

Tauopatie, TDP-43 a FTD spektrum

Irena Rektorová

1.NK ve FN u sv. Anny a LFMU, Brno

CEITEC MU, Brno

Progresivní supranukleární paralýza PSP

Sporadické onemocnění

Věk ≥ 40 let v počátku onemocnění

Postupná progrese

4R **tauopatie**

Prevalence 5–7/100 000

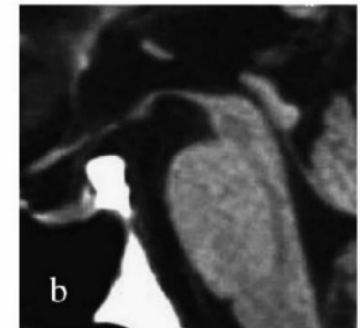
Symptomy

- Motorické
- Řečové
- Behaviorální/ kognitivní

Höglinger et al., 2017

Nová diagnostická kritéria

- Hlavní symptomy
- Okulomotorické: PSP, ↓ sakády, apraxie otevírání očí
- Posturální: pády, pull test +
- Akineze: zarázy chůze během 3 let, axiální parkinsonismus
- Kognitivní: nvPPA, apraxie řeči, F syndrom, (
- Podpůrné symptomy/ markery
- Špatná odpověď na L-dopa
- Hypokinetická/ spastická dysartrie, dysfagie, fotofobie
- **Atrofie/ hypometabolismus mesencephala**
- Postsynaptická degenerace striata – IBZM SPECT



PSP diagnostika: Hlavní symptomy

Core clinical features

Levels of Certainty	Functional Domain			
	Ocular Motor Dysfunction	Postural Instability	Akinesia	Cognitive Dysfunction
Level 1	O1: Vertical supranuclear gaze palsy	P1: Repeated unprovoked falls within 3 years	A1: Progressive gait freezing within 3 years	C1: Speech/language disorder, i.e., nonfluent/agrammatic variant of primary progressive aphasia or progressive apraxia of speech
Level 2	O2: Slow velocity of vertical saccades	P2: Tendency to fall on the pull-test within 3 years	A2: Parkinsonism, akinetic-rigid, predominantly axial, and levodopa resistant	C2: Frontal cognitive/behavioral presentation
Level 3	O3: Frequent macro square wave jerks or “eyelid opening apraxia”	P3: More than two steps backward on the pull-test within 3 years	A3: Parkinsonism, with tremor and/or asymmetric and/or levodopa responsive	C3: Corticobasal syndrome

Höglinger et al., 2017

PSP diagnostika: podporující symptomy

Supportive features

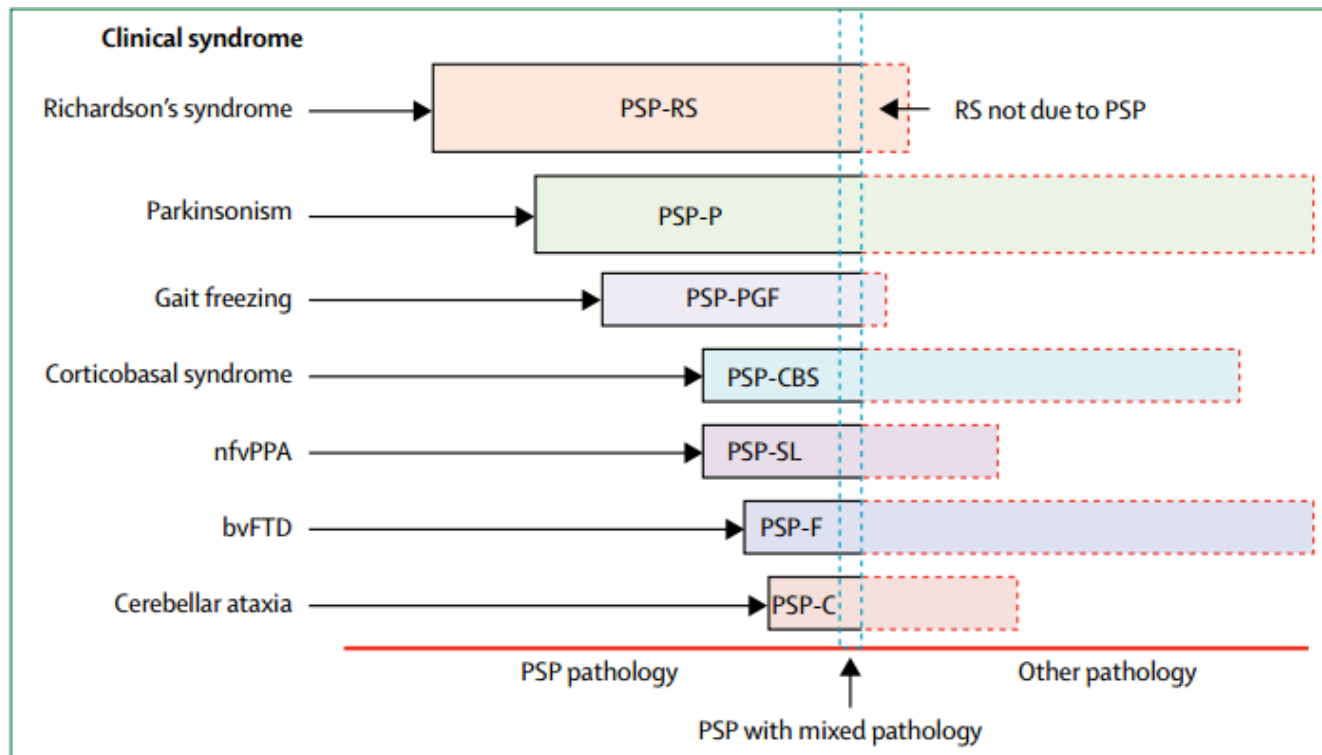
Clinical Clues	Imaging Findings
CC1: Levodopa-resistance	IF1: Predominant midbrain atrophy or hypometabolism
CC2: Hypokinetic, spastic dysarthria	IF2: Postsynaptic striatal dopaminergic degeneration
CC3: Dysphagia	
CC4: Photophobia	

- Genetic risks: *H1 haplotype, MAPT gene variants (GWAS)*

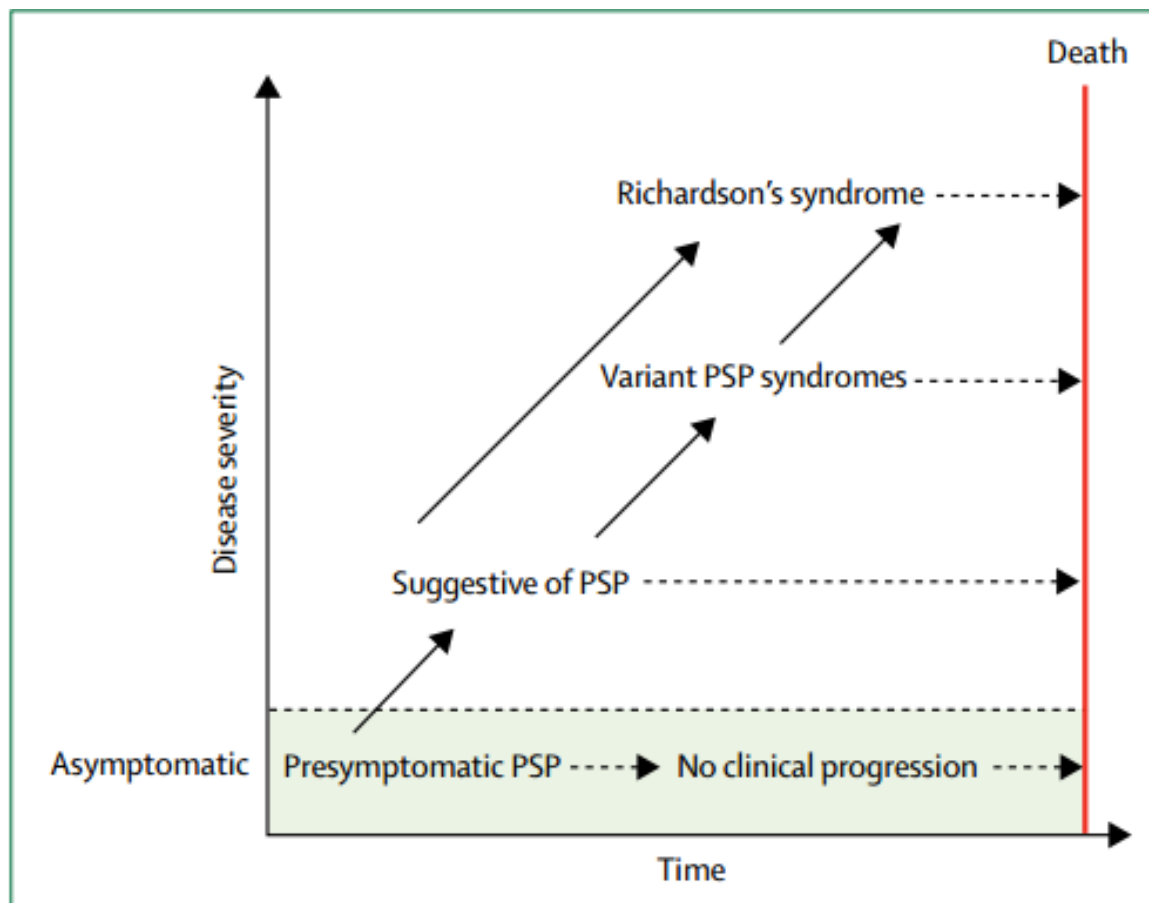
Senzitivita a specificita kritérií

- The overall **sensitivity** of the 2017 MDS-PSP criteria was **87.9%** compared to 45.5% for NINDS-PSP criteria (National Institutes of Neurological Disease and Society for Progressive Supranuclear Palsy criteria; Litvan et al., 1996)
- The **specificity** of the MDS-PSP criteria for probable PSP was **85.7%** and 90.5% for NINDS-PSP criteria

PSP formy



Vývoj PSP symptomů v čase



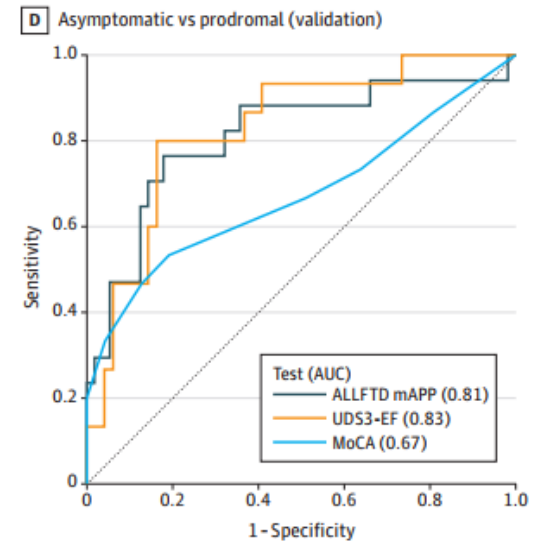
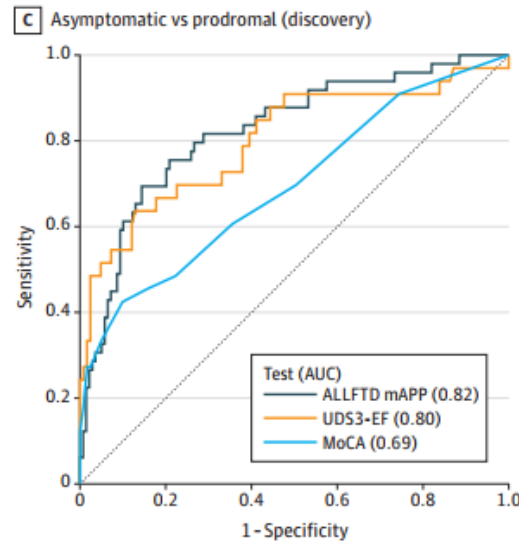
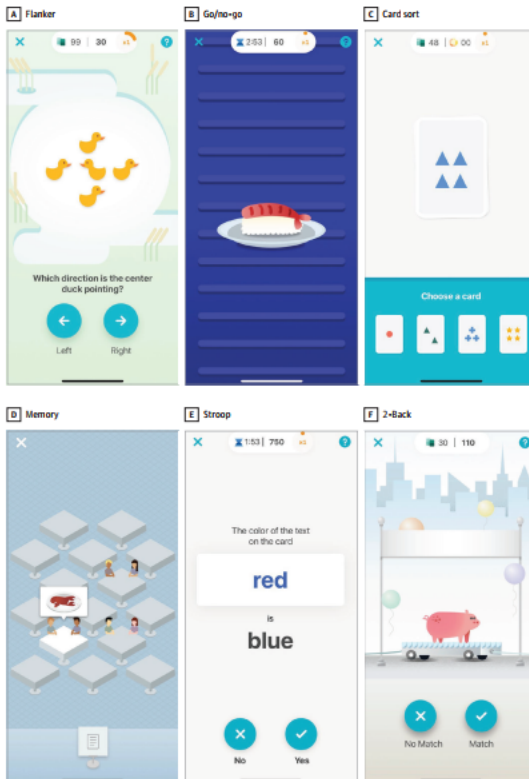
Boxer et al, 2017

The Progressive Supranuclear Palsy Clinical Deficits Scale

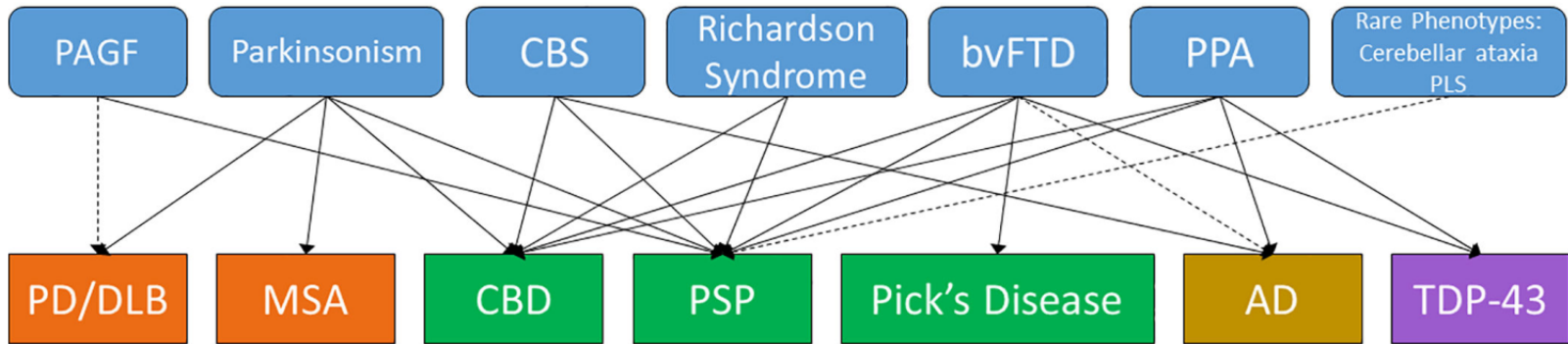
Functional Domain	0 = No Deficit	1 = Mild Deficit	2 = Moderate Deficit	3 = Severe Deficit	Score
Akinesia-rigidity	No akinesia or rigidity	Slow movements, but full range possible	Reduced range in active movements	Reduced range in passive movements	
Bradyphrenia	No bradyphrenia	Equivocal or mild, but not interfering with activities of daily living	Interfering moderately with activities of daily living	Interfering severely with activities of daily living	
Communication	No communicative dysfunction	Mild communicative dysfunction, but easily understood	Moderate communicative dysfunction, partly not understood	Severe communicative dysfunction, cannot be understood	
Dysphagia	No dysphagia	Mild dysphagia, but no dietary adaptations required	Moderate dysphagia, dietary adaptations required	Severe dysphagia , oral nutrition impossible	
Eye movements	No ocular motor dysfunction	Slow vertical saccades	Vertical supranuclear gaze palsy	Vertical & horizontal supranuclear gaze palsy	
Finger dexterity	No impairment in finger dexterity	Somewhat slow, but no help required when using knife and fork, buttoning clothes, washing hands and face.	Extremely slow or occasional help required	Considerable help or total assistance needed	
Gait & balance	No postural instability	Postural instability, but unassisted gait possible	Gait possible with walking aid	Gait impossible	
				Total Score	

Smartphone: kognitivní testování FTD

Figure 1. Screenshots of Smartphone Cognitive Tests and Testing Schedule



Clinical Syndromes



A. Frontal lobe
Disinhibition
Apathy

Parietal lobe
Alien limb
Apraxia

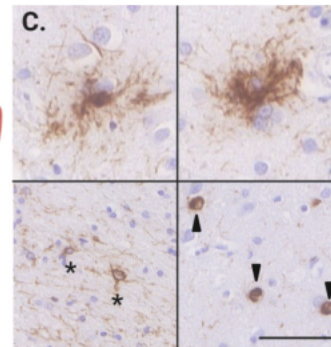
Temporal lobe
Language impairments

Midbrain
Ocular motor abnormalities

Substantia Nigra
Parkinsonism

**Pons/Medulla/
DN of Cerebellum**
Postural Instability

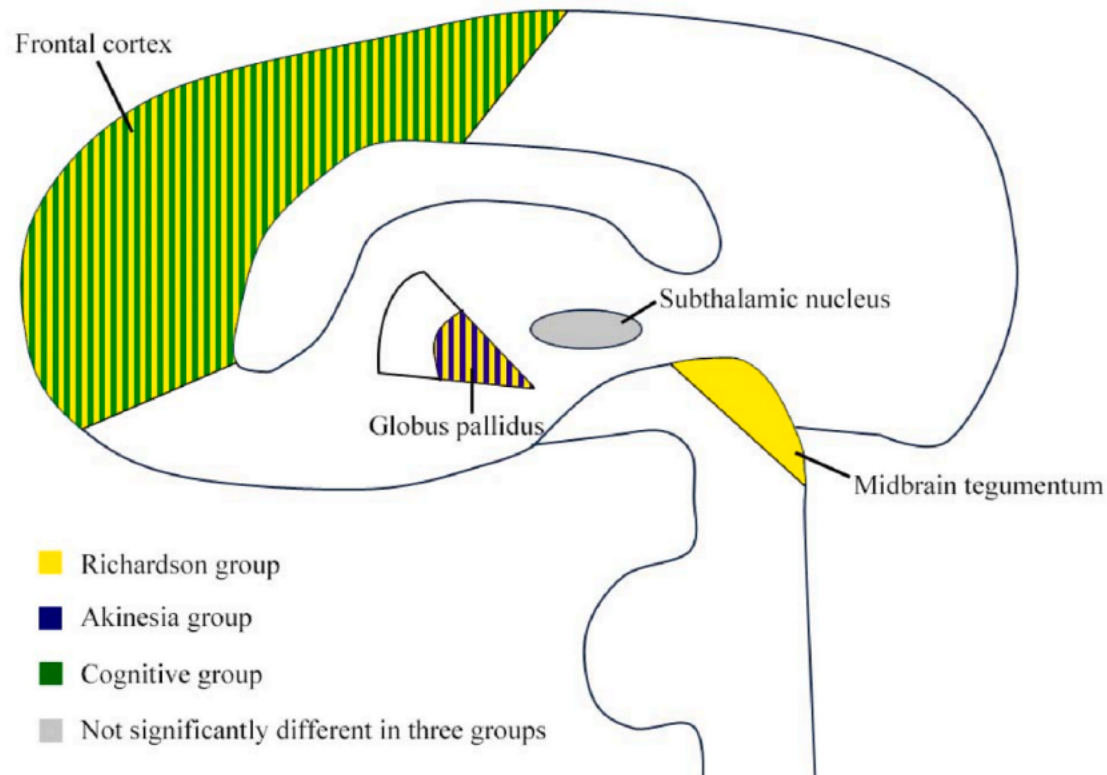
Basal ganglia
Parkinsonism



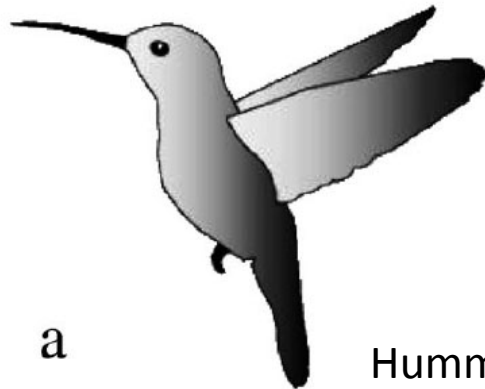
- Tufted astrocytes
- Coiled bodies in oligodendrocytes
- Globoid NFT

Coughlin and Litvan, 2020

Mozkový patologie PSP-RS a kognitivní fenotyp

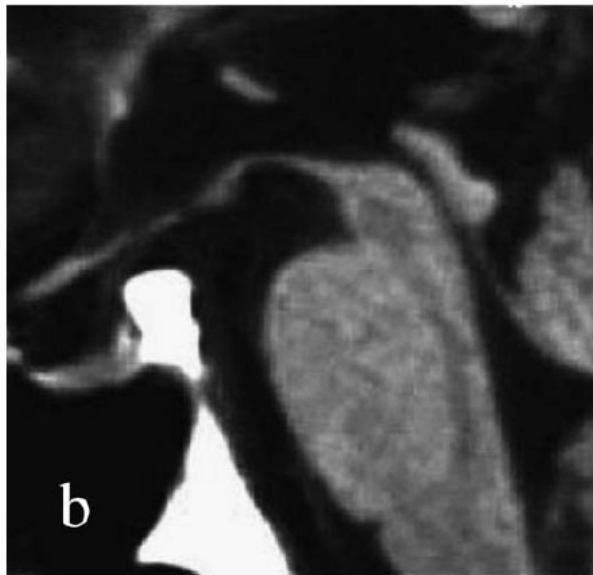


MRI markery PSP

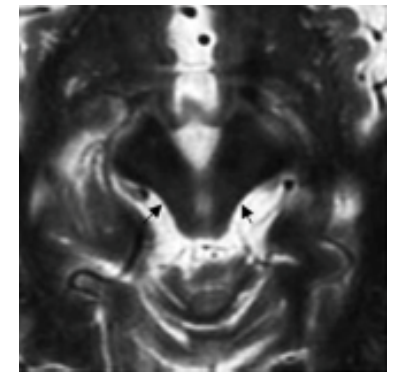
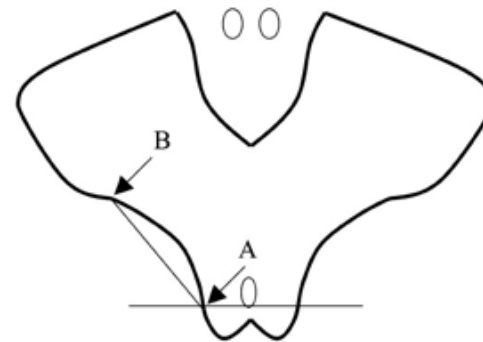


a

Hummingbird sign



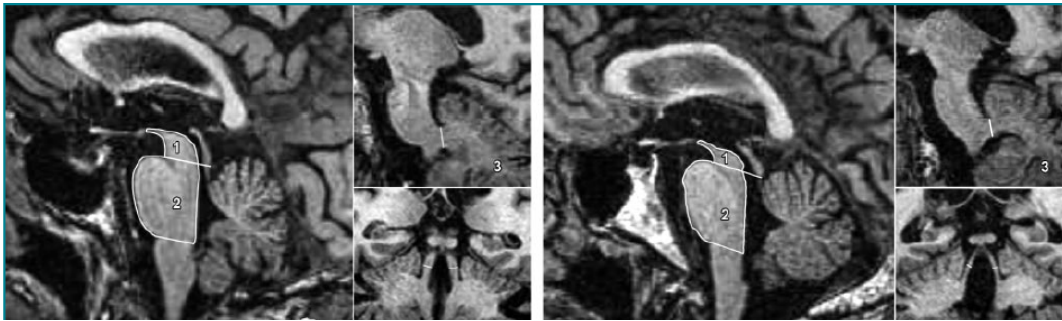
b



Both signs are highly specific ($\geq 97.7\%$) in patients with early clinical diagnosis of PSP versus PD Or MSA, but insufficiently sensitive (35.3%)

MR planimetrie

MRPI (MR parkinsonism index), MRPI 2.0

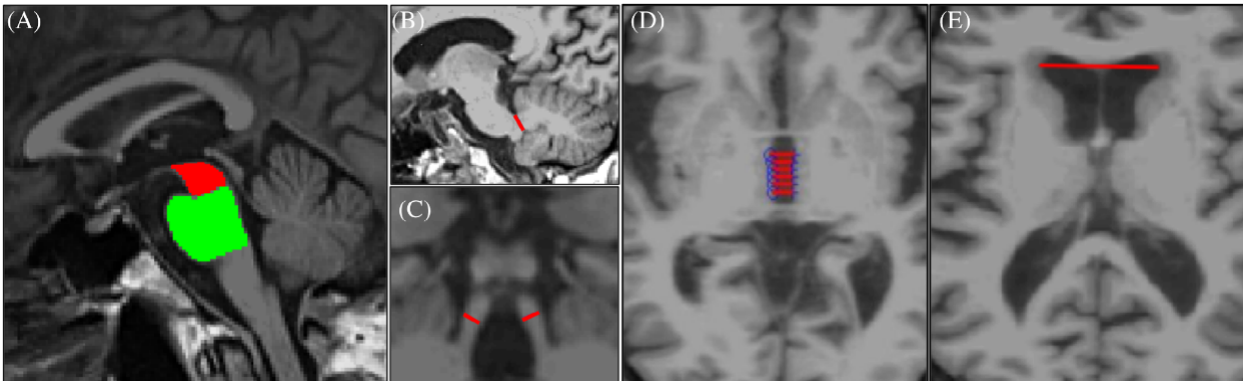


Formula: $[(P/M) \times (MCP/SCP)]$

Quattrone et al., 2008

Nigro et al., 2016

Scherfler et al., 2016



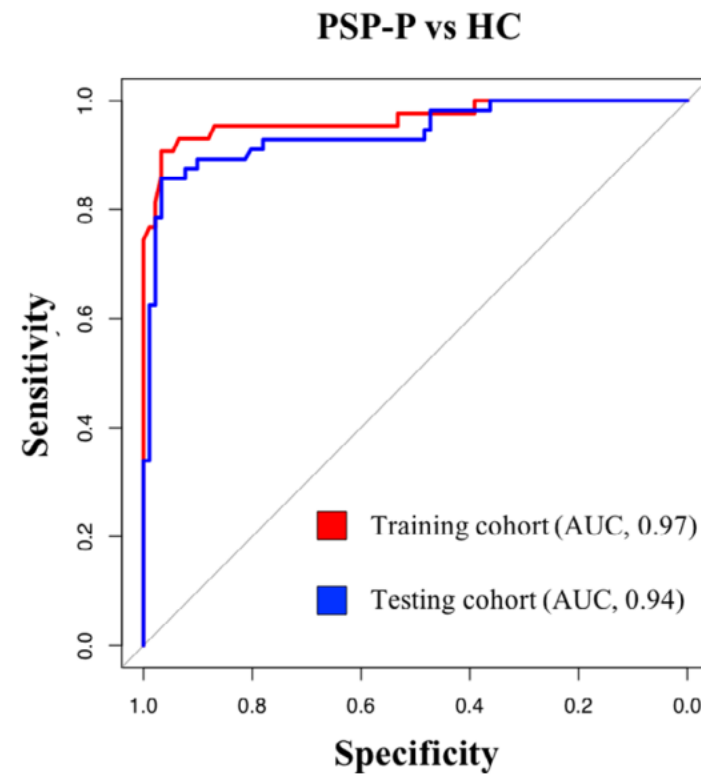
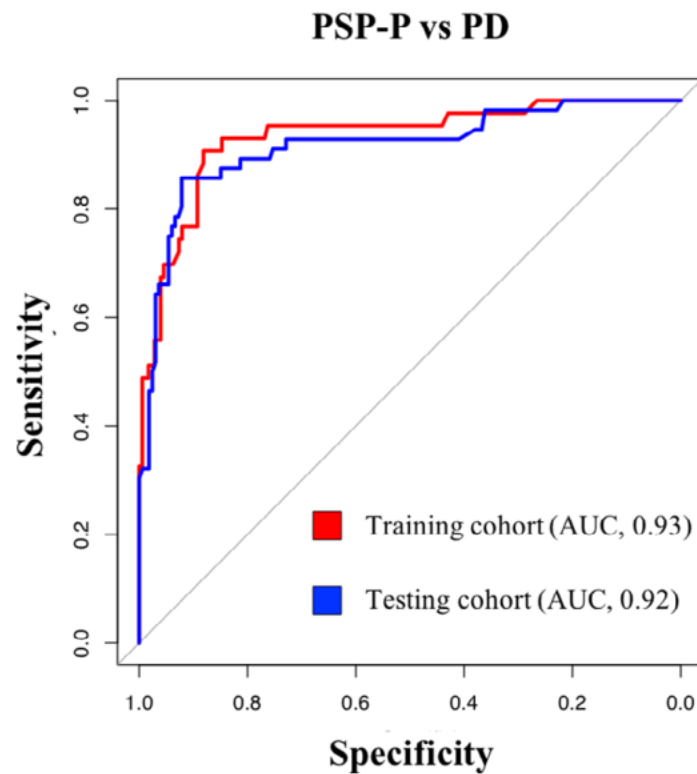
multiplying the automated MRPI by the automated 3 V width/frontal horns (FHs) width ratio

Quattrone et al., *Mov Disord* 2022

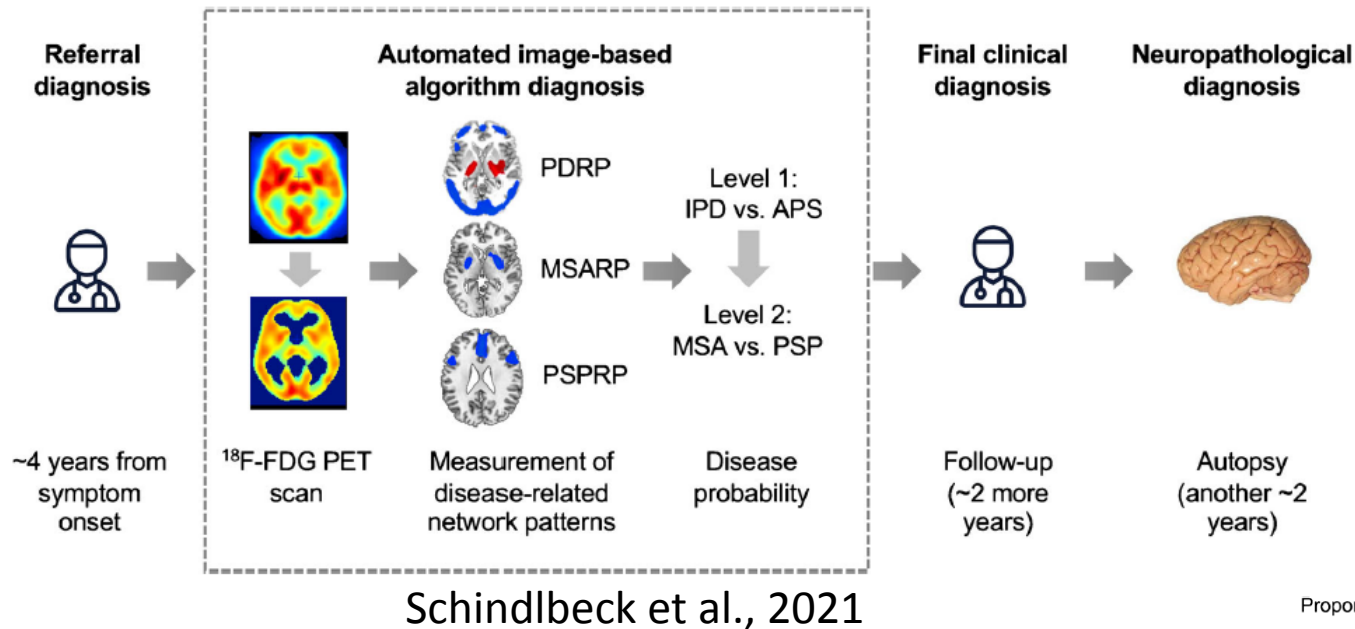
Quattrone et al., 2022

MR planimetrie

MRPI (MR parkinsonism index), MRPI 2.0



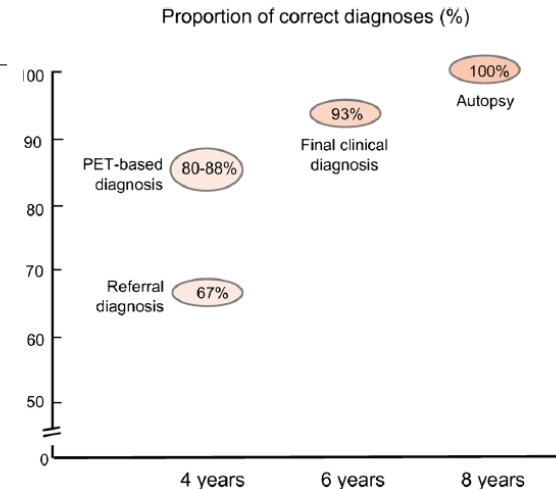
Neuropathological correlation supports automated logistic differential diagnosis



RESEARCH ARTICLE

Automatic covariance pattern analysis outperforms visual reading of ¹⁸F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography (FDG-PET) in variant progressive supranuclear palsy

Ralph Buchert, PhD,^{1*} Florian Wegner, MD,² Hans-Jürgen Huppertz, MD,³ Georg Berding, MD,⁴ Matthias Brendel, MD,^{5,6,7} Ivayla Apostolova, MD,¹ Carsten Buhmann, MD,⁸ Alexander Dierks, MD,⁹ Sabrina Katzdobler, MD,^{6,7,10} Martin Klietz, MD,² Johannes Levin, MD,^{6,7,10} Nima Mahmoudi, MD,¹¹ Andreas Rinscheid, PhD,¹² Sophia Rogozinski, MD,² Jost-Julian Rumpf, MD,¹³ Christine Schneider, MD,¹⁴ Sophia Stöcklein, MD,¹⁵ Phoebe G. Spetsieris, PhD,¹⁶ David Eidelberg, MD,¹⁶ Mike P. Wattjes, MD, PhD,¹¹ Osama Sabri, MD,¹⁷ Henryk Barthel, MD,¹⁷ Günter Höglinger, MD,^{2,6,10} for the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative





REVIEW

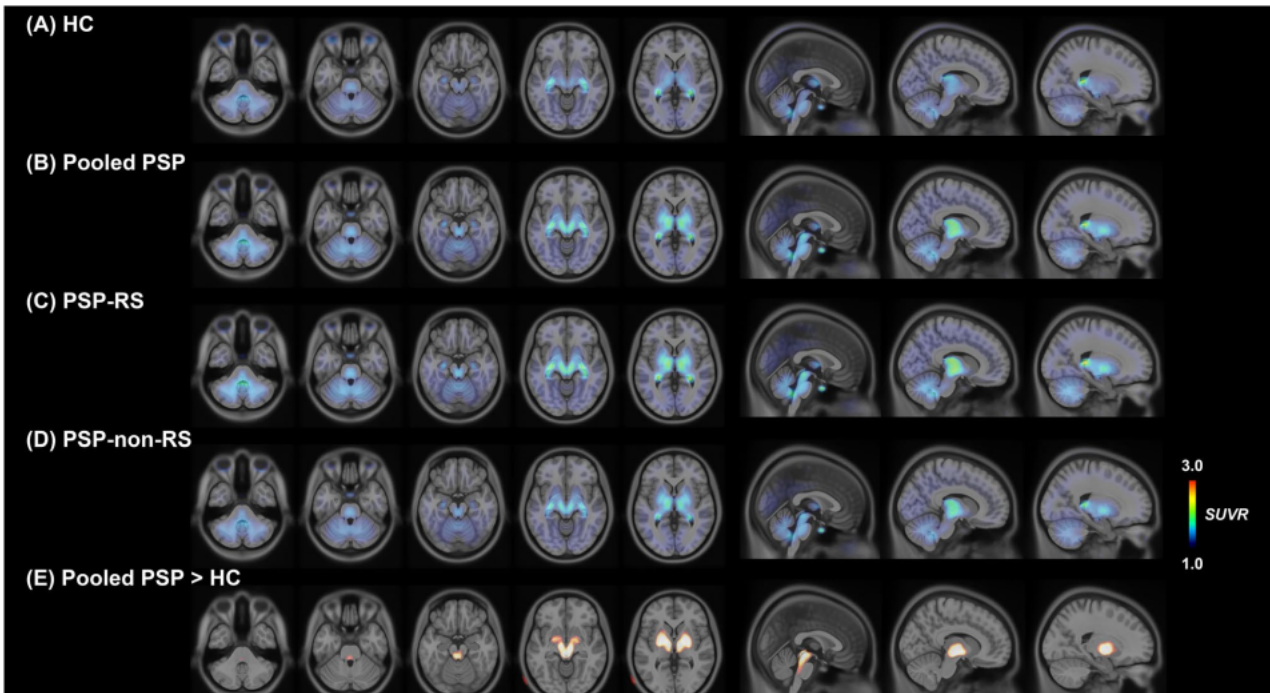


Tau PET imaging in progressive supranuclear palsy: a systematic review and meta-analysis

Jianing Jin¹ · Dongning Su¹ · Junjiao Zhang¹ · Xiaohong Li³ · Tao Feng^{1,2}

Received: 30 October 2022 / Revised: 28 December 2022 / Accepted: 28 December 2022 / Published online: 12 January 2023

- **18F-PM-PBB3 (18F-Florzolotau) and 18F-PI-2620** - binding to 4R-tau isoforms and less off target binding



Feng-Tao Liu et al.,
2023

Kortikobazální degenerace: CBD

- Patologie: astrocytární plaky v bílé hmotě

Table 4 Proposed clinical phenotypes (syndromes) associated with the pathology of corticobasal degeneration^a

Syndrome	Features
Probable corticobasal syndrome	Asymmetric presentation of 2 of: a) limb rigidity or akinesia, b) limb dystonia, c) limb myoclonus plus 2 of: d) orobuccal or limb apraxia, e) cortical sensory deficit, f) alien limb phenomena (more than simple levitation)
Possible corticobasal syndrome	May be symmetric: 1 of: a) limb rigidity or akinesia, b) limb dystonia, c) limb myoclonus plus 1 of: d) orobuccal or limb apraxia, e) cortical sensory deficit, f) alien limb phenomena (more than simple levitation)
Frontal behavioral-spatial syndrome	Two of: a) executive dysfunction, b) behavioral or personality changes, c) visuospatial deficits
Nonfluent/agrammatic variant of primary progressive aphasia	Effortful, agrammatic speech plus at least one of: a) impaired grammar/sentence comprehension with relatively preserved single word comprehension, or b) groping, distorted speech production (apraxia of speech)
Progressive supranuclear palsy syndrome	Three of: a) axial or symmetric limb rigidity or akinesia, b) postural instability or falls, c) urinary incontinence, d) behavioral changes, e) supranuclear vertical gaze palsy or decreased velocity of vertical saccades

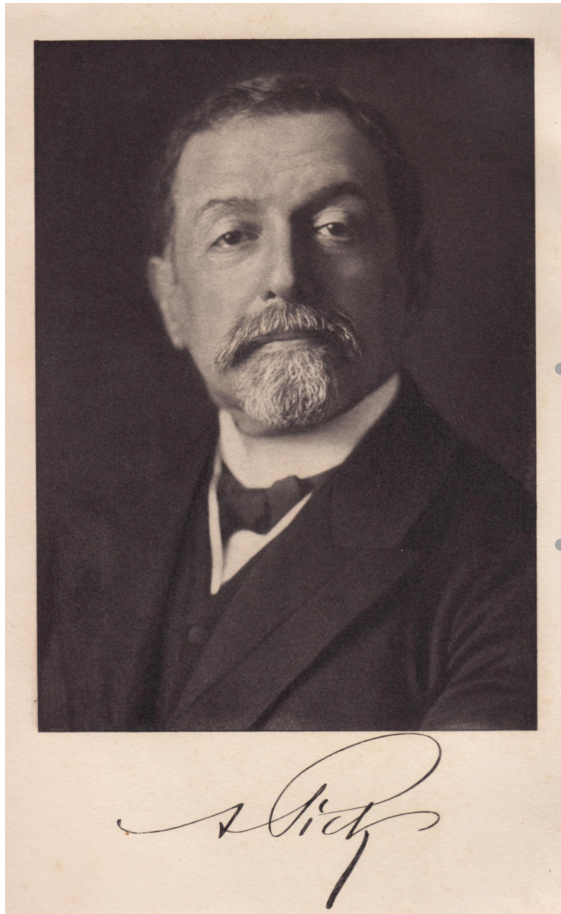
- Tau mutation allowed (unlike other gene mutations which are present in CBS)
- **CBS (syndrome)**: CBD but also PSP pathologies, AD, TDP-43 particularly in PGRN, CJD

Classic Text No. 29

On the symptomatology of left-sided temporal lobe atrophy¹

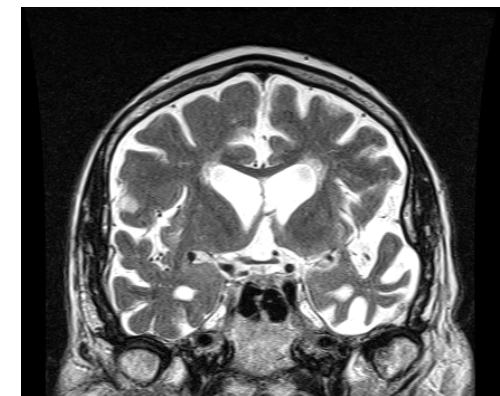
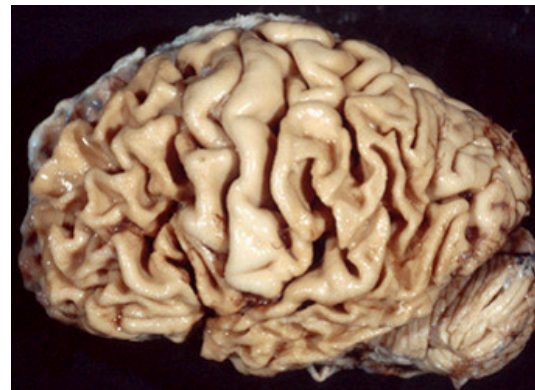
Prof. A. PICK, Prague

Translated and annotated by
D. M. GIRLING and G. E. BERRIOS²



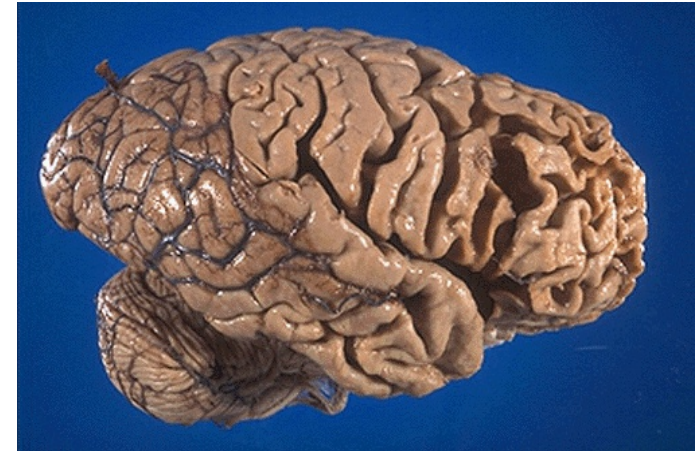
Arnold Pick
(1851 – 1924)

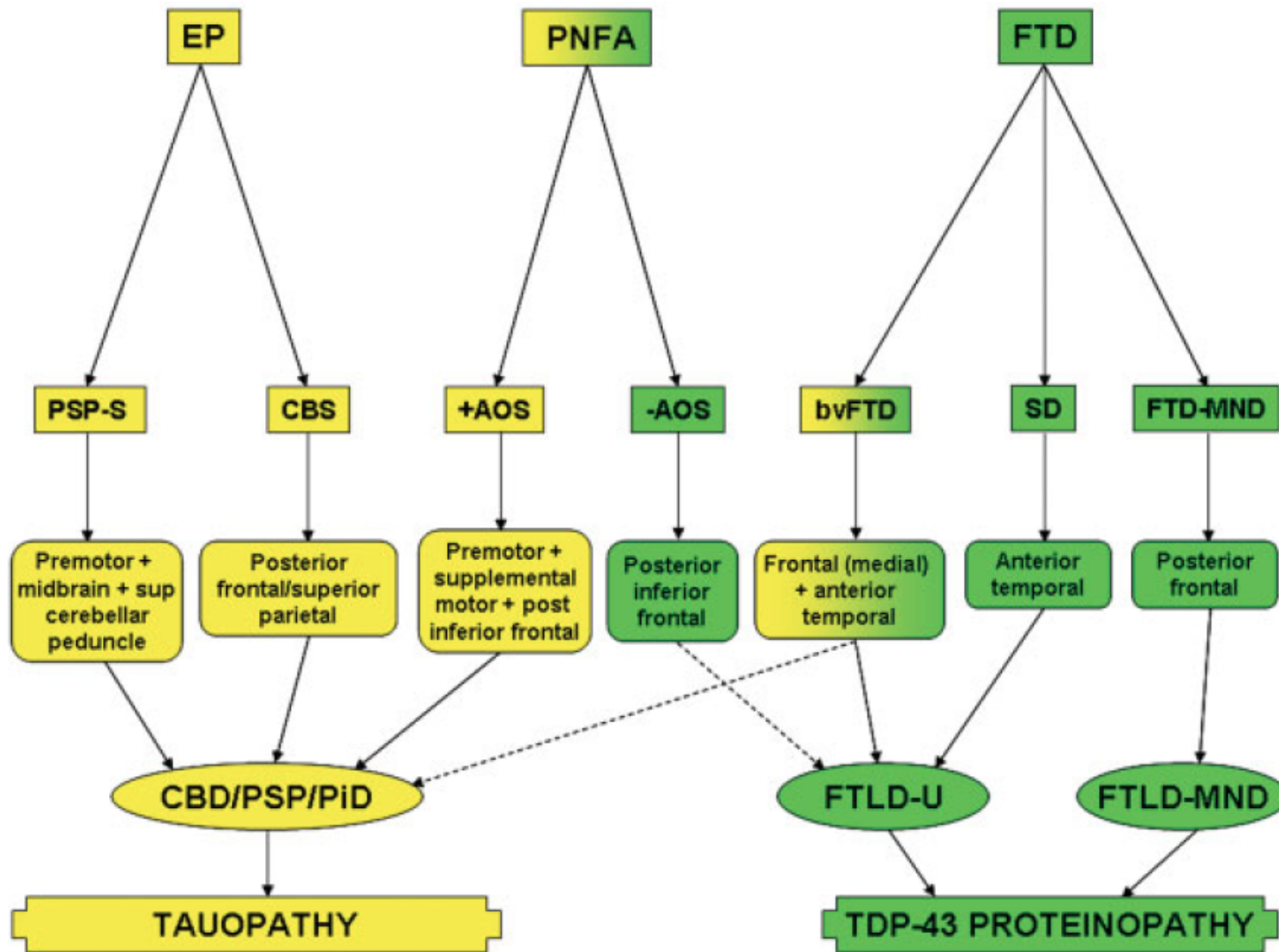
- “...pronounced atrophy of the gyri of the left hemisphere, particularly of the left temporal lobe...”
- “...it seems right to state that a more or less sharply *circumscribed* type of aphasia may exist at a particular point in time and be related to *circumscribed*, perhaps simple atrophic, brain changes.”



FTD: frontotemporální demence

- 3. nejčastější demence neurodegenerativního původu
- RA: 20-30% pacientů (AD)
- 10-15% ALS
- 50% ALS – behaviorální poruchy
- Počátek nejčastěji do 65 let věku, progrese
- 4 formy: bvFTD, nvPPA, svPPA, lvPPA (PPA: Gorno-Tempini, 2011, Rascovsky et al., 2011)
- 40% tauopatie, 60% ubiquitinopatie





Patologie FTD

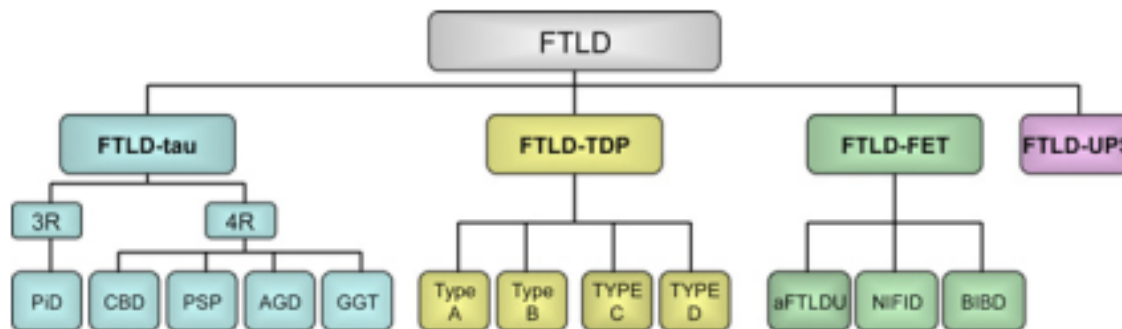
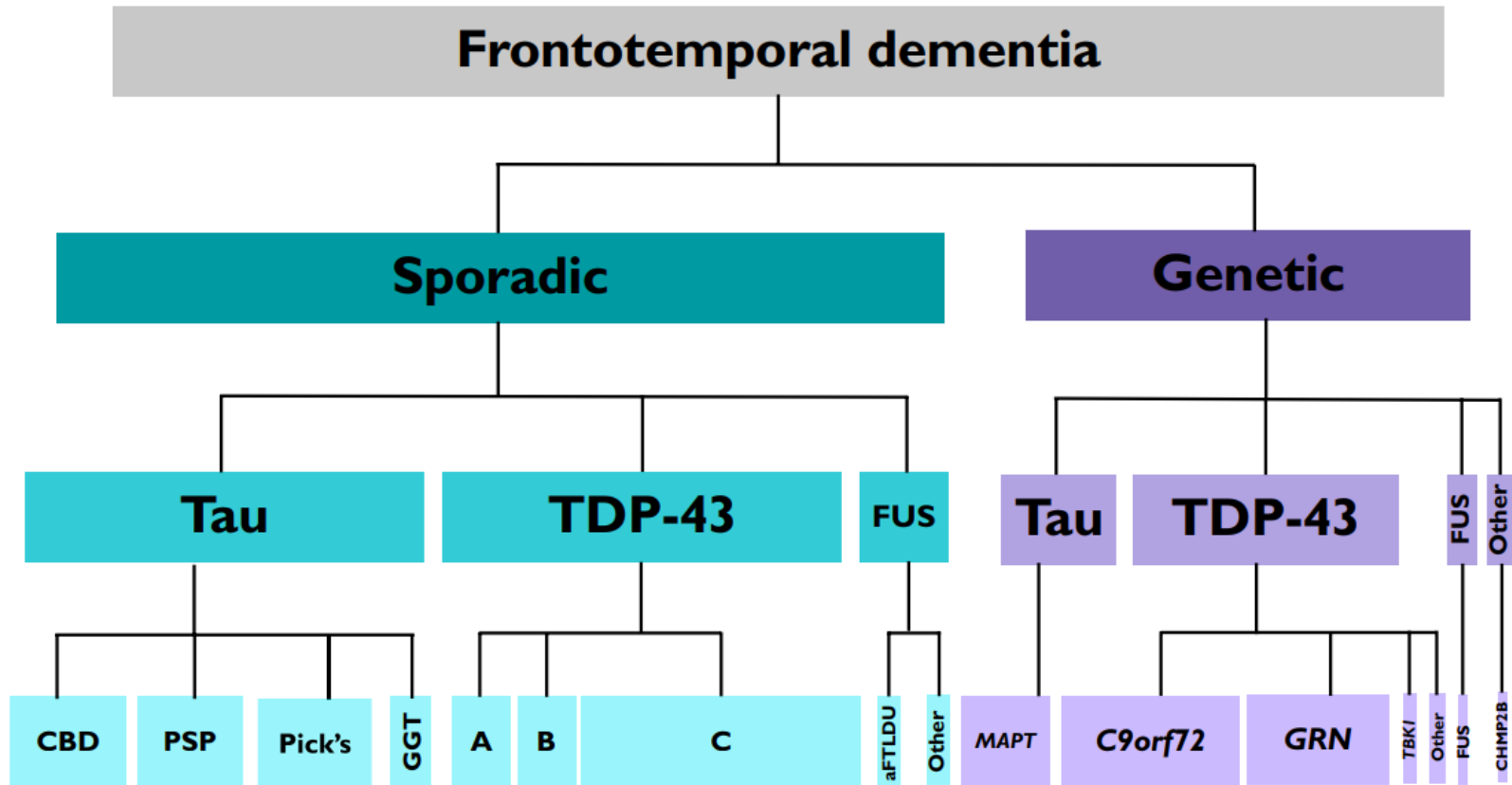
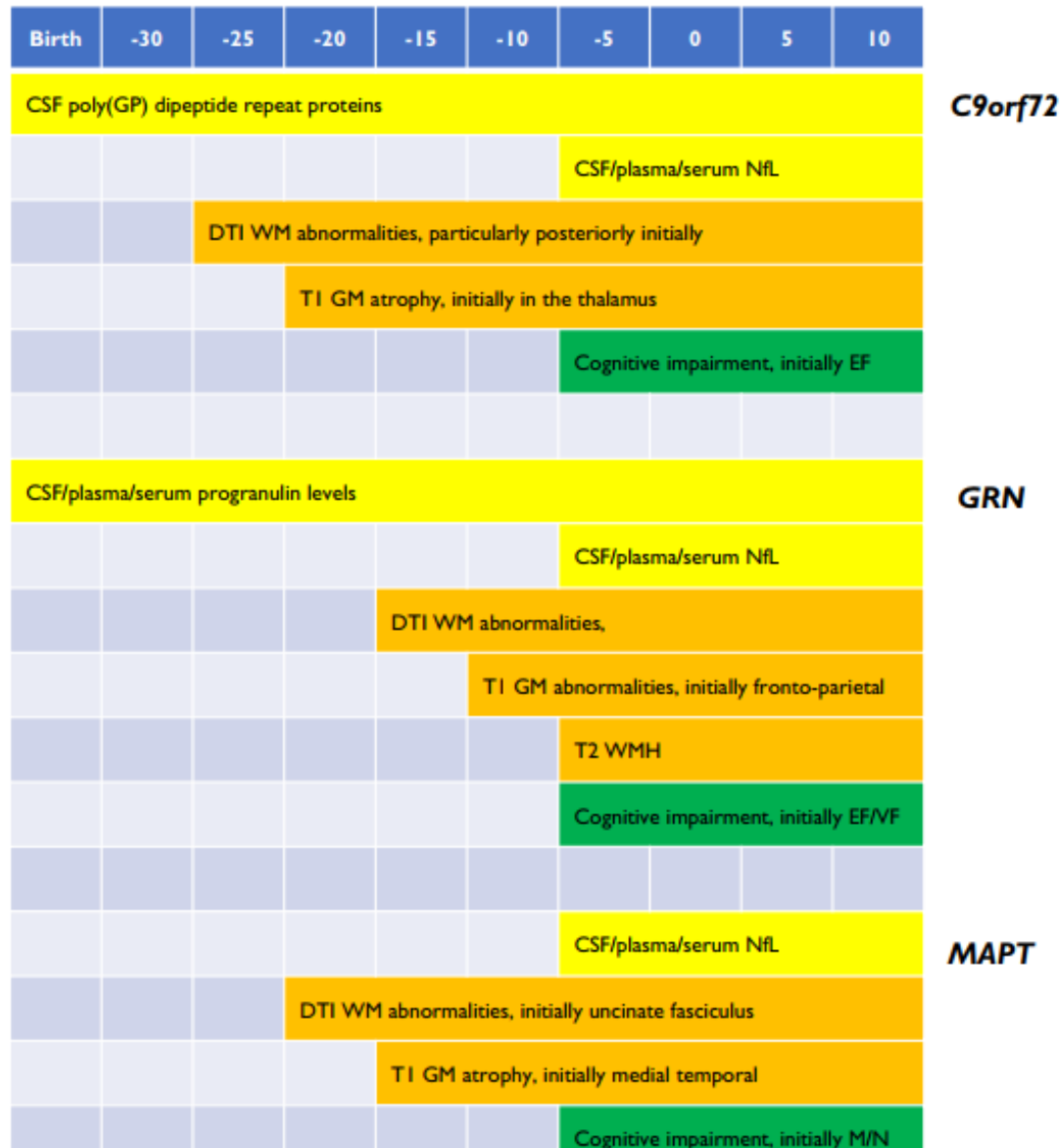


Fig. 1 Frontotemporal lobar degeneration (FTLD) molecular classification. 3R, 3 repeat; 4R, 4 repeat; aFTLDU, atypical FTLD with ubiquitin-positive inclusions; AGD, argyrophilic grain disease; BIBD, basophilic inclusion body disease; CBD, corticobasal degeneration; FET, fused in sarcoma, Ewing's sarcoma, TATA-binding protein-associated factor 15; GGT, globular glial tauopathy; NIFID, neuronal intermediate filament inclusion disease; PiD, Pick's disease; PSP, progressive supranuclear palsy; TDP, transactive response DNA binding protein; UPS, ubiquitin proteasome system.

Nejčastější genetické formy FTD



Specifické BM u genetických FTD



Greaves and Rohrer, 2019

Possible Behavioral Variant Frontotemporal Dementia (bvFTD)

Three of the following as persistent or recurrent features:

- A** Early behavioral disinhibition
- B** Early apathy or inertia
- C** Early loss of sympathy or empathy
- D** Early perseverative, stereotyped, or compulsive/ritualistic behavior
- E** Hyperorality and dietary changes
- F** Neuropsychological profile: executive/generation deficits with relative sparing of memory and visuospatial functions

Probable bvFTD

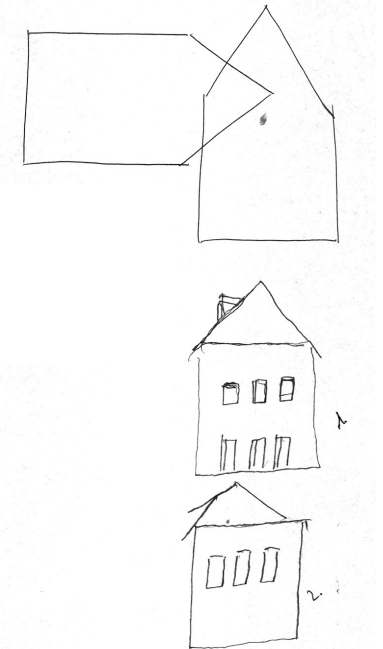
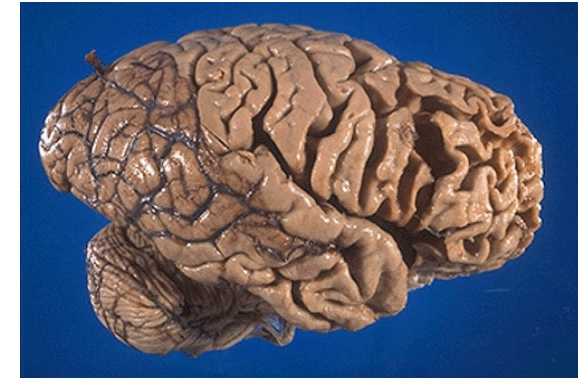
All of the following:

- A** Meets criteria for possible bvFTD
- B** Exhibits significant functional decline (by caregiver report, Clinical Dementia Rating Functional Activities Questionnaire)
- C** Imaging results consistent with bvFTD:
 - C1** Frontal and/or anterior temporal atrophy on MRI or CT
 - C2** Frontal and/or anterior temporal hypoperfusion or hypometabolism on PET or !

bvFTD With Definite Frontotemporal Lobar Degeneration (FTLD) Pathology

All of the following:

- A** Meets Criterion A for probable bvFTD
- B** Histopathologic evidence of FTLD on biopsy or postmortem
- C** Presence of a pathogenic mutation known to cause FTLD



Primární Progresivní Afázie (PPA)

(Mesulam, 2013)

- Neurodegenerace, která poškozuje levostrannou řečovou síť
- Onemocnění s postupným počátkem a progresí, které se dominantně projevuje poruchou řečové produkce, čtení, psaní a porozumění
- Afázie je první a nejvýznamnější kognitivní deficit a hlavní příčina omezení denních aktivit
- Diagnostické metody umožňují confirmaci neurodegenerativního procesu jