

이상운동질환에서의 안구운동장애

서울대학교 의과대학 신경과학교실, 분당서울대학교병원 신경과

박홍균 · 김지수

Abnormal Ocular Motilities in Movement Disorders

Hong-Kyun Park, M.D., Ji Soo Kim, M.D., Ph.D.

Department of Neurology, Seoul National University College of Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, Seoul, Korea

Received 11 May 2011; accepted 16 May 2011.

Neuro-ophthalmological findings are common and occasionally prominent features in movement disorders. Accordingly, careful evaluation of the ocular motor functions may provide valuable information in early detection of the diseases and monitoring of the progression. Furthermore, accurate assessment of the abnormal ocular motor findings aids in understanding the pathophysiology and mechanisms of the movement disorders, and in their differential diagnosis. Ocular motility examination should include bedside evaluation and laboratory recording of the fixational abnormalities, saccades, smooth pursuit, the vestibulo-ocular reflex, optokinetic nystagmus, and vergence eye movements. In this review, we will discuss various ocular motor findings in ataxia and parkinsonian syndromes, and hyperkinetic movement disorders.

Key Words: Movement disorders, Eye movements, Nystagmus, Ophthalmoplegia, Gaze palsy

서 론

이상운동질환에서 안구운동장애는 비교적 흔하고 때로는 특징적인 증상이다. 따라서, 안구운동에 대한 면밀한 평가를 통해 질병의 조기 발견과 진행에 대한 귀중한 정보를 얻을 수 있다. 또한, 안구운동에 대한 정확한 평가를 통해 질병의 병태생리와 기전을 알고, 감별진단에 도움을 받을 수 있다.¹

안구운동에 대한 검사에는 주시고정이상(fixational abnor-

malities)에 대한 평가와 함께 수평 및 수직 방향의 신속 보기(saccades), 부드러운따라보기(smooth pursuit), 전정안반사(vestibulo-ocular reflex, VOR), 시선이동안진(optokinetic nystagmus, OKN)이 포함되어야 하며, 이항운동(vergence)도 중요한 검사 항목이다.¹ 대부분의 안구운동이상은 임상 검사를 통해 평가가 가능하지만, 경미한 초기 이상을 발견해 내거나 안구운동장애의 진행 정도를 정확하게 평가하기 위해서는 안구운동의 측정을 통해 장애 정도를 계량화하는 것이 필요하다.¹

소뇌 질환

소뇌 질환에서의 안구운동이상은 크게 1) 타래(flocculus) 및 부타래(paraflocculus) 증후군, 2) 소뇌결절(nodulus)과 배쪽목젖(ventral uvula) 증후군, 3) 등쪽 벌레엽(dorsal vermis: VI, VII 소엽)과 꼬리쪽꼭지핵(caudal fastigial nuclei) 증후

Address for correspondence;

Ji Soo Kim, M.D., Ph.D.

Department of Neurology, College of Medicine, Seoul National University, Seoul National University Bundang Hospital, 300 Gumi-dong, Bundang-gu, Seongnam 463-707, Korea

Tel: +82-31-787-7461 Fax: +82-31-719-6818

E-mail: jisookim@snu.ac.kr

군으로 분류할 수 있다. 소뇌 반구 또한 눈운동의 조절에 관여한다.²⁻¹⁰

타래와 부타래의 병변에서는 주시유발안진(gaze-evoked nystagmus, GEN), 반동안진(rebound nystagmus)과 하방안진(downbeat nystagmus)이 발생한다.¹¹ 타래를 불활성화시키면 부드러운따라보기에 심한 장애가 발생하지만, 눈과 머리를 같이 움직여 따라보는 데는(eye-head tracking) 별 지장이 없다.³ 일반적으로 신속보기는 정확하지만, 신속보기후 눈흐름(postsaccadic drift)을 보이며, VOR에도 장애가 생긴다.¹² 또한 한쪽 병변에 의해 동측으로의 부드러운따라보기 및 주시고정(gaze-holding)에도 장애가 생긴다.¹³ 소뇌 질환에서는 부드러운따라보기, 눈-머리따라보기(eye-head tracking) 그리고 주시고정장애가 자주 동반된다.¹⁴

소뇌결절과 배쪽목젖 병변에서는 체위안진(positional nystagmus), 특히 체위성 하방안진(positional downbeat nystagmus),¹⁵ 주기교대안진(periodic alternating nystagmus, PAN),¹⁶ 전정반응(vestibular response)의 연장 그리고 회전후안진의 기울임-억제(tilt-suppression of post-rotatory nystagmus) 소실이 유발될 수 있다.^{17,18}

등쪽 벌레(dorsal vermis)와 꼬리쪽 꼭지핵에 병변을 만들 경우, 벌레(vermis)만의 병변에서는 신속보기 측정이상(saccadic dysmetria), 특히 측정감소(hypometria)가, 심부핵(deep nuclei)의 경우에는 측정과대(hypermtria)가 발생한다.^{6,9} 또한, 등쪽 벌레의 병변에서는 부드러운따라보기가 특히 시작할 때 장애를 보이며,¹⁰ 병변 쪽으로의 지속적인 부드러운따라보기에도 이상이 발생한다.¹⁹ 이와 유사하게, 한쪽 꼭지핵을 불활성화 시키면 병변쪽으로의 따라보기 가속(acceleration of pursuit)이 증가하지만, 병변 반대편으로의 따라보기 시작에는 장애가 발생한다.

유전실조(hereditary ataxia)를 일으키는 유전자의 발견과 더불어, 유전형과 표현형을 연관시키려는 노력들이 지속되고 있다. 일부 안구운동이상 특정 유전자 변이에 특징적인 소견이라고 하더라도 그 표현형에는 변이가 많다. 따라서 안구운동이상 소견만으로 어느 질환을 특정 유전자

이상으로 판단하는 것은 주의해야 한다. 하지만, 안구운동 이상에 대한 연구는 질환의 발병기전에 대한 중요한 정보를 제공해 줄 수 있다. 교뇌 돌발파세포(pontine burst neuron)의 병변에서 매우 특징적인 소견인 아주 느린 신속보기는 제 2형 척수소뇌실조(spinocerebellar ataxia type 2, SCA2)를 시사한다(Figure 1).²⁰⁻²⁴ 그러나 신속보기는 SCA1, SCA7, SCA28에서도 느려질 수 있다(Table 1).²⁵⁻²⁷ VOR의 장애는 SCA3에서 흔한 소견이다.^{28,29} 신속보기의 속도는 정상이면서 하방안진, 주시유발안진, 반동안진이 관찰되면 SCA6나 간헐실조(episodic ataxia)를 우선 고려하여야 한다(Figure 2).³⁰⁻³⁴ Friedreich 실조(Friedreich's ataxia) 환자에서는 주시가 안정되지 못하고, 신속보기의 장애에 의해 사각과

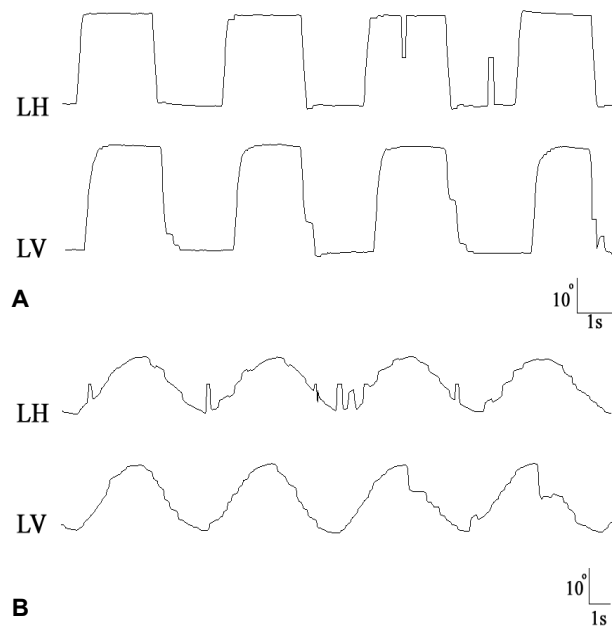


Figure 1. A patient with spinocerebellar type 2 shows slowed saccades especially in the vertical plane (A) and impaired smooth pursuit both in the horizontal and vertical planes (B). LH; horizontal position of the left eye, LV; vertical position of the left eye.

Table 1. Characteristic ocular motor abnormalities in spinocerebellar ataxia (SCA)

Diagnosis	Saccadic velocity	Pursuit/OKN gain	VOR gain	VOR-Fix gain
SCA1	Moderate	Moderate	Normal	Moderate
SCA2	Severe	Mild	Normal	Mild
SCA3	Mild?	Moderate	Moderate	Mild
SCA6/EA	Normal	Severe	Normal	Severe

EA; episodic ataxia, OKN; optokinetic nystagmus, VOR; vestibulo-ocular reflex, VOR-Fix; VOR-fixation.

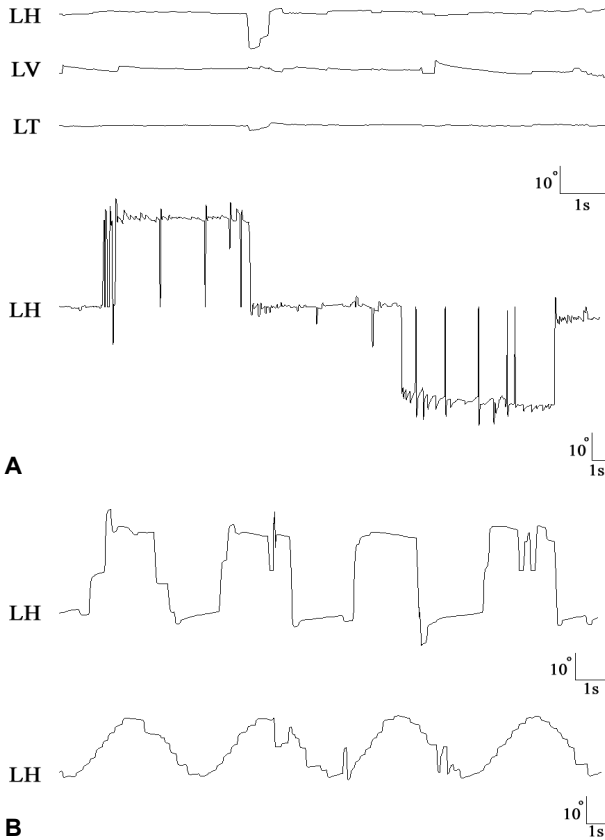


Figure 2. A patient with spinocerebellar type 6 shows gaze-evoked and rebound nystagmus (A). Horizontal saccades exhibit mixed hypo- and hypermetria and horizontal smooth pursuit is impaired in both directions (B). LH; horizontal position of the left eye, LV; vertical position of the left eye, LT; torsional position of the left eye.

