

Η ΧΡΗΣΗ ΤΗΣ 4-ΑΜΙΝΟΠΥΡΙΔΙΝΗΣ ΣΕ ΔΥΟ ΣΥΧΝΕΣ ΜΟΡΦΕΣ ΠΑΡΕΓΚΕΦΑΛΙΔΙΚΟΥ ΝΥΣΤΑΓΜΟΥ: ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΩΝ

Αναγνώστου Ε., Καραγκιαούρης Χ., Λιακάκης Γ., Βασιλοπούλου Σ., Σπένγος Κ., Ευδοκίμης Ι.
Α' Νευρολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Αιγινήτειο Νοσοκομείο

Περίληψη

Ο επίκτητος νυσταγμός στο πλαίσιο νευρολογικών νοσημάτων προκαλεί συχνά έντονη διαταραχή στην οπτική αντίληψη μέσω του μηχανισμού της ταλαντωφίας. Σε ορισμένες παθήσεις, ελλείψει αποτελεσματικής αιτιακής θεραπείας, χρησιμοποιούνται συμπτωματικά φάρμακα προκειμένου να ελαττωθούν οι ακούσιες οφθαλμικές κινήσεις.

Εδώ παρουσιάζουμε δύο ασθενείς με νυσταγμό στο πλαίσιο παρεγκεφαλιδικής συνδρομής, διαφορετικής όμως αιτιολογίας, στις οποίες έγινε θεραπευτική δοκιμή με 4-αμινοπυριδίνη. Στην πρώτη περίπτωση η ασθενής εμφάνιζε νυσταγμό downbeat στο πλαίσιο παρανεοπλασματικής anti-Yo παρεγκεφαλιδικής αταξίας. Η χορήγηση του φαρμάκου επέφερε σαφή μείωση του νυσταγμού όπως αυτή αντικειμενικοποιήθηκε ηλεκτροφυσιολογικά, ενώ επήλθε και υποκειμενική βελτίωση στο αίσθημα ταλαντωφίας. Στη δεύτερη περίπτωση η ασθενής εμφάνιζε νυσταγμό στροφής βλέμματος με ταλαντωφία σε έκκεντρες βλεμματικές θέσεις, στο πλαίσιο σποραδικής παρεγκεφαλιδικής αταξίας το πιθανότερο νευροεκφυλιστικής αιτιολογίας. Εδώ, η 4-αμινοπυριδίνη απέτυχε να μειώσει το νυσταγμό και διεκόπη στη συνέχεια.

Η διαφορική αυτή δράση της 4-αμινοπυριδίνης σε δύο είδη νυσταγμών παρεγκεφαλιδικής αιτιολογίας οφείλεται στον κεντρικό ρόλο των νευρώνων Purkinje της κροκύδας στη γένεση του νυσταγμού downbeat.

Λέξεις ευρετηρίου: Νυσταγμός downbeat, νυσταγμός στροφής βλέμματος, παρεγκεφαλίδα, 4-αμινοπυριδίνη

THE USE OF 4-AMINOPYRIDINE IN TWO COMMON FORMS OF CEREBELLAR NYSTAGMUS: CASE REPORTS

Anagnostou E., Karagkiazouris C., Liakakis G., Vassilopoulou S., Spengos K., Evdokimidis I.
1st Department of Neurology, University of Athens, Eginition Hospital

Abstract

Acquired jerk nystagmus in the course of neurological syndromes often causes visual disturbances through the process of oscillopsia. Due to the lack of causal treatment in certain diseases, clinicians use symptomatic drugs in order to reduce the involuntary eye movements.

In the present article we report on two cerebellar patients with nystagmus who received 4-aminopyridine as a symptomatic treatment. The first case was a typical downbeat nystagmus syndrome due to an anti-Yo mediated paraneoplastic cerebellar dysfunction. As shown in electronystagmographic recordings, nystagmic intensity was clearly reduced after drug intake and so did the oscillopsia. On the other side, the second case, a sporadic neurodegenerative cerebellar atrophy with gaze evoked nystagmus, did not respond to 4-aminopyridine.

This differential efficacy of 4-aminopyridine on two kinds of cerebellar nystagmus of different cause reflects the central role of floccular Purkinje neurons in downbeat nystagmus generation.

