

眼震电图在神经系统变性疾病中的应用

刘晓楠 韩建 陈芳 许二赫 毛薇 王玉平 陈彪

【关键词】 眼震电图； 帕金森综合征； 痴呆； 综述

doi: 10.3969/j.issn.1009-6574.2017.12.008

Application of electronystagmogram in the patients with neurodegenerative disorders LIU Xiao-nan, HAN Jian, CHEN Fang, et al. Neurology Department, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China

【Key words】 Electronystagmogram; Parkinson disease; Dementia; Review

众所周知眼球活动受大脑环路支配,其中包括大脑皮层、脑干和小脑。在神经系统变性疾病患者中会出现眼球运动的改变,眼震电图检查(Electronystagmogram, ENG)可发现早期轻微变化。ENG是一种简单易行的检查,可以得到准确、客观的数据,特异性改变作为神经系统变性疾病的特殊标记物能够协助反映疾病的进展程度,现做如下综述。

1 ENG 基础知识

ENG是一种通过视频手段记录眼球运动情况的检查方法,对眼球运动情况进行录像和定量分析。ENG检查项目主要包括凝视试验和平稳跟踪试验、视动性试验和扫视试验^[1]。(1)凝视试验:诱发性感震不但与绒球小结叶有关,还与脑干中控制眼球活动通路有关。垂直眼震与中脑受损有关,水平眼震与脑桥延髓受损有关^[2]。(2)平稳跟踪试验:平稳追踪功能障碍与额眼区、小脑到基底节的通路受损有关^[3]。额眼区主要与增益值有关,小脑和眼球运动速度有关^[4]。(3)视动试验:主要与皮层下结构和前庭神经内核有关^[1]。(4)扫视试验:当运动信号传入时,激活存在脑桥的爆发神经元控制眼外肌活动,决定扫视的速度;但眼球运动到某一位置时,激活位于延髓上端的张力神经元,决定扫视的位置;位于脑桥的终止神经元抑制爆发神经元的活动,最终使扫视终止^[5]。

基金项目: 国家重点研发计划重大慢性非传染性疾病防控研究重点专项(2017YFC1310202);北京市医院管理局“使命”计划专项经费资助项目(SML20150803);北京市科学技术委员会资助项目(Z16110000216140, Z171100000117013)

作者单位: 100053 首都医科大学宣武医院神经内科(刘晓楠、韩建、陈芳、许二赫、毛薇、王玉平、陈彪);国家老年疾病临床医学研究中心(陈彪)

通讯作者: 陈彪 Email: pbchan90@gmail.com

2 ENG 与神经系统变性疾病

2.1 帕金森病(Parkinson Disease, PD) 在PD动物模型中得知,黑质网状结构主要与自主眼跳导致扫视速度降低有关^[6]。因黑质网状结构会过度抑制上丘而导致PD患者扫视速度下降,这在疾病早期即可出现。ENG在PD中的应用已经有60年左右^[7],但是由于样本量偏少,疾病本身的异质性,所以结果缺乏统一性。例如PD患者反射性扫视潜伏期较健康对照有可能延长、缩短或没有差异^[8]。在一项47项研究的Meta分析中得出PD患者比正常人潜伏期轻微延长^[9]。最新研究发现PD患者扫视潜伏期延长与MMSE得分下降有关^[10]。早期PD患者扫视速度出现下降,考虑与基底节功能受损有关。根据Braak分期可知PD患者疾病晚期高级皮层受到损害^[11],在PD患者晚期中出现扫视潜伏期延长^[7, 12],这与广泛的非多巴胺能神经元损伤有关^[13]。由此可知PD患者早期主要表现为扫视速度下降即欠冲,随着疾病进展后期可出现潜伏期延长^[1]。

2.2 多系统萎缩(Multiple System Atrophy, MSA) MSA主要包括MSA-C型和MSA-P型。MSA病理表现为纹状体和橄榄脑桥小脑细胞丢失和胶质细胞增生,这是眼球运动异常的基础病理改变。MSA-C型患者ENG改变主要与小脑症状有关。例如:凝视诱发眼震、下视性感震、回旋性感震和平稳追踪试验受损^[14]。虽然MSA-P型与PD鉴别较困难,但是ENG结果各具特点。MSA-P型患者ENG特点主要表现为方波急跳增加^[15-18],前庭功能抑制受损和平稳追踪试验异常^[17],上述眼球运动异常在PD患者中并未出现。还有研究发现MSA-C和MSA-P均表现为反射性扫视功能下降,即潜伏期延长和欠冲,反射性扫视潜伏期延长和小脑萎缩程度有关,因为PET结果显示

