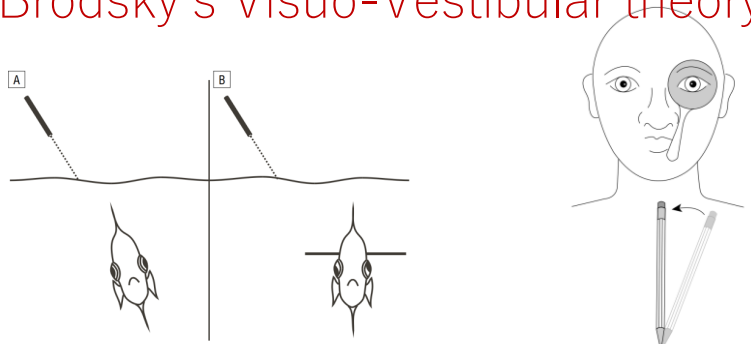


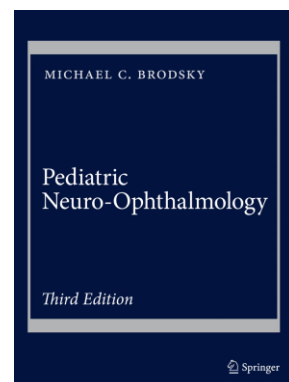
# 発達期脳障害の眼球運動 Brodsky's Visuo-Vestibular theory



- Our ancestral environment is characterized by 2 physical constants: light from the sky above and gravity from the earth below.
- Primitive visual reflexes rely on a dissociated form of binocular vision between the 2 laterally placed eyes, which has been superseded by cortical binocular vision in humans.
- Humans experience frontal binocular vision with forfeiture of peripheral vision in exchange for cortical fusion and stereopsis.

(Brodsky MC. Visuo-vestibular eye movements: infantile strabismus in 3 dimensions. Arch Ophthalmol 2005;123:837-42)

横地健治



1

## Paroxysmal ocular downward deviation (Yokochi)

Yokochi K . Paroxysmal ocular downward deviation in neurologically impaired infants. Pediatr Neurol 1991;7:426-8.



- 眼瞼下垂を伴う眼球下転が突発的に起こる
  - ✓ 数秒の持続 **Tonic downgaze** *saccadic intrusion*はない
  - ✓ 眼瞼下垂の共働があるので、上眼瞼は眼球にかかる  
× 落陽現象
- 早産白質障害に多い
  - PVL・diplegiaにはほぼ必発
    - ✓ 眼球下転位で見るPVL・diplegia乳児もいた
  - 満期産HIE重度児にもみられる
- 乳幼児期に自然消退することが多い
  - ✓ 事後の眼位は不明 斜視？
- 中枢性視覚障害を伴う
  - delayed visual maturation ～大脳盲

2

## 新生児乳児の異常眼球運動

Sirsi D, Armstrong D. Paroxysmal Tonic Downgaze: A Pseudo Sunsetting Sign. J Pediatr 2021;230:263-264.



- 30d
- 2wで消退
- benignの記載のみ



以下の両者があり

- 下方で固定 *downgaze*
  - ✓ 眼瞼下垂との共働なし
- 下方位で上下のflutter *saccadic intrusion*

3

Rodan LH, et al. Clinical reasoning: a case of abnormal eye movements in an infant: more than meets the eye. Neurology 2013;81:e112-5.

- 31w
- PVL-diplegia
- West syndrome, vigabatrin
- 9mから異常眼球運動発現

9m



- 下転位で固定
  - ✓ 眼瞼下垂との共働なし
- 下転位で回旋
- 下転位から速い上転と回旋上転

➤ downgazeのsaccadic intrusion  
*opsoclonus*

4

Allen NM, et al. Images in neonatal medicine. Benign tonic downgaze of infancy. Arch Dis Fetal Neonatal ED 2010;95:F372.



tonic downgaze  
✓ 眼瞼下垂との共働なし



tonic downgaze  
✓ saccadic intrusion  
✓ 眼瞼下垂との共働なし

5

Robert MP, et al. Benign intermittent **upbeat nystagmus** in infancy: a new clinical entity. Eur J Paediatr Neurol 2015;19:262-5.