Key words: Downbeat nystagmus, gaze evoked nystagmus, cerebellum, 4-aminopyridine

Εισαγωγή

Από την κλασική τετράδα των νυσταγμών που απαντώνται σε παρεγκεφαλιδικές βλάβες (οριζόντιος

νυσταγμός στροφής βλέμματος, νυσταγμός downbeat, περιοδικός εναλλασσόμενος νυσταγμός και νυσταγμός rebound), οι δύο πρώτες είναι αρκετά

συχνές και αποτελούν εκδήλωση ποικίλων νευρολογικών συνδρόμων. Στις περιπτώσεις που δεν είναι διαθέσιμη αιτιακή θεραπεία ή αυτή δεν επαρκεί για τον έλεγχο του νυσταγμού, ο νευρολόγος δοκιμάζει ουσίες με συμπτωματική δράση προκειμένου να μειώσει τις ακούσιες οφθαλμικές κινήσεις και τη συνοδό ταλαντοψία. Καθιερωμένες συμπτωματικές θεραπείες για διάφορα είδη κεντρικών νυσταγμών είναι η βακλοφαίνη (1,2) και η κλοναζεπάμη (3,4), καθώς και νεότερες ουσίες όπως η γκαμπαπεντίνη (5-8) και η μεμαντίνη (6-10). Ειδικά για τον νυσταγμό downbeat υπάρχουν τεκμηριωμένα στοιχεία για τη δράση του αναστολέα διαύλων καλίου «αμινοपुरιδίνη» ήδη από το 2003 (11). Έκτοτε ακολουθήσαν αρκετές μελέτες όπου δοκιμάστηκε είτε η 3-4-αμινοपुरιδίνη, είτε η 4-αμινοपुरιδίνη σε σύνδρομο downbeat νυσταγμού ποικίλης αιτιολογίας και όλες έδειξαν μέτρια έως ικανοποιητική αποτελεσματικότητα (12-17). Το σκεύασμα της 4-αμινοपुरιδίνης θεωρείται αποτελεσματικότερο σε μικρότερες δόσεις δεδομένου ότι, σε αντίθεση με την 3-4-αμινοपुरιδίνη, είναι πολύ λιποδιαλυτό και περνά με ευκολία τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό (18).

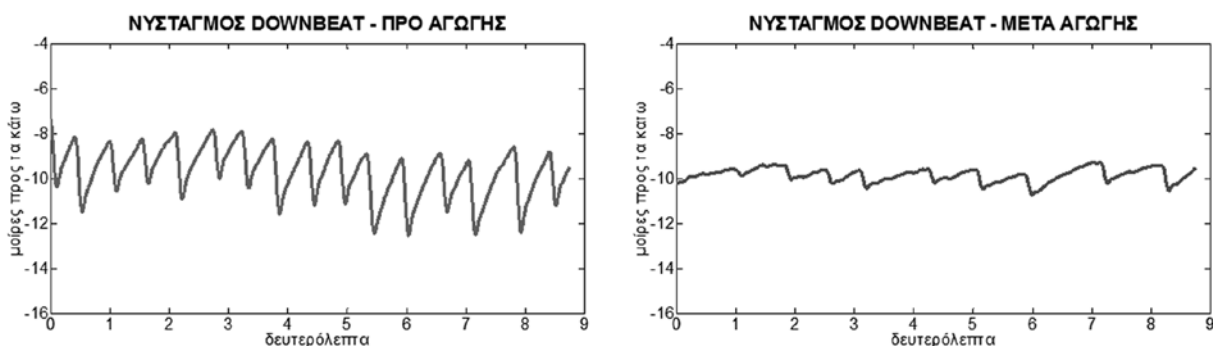
Εδώ παρουσιάζουμε δύο περιστατικά με διάχυτη παρεγκεφαλική βλάβη, το ένα με νυσταγμό downbeat και το άλλο με νυσταγμό στροφής βλέμματος, στα οποία ποσοτικοποιήσαμε με ηλεκτροφυσιολογικές καταγραφές την ανταπόκριση στην 4-αμινοपुरιδίνη.

