

神经退行性疾病眼球运动的研究进展

刘述廷¹ 张平平²

1. 大连市友谊医院神经内科, 中国·辽宁 大连 116000

2. 大连市妇女儿童医疗中心(集团), 中国·辽宁 大连 116007

摘要: 人类是视觉主导的物种, 我们感知什么取决于我们看哪里。参与眼球运动的神经通路和大脑区域包括大脑、脑干和小脑, 眼球运动对我们与环境的相互作用至关重要。因此, 异常的眼球运动可提示存在神经退行性变, 实验结果表明眼球运动在神经退行性疾病(neurodegenerative diseases, ND)中受到影响。这可能是ND中一些认知和运动障碍的原因。在一些患者中, 眼球运动的体征是诊断的关键。因此, 对神经退行性疾病患者的眼动进行仔细的临床检查是神经和认知评估的宝贵辅助手段。眼动检查通常对诊断不是必需的, 但可以作为临床检查的有效补充。我们的目的是确定眼球运动的改变是否可以告诉我们ND的进展, 如阿尔茨海默病(Alzheimer's, AD)、多系统萎缩(multiple system atrophy, MSA)、帕金森病(Parkinson's diseases, PD)和其他ND。探索眼球运动的类型、神经退行性疾病眼球运动异常形式及其临床意义, 我们能够发现与ND症状相关的显著眼球运动变化, 这使我们能够深入了解ND的机制, 以期临床预测疾病进展和鉴别诊断提供新的潜在标志物。

关键词: 神经退行性疾病; 阿尔茨海默病; 帕金森病; 眼球运动; 扫视

Research Progress of Eye Movement in Neurodegenerative Diseases

Shuting Liu¹ Pingping Zhang²

1. Neurology Department of Dalian Friendship Hospital, Dalian, Liaoning, 116000, China

2. Dalian Women and Children's Medical Center (Group), Dalian, Liaoning, 116007, China

Abstract: Human beings are the dominant species of vision, and what we perceive depends on where we look. The neural pathways and brain regions involved in eye movement include the brain, brain stem and cerebellum. Eye movement is very important for our interaction with the environment. Therefore, abnormal eye movement may indicate the existence of neurodegeneration. The experimental results show that eye movement is affected in neurodegenerative diseases (neurodegenerative diseases, ND). This may be the cause of some cognitive and motor disorders in ND. In some patients, signs of eye movement are the key to diagnosis. Therefore, careful clinical examination of eye movement in patients with neurodegenerative diseases is a valuable auxiliary means of neurological and cognitive assessment. Eye movement examination is usually not necessary for diagnosis, but it can be used as an effective supplement to clinical examination. Our aim is to determine whether changes in eye movement can tell us about the progression of ND, such as Alzheimer's disease (Alzheimer's, AD), multiple system atrophy (multiple system atrophy, MSA), Parkinson's disease (Parkinson's diseases, PD) and other ND. To explore the types of eye movement, abnormal forms of eye movement in neurodegenerative diseases and their clinical significance, we can find significant changes in eye movement related to the symptoms of ND, which enables us to deeply understand the mechanism of ND, in order to provide new potential markers for clinical prediction of disease progression and differential diagnosis.

Keywords: neurodegenerative diseases; Alzheimer's disease; Parkinson's disease; eye movement; saccade

0 前言

神经退行性脑变化开始于第一个可检测到的症状之前大约20年前^[1]。在此期间, 每个ND患者的进展过程各不相同。一般来说, 眼球运动随着年龄的增长会减慢, 并变得不那么精确, 由于ND, 这些变化更为明显。这意味着人们需要区分与衰老相关的过程与ND相关的过程。在这篇综述中, 我们主要关注最常见的与年龄相关的ND, 它们对运

动、认知和行为过程的影响程度各不相同。例如, 进行性核上麻痹(progressive supranuclear palsy, PSP)和亨廷顿病(Huntington disease, HD), 患者可能有运动、认知和/或行为特征的组合, 即使在疾病的早期阶段。神经退行性疾病也会随着时间的推移而发展, 例如, PD的认知障碍和痴呆经常出现, 直到它们成为主要症状。我们想从眼球运动这个角度来看与神经退行性改变相关的早期过程, 我们提出的一种可能的早期生物标志物的主要与眼球运动有关。