Case 1: 2-6m



Case 2: <1w-14m

tonic downgaze  
✓ saccadic intrusion    × *upbeat nystagmus*  
✓ 眼瞼下垂との共働なし

6



Case 3: 1-5m



Case 4: 2-6m

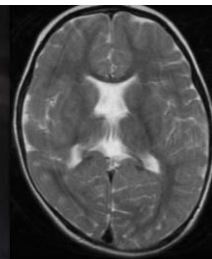


#### tonic downgaze

- ✓ saccadic intrusion  
× *upbeat nystagmus*
- ✓ 眼瞼下垂との共働なし

Case 5: <1w-6m

7



Septo-optic  
dysplasia  
日常生活を妨げる  
視覚障害はない

#### Tonic downgaze (=Paroxysmal ocular downward deviation (Yokochi))

- ・ 斜め上 ↔ 斜め下 + 回旋
- ・ 眼瞼と連動

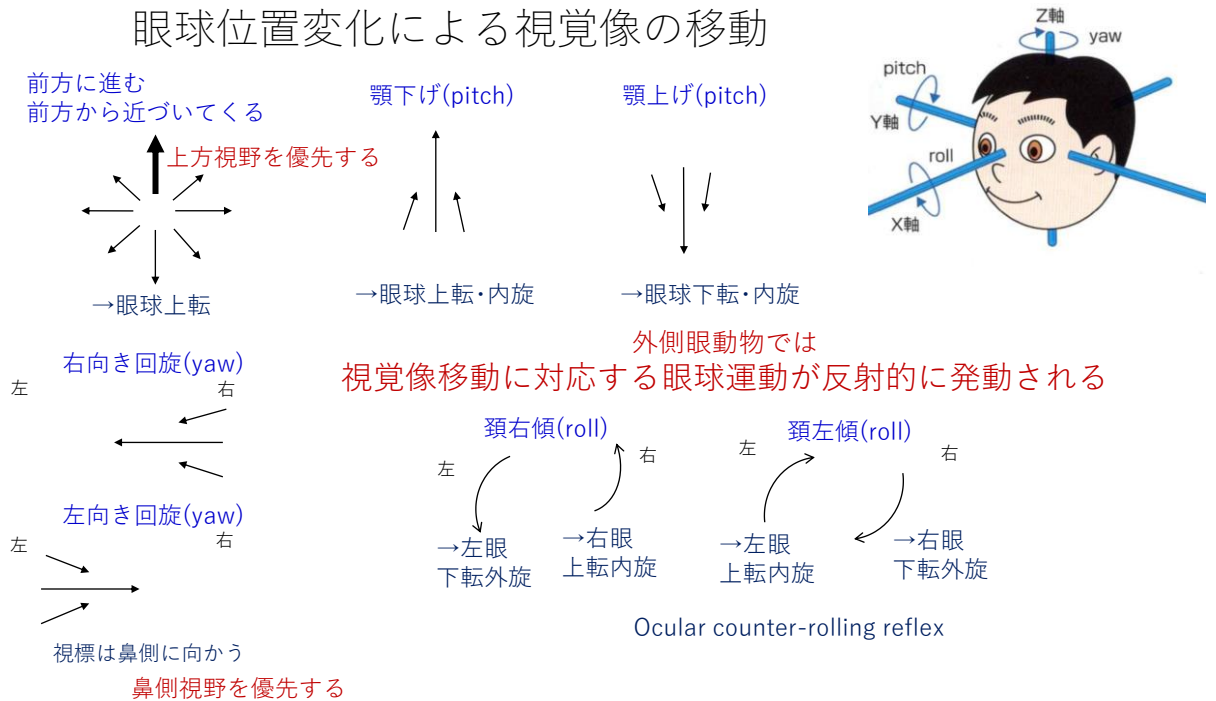
背臥位と頭部垂直位では  
眼球運動は違うかもしれない

8





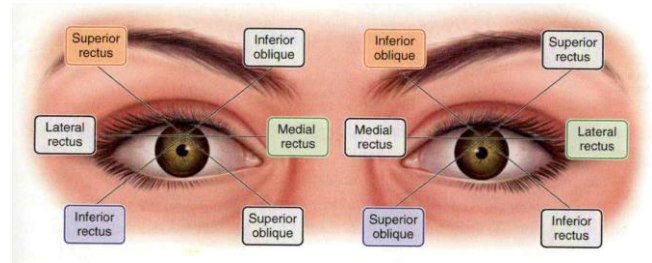
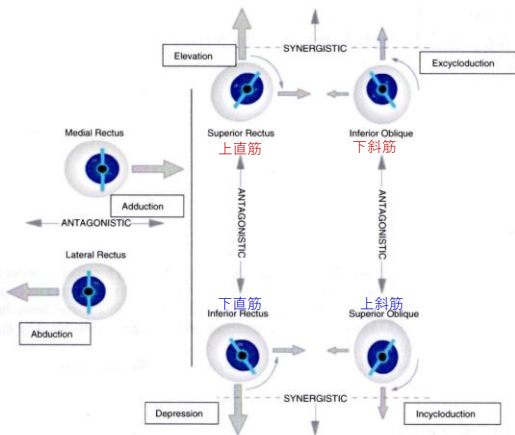
9



10

## 外眼筋の作用

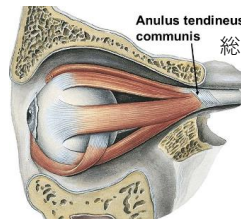
外眼筋	一次	二次	三次
内直筋	Adduction内転		
外直筋	Abduction外転		
上直筋	Elevation上転	Incyclotorsion内旋	Adduction内転
下直筋	Depression下転	Excyclotorsion外旋	Adduction内転
上斜筋	Incyclotorsion内旋	Depression下転	Abduction外転
下斜筋	Excyclotorsion外旋	Elevation上転	Abduction外転



筋肉	内転位での作用	外転位での作用
上直筋	Incyclotorsion内旋	Elevation上転
下直筋	Excyclotorsion外旋	Depression下転
上斜筋	Depression下転	Incyclotorsion内旋
下斜筋	Elevation上転	Excyclotorsion外旋

## 眼球運動と眼瞼運動の共働

未解明



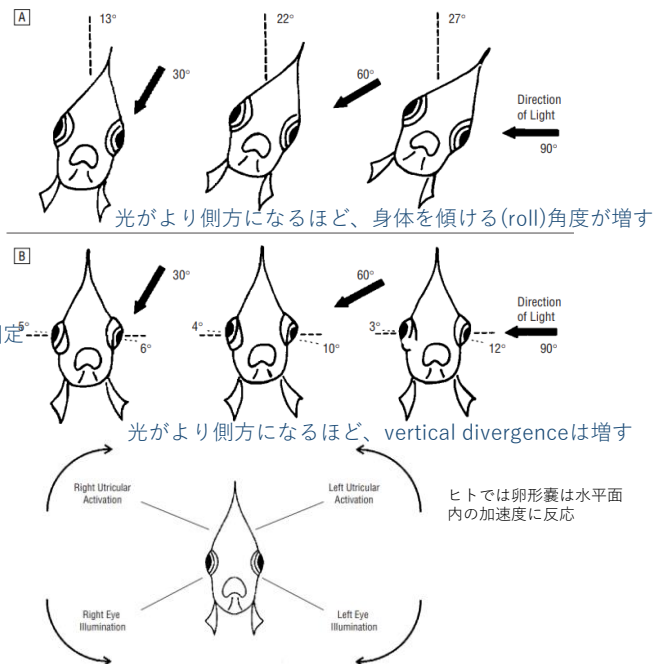
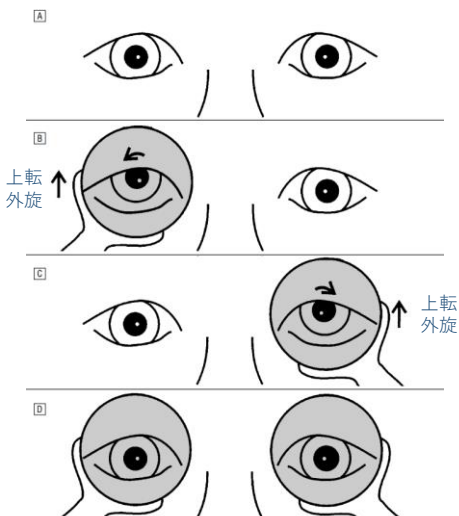
Bell現象は？

default眼球位は上転位？

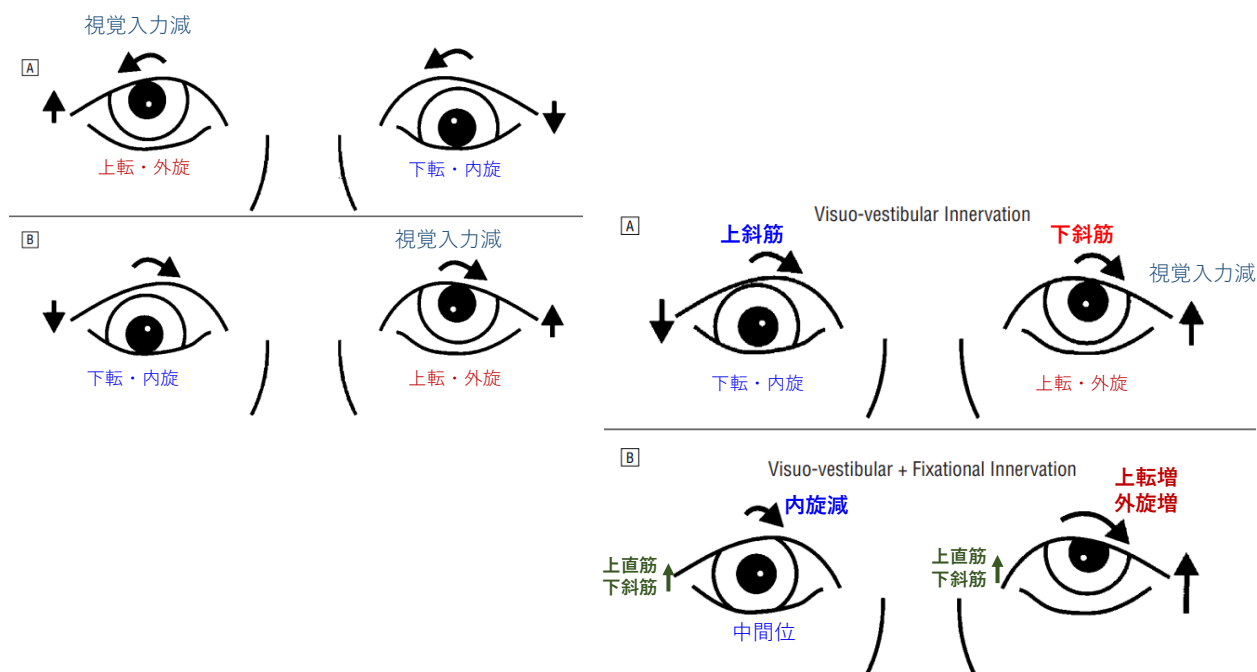
11

Brodsky MC. Dissociated Vertical Divergence. A Righting Reflex Gone Wrong. Arch Ophthalmol 1999;117:1216-1222.

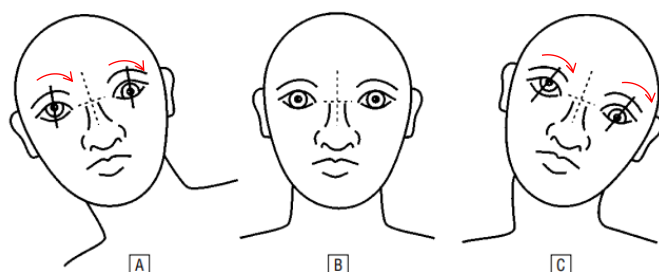
**Dissociated Vertical Divergence** :  
early-onset strabismusで他眼が視標を固視しているときに、1眼のみ緩徐に上昇する



12



13



C : Pathologic leftward ocular tilt reaction.  
左卵形囊系の抑制または右卵形囊系の興奮で起こる  
→上転眼は内旋し、下転眼は外旋する  
頭部は最下部眼球に向く

A : Physiologic leftward ocular tilt reaction.  
身体右傾で、右卵形囊系は活性化し、左卵形囊系は抑制する  
→上転眼は内旋し、下転眼は外旋する  
頭部は最下部眼球に向く

Bielschowsky head tilt test



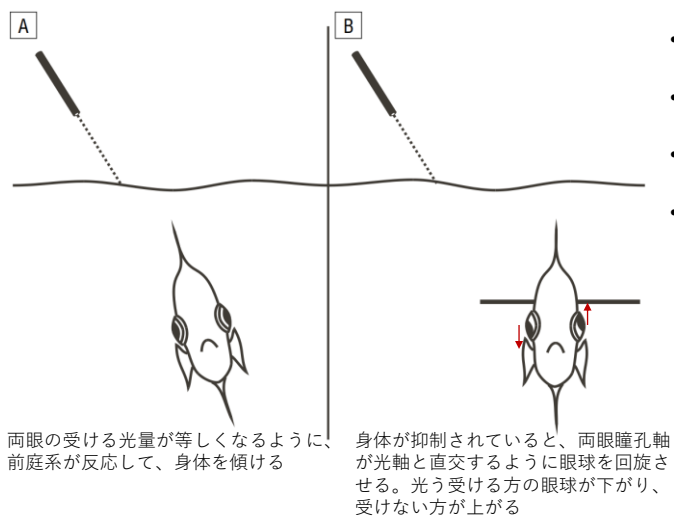
Dissociated Vertical Divergence  
body tiltに対抗する眼球回旋の逆  
A righting reflex gone wrong

Table 2. Complementary Ocular Tilt Reactions in Humans

	Dissociated Vertical Divergence	Acquired Skew Deviation
Age at onset	2-4 y	Any age
Tempo of onset	Gradual	Acute
Variability	Intermittent	Usually constant
Ocular torsion	Extorsion of higher eye, intorsion of lower eye	Intorsion of higher eye, extorsion of lower eye
Pathophysiology	Binocular visual imbalance	Utricular imbalance (central or peripheral)
Neurologic lesion	None	Unilateral utricular, brainstem, or cerebellar lesion
Subjective awareness of visual tilt	Undetermined	Variable
Head tilt	Variable	Toward side of lower eye
Perceived visual vertical	Undetermined	Rotated in direction of ocular torsion
Diplopia	None	Vertical
Nystagmus	Latent nystagmus	Seesaw or hemi-seesaw

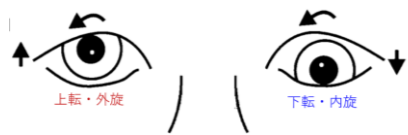
14

Brodsky MC. Dissociated vertical divergence: perceptual correlates of the human dorsal light reflex. Arch Ophthalmol 2002;120:1174-8.



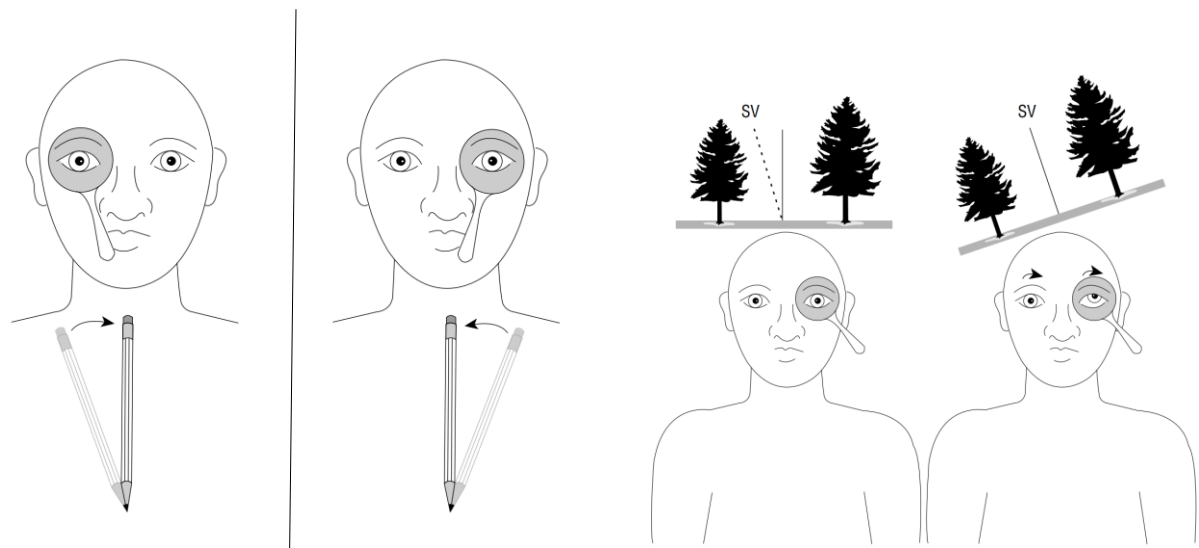
- congenital strabismusではsingle binocular visionがない
- dorsal light reflexのatavistic resurgence (隔世遺伝)が発現する。
- 単眼固視したとき、非固視眼は視覚入力が減じるので、slow dorsal rotationする
- このとき、固視眼は下転・内旋し、非固視眼は上転・外旋する

Dissociated vertical divergence



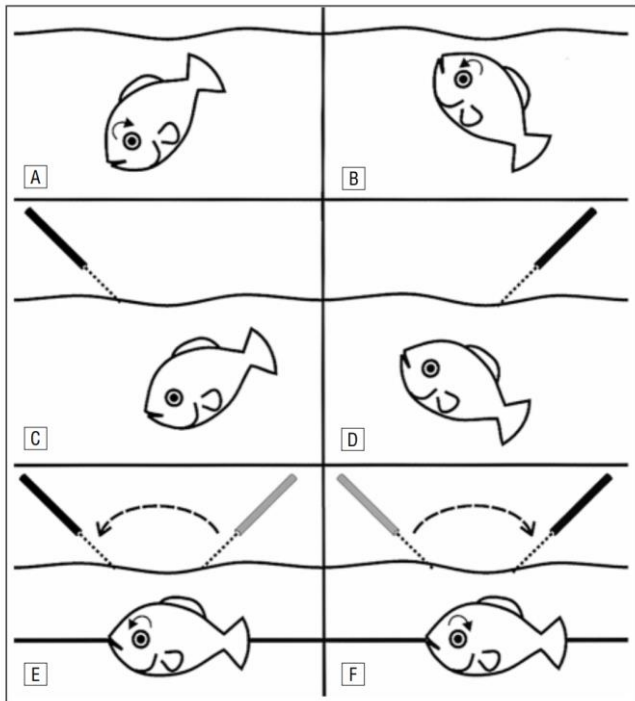
Dorsal light reflex \*dorsal は the top of the head

15



16





Brodsky MC, Donahue SP. **Primary oblique muscle overaction**: the brain throws a wild pitch. Arch Ophthalmol 2001;119:1307-14.

- 両目・両耳はbalance organs
- visualとgraviceptive inputは脳内でつながれ postual orientationを最適化する

**Dorsal light reflex** :

光をdorsalから受けるように姿位とする

A : pitch-downで下斜筋↑で外旋する

B : pitch-upで上斜筋↑で内旋する

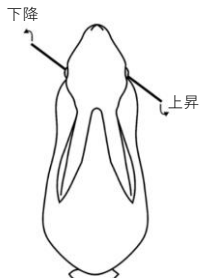
C : 前方の光はpitch-down

D : 後方の光はpitch-up

E : 拘束された魚では、光が前に移れば、下斜筋↑で外旋する

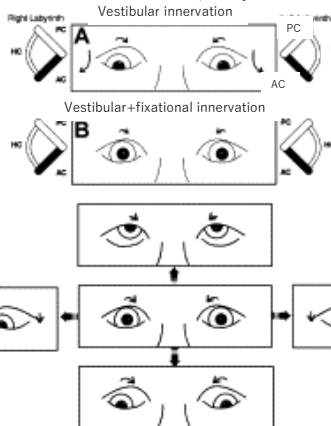
F : 拘束された魚では、光が後に移れば、上斜筋↑で内旋する

17



## 眼球運動系と前庭系の相互作用

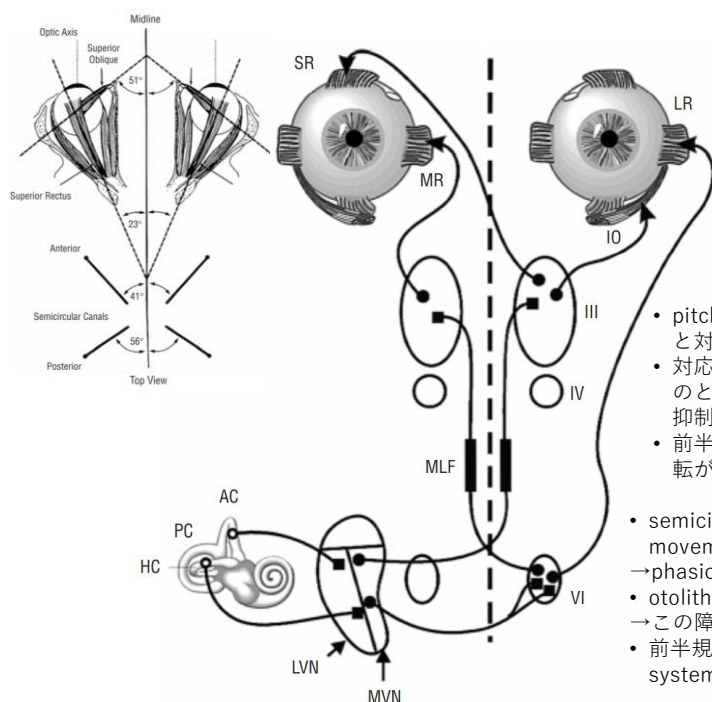
- ウサギ(外側眼・無黄斑)が右後方の視標を固視する。右眼は最大外転し、左眼は最大内転する。そうすると、左眼視軸は中間位より前にあり、右眼視軸は中間位より後にあることになる
- そして、下を向く(前方pitch)と(例えば、丘を駆け下りる)、左眼視軸は右眼視軸より下に位置することになる。両眼は空間上はともに下がるが、自身の鼻に向かった視軸は、左は下がり、右は上がる。
- これを代償するため、前庭眼球系に左眼の上昇と右眼の下降のtonusが生まれる。また、頭部前下げ(body pitch)に対しては、両眼とも外旋作用が生まれる(primary inferior oblique muscle overaction)
- ✓後方pitchでは逆に働く
- 内転位の左眼視軸は高位となるので、下げるtonusが働く。外転位の右眼視軸は低位となるので、上げるtonusが働く。