Περιστατικό 1

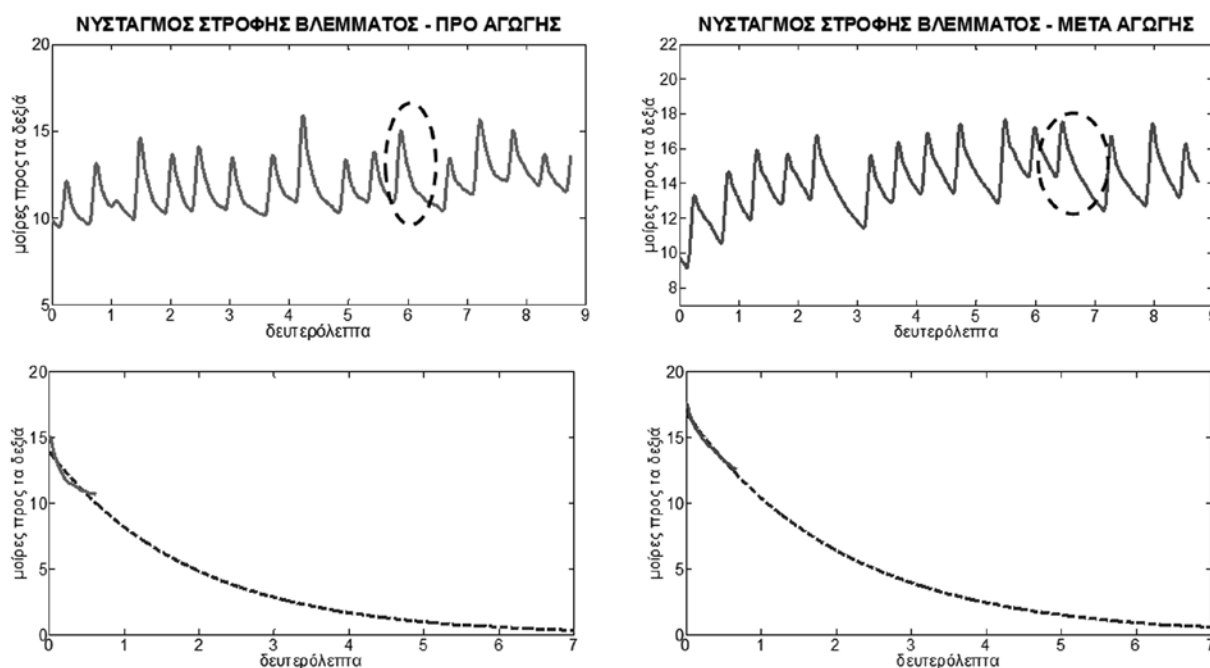
Ασθενής θήλυ, 57 ετών, με αστάθεια βάδισης και πτώσεις στο έδαφος από 6μήνου. Προ ενάμισι έτους διεγνώσθη Ca ωοθηκών (ορώδες αδενοκαρκίνωμα Στάδιο III, GRADE 2&3). Έγινε εξαρτηματοεκτομή και ακολούθησαν εννέα κύκλοι χημειοθεραπείας με μπεβασιζουμάμπη – πακλιταξέλ- καρβοπλατίνη. Οι απεικονίσεις θώρακος και κοιλίας που πραγματοποιούνται έκτοτε ανά 6μηνο δεν αναδεικνύουν παθολογικά