눈떨림(square wave jerk, SWJ)이나 눈퍼덕임(ocular flutter)이 나타난다.³⁵ 또한, 다양한 양상의 신속보기측정이상(saccadic dysmetria)이나 전정반응(vestibular response)의 감소가 나타날 수 있다.

진행핵상마비(Progressive supranuclear palsy, PSP)

PSP 환자들은 흔히 시야가 흐릿하거나 눈이 부시다고 호소한다.³⁶ 눈움직임의 장애는 질병 초기에 흔히 나타난다.³⁷⁻³⁹ 잦은 SWJ로 인한 주시장애가 전형적이다.⁴⁰ 신속보기의 삽입(saccadic intrusion)으로 인한 주시장애는 아마도 위둔덕(superior colliculus)이나 이에 인접한 중심중뇌고물체(central midbrain reticular formation)의 병변과 관련이 있을 것으로 생각된다.^{41,42} 가장 초기에 생기는 안구운동장애는 수직 방향의 신속보기 이상이다(Figure 3). 초기에는

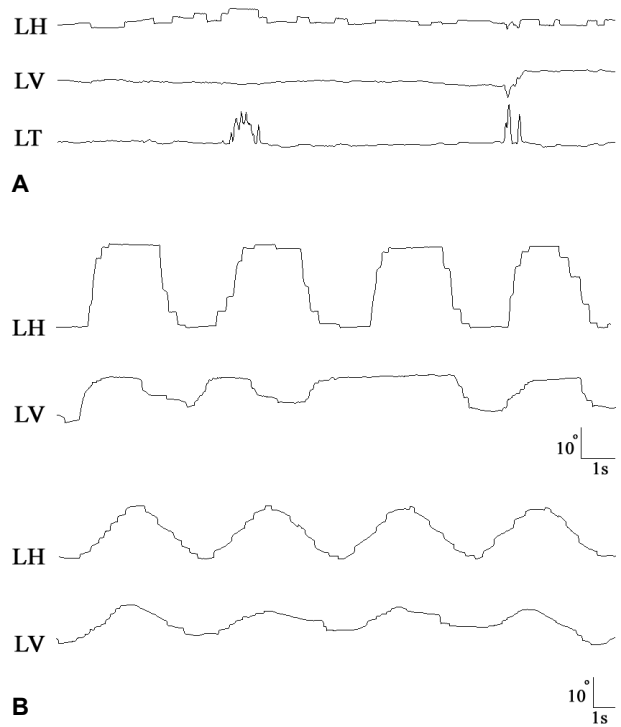


Figure 3. Frequent square wave jerks (A), slowed and hypometric saccades (B), and impaired smooth pursuit (B) are characteristic findings of progressive supranuclear palsy. Saccades and smooth pursuit are more severely impaired in the vertical direction (B). LH; horizontal position of the left eye, LV; vertical position of the left eye, LT; torsional position of the left eye.

수직 방향의 신속보기에서 눈이 목표를 바로 향하지 못하고, 곡선이나 대각선의 궤도를 그리기도 한다(“round the houses” sign).^{39,43} 또한 OKN의 속상(quick phase)이 감소되거나, 사라질 수 있다.^{40,44} 초기에 수직 방향 신속보기가 느려지는 것은 안측세로다발입쪽사이질핵(rostral interstitial nucleus of the medial longitudinal fasciculus, riMLF)의 침범을 시사한다.⁴⁵ 수직 방향의 부드러운따라보거나 눈-머리따라보기는 상대적으로 보존된다. 결국, 부드러운따라보기와 신속보기 모두에 마비가 생긴다. 하지만 VOR은 질병의 후기까지도 보존된다. 벨현상(Bell’s phenomenon)은 일반적으로 나타나지 않는다.

수평 방향의 신속보기는 측정과소를 보이는 경향이 있으며, 질병의 후반기에나 느려진다. 반면 수직 방향의 신속보기는 비슷한 정도의 수평 방향 신속보기와 비교했을 때 비교적 초기에 느려진다.⁴⁴ 수평 방향 신속보기의 잠복기는 연장되나, 일부는 잠복기가 짧은 급행신속보기(express saccade)를 보이기도 한다.⁴⁶ PSP 환자들은 항신속

보기검사(antisaccade task)에서 이상을 보인다. 급행신속보기와 항신속보기의 이상은 이마엽(frontal lobe) 기능장애를 시사한다.⁴⁷ 수평 방향의 부드러운따라보기와 눈-머리 따라보기도 손상되며, 신속보기삽입(saccadic intrusion)도 일부 동반된다. 수평 방향의 VOR은 보존되지만, 눈모음운동(convergence eye movement)은 흔히 침범된다. 시간이 흐르면서 완전 눈근육마비(total ophthalmoplegia)로 진행한다.

PSP환자들은 또한 눈꺼풀연축(blepharospasm), 눈꺼풀운동행위상실증(eyelid opening and closing apraxia), 눈꺼풀뒤당김(eyelid retraction), 눈꺼풀지연(lid lag) 등과 같은 눈꺼풀 이상도 보일 수 있다. 손전등으로 눈을 비추었을 때 환자들은 눈깜박임을 억제하지 못한다(visual glabellar or Myerson's sign).⁴⁸

수평 방향 신속보기의 두드러진 이상, 이향운동(vergence) 장애, 먼거리 주시에서 선-전정안반사(linear VOR)의 조절 불능 등은 진화 단계에서 직립보행과 관련된 신경계통이 침범되거나, 원거리 피사체와 가까이 위치한 손 사이의 빈번한 주시이동(gaze shift) 체계에 이상이 생겼음을 시사한다.⁴⁹

피질바닥핵변성(corticobasal degeneration, CBD)은 종종 PSP의 임상적 특징을 보이고, 수직핵상주시마비(vertical supranuclear gaze palsy), 발병 첫 2년 내에 보이는 자세불안으로 인해 PSP로 오진되기도 한다. 하지만, CBD 환자들은 수직 방향의 핵상주시마비가 비교적 늦게, 즉 증상 발생 3년 이후에 생기며, 하방주시(downgaze)에서 두드러진 이상을 보인다.

헌팅턴병(Huntington's disease, HD)

HD에서는 신속보기의 잠복기가 길어지며, 시작이 되지 않는 현상을 보인다. 특히 명령을 수행하고자 할 때와 예측 가능한 물체를 주시하려 할 때 장애가 생긴다. 환자들은 눈을 움직이기 위해 일부러 눈을 감거나 고개를 돌리기도 한다.⁵⁰ 반면 주시하는 동안에는 신속보기를 억제할 수가 없으며, 시각적인 주의력이 감소되기도 한다. 명령에

의한 신속보기는 지연되는 반면, 시자극에 대한 신속보기는 정상 잠복기를 갖는다. HD 환자들은 항신속보기검사에서 이상을 보이는 경우가 많다.⁵¹ 일부 환자에서는 수평 또는 수직 방향 신속보기가 느려지기도 한다(Figure 4). 부드러운따라보기에도 장애가 생기지만, 주시유지(gaze holding)와 VOR은 잘 보존된다.⁵² 신속보기삽입으로 인해 주시(fixation)는 비정상일 수 있다.⁵³

파킨슨병(Parkinson's disease)과 관련 질환

일반적으로 파킨슨병에서의 안구운동장애는 PSP나 HD에서처럼 두드러지는 않으며, 이상을 발견하기 위해서

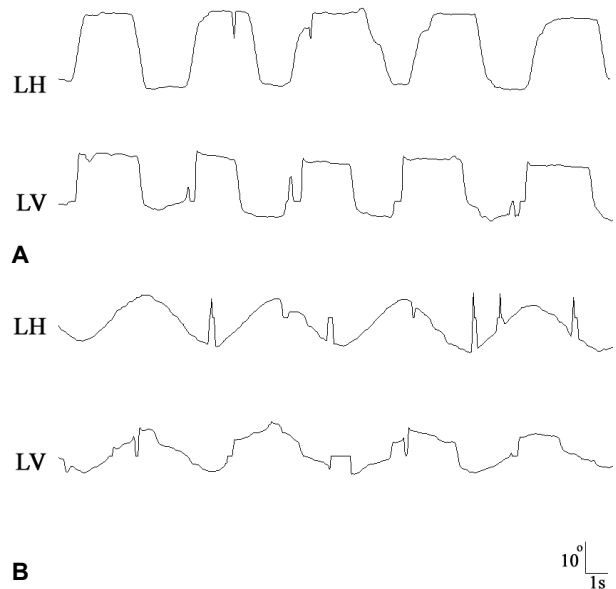


Figure 4. In a patient with Huntington's disease, the horizontal saccades are markedly slowed (A). In the vertical plane, slowing is more prominent during downward saccades. In contrast, vertical smooth pursuit is severely impaired while the horizontal smooth pursuit is relatively spared (B). LH; horizontal position of the left eye, LV; vertical position of the left eye.

Table 2. Characteristics of ocular motor abnormalities in parkinsonian syndrome

Diagnosis	Horizontal saccades	Vertical saccades	Smooth pursuit	Blepharospasm or eyelid apraxia
PD	Hypometric	Hypometric	Mild	Very rare
PSP	Slowed, late	Slowed, early	Severe	Common
CBD	Delayed	Impaired, late	Mild	Common
MSA	Hypometric	Hypometric	Moderate	Rare

PD; Parkinson's disease, PSP; progressive supranuclear palsy, CBD; corticobasal degeneration, MSA; multisystem atrophy.