## Lateral alternating skew deviation

- 両側の前半規管(anterior semicircular canals, AC)に対応する耳石系(otolithic pathway)の核前性の障害で起こる
- これにより、後半規管(posterior semicircular canals, PC)が活性化される。よって、両眼の下直筋・上斜筋を興奮させる。眼球下転と内旋を起こす
- \*外側眼動物のphylogenically old otolith-mediated righting reflexのreversion(先祖帰り)である
- 固視で、上直筋と下斜筋が働くと、加重して内転となる(この成り立ちの仮説あり)。結果、内転眼の過度な下転を伴うlaterally alternating skew deviationとなる

18

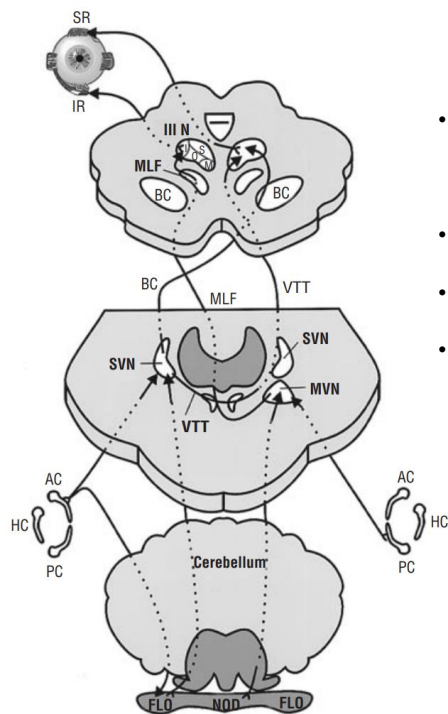


## Direct Vestibulo-Ocular Projections

	興奮	抑制
前半規管	同側 上直筋 対側 下斜筋	同側 下直筋 対側 上斜筋
後半規管	同側 上斜筋 対側 下直筋	同側 下斜筋 対側 上直筋
水平半規管	同側 内側直筋 対側 外側直筋	同側 外側直筋 対側 内側直筋

- pitch-up (顎を上げる) で後半規管を刺激し、同側上斜筋と対側下直筋を興奮させる (→眼球下げ)
- 対応する半規管はpush-pull(yoke)の関係があるので、このとき前半規管の同側上直筋と対側下斜筋 (眼球挙げ) を抑制する
- 前半規管に障害があれば、後半規管が優勢となり、眼球下転が起こる
- semicircular canalsは角加速度に反応し、vestibuloocular movementsを起こす  
→phasic ocular deviation = nystagmus
- otolithic systemは直線加速度と静止頭位の変換に反応する  
→この障害が半規管に投射されるとstrabismusになる
- 前半規管に投射されるotolithic system機能をanterior canal systemとする。同じくposterior canal systemとする。

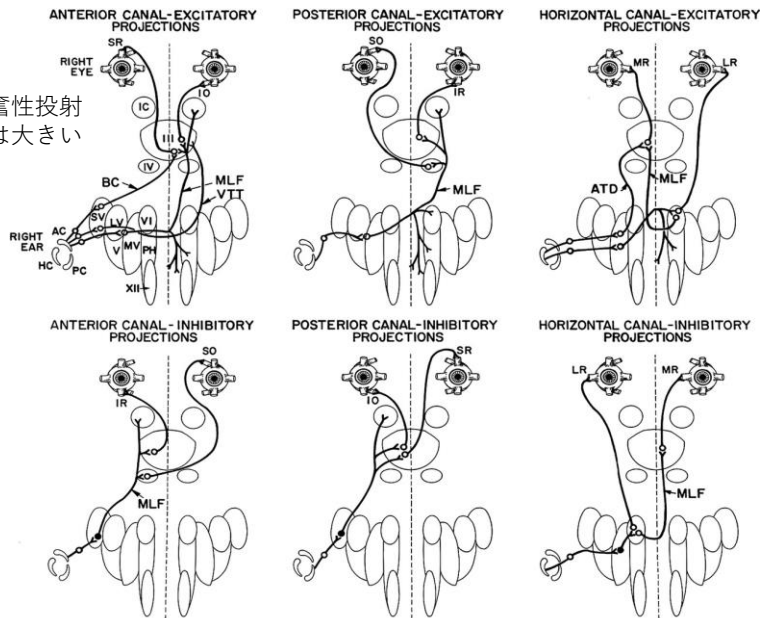
19



- 前半規管は小脳片葉(flocculus)から抑制支配を受ける
  - 前半規管は同側上直筋と対側下斜筋を興奮させる (眼球挙げ)
  - この発達には生後早期の視覚経験による
  - これがなければ前半規管優勢となる
- 後半規管にはそれがない
  - 後半規管は眼球下げ
- 小脳片葉障害で、前半規管の脱抑制となり、眼球上転となる  
→下斜筋過活動で外旋となり、V-pattern nystagmusとなる
- ventral tegmental tract or brachium conjunctivum(superior cerebellar peduncle)の障害は後半規管優位となりtonic downgazeとなる
- PVLで、A-pattern esotropia と上斜筋過活動 tonic downgazeとなる defective upgazeによる後半規管系のoveractivityか

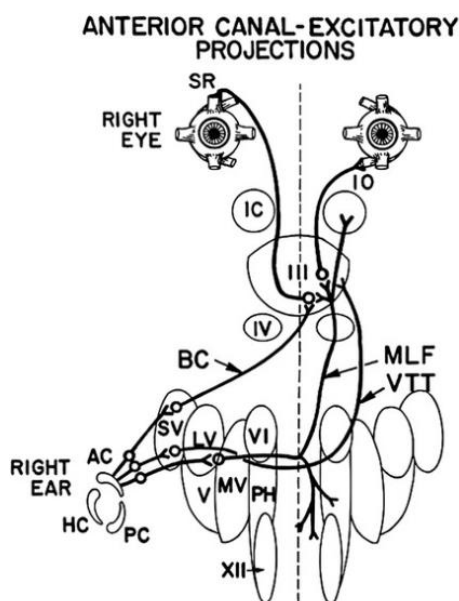
20

前半規管の興奮性投射  
ネットワークは大きい



Summary of probable **direct connections of vestibulo-ocular reflexes (VOR)**, based on findings from a number of species. **Excitatory neurons are indicated by open circles, inhibitory neurons by filled circles.** III, oculomotor nuclear complex; IV, trochlear nucleus; VI, abducens nucleus; XII, hypoglossal nucleus; AC, anterior semicircular canal (SCC); ATD, ascending tract of Deiters; BC, brachium conjunctivum; HC, "horizontal" or lateral SCC; IC, interstitial nucleus of Cajal; IO, inferior oblique muscle; IR, inferior rectus muscle; LR, lateral rectus muscle; LV, lateral vestibular nucleus; MLF, medial longitudinal fasciculus; MR, medial rectus muscle; MV, medial vestibular nucleus; PC, posterior SCC; PH, prepositus nucleus; SV, superior vestibular nucleus; SO, superior oblique muscle; SR, superior rectus muscle; V, inferior vestibular nucleus; VTT, ventral tegmental pathway.