ευρήματα. Η νευρολογική εξέταση ανέδειξε γενικευμένη παρεγκεφαλική συνδρομή με αταξία βάδισης, δυσδιαδοχοκινήσια και δυσμετρία άκρων, δυσαρθρία, σακκαδοποιημένη λεία παρακολούθηση και νυσταγμό με ταχεία φάση προς τα κάτω, πιο έντονο στις πλάγιες βλεμματικές θέσεις («νυσταγμός downbeat»). Σε αυτές τις βλεμματικές θέσεις υπήρχε και έντονη ταλαντοψία. Η MRI εγκεφάλου και η οσφυονωτιαία παρακέντηση ήταν χωρίς παθολογικά ευρήματα. Ο ορολογικός έλεγχος ανέδειξε υψηλό τίτλο anti-Yo αντισωμάτων, θέτοντας έτσι τη διάγνωση της παρανεοπλασματικής anti-Yo παρεγκεφαλικής αταξίας. Έγινε ένας κύκλος ενδοφλέβιας μεθυλπρεδνιζολόνης (1000 mg ανά ημέρα x 5 ημέρες) και η ασθενής παραπέμφθηκε στον θεράποντα ογκολόγο για επανέλεγχο. Η διενεργηθείσα απεικόνιση της κάτω κοιλίας ανέδειξε υποτροπή του νεοπλάσματος και ξεκίνησε νέος κύκλος χημειοθεραπείας. Τρεις μήνες μετά η ασθενής συνέχιζε να παρουσιάζει έντονη παρεγκεφαλική δυσλειτουργία και κρίθηκε σκόπιμη η συμπτωματική χορήγηση ανοσοσφαιρίνης, για την οποία και επανεισήχθη στην κλινική μας. Προ της έναρξης της ανοσοσφαιρίνης έγινε δοκιμή συμπτωματικού ελέγχου του νυσταγμού downbeat με 4-αμινοपुरιδίνη σε δόση 10 mg x 2. Η νυσταγμογραφική καταγραφή προ και τρεις ημέρες μετά τη λήψη του φαρμάκου (4 ώρες μετά την πρωινή δόση) ανέδειξε σαφή μείωση του εύρους και της ταχύτητας της βραδείας φάσης του νυσταγμού (εικόνα 1), γεγονός που έγινε αντιληπτό από την ασθενή ως βελτίωση της ταλαντοψίας. Τα υπόλοιπα παρεγκεφαλικά συμπτώματα δεν έδειξαν σαφή κλινική ύφεση, πέραν μιας ήπιας βελτίωσης της αστάθειας στη βάδιση. Ένα μήνα μετά η ασθενής παρουσίασε περαιτέρω επιδείνωση της γενικής της εικόνας με έντονη δυσαρθρία και δυσκαταποσία, παρά το γεγονός ότι ο νυσταγμός παρέμεινε σταθερά βελτιωμένος. Σε συνεννόηση με το θεράποντα ογκολόγο δεν κρίθηκε σκόπιμη η συνέχιση της χορήγησης ανοσοσφαιρίνων και η ασθενής παραπέμφθηκε για περαιτέρω ογκολογική παρακολούθηση.

Εικόνα 1. Ασθενής με νυσταγμό downbeat προ (δεξιά) και 4 ώρες μετά (αριστερά) τη χορήγηση 4-αμινοपुरιδίνης. Είναι σαφής η μείωση της έντασης του νυσταγμού που προκύπτει κυρίως από την ελάττωση της ταχύτητας της βραδείας φάσης του νυσταγμού, καθώς και του εύρους των νυσταγμικών κινήσεων, ενώ σχετικά σταθερή παραμένει η συχνότητα της χρονοσειράς. Μέσο εύρος νυσταγμού: 3,2 μοίρες (προ αγωγής) και 1,1 μοίρες (μετά αγωγής)



Εικόνα 2. Ασθενής με νυσταγμό στροφής βλέμματος προ (αριστερά επάνω) και 4 ώρες μετά (δεξιά επάνω) τη χορήγηση 4-αμινοφυριδίνης. Η ένταση του νυσταγμού παρέμεινε σταθερή. Μέσο εύρος νυσταγμού: 3,5 μοίρες (προ αγωγής) και 3,7 μοίρες (μετά αγωγής). Λόγω διαρροής του νευρωνικού ολοκληρωτή ("leaky neural integrator") οι βραδείες νυσταγμικές φάσεις δεν είναι γραμμικές, αλλά προσιδιάζουν σε συνάρτηση εκθετικής ελάττωσης. Η χαρακτηριστική παράμετρος σε τέτοιους νυσταγμούς είναι η χρονοσταθερά της ελάττωσης η οποία υπολογίστηκε για μία βραδεία φάση προ (αριστερά κάτω) και μία μετά (δεξιά κάτω) τη χορήγηση του φαρμάκου. Για αυτό το σκοπό, προσαρμόστηκε η καλύτερη δυνατή εκθετική συνάρτηση της μορφής « $E(t) = E_0 \cdot e^{-t/\tau}$ » (όπου E : εύρος σε μοίρες, E_0 : μέγιστο εύρος, t : χρόνος σε δευτερόλεπτα και τ : χρονοσταθερά) στις σημειωμένες με διακεκομμένους κύκλους βραδείες φάσεις. Η χρονοσταθερά προ αγωγής υπολογίστηκε σε 1,9 και αυτή μετά αγωγής σε 2,1 δευτερόλεπτα. Επισημαίνεται ότι σε υγιείς μάρτυρες με ακέραιο νευρωνικό ολοκληρωτή η χρονοσταθερά είναι > 20 δευτερόλεπτα (Becker and Klein 1973).