MSA-P型也存在小脑灌注不足^[13]。因此,MSA患者的临床和实验室检查中,应该重点关注过多的方波急跳、扫视欠冲、平稳追踪异常、前庭功能抑制受损,同时还要关注小脑性眼震^[14]。

2.3 帕金森叠加综合征

2.3.1 进行性核上性麻痹(Progressive Supranuclear Palsy, PSP) PSP分为五型,主要对PSP理查森型(PSP-RS)、PSP帕金森型(PSP-P)的ENG特点进行分析。

PSP-RS的早期眼球运动症状主要表现为垂直扫视速度减慢,在疾病进展过程中逐渐出现水平扫视速度减慢^[19-22]。这符合PSP垂直性核上性扫视速度减慢的诊断标准^[19, 23]。ENG检查结果表现为垂直反射性扫视潜伏期延长^[21, 24]、扫视欠冲、反向扫视错误增多^[21, 25],以及平稳追踪试验异常^[17]。

PSP-P型患者在疾病早期会缺乏核上性凝视麻痹的症状,70%的患者在疾病进展晚期才会出现上述问题^[26]。因此PSP-P型患者和PD患者在早期鉴别诊断较难。PSP-P患者ENG主要表现为扫视速度下降程度较PD患者明显,这是两者之间早期的差别^[27]。

PSP患者主要为垂直扫视速度减慢,方波急跳^[28]、水平和垂直扫视欠冲、平稳追踪受损^[27]和反向扫视错误增多。反向扫视错误增多也可以出现在其他类型的痴呆和皮质基底节综合征(Corticobasal Syndrome, CBS)中,提示与皮层功能受损有关。

2.3.2 CBS CBS诊断标准中包括失用^[29]。在临床检查发现扫视起始困难和延迟,实验室ENG特点为扫视潜伏期延长,考虑与皮层功能受损导致的失用有关^[30],而扫视的速度是正常的^[21, 24]。反向扫视的错误率增加也比较常见,与PSP的ENG发生率相似^[21, 24-25]。CBS患者也会出现平稳追踪试验受损和方波急跳^[30]。一项前瞻性研究发现,在尸检证实的CBS患者中仅有1/4的患者出现扫视潜伏期延长^[21]。总之在CBS的临床检查中眼球运动的扫视失用具有特征性。ENG中有意义的结果为扫视潜伏期延长、反向扫视错误增多,但扫视速度正常。

2.4 认知功能障碍与痴呆

2.4.1 帕金森病痴呆(Parkinson Disease with Dementia, PDD) PD患者会经历轻度认知功能障碍到痴呆的过程^[15]。这类患者ENG检查主要表现为反射性扫视潜伏期延长和速度下降^[12, 31]。在自主性眼跳中PDD患者预测性眼跳减少,扫视抑制受损^[12]。还有研究表明轻度认知功能障碍的PD患者(PD-MCI)与PDD患者的扫视结果具有相似性,这表明复杂扫视与认知功能障碍有关^[31]。Mosimann等^[12]研究表明PDD和路易体痴呆(Dementia with Lewy Bodies, DLB)患者反射性扫视和复杂扫视较阿尔茨海默病

(Alzheimer Disease, AD)和PD患者出现的错误更多。基于以上研究扫视可以用来评估认知功能的损害^[32]。

2.4.2 DLB 在实验室检查中,DLB患者和PDD患者眼震电图特点相似,主要表现为水平扫视潜伏期延长,预测性扫视及扫视抑制受损^[12, 33]。

2.4.3 AD AD患者的ENG异常主要表现为扫视潜伏期延长、反向扫视错误增多,这与他们的注意-执行力下降有关^[34-37]。反射性扫视的错误率与痴呆的严重程度呈正相关^[38]。MCI患者ENG基本正常^[37]。同时有研究表明遗忘型MCI的患者较健康老年人重叠扫视的潜伏期延长^[39]。

PDD和DLB的病理表现均为 α -突触核蛋白的沉积和多巴胺神经元缺失^[40],因此两者的ENG特点相似,均表现为反射性扫视和复杂扫视潜伏期延长和速度下降。AD患者主要表现为淀粉样斑块沉积和神经元沉积,主要累及皮层,表现为复杂扫视潜伏期延长^[12]。

