Neurodegenerativní onemocnění (degenerativní proteinopatie)

Petr Kaňovský



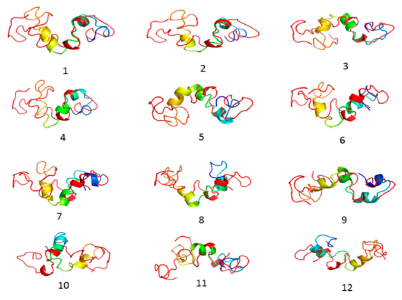
Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd
Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci
Fakultní nemocnice Olomouc

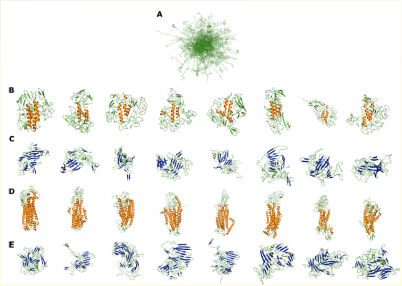
Facultas Medicinae
Universitas Palackiana
Olomucensis

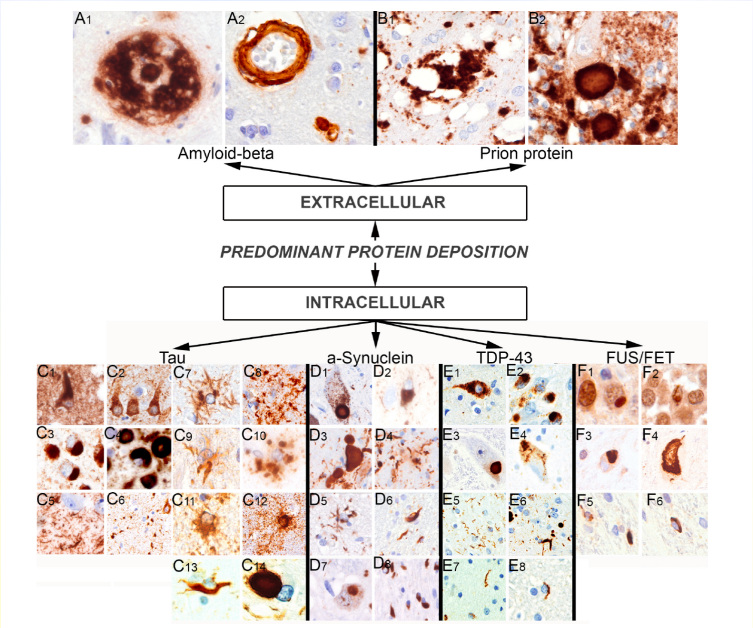
FAKULTNÍ NEMOCNICE
OLOMOUC

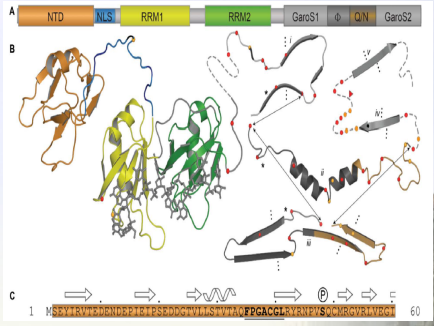
Neurodegenerativní onemocnění je zastřešující název, který označuje poměrně heterogenní skupinu onemocnění, jejichž společným jmenovatelem je progredující neuronální úbytek, způsobený aseptickým zánikem neuronálních buněk. Zaniklé neurony jsou nahrazovány jinou tkání, většinou glií.

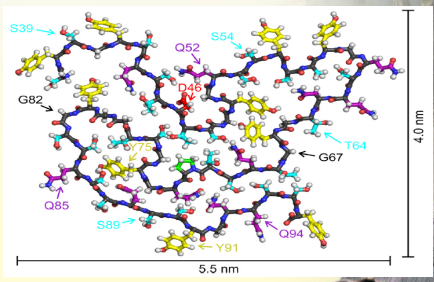
K zániku buněk dochází pravděpodobně mechanismem **apoptózy**, tj. programované smrti buňky, kdy doba destrukce membrán a aseptického zániku neuronu degenerací je kódována přímo v její genetické výbavě. U řady neurodegenerativních onemocnění jsou navíc nalézána typická **depozita**, intraneuronální nebo extraneuronální.











Možnosti klasifikace neurodegenerativních onemocnění

A. Klinický obraz

Podrobný popis fenotypu onemocnění, konkluzivní validovaným klinickým diagnostickým kritériím, doprovázený podrobným videozáznamem zhotoveným podle konsenzu a standardů IPMDS

B. Genetický nález (mutace)

Nezpochybnitelná identifikace mutace, která již byla popsána jako kauzální pro daný fenotyp onemocnění s patologickým korelátem

C. Patologický nález

Patologická identifikace substrátu který je považován za specifický pro daný fenotyp neurodegenerativního onemocnění



A. Klasifikace na základě klinického obrazu nemoci („klasická“, Ryan Uitti 1996)

1. Mozečkové degenerace
   - Kongenitální ataxie
   - Recesivní ataxie prvního typu
   - Recesivní ataxie druhého typu
   - Recesivní a sporadické ataxie
   - Dominantní ataxie prvního (obvyklého) typu
   - Dominantní ataxie druhého typu
2. Míšní degenerace
   - Hereditární spastické paraplegie
   - Míšní degenerace (ALS, MND)
3. Parkinsonské syndromy
   - Parkinsonova nemoc
   - Parkinsonova nemoc s demencí
   - Demence s Lewyho tělísky
   - Progresivní supranukleární paralýza
   - Multisystémové atrofie (MSA-C, MSA-P)
   - Kortikobazální syndromy
4. Ostatní „neurodegenerativní“ onemocnění
   - Frontotemporální demence (Pickova nemoc)
   - Huntingtonova nemoc
   - Alzheimerova nemoc
   - Idiopatická torzní dystonie

A. Získané cerebellární degenerace



Klasifikace na základě genetického nálezu (identifikace kauzální mutace)

1. Mozečkové degenerace s prokázanou kauzální mutací

Spinocerebellární ataxie, ADCA (SCA1 – SCA44)
Marinesco-Sjögrenův syndrom
Friedreichova ataxie (9q13)
Ramsay-Huntův syndrom
Nemoc Louis - Barrové
Adrenoleukodystrofie (X-L, více než 15 mutací)

2. Míšní degenerace

Hereditární spastické paraplegie (AD, AR, X-L,mutace 80 genů…)

3. Parkinsonské syndromy

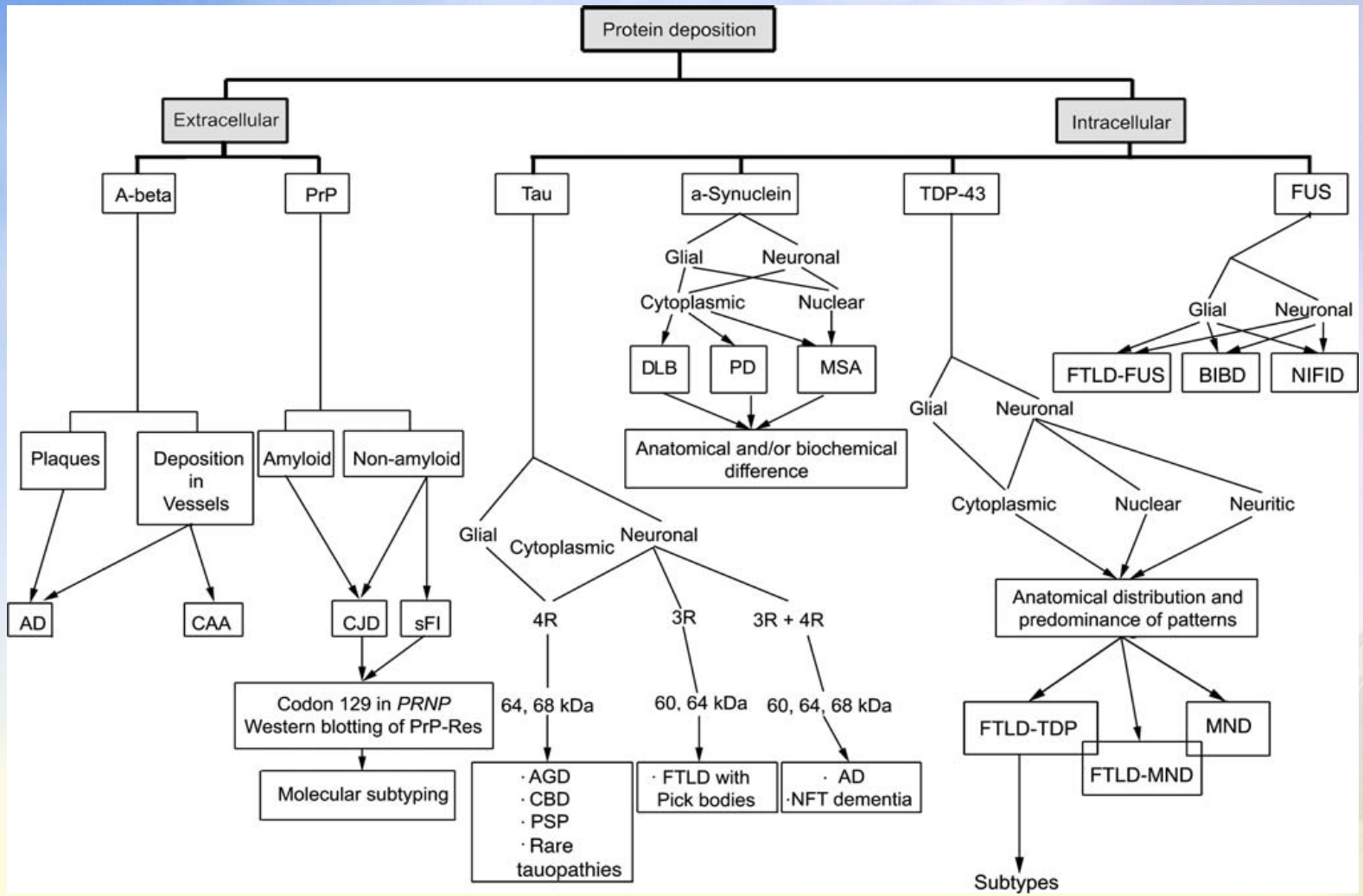
Dědičné formy degenerativního parkinsonismu (PARK1 – PARK24)

4. Ostatní neurodegenerativní i „neurodegenerativní“ onemocnění

Frontotemporální demence FTD-17 (17q…
Huntingtonova nemoc (4q21-23)
Familiární Alzheimerova nemoc (1q…, 19q….)
Idiopatická torzní dystonie (DYT1-DYT24)



Klasifikace na základě patologického nálezu (identifikace patologického substrátu)



Kovacs & Budka 2010, laskavostí MUDr. L. Tučkové, ÚKMP LF UP Olomouc

Klasifikace na základě patologického nálezu (identifikace patologického substrátu)

Tauopatie
3R (Pickova choroba)
4R (AGD, CBD, PSP a jiné)
3R + 4R (AD, NFT demence)
α-synukleinopatie
LBD (PD, DLB)
MSA
TDP-43 proteinopatie
FTLD-TDP
FTLD-MND
MND
FUS proteinopatie
FTLD-FUS
BIBD
NIFID



Kovacs & Budka 2010, laskavostí MUDr. L. Tučkové, ÚKMP LF UP Olomouc

Konsenzuální pracovní klasifikace

1.Alfa-synukleinopatie (LBD-PD, LBD-DLB, MSA)

2.Tauopatie (Pick, PSP, CBGD, AD)

3.TD4-43 proteinopatie (FTD)

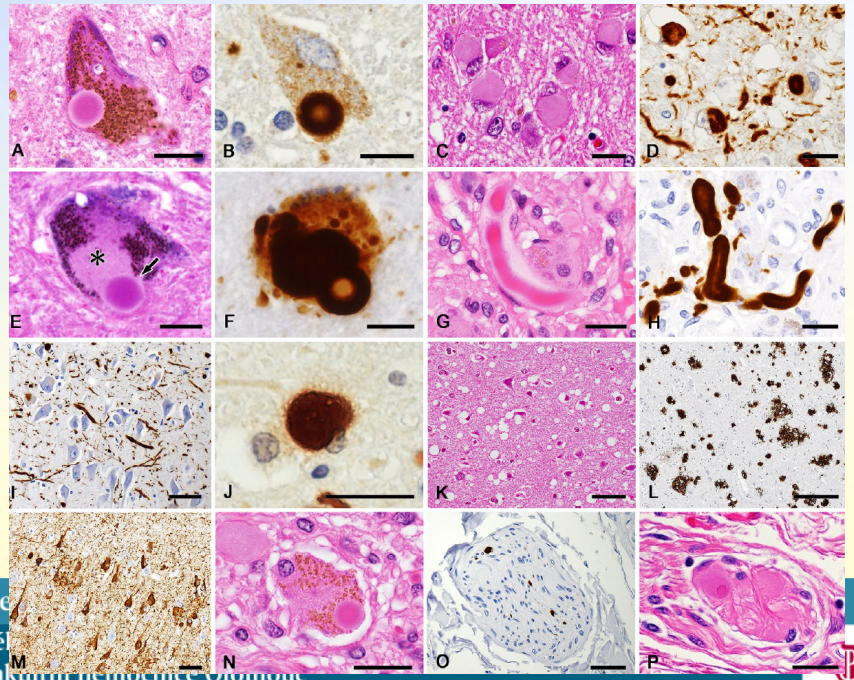
4. Ostatní proteinopatie (FUS, BIBD, NIFID etc.)

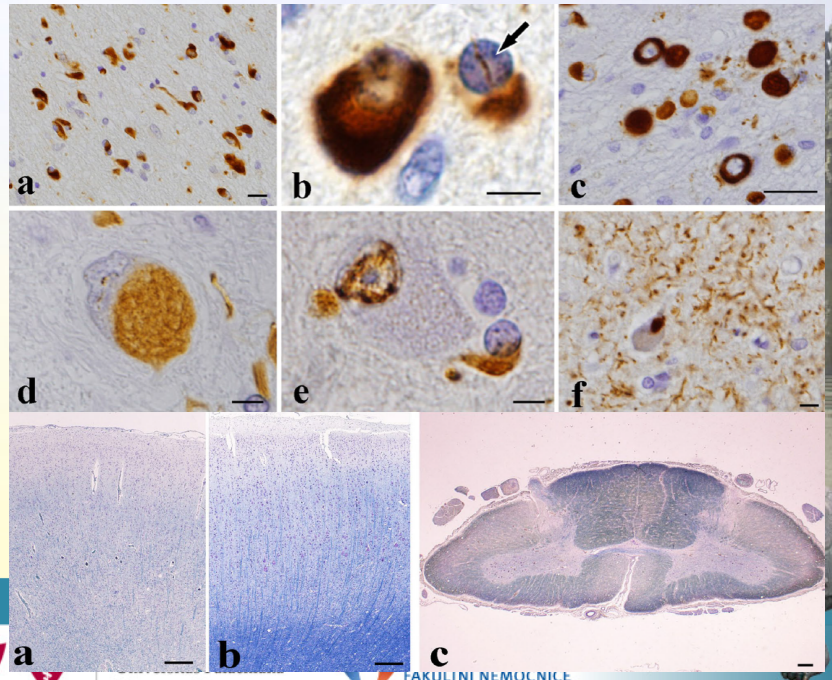


α-synukleinopatie

Skupina neurodegenerativních onemocnění, jejichž společným jmenovatelem je přítomnost patologicky konformovaného oligomerního α-synukleinu; tento bývá přítomen jak v tkáních nervové soustavy, tak v tkáních jiných (kůže, GIT atd.).

V nervové soustavě může být přítomen intraneuronálně i extraneuronálně; podle toho se α-synukleinopatie dělí na intraneuronální (LBD – PD, DLB) a extraneuronální (MSA). α-synuklein se nachází v Lewyho tělíscích (**LB**) u LBD, a ve formě oligodendrogliálních cytoplazmatických inkluzí (**GCI**) u MSA; zde je přítomen i volně v cytoplazmě neuronů.



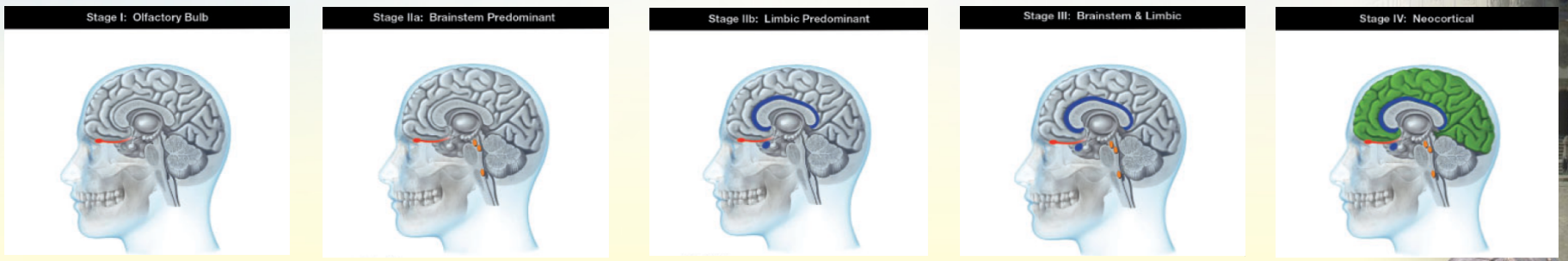


Nemoc s Lewyho tělísky – Lewy body disease (LBD)

Skupina neurodegenerativních onemocnění (kontinuum), které spojuje stejný „typ“ postižení nervové soustavy (α-synukleinopatie), liší se pouze distribucí tohoto postižení. Klinická nomenklatura fakticky přebrala nomenklaturu patologickou. LBD se manifestuje ve dvou základních fenotypech:

Parkinsonova nemoc (PD)
Demence s Lewyho tělísky (DLB)

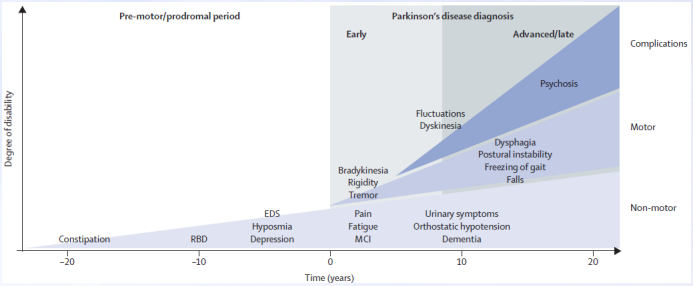
Oba fenotypy mají řadu přechodných forem, obecně lze říci, že u PD převažují symptomy motorické, a u DLB převažují symptomy kognitivní. V duchu Braakovy teorie o stagingu neurodegenerativního postižení se předpokládá, že obvykle se PD postupnou progresí transformuje do DLB.



Parkinsonova nemoc (PD)

Nejčastější fenotyp α-synukleinopatie, prevalence cca 1:10000. Vyskytuje se na všech kontinentech a u všech ras se stejnou pohlavní preferencí. Podle věku, ve kterém se poprvé motoricky manifestuje, jsou rozeznávány formy young-onset PD (YOPD) a early-onset PD (EOPD), s hranicemi 40/50 let. „Obvyklý“ věk začátku onemocnění je mezi 50 – 60 lety, jedná se ale o „začátek“ klinické manifestace, ať už premotorický, nebo motorický, kdy lze podezření na nemoc vyslovit.

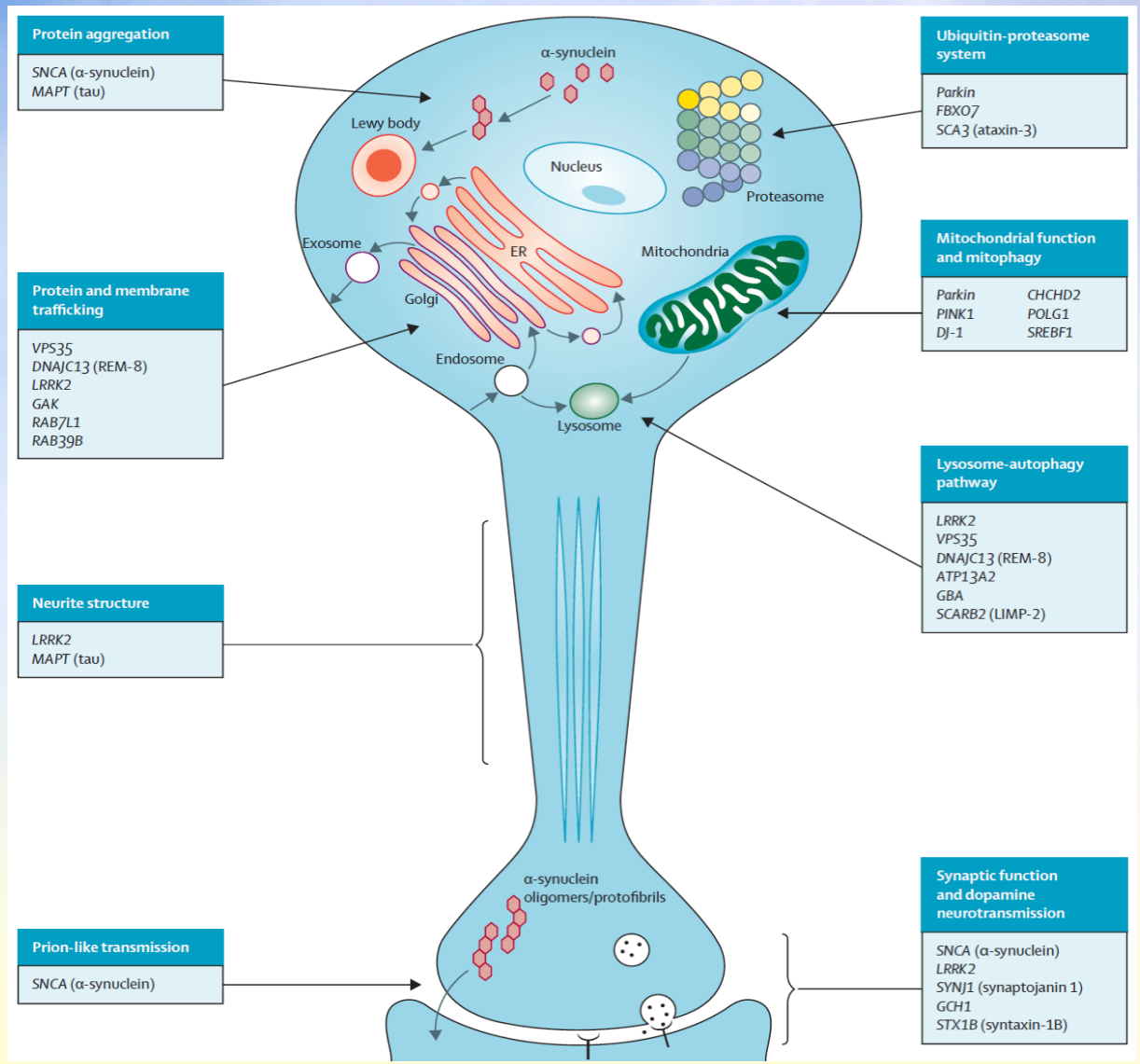
Samotný patologický proces, který je podstatou nemoci, začíná patrně již o řadu let (desítky) dříve.



Genetické pozadí PD zatím není zmapováno. Je známo 25 variant, označovaných jako kauzální nebo asociované, tzv. mendeliánského parkinsonismu (PARK1-PARK 25), kdy se onemocnění manifestuje familiárně, klinická manifestace je ovšem pouze u části těchto dědičných forem nemoci typická.

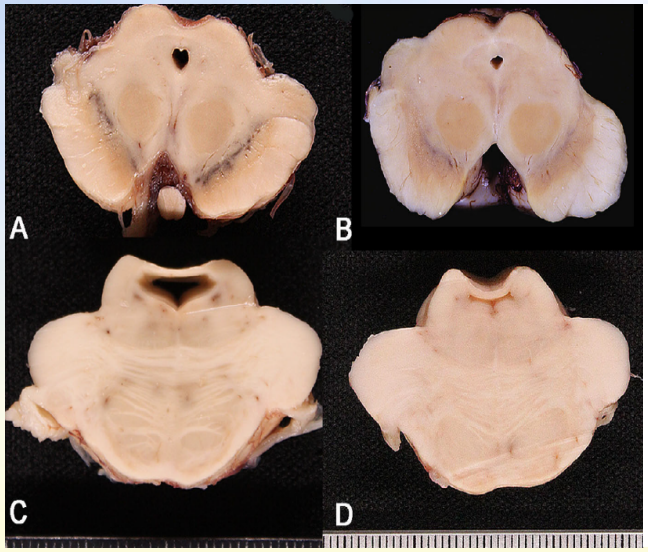
Naprostá většina případů se manifestuje jako tzv. **„sporadická“ nebo „ idiopatická“ PD**, kdy nelze v rodokmenu dohledat blízkého příbuzného se stejnou nemocí. I u těchto forem nemoci se ale předpokládá genetická komponenta, pravděpodobně varianta/y (dosud neobjevené) které kódují susceptibilitu k onemocnění anebo noxe, která jej může způsobit.

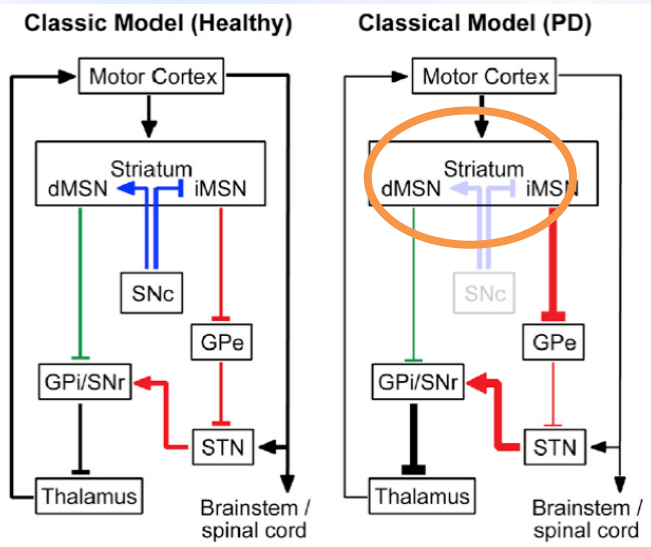
Parkinsonova nemoc (PD)

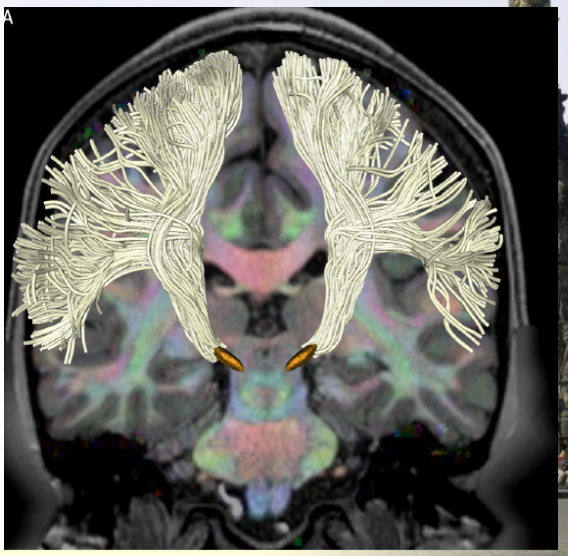


Parkinsonova nemoc (PD)

Patofyziologickou podstatou příznaků PD je postižení struktur v různých oblastech mozku, převážně však v mozkovém kmeni a olfaktoricko-limbických strukturách. Motorické příznaky jsou především efektem chybění **dopaminu**, klíčového neurotransmitteru, v oblasti striata; tento deficit vzniká v důsledku progredujícího zániku melaninových buněk v **pars compacta substantia nigra**. V těchto buňkách je dopamin syntetizován a axonálním transportem dopravován do striata. Zde umožňuje fungování všech tří motorických okruhů: **přímého (direct), nepřímého (indirect) a hyperpřímého (hyperdirect):**







Parkinsonova nemoc (PD)

Diagnóza PD stále staví na korelaci klinického nálezu s klinickými diagnostickými kritérii, která jsou však stará 40 let (UK-PDBB CC). Nicméně patognomickými příznaky jsou ty, které popsal v roce 1817 James Parkinson:

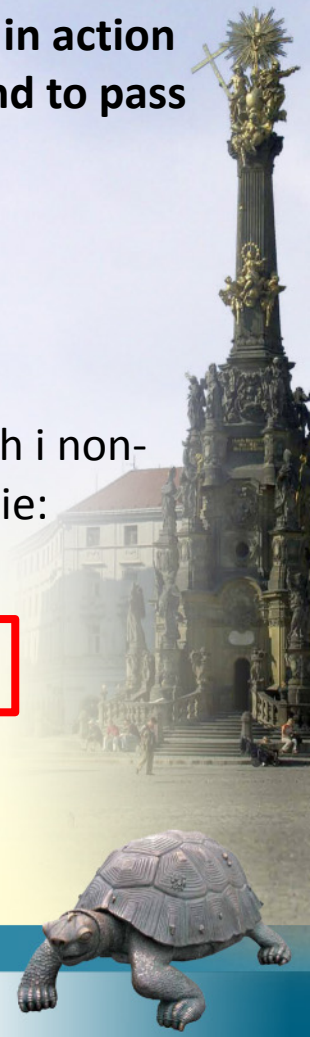
„Involuntary tremulous motion, with lessened muscular power, in parts not in action and even when supported; with a propensity to bend the trunk forwards, and to pass from a walking to arunning pace: the senses and intellects being uninjured“.

- **tremor**
- **hypokineze (zpomalení pohybu) či akineze (záraz pohybu)**
- **rigidita (svalová ztuhlost)**
- **posturální instabilita** *(UK PDBB Clinical Diagnostic Criteria, 1988)*

Tato základní symptomatická tetráda je doplněna řadou příznaků, motorických i non-motorických, které jsou většinou další manifestací systémové α-synukleinopatie:

- **porucha chůze (shuffling gait, festinace)**
- **porucha čichu (hyposmie, anosmie)**
- **seborrhoea (oleosita)**
- **porucha hlasu (dysfonie, afonie)**
- **porucha motility GIT (obstipace)**
- **porucha spánku (RSBD)**
- **sexuální dysfunkce**

kognitivní deteriorace!



Parkinsonova nemoc (PD)

PD je progresivní onemocnění, rychlost progrese je různá, většinou do „bedridden“ stadia choroba progreduje deset a více let; nejsou ale výjimkou případy, kdy je progrese velmi pomalá. Na druhé straně jsou známy případy „maligní“ PD, kdy je pacient připoután na lůžko během 3-5 let.

Léčba PD je zahajována v okamžiku, kdy pacient není schopen vlastními silami kompenzovat progredující motorické i non-motorické příznaky. Volba léčby bere v potaz nejen klinický stav, ale i věk pacienta. U mladších pacientů lze léčbu zahájit podáváním **dopaminových agonistů**, u pacientů starších 60 let je na místě zahájení substituční terapie pomocí **L-DOPA.**

Efekt zahájení léčby bývá velmi dobrý a pacienty euforizuje, jistě také díky faktu, že dopaminergní terapie výrazně zlepšuje sexuální dysfunkci (někdy navozuje hypersexualitu). Tato „honeymoon period“ terapie trvá 3 – 5 let, po této době se u téměř všech pacientů objeví tzv. motorické komplikace léčby: wearing-off dávky, ON-OFF fluktuace stavu, různé formy choreaticko-dystonických dyskinezí: peak-of-dose, end-of-dose, bifázické, off-dystonie. Komplikace léčby lze nějakou dobu zvládat manipulací s léčbou. U řady pacientů je toto opatření neúčinné, a je nutno zavést některý z druhů terapie pozdního stadia: **apomorfinové nebo L-DOPA subkutánní infuze, intraduodenální infuze L-DOPA, hlubokou mozkovou stimulaci (DBS).**

Parkinsonova nemoc (PD)

„Klasická“ UKPDBB klinická diagnostická kritéria (Gibb 1988, česká verze Menšíková 2015)

Table 1 *UK Parkinson's Disease Society Brain Bank clinical diagnostic criteria*

STEP 1. Diagnosis of PARKINSONIAN SYNDROME.
BRADYKINESIA (slowness of initiation of voluntary movement with progressive reduction in speed and amplitude of repetitive actions).
And at least one of the following:
a. muscular rigidity
b. 4–6 Hz rest tremor
c. postural instability not caused by primary visual, vestibular, cerebellar or proprioceptive dysfunction.

STEP 2. Exclusion criteria for Parkinson's disease.
history of repeated strokes with stepwise progression of Parkinsonian features
history of repeated head injury
history of definite encephalitis
oculogyric crises
neuroleptic treatment at onset of symptoms
more than one affected relative
sustained remission
strictly unilateral features after three years
supranuclear gaze palsy
cerebellar signs
early severe autonomic involvement
early severe dementia with disturbances of memory, language and praxis
Babinski sign
presence of a cerebral tumour or communicating hydrocephalus on CT scan.
negative response to large doses of levodopa (if malabsorption excluded)
MPTP exposure

STEP 3. Supportive prospective positive criteria for PARKINSON'S DISEASE. Three or more required for diagnosis of definite Parkinson's disease.
unilateral onset
rest tremor present
progressive disorder
persistent asymmetry affecting the side of onset most
excellent response (70–100%) to levodopa
severe levodopa-induced chorea
levodopa response for 5 years or more
clinical course of 10 years or more

ulations (pathoklisis)[15] and the apparent absence of transynaptic or retrograde degeneration is one of the main characteristics of the disease process. Cell loss is documented for most locations in which Lewy bodies occur and consequently the Lewy body is considered a marker of neuronal degeneration.

Structure and composition of the Lewy body

In pigmented cells of the substantia nigra and locus coeruleus the Lewy body is usually eosinophilic, intracytoplasmic, round and 5–25 μm in diameter. Most consist of a central body surrounded by a pale-staining halo. Classical, but less common forms also have a darker centre (core) and/or darker rings (laminae) (fig 1a). Lewy bodies also exist within nerve cell processes and free in the neuropil when released from a dying cell. Inclusions in nerve cell processes are common in the dorsal vagal nucleus and sympathetic ganglia, where they are frequently elongated or complex in shape. Ultrastructurally the body is formed from aggregated filament, 7–15 nm in diameter, arranged in a radially orientated or haphazard formation.[16] The deep eosinophilia of the core and halo is due to greater packing density and apparent structural degradation of filaments. Polyclonal antibodies reacting with neurofilament proteins produce homogeneous or peripheral ring-like staining of Lewy bodies in the substantia nigra and locus coeruleus.[17] Similar results are obtained with monoclonal antibodies to neurofilament polypeptides[18–21] demonstrating that at least some amino acid sequences are common to neurofilaments and Lewy bodies. The pattern of immunostaining appears to be determined by the structural arrangement of the Lewy body, the better preserved filaments showing preferential staining. This explains why cortical and some brainstem Lewy bodies stain centrally,[22] while most brainstem Lewy bodies showing a central density (core) stain peripherally (fig 1, b & c). The outer part of the halo contains few filaments, mixed with other organelles, and does not stain. The potential contribution of other cytoskeletal elements to the Lewy body is under investigation.

There are other morphological changes in Parkinson's disease that mirror the distribution of Lewy bodies. One of these is the granular pale body which, in contrast to the Lewy body, is round or irregularly shaped, finely granular in texture and up to 30 μm in diameter. It fails to react with conventional histological stains including silver (fig 1d). It should be distinguished from the Lewy body, because its appearance is less specific and is mimicked by neuronal changes in a variety of disorders including

Table 2 *Classification of Lewy body diseases*

Sporadic	
specific, generalised distribution of Lewy bodies	
idiopathic* (primary) Lewy body disease asymptomatic (presymptomatic) Lewy body-Parkinson's disease cortical Lewy body dementia Lewy body-autonomic failure	
subacute sclerosing panencephalitis	
Sporadic or familial	*mode of inheritance*
specific, generalised distribution of Lewy bodies	
juvenile Parkinsonian syndrome[6]	autosomal dominant
olivopontocerebellar atrophy[7]	autosomal dominant
Joseph disease[8]	autosomal dominant
Hallervorden-Spatz disease[9]	autosomal recessive or "sporadic"
ataxia-telangiectasia[10]	autosomal recessive
Lewy bodies only in motor neurons	
motor neuron disease[11]	autosomal dominant or "sporadic"

*the term "idiopathic" is used here to denote that the disease is not associated with familial inheritance or other pathological lesions.

Centrum LF UP Hnevotínska 3. Protected by copyright.

Tabulka 1. UK-PDBB klinická diagnostická kritéria Parkinsonovy nemoci

(Gibb a Lees 1988)

Krok 1 Diagnóza parkinsonského syndromu

- **Bradykineze** (zpomalení iniciace volního pohybu s progresivní redukcí rychlosti a amplitudy repetitivních pohybů)
- **A nejméně jeden z dalších příznaků:**
  - Svalová rigidita
  - Klidový třes 4 – 6 Hz
  - Posturální instabilita (která není působena primárně vizuální, vestibulární, cerebellární nebo proprioceptivní dysfunkcí)

Krok 2 Vylučující kritéria pro Parkinsonovu nemoc

- Anamnéza opakovaných iktů s postupnou progresí parkinsonské symptomatiky
- Anamnéza opakovaných úrazů hlavy
- Anamnéza proběhlé (a potvrzené) encefalitidy
- Okulogyrní krize
- Léčba neuroleptiky předcházející rozvoj parkinsonské symptomatiky
- Více než jeden příbuzný postižený parkinsonismem
- Pozvolná remise parkinsonské symptomatiky
- jednostranné postižení po 3 letech průběhu
- supranukleární pohledová obrna
- mozečkové příznaky
- časná závažná autonomní porucha
- časná závažná demence s poruchami paměti, řeči a praxie
- Babinského příznak
- přítomnost mozkového nádoru nebo hydrocefalu na CT
- negativní odpověď na vysoké dávky L-DOPA (po vyloučení malaabsorbce)
- předchozí expozice MPTP

Krok 3 Podpůrná prospektivní pozitivní kritéria Parkinsonovy nemoci
(přítomnost 3 a více příznaků je nezbytná pro diagnózu jisté Parkinsonovy nemoci)

- Jednostranný začátek
- Přítomnost klidového třesu
- Progresivní charakter onemocnění
- Trvalá asymetrie postižení s predilekcí na straně začátku
- Výborná odpověď (70 – 100%) na léčbu L-DOPA
- Těžká chorea indukovaná podáváním L-DOPA
- Odpověď na léčbu L-DOPA i po 5 letech léčby
- Trvání nemoci delší jak 10 let

Parkinsonova nemoc (PD)

„Nová“ klinická diagnostická kritéria (Postuma et al. 2015, česká verze v přípravě)

TABLE 1. MDS Clinical Diagnostic Criteria for PD—Executive Summary/Completion Form

The first essential criterion is parkinsonism, which is defined as bradykinesia, in combination with at least 1 of rest tremor or rigidity. Examination of all cardinal manifestations should be carried out as described in the MDS–Unified Parkinson Disease Rating Scale.[30] Once parkinsonism has been diagnosed:

Diagnosis of Clinically Established PD requires:
1. Absence of absolute exclusion criteria
2. At least two supportive criteria, and
3. No red flags

Diagnosis of Clinically Probable PD requires:
1. Absence of absolute exclusion criteria
2. Presence of red flags counterbalanced by supportive criteria
   If 1 red flag is present, there must also be at least 1 supportive criterion
   If 2 red flags, at least 2 supportive criteria are needed
   No more than 2 red flags are allowed for this category

Supportive criteria
(Check box if criteria met)

☐ 1. Clear and dramatic beneficial response to dopaminergic therapy. During initial treatment, patient returned to normal or near-normal level of function. In the absence of clear documentation of initial response a dramatic response can be classified as:
   a) Marked improvement with dose increases or marked worsening with dose decreases. Mild changes do not qualify. Document this either objectively (>30% in UPDRS III with change in treatment), or subjectively (clearly-documented history of marked changes from a reliable patient or caregiver).
   b) Unequivocal and marked on/off fluctuations, which must have at some point included predictable end-of-dose wearing off.
☐ 2. Presence of levodopa-induced dyskinesia
☐ 3. Rest tremor of a limb, documented on clinical examination (in past, or on current examination)
☐ 4. The presence of either olfactory loss or cardiac sympathetic denervation on MIBG scintigraphy

Absolute exclusion criteria: The presence of any of these features rules out PD:
☐ 1. Unequivocal cerebellar abnormalities, such as cerebellar gait, limb ataxia, or cerebellar oculomotor abnormalities (eg, sustained gaze evoked nystagmus, macro square wave jerks, hypermetric saccades)
☐ 2. Downward vertical supranuclear gaze palsy, or selective slowing of downward vertical saccades
☐ 3. Diagnosis of probable behavioral variant frontotemporal dementia or primary progressive aphasia, defined according to consensus criteria[31] within the first 5 y of disease
☐ 4. Parkinsonian features restricted to the lower limbs for more than 3 y
☐ 5. Treatment with a dopamine receptor blocker or a dopamine-depleting agent in a dose and time-course consistent with drug-induced parkinsonism
☐ 6. Absence of observable response to high-dose levodopa despite at least moderate severity of disease
☐ 7. Unequivocal cortical sensory loss (ie, graphesthesia, stereognosis with intact primary sensory modalities), clear limb ideomotor apraxia, or progressive aphasia
☐ 8. Normal functional neuroimaging of the presynaptic dopaminergic system
☐ 9. Documentation of an alternative condition known to produce parkinsonism and plausibly connected to the patient's symptoms, or, the expert evaluating physician, based on the full diagnostic assessment feels that an alternative syndrome is *more likely* than PD

Red flags
☐ 1. Rapid progression of gait impairment requiring regular use of wheelchair within 5 y of onset
☐ 2. A complete absence of progression of motor symptoms or signs over 5 or more y unless stability is related to treatment
☐ 3. Early bulbar dysfunction: severe dysphonia or dysarthria (speech unintelligible most of the time) or severe dysphagia (requiring soft food, NG tube, or gastrostomy feeding) within first 5 y
☐ 4. Inspiratory respiratory dysfunction: either diurnal or nocturnal inspiratory stridor or frequent inspiratory sighs
☐ 5. Severe autonomic failure in the first 5 y of disease. This can include:
   a) Orthostatic hypotension[32]—orthostatic decrease of blood pressure within 3 min of standing by at least 30 mm Hg systolic or 15 mm Hg diastolic, in the absence of dehydration, medication, or other diseases that could plausibly explain autonomic dysfunction, or
   b) Severe urinary retention or urinary incontinence in the first 5 y of disease (excluding long-standing or small amount stress incontinence in women), that is not simply functional incontinence. In men, urinary retention must not be attributable to prostate disease, and must be associated with erectile dysfunction
☐ 6. Recurrent (>1/y) falls because of impaired balance within 3 y of onset
☐ 7. Disproportionate anterocollis (dystonic) or contractures of hand or feet within the first 10 y
☐ 8. Absence of any of the common nonmotor features of disease despite 5 y disease duration. These include sleep dysfunction (sleep-maintenance insomnia, excessive daytime somnolence, symptoms of REM sleep behavior disorder), autonomic dysfunction (constipation, daytime urinary urgency, symptomatic orthostasis), hyposmia, or psychiatric dysfunction (depression, anxiety, or hallucinations)
☐ 9. Otherwise-unexplained pyramidal tract signs, defined as pyramidal weakness or clear pathologic hyperreflexia (excluding mild reflex asymmetry and isolated extensor plantar response)
☐ 10. Bilateral symmetric parkinsonism. The patient or caregiver reports bilateral symptom onset with no side predominance, and no side predominance is observed on objective examination

Criteria Application:

1. Does the patient have parkinsonism, as defined by the MDS criteria? If no, *neither* probable PD nor clinically established PD can be diagnosed. *If yes:*	Yes ☐	No ☐
2. Are any absolute exclusion criteria present? If "yes," *neither* probable PD nor clinically established PD can be diagnosed. *If no:*	Yes ☐	No ☐
3. Number of red flags present ____		
4. Number of supportive criteria present ____		
5. Are there at least 2 supportive criteria *and* no red flags? If yes, patient meets criteira for clinically established PD. *If no:*	Yes ☐	No ☐
6. Are there more than 2 red flags? If "yes," probable PD *cannot* be diagnosed. *If no:*	Yes ☐	No ☐
7. Is the number of red flags equal to, or less than, the number of supportive criteria? If yes, patient meets criteria for probable PD	Yes ☐	No ☐

Demence s Lewyho tělísky (Lewy body dementia, LBD)

LBD je koncept, který byl představen v roce 1996, jedná se o nemoc, která se manifestuje motorickými příznaky parkinsonismu spolu s progresivní kognitivní deteriorací, která dominuje klinickému obrazu.

Patologicky se jedná o intranukleární α-synukleinopatii se stejnými molekulárně patologickými charakteristikami jako má PD (charakter oligomerů a Lewyho tělísek), které jsou ale přítomny difuzně v celém mozku. Navíc je v mozcích pacientů s DLB nacházen **β-amyloid** ve formě senilních plak a výraznější **tauopatie**.

LBD se manifestuje s přibližně stejně na všech kontinentech. Incidence je odhadována na 1/100 000, prevalence je odhadována na 1%. V populaci probandů postižených demencí tvoří pacienti trpící DLB přibližně 10%, jedná-li se o degenerativní demenci, tvoří pacienti s DLB zhruba 1/5 této kohorty; jedná se tedy o 2. nejčastější degenerativní demenci.

Familiární formy DLB nebyly dosud popsány. V genetickém pozadí DLB jistě hrají jistou roli geny GBA a SNCA, které byly s diagnózou sporadické DLB asociovány. DLB sdílí mnohé známé genetické determinanty s PD i AD, nejvyšší prevalenci rizika manifestace sporadické DLB představují mutace v GBA genu.



Demence s Lewyho tělísky (Lewy body dementia, LBD)

Typická manifestace DLB začíná kognitivní poruchou s deficitem pozornosti, exekutivní dysfunkcí a poruchou vizuospaciální orientace, porucha paměti bývá méně nápadná, zvýrazňuje se s progresí nemoci; iniciálním stadiem může být i MCI. Toto stadium může trvat až rok (nebo i dva), teprve později se manifestuje motorická symptomatika parkinsonským syndromem s absencí třesu.

Patognomické pro DLB jsou fluktuace kognitivní poruchy a vizuální halucinace, často velmi dobře formované (lidé , zvířata, předměty) a přítomnost RBD (REM-sleep behavior disorder). Pacienti s DLB mívají často ortostatickou hypotenzi, trpí nečekanými pády, mívají hyposmii, trpí depresí a anxietou, mívají zácpu a močovou inkontinenci, výrazně jsou senzitivní na podání neuroleptik. **Progrese LBD do „bedridden" stadia trvá většinou 5-7 let, délka průběhu je však značně variabilní.** Iniciální diagnóza bývá obtížná, většinou je syndromologicky diagnostikován kognitivní deficit nebo kognitivní dysfunkce, ev. MCI, teprve manifestace motorické symptomatiky umožní aplikaci validovaných klinických diagnostických kritérií, poslední verze je z r. 2017.

Terapeutické možnosti jsou omezené, podávání L-DOPA může stav dočasně zlepšit, kognitivní symptomy někdy dobře reagují na léčbu kognitivy.



Demence s Lewyho tělísky (Lewy body dementia, LBD)

Klinická diagnostická kritéria (McKeith et al. 2017; česká verze Menšíková 2019)

Table 1 Revised[1,2] criteria for the clinical diagnosis of probable and possible dementia with Lewy bodies (DLB)

Essential for a diagnosis of DLB is dementia, defined as a progressive cognitive decline of sufficient magnitude to interfere with normal social or occupational functions, or with usual daily activities. Prominent or persistent memory impairment may not necessarily occur in the early stages but is usually evident with progression. Deficits on tests of attention, executive function, and visuoperceptual ability may be especially prominent and occur early.