Περιστατικό 2

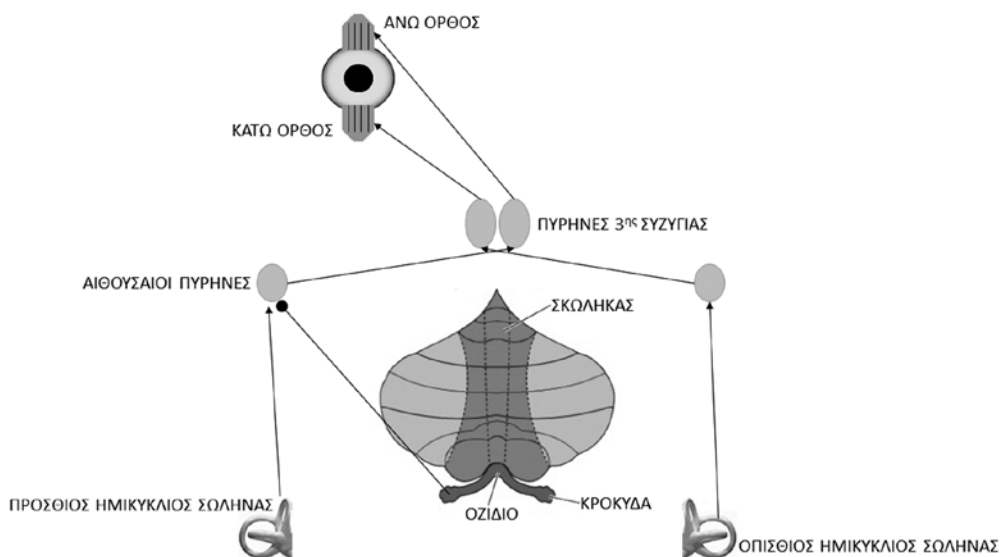
Γυναίκα 54 ετών με ελεύθερο οικογενειακό ιστορικό αναφέρει από δεκαετίες προοδευτικά επιδεινούμενη δυσχέρεια βάδισης και αδεξιότητα στα χέρια. Η νευρολογική εξέταση ανέδειξε αταξία βάδισης, σκοντάπτουσα ομιλία και τρόμο τελικού σκοπού στα άνω άκρα. Διαπιστώθηκε έντονος, κατά κύριο λόγο οριζόντιος, νυσταγμός στροφής βλέμματος τόσο στην αριστερή όσο και στη δεξιά βλεμματική θέση, πάντα με ταχεία φάση προς την κατεύθυνση της βλεμματικής στροφής. Σε αυτές τις έκκεντρες θέσεις υπήρχε και έντονη αίσθηση ταλάντωσής. Η MRI εγκεφάλου ανέδειξε αρχόμενη παρεγκεφαλιδική ατροφία χωρίς άλλες συνηπάρχουσες βλάβες. Η οσφυονωτιαία παρακέντηση ήταν φυσιολογική, ενώ ο αιματολογικός και βιοχημικός έλεγχος, συμπεριλαμβανομένων των ανοσοολογικών δεικτών και της βιταμίνης E ήταν αρνητικός. Ο γενετικός έλεγχος που είναι διαθέσιμος στο νοσοκομείο μας (για νωτιαίοπαρεγκεφαλιδικές αταξίες SCA1,2,3,6 και 7, καθώς και για νόσο Friedreich) ήταν αρνητικός,

ενώ αρνητικά ήταν και τα αντιγλιαδινικά και anti-GAD αντισώματα. Ως εκ τούτου τέθηκε η διάγνωση της εκφυλιστικής αιτιολογίας, «σποραδικής» νωτιαίοπαρεγκεφαλιδικής αταξίας. Όπως και στο «περιστατικό 1» έγινε θεραπευτική δοκιμή με 4-αμινοφυριδίνη αφού είχε προηγηθεί ηλεκτρονυσταγμογραφική μέτρηση (εικόνα 2). Μία εβδομάδα μετά τη λήψη του φαρμάκου, και τέσσερις ώρες μετά την πρωινή δόση έγινε επαναληπτική καταγραφή (εικόνα 2). Η συγκριτική ανάλυση του ίχνους προ και μετά αγωγής δεν ανέδειξε ουσιαστικές διαφορές καταδεικνύοντας ότι ο νυσταγμός έμεινε ανεπηρέαστος από τη χορήγηση του φαρμάκου, οδηγώντας στη διακοπή αυτού τις επόμενες ημέρες.

Οι καταγραφές πραγματοποιήθηκαν με σύστημα υπερύθρων (IRIS, Skalar, Delft). Οι τάσεις ψηφιοποιήθηκαν με ρυθμό 500 δείγματα το δευτερόλεπτο με διακριτικότητα 14 bit μέσω εξωτερικής κάρτας National Instruments (NI USB 6009). Τα σήματα πέρασαν offline από βαθυπερατό ψηφιακό φίλτρο στα 70 Hz ενώ το υπηπερατό προσέγγισε το dc. Όλες οι αναλήψεις

Εικόνα 3. Σχηματική απεικόνιση του παθοφυσιολογικού μηχανισμού του νυσταγμού downbeat.

Βλάβη της κροκύδας της παρεγκεφαλίδας αίρει την αναστολή του σήματος του πρόσθιου ημικυκλίου σωλήνα εντός του αιθουσαίου πυρήνα, διαμεσολαβώντας έτσι μέσω του πυρήνα της 3ης συζυγίας μία υπερ-ενεργοποίηση του άνω ορθού μυός και τελικά μία βραδεία ανάσπαση του οφθαλμού. Αντίθετα, η οδός που συνδέει τον οπίσθιο ημικύκλιο σωλήνα με τον κάτω ορθό μυ (μέσω διαφορετικών νευρώνων του αιθουσαίου πυρήνα και της 3ης συζυγίας) παραμένει ανέπαφη από την δυσλειτουργία της παρεγκεφαλίδας



και οι απεικονίσεις των σημάτων έγιναν με λογισμικό ανεπτυγμένο στο Εργαστήριο Μελέτης Οφθαλμοκινητικότητας και Ισορροπίας της κλινικής.

Συζήτηση

Παρουσιάστηκαν δύο περιπτώσεις νυσταγμού κεντρικής αιτιολογίας οφειλόμενοι και οι δύο σε παρεγκεφαλική δυσλειτουργία. Έγινε σαφές ότι η συμπτωματική θεραπευτική δοκιμή με συνολικά 20 mg ημερησίως 4-αμινοπυριδίνης ήταν αναποτελεσματική στο νυσταγμό στροφής βλήματος, ενώ αντίθετα, έδειξε ικανοποιητική αποτελεσματικότητα στο νυσταγμό downbeat. Προκειμένου να εξηγηθεί αυτή η διαφορά είναι σκόπιμο να εξετασθεί το νευρωνικό υπόστρωμα καθενός από αυτούς τους νυσταγμούς.

Ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός της γένεσης του downbeat νυσταγμού περιγράφηκε από τον Robert Baloh το 1981 (20) και βασίστηκε σε μετρήσεις σε πειραματικά μοντέλα του Ito (21). Η πλειονότητα των κυττάρων Purkinje που βρίσκονται στην κροκύδα της παρεγκεφαλίδας έχουν δείξει ότι αυξάνουν τη συχνότητα εκφόρτισής τους όταν οι οφθαλμοί κινούνται προς τα κάτω. Η κύρια προβολή αυτών των κυττάρων είναι στους αιθουσαίους πυρήνες, και συγκεκριμένα σε νευρώνες που λαμβάνουν διεγερτικές ώσεις από τον πρόσθιο ημικύκλιο σωλήνα (εικόνα 3). Το σημαντικότερο στοιχείο σε αυτή τη σύνδεση είναι ότι η κροκυδο-αιθουσαία σύναψη είναι ανασταλτική. Εάν υπολειπεται αυτή η σύνδεση (για παράδειγμα σε

βλάβη στην κροκύδα), τότε η συνοδός άρση αναστολής εκδηλώνεται με υπερλειτουργία των αιθουσαίων νευρώνων που διεγείρονται από τον πρόσθιο ημικύκλιο σωλήνα. Αυτοί οι νευρώνες διεγείρουν με τη σειρά τους τον υποπυρήνα του κοινού κινητικού νεύρου που περιέχει κινητικούς νευρώνες για τον άνω ορθό μυ του οφθαλμού. Τελικά, η παθολογική υπερλειτουργία αυτής της οδού προκαλεί βραδεία ανάσπαση του οφθαλμού. Η τελευταία αντιστοιχεί στην βραδεία φάση του downbeat νυσταγμού, ο οποίος ολοκληρώνει τον κύκλο του με μία ταχεία σακκαδική κίνηση επαναφοράς του οφθαλμού στο κέντρο του κόγχου.

Η παθοφυσιολογία του νυσταγμού στροφής βλήματος είναι τελείως διαφορετική από αυτή του νυσταγμού downbeat. Εδώ, η παθολογική (βραδεία) φάση τείνει να επιστρέψει τον οφθαλμό στο κέντρο του κόγχου, καθώς υπολειπεται το σήμα διατήρησης έκκεντρης θέσης. Τούτο οφείλεται στη ηλεγόμενη «διαρροή του νευρωνικού ολοκληρωτή», δηλαδή του μηχανισμού που υπολογίζει το ολοκληρωμα της φυγόκεντρης μετατόπισης του οφθαλμού και το τροφοδοτεί στους κινητικούς νευρώνες προκειμένου να κρατήσουν τον οφθαλμό παρατεταμένα σε κάποια έκκεντρο θέση, ενάντια στις αδρανείς ελαστικές ροπές του κόγχου που τον έλκουν προς το κέντρο (22). Τέτοιου είδους διαρροή προκύπτει σε βλάβες σε διάφορες δομές του στελέχους (23-25) αλλά και της παρεγκεφαλίδας (26).

Η δράση της 4-αμινοπυριδίνης εστιάζεται στην αναστολή των τασσεοεξαρτώμενων KV1 διαύλων καλίου.

Οι δίαυλοι αυτοί, μεταξύ άλλων, έχουν μεγάλη πυκνότητα στη μεμβράνη των κυττάρων Purkinje της παρεγκεφαλιδικής κροκύδας. Η αναστολή τους ωθεί το δυναμικό της μεμβράνης εγγύτερα στον ουδό πυροδότησης δυναμικού ενεργείας, αυξάνοντας με αυτό τον τρόπο την εν γένει διεγερσιμότητα των κυττάρων αυτών (27). Πράγματι, η χορήγηση 4-αμινοπυριδίνης προκάλεσε αυξημένη μεταβολική δραστηριότητα στην κροκύδα όταν χορηγήθηκε σε παρεγκεφαλιδικούς ασθενείς, εύρημα που είναι συμβατό με το ρόλο της κροκύδας στη γένεση του νυσταγμού downbeat (28). Ο ρόλος της κροκύδας στο νυσταγμό στροφής βλέμματος, αντίθετα, δεν είναι τεκμηριωμένος και ως εκ τούτου μπορεί να εξηγηθεί και η έλλειψη αποτελεσματικότητας του φαρμάκου.

Πολλά νευρολογικά σύνδρομα από το φάσμα της νευροεκφύλισης ή των παρανεοπλασματικών διαταραχών συνεχίζουν να μην έχουν ικανοποιητική θεραπεία. Σε τέτοιες περιπτώσεις είναι χρήσιμο ο κλινικός νευρολόγος να γνωρίζει τις δυνατότητες συμπτωματικής παρέμβασης που συχνά επιφέρει σαφή βελτίωση στην ποιότητα ζωής του αρρώστου. Η 4-αμινοπυριδίνη προσφέρει μία χρήσιμη, off-label, δυνατότητα μείωσης του νυσταγμού downbeat όπως αυτός μπορεί να προκύψει σε πλειάδα παρεγκεφαλιδικών νοσημάτων.