2.4.4 额颞叶痴呆(Frontotemporal Dementia, FTD) FTD分为3种主要的临床亚型:行为变异型额颞叶痴呆(Behavior Variant of Frontotemporal Dementia, bv-FTD)、进行性非流利性失语(Progressive Non-fluent Aphasia, PNFA)、语义性痴呆(Semantic Dementia, SD)。一项研究表明在FTD的3种亚型中反射性扫视的潜伏期和速度是正常的,这与AD、CBD、PSP扫视特点相比具有特异性^[24]。然而,另一项研究表明在bv-FTD患者的扫视潜伏期延长,甚至在疾病早期可以看到潜伏期延长的趋势^[41]。同时在bv-FTD和PNFA患者中会出现反向扫视错误的增多,这与AD、CBS和PSP具有相似性^[24, 41]。

总之,FTD患者的ENG的特异性变化取决于累及大脑的区域,并非病理类型。因此当病变范围累及额顶叶时会出现扫视潜伏期延长和反向扫视错误增多。当病变范围为累及额叶时则反射性扫视正常,反向扫视错误轻微异常。如果额颞叶均无病变则反向扫视错误发生率在正常范围内。

3 其他

脑桥和脑干在眼球活动过程中有重要作用,因此在脊髓小脑共济失调(Spinocerebellar Ataxias SCA)患者中也会出现ENG的改变。在一项研究中发现,在SCA1, 3, 6型患者中容易出现凝视诱发眼震。这主要与绒球小结叶-脑干控制眼球活动通路受损有关^[2]。但在SCA2型中却比较少见,说明眼震可能还与其他通路有关。SCA3, 6型患者中易出现扫视过冲,这与上丘、脑干和小脑环路有关。SCA3, 6型患者还会出现平稳追踪异常,这与绒球小结叶受损,导致其增益值下降有关^[42]。总之SCA患者ENG主要

表现为凝视诱发眼震和平稳追踪异常,这可能与绒球小结叶和脑干受损有关。

4 小结

ENG 在神经系统变性疾病中诊断中具有重要意义,各神经系统疾病的 ENG 改变特点见表 1。因为眼球运动与多条神经通路有关,同时受皮层下结构如基底节、上丘、丘脑、脑干、小脑,以及皮层结构如顶叶、额叶的共同调控。不同的神经系统变性疾病累及脑干和皮层的区域不同,ENG 特点也各有差异。因此通过神经系统变性疾病 ENG 特点协助其临床鉴别诊断。

表 1 神经系统疾病 ENG 改变特点

疾病	ENG 特点
帕金森病	反射性扫视欠冲
多系统萎缩	凝视诱发眼震,方波急跳,平稳追踪试验受损
进行性核上性麻痹	垂直扫视速度减慢
皮质基底节综合征	扫视潜伏期延长,反向扫视错误增多
帕金森病痴呆	反向扫视和自主扫视潜伏期延长,欠冲,反向扫视错误增多
路易体痴呆	反向扫视和自主扫视潜伏期延长,欠冲,反向扫视错误增多
阿尔茨海默病	反向扫视和自主扫视潜伏期延长,反向扫视错误增多
额颞叶痴呆	反向扫视错误增多
脊髓小脑共济失调	凝视诱发眼震,平稳追踪试验受损

参 考 文 献

[1] 陈宪琪,赵桂萍,石昕.早期帕金森病患者视频眼震电图分析[J].中国神经精神疾病杂志,2010,36(11):667-671.

[2] Strupp M, Hübner K, Sandmann R, et al. Central oculomotor disturbances and nystagmus: a window into the brainstem and cerebellum[J]. Dtsch Arztebl Int, 2011, 108(12): 197-204.

[3] Fukushima K, Ito N, Barnes GR, et al. Impaired smooth-pursuit in Parkinson's disease: normal cue-information memory, but dysfunction of extra-retinal mechanisms for pursuit preparation and execution[J]. Physiol Rep, 2015, 3(3).

[4] Li JX, Medina JF, Frank LM, et al. Acquisition of neural learning in cerebellum and cerebral cortex for smooth pursuit eye movements[J]. J Neurosci, 2011, 31(36): 12 716-12 726.