21



顎下げ(pitch)

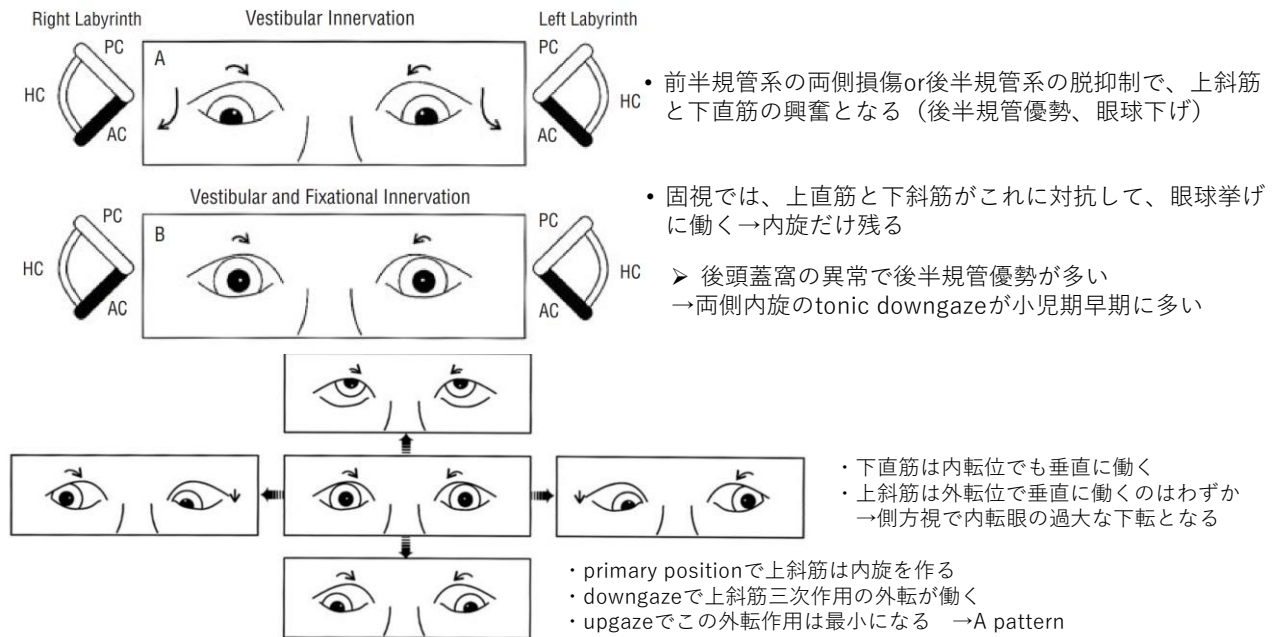


- 前半規管は顎下げ(pitch down)に反応する  
直進でも視線の上方移動に対応がより重要。これは顎下げに対応する
- 前半規管出力は同側上直筋と対側下斜筋の眼球挙げに働く
- 前半規管出力のネットワークは後半規管出力より多い
- 前半規管は小脳片葉flocculusから抑制支配を受ける (後半規管にはない)
- 眼球挙げは高度な調節を要し、成熟脳ではその過動は抑制される
- 小脳片葉flocculusからの抑制未達で、前半規管過活動で眼球挙げ(upgaze)になる
- ✓ 眼球挙げは生得的に出やすい
- ✓ ネットワーク形成不全ではupgazeになりやすい
- 前半規管から出力した脳幹ネットワーク障害では、後半規管優勢の眼球下げ(downgaze)になる
- 眼球挙げの高度な調節機構ができなければ、眼球下げが過動となる
- ✓ 眼球挙げ制御機構が未完でも、その不全が続けば、眼球下げが過動する
- \* 例えば、PVL
- Optokinetic nystagmus (OKN)では上向きが出やすい
- 上向き視線への追従は、下向きより優位性がある Up-down asymmetry

Summary of probable direct connections of vestibulo-ocular reflexes (VOR), based on findings from a number of species. Excitatory neurons are indicated by open circles, inhibitory neurons by filled circles. III, oculomotor nuclear complex; IV, trochlear nucleus; VI, abducens nucleus; XII, hypoglossal nucleus; AC, anterior semicircular canal (SCC); ATD, ascending tract of Deiters; BC, brachium conjunctivum (=superior cerebellar peduncle); HC, "horizontal" or lateral SCC; IC, interstitial nucleus of Cajal; IO, inferior oblique muscle; IR, inferior rectus muscle; LR, lateral rectus muscle; LV, lateral vestibular nucleus; MLF, medial longitudinal fasciculus; MR, medial rectus muscle; MV, medial vestibular nucleus; PC, posterior SCC; PH, prepositus nucleus; SV, superior vestibular nucleus; SO, superior oblique muscle; SR, superior rectus muscle; V, inferior vestibular nucleus; VTT, ventral tegmental pathway.