Core clinical features (*The first 3 typically occur early and may persist throughout the course.*)

Fluctuating cognition with pronounced variations in attention and alertness.
Recurrent visual hallucinations that are typically well formed and detailed.
REM sleep behavior disorder, *which may precede cognitive decline.*
One or more spontaneous cardinal features of parkinsonism: these are bradykinesia (defined as slowness of movement and decrement in amplitude or speed), rest tremor, or rigidity.

Supportive clinical features

Severe sensitivity to antipsychotic agents; postural instability; repeated falls; syncope or other transient episodes of unresponsiveness; severe autonomic dysfunction, e.g., constipation, orthostatic hypotension, urinary incontinence; hypersomnia; hyposmia; hallucinations in other modalities; systematized delusions; apathy, anxiety, and depression.

Indicative biomarkers

Reduced dopamine transporter uptake in basal ganglia demonstrated by SPECT or PET.
Abnormal (low uptake) ^{123}iodine-MIBG myocardial scintigraphy.
Polysomnographic confirmation of REM sleep without atonia.

Supportive biomarkers

Relative preservation of medial temporal lobe structures on CT/MRI scan.
Generalized low uptake on SPECT/PET perfusion/metabolism scan with reduced occipital activity ± the cingulate island sign on FDG-PET imaging.
Prominent posterior slow-wave activity on EEG with periodic fluctuations in the pre-alpha/theta range.

Probable DLB can be diagnosed if:

a. Two or more core clinical features of DLB are present, with or without the presence of indicative biomarkers, or

b. Only one core clinical feature is present, but with one or more indicative biomarkers.

Probable DLB should not be diagnosed on the basis of biomarkers alone.

Possible DLB can be diagnosed if:

a. Only one core clinical feature of DLB is present, with no indicative biomarker evidence, or

b. One or more indicative biomarkers is present but there are no core clinical features.

DLB is less likely:

a. In the presence of any other physical illness or brain disorder including cerebrovascular disease, sufficient to account in part or in total for the clinical picture, although these do not exclude a DLB diagnosis and may serve to indicate mixed or multiple pathologies contributing to the clinical presentation, or

b. If parkinsonian features are the only core clinical feature and appear for the first time at a stage of severe dementia.

DLB should be diagnosed when dementia occurs before or concurrently with parkinsonism. The term Parkinson disease dementia (PDD) should be used to describe dementia that occurs in the context of well-established Parkinson disease. In a practice setting the term that is most appropriate to the clinical situation should be used and generic terms such as Lewy body disease are often helpful. In research studies in which distinction needs to be made between DLB and PDD, the existing 1-year rule between the onset of dementia and parkinsonism continues to be recommended.

Ústřední klinické příznaky (nezbytné pro diagnózu možné nebo pravděpodobné DLB)

- demence definovaná jako progresivní kognitivní úbytek dostatečné závažnosti aby interferoval s normálním sociálním či pracovním fungováním
- významná nebo trvalá porucha paměti nemusí být v časném stadiu přítomna, ale stává se evidentní v průběhu onemocnění
- deficity pozornosti, exekutivní dysfunkce a poruchy zrakově-prostorové orientace jsou často patrné již v časné fázi onemocnění

Základní klinické příznaky (první 3 se obvykle objevují časně a přetrvávají po celou dobu průběhu onemocnění)

- fluktuující kognitivní dysfunkce s výrazným kolísáním pozornosti a bdělosti
- rekurentní zrakové halucinace, které jsou typicky dobře formované a detailní
- porucha chování v REM spánku, *která může předcházet kognitivní deficit*
- jeden nebo více spontánně se objevujících základních parkinsonských příznaků (bradykineza, klidový třes nebo rigidita)

Podporující klinické příznaky

- závažná citlivost na antipsychotika
- posturální nestabilita, opakované pády
- synkopy nebo jiné přechodné epizody zhoršeného vědomí
- těžká autonomní dysfunkce (zácpa, ortostatická hypotenze, močová inkontinence)
- hypersomnie
- hyposmie
- halucinace jiných modalit, systematizované deziluze;
- apatie, úzkost a deprese.

Indikativní biomarkery

- snížené vychytávání dopaminu v bazálních gangliích při SPECT nebo PET vyšetření
- abnormální ^{123}iodine-MIBG scintigrafie myokardu
- polysomnografické potvrzení poruch chování v REM spánku

Podporující biomarkery

- relativní zachovalost meziotemporálních struktur v obraze CT/MR
- obecně hypoperfuze/hypometabolismus při SPECT / PET vyšetření s maximem occipitálně ± přítomnost „cingulate island sign" při FDG-PET zobrazení
- nápadné zpomalení EEG aktivity v zadních kvadrantech s periodickými fluktuacemi v pre-alfa/ theta rozmezí

Pravděpodobná DLB může být diagnostikována, pokud:

a) dva nebo více základních klinických příznaků DLB jsou přítomny společně s přítomností indikativních biomarkerů nebo bez nich ***nebo***
b) jenom jeden základní klinický příznak je přítomen, ale současně s jedním nebo více indikativními biomarkery.

Pravděpodobná DLB by neměla být diagnostikována pouze na základě biomarkerů.

Možná DLB může být diagnostikována, pokud:

a) pouze jeden základní klinický příznak DLB je přítomen, ale bez přítomnosti indikativních biomarkerů ***nebo***
b) je přítomen jeden nebo více indikativních biomarkerů, ale nejsou přítomny žádné klinické příznaky.

DLB je méně pravděpodobné:

a) při přítomnosti jakéhokoliv jiného fyzického onemocnění nebo poruchy mozku, včetně cerebrovaskulárního onemocnění, dostatečných k ovlivnění klinického obrazu, ačkoli tyto nevylučují diagnózu DLB a mohou sloužit k označení smíšené nebo vícečetné patologie přispívajících ke klinické prezentaci ***nebo***
b) pokud jsou parkinsonské příznaky jediným klinickým znakem a objevují se poprvé až ve stadiu těžké demence.

DLB by měla být diagnostikována, pokud se demence rozvine před nebo současně s parkinsonismem. Termín Parkinsonova choroba s demencí (PDD) by měl být použit k popisu demence, která se manifestuje v kontextu Parkinsonovy nemoci. V praxi by měly být používány termíny, které jsou nejvhodnější pro klinickou situaci, takto je často užitečný obecný termín jako je nemoc s Lewyho tělísky. Ve výzkumných studiích, u nichž je třeba rozlišovat mezi DLB a PDD, je nadále doporučováno stávající jednoleté pravidlo mezi nástupem demence a parkinsonismem.

Revidovaná kritéria pro klinickou diagnózu pravděpodobné a možní demence s Lewyho tělísky (DLB) (McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies. Neurology 2017; 89: 88-100)

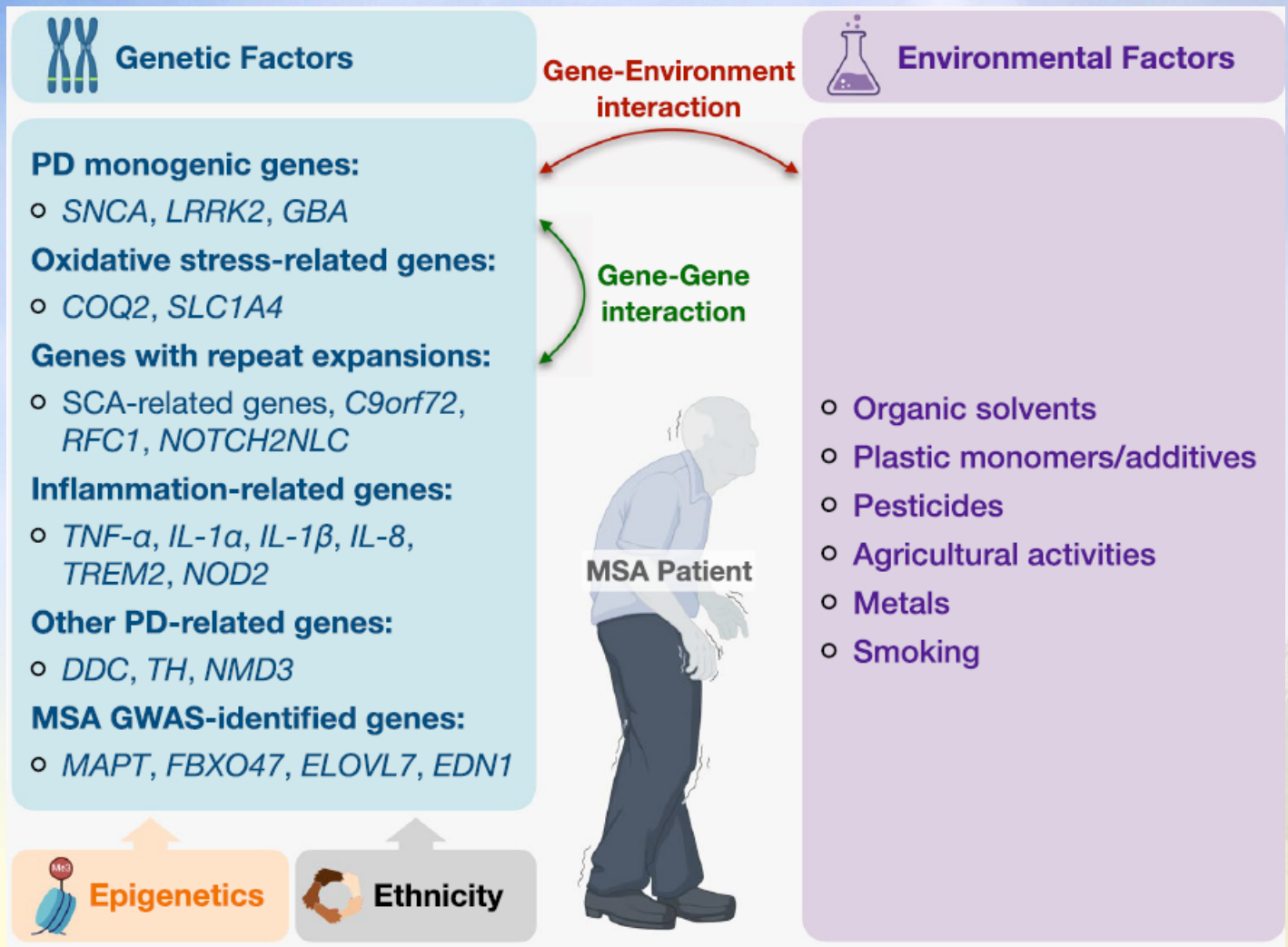
Multisystémová atrofie (multiple system atrophy), MSA

MSA je progresivní neurodegenerativní onemocnění se začátkem v dospělosti (40 – 70 let), u kterého je patologickým procesem postižena řada oblastí a systémů CNS: mozeček, pons, olivy, kmenová a míšní jádra, striatonigrální systém apod.

MSA je vzácné onemocnění s incidencí 1,6/100 000 v populaci starší 40 let a 3/100 000 v populaci starší 50 let. Odhadovaná prevalence kolísá mezi 1.9 a 3.3, na věk vázaná prevalence je odhadována na 4.4/100 000. Jedná se od hodnoty, které jsou desetinové ve srovnání s PD.

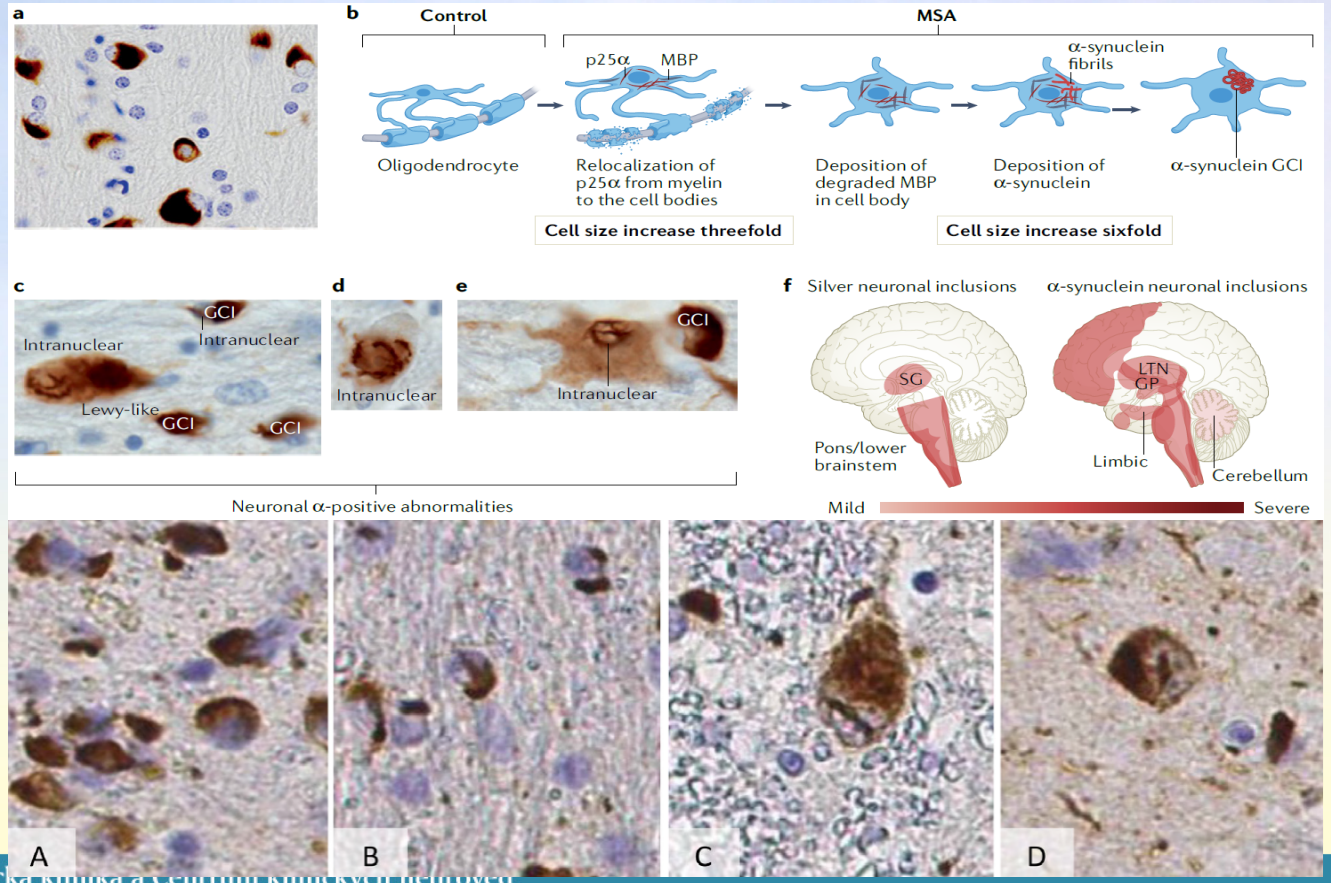
Genetické pozadí MSA je zatím málo zmapováno. Byly popsány familiární agregace patologicky konfirmované MSA. Screening variant asociovaných s α-synukleinopatií (SNCA) přinesl nekonzistentní výsledky. GWAS studie odhalily několik potenciálně relevantních variant včetně MAPT, patogenetické mutace genu COQ2 byly popsány jen v Asii. Hexanukleotidová expanze C9orf72 byla nalezena u pacientů s různými typy parkinsonismu včetně MSA, ale kauzální vztah k MSA zůstává nejasný.

Multisystémová atrofie (multiple system atrophy), MSA



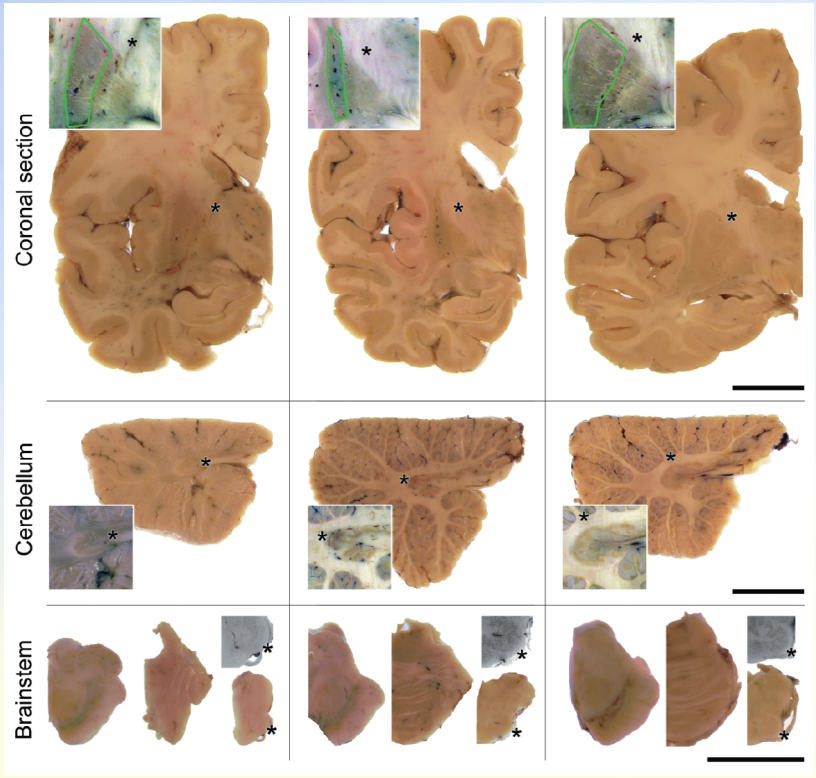
Multisystémová atrofie (multiple system atrophy), MSA

I přes označení extraneuronální α-synukleinopatie se oligomerní α-synuklein nachází i v neuronech, je tedy v CNS nacházen v oligodendroglii extranukleárně (jako **glial cytoplasmic inclusions, GCI**) i intranukleárně, stejně tak v neuronech je nacházen intranukleárně i extranukleárně. Na rozdíl od LBD se neformuje do Lewyho tělísek.



Multisystémová atrofie (multiple system atrophy), MSA

Patologické změny u MSA postihují řadu struktur CNS, především bazální ganglia a kmenová jádra: striatum, pallidum, pontinní jádra, olivy, locus coeruleus, jádra vagu, dále mozečkový kortexu, jádro vagu; také šedou hmotu míšní a Onufovo jádro v segmentech S2-S4.



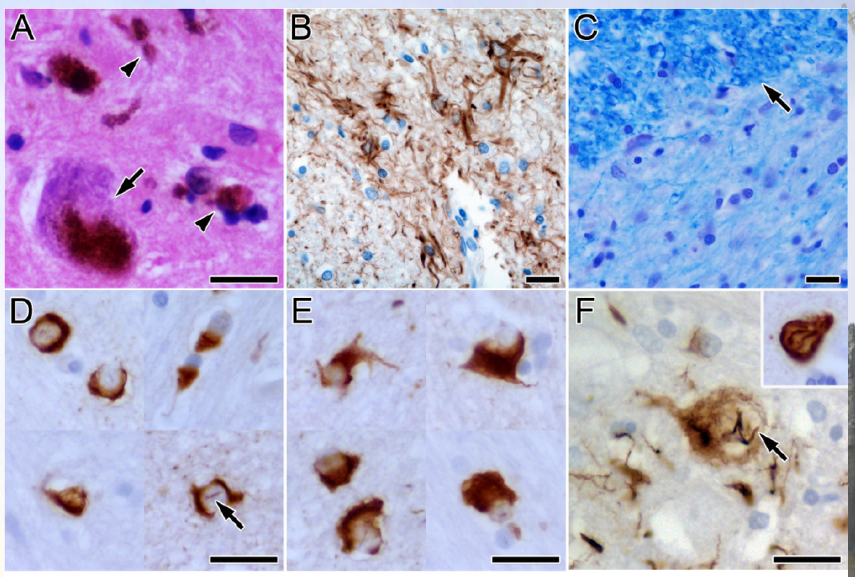


Figure 2. Distinctive microscopic findings in multiple system atrophy (MSA). Neuronal loss (A), gliosis (B) and myelin pallor (C) are common histological findings, with α-synuclein immunohistochemistry identifying oligodendroglial (D–E) and neuronal inclusions (F). Significant neuronal loss in the substantia nigra pars compacta is a common feature, with H&E staining showing a neuromelanin containing neurone (arrow) and extraneuronal melanin pigment (arrowheads) indicative of neuronal loss (A). Such changes are commonly associated with dense gliosis as demonstrated by GFAP immunohistochemistry showing hypertrophic astrocytes in the transverse fibres of the pontine base (B). Luxol fast blue staining identifies significant myelin pallor in the same region, whereas fibres of the corticospinal tract (arrow) are relatively preserved (C). As shown in the putamen, immunohistochemistry using antibodies specific to α-synuclein shows glial cytoplasmic inclusions (GCIs), the hallmark lesion of MSA, in oligodendrocytes with various sizes and morphologies (D–E); a subset also have intranuclear inclusions (arrow). Neuronal inclusions as shown in the pontine base are commonly in the form of cytoplasmic or intranuclear inclusions (arrow), but also in cell processes (F); neuronal inclusions can also be of variable size and morphology depending on the region as demonstrated by a smaller neuronal inclusion in the putamen (inset). Scale bars = 20 µm. GFAP, glial fibrillary acidic protein.

Multisystémová atrofie (multiple system atrophy), MSA

Klinicky se MSA manifestuje velmi heterogenně, obecně lze říci, že příznaky postižení více systémů CNS. Někteří autoři popisují srozumitelně klinickou manifestaci MSA jako „ortostatickou hypotenzi plus“. Literárně se MSA může manifestovat dvěma fenotypy:

MSA-P (Parkinson)
s dominancí parkinsonské symptomatiky v klinickém obraze, tento fenotyp byl dříve nazýván striatonigrální degenerace (**SND**, patologové tento termín užívají stále), spolu s těmito příznaky jsou přítomny pyramidové jevy, mozečková symptomatika, urogenitální dysfunkce a ortostáza. MSA-P je dominantním fenotypem v Evropě a obou amerických kontinentech.

MSA-C (Cerebellum)
s dominancí mozečkové symptomatiky včetně mozečkové třesu v klinickém obraze, tento fenotyp byl dříve nazýván olivo-ponto-cerebellární atrofie (**OPCA**, patologové tento termín užívají stále), spolu s těmito příznaky jsou přítomny pyramidové jevy, parkinsonské příznaky (kromě třesu), urogenitální dysfunkce a ortostáza. MSA-C je dominantním fenotypem v Asii, zejména v Japonsku.

Multisystémová atrofie (multiple system atrophy), MSA

Kromě „hlavních“ příznaků, popisovaných u obou fenotypů, se MSA manifestuje řadou dalších symptomů, které jsou „typické a v některých případech pro MSA patognomické:

porucha vertikálního konjugovaného pohledů „dolů“ (downward oculomotor palsy)
faciální dyskineze označovaná jako „risus sardonicus“
anterocollis
akrální dystonie na horních končetinách
kamptokormie nebo Pisa syndrom
dysfagie a dyssynergie polykacího aktu
dysarthrie, adduktorová spastická dystonie, stridor
dysfonie
úporná obstipace
porucha funkce sfincter ani externus, zjistitelná pomocí EMG
polyneuropatie DKK
porucha spánku charakteru RSBD

Generalizovaná dysautonomie je někdy označována za třetí fenotyp MSA, tzv. **pure autonomic failure** (**PAF**) dříve byla tato porucha označována termínem Shy-Dragerův syndrom.