[5] Termsarasab P, Thammongkolchai T, Rucker JC, et al. The diagnostic value of saccades in movement disorder patients: a practical guide and review[J]. J Clin Mov Disord, 2015, 2: 14.

[6] Liu P, Basso MA. Substantia nigra stimulation influences monkey superior colliculus neuronal activity bilaterally[J]. J Neurophysiol, 2008, 100(2): 1 098-1 112.

[7] Terao Y, Fukuda H, Yugeta A, et al. Initiation and inhibitory control of saccades with the progression of Parkinson's disease - changes in three major drives converging on the superior colliculus[J]. Neuropsychologia, 2011, 49(7): 1 794-1 806.

[8] O'Sullivan SS, Massey LA, Williams DR, et al. Clinical outcomes of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy[J]. 2008, 131(Pt 5): 1 362-1 372.

[9] Chambers JM, Prescott TJ. Response times for visually guided saccades in persons with Parkinson's disease: a meta-analytic review[J]. Neuropsychologia, 2010, 48(4): 887-899.

[10] Kobayashi M. Delayed saccade to perceptually demanding locations in Parkinson's disease: analysis from the perspective of the speed-accuracy trade-off[J]. Neurol Sci, 2016, 37(11): 1 841-1 848.

[11] Braak H, Del TK, Rüb U, et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease[J]. Neurobiol Aging, 2003, 24(2): 197-211.

[12] Mosimann UP, Müri RM, Burn DJ, et al. Saccadic eye movement changes in Parkinson's disease dementia and dementia with Lewy bodies[J]. Brain, 2005, 128(Pt 6): 1 267-1 276.

[13] Terao Y, Fukuda H, Tokushige S, et al. Is multiple system atrophy with cerebellar ataxia (MSA-C) like spinocerebellar ataxia and multiple system atrophy with parkinsonism (MSA-P) like Parkinson's disease? - A saccade study on pathophysiology. Clin Neurophysiol, 2016, 127(2): 1 491-1 502.

[14] Anderson TJ, MacAskill MR. Eye movements in patients with neurodegenerative disorders[J]. Nat Rev Neurol, 2013, 9(2): 74-85.

[15] Hely MA, Reid WG, Adena MA, et al. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years[J]. Mov Disord, 2008, 23(6): 837-844.

[16] 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.

[17] Linder J, Wenngren BI, Stenlund H, et al. Impaired oculomotor function in a community-based patient population with newly diagnosed idiopathic parkinsonism[J]. J Neurol, 2012, 259(6): 1 206-1 214.

[18] Anderson T, Luxon L, Quinn N, et al. Oculomotor function in multiple system atrophy: clinical and laboratory features in 30 patients[J]. Mov Disord, 2008, 23(7): 977-984.

[19] Chen AL, Riley DE, King SA, et al. The disturbance of gaze in progressive supranuclear palsy: implications for pathogenesis[J]. Front Neurol, 2010, 1: 147.

[20] Bhidayasiri R, Riley DE, Somers JT, et al. Pathophysiology of slow vertical saccades in progressive supranuclear palsy[J]. Neurology, 2001, 57(11): 2 070-2 077.

[21] Boxer AL, Garbutt S, Seeley WW, et al. Saccade abnormalities in autopsy-confirmed frontotemporal lobar degeneration and Alzheimer disease[J]. Arch Neurol, 2012, 69(4): 509-517.

[22] Rivaud-Péchéux S, Vidailhet M, Gallouedec G, et al. Longitudinal ocular motor study in corticobasal degeneration and progressive supranuclear palsy[J]. Neurology, 2000, 54(5): 1 029-1 032.

[23] Litvan I, Agid Y, Calne D, et al. Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome): report of the NINDS-SPSP international workshop[J]. Neurology, 1996, 47(1): 1-9.

[24] Garbutt S, Matlin A, Hellmuth J, et al. Oculomotor function in frontotemporal lobar degeneration, related disorders and Alzheimer's disease[J]. Brain, 2008, 131(Pt 5): 1 268-1 281.

[25] Rivaud-Péchéux S, Vidailhet M, Brandel JP, et al. Mixing pro- and antisaccades in patients with parkinsonian syndromes[J]. Brain, 2007, 130(Pt 1): 256-264.

