. The clinical characteristics of CBS show rich variety. There is no effective pharmacotherapy for CBS. Timely diagnosis and explanation, along with reassurance about the relatively benign nature of the condition, provided immeasurable relief. Further exploration of treatment options will be necessary in the future. This paper reviews recent published medical reports on CBS.

• **KEYWORDS:** Charles Bonnet syndrome; hallucinations; visual impairment

Hou YB, Zhang YL. Progress in the Charles Bonnet syndrome. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2012;12(4):684-686

摘要

Charles Bonnet 综合征(CBS)的主要特征为发生于非精神异常患者的复杂性幻视,患病率约为0.4%~40%。其病因学尚不明确,临床特征亦复杂多样,目前尚无有效药物治疗。及时诊断、合理解释将有助于缓解患者情绪。治疗方案仍有待进一步研究。本文将近年来有关CBS的研究进行综述。

关键词: Charles Bonnet 综合征;幻觉;视力障碍

DOI:10.3969/j.issn.1672-5123.2012.04.26

0 引言

Charles Bonnet 综合征(CBS)首先为瑞士哲学家和博物学家 Charles Bonnet (1720/1792) 于 1760 年描述,他 89 岁的祖父因患白内障而在认知功能完整的情况下出现了复杂性幻视,幻视内容包括人物、马车、鸟类、建筑等,鲜明生动,与现实事物极其相似,且有反复发作的倾向;若干年后,Charles Bonnet 本人也出现了类似的症状^[1]。与精神障碍患者截然不同,多数 CBS 患者具有自知力,他们能够迅速意识到这些“景象”是非真实存在的。在少数情况下,幻视内容混杂于现实物体之中而一时难以辨别,但随后仍能通过现实检验能力而做出准确的判断^[2]。由此,目前大多学者认为,CBS 的临床特征主要为三联征,亦即眼部病变伴随的复杂性幻视、完整的自知力和无任何精神障碍^[3]。另有研究者通过分析 CBS 患者后指出,眼科疾病和视力下降并非 CBS 的必要条件^[4]。有些研究则认为,认知功能缺损、中风或早期阿尔茨海默病以及其他脑器质性疾病患者可能更易于发生 CBS^[3]。幻觉是指没有现实刺激作用于感觉器官时出现的知觉体验^[5]。幻视包括成形的复杂性幻视(如人物、动物)和未成形的简单幻视(如闪光感)。在老年人中,痴呆、谵妄等神经精神疾病可伴随幻视。CBS 中的幻视通常是成形的复杂性幻视,很少对患者造成困扰,并不伴随其他幻觉。对这种单一幻视的研究可能有助于深化了解在其它情况下发生的幻视。CBS 曾一度被认为极其少见,近年来随着人口老龄化和视觉障碍人群的扩大,有关 CBS 的研究渐趋增加。现对相关研究进行综述如下。

1 患病率

由于调查样本、诊断标准以及对幻视的确认等存在差异,加之患者对承认幻觉存在顾虑等原因,文献报道的 CBS 患病率也不尽一致,国外评估约为 0.4%~40%^[6,7]。新加坡一项研究^[6],调查了 1 077 例 50 岁以上的眼科就诊患者,发现 4 例(0.4%)符合 CBS 的诊断;日本的一项调查^[8]则发现其患病率为 0.5%。表面看来,上述两项研究发现亚洲人群的患病率明显低于西方人群,但这一差异可能与调查样本年龄偏低、视力相对较好有关,我们对 432 例 60 岁以上的眼科住院患者进行初步调查,发现 1.4% 的患者符合 CBS 诊断标准。Singh 等^[9]调查了 300 例年龄相关性黄斑变性患者,其患病率为 8.3%,并认为 CBS 的发生可能与视网膜地图样萎缩有关,视力下降可能是一个危险因素,而与性别、年龄无明显关联。Vukicevic 等^[2]对视力低于 0.5 的 200 例 60 岁以上的患者进行研究,发现 CBS 的患病率为 17.5%,其症状的发生与视力、年龄、性别无明显相关。另外一项研究^[10],纳入 360 例年龄相关性黄斑变性患者,97 例(27%)患者的症状符合 CBS 特征,认为视力低于 6/36 与 CBS 的发生有关。