Multisystémová atrofie (multiple system atrophy), MSA

Klinická diagnostická kritéria „tradiční“ (Gilman et al. 2008; česká verze Menšíková 2015)

Clinical domains, features and criteria used in the diagnosis of MSA. A feature (A) is a characteristic of the disease and a criterion (B) is a defining feature or composite of features required for diagnosis

I. Autonomic and urinary dysfunction
- A. Autonomic and urinary features
  1. Orthostatic hypotension (by 20 mmHg systolic or 10 mmHg diastolic)
  2. Urinary incontinence or incomplete bladder emptying
- B. Criterion for autonomic failure or urinary dysfunction in MSA
  Orthostatic fall in blood pressure (by 30 mmHg systolic or 15 mmHg diastolic) or urinary incontinence (persistent, involuntary partial or total bladder emptying, accompanied by erectile dysfunction in men) or both

II. Parkinsonism
- A. Parkinsonian features
  1. Bradykinesia (slowness of voluntary movement with progressive reduction in speed and amplitude during repetitive actions)
  2. Rigidity
  3. Postural instability (not caused by primary visual, vestibular, cerebellar, or proprioceptive dysfunction)
  4. Tremor (postural, resting or both)
- B. Criterion for parkinsonism in MSA
  Bradykinesia plus at least one of items 2 to 4

III. Cerebellar dysfunction
- A. Cerebellar features
  1. Gait ataxia (wide based stance with steps of irregular length and direction)
  2. Ataxic dysarthria
  3. Limb ataxia
  4. Sustained gaze-evoked nystagmus
- B. Criterion for cerebellar dysfunction in MSA
  Gait ataxia plus at least one of items 2 to 4

IV. Corticospinal tract dysfunction
- A. Corticospinal tract features
  1. Extensor plantar responses with hyperreflexia
- B. Corticospinal tract dysfunction in MSA: no corticospinal tract features are used in defining the diagnosis of MSA

Diagnostic categories of MSA. The features and criteria for each clinical domain are shown in Table 1

I. Possible MSA: one criterion plus two features from separate other domains. When the criterion is parkinsonism, a poor levodopa response qualifies as one feature (hence only one additional feature is required).
II. Probable MSA: criterion for autonomic failure/urinary dysfunction plus poorly levodopa responsive parkinsonism or cerebellar dysfunction.
III. Definite MSA: pathologically confirmed by the presence of a high density of glial cytoplasmic inclusions in association with a combination of degenerative changes in the nigrostriatal and

Exclusion criteria for the diagnosis of MSA

I. History
- Symptomatic onset under 30 years of age
- Family history of a similar disorder
- Systemic diseases or other identifiable causes for features listed in Table 1
- Hallucinations unrelated to medication

II. Physical examination
- DSM criteria for dementia
- Prominent slowing of vertical saccades or vertical supranuclear gaze palsy[a]
- Evidence of focal cortical dysfunction such as aphasia, alien limb syndrome, and parietal dysfunction

III. Laboratory investigation
- Metabolic, molecular genetic and imaging evidence of an alternative cause of features listed in Table 1

Klinická diagnostická kriteria multisystémové atrofie. (Gilman et al. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. Neurology 2008; 71: 670 – 676.)

1. Kriteria pro diagnózu „pravděpodobné“ MSA
Sporadické, progredující onemocnění se začátkem ≥ 30 let, začátek onemocnění je charakterizován
Autonomní selhání zahrnující močovou inkontinenci s erektilní dysfunkcí (u mužů) nebo ortostatické snížení krevního tlaku po 3 minutách stoje nejméně o 30mm Hg systolického a 15mm Hg diastolického
Parkinsonismus (bradykinesa s rigiditou, tremorem nebo posturální nestabilitou) ***NEBO***
Mozečkový syndrom (ataxie chůze s mozečkovou dysartrií nebo ataxií končetin či nystagmem)
2. Kriteria pro diagnózu „možné“ MSA
Sporadické, progredující onemocnění se začátkem ≥ 30 let, začátek onemocnění je charakterizován
Parkinsonismus (bradykinesa s rigiditou, tremorem nebo posturální nestabilitou)
NEBO
Mozečkový syndrom (ataxie chůze s mozečkovou dysartrií nebo ataxií končetin či nystagmem)
Minimálně jeden příznak svědčící pro autonomní dysfunkci (urgentní mikce, frekventní mikce, neúplné vyprázdnění močového měchýře, erektilní dysfunkce u mužů nebo ortostatická hypotenze, která nesplňuje hodnoty
3. Další příznaky „možné“ MSA
Možná MSA-P nebo MSA-C
Hyperreflexie s pozitivním Babinskim
Stridor
Možná MSA-P
Rychle progredující parkinsonismus
Špatná odpověď na L-DOPA
Posturální nestabilit a s rozvojem do 3 let od začátku onemocnění
Mozečkový syndrom
Dysfagie s rozvojem do 5 let od začátku onemocnění
Atrofie na MR – putamen, střední mozečkový pedunkulus, pons nebo mozeček
Hypometabolismus FDG-SPECT – putamen, mozkový kmen, mozeček
Možná MSA-C
Parkinsonismus (bradykinesa, rigidita)
Atrofie na MR – putamen, střední mozečkový pedunkulus, pons
Hypometabolismus FDG-SPECT v putamen
Presynaptická nigrostriatální dopaminergní denervace na SPECT nebo PET
4. Známky podporující „red flags“ a nepodporující diagnózu MSA
Podporující znaky
Orofaciální dystonie
Antecollis
Camptocormie
Kontraktury HDKK
Inspirační vzdechy
Těžká dysfonie
Těžká dysartrie
Nově vzniklé nebo zhoršené chrápání
Patologický smích nebo pláč
Studené ruce a nohy
Jerky, myoklonické posturální/akční třes

Nepodporující znaky
Klasický „pill-rolling“ třes
Klinicky signifikantní neuropatie
Halucinace nenavozené medikací
Začátek onemocnění ≥ 75 let
Rodinná anamnesa ataxie nebo parkinsonismu
Demence (podle DSM-IV)
Postižení bílé hmoty svědčící pro RS

Multisystémová atrofie (multiple system atrophy), MSA

Klinická diagnostická kritéria „ nová“ (Wenning et al. 2022; česká verze v přípravě)

TABLE 1 *Diagnostic criteria for clinically established and clinically probable multiple system atrophy*

Division into clinically established MSA-P or MSA-C according to predominant motor syndrome		
Essential features	A sporadic, progressive adult (>30 years) onset disease	
	Clinically established MSA	**Clinically probable MSA**
Core clinical features	1. Autonomic dysfunction defined as (at least one is required) ○ Unexplained voiding difficulties with post-void urinary residual volume ≥100 mL ○ Unexplained urinary urge incontinence ○ Neurogenic OH (≥20/10 mmHg blood pressure drop) within 3 minutes of standing or head-up tilt test and at least one of 1. Poorly L-dopa-responsive parkinsonism 2. Cerebellar syndrome (at least two of gait ataxia, limb ataxia, cerebellar dysarthria, or oculomotor features)	At least two of: 1. Autonomic dysfunction defined as (at least one is required): ○ Unexplained voiding difficulties with post-void urinary residual volume ○ Unexplained urinary urge incontinence ○ Neurogenic OH (≥20/10 mmHg blood pressure drop) within 10 minutes of standing or head-up tilt test 2. Parkinsonism 3. Cerebellar syndrome (at least one of gait ataxia, limb ataxia, cerebellar dysarthria, or oculomotor features)
Supportive clinical (motor or non-motor) features	At least two	At least one[a]
MRI marker	At least one	Not required
Exclusion criteria	Absence	Absence
Supportive clinical features		
Supportive motor features	Rapid progression within 3 years of motor onset Moderate to severe postural instability within 3 years of motor onset Craniocervical dystonia induced or exacerbated by L-dopa in the absence of limb dyskinesia Severe speech impairment within 3 years of motor onset Severe dysphagia within 3 years of motor onset Unexplained Babinski sign Jerky myoclonic postural or kinetic tremor Postural deformities	**Supportive non-motor features** Stridor Inspiratory sighs Cold discolored hands and feet Erectile dysfunction (below age of 60 years for clinically probable MSA) Pathologic laughter or crying
MRI markers of clinically established MSA		
Each affected brain region as evidenced by either atrophy or increased diffusivity counts as one MRI marker.		
For MSA-P	• Atrophy of: ○ Putamen (and signal decrease on iron-sensitive sequences) ○ Middle cerebellar peduncle ○ pons ○ Cerebellum • "Hot cross bun" sign	For MSA-C • Atrophy of: ○ Putamen (and signal decrease on iron-sensitive sequences) ○ Infratentorial structures (pons and middle cerebellar peduncle) • "Hot cross bun" sign

TABLE 1 *Continued*

• Increased diffusivity of: ○ Putamen ○ Middle cerebellar peduncle	• Increased diffusivity of: ○ Putamen
Exclusion criteria	
Substantial and persistent beneficial response to dopaminergic medications	
Unexplained anosmia on olfactory testing	
Fluctuating cognition with pronounced variation in attention and alertness and early decline in visuoperceptual abilities	
Recurrent visual hallucinations not induced by drugs within 3 years of disease onset	
Dementia according to DSM-V within 3 years of disease onset	
Downgaze supranuclear palsy or slowing of vertical saccades	
Brain MRI findings suggestive of an alternative diagnosis (eg, PSP, multiple sclerosis, vascular parkinsonism, symptomatic cerebellar disease, etc.)	
Documentation of an alternative condition (MSA look-alike, including genetic or symptomatic ataxia and parkinsonism) known to produce autonomic failure, ataxia, or parkinsonism and plausibly connected to the patient's symptoms	

[a]Excluding erectile dysfunction as an isolated feature.
Abbreviations: MSA, multiple system atrophy; MSA-P, MSA-parkinsonian type; MSA-C, MSA-cerebellar type; OH, orthostatic hypotension; MRI, magnetic resonance imaging; DSM-V, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition; PSP, progressive supranuclear palsy.

motor or non-motor features, at least one brain magnetic resonance imaging (MRI) marker suggestive of MSA (Fig. 1), and a lack of exclusion criteria (Table 1, explained in Table 3). The presence of at least one core feature of voiding difficulties with post-void residual volume (PVR) >100 mL, urinary urge incontinence or neurogenic orthostatic hypotension (nOH) within 3 minutes of standing, or head up tilt (HUT) associated with either levodopa-unresponsive parkinsonism or cerebellar syndrome, or both, secures high diagnostic specificity of this category. The diagnosis of clinically established MSA requires brain MRI markers that are specific, but, similarly to the core clinical features, often manifest later in the disease course. If clinical criteria for clinically established MSA are fulfilled but MRI marker is lacking, the patient should be diagnosed with clinically probable MSA. Biomarkers should not be used to support the diagnosis of clinically established MSA in brain MRI-negative cases; instead, their role remains subject to future research (see later).

Clinically Probable MSA

A diagnosis of clinically probable MSA requires at least two core features of autonomic failure (voiding difficulties with PVR of any volume, urinary urge incontinence and delayed nOH within 10 minutes of standing, or HUT), parkinsonism (irrespective of response to levodopa), and cerebellar impairment, in any combination, including parkinsonism combined with cerebellar signs without autonomic failure. Core clinical features of clinically probable MSA are more sensitive and usually manifest earlier compared to the core features of clinically established MSA. When associated with at least one supportive motor or non-motor clinical feature, excluding erectile dysfunction (ED) due to its low specificity, the balanced sensitivity and specificity of this category is secured. Brain MRI markers are not required for the diagnosis of clinically probable MSA. In brain MRI-positive MSA patients that manifest with clinical features of clinically probable MSA, the diagnosis of clinically probable MSA remains.

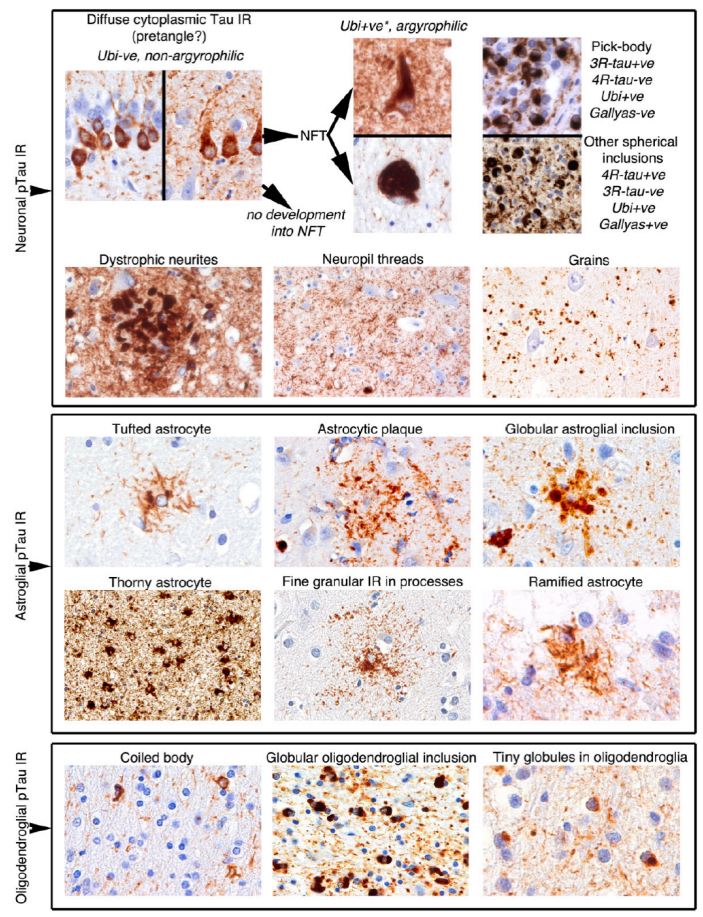
Core Clinical Features of Clinically Established and Clinically Probable MSA

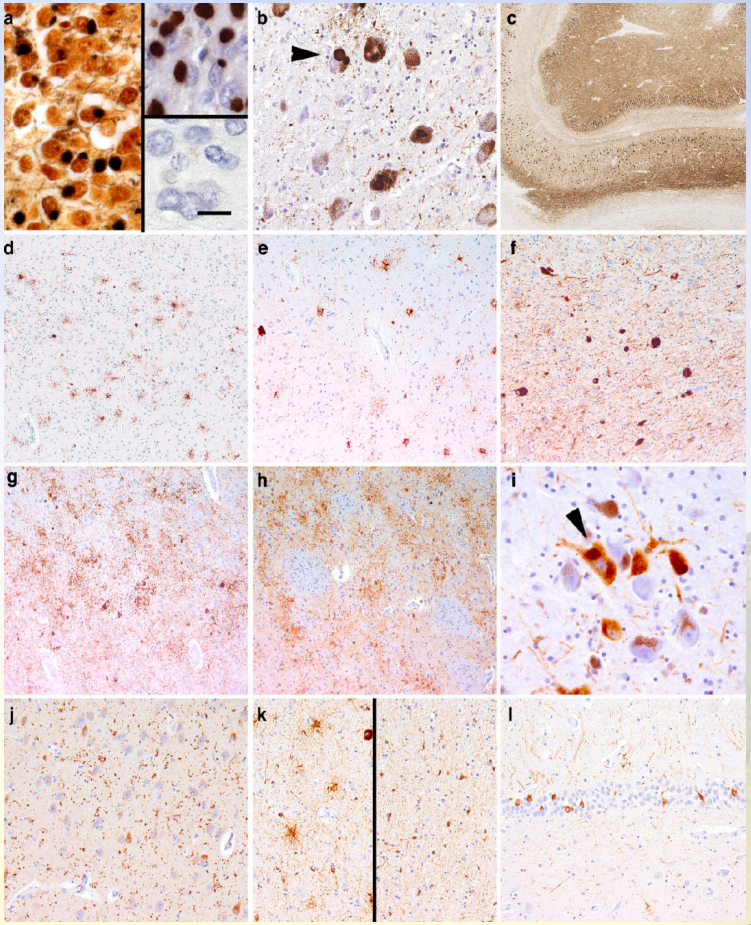
Urogenital Failure

Lower urinary tract (LUT) symptoms suggestive of urogenital failure are the sole initial manifestation of MSA in 18% of patients, with a mean onset of 2.8 years prior to the onset of motor symptoms.[15] In contrast, LUT dysfunction is highly uncommon in early stages of Parkinson's disease (PD) and sporadic adult onset ataxia (SAOA). The following assessments are recommended when screening for LUT dysfunction in patients with suspected MSA at the initial assessment: (1) history taking for the evaluation of urinary storage symptoms (urinary urgency, daytime frequency, nocturia, and urge incontinence; collectively called "overactive bladder symptoms") and voiding symptoms (hesitancy, intermittent urinary stream or poor flow,

Tauopatie

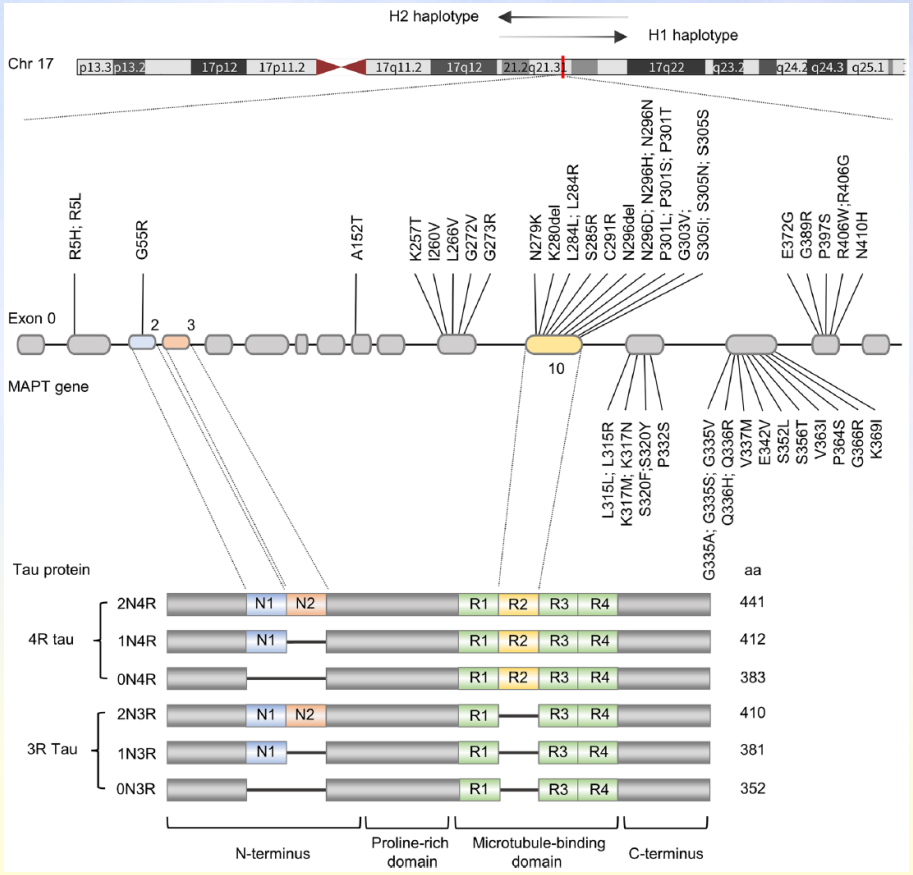
Skupina neurodegenerativních onemocnění, jejichž společným jmenovatelem je přítomnost patologicky konformovaných izoforem tau-proteinu, který je přítomen pouze v tkáních nervové soustavy.





Tauopatie

Jsou taxonomicky děleny do 3 skupin: 3R-tauopatie, 4R-tauopatie a 3+4R tauopatie, podle **typu izoforem** tau proteinu v „microtubule-binding“ doméně, jejichž tvorba je kódována mutacemi v *MAPT* genu (lokus 17q21.3).

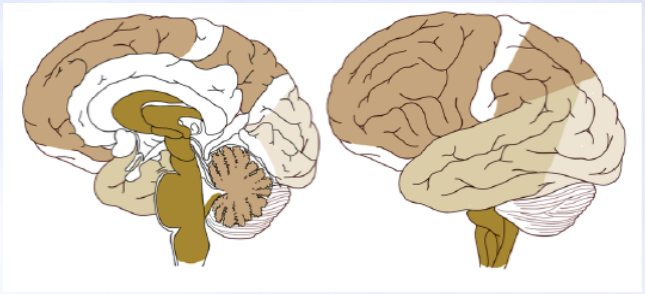


Tauopatie

3R-tauopatie
Pickova nemoc
(bvFTD, nfvPPA, svPPA, rtvFTD, CBS)



4R-tauopatie
Progresivní supranukleární paralýza
Kortikobazální degenerace
Globulární gliální tauopatie
Nemoc s argyrofilními zrny
Tau-astrogliopatie stárnoucích

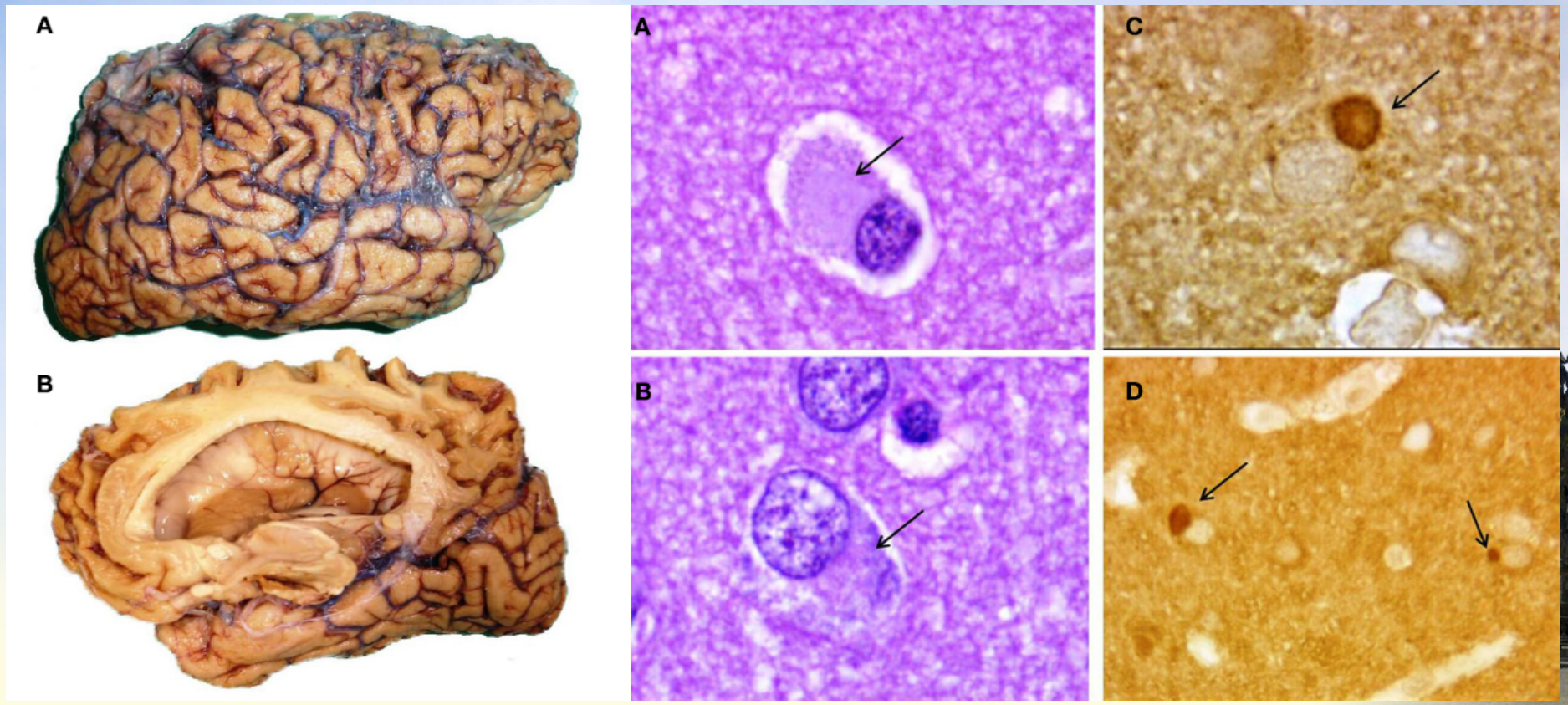


3R+4R-tauopatie
Chronická posttraumatická encefalopatie
Primární věkem navozená tauopatie
Alzheimerova nemoc



Tauopatie/3R tauopatie

Pickova nemoc je zastřešující termín pro 4 nemoci ze skupiny frontotemporálních demencí, pro které je společný patologický korelát, tzv. **Pickova patologie**:



Pickova tělíska; A,B: hematoxylin-eosin, C,D: imunoimpregnace tau protilátkou

Tauopatie/3R tauopatie

Současná taxonomie tau- FTD:

bvFTD



Hlavní klinické příznaky:
a.disinhibice
b.apatie
c.ztráta empatie
d.změna chování při jídle
e.stereotypní chování
f.exekutivní dysfunkce
Neuropsychologický profil:
a.významná exekutivní dysfunkce
b.deficit teorie mysli
c.redukce empatie
d.sociální impraxe
e.řeč, paměť, praxe uchovány
Neuropatologie:
atrofie předního cingula, insuly, striata, amygdaly, hypotalamu a talamu
Asociované varianty v genech:
MAPT, GRN, C9orf72

nfvPPA



Hlavní klinické příznaky:
a.nonfluentní váhavá řeč
b.redukovaná délka vět
c.četné fonemické chyby
d.časté gramatické chyby
e.agramatismus, apraxie řeči
Neuropsychologický profil:
a.nonfluentní mluva
b.gramatické chyby
c.rozvláčnost
d.porozumění ušetřeno
e.lehká exekutivní dysfunkce
f.pamět a v/s funkce ušetřeny
Neuropatologie:
dominantní atrofie dolní části F laloku, tau-pozitivní inkluze a TDP-43 patologie
Asociované varianty v genech:
nejsou známy

svPPA



Hlavní klinické příznaky:
a.řeč fluentní ale chudá
b.sémantické parafázie
c.rozvláčnost
d.anomie
e.defekt porozumění
f.syntax a gramatika ušetřeny
g. změna chování při jídle
h. obsesivní-kompulzivní chování
Neuropsychologický profil:
a.ztráta porozumění slovům
b.časté používání „slovní vaty“
c.zachované porozumění větám
d.dyslexie a dysgrafie
e.v/s funkce ušetřeny
Neuropatologie:
atrofie levého TLA i TL pravé hemi-sféry, atrofie orbitofrontálního a okcipitálního kortexu, TDP-43 inkluze a tau, ß-amyloidová a α-synukleinová patologie
Asociované varianty v genech:
nejsou známy

rtvFTD



Hlavní klinické příznaky:
a.Behaviorální alterace
b.disinhibice
c.Obsesivní chování
d.prosopagnosie
e.Prostorová dezorientace
f.Poruchy paměti
g. Časová dezorientace
h. anomie, porucha vybavení
Neuropatologie:
atrofie pravého TL i FL a TL levé hemi- sféry, FTLD-TDP/C, tau-MAPT, TDP/A a B typy patologie
Asociované varianty v genech:
nejsou známy

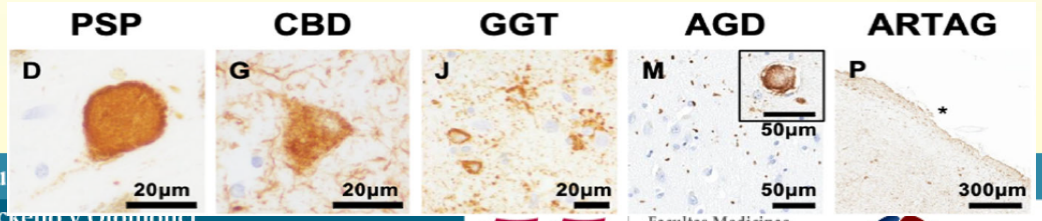
Tauopatie/4R tauopatie

Řada autorit soudí, že 4R tauopatie jsou vlastně etiologicky koherentním **kontinuem** (podobně jako je definováno kontinuum LBD a alzheimerské); toto kontinuum je tvořeno těmito jednotkami, přičemž klinicky definovanými jednotkami jsou jen první dvě:

Progresivní supranukleární paralýza
Kortikobazální degenerace
Globulární gliální tauopatie
Nemoc s argyrofilními zrny
Tau-astrogliopatie stárnoucích

Neurobiologická, zobrazovací a neuropatologická data sugerují představu, že šíření izoforem 4R-tau proteinu indukuje vznik neurodegenerativního procesu a propagaci tau patologie mechanismem jednotným pro všechny uvedené nozologické jednotky.

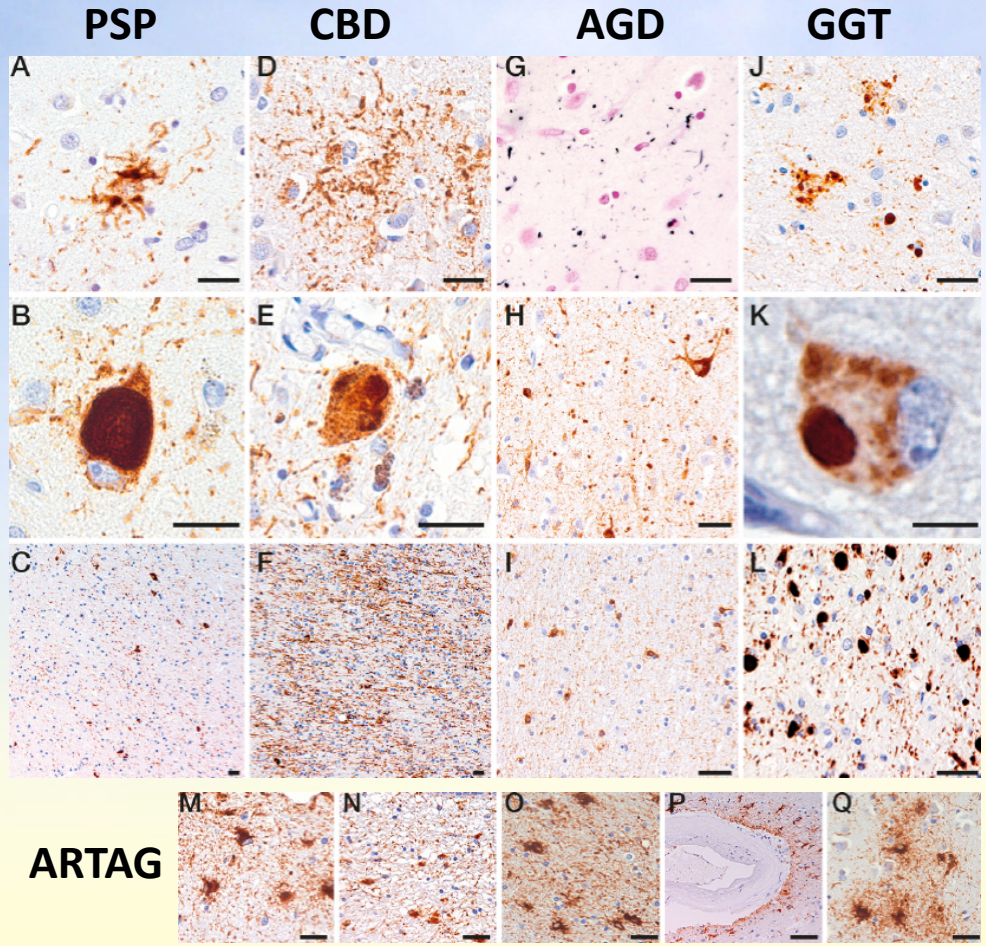
Na základě selektivní vulnerability CNS (definované pravděpodobně geneticky determinovanou susceptibilitou) potom patologický vzorec („pattern“) distribuce neurodegenerativního postižení indukuje vznik některého z typů 4R tauopatie.



Whitwell 2023

Tauopatie/4R tauopatie

Patologie 4R tauopatií je charakterizována přítomností několika „hallmarks“, typických pro toto kontinuum a jednotlivé jeho fenotypy:



A: „tufted“ astrocyt
B: globosní neurofibrilární klubko
C: oligodendrogliální „coiled body“
D: astrocytická plaka
E: neuronální kortikobazální tělíska
F: „threads“ a „coiled bodies“
G: Gaillyas - pozitivní argyrofilní zrna
H: tau-pozitivní zrna a „pre-tangles“
I: „coiled bodies“
J: globulární astrogliální inkluze
K: sférické nukleární inkluze
L: globulární oligodendrogliální inkluze
M: subpiální ARTAG
N: subependymální ARTAG
O: ARTAG v bílé hmotě
P: perivaskulární ARTAG
Q: ARTAG v šedé hmotě

Tauopatie/4R tauopatie

Progresivní supranukleární paralýza (PSP, Steele-Richardson-Olszewski disease) je termín, který je zastřešující pro 8 fenotypů neurodegenerativní 4R tauopatie:

PSP – Richardsonův syndrom (PSP-RS)
PSP s predominantním parkinsonismem (PSP-P)
PSP – „pure akinesia with gait freezing“ (PSP-PAGF)
PSP – kortikobazální syndrom (PSP-CBS)
PSP s predominantním postižením řeči a mluvy (PSP-AOS, PSP-PNFA)
PSP s predominantní frontotemporální dysfunkcí (PSP-FTD)
PSP s cerebellární ataxií (PSP-C)
PSP s primární laterální sklerózou (PSP-PLS)

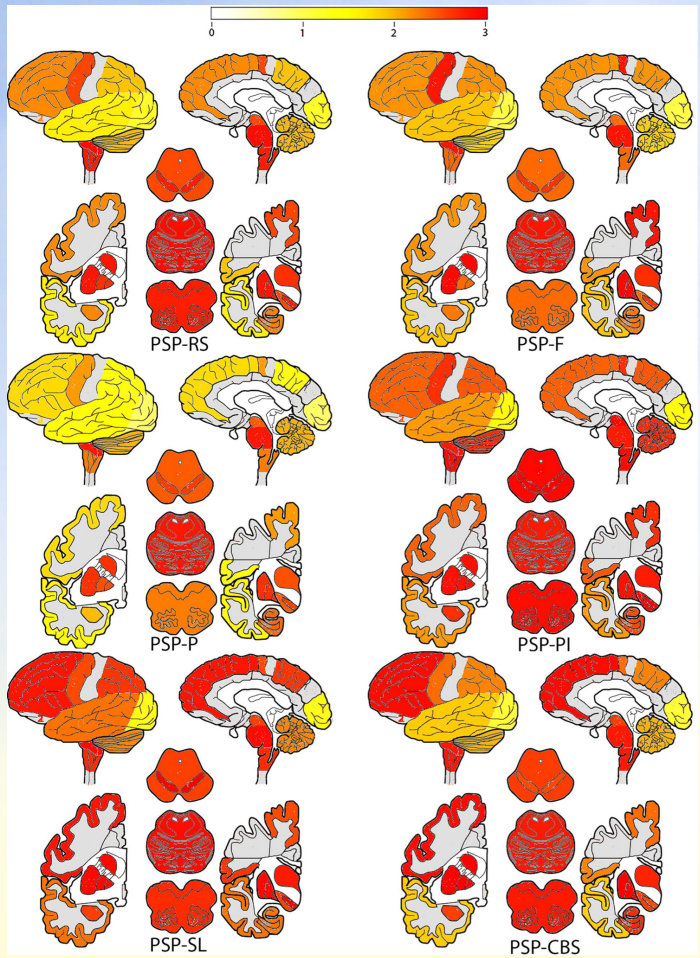
Jednotlivé fenotypy se podle poznatků z velkých klinicko-patologických studií a prospektivních kazuistik od sebe liší nejen iniciální klinickou manifestací, ale také následným klinickým průběhem, progresí a trváním nemoci.

Možnost koexistence více fenotypů u jednoho pacienta a malá specificita klinické symptomatiky mohou stále vytvářet klinické diagnostické dilema.

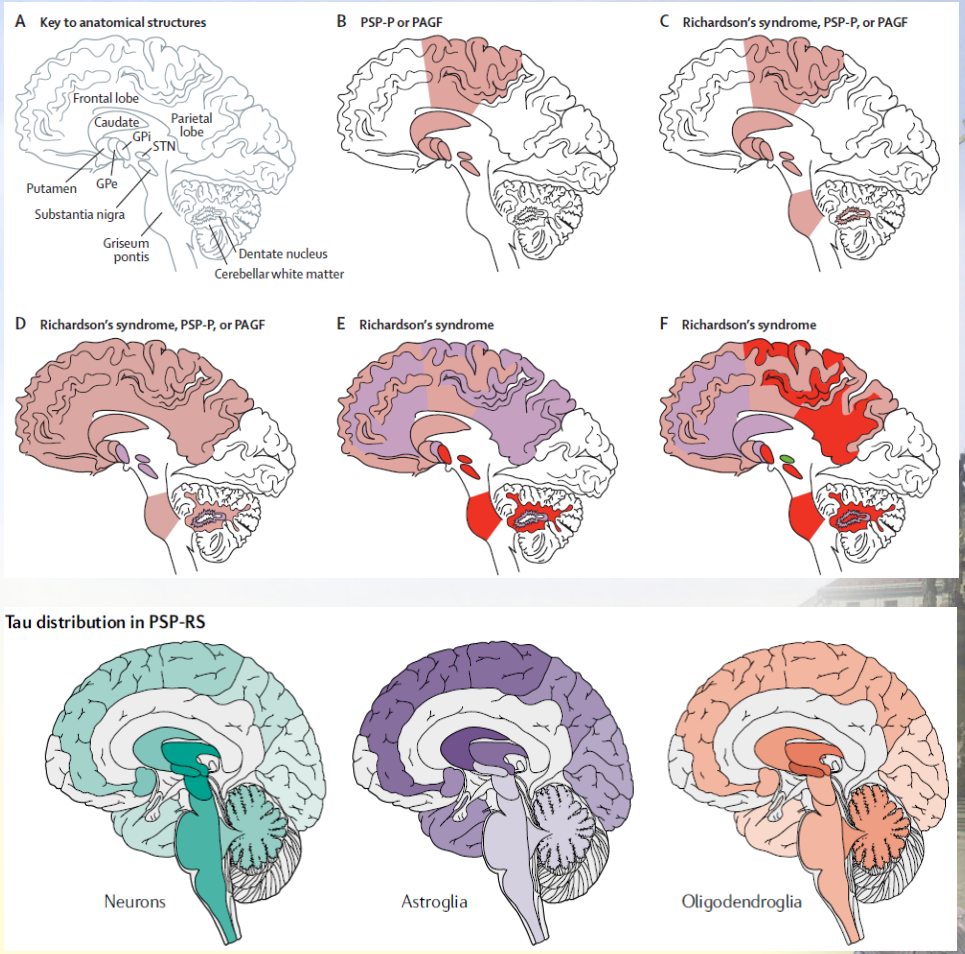


Tauopatie/4R tauopatie

Jednotlivé fenotypy PSP reflektují distribuci patologických tau změn v mozku a patrně i jejich kontinuální progresi:



Kovacs 2019



Wiliams&Lees 2009; Stamelou et al. 2021

Tauopatie/4R tauopatie

Progresivní supranukleární paralýza se u prakticky všech fenotypů (kromě PAGF) manifestuje příznaky, které jsou typické až patognomické:

parkinsonský syndrom s dominantní rigiditou
porucha chůze charakteru apraxie chůze
posturální instabilita s náhlými pády
paréza vertikálního konjugovaného pohybu bulbů směrem vzhůru
apraxie otevření víček nebo blefarospasmus
kognitivní deteriorace s dominancí exekutivní dysfunkce/subkortikální demence
dysarthrie, dysfonie, dysfagie
zíravý pohled (staring gaze)

Dále lze vybavit specifické „frontální“ příznaky:

utilizační chování
imitační chování
příznak tleskání (clasping sign)



Tauopatie/4R tauopatie
Progresivní supranukleární paralýza
Klinická diagnostická kritéria „nová“ (Höglinger et al. 2017, česká verze Menšíková 2018)

B1: Mandatory inclusion criteria	1. Sporadic occurrence* 2. Age 40 or older at onset** of first PSP-related symptom*** 3. Gradual progression of PSP-related symptoms***
B2: Mandatory exclusion criteria[a]	Clinical findings 1. Predominant, otherwise unexplained impairment of episodic memory, suggestive of AD 2. Predominant, otherwise unexplained autonomic failure, e.g., orthostatic hypotension (orthostatic reduction in blood pressure after 3 minutes standing ≥ 30 mm Hg systolic or ≥ 15 mm Hg diastolic), suggestive of multiple system atrophy or Lewy body disease 3. Predominant, otherwise unexplained visual hallucinations or fluctuations in alertness, suggestive of dementia with Lewy bodies 4. Predominant, otherwise unexplained multisegmental upper and lower motor neuron signs, suggestive of motor neuron disease (pure upper motor neuron signs are *not* an exclusion criterion) 5. Sudden onset or step-wise or rapid progression of symptoms, in conjunction with corresponding imaging or laboratory findings, suggestive of vascular etiology, autoimmune encephalitis, metabolic encephalopathies, or prion disease 6. History of encephalitis 7. Prominent appendicular ataxia 8. Identifiable cause of postural instability, e.g., primary sensory deficit, vestibular dysfunction, severe spasticity, or lower motor neuron syndrome Imaging findings 1. Severe leukoencephalopathy, evidenced by cerebral imaging 2. Relevant structural abnormality, e.g., normal pressure or obstructive hydrocephalus; basal ganglia, diencephalic, mesencephalic, pontine or medullary infarctions, hemorrhages, hypoxic-ischemic lesions, tumors, or malformations
B3: Context dependent exclusion criteria[a,b]	Imaging findings 1. In syndromes with sudden onset or step-wise progression, exclude stroke, cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) or severe cerebral amyloid angiopathy, evidenced by diffusion-weighted imaging (DWI), fluid attenuated inversion recovery, or T2*-MRI 2. In cases with very rapid progression, exclude cortical and subcortical hyperintensities on DWI-MRI suggestive of prion disease Laboratory findings 1. In patients with PSP-CBS, exclude primary AD pathology (typical CSF constellation [i.e., both elevated total tau/phospho-tau protein and reduced β-amyloid 42] or pathological β-amyloid PET imaging) 2. In patients aged < 45 years, exclude a. Wilson's disease (e.g., reduced serum ceruloplasmin, reduced total serum copper, increased copper in 24 hour urine, and Kayser-Fleischer corneal ring) b. Niemann-Pick disease, type C (e.g., plasma cholestan-3β,5α,6β-triol level, filipin test on skin fibroblasts) c. Hypoparathyroidism d. Neuroacanthocytosis (e.g., Bassen-Kornzweig, Levine Critchley, McLeod disease) e. Neurosyphilis 3. In rapidly progressive patients, exclude a. Prion disease (e.g., elevated 14-3-3, neuron-specific enolase, very high total tau protein [>1,200 pg/mL], or positive real-time quaking-induced conversion in CSF) b. Paraneoplastic encephalitis (e.g., anti-Ma1, Ma2 antibodies) 4. In patients with suggestive features (i.e., gastrointestinal symptoms, arthralgias, fever, younger age, and atypical neurological features such as myorhythmia), exclude Whipple's disease (e.g., T. Whipplei DNA polymerase chain reaction in CSF) Genetic findings[c] 1. *MAPT* rare variants (mutations) are no exclusion criterion, but their presence defines inherited, as opposed to sporadic PSP. 2. *MAPT* H2 haplotype homozygosity is not an exclusion criterion, but renders the diagnosis unlikely. 3. *LRRK2* and *Parkin* rare variants have been observed in patients with autopsy confirmed PSP, but their causal relationship is unclear so far. 4. Known rare variants in other genes are exclusion criteria, because they may mimic aspects of PSP clinically, but differ neuropathologically; these include a. Non-*MAPT* associated frontotemporal dementia (e.g., *C9orf72, GRN, FUS, TARDBP, VCP, CHMP2B*) b. PD (e.g., *SYNJ1, GBA*) c. AD (*APP, PSEN1, PSEN2*) d. Niemann-Pick disease, type C (*NPC1, NPC2*) e. Kufor-Rakeb syndrome (*ATP13A2*) f. Perry syndrome (*DCTN1*) g. Mitochondrial diseases (*POLG*, mitochondrial rare variants) h. Dentatorubral pallidoluysian atrophy (*ATN1*) i. Prion-related diseases (*PRNP*) j. Huntington's disease (*HTT*) k. Spinocerebellar ataxia (*ATXN1, 2, 3, 7, 17*)

MDS-PSP klinická diagnostická kritéria – hlavní klinické znaky

(Höglinger et al. 2017, Armstrong 2018)

Funkční domény	Nižší jistota (Úroveň 3)	(Úroveň 2)	Vyšší jistota (Úroveň 1)
Okulomotorická dysfunkce	**O3:** Časté záškuby nebo apraxie otevírání očních víček	**O2:** Zpomalení vertikálních sakád	**O1:** Paréza vertikálního pohledu
Posturální nestabilita (do 3 let)	**P3:** Pull-test ≥ 2 kroky směrem dozadu	**P2:** Tendence k pádu při pull-testu	**P1:** Opakované neprovokované pády
Akineze	**A3**: Parkinsonismus (s třesem +/- asymetrií+/- dominergní odpovídavostí	**A2**: levodopa-rezistentní, převážně axiální akineticko-rigidní parkinsonismus	**A1:** Postupný freezing při chůzi do 3 let
Kognitivní dysfunkce	**C3:** Kortikobazální syndrom	**C2:** Frontální kognitivní/behaviorální příznaky	**C1:** Poruchy řeči/jazyka (naPPA nebo progresivní AoS

Legenda: MDS – International Parkinson and Movement Disorder Society; naPPA – nonfluentní/agramatická varianta primární progresivní afázie; AoS – apraxie řeči

MDS-PSP klinická diagnostická kritéria – převažující fenotypy

(Höglinger et al. 2017, Armstrong 2018)

	PSP-RS	PSP-PGF	PSP-P	PSP-F	PSP-OM	PSP-SL	PSP-CBS	PSP-PI
Pravděpodobný	(O1 nebo O2) + (P1nebo P2)	(O1 nebo O2) + A1	(O1 nebo O2) + (A2 nebo A3)	(O1 nebo O2) + C2				
Možný	O2 + P3	A1			O1	O1 nebo O2) + C1	(O1 nebo O2) + C3	
Připomínající	O3 + (P2 nebo P3)		(A2 nebo A3) + (O3, P1, P2, C1, C2, CC1, CC2, CC3, CC4	C2 + (O3 nebo P3)	O2 nebo O3	C1	C3	P1 nebo P2

Legenda: PSP=progresivní supranukleární paralýza; PSP-RS= PSP-Richardsonův syndrom; PSP-PGF= PSP-progresive gait freezing; PSP-P= PSP-parkinsonimus; PSP-F=PSP-dominující frontální symptomatika; PSP-OM=PSP-dominující okulomotorická porucha; PSP-SL=PSP-dominující porucha řeči nebo jazyka (speech/language disorder); PSP-CBS=PSP-kortikobazální syndrom; PSP-PI=PSP-posturální instabilita. CC1, CC2, CC3 a CC4 označují další podpůrné klinické znaky: CC1 – neodpovídavost na levodopu; CC2 – hypokinetická, spastická dysartrie; CC3-dysfágie; CC4-fotofobie

Tauopatie/4R tauopatie

Kortikobazální degenerace (CBD) je v současném pojetí klasifikace 4R tauopatií další částí kontinua; manifestuje se asymetrickým parkinsonským syndromem, který nejeví tendenci k symetrizaci ani při dlouhodobém průběhu.

Klasická fenomenologická definice charakterizovala CBD jako onemocnění, u kterého je přítomen hemiparkinsoský syndrom bez třesu spolu s kortikální symptomatikou na stejné straně, tj. ze stejné hemisféry.

Při pozdějších klinicko-patologických korelačních studiích vyšlo najevo, že CBD je chybně diagnostikováno až v 60% případů, resp. že u 60% pacientů, u kterých byla stanovena diagnóza CBD, se jednalo ve skutečnosti o jiné neurodegenerativní onemocnění a vice versa, 60% pacientů s patologickou diagnózou CBD bylo léčeno pro jinou nemoc.