Βιβλιογραφία

1. Halmagyi GM, Rudge P, Gresty MA, et al. Treatment of periodic alternating nystagmus. *Ann Neurol* 1980;8:609–611.
2. Dieterich M, Straube A, Brandt T, et al. The effects of baclofen and cholinergic drugs on upbeat and downbeat nystagmus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;54:627–32.
3. Currie JN, Matsuo V. The use of clonazepam in the treatment of nystagmus-induced oscillopsia. *Ophthalmology* 1986;93:924–932.
4. Cochlin JP, Hannequin D, Domarcolino C, et al. Intermittent see-saw nystagmus abolished by clonazepam. *Rev Neurol (Paris)* 1995;151:60–62.
5. Averbuch-Heller L, Tusa RJ, Fuhry L, et al. A double blind controlled study of gabapentin and baclofen as treatment for acquired nystagmus. *Ann Neurol* 1997;41:818–825.
6. McLean R, Proudlock F, Thomas S, et al. Congenital nystagmus: randomized, controlled, double-masked trial of memantine/gabapentin. *Ann Neurol* 2007;61:130–138.
7. Starck M, Albrecht H, Pöhlmann W, et al.: Acquired pendular nystagmus in multiple sclerosis: an examiner-blind cross-over treatment study of memantine and gabapentin. *J Neurol* 2010;257:322–327.
8. Thurtell MJ, Joshi AC, Leone AC, et al.: Crossover trial of gabapentin and memantine as treatment for acquired nystagmus. *Ann Neurol* 2010;67:676–680.
9. Starck M, Albrecht H, Straube A, Dieterich M. Drug therapy for acquired pendular nystagmus in multiple sclerosis. *J Neurol* 1997;244:9–16.
10. Kumar A, Thomas S, McLean R, et al. Treatment of acquired periodic alternating nystagmus with memantine: a case report. *Clin Neuropharmacol* 2009;32:109–110.
11. Strupp M, Schüller O, Krafczyk S, Jahn K, Schautzer F, Büttner U, Brandt T. Treatment of downbeat nystagmus with 3,4-diaminopyridine: a placebo-controlled study. *Neurology* 2003;61:165–170.
12. Strupp M, Kalla R, Dichgans M, et al. Treatment of episodic ataxia type 2 with the potassium channel blocker 4-aminopyridine. *Neurology* 2004;62:1623–1625.
13. Kalla R, Glasauer S, Büttner U, et al. 4-aminopyridine restores vertical and horizontal neural integrator function in downbeat nystagmus. *Brain* 2007;130:2441–2451.
14. Tsunemi T, Ishikawa K, Tsukui K, Sumi T, Kitamura K, Mizusawa H. The effect of 3,4-diaminopyridine on the patients with hereditary pure cerebellar ataxia. *J Neurol Sci* 2010;292:81–84.
15. Claassen J, Spiegel R, Kalla R, et al. A randomised double-blind, crossover trial of 4-aminopyridine for downbeat nystagmus—effects on slow phase eye velocity, postural stability, locomotion and symptoms. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013a; 84:1392–1399.
16. Claassen J, Feil K, Bardins S, et al. Dalfampridine in patients with downbeat nystagmus—an observational study. *J Neurol* 2013b;260:1992–1996.
17. Kremmyda O, Zwergal A, la Fougère C, Brandt T, Jahn K, Strupp M. 4-Aminopyridine suppresses positional nystagmus caused by cerebellar vermis lesion. *J Neurol* 2013;260:321–323.
18. Kalla R, Spiegel R, Claassen J, et al. Comparison of 10-mg doses of 4-aminopyridine and 3,4-diaminopyridine for the treatment of downbeat nystagmus. *J Neuroophthalmol* 2011;31:320–325.
19. Becker W, Klein HM. Accuracy of saccadic eye movements and maintenance of eccentric eye positions in the dark. *Vision Res* 1973;13:1021–1034.
20. Baloh RW, Spooner JW. Downbeat nystagmus: a type of central vestibular nystagmus. *Neurology* 1981;31:304–310.
21. Ito M, Nisimaru N, Yamamoto M. Specific patterns of neuronal connections involved in the control of the rabbit's vestibulo-ocular reflexes by the cerebellar flocculus. *J Physiol (Lond)* 1977;265:833–854.
22. Robinson DA. Eye movement control in primates. *Science* 1968;161:1219–1224.
23. Cannon SC, Robinson DA. Loss of the neural inte-

- grator of the oculomotor system from brain stem lesions in monkey. *J Neurophysiol* 1987;57:1383-409.
24. Helmchen C, Rambold H, Fuhry L, Büttner U. Deficits in vertical and torsional eye movements after uni- and bilateral muscimol inactivation of the interstitial nucleus of Cajal of the alert monkey. *Exp Brain Res*. 1998;119:436-452.
25. Anagnostou E, Spengos K, Margeti S, Vassilopoulou S, Paraskevas GP, Zis V. Vertical and horizontal integrator failure in a ponto-medullary infarction: A possible role for paramedian tract neurons. *J Neurol Sci* 2009;280:118-119.
26. Zee DS, Yamazaki A, Butler PH, Gücer G. Effects of ablation of flocculus and paraflocculus of eye movements in primate. *J Neurophysiol* 1981;46:878-899.
27. Etzion Y, Grossman Y. Highly 4-aminopyridine sensitive delayed rectifier current modulates the excitability of guinea pig cerebellar Purkinje cells. *Exp Brain Res* 2001;139:419-425.
28. Bense S, Best C, Buchholz HG, et al. 18F-fluorodeoxyglucose hypometabolism in cerebellar tonsil and flocculus in downbeat nystagmus. *Neuroreport* 2006;17:599-603.