虽然各种研究未能对 CBS 的患病率得出一致结论,但目前的观点认为这一综合征在老年视力障碍人群中相当常见。由于幻视未对大多数患者造成严重困扰,而且相当一部分患者担心讲述幻视症状后会被认为是“精神问题”,从而隐瞒病情,造成了这一综合征长期被低估,亦未引起临床的重视。只有当患者对此十分苦恼,而求助于医生时,方才为部分认识。另一方面,相关的医护人员对 CBS 的认识可能相对缺乏,不能对此做出合理解释,打消了患者讲述的积极性。Menon^[11]调查了 48 名视力缺损的患者,在有复杂性幻视经历的患者中,63% 的患者担心自己承认幻视后会被认为是“精神病”;由此,多数患者不愿讲述自己的真实感受,这可能是 CBS 诊断率较低的原因之一。对于 CBS 的危险因素,有些研究^[4]发现女性易患 CBS,而近期研究则未能支持这一结论。有人认为认知功能缺损、中风或早期阿尔茨海默病以及其他脑器质性疾病是 CBS 的危险因素^[3],但这些研究尚存争议,有待进一步研究。

2 病因学

CBS 的病因学尚不明了。关于其发病机制,目前主要有两种理论假说^[2]:“释放理论”认为,视觉通路的损害导致了异常的信号发送至视皮质,异常信号与正常信号在视觉联合区相混合,由此产生幻觉;“去传入理论”(感觉剥夺理论)则认为,视觉通路受损后,感觉刺激减少,视觉系统的传入神经阻滞可能改变了视皮质的投射区域,导致了视觉联合区自发性的影像释放,进而产生了幻觉。大脑特定区域视觉刺激的减少可能会造成既往感知的记忆进入意识之中,视觉通路的损伤使得大脑某些区域的神经元异常激活,突触前神经递质释放增加,突触后膜受体数目增多,通过改变一系列的分子生化物质如谷氨酸、 γ -氨基丁酸等,从而形成幻觉,这种机制与“幻肢痛”的发生机制有些相似^[4,12]。另一方面,视觉通路具有可塑性,不仅可以活化神经元,还可能在受损区域产生新的轴突并对投射区域进行重组^[12]。因此,由于神经元的高度敏感性,较弱的刺激即可引起幻觉的产生。社会孤立、并存听觉障碍的 CBS 患者可能与这种“去传入作用”有关。有人将 13 名健康受试者连续 5d 蒙蔽眼睛,其中 10 名受试者出现了幻视,从视觉剥夺到出现幻视的平均时间为 1d,提示急性的视觉剥夺可能与幻视的产生有关^[13]。一项个案分析^[14],利用正电子发射计算机断层扫描(PET)发现右下颞区和左侧丘脑区高代谢信号,经丙戊酸盐治疗后幻视症状消失,再行 PET 扫描发现上述高代谢区亦不复存在,说明传入神经阻滞可能通过丘脑皮层环路而产生幻视。目前,大多数研究者支持“去传入理论”,尽管这一理论不能解释所有的 CBS。利用功能性磁共振、PET 等影像学手段研究 CBS 的发生机制可能是一个潜在的方向,研究相关的分子生化改变亦有助于我们对这一综合征的深入认识,从而为有效的治疗打下基础。

3 临床特征

任何年龄阶段均可出现 CBS 的症状,虽然部分 CBS 患者的视力无明显受损,但在视力受损的老年人中更为常见。CBS 的复杂性幻视需与精神障碍、癫痫状态、帕金森病、Lewy 小体痴呆、偏头痛等病理生理状态下的幻觉相鉴别,也要排除谵妄、脑干损伤等所致的顽固性幻视。一项研究^[15]纳入了 30 例未经治疗的帕金森病患者,25% 的患者出现了幻视。这些患者均对幻视具有自知力,无认知功

能障碍,表明二者之间存在某些共同特征。或许,应将视力受损而导致的 CBS 称作原发性 CBS,而将其他状态下继发的类似幻视称为 CBS 样症状。

根据目前文献来看,幻视的临床表现多样,但仍有一定的共同特性,大部分色彩鲜明、具有运动性,多为人物和几何图案^[10]。一般而言,CBS 是指单纯性的视幻觉,同时伴有其他幻觉的极为少见,需谨慎鉴别。年龄相关性黄斑变性患者经过玻璃体内注射贝伐单抗和光动力治疗后可出现复杂性幻视,提示视力的波动可能会诱发 CBS^[16,17]。幻觉发生的频率和持续时间因人而异,可以是周期性、发作性和慢性持续性的,通常为每日发作或每周发作^[2]。Khan 等^[10]发现 34% 的 CBS 患者每天都会经历一次或数次幻视发作;发作频率似乎会随着时间推移而降低。幻视的持续时间一般为数分钟(70%),也可能是几秒钟(18%)或几个小时(12%)^[2]。丹麦的一项研究发现,幻视内容最常见的是植物和几何图案,发作频率一般为每日或每周发作;幻视的出现无固定的时间段,75% 的幻视持续数秒钟,其余为数分钟^[9]。