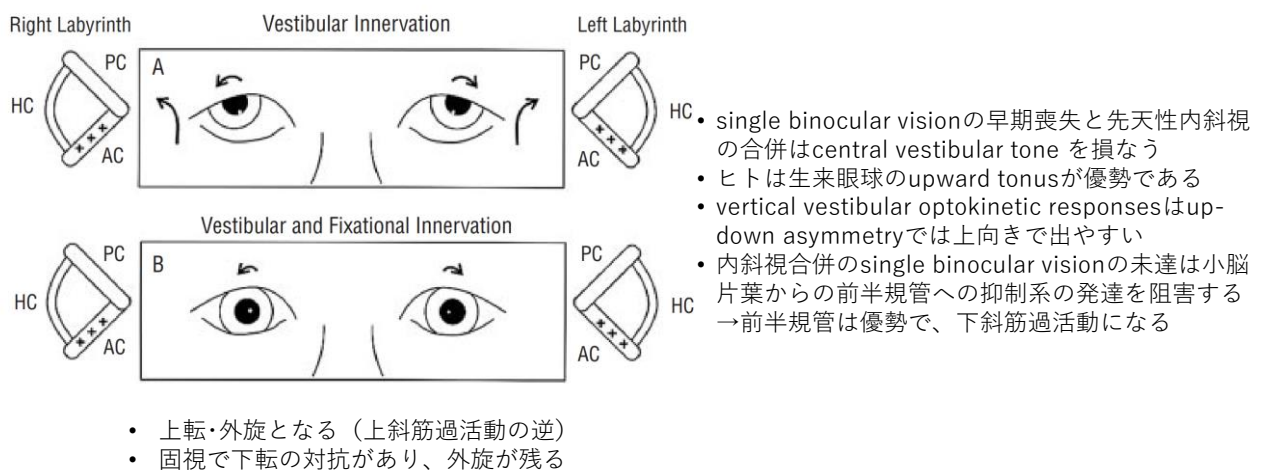
22

## Superior oblique muscle overaction



23

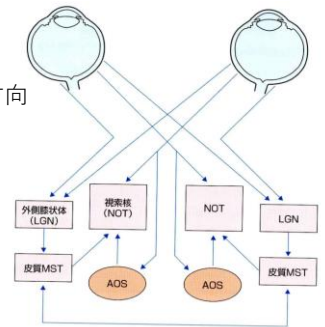
## Inferior oblique muscle overaction



24

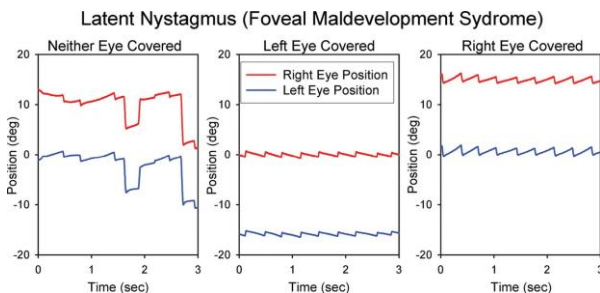
Brodsky MC. Visuo-vestibular eye movements: infantile strabismus in 3 dimensions. Arch Ophthalmol 2005;123:837-42.

1. The problem is gravity.
  - ・ Balanceをとる    ・ Vertical orientationを保つ
2. Bilateral symmetrical organs function as balance organs.
3. Lateral eyes are sensory balance organs.
  - ・ 我々の先祖から環境は、1)空からの光、2)地面からの重力 の2定数で特徴づけられる
  - ・ 外側眼では、二眼が等しい明るさを感じることがvertical alignmentになる  
→balance system
  - ・ 2 labyrinthsは gravitational position (a static otolithtic system)と movement (a dynamic semicircular canal system)を保ち、2 eyesも同機能を持つ
4. Primitive reflexes are resurrected when normal neurodevelopment fails to occur
  - ・ 外眼動物とヒト6m未満児 **monocular nasotemporal asymmetry** 単眼OKNは鼻方向のみ出る
  - ・ ヒトinfantile strabismusのlatent nystagmusでは単眼水平運動biasとなる



25

**Figure 11–19** Latent nystagmus (foveal maldevelopment syndrome, Video 5–2). The records are from a 56-year-old adult woman ...



- ・非遮蔽で右外斜位
- ・左眼遮蔽で、右眼正中位・左眼外斜位となり、左方緩徐相・右方急速相の眼振となる
- ・右眼遮蔽で、左眼正中位・右眼外斜位となり、右方緩徐相・左方急速相の眼振となる
- 非遮蔽眼が正中位に、遮蔽眼が外斜位になる
- 非遮蔽眼の鼻側向き緩徐相、側頭向き急速相になる。遮蔽眼では、この逆。



Latent nystagmus (foveal maldevelopment syndrome, Video 5–2). The records are from a 56-year-old adult woman with exotropia and amblyopia since childhood. When the patient is asked to view a visual target with both eyes (left panel), she chooses to fixate with her left eye and manifests left-beating nystagmus with some saccadic intrusions. When her left eye is covered (center panel), she fixates the target with her right eye and she develops an exotropia with right-beating latent nystagmus. When her right eye is covered (right panel), she fixates the target with her left eye and develops an exotropia and left-beating latent nystagmus. Upward deflections indicate rightward eye rotations.

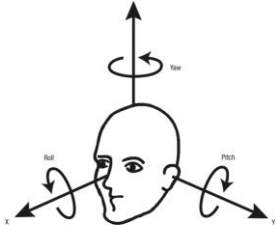
26



5. Ocular motor incursions operate as visual balancing reflexes in lateral-eyed animals
- 原始的視覚反射は外側配置2眼間に起こる両眼視の解離に拠っている。ヒトでは、それは大脳皮質両眼視にとって代わられている。ヒトは周辺視を喪失(forfeiture)する代わりに、大脳性の融像と立体視を得て、前眼視を行っている。
  - Infantile strabismus (IS)では、外眼動物の各眼が左右別々に異なる明るさや視覚像を受容する両眼解離状態を再構築する。ISは新規大脳両眼視機能を無効化し、原始的視覚運動制御機構に刻み込まれた原始的視覚反射を解放する。
  - Latent nystagmus (LS 潜伏眼振)は、外眼動物が身体を横に向けた時の鼻側向きoptic flowによって引き起こされる単眼の視運動性眼球運動に対応する。ISでは、固視眼からの視覚刺激は対側NOTに行き、身体を注視物に向ける動きとは逆方向の眼球運動を引き起こす。
  - Dissociated vertical divergence (DVD)は、魚その他外眼動物のdorsal light reflex (DLR)に相当する。
  - DLRとは、2眼の受ける輝度が違った時、より輝度の高い方に向けて、身体を傾けるか、眼球の垂直位解離を起こす(輝度の高い側の眼球は下がり、輝度の低い側の眼球は上がる)。2眼で垂直を感知するvisual balancing reflexである。眼球回旋運動が、ヒトのDLRへのexaptation(外適応)として、前眼配置の受容視覚の傾きを調整している。
  - Primary inferior oblique muscle overaction (PIOMO)は、魚の頭上の明るさが前方か後方に振れたなら、同方向に身体を傾ける(pitch)か、元の方に眼球を回旋させて、光と身体の向きを関係を作り変える。脳は異常な両眼視入力を前方回旋と見なすので、両眼視機能の早期喪失はPIOMSを発動させる。
6. Primitive visual reflexes are evoked by a physiologic imbalance in binocular visual input
- 眼球運動の大きさは、各眼への大脳の一時的抑制によって変動する両眼視不均等程度に対応する。よって、ISの眼球運動は、2眼の視覚出力の乖離に沿って、増強する。

27

7. Latent nystagmus (LS), primary oblique overaction, and dissociated vertical divergence (DVD) are visuo-vestibular eye movements.
- 外側眼動物では、視覚と前庭入力が大脳性前庭系に集められてcentral vestibular toneを造る。この刻々と変動する入力により、中枢性前庭系は眼球位置と身体姿勢を調整する。前庭入力は視覚入力より勝るが、両者が前庭核で統合されバランスを保つ。ISでは2眼がphysiologic vestibule (生理的前庭)のようになり、2眼の視覚入力の不均等のみが、central vestibular toneに働き、こうした眼球運動を造る。
8. Visuo-vestibular eye movements are generated by subcortical central vestibular pathways.
- 大脳両眼視機能が発達しなければ、外眼筋のpostural tonusを規定するgyroscope(姿勢制御器)機能を果たす皮質下中枢性前庭機構が稼動する。この皮質下機構は視神経からのafferent入力と大脳からのefferent入力を受ける。後者は瞳孔対光反射のようにこの皮質下機構を調整する。随意的または不随意的な1眼の抑制(suppression)がLS・DVDをもたらす。ISでは乖離両眼視機能に戻るため、皮質下機構が再活性化する。
9. Visuo-vestibular eye movements arise from a central vestibular imbalance that dissociates clinically into 3 distinct planes.
- Vestibular eye movementsはyaw・pitch・rollの3面で働く。
  - LSはyaw面で、POMOはpitch面で、DVDはroll面で働く。
10. Visual reflexes are stereoisomers of vestibular reflexes.