V současném konceptu 4R-tau kontinua se CBD manifestuje některým ze 4 fenotypů:

CBD - kortikobazální syndrom (CBD-CBS)

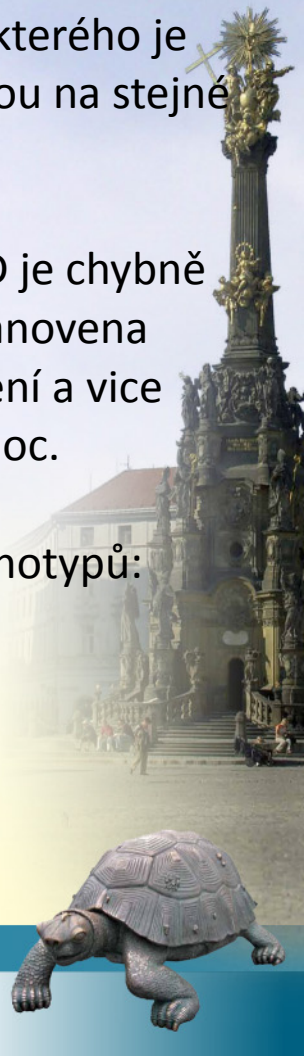
CBD - Richardsonův syndrom (CBD – R)

CBD – frontální behaviorální syndrom (CBD-FBS)

CBD – behaviorální varianta FTD (CBD-bvFTD)

CBD – syndrom zadní kortikální atrofie (CBD-PCA)

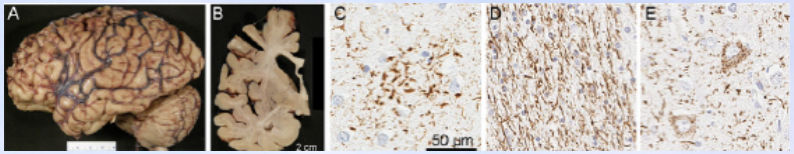
CBD – primární progresivní non-fluentní afázie (CBD-nfvPPA)



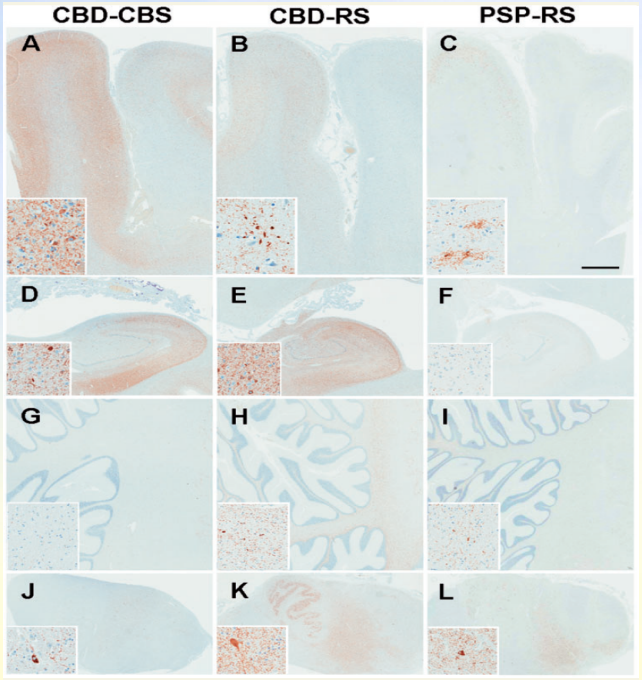
Tauopatie/4R tauopatie

Kortikobazální degenerace (CBD) má jako patologický korelát:

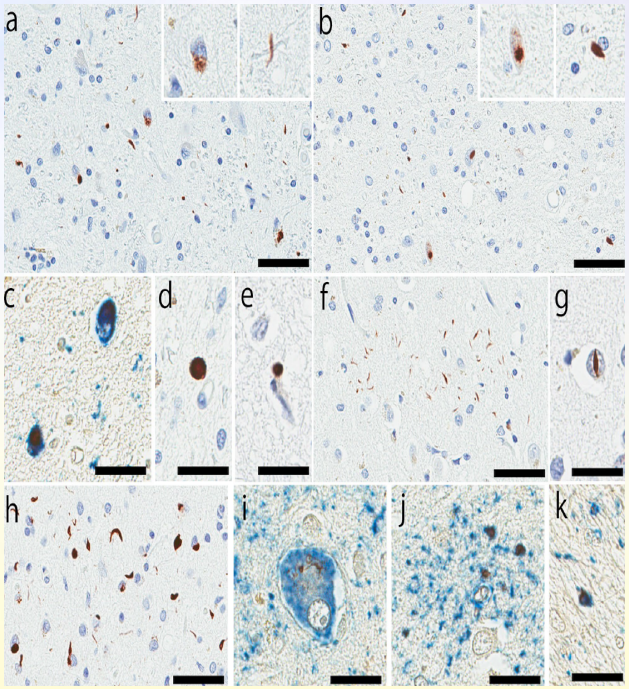
typickou 4R-tauopatii



4R-tauopatii s atrofií CC



4R-tauopatii s TDP-43 patologií



Tauopatie/4R tauopatie

Kortikobazální degenerace se nejčastěji manifestuje kortikobazálním syndromem, který je fenomenologicky jedinečný: spojuje klinické známky postižení kortexu a bazálních ganglií téže hemisféry. Po většinu trvání nemoci je v klinickém obraze přítomno:

1. **Hemiparkinsonský syndrom s dominancí bradykineze a rigidity:**
   Rigidita bývá od začátku onemocnění velmi výrazná, třes bývá jen zřídka a spíše atypický a nepravidelný; hypomimie je symetrická

2. **Symptomy poruchy kortikálních funkcí, motorických i kognitivních:**
   kortikální myoklonus
   kortikální třes
   akrální dystonie, zejména na HK
   porucha senzitivity (hemihypestézie, hemianestézie, hemidysestézie)
   motorická apraxie nebo ideomotorická apraxie postižených končetin
   „alien hand“ nebo „alien limb“ příznak na postižené HK
   fatická porucha (senzorická, expresivní nebo smíšená afázie)
   alexie, agrafie, agramatismus, amúzie
   demence kortikálního typu



Tauopatie/4R tauopatie
Kortikobazální degenerace
Klinická diagnostická kritéria (Boeve 2003, česká verze Menšíková 2015)

Corticobasal Degeneration and Its Relationship to Progressive Supranuclear Palsy and Frontotemporal Dementia

Bradley F. Boeve, MD,[1] Anthony E. Lang, MD,[2] and Irene Litvan, MD[3]

Table. Proposed Criteria for the Diagnosis of the Corticobasal Syndrome

Core features
- Insidious onset and progressive course
- No identifiable cause (eg, tumor, infarct)
- Cortical dysfunction as reflected by at least one of the following:
  - Focal or asymmetrical ideomotor apraxia
  - Alien limb phenomenon
  - Cortical sensory loss
  - Visual or sensory hemineglect
  - Constructional apraxia
  - Focal or asymmetric myoclonus
  - Apraxia of speech/nonfluent aphasia
- Extrapyramidal dysfunction as reflected by at least one of the following:
  - Focal or asymmetrical appendicular rigidity lacking prominent and sustained L-dopa response
  - Focal or asymmetrical appendicular dystonia

Supportive investigations
- Variable degrees of focal or lateralized cognitive dysfunction, with relative preservation of learning and memory, on neuropsychometric testing
- Focal or asymmetric atrophy on computed tomography or magnetic resonance imaging, typically maximal in parietofrontal cortex
- Focal or asymmetric hypoperfusion on single-photon emission computed tomography and positron emission tomography, typically maximal in parietofrontal cortex +/− basal ganglia +/− thalamus

Klinická diagnostická kritéria kortikobazálního syndromu (Boeve BF, Lang AE, Litvan I. Corticobasal degeneration and its relationship to progressive supranuclear palsy and frontotemporal dementia. Ann Neurol 2003; 54: S15-S19)

1. Základní charakteristiky:
- Pozvolný začátek a progresivní průběh
- Nepřítomnost jiné identifikovatelné příčiny

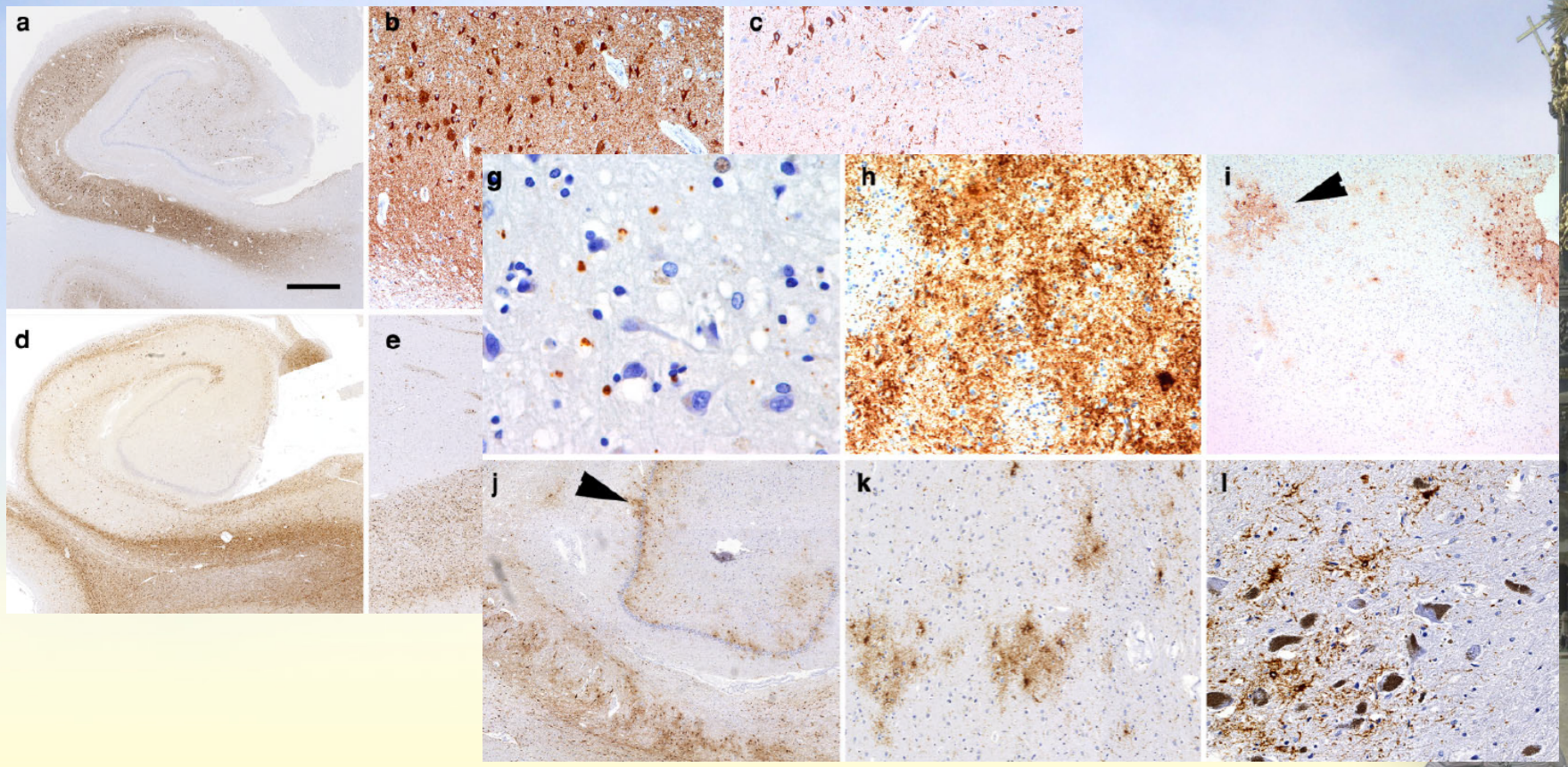
Kortikální dysfunkce vyjádřená alespoň jedním z následujících:
- fokální nebo asymetrická ideomotorická apraxie
- alien limb syndrom
- kortikální somatosenzorický deficit
- vizuální nebo somatosenzorický neglect syndrom
- konstrukční apraxie
- fokální nebo asymetrický myoklonus
- řečová apraxie/non-fluentní afázie

Extrapyramidová dysfunkce vyjádřená alespoň jedním z následujících:
- fokální nebo asymetrická rigidita končetin bez odpovědi na podání L-DOPA
- fokální nebo asymetrická dystonie končetin

2. Podpůrné nálezy:
- různě rozsáhlý stupeň fokální nebo lateralizované kognitivní dysfunkce, s relativně zachovanou pamětí a schopností učení.
- fokální nebo asymetrická atrofie při CT nebo MR vyšetření mozku, s maximem v F-P oblasti
- fokální nebo asymetrická hypoperfúze při SPECT nebo hypometabolismus při PET vyšetření, typicky s maximem v oblasti F-P kortexu, nebo/a bazálních gangliích nebo/a thalamu.

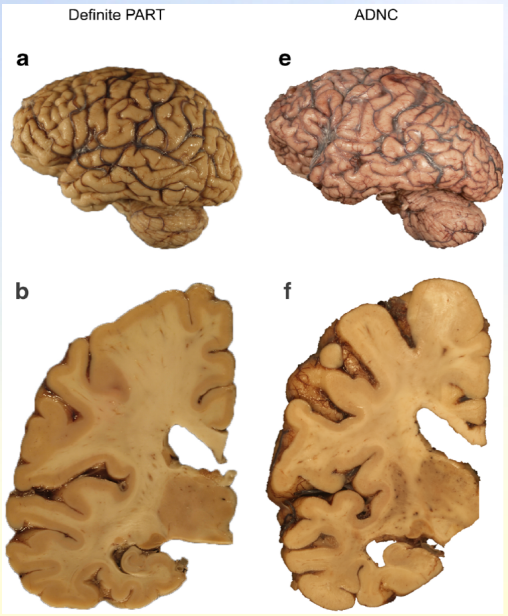
3R+4R-tauopatie

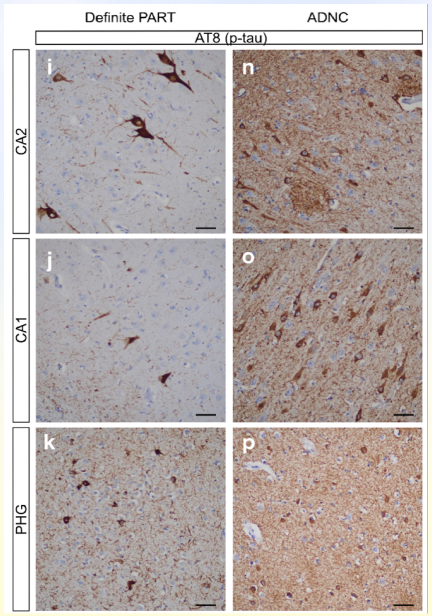
Tuto skupinu tvoří 1 patologicky definovaná jednotka, **primární věkem navozená tauopatie**, a 2 klinicky definované jednotky: **chronická posttraumatická encefalopatie** a **Alzheimerova nemoc**. Patologie 3R+4R tauopatií je heterogenní a vyplývá z heterogenity jejich klinické manifestace.

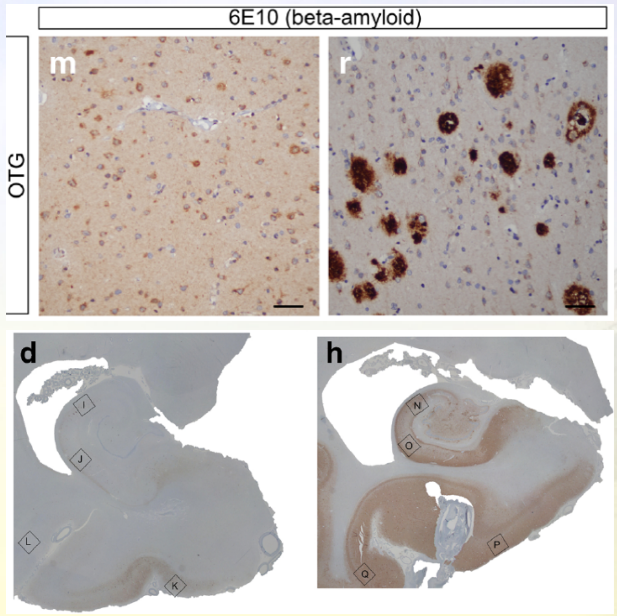


3R+4R-tauopatie

Primární věkem navozená tauopatie (PART) se prakticky ve všech případech manifestuje jako **velmi mírná kognitivní porucha (často se ani nezjistí), kontrastující s výraznější poruchou paměti**. Během progrese onemocnění může kognitivní deficit progredovat do obrazu MCI, ale nikdy by neměla dosáhnout úrovně střední demence. **Osobnost je zachována prakticky bez deficitu**. Zcela specifickým příznakem je dominance **subjektivního pocitu poruchy paměti**, který je však v běžné seniorské populaci velmi častý. Patologickým korelátem je jen mírná mozková atrofie, přítomnost NFT a dalších tau-specifických změn v kortexu i subkortikálně, s relativní absencí depozit ß-amyloidu.

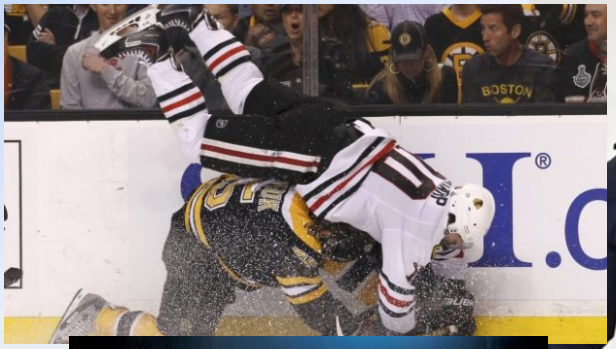






3R+4R-tauopatie

Chronická posttraumatická encefalopatie (CTE) je koncept starý asi třicet let, který se vyvinul z jednotky „dementia pugilistica“, která je popisována již v učebnicích z konce 19. a začátku 20. století (Gowers, Lewandowsky). Až s rozvojem ultrastrukturálních metod bylo zjištěno, že se jedná o tauopatii, jejíž rozvoj a klinická manifestace jsou vázány na opakovaná, větší i menší uzavřená traumata mozku, jimž je (pozdější) pacient exponován dlouhou dobu, typicky dvacet let. Jako vysoce rizikové jsou uváděny sporty: box (všechny varianty), americký fotbal, lední hokej, rugby; nově je diskutována i kopaná.









Neurolog: Vliv hlaviček na zdraví je prokázaný

Zatímco postoj většiny fotbalistů ke zdravotním rizikům hlavičkování je spíše přezíravý, odborníci to vidí jinak. „Osvěta je nepochybně potřeba, prakticky se o tom mezi lidmi nic neví,“ řekl Deníku prof. MUDr. Petr Kaňovský, přednosta neurologické kliniky Fakultní nemocnice Olomouc.

Podle něj studie jednoznačně ukazují na souvislost hlaviček a chronické posttraumatické encefalopatie (CPTE). „Tyto studie prokazují dokonce i vliv zařazení hráče (tedy herní pozice jako útočník, obránce) a délky hráčské kariéry na věk manifestace a tíži onemocnění. Vliv hlavičkování studie zkoumají i s ohledem na průměrný počet „hlaviček“ během zápasu i během rutinního tréninku,“ popsal Kaňovský.



Strašák jménem demence. Čím dál víc sportů čelí fatálním následkům zranění

Následky mohou být velmi vážné. „CPTE se projevuje nejčastěji jako demence tzv. Alzheimerova typu, jinou terminologií tzv. kortikální demence,“ řekl Kaňovský.

Odmítá i častý argument, že dnešní míče jsou prý mnohem bezpečnější než staré kožené. „To je samozřejmě nesmysl. Dnešní míče sice nejsou kožené a nenabývají na hmotnosti „zmokřením“, nicméně finální impakt předmětu je funkcí nejenom hmotnosti, ale i rychlosti, jakou se pohybuje. A dnešní míče se právě v důsledku výrazně nižší hmotnosti pohybují mnohem rychleji,“ varoval.

Řešením by bylo postavit hru hlavou mimo hru, podobně jako hru rukou, jenže to je zatím vzhledem k postoji fotbalové veřejnosti neprůchodné. „Myslím, že v současné době je to prakticky neřešitelné,“ konstatoval profesor Kaňovský.

Deník, 25. 10. 2021

Acta Neuropathologica (2023) 145:371–394
https://doi.org/10.1007/s00401-023-02540-w

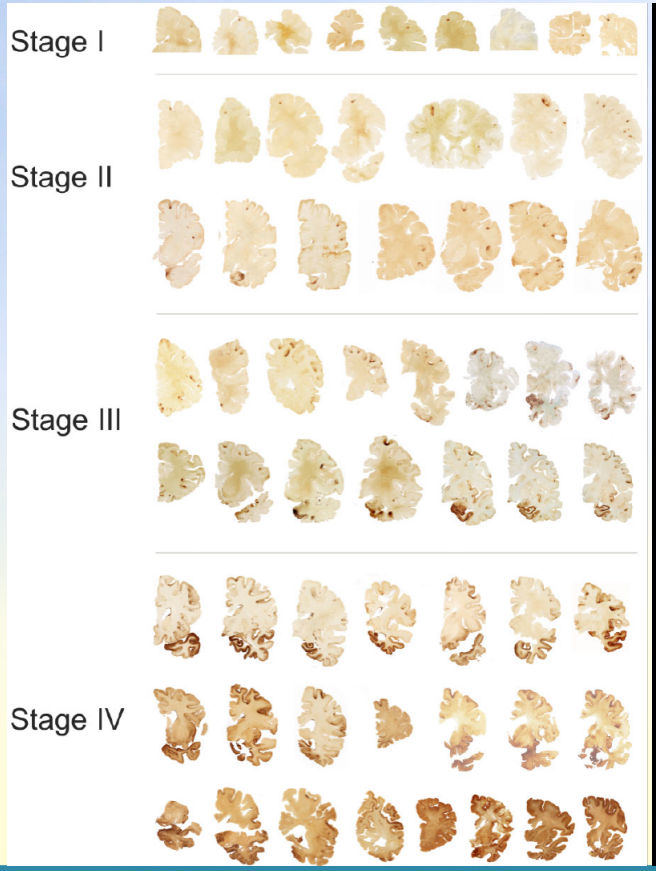
REVIEW

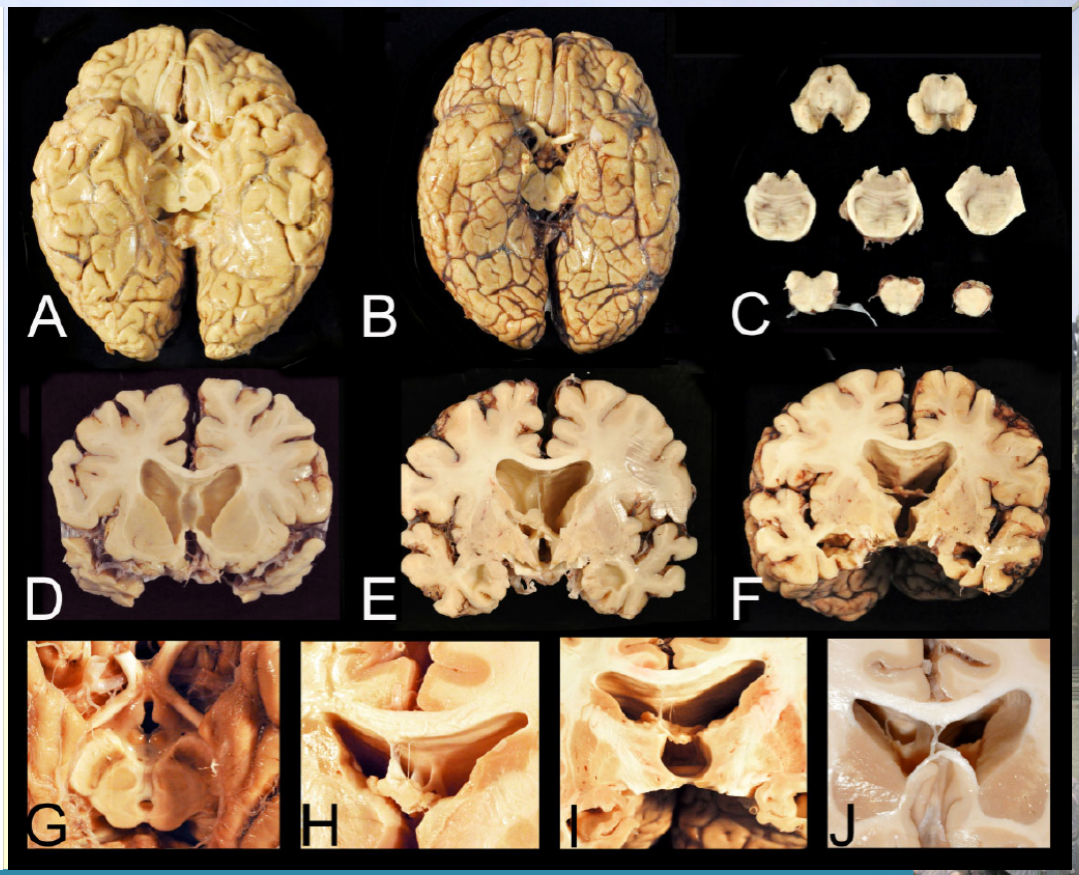
Chronic traumatic encephalopathy (CTE): criteria for neuropathological diagnosis and relationship to repetitive head impacts