不同患者之间,幻视内容的复杂程度也不尽相同,没有证据表明幻视内容的复杂程度与视力损害的程度相关^[10]。另外,视力损害的进展也与幻视的复杂程度无关^[8]。大部分患者认为这一幻觉是良性的,并未因此而感到痛苦。在调查中,71% 的患者认为幻视内容为“中性情绪”^[7]。值得注意的是,虽然大部分患者认为幻视内容是良性的,但他们对幻视的情绪反应未必如此。在一项对 30 例 CBS 患者进行的调查中,所有患者均能够意识到幻觉的非真实性,但仍有 60% 的患者在首次经历幻视时感到困惑;三分之一的患者担心是“精神异常的先兆”^[11]。

CBS 与神经精神疾病的关系仍有待进一步研究。尽管大多数 CBS 患者无任何的认知功能异常,但鉴于老年人发生痴呆相关幻觉的风险增加,在临床中仍需仔细鉴别。大多数情况下,Lewy 小体病变和大脑脚性幻觉较为常见。值得警惕的是,CBS 可能会与早期痴呆合并存在。

4 治疗方案

对这一较为常见的综合征,目前尚无统一的治疗方案。部分患者的症状会在若干年后减轻或消失。当前主要的治疗措施为健康教育,向患者讲明幻觉的良性本质,并非是精神障碍的先兆。在为此症状遭受不良情绪的 CBS 患者中,理解同情、合理的解释保证,阐明幻觉并非是潜在精神障碍的标志,将有助于改善这些不良情绪^[5]。Eperjesi 等^[18]认为,应尽可能改善患者的视力,眼视光学的康复治疗,将有助于减轻幻视的症状。有文献^[19]报道了 1 例视网膜色素上皮脱落的患者经治疗后,视力较前改善,原有的成形幻视亦随之消失。这些结果表明,视觉联合区正常刺激的增加可减弱或消除引起幻视的阈下刺激。另有人则提出相反意见,认为对视力下降的 CBS 患者进行眼视光学调整、加大照明力度,并不能减轻幻视的症状^[4]。

对于药物应用的证据相当有限,目前的治疗经验仅限于个案分析,尚缺乏严格设计的随机双盲临床试验。大部分 CBS 患者并不为幻视所困扰,因此无需药物治疗。为幻视感到痛苦的患者则可能从药物治疗中获益。根据一些个案报道,丙戊酸盐^[14]和普瑞巴林^[20]等作用机制不尽相同的抗癫痫药物有效。多数人倾向于非典型抗精神病药物治疗:Coletti Moja 等^[21]报道了一名 62 岁的男性患者,

奥氮平在7d之内起效,但逐渐停药3mo后症状复发,增加剂量后症状再次减轻;日本1例继发于梅毒性视神经炎的CBS患者^[22],应用奥氮平后亦有改善。阿立哌唑^[23]、氟哌啶醇^[24]、利培酮^[25]等也可用于CBS的治疗。Lang等^[26]对一名抑郁症状为主伴有CBS的患者予以5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂文拉法辛75mg治疗4d后幻视完全消失,在换用西酞普兰后幻视也没有复发,推测选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRIs)可能通过改变枕叶神经元活性发挥疗效。Ukai等^[27]则采用胆碱酯酶抑制剂多奈哌齐成功治疗了一名没有痴呆表现的男性CBS患者。

5 结论

随着人口的急剧老龄化,以及眼科疾病和脑部疾病的逐渐增多,CBS的罹患人数将会明显增加。健康教育、及时的抗精神病药物干预、客观的临床评估及富于同情的解释有助于患者的康复,并有可能提高患者的生活质量。治疗原发的眼科病变,优化光学资源配置,增加照明度,鼓励人际交往,减轻社会孤立感可能会大有裨益。目前国内有关CBS文献资料较少,有必要对此进行系列研究,探讨其流行病学、发病机制、自然病程以及治疗措施。