는 안구운동 측정이 필요한 경우가 많다(Table 2).⁵⁴ 파킨슨 병에서 주시(fixation)는 SWJ와 같은 신속보기삽입에 의해 방해받을 수 있다.⁵⁵ 신속보기는 전형적으로 측정과소를 보이며 특히 수직 방향으로 잘 발생한다.^{39,56-58} 파킨슨 병에서 하방주시마비는 나타나지 않으며, 만약 나타날 경우 PSP나 다계통위축증(multiple system atrophy, MSA)을 고려해야 한다.⁵⁹ 파킨슨병 환자의 대부분은 두 목표물을 스스로 번갈아 쳐다보는 데 어려움을 겪는다. 멀리 떨어진 두 목표물 사이의 신속보기는 말로 지시를 받는 경우 거의 정확하게 할 수 있지만, 본인 스스로 번갈아 쳐다보는 경우에는 항상 측정과소를 보인다. 신속보기의 잠복기와 속도는 대개 정상이다.^{39,58,60,61}

파킨슨병에서는 부드러운따라보기도 자주 손상된다.^{39,62} 파킨슨병 환자의 대부분에서 눈-머리따라보기도 부드러운따라보기와 비슷한 정도의 장애를 보인다.⁶²⁻⁶⁴ 저빈도 회전(low-frequency rotation)과 칼로리 자극에 대한 반응이 감소될 수 있으나, 주위 사물을 쳐다보면서 활동하는 동안 발생하는 높은 빈도의 머리회전에서는 VOR의 이득이 거의 1에 가깝기 때문에 진동시(oscillopsia)를 호소하지는 않는다. 파킨슨병에서는 신속보기가 느려지고 부드러운따라보기에 장애를 보이더라도 눈근육마비는 발생하지 않는다.

또한 파킨슨병 환자들은 눈깜박임 감소, 눈꺼풀뒤당김, 눈꺼풀지체 등과 같은 눈꺼풀 이상도 보일 수 있다. PSP와 달리 파킨슨병 환자에서는 불빛을 계속해서 비출 때 눈깜박임이 감소한다.⁴⁸

레보도파 치료가 신속보기의 정확도, 부드러운따라보기, 눈모음(convergence)의 이상을 호전시킬 수 있다.^{57,65,66} 창백핵(pallidum) 또는 시상하부핵(subthalamic nuclei)을 전기 자극하면 기억력을 필요로 하는 동작이나 향신속보기를 향상시킨다는 보고가 있다.^{67,68}

PSP에서 신속보기의 속도가 감소하는 것과는 달리, CBD에서는 수평 방향 신속보기의 잠복기가 상당히 길어진다. CBD의 초기에 부드러운따라보기가 느려질 수 있으나, 일반적으로 눈 움직임의 범위에는 제한이 없다. 질병이 진행함에 따라 말로 지시할 때는 신속보기가 점차 감소하지만, 자발적인 신속보기와 OKN은 유지된다. 눈꺼풀연축과 눈꺼풀뜨기행위상실증(eyelid opening apraxia)이 생기기도 한다.

기타 질환

1. 본태성떨림(essential tremor)

부드러운따라보기가 시작할 때 장애를 보이거나 머리기울임(head tilt)에 의한 회전후안진(post-rotational nystagmus)의

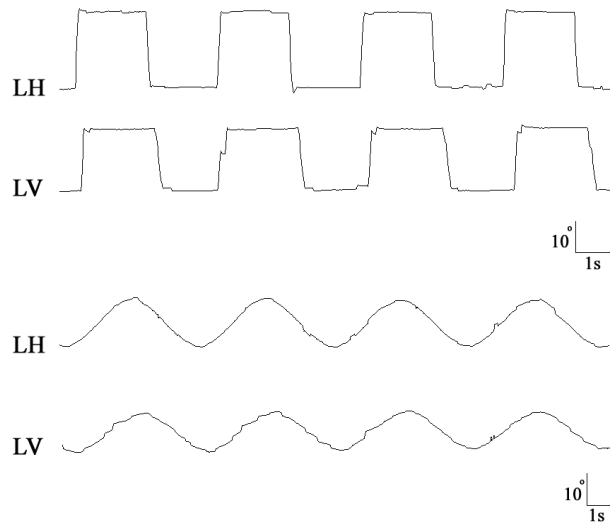


Figure 5. A patient with Wilson's disease shows slowing of downward saccades while the horizontal saccades and smooth pursuit in both horizontal and vertical directions are spared.

억제가 감소될 수 있다. 이러한 소견들은 소뇌기능부전을 시사한다.⁶⁹

2. 윌슨병(Wilson's disease)

카이저-플라이셔고리(Kayser- Fleischer ring)를 찾는 것이 진단적 가치가 있다. 주시산만(distractibility of gaze), 수직 방향의 느린 신속보기, 눈꺼풀뜨기행위상실증을 보일 수 있다(Figure 5).⁷⁰⁻⁷²

3. Whipple병(Whipple's disease)

Whipple병은 바닥핵(basal ganglia)과 입쪽 중간뇌(rostral mesencephalon)를 침범하기 때문에 파킨슨증후군(parkinsonism)이나 PSP로 오인될 수 있다. 수평 방향 신속보기는 상대적으로 보존되는 것에 비해 수직 방향 신속보기는 느려지고 곡선의 궤도를 보이기도 한다.⁷³ 이러한 현상은 수직 방향 주시마비와 거의 항상 동반된다. 결국에는 모든 방향의 눈 운동에 장애가 생긴다. Oculomasticatory myorhythmia는 이 질환의 특이 증상으로, 저작근의 리듬운동과 함께 시계추(pendular) 양상의 눈모음안진(vergence oscillation)이 발생하는 현상이다.^{74,75} 그러나 Whipple병 환자에서 이러한 안진은 드물게 관찰된다.