Ann C. McKee[1,2,3,4,5] · Thor D. Stein[1,2,4,5] · Bertrand R. Huber[1,2,3,4] · John F. Crary[6] · Kevin Bieniek[9,10] · Dennis Dickson[11] · Victor E. Alvarez[1,2,4,5] · Jonathan D. Cherry[1,2,4] · Kurt Farrell[6] · Morgane Butler[2] · Madeline Uretsky[2] · Bobak Abdolmohammadi[2] · Michael L. Alosco[2,3] · Yorghos Tripodis[2,6,7] · Jesse Mez[2,3] · Daniel H. Daneshvar[2,12,13,14]

3R+4R-tauopatie

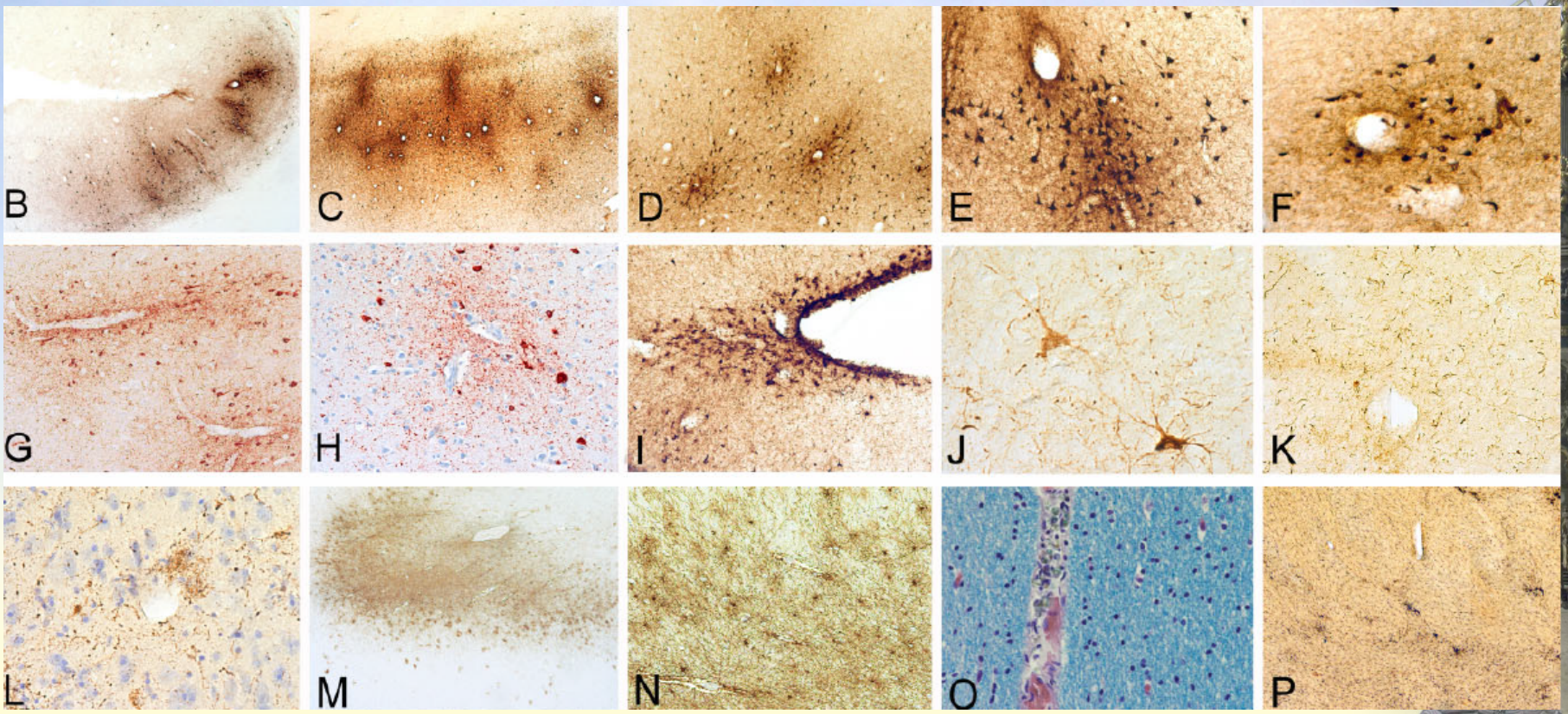
Chronická posttraumatická encefalopatie (CTE) je patologicky charakterizována výraznou a progredující atrofií, zejména frontálních a temporálních laloků, spolu se zvětšením rohů komor, atrofií thalamu, hypothalamu a mamilárních těles, ztenčením septum pellucidum a corpus callosum a depigmentací locus coeruleus a substantia nigra; atrofie mozečku není častá ani typická.





3R+4R-tauopatie

Chronická posttraumatická encefalopatie (CTE) je mikroskopicky typickou tauopatií s četnou přítomností NFT a dystrofických neuritů s „threads“, „pretangles“ a „tufted astrocytes“, tato patologie je ubikvitární a lze ji najít v kortexu, subpiálně, v bazálních gangliích a v kmenových jádrech; reaktivní glióza (převážně mikroglie) se nachází perivaskulárně v bílé hmotě.



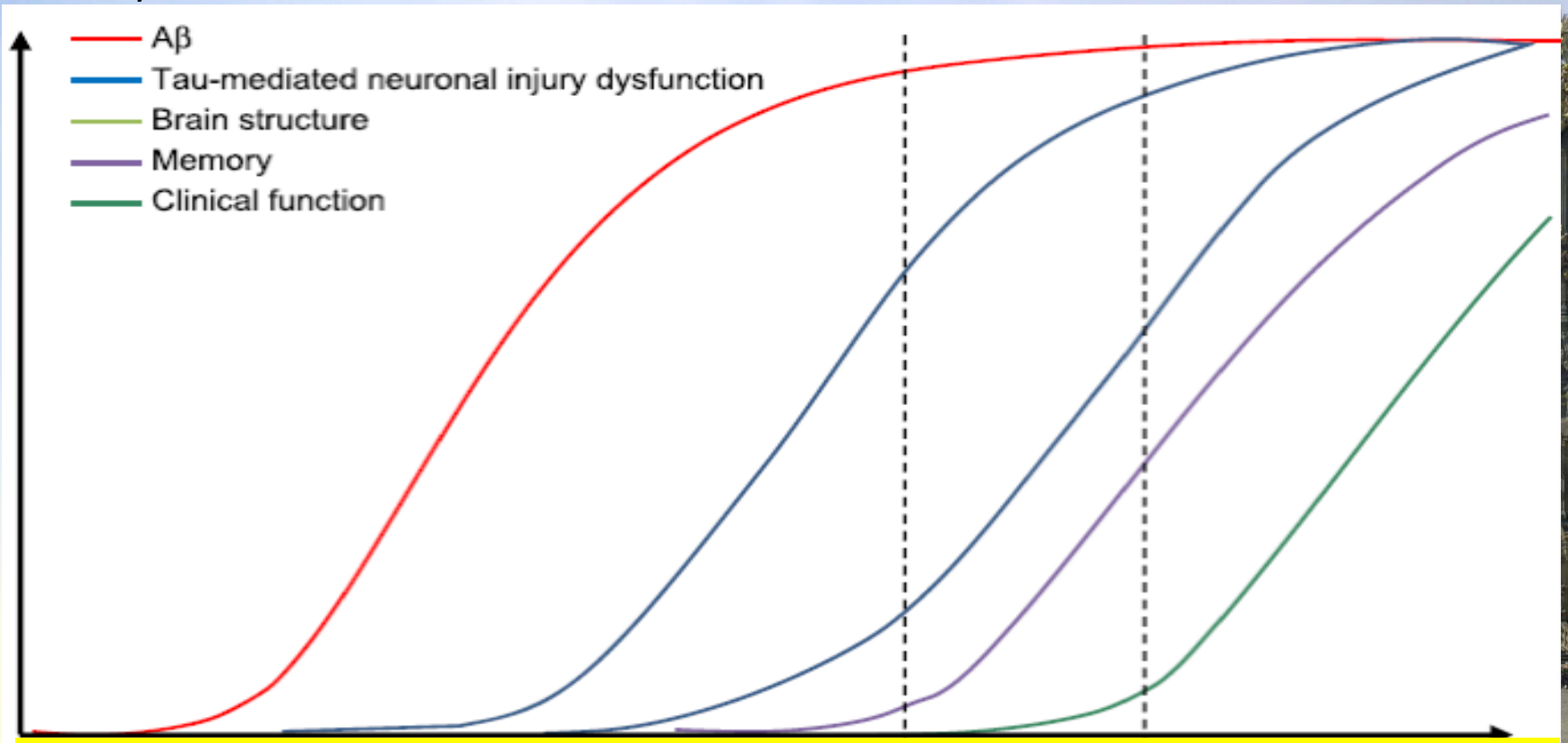
3R+4R-tauopatie

Chronická posttraumatická encefalopatie (CTE) se klinicky manifestuje nejčastěji **kognitivní poruchou spolu s poruchou paměti**, kromě toho může být přítomen **behaviorální syndrom**. Jednotná, konsenzuální klinická diagnostická kritéria neexistují, v referenčních studiích byla v posledních letech použita různá kritéria, existuje jen NINCDS konsenzus z roku 2021. Kromě této manifestace je popisován **parkinsonismus a progresivní mozečkový syndrom.**

Study	Mandatory Condition	Symptoms	Symptom Duration/ Progression	Comments
Jordan [20]	Exposure to repetitive head impact events	Two or more symptoms: • cognitive and/or behavioural impairments; • cerebellar dysfunction; • pyramidal or extrapyramidal tract symptoms	At least one year, in the absence of new head trauma	Diagnosis can be supported by neuroimaging
Montenigro et al. [19]	Exposure to head trauma events	At least one core symptom: • cognitive decline; • behavioural impairment; • mood disturbance Two supportive features: • motor signs, impulsivity, anxiety, apathy, paranoia, suicidality	At least one year; Progressive course, or delayed onset.	Diagnostic criteria should be applied after the exclusion of other conditions that could account for the symptoms.
Reams et al. [16]	Exposure to repetitive head impact events	Cognitive decline, confirmed by neuropsychological testing	Longer than two years; Progressive course, late symptom onset.	Provides classification for TES/CTE according to the predominant symptomatology and based on symptoms progression.
NINDS Consensus [21]	Exposure to repetitive head impact events originating from contact sports, military service, or other causes	• Cognitive impairments, episodic memory, and/or • executive functioning, and/or • neurobehavioural dysregulation.	Progressive course	Progressive course of the symptoms not fully accounted for by any other neurologic, psychiatric, or medical conditions.

3R+4R-tauopatie

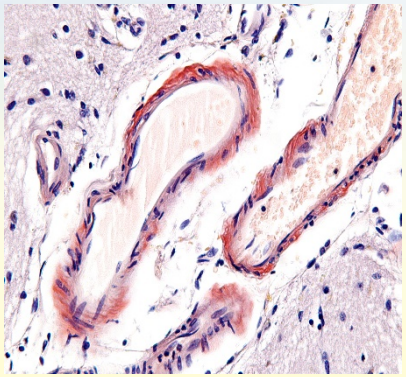
Alzheimerova nemoc (AD) je v rámci současného konceptu považována za kontinuum, které zahrnuje několik fází kontinuální progrese základního patologického procesu, reflektované v kontinuální progresi klinické symptomatiky, od preklinické AD po rozvinutou a klinicky závažnou demenci.



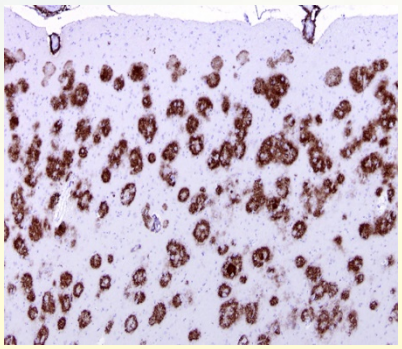
3R+4R-tauopatie

Alzheimerova nemoc ve finální fázi kontinua, tj. rozvinuté demence, se může manifestovat pod klinickým obrazem čtyř hlavních fenotypů:

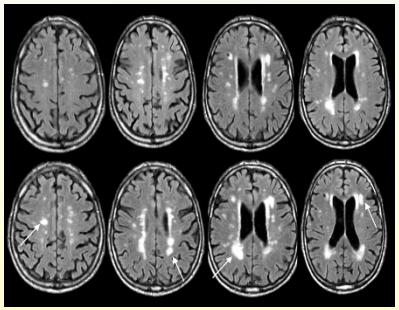
Typická AD
55-80% případů
Stejná denzita NFT v hippokampu a asociačním kortexu
Vícedoménový amnestický syndrom
Vysoká nálož ß-amyloidu v O kortexu, méně v MT a P
Velké množství WMH
APOEε4 genotyp častý
Vysoký podíl Lewyho a TDP-43 patologie
Častý výskyt CAA



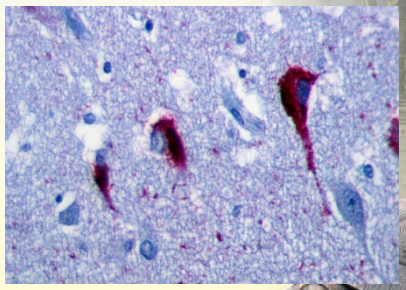
AD s minimální atrofií
Přibližně 15% případů
Žádná nebo minimální atrofie šedé hmoty
Střední věk začátku i konce nemoci
Převaha Aß patologie, jen nevýrazná tau patologie
Známky redukce mozkového metabolismu P
Porucha paměti srovnatelná s limbickou AD
Velmi pomalá progrese
CAA s obrazem small vessels disease



Dominantně limbická AD
9-20% případů
NFT predominantně v hippokampu
Závažná atrofie MTL
Vyšší věk při začátku/smrti
Amnestický syndrom
Pomalá progrese
Vysoká nálož ß-amyloidu ve F a P kortexu
Velké množství WMH
APOEε4 a MAPT H1H1 genotypy časté
hippokampální skleróza
Častá TDP-43 patologie
Vzácný výskyt CAA

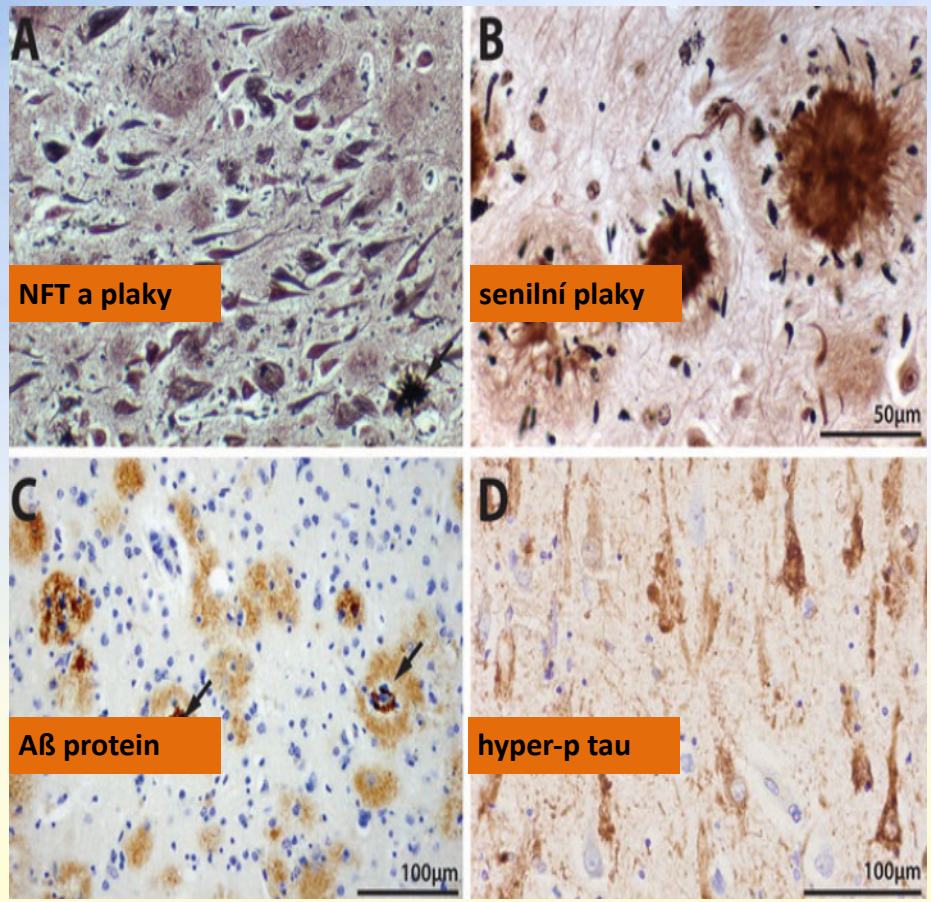


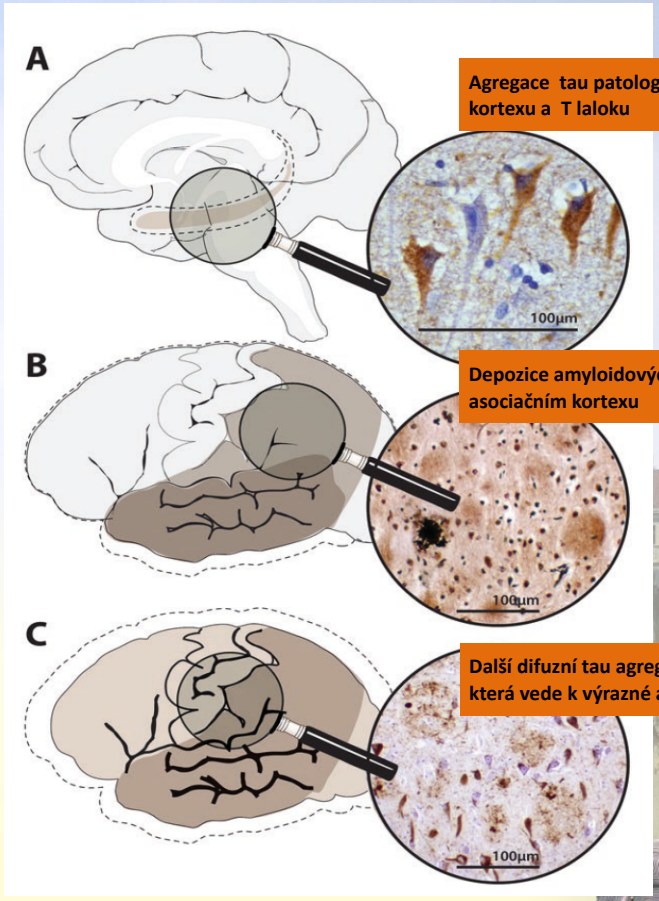
Hippokampus šetřící AD
8-15% případů
NFT dominatně v neokortexu
Závažná neokortikální atrofie
Mladší věk v začátku i konci onemocnění
Non-amnestický syndrom
Rychlejší progrese
Vysoká nálož ß-amyloidu v F a P kortexu
APOEε4 negativní případy
Malé množství WMH
Nízký podíl Lewyho a TDP-43 patologie
Vzácný výskyt CAA



3R+4R-tauopatie

Alzheimerova nemoc je patologicky charakterizována přítomností několika typů degenerativní patologie: tauopatie, ß-amyloidopatie, Lewyho patologie a TDP-43 patologie. Dominantní je u všech fenotypů přítomnost prvních dvou.





Syndrom překrývající se neurodegenerace je relativně nový koncept, který reaguje na častý patologický nález více obrazů u pacientů s klinicky definovaným fenotypem, který koreloval s validovanými klinickými diagnostickými kritérii.

I když se tato kategorie debatuje déle než deset let, dosud nebyly jednoznačně definovány ani klinické fenotypy, ani prototypy patologických obrazů; taxonomie také dosud nebyla stanovena.

Je pravděpodobné, že vícečetná patologie je přítomna u více než 80% případů.

Published in final edited form as:
Nat Rev Neurosci. 2013 September ; 14(9): 626–636. doi:10.1038/nrn3549.

Parkinson's disease dementia: convergence of α-synuclein, tau and amyloid-β pathologies

David J. Irwin, MD[1,2], **Virginia M.-Y. Lee, PhD**[1], and **John Q. Trojanowski, MD**[1,*]

[1]Center for Neurodegenerative Disease Research, Department of Pathology and Laboratory Medicine, Alzheimer's Disease Core Center, Institute on Aging, Philadelphia, PA 19104-6021, USA

[2]Department of Neurology, University of Pennsylvania Perelman School of Medicine, Philadelphia, PA 19104-6021, USA

Abstract

Dementia is increasingly being recognized in cases of Parkinson's disease (PD); such cases are termed PD dementia (PDD). The spread of fibrillar α-synuclein (α-syn) pathology from the brainstem to limbic and neocortical structures seems to be the strongest neuropathological correlate of emerging dementia in PD. In addition, up to 50% of patients with PDD also develop sufficient amyloid-β plaques and tau-containing neurofibrillary tangles for a secondary diagnosis of Alzheimer's disease (AD), and these pathologies may act synergistically with α-syn pathology to confer a worse prognosis. Understanding the relationships between these three distinct pathologies and their resultant clinical phenotypes are crucial to the development of effective disease-modifying treatments for PD and PDD.

Introduction

Parkinson's disease (PD) is the most common neurodegenerative movement disorder associated with neuronal loss in the substantia nigra and inclusions containing the synaptic protein α-synuclein (α-syn) in the cell bodies and processes of surviving neurons known as Lewy bodies and Lewy neurites, respectively. However, PD also is now recognized to be a more complex clinicopathological entity that includes widespread α-syn pathology and cognitive impairments including dementia (PDD) in the majority of patients during the natural course of their illness (for a detailed review on the history of the major development in PD research please see REF[1]).

Given this expanded view of PD as both a movement and cognitive disorder, here we examine the complex connections between the neuropathological aetiologies that underlie the variable expression of the cognitive deficits in PDD. By doing so, we aim to further the understanding of the pathobiology of PDD and to distinguish genetic, clinical and

*Corresponding Author: John Q. Trojanowski, M.D., Ph.D., Center for Neurodegenerative Disease Research & Institute on Aging, Department of Pathology and Laboratory Medicine, University of Pennsylvania Perelman School of Medicine, HUP, Maloney 3rd Floor, 36th and Spruce Streets, Philadelphia, PA 19104-4283 USA, Tel: 215-662-6399; Fax: 215-349-5909, trojanow@mail.med.upenn.edu

Financial Disclosures. The authors declare no competing financial interests.

npj | Parkinson's Disease
www.nature.com/npjparkd

REVIEW ARTICLE OPEN

Lewy body disease or diseases with Lewy bodies?