1 眼球运动的定义与分类

眼球运动一般可分为两类,一类是使中央凹上的图像维持稳定,包括注视、平滑追踪、前庭-眼动反射和视动性眼球震颤,它们稳定了与身体或周围环境中物体的运动相关的中央凹;另一类是将中央凹的焦点从一个区域转移到另一个区域,即扫视,扫视是感知、行动和认知这个循环的固有组成部分^[2]。扫视特别值得研究,因为扫视和注意力之间的密切联系^[3]意味着它们很可能受到与神经退行性疾病相关的认知障碍以及纯粹与眼动执行功能障碍的干扰。扫视运动可分为两类:反射性扫视和自主性扫视,前者是不受主观意志改变的,对周边视野突然出现的目标产生的向刺激发生方向的视觉运动反应,又称为视觉诱导扫视(visually guided saccade, VGS)。后者指无视觉目标的情况下做出的扫视运动,即受意志支配的重新注视的能力以及对相应命令作出的视觉运动反应,例如反向扫视(anti saccade, AS),要求扫视和刺激方向相反^[4];记忆诱导扫视(memory-guided saccade, MGS),要求目标消失后对记忆中的位置做出延迟扫视^[5],其中扫视准确性下降和潜伏期延长是最突出的异常。VGS 这是最简单的扫视评估使用范式,在这个模式中,一旦目标在屏幕上一个新的随机位置闪烁,参与者就被引导看目标。视觉刺激之间的这种差距导致上丘神经元的活动减少,而上丘神经元负责维持注视,从而使随后的扫视更早发生^[6]。这种时间差距允许研究者系统地影响扫视的潜伏期,而参与者不需要学习,甚至不需要意识到任务的变化需求。而其他的扫视任务则需要更多的认知处理过程。而相对简单的任务使研究人员能够探测各种认知过程,这些过程可以通过测量(如眼跳的正确率和潜伏期)或对大脑的功能进行成像来评估。

2 神经退行性疾病的眼球运动异常

2.1 帕金森病

在帕金森病患者中,来自黑质网状部(作用于眼跳触发结构,即上丘)的抑制性输出过度活跃。因此,这种增加的抑制可能会在疾病早期导致特征性的眼动损伤。帕金森病患者眼动的定量测量始于 20 世纪 60 年代,但直到 2011 年,大多数已发表的该技术研究参与者数量较少^[7]。由此导致的缺乏统计能力,以及众所周知的这种疾病表现的异质性,导致了这些研究结果的不一致。例如,与对照组相比,PD 患者对可预测的交替目标的眼动潜伏期被描述为异常延长^[8,9]、正常^[10]或减少^[11]。虽然结果有冲突,但对 47 项研究的荟萃分析显示,与对照组相比,使用简单视觉诱导范式的眼跳潜伏期有略微延长的总体趋势^[12]。扫视潜伏期的增加发生在病程的后期,并与认知障碍相关^[8]。因此,眼跳潜伏期的增加可能是由疾病后期发生的广泛的非多巴胺能神经功能障碍驱动的。在临床实践中,其他眼动轻微损伤,如平滑追踪和视动性眼球震颤,很难与正常衰老的影响相区分。

2.2 帕金森病伴痴呆

大多数帕金森病患者发展为轻度认知障碍,最终发展为痴呆。然而,尚未对这类患者进行眼动异常的临床研究。实验室中仅发表的两份眼动评估报告显示,与对照组和没有认知障碍的帕金森病患者相比,帕金森病合并痴呆(Parkinson disease with dementia, PDD)患者的反射性眼跳的潜伏期增加^[8]。然而,关于眼动异常的临床研究在这类患者中研究较少。在自主眼动任务中,PDD 患者的预测性眼跳较少,且眼跳抑制受损。研究表明,PD-轻度认知障碍(PD and mild cognitive impairment, PD-MCI)与 PDD 患者有类似的眼跳异常,眼动异常也同时为 PD-MCI 患者与 PDD 患者的认知评估^[8]。