REFERENCES

1. Leigh RJ, Zee DS. *The neurology of eye movements*. 4th ed. New York: Oxford, 2006.

2. Belton T, McCrea RA. Role of the cerebellar flocculus region in cancellation of the VOR during passive whole body rotation. *J Neurophysiol* 2000;84:1599-1613.
3. Belton T, McCrea RA. Role of the cerebellar flocculus region in the coordination of eye and head movements during gaze pursuit. *J Neurophysiol* 2000;84:1614-1626.
4. Lewis RF, Zee DS. Ocular motor disorders associated with cerebellar lesions: pathophysiology and topical localization. *Rev Neurol (Paris)* 1993;149:665-677.
5. Fuchs AF, Robinson FR, Straube A. Participation of the caudal fastigial nucleus in smooth-pursuit eye movements. I. Neuronal activity. *J Neurophysiol* 1994;72:2714-2728.
6. Robinson FR, Straube A, Fuchs AF. Role of the caudal fastigial nucleus in saccade generation. II. Effects of muscimol inactivation. *J Neurophysiol* 1993;70:1741-1758.
7. Straumann D, Zee DS, Solomon D. Three-dimensional kinematics of ocular drift in humans with cerebellar atrophy. *J Neurophysiol* 2000;83:1125-1140.
8. Takagi M, Tamargo R, Zee DS. Effects of lesions of the cerebellar oculomotor vermis on eye movements in primate: binocular control. *Prog Brain Res* 2003;142:19-33.
9. Takagi M, Zee DS, Tamargo RJ. Effects of lesions of the oculomotor vermis on eye movements in primate: saccades. *J Neurophysiol* 1998;80:1911-1931.
10. Takagi M, Zee DS, Tamargo RJ. Effects of lesions of the oculomotor cerebellar vermis on eye movements in primate: smooth pursuit. *J Neurophysiol* 2000;83:2047-2062.
11. Zee DS, Yamazaki A, Butler PH, Gucer G. Effects of ablation of flocculus and paraflocculus of eye movements in primate. *J Neurophysiol* 1981;46:878-899.
12. Lisberger SG, Miles FA, Zee DS. Signals used to compute errors in monkey vestibuloocular reflex: possible role of flocculus. *J Neurophysiol* 1984;52:1140-1153.
13. Straube A, Scheuerer W, Eggert T. Unilateral cerebellar lesions affect initiation of ipsilateral smooth pursuit eye movements in humans. *Ann Neurol* 1997;42:891-898.
14. Buttner U, Grundei T. Gaze-evoked nystagmus and smooth pursuit deficits: their relationship studied in 52 patients. *J Neurol* 1995;242:384-389.
15. Marti S, Palla A, Straumann D. Gravity dependence of ocular drift in patients with cerebellar downbeat nystagmus. *Ann Neurol* 2002;52:712-721.
16. Garbutt S, Thakore N, Rucker JC, Han Y, Kumar AN, Leigh RJ. Effects of visual fixation and convergence in periodic alternating nystagmus due to MS. *Neuro-ophthalmology* 2004;28:221-229.
17. Hain TC, Zee DS, Maria BL. Tilt suppression of vestibulo-ocular reflex in patients with cerebellar lesions. *Acta Otolaryngol* 1988;105:13-20.
18. Wiest G, Deecke L, Trattmig S, Mueller C. Abolished tilt suppression of the vestibulo-ocular reflex caused by a selective uvulo-nodular lesion. *Neurology* 1999;52:417-419.
19. Vahedi K, Rivaud S, Amarenco P, Pierrot-Deseilligny C. Horizontal eye movement disorders after posterior vermis infarctions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;58:91-94.
20. MacAskill MR, Anderson TJ, Jones RD. Suppression of displacement in severely slowed saccades. *Vision Res* 2000;40:3405-3413.
21. Sinha KK, Worth PF, Jha DK, Sinha S, Stinton VJ, Davis MB, et al. Autosomal dominant cerebellar ataxia: SCA2 is the most frequent mutation in eastern India. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:448-452.
22. Wadia NH, Swami RK. A new form of heredo-familial spinocerebellar degeneration with slow eye movements (nine families). *Brain* 1971;94:359-374.
23. Ying SH, Choi SI, Lee M, Perlman SL, Baloh RW, Toga AW, et al. Relative atrophy of the flocculus and ocular motor dysfunction in SCA2 and SCA6. *Ann N Y Acad Sci* 2005;1039:430-435.
24. Zee DS, Optican LM, Cook JD, Robinson DA, Engel WK. Slow saccades in spinocerebellar degeneration. *Arch Neurol* 1976;33:243-251.
25. Bürk K, Abele M, Fetter M, Dichgans J, Skalej M, Laccone F, et al. Autosomal dominant cerebellar ataxia type 1 clinical features and MRI in families with SCA1, SCA2 and SCA3. *Brain* 1996;119:1497-1505.
26. Oh AK, Jacobson KM, Jen JC, Baloh RW. Slowing of voluntary and involuntary saccades: an early sign in spinocerebellar ataxia type 7. *Ann Neurol* 2001;49:801-804.
27. Cagnoli C, Mariotti C, Taroni F, Seri M, Brussino A, Michielotto C, et al. SCA28, a novel form of autosomal dominant cerebellar ataxia on chromosome 18p11.22-q11.2. *Brain* 2006;129:235-242.
28. Buttner N, Geschwind D, Jen JC, Perlman S, Pulst SM, Baloh RW. Oculomotor phenotypes in autosomal dominant ataxias. *Arch Neurol* 1998;55:1353-1357.
29. Gordon CR, Joffe V, Vainstein G, Gadoth N. Vestibulo-ocular arreflexia in families with spinocerebellar ataxia type 3 (Machado-Joseph disease). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:1403-1406.
30. Gomez CM, Thompson RM, Gammack JT, Perlman SL, Dobyns WB, Truwit CL, et al. Spinocerebellar ataxia type 6: gaze-evoked and vertical nystagmus, Purkinje cell degeneration, and variable age of onset. *Ann Neurol* 1997;42:933-950.
31. Zee DS, Yee RD, Cogan DG, Robinson DA, Engel WK. Ocular motor abnormalities in hereditary cerebellar ataxia. *Brain* 1976;99:207-234.
32. Baloh RW, Yue Q, Furman JM, Nelson SF. Familial episodic ataxia: clinical heterogeneity in four families linked to chromosome 19p. *Ann Neurol* 1997;41:8-16.
33. Brandt T, Strupp M. Episodic ataxia type 1 and 2 (familial periodic ataxia/vertigo). *Audiol Neurootol* 1997;2:373-383.
34. Jen J, Kim GW, Baloh RW. Clinical spectrum of episodic ataxia type 2. *Neurology* 2004;62:17-22.
35. Spiekier S, Schulz JB, Petersen D, Fetter M, Klockgether T, Dichgans J. Fixation instability and oculomotor abnormalities in Friedreich's ataxia. *J Neurol* 1995;242:517-521.
36. Nath U, Ben-Shlomo Y, Thomson RG, Lees AJ, Burn DJ. Clinical features and natural history of progressive supranuclear palsy: a clinical cohort study. *Neurology* 2003;60:910-916.
37. Davis PH, Bergeron C, McLachlan DR. Atypical presentation of