Kateřina Menšíková[1,2], Radoslav Matěj[3], Carlo Colosimo[4], Raymond Rosales[5], Lucie Tučková[1], Jiří Ehrmann[6], Dominik Hraboš[2,6], Kristýna Kolaříková[1], Radek Vodička[1], Radek Vrtěl[2], Martin Procházka[1], Martin Nevrlý[2], Michaela Kaiserová[1], Sandra Kurčová[1], Pavel Otruba[1] and Petr Kaňovský[2]

The current nosological concept of α-synucleinopathies characterized by the presence of Lewy bodies (LBs) includes Parkinson's disease (PD), Parkinson's disease dementia (PDD), and dementia with Lewy bodies (DLB), for which the term "Lewy body disease" (LBD) has recently been proposed due to their considerable clinical and pathological overlap. However, even this term does not seem to describe the true nature of this group of diseases. The subsequent discoveries of α-synuclein (αSyn), SNCA gene, and the introduction of new immunohistochemical methods have started intensive research into the molecular-biological aspects of these diseases. In light of today's knowledge, the role of LBs in the pathogenesis and classification of these nosological entities remains somewhat uncertain. An increasingly more important role is attributed to other factors as the presence of various LBs precursors, post-translational αSyn modifications, various αSyn strains, the deposition of other pathological proteins (particularly β-amyloid), and the discovery of selective vulnerability of specific cells due to anatomical configuration or synaptic dysfunction. Resulting genetic inputs can undoubtedly be considered as the main essence of these factors. Molecular–genetic data indicate that not only in PD but also in DLB, a unique genetic architecture can be ascertained, predisposing to the development of specific disease phenotypes. The presence of LBs thus remains only a kind of link between these disorders, and the term "diseases with Lewy bodies" therefore results somewhat more accurate.

npj Parkinson's Disease (2022)8:3 ; https://doi.org/10.1038/s41531-021-00273-9

INTRODUCTION

The current approach to the classification of neurodegenerative parkinsonism is based principally on the results of the neuropathological examination. Nosology includes Parkinson's disease (PD), Parkinson's disease dementia (PDD), dementia with Lewy bodies (DLB), multiple system atrophy (MSA), progressive supranuclear palsy (PSP), corticobasal degeneration (CBD), frontotemporal lobar degeneration (FTLD), and Alzheimer's disease (AD). All these disorders are clinically characterized by the validated clinical diagnostic criteria. Practically all clinical criteria differentiate "probable", "possible", and "definite" degrees of diagnostic certainty.

A more modern classification based on molecular pathology includes categories such as alpha-synucleinopathies, either neuronal (PD, PDD, DLB) or oligodendroglial (MSA), tauopathies (also called FTLD-tau; PSP, CBD, argyrophilic grain disease, AGD, primary age-related tauopathy, PART, and globular glial tauopathy, GGT), FTLD with inclusions of proteins TDP-43 (FTLD-TDP), FUS (FTLD-FUS), or other with immunoreactivity for components of the ubiquitin-proteasome system (FTLD-UPS), and AD.

The trouble is that the pathology is not always "unique" in the sense of typical disease signs and hallmarks. Of course, the neuropathological examination in the typical "sporadic" PD will probably reveal only the pathology typical for the alpha-synucleinopathy (Fig. 1) and in typical PSP, the pathology typical for tauopathy[2]. However, in the majority of cases, the final neuropathological picture is more complicated than the ones just described. It is widely known, that the most frequently observed pathological finding in neurodegenerative disorders (including parkinsonism) is the "double-pathology" (Fig. 2) or even "triple-pathology" (Fig. 3)[3–6], sometimes called "overlap syndrome". It means that the characteristic "pure" pathological picture (Fig. 1) is a rather rare case, and that overlaps prevail (Figs. 2 and 3)[7–9]. Moreover, in many cases, the picture is complicated by concomitant vascular changes.

The question stands whether this observation is reflected intra vitam also in the clinical manifestations and whether the current clinical diagnostic criteria can serve as a valuable tool in the diagnostic process. It has been debated for more than the past 10 years that the "validated" and widely used clinical diagnostic criteria for some of the above-mentioned clinical entities are outdated and based on the state of knowledge at the time of their publication, i.e. the eighties or nineties of the past century[10–13]. Several groups are working hard on the establishment of the new criteria, namely for CBD, PSP, MSA and FTD, but the validation process will certainly take a few years.

The present work aims to re-appraise the issue of Lewy body (LB) diseases, based on past and contemporary nosological and neuropathological correlates and other molecular-biological aspects that may play a role in their pathogenesis[14–22].

THE ENIGMA OF CLASSIFYING PD AND OTHER LB DISORDERS

Nowadays, the neurological community is facing a classification problem in the group of intraneuronal synucleinopathies, which covers the proper clinical diagnosis and differential diagnosis among PD, PDD, and DLB[23–28].

[1]Department of Neurology, University Hospital, Palacky University, Olomouc, Czech Republic. [2]Department of Neurology, Faculty of Medicine and Dentistry, Palacky University, Olomouc, Czech Republic. [3]Department of Pathology and Molecular Medicine, 3rd Faculty of Medicine, Charles University, Prague, Czech Republic. [4]Department of Neurology, Santa Maria Misericordia University Hospital, Terni, Italy. [5]The Neuroscience Institute, Department of Neurology and Psychiatry, University of Santo Tomás Hospital, Manila, Philippines. [6]Department of Clinical and Molecular Pathology, Faculty of Medicine and Dentistry, Palacky University, Olomouc, Czech Republic. [7]Department of Clinical Genetics, University Hospital, Palacky University, Olomouc, Czech Republic. ✉email: petr.kanovsky@fnol.cz

Published in partnership with the Parkinson's Foundation

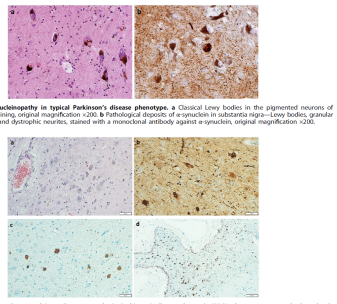


Fig. 1 Pure alpha-synucleinopathy in typical Parkinson's disease phenotype. **a** Classical Lewy bodies in the pigmented neurons of substantia nigra, HE staining, original magnification ×200. **b** Pathological deposits of α-synuclein in substantia nigra—Lewy bodies, granular cytoplasmic positivity, and dystrophic neurites, stained with a monoclonal antibody against α-synuclein, original magnification ×200.

Fig. 2 "Double-pathology": α-synucleinopathy + tauopathy in Parkinson's disease dementia (PDD) phenotype. **a** Lewy body and pale bodies in pontine raphe nucleus, HE staining, original magnification ×200. **b** Pathological deposits of α-synuclein in pontine raphe nucleus—Lewy bodies, granular cytoplasmic positivity, dystrophic neurites, and dots, stained with a monoclonal antibody against α-synuclein, original magnification ×200. **c** Pathological deposits of tau protein in pontine raphe nucleus—tangles, pretangles, grains, and threads, stained with a monoclonal antibody against hyperphosphorylated tau, original magnification ×200. **d** Pathological deposits of tau protein in basal ganglia associated with cribrous state—tau-astrogliopathy (ARTAG), stained with a monoclonal antibody against hyperphosphorylated tau, original magnification ×100.

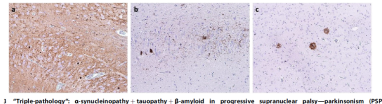


Fig. 3 "Triple-pathology": α-synucleinopathy + tauopathy + β-amyloid in progressive supranuclear palsy—parkinsonism (PSP-P) phenotype. **a** Pathological deposits of α-synuclein in the hippocampus—Lewy bodies, dystrophic neurites, and dots, stained with a monoclonal antibody against α-synuclein, original magnification ×100. **b** Pathological deposits of tau protein in the hippocampus—pretangles, threads, and grains, stained with a monoclonal antibody against hyperphosphorylated tau, original magnification ×100. **c** Amyloid plaques in hippocampus positive in immunohistochemical reaction with a monoclonal antibody against amyloid-β -peptide, original magnification ×100.

The Canadian Journal of Neurological Sciences (2023), 50, 329–345
doi:10.1017/cjn.2022.34

Canadian Journal of Neurological Sciences
Journal Canadien des Sciences Neurologiques

Review Article

Current Concepts of Mixed Pathologies in Neurodegenerative Diseases

Shelley L. Forrest[1] and Gabor G. Kovacs[2,3,4]

[1]Dementia Research Centre, Macquarie Medical School, Faculty of Medicine, Health and Human Sciences, Macquarie University, Sydney, Australia, [2]Tanz Centre for Research in Neurodegenerative Disease, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada, [3]Department of Laboratory Medicine and Pathobiology, Department of Medicine, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada and [4]Laboratory Medicine Program & Krembil Brain Institute, University Health Network, Toronto, Ontario, Canada

ABSTRACT: Neurodegenerative diseases are a pathologically, clinically and genetically diverse group of disorders without effective disease-modifying therapies. Pathologically, these disorders are characterised by disease-specific protein aggregates in neurons and/or glia and referred to as proteinopathies. Many neurodegenerative diseases show pathological overlap with the same abnormally deposited protein occurring in anatomically distinct regions, which give rise to specific patterns of cognitive and motor clinical phenotypes. Sequential distribution patterns of protein inclusions throughout the brain have been described. Rather than occurring in isolation, it is increasingly recognised that combinations of one or more proteinopathies with or without cerebrovascular disease frequently occur in individuals with neurodegenerative diseases. In addition, complex constellations of ageing-related and incidental pathologies associated with tau, TDP-43, Aβ, α-synuclein deposition have been commonly reported in longitudinal ageing studies. This review provides an overview of current classification of neurodegenerative and age-related pathologies and presents the spectrum and complexity of mixed pathologies in community-based, longitudinal ageing studies, in major proteinopathies, and genetic conditions. Mixed pathologies are commonly reported in individuals >65 years with and without cognitive impairment; however, they are increasingly recognised in younger individuals (<65 years). Mixed pathologies are thought to lower the threshold for developing cognitive impairment and dementia. Hereditary neurodegenerative diseases also show a diverse range of mixed pathologies beyond the proteinopathy primarily linked to the genetic abnormality. Cases with mixed pathologies might show a different clinical course, which has prognostic relevance and obvious implications for biomarker and therapy development, and stratifying patients for clinical trials.

RÉSUMÉ : Concepts actuels de pathologies mixtes dans les maladies neurodégénératives. Les maladies neurodégénératives constituent un groupe de troubles diversifiés sur les plans pathologique, clinique et génétique pour lesquels on ne dispose d'aucun traitement modificateur de la maladie qui soit efficace. Du point de vue pathologique, ces troubles se caractérisent par des agrégats protéiques spécifiques de la maladie dans les neurones et/ou les cellules gliales; on les appelle *protéinopathies*. De nombreuses maladies neurodégénératives présentent des recoupements pathologiques, soit la formation des mêmes dépôts anormaux de protéines dans des régions anatomiques différentes, ce qui donne lieu à des phénotypes cliniques particuliers de symptômes moteurs et cognitifs. Des schémas de distribution séquentiels d'inclusions de protéines dans différentes zones du cerveau ont été décrits. On constate de plus en plus que ces protéinopathies, plutôt que d'être isolées, s'unissent à deux ou plusieurs et peuvent s'accompagner ou non d'une maladie oculaire cérébrale, phénomènes qui se produisent souvent chez les personnes atteintes de maladies neurodégénératives. En outre, des groupes complexes de pathologies fortuites et liées au vieillissement, associées à des dépôts de protéines tau, TDP-43, Aβ et α-synucléine, sont souvent rapportés dans des études longitudinales sur le vieillissement. Ainsi, le compte rendu donne un aperçu de la classification actuelle des pathologies neurodégénératives, liées à l'âge, et présente le spectre et la complexité des pathologies mixtes dans les études longitudinales sur le vieillissement menées dans la collectivité, qui portent sur les troubles génétiques et les protéinopathies d'importance. Des pathologies mixtes sont couramment rapportées chez des patients de plus de 65 ans présentant ou non une atteinte cognitive; mais elles sont également de plus en plus observées chez les personnes plus jeunes (moins de 65 ans). Les pathologies mixtes abaissent le seuil d'apparition de troubles cognitifs et de démence. Les maladies neurodégénératives héréditaires se manifestent aussi sous diverses formes de pathologies mixtes et ne se limitent pas à la protéinopathie principalement liée à l'anomalie génétique. Les patients atteints de pathologies mixtes pourraient présenter une évolution clinique différente, ce qui a une incidence sur le pronostic et des conséquences importantes tant dans l'élaboration de traitements et de biomarqueurs que dans le classement des patients dans les essais cliniques.

Keywords: Cerebrovascular disease; Mixed pathology; Neurodegenerative disease; Proteinopathy

(Received 31 October 2021; final revisions submitted 18 March 2022; date of acceptance 21 March 2022; First Published online 31 March 2022)

Corresponding author: Gabor G. Kovacs, MD, PhD, FRCPC, Tanz Centre for Research in Neurodegenerative Disease (CRND), University of Toronto, Krembil Discovery Tower, 60 Leonard Ave, Toronto, ON, M5T 0S8, Canada. Email: gabor.kovacs@utoronto.ca

Cite this article: Forrest SL and Kovacs GG. (2023) Current Concepts of Mixed Pathologies in Neurodegenerative Diseases. *The Canadian Journal of Neurological Sciences* 50: 329–345. https://doi.org/10.1017/cjn.2022.34

© The Author(s), 2022. Published by Cambridge University Press on behalf of Canadian Neurological Sciences Federation. This is an Open Access article, distributed under the terms of the Creative Commons Attribution licence (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted re-use, distribution and reproduction, provided the original article is properly cited.

Syndrom překrývající se neurodegenerace

Acta Neuropathologica (2019) 137:171–173
https://doi.org/10.1007/s00401-018-1923-y

CORRESPONDENCE

Atypical parkinsonism of progressive supranuclear palsy–parkinsonism (PSP-P) phenotype with rare variants in *FBXO7* and *VPS35* genes associated with Lewy body pathology

Kateřina Menšíková[1] · Lucie Tučková[2] · Kristýna Kolařiková[3] · Tereza Bartoníková[1] · Radek Vodička[3] · Jiri Ehrmann[2] · Radek Vrtěl[3] · Martin Procházka[3] · Petr Kaňovský[1] · Gabor G. Kovacs[4]

Received: 13 September 2018 / Revised: 24 October 2018 / Accepted: 24 October 2018 / Published online: 29 October 2018
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2018

A total of 23 gene loci have been identified in association with Parkinson's disease (PD), but the neuropathological background has been described in only a few of them. We had recently an opportunity to study the pathological finding in case of atypical parkinsonism associated with rare sequence variants in the *FBXO7* and *VPS35* genes; the neuropathology associated with variants in these genes has not yet been described [9]. All steps of the study were approved by the local ethics committee of the University Hospital Olomouc.

This case was a member of a family with positive history of parkinsonism; the family originated from an area of the Czech Republic with a proven increased prevalence of parkinsonism [2, 8]. As described in our previous paper, the patient was an 83-year-old man who had atypical parkinsonism with a phenotype of progressive supranuclear palsy—parkinsonism (PSP-P) with onset at the age of 66 [1] (see Video). The disease manifested initially with the signs typical for L-DOPA responsive idiopathic PD and gradually progressed. Ten years following the disease onset, the bulbar symptoms, apraxia of gait, tendency to sudden falls, supranuclear gaze palsy, blepharospasm with apraxia of lid opening and executive dysfunction developed; finally, the typical clinical pattern of PSP-P was present. There were no clinical features suggestive of diffuse Lewy bodies, such as REM sleep behavior disorder, visual or auditory hallucinations, or fluctuations of symptoms. When molecular genetic examination was performed, rare sequence variants of the vacuolar protein sorting 35(*VPS35*) gene (c.102 + 33G > A, rs192115886) and the F-box only protein 7(*FBXO7*) gene (c.540A > G, rs41311141) were identified in heterozygous state by massive parallel sequencing using Ion Torrent technology and confirmed by Sanger sequencing. The *VPS35* c.102 + 33G > A gene variant was also confirmed in the patient's cousin, who has late-onset Parkinson's disease with the usual phenotype [1]. Effect of this intron variant was tested using in silico predictive tools Human Splicing Finder and NetGene2. NetGene2 tool indicated possible breaking of acceptor splicing site. Enhancer/silencer predictors indicated possible breaking of splicing enhancer motif. Therefore, we could presume a probable variant effect on the splicing. Using the Human Splicing Finder and the predicted possible new splicing enhancer site, the variant *FBXO7*: c.540A > G located in the coding sequence was evaluated as likely benign according to ClinVar. Similar to the *VPS35* variant, the impact on RNA splicing can be expected. Pathogenicity of the identified variants remains to be proven, further functional studies are warranted as well.

After the patient died, a detailed neuropathological examination of the brain was conducted. At autopsy, the brain showed mild diffuse atrophy, the substantia nigra and locus coeruleus were depigmented (Fig. 1a). The 5 µm-thick sections of formalin-fixed paraffin-embedded tissue from specific regions of the brain were examined: frontal, temporal, parietal, occipital, and motor cortices, cingulate

Electronic supplementary material The online version of this article (https://doi.org/10.1007/s00401-018-1923-y) contains supplementary material, which is available to authorized users.

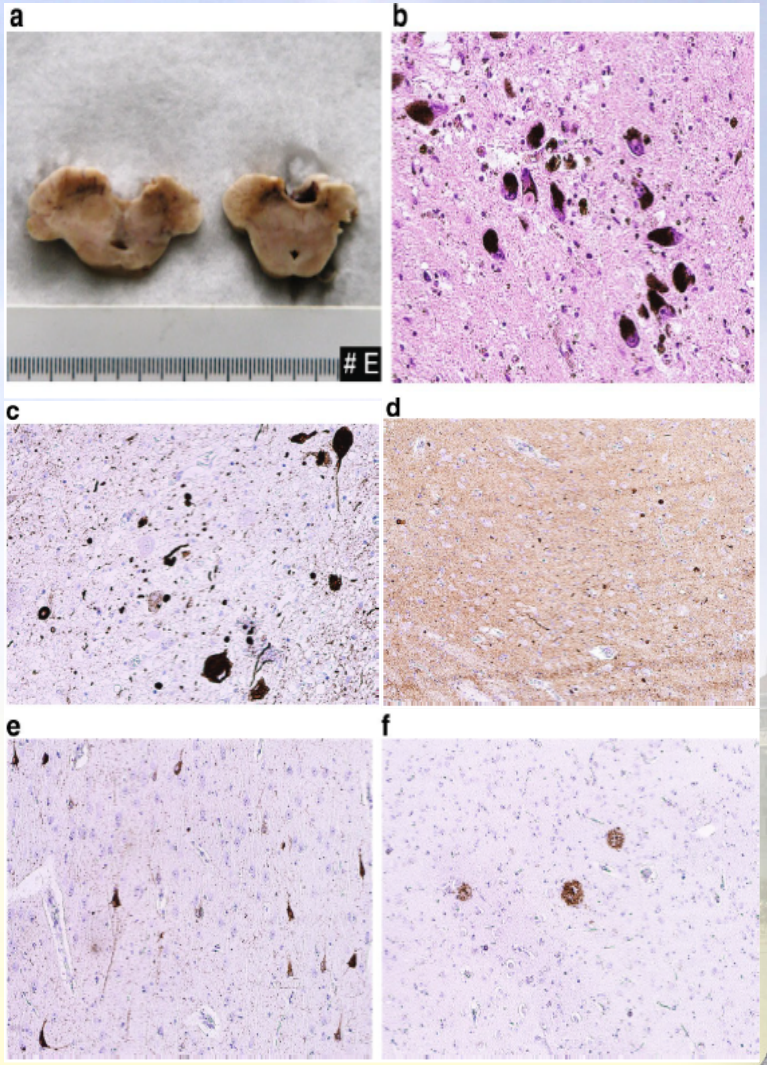
✉ Kateřina Menšíková
katerina.mensikova@fnol.cz

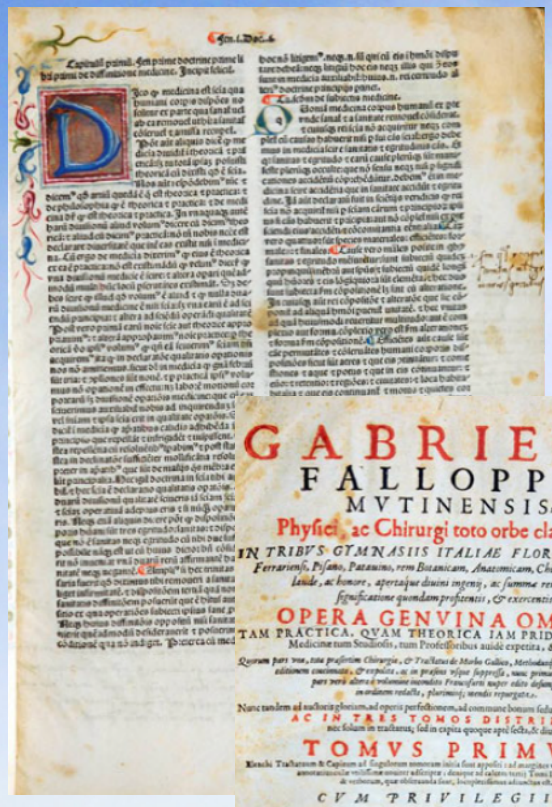
[1] Department of Neurology, Faculty of Medicine and Dentistry, Palacky University, University Hospital, I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc, Czech Republic

[2] Department of Pathology, Faculty of Medicine and Dentistry, Palacky University, University Hospital, Olomouc, Czech Republic

[3] Department of Medical Genetics, Faculty of Medicine and Dentistry, Palacky University, University Hospital, Olomouc, Czech Republic

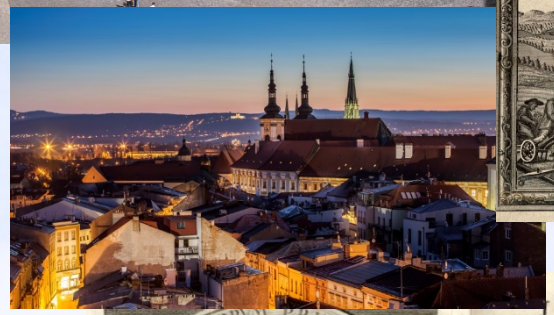
[4] Klinisches Institut für Neurologie, Medizinische Universität Wien, Vienna, Austria





GABRIELIS
FALLOPPII
MVTINENSIS,
Phyſici, ac Chirurgi toto orbe clariſſimi,
IN TRIBVS GYMNASIIS ITALIAE FLORENTISSIMIS,
Ferrarienſi, Piſano, Patauino, rem Botanicam, Anatomicam, Chirurgicam omnia cum laude, ac honore, apertaque diuini ingenij, ac ſummæ rerum peritiæ ſignificatione quamdam profitentis, & exercentis.
OPERA GENVINA OMNIA,
TAM PRACTICA, QVAM THEORICA IAM PRIDEM A CVNCTIS
Medicinæ tum Studioſis, tum Profeſſoribus auidè expetita, & expectata.
AC IN TRES TOMOS DISTRIBVTA.
TOMVS PRIMVS.
CVM PRIVILEGIIS.
VENETIIS, MDCVI.
Apud Io. Antonium, & Iacobum de Franciſcis.









JO. BAPTISTÆ
MORGAGNI
P. P. P. P.
DE SEDIBUS, ET CAUSIS
MORBORUM
PER ANATOMEN INDAGATIS
LIBRI QUINQUE.
DISSECTIONES, ET ANIMADVERSIONES, NUNC PRIMUM EDITAS, COMPLECTUNTUR PROPEMODUM INNUMERAS, MEDICIS, CHIRURGIS, ANATOMICIS PROFUTURAS.
Multiplex præfixus eſt Index rerum, & nominum accuratiſſimus.
TOMUS PRIMUS
DUOS PRIORES CONTINENS LIBROS.
EDITIO SECUNDA
Ab Auctore recognita, atque a mendis omnibus expurgata.
PATAVII,
MDCCLXV.
SUPERIORUM PERMISSU, AC PRIVILEGIO.