[26] Williams DR, de Silva R, Paviour DC, et al. Characteristics of two distinct clinical phenotypes in pathologically proven progressive supranuclear palsy: Richardson's syndrome and PSP-parkinsonism[J]. Brain, 2005, 128(Pt 6): 1 247-1 258.

[27] Pinkhardt EH, Jürgens R, Becker W, et al. Differential

- diagnostic value of eye movement recording in PSP-parkinsonism, Richardson's syndrome, and idiopathic Parkinson's disease [J]. J Neurol, 2008, 255(12): 1 916-1 925.
- [28] Altıparmak UE, Eggenberger E, Coleman A, et al. The ratio of square wave jerk rates to blink rates distinguishes progressive supranuclear palsy from Parkinson disease [J]. J Neuroophthalmol, 2006, 26(4): 257-259.
- [29] Mathew R, Bak TH, Hodges JR. Diagnostic criteria for corticobasal syndrome: a comparative study [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2012, 83(4): 405-410.
- [30] Armstrong RA. Visual signs and symptoms of corticobasal degeneration [J]. Clin Exp Optom, 2016, 99(6): 498-506.
- [31] Macaskill MR, Graham CF, Pitcher TL, et al. The influence of motor and cognitive impairment upon visually-guided saccades in Parkinson's disease [J]. Neuropsychologia, 2012, 50(14): 3 338-3 347.
- [32] Pinkhardt EH, Jürgens R, Lulé D, et al. Eye movement impairments in Parkinson's disease: possible role of extradopaminergic mechanisms [J]. BMC Neurol, 2012, 12: 5.
- [33] Kapoula Z, Yang Q, Vernet M, et al. Spread deficits in initiation, speed and accuracy of horizontal and vertical automatic saccades in dementia with lewy bodies [J]. Front Neurol, 2010, 1: 138.
- [34] Abel LA, Unverzagt F, Yee RD. Effects of stimulus predictability and interstimulus gap on saccades in Alzheimer's disease [J]. Dement Geriatr Cogn Disord, 2002, 13(4): 235-243.
- [35] Boxer AL, Garbutt S, Rankin KP, et al. Medial Versus Lateral Frontal Lobe Contributions to Voluntary Saccade Control as Revealed by the Study of Patients with Frontal Lobe Degeneration [J]. J Neurosci, 2006, 26(23): 6 354-6 363.
- [36] Crawford TJ, 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): 1 052-1 060.
- [37] 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.
- [38] Crawford TJ, 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): 1 052-1 060.
- [39] 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): 1 287-1 298.
- [40] Gomperts SN. Lewy Body Dementias: Dementia With Lewy Bodies and Parkinson Disease Dementia [J]. Continuum (Minneapolis), 2016, 22(2 Dementia): 435-463.
- [41] Burrell JR, Hornberger M, Carpenter RH, et al. Saccadic abnormalities in frontotemporal dementia [J]. Neurology, 2012, 78(23): 1 816-1 823.
- [42] Moscovich M, Okun MS, Favilla C, et al. Clinical evaluation of eye movements in spinocerebellar ataxias: a prospective multicenter study [J]. J Neuroophthalmol, 2015, 35(1): 16-21.

(收稿日期: 2017-09-11)

· 消息 ·

欢迎订阅2018年《神经疾病与精神卫生》杂志

《神经疾病与精神卫生》杂志是神经、精神科学及精神卫生领域的学术性期刊,国内外公开发行人,2006年被中国科学技术信息研究所收录为中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)。本刊坚持党的出版方针和卫生工作方针,遵循学科发展规律、适应市场需求规律,以提高杂志质量、扩大社会效益为使命,及时反映科学研究的重大进展,更好地促进国内外学术交流。主要读者对象为广大神经科学、精神科学及精神卫生领域中从事基础、临床医学、教学、科研的工作者及学生。报道内容包括相关各学科领先的教学、科研成果及临床诊疗经验。主要栏目有专家论坛(述评)、论著、英文原著、学术交流、短篇报道、综述、会议纪要、国内外学术动态等。

《神经疾病与精神卫生》杂志国内邮发代号为82-353,由北京市邮政局发行;国外发行代号BM1690,由中国国际图书贸易总公司发行。每期定价10.00元,全年120.00元。欢迎直接通过本社订阅。

银行汇款:开户行:中国建设银行建华支行 户名:《神经疾病与精神卫生》杂志社

账号:23001626251050500949

联系电话:(010)83191160 传真:(010)83191161