- progressive supranuclear palsy. *Ann Neurol* 1985;17:337-343.
38. Riley DE, Fogt N, Leigh RJ. The syndrome of 'pure akinesia' and its relationship to progressive supranuclear palsy. *Neurology* 1994;44:1025-1029.
 39. Rottach KG, Riley DE, DiScenna AO, Zivotofsky AZ, Leigh RJ. Dynamic properties of horizontal and vertical eye movements in parkinsonian syndromes. *Ann Neurol* 1996;39:368-377.
 40. Garbutt S, Riley DE, Kumar AN, Han Y, Harwood MR, Leigh RJ. Abnormalities of optokinetic nystagmus in progressive supranuclear palsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1386-1394.
 41. Waitzman DM, Pathmanathan J, Presnell R, Ayers A, DePalma S. Contribution of the superior colliculus and the mesencephalic reticular formation to gaze control. *Ann N Y Acad Sci* 2002;956:111-129.
 42. Waitzman DM, Silakov VL, DePalma-Bowles S, Ayers AS. Effects of reversible inactivation of the primate mesencephalic reticular formation. I. Hypermetric goal-directed saccades. *J Neurophysiol* 2000;83:2260-2284.
 43. Quinn N. The "round the houses" sign in progressive supranuclear palsy. *Ann Neurol* 1996;40:951.
 44. Bhidayasiri R, Riley DE, Somers JT, Lerner AJ, Buttner-Ennever JA, Leigh RJ. Pathophysiology of slow vertical saccades in progressive supranuclear palsy. *Neurology* 2001;57:2070-2077.
 45. Steele JC, Richardson JC, Olszewski J. Progressive supranuclear palsy. a heterogeneous degeneration involving the brain stem, basal ganglia and cerebellum with vertical gaze and pseudobulbar palsy, nuchal dystonia and dementia. *Arch Neurol* 1964;10:333-359.
 46. Pierrot-Deseilligny C, Rivaud S, Pillon B, Fournier E, Agid Y. Lateral visually-guided saccades in progressive supranuclear palsy. *Brain* 1989;112:471-487.
 47. Dubois B, Slachevsky A, Pillon B, Beato R, Villalponda JM, Litvan I. "Applause sign" helps to discriminate PSP from FTD and PD. *Neurology* 2005;64:2132-2133.
 48. Kuniyoshi S, Riley DE, Zee DS, Reich SG, Whitney C, Leigh RJ. Distinguishing progressive supranuclear palsy from other forms of Parkinson's disease: evaluation of new signs. *Ann N Y Acad Sci* 2002;956:484-486.
 49. Chen AL, Riley DE, King SA, Joshi AC, Serra A, Liao K, et al. The disturbance of gaze in progressive supranuclear palsy: implications for pathogenesis. *Front Neurol* 2010;1:147.
 50. Zangemeister WH, Mueller-Jensen A. The coordination of gaze movements in Huntington's disease. *Neuro-ophthalmology* 1985;5:193-206.
 51. Lasker AG, Zee DS, Hain TC, Folstein SE, Singer HS. Saccades in Huntington's disease: initiation defects and distractibility. *Neurology* 1987;37:364-370.
 52. Fielding J, Georgiou-Karistianis N, Bradshaw J, Millist L, Churchyard A, Chiu E, et al. Impaired modulation of the vestibulo-ocular reflex in Huntington's disease. *Mov Disord* 2004;19:68-75.
 53. Leigh RJ, Newman SA, Folstein SE, Lasker AG, Jensen BA. Abnormal ocular motor control in Huntington's disease. *Neurology* 1983;33:1268-1275.
 54. Mosimann UP, Muri RM, Burn DJ, Felblinger J, O'Brien JT, McKeith IG. Saccadic eye movement changes in Parkinson's disease dementia and dementia with Lewy bodies. *Brain* 2005;128:1267-1276.
 55. Rascol O, Sabatini U, Simonetta-Moreau M, Montastruc JL, Rascol A, Clanet M. Square wave jerks in parkinsonian syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;54:599-602.
 56. Muller C, Wenger S, Fertl L, Auff E. Initiation of visual-guided random saccades and remembered saccades in parkinsonian patients with severe motor-fluctuations. *J Neural Transm Park Dis Dement Sect* 1994;7:101-108.
 57. Rascol O, Clanet M, Montastruc JL, Simonetta M, Soulier-Esteve MJ, Doyon B, et al. Abnormal ocular movements in Parkinson's disease. Evidence for involvement of dopaminergic systems. *Brain* 1989;112:1193-1214.
 58. White OB, Saint-Cyr JA, Tomlinson RD, Sharpe JA. Ocular motor deficits in Parkinson's disease. II. Control of the saccadic and smooth pursuit systems. *Brain* 1983;106 (Pt 3):571-587.
 59. Anderson T, Luxon L, Quinn N, Daniel S, Marsden CD, Bronstein A. Oculomotor function in multiple system atrophy: clinical and laboratory features in 30 patients. *Mov Disord* 2008;23:977-984.
 60. Chan F, Armstrong IT, Pari G, Riopelle RJ, Munoz DP. Deficits in saccadic eye-movement control in Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 2005;43:784-796.
 61. Stolz SE, Chatrian GE, Spence AM. Epileptic nystagmus. *Epilepsia* 1991;32:910-918.
 62. Waterston JA, Barnes GR, Greal MA, Collins S. Abnormalities of smooth eye and head movement control in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1996;39:749-760.
 63. Grant MP, Leigh RJ, Seidman SH, Riley DE, Hanna JP. Comparison of predictable smooth ocular and combined eye-head tracking behaviour in patients with lesions affecting the brainstem and cerebellum. *Brain* 1992;115:1323-1342.
 64. White OB, Saint-Cyr JA, Tomlinson RD, Sharpe JA. Ocular motor deficits in Parkinson's disease. III. Coordination of eye and head movements. *Brain* 1988;111:115-129.
 65. Gibson JM, Pimlott R, Kennard C. Ocular motor and manual tracking in Parkinson's disease and the effect of treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987;50:853-860.
 66. Racette BA, Gokden MS, Tychem LS, Perlmutter JS. Convergence insufficiency in idiopathic Parkinson's disease responsive to levodopa. *Strabismus* 1999;7:169-174.
 67. Straube A, Ditterich J, Oertel W, Kupsch A. Electrical stimulation of the posteroventral pallidum influences internally guided saccades in Parkinson's disease. *J Neurol* 1998;245:101-105.
 68. Rivaud-Pechoux S, Vermersch AI, Gaymard B, Ploner CJ, Bejjani BP, Damier P, et al. Improvement of memory guided saccades in parkinsonian patients by high frequency subthalamic nucleus stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;68:381-384.
 69. Helmchen C, Hagenow A, Miesner J, Sprenger A, Rambold H, Wenzelburger R, et al. Eye movement abnormalities in essential tremor may indicate cerebellar dysfunction. *Brain* 2003;126:1319-1332.

70. Lennox G, Jones R. Gaze distractibility in Wilson's disease. *Ann Neurol* 1989;25:415-417.
71. Kirkham TH, Kamin DF. Slow saccadic eye movements in Wilson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1974;37:191-194.
72. Keane JR. Lid-opening apraxia in Wilson's disease. *J Clin Neuroophthalmol* 1988;8:31-33.
73. Averbuch-Heller L, Paulson GW, Daroff RB, Leigh RJ. Whipple's disease mimicking progressive supranuclear palsy: the diagnostic value of eye movement recording. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;66:532-535.
74. Schwartz MA, Selhorst JB, Ochs AL, Beck RW, Campbell WW, Harris JK, et al. Oculomasticatory myorhythmia: a unique movement disorder occurring in Whipple's disease. *Ann Neurol* 1986;20:677-83.
75. Simpson DA, Wishnow R, Gargulinski RB, Pawlak AM. Oculofacial-skeletal myorhythmia in central nervous system Whipple's disease: additional case and review of the literature. *Mov Disord* 1995;10:195-200.