2.3 多系统萎缩

MSA 是一种 α -突触核蛋白病,包括两种表型:以帕金森病为主的 MSA (MSA with predominant parkinsonism, MSA-P) 和以小脑共济失调为主的 MSA (MSA with predominant cerebellar ataxia, MSA-C)。MSA 患者的眼动异常反映了纹状体和橄榄桥脑-小脑系统的细胞丢失和胶质细胞增生的潜在病理,这是这两种表型的共同特征。MSA-C 患者通常表现为迟发性小脑综合征,并伴有典型的小脑性眼部体征,如凝视诱发眼球震颤,以及平滑追踪受损^[13]。相比之下,MSA-P 很难与 PD 和其他帕金森综合征区分开来。然而,大多数 MSA-P 患者的方波急跳增加^[14],轻度或中度眼跳运动不足^[15],这种眼动异常的组合在 PD 患者中没有发现。

2.4 进行性核上性麻痹

PSP 有三种主要症状:典型的理查森综合征、PSP 伴帕金森病(PSP with parkinsonism, PSP-P)和罕见的 PSP 伴单纯运动障碍和步态冻结(PSP with pure akinesia and gait freezing, PSP-PAGF)。理查森综合征患者最早也是诊断上最重要的眼动特征是垂直眼视受损,水平眼视受损在病程中发展较晚。向下扫视的减慢被认为是标志,并被纳入诊断标准,但是向上扫视的速度至少降低了同样多,在一些患者中也是如此。事实上,在理查森综合征患者中,向上凝视性麻痹比向下凝视性麻痹更常见。在理查森综合征的临床视动性眼球震颤试验中,患者的眼睛可能随着视觉提示向眼球震颤的方向漂移,表明反射性眼跳的丧失。患有晚期疾病的患者可出现完全性眼肌麻痹,垂直和水平扫视明显减弱,平滑追踪至少中度受损^[16]。PSP-P 和 PSP-PAGF 患者的眼动尚未得到专门的研究。

2.5 亨廷顿病

HD 的特征是扫视失用症,特别是对口头指示而不是视觉线索的反应。扫视失用症可伴随着注意力分散和凝视的不持久性,以及扫视速度的降低^[17]。垂直眼跳通常比水平眼跳更受影响,尽管在我们的临床经验中,一些 HD 患者的水平眼跳比垂直眼跳更慢。其他临床表现包括扫视运动不足,同样对垂直扫视的影响大于水平扫视。扫视速度变慢在早发性 HD 患者中表现突出^[17]。眼球运动的实验室记录通常显

示出扫视潜伏期的增加^[18]。扫视减慢，它对垂直扫视的影响大于水平扫视^[19]。增加了对反扫视和记忆引导的方向错误和时间错误^[20]，同样，垂直扫视也比水平扫视更明显。总之，在 HD 患者中，临床上可检测到的关键眼动特征是扫视失用症和扫视减慢，这种减慢在症状发作的年轻患者中尤为突出。

2.6 阿尔茨海默病

通过对 AD 患者的实验室测试，已经一致确定了几种主要的扫视异常类型：注视不稳定、反射潜伏期延长（特别是自愿性扫视），以及反扫视表现的未纠正错误。反眼跳错误的数量，特别是未纠正的反眼跳错误^[21]，与痴呆的严重程度相关。AD 患者的平滑追踪增益受损，但这是一个非特异性的特征。轻度认知障碍患者的眼球运动尚未得到广泛的研究。这类患者的扫视通常是正常的^[22]，尽管与年龄匹配的健康对照组相比，轻度失忆性认知障碍患者的反射性扫视重叠任务的潜伏期增加^[23]。

2.7 皮质基底综合征

临床诊断的皮质基底综合征的动眼肌特征是扫视失用症，临床观察为扫视向目标启动的困难和延迟，在实验室中观察为扫视潜伏期的显著增加^[24]。皮质基底综合征患者的平滑追踪也可中度受损，但通常不像 PSP 患者那样严重。与 PSP 相比，皮质基底综合征患者的眼跳速度是正常的。在一项对一系列患者进行的前瞻性研究中，在 4 例经尸检证实的皮质基底变性患者中，只有 1 例出现了眼跳潜伏期的增加^[25]。在一项回顾性研究中，只有 20% 的患者在病程早期出现凝视性麻痹，只有三分之一的患者在病程晚期出现凝视性麻痹，尽管没有特别提到潜伏期或扫视失用症的增加^[26]。

3 ND 眼球运动异常的比较

在疾病早期将 PD 与其他 ND 进行鉴别具有挑战性。缓慢的扫视可能提示 PSP 或 HD，PD 中可出现轻度的扫视欠冲，而 PSP 中常出现严重的扫视欠冲，特别是缓慢的垂直扫视。PD 患者扫视减速期延长，MSA-P 加速和减速周期延长，峰值速度降低^[27]。MSA 患者的平稳追踪增益低于 PD 患者，由于重叠广泛，增益对 MSA 和 PD 的鉴别诊断作用不大，结合平稳追踪的特征波形，MSA 的追赶性扫视，PD 的预测性扫视，可能有助于早期鉴别^[28]。MSA-C 患者通常表现为小脑眼征，如凝视诱发眼球震颤，下跳性眼球震颤，MSA-P 方波急跳增加^[29]。明显的眼跳运动不足和方波急跳数量的增加与缓慢的眼跳高度提示 PSP，但方波急跳不能将 MSA 与 PSP 区分开来^[30]。扫视（扫视失用症）开始的严重延迟可能提示皮质基底综合征或 HD。大多数痴呆患者对方向向上的错误都是常见的。反射性扫视潜伏期延长提示可能诊断为 AD 或皮质基底综合征。增加的反眼跳错误的增加提示额叶疾病，而未校正的反眼跳错误的增加提示额外的顶叶-枕叶疾病，尽管这些异常在没有其他发现的情况下不足

以诊断。

4 结语

眼球运动的临床检查对于临床医生诊断神经退行性疾病是有价值的，有时也是必要的帮助。在未来的几年里，眼球运动记录可能会越来越多地用于定义疾病状态和监测症状的严重程度，特别是在新的神经保护或疾病修饰疗法的临床试验中。

参考文献：

- [1] Younes L, Albert M, Moghekar A, et al. Identifying Changepoints in Biomarkers During the Preclinical Phase of Alzheimer's Disease[J]. *Front Aging Neurosci*,2019(11):74.
- [2] Kassavetis P, Kaski D, Anderson T, et al. Eye Movement Disorders in Movement Disorders[J]. *Mov Disord Clin Pract*,2022, 9(3): 284-295.
- [3] Deubel H, Schneider W X. Delayed saccades, but not delayed manual aiming movements, require visual attention shifts[J]. *Ann N Y Acad Sci*,2003(1004):289-296.
- [4] Coe B C, Munoz D P. Mechanisms of saccade suppression revealed in the anti-saccade task[J]. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2017,372(1718).
- [5] Terao Y, Fukuda H, Ugawa Y, et al. New perspectives on the pathophysiology of Parkinson's disease as assessed by saccade performance: a clinical review[J]. *Clin Neurophysiol*,2013,124(8): 1491-1506.
- [6] Munoz D P, Dorris M C, Pare M, et al. On your mark, get set: brainstem circuitry underlying saccadic initiation[J]. *Can J Physiol Pharmacol*,2000,78(11):934-944.
- [7] Macaskill M R, Graham C F, Pitcher T L, et al. The influence of motor and cognitive impairment upon visually-guided saccades in Parkinson's disease[J]. *Neuropsychologia*,2012,50(14):3338-3347.
- [8] Bronstein A M, Kennard C. Predictive ocular motor control in Parkinson's disease[J]. *Brain*,1985,108(4):925-940.
- [9] Crawford T, Goodrich S, Henderson L, et al. Predictive responses in Parkinson's disease: manual keypresses and saccadic eye movements to regular stimulus events[J]. *J Neurol Neurosurg Psych* hiatry,1989,52(9):1033-1042.
- [10] Ventre J, Zee D S, Papageorgiou H, et al. Abnormalities of predictive saccades in hemi-Parkinson's disease[J]. *Brain*,1992, 115(4):1147-1165.
- [11] O'Sullivan S S, Massey L A, Williams D R, et al. Clinical outcomes of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy[J]. *Brain*,2008,131(5):1362-1372.
- [12] Chambers J M, Prescott T J. Response times for visually guided saccades in persons with Parkinson's disease: a meta-analytic review[J]. *Neuropsychologia*,2010,48(4):887-899.
- [13] Gilman S, Wenning G K, Low P A, et al. Second consensus

- statement on the diagnosis of multiple system atrophy[J]. *Neurology*,2008,71(9):670-676.
- [14] Rascol O, Sabatini U, Simonetta-Moreau M, et al. Square wave jerks in parkinsonian syndromes[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1991,54(7):599-602.
- [15] Rascol O, Clanet M, Montastruc J L, et al. Abnormal ocular movements in Parkinson's disease. Evidence for involvement of dopaminergic systems[J]. *Brain*,1989,112(5):1193-1214.
- [16] Troost B T, Daroff R B. The ocular motor defects in progressive supranuclear palsy[J]. *Ann Neurol*,1977,2(5):397-403.
- [17] Lasker A G, Zee D S, Hain T C, et al. Saccades in Huntington's disease: slowing and dysmetria[J]. *Neurology*,1988,38(3):427-431.
- [18] Winograd-Gurvich C T, Georgiou-Karistianis N, Evans A, et al. Hypometric primary saccades and increased variability in visually-guided saccades in Huntington's disease[J]. *Neuropsychologia*, 2003,41(12):1683-1692.
- [19] Leigh R J, Newman S A, Folstein S E, et al. Abnormal ocular motor control in Huntington's disease[J]. *Neurology*,1983,33(10): 1268-1275.
- [20] Tabrizi S J, Langbehn D R, Leavitt B R, et al. Biological and clinical manifestations of Huntington's disease in the longitudinal TRACK-HD study: cross-sectional analysis of baseline data[J]. *Lancet Neurol*,2009,8(9):791-801.
- [21] Crawford T J, Higham S, Renvoize T, et al. Inhibitory control of saccadic eye movements and cognitive impairment in Alzheimer's disease[J]. *Biol Psychiatry*,2005,57(9):1052-1060.
- [22] Yang Q, Wang T, Su N, et al. Long latency and high variability in accuracy-speed of prosaccades in Alzheimer's disease at mild to moderate stage[J]. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*,2011,1(1): 318-329.
- [23] Yang Q, Wang T, Su N, et al. Specific saccade deficits in patients with Alzheimer's disease at mild to moderate stage and in patients with amnesic mild cognitive impairment[J]. *Age (Dordr)*, 2013,35(4):1287-1298.
- [24] Vidailhet M, Rivaud-Pechoux S. Eye movement disorders in corticobasal degeneration[J]. *Adv Neurol*,2000(82):161-167.
- [25] Boxer A L, Garbutt S, Seeley W W, et al. Saccade abnormalities in autopsy-confirmed frontotemporal lobar degeneration and Alzheimer disease[J]. *Arch Neurol*,2012,69(4):509-517.
- [26] Murray R, Neumann M, Forman M S, et al. Cognitive and motor assessment in autopsy-proven corticobasal degeneration[J]. *Neurology*,2007,68(16):1274-1283.
- [27] Terao Y, Tokushige S I, Inomata-Terada S, et al. Differentiating early Parkinson's disease and multiple system atrophy with parkinsonism by saccade velocity profiles[J]. *Clin Neurophysiol*,2019,130(12):2203-2215.
- [28] Vintonyak O, Gorges M, Muller H P, et al. Patterns of Eye Movement Impairment Correlate with Regional Brain Atrophy in Neurodegenerative Parkinsonism[J]. *Neurodegener Dis*,2017,17 (4-5):117-126.
- [29] Zhou H, Wang X, Ma D, et al. The differential diagnostic value of a battery of oculomotor evaluation in Parkinson's Disease and Multiple System Atrophy[J]. *Brain Behav*,2021,11(7):2184.
- [30] Otero-Millan J, Macknik S L, Serra A, et al. Triggering mechanisms in microsaccade and saccade generation: a novel proposal[J]. *Ann N Y Acad Sci*,2011(1233):107-116.