参考文献

- 1 Hedges TR Jr. Charles Bonnet, his life, and his syndrome. *Surv Ophthalmol* 2007;52(1):111-114
- 2 Vukicevic M, Fitzmaurice K. Butterflies and black lacy patterns; the prevalence and characteristics of Charles Bonnet hallucinations in an Australian population. *Clin Experiment Ophthalmol* 2008;36(7):659-665
- 3 Rovner BW. The Charles Bonnet syndrome; a review of recent research. *Curr Opin Ophthalmol* 2006;17(3):275-277
- 4 Menon GJ, Rahman I, Menon SJ, et al. Complex visual hallucinations in the visually impaired; the Charles Bonnet syndrome. *Surv Ophthalmol* 2003;48(1):58-72
- 5 Schadlu AP, Schadlu R, Shepherd JB III. Charles Bonnet syndrome; a review. *Curr Opin Ophthalmol* 2009;20(3):219-222
- 6 Tan CS, Lim VS, Ho DY, et al. Charles Bonnet syndrome in Asian patients in a tertiary ophthalmic centre. *Br J Ophthalmol* 2004;88(10):1325-1329
- 7 Abbott EJ, Connor GB, Artes PH, et al. Visual loss and visual hallucinations in patients with age-related macular degeneration (Charles Bonnet syndrome). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48(3):1416-1423
- 8 Shiraishi Y, Terao T, Ibi K, et al. The rarity of Charles Bonnet syndrome. *J Psychiatr Res* 2004;38(2):207-213
- 9 Singh A, Sørensen TL. The prevalence and clinical characteristics of Charles Bonnet Syndrome in Danish patients with neovascular age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol* 2010;25. [Epub ahead of print]
- 10 Khan JC, Shahid H, Thurlby DA, et al. Charles Bonnet syndrome in age-related macular degeneration; the nature and frequency of images in subjects with end-stage disease. *Ophthalmic Epidemiol* 2008;15(3):202-208
- 11 Menon GJ. Complex visual hallucinations in the visually impaired; a

- structured history-taking approach. *Arch Ophthalmol* 2005;123(3):349-355
- 12 Yacoub R, Ferrucci S. Charles Bonnet syndrome. *Optometry* 2011;82(7):421-427
- 13 Merabet LB, Maguire D, Warde A, et al. Visual hallucinations during prolonged blindfolding in sighted subjects. *J Neuroophthalmol* 2004;24(2):109-113
- 14 Jang JW, Youn YC, Seok JW, et al. Hypermetabolism in the left thalamus and right inferior temporal area on positron emission tomography-statistical parametric mapping (PET-SPM) in a patient with Charles Bonnet syndrome resolving after treatment with valproic acid. *J Clin Neurosci* 2011;18(8):1130-1132
- 15 Biousse V, Skibell BC, Watts RL, et al. Ophthalmologic features of Parkinson's disease. *Neurology* 2004;62(2):177-180
- 16 Meyer CH, Mennel S, Horle S, et al. Visual hallucinations after intravitreal injection of bevacizumab in vascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2007;143(1):169-170
- 17 Cohen SY, Bulik A, Tadayoni R, et al. Visual hallucinations and Charles Bonnet syndrome after photodynamic therapy for age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2003;87(8):977-979
- 18 Eperjesi F, Akbarali N. Rehabilitation in Charles Bonnet syndrome; a review of treatment options. *Clin Exp Optom* 2004;87(3):149-152
- 19 Eng JG, Diddie KR, Sadun AA. Charles Bonnet syndrome associated with age-related macular degeneration. *Retin Cases Brief Rep* 2008;2:130-132
- 20 Cinar N, Sahin S, Karsidag S. Eye-related visual hallucinations; consider Charles Bonnet syndrome'. *Indian J Ophthalmol* 2011;59(3):229-230
- 21 Coletti Moja M, Milano E, Gasverde S, et al. Olanzapine therapy in hallucinatory visions related to Bonnet syndrome. *Neurol Sci* 2005;26(3):168-170
- 22 Ogata H, Shigeto H, Torii T, et al. A case of Charles Bonnet syndrome following syphilitic optic neuritis. *Rinsho Shinkeigaku* 2011;51(8):595-598
- 23 Chen CC, Liu HC. Low-dose aripiprazole resolved complex hallucinations in the left visual field after right occipital infarction (Charles Bonnet syndrome). *Psychogeriatrics* 2011;11(2):116-118
- 24 Nguyen H, Le C, Nguyen H. Charles Bonnet syndrome in an elderly patient concurrent with acute cerebellar infarction treated successfully with haloperidol. *J Am Geriatr Soc* 2011;59(4):761-762
- 25 Maeda K, Shirayama Y, Nukina S, et al. Charles Bonnet syndrome with visual hallucinations of childhood experience; successful treatment of 1 patient with risperidone. *J Clin Psychiatry* 2003;64(9):1131-1132
- 26 Lang UE, Stogowski D, Schulze D, et al. Charles Bonnet Syndrome; successful treatment of visual hallucinations due to vision loss with selective serotonin reuptake inhibitors. *J Psychopharmacol* 2007;21(5):553-555
- 27 Ukai S, Yamamoto M, Tanaka M, et al. Treatment of typical Charles Bonnet syndrome with donepezil. *Int Clin Psychopharmacol* 2004;19(6):355-357