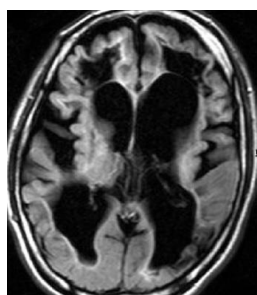


Plane	Visuo-Vestibular Imbalance	Vestibular Counterpart (Peripheral vs Central)	Vestibular Ocular Reflex
Yaw	Latent nystagmus	Horizontal vestibular nystagmus (peripheral)	Dynamic
Pitch	Primary inferior oblique overaction	Bilateral alternating of skew deviation (central)	Tonic
Roll	Dissociated vertical divergence	Skew deviation (central)	Tonic

28



31歳



Vanishing white matter disease

- 左眼で見ている。右眼視はsuppressionであろう
- 左眼内転位で外転位で見えており、正中位では見ていない
- 右眼は左眼より上位にある dissociated vertical divergence
- 内転⇄外転は上転位で動く inferior oblique muscle overaction
- 左眼内転位で見る時は、中間位で眼裂大
- 左眼外転位で見る時は、眼裂小で、頸後屈で少し上転位をとる



- 内転位で、その正面より外側視野からの投射
- 外転位では、鼻側網膜の far periphery 視野への投射

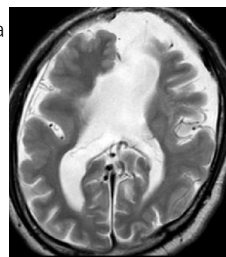
29



44歳

Septo-optic dysplasia sequence

- 左眼失明で常時上転位
- dissociated vertical divergence

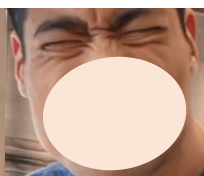


- 右眼は内転位と外上方位で見る
- 上転位をとりやすい inferior oblique muscle overaction
- Saccadic intrusionあり opsoclonus

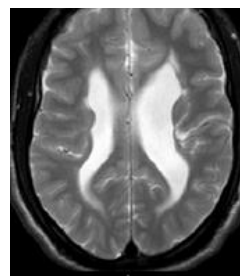
30



29歳



強い眼つぶり  
眼球上転位のリセット？

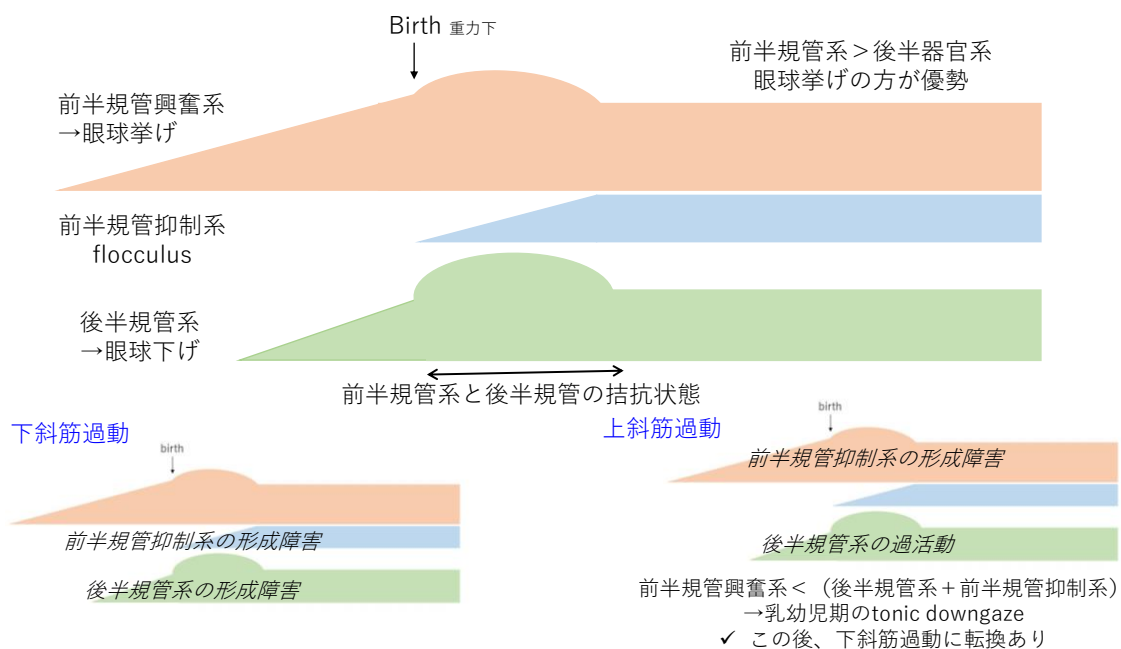


23w 早産白質障害

- 上転位をとりやすい  
inferior oblique muscle overaction
- 過大に上転し、上眼瞼による眼球遮蔽もあり  
→ Optic flowが主体なので、影響が少ない  
→ 視野を絞り、注視野を確保する  
✓ 眼球眼瞼運動連合の不調和のため？
- 左が固視眼で、右が上転位をとりやすい  
dissociated vertical divergence

31

## 前半規管-後半規管系の発達



32

## 発達期脳性障害の眼球運動

- 大半で二眼中心視の立体視は不能である
- 固視眼は一側であり、他眼はsuppressionを受けていることあり
  - ・ 非固視眼の眼裂狭小となることがあり
- 非固視眼は挙上する      dissociated vertical divergence
- 上転位をとりやすい      inferior oblique muscle overaction
  - ✓ 眼つぶりは、眼球上転位のリセット
  - ✓ Tonic downgaze (superior oblique muscle overactionによる)は乳幼児期に限られる
- 単眼視の眼位は偏位することが多い
  - ・ 内転位    ・ 側上方位    ・ 上転位
  - ✓ 上眼瞼による上転眼球の遮蔽は、局所視野への注視効果あり
    - ↑ 眼球眼瞼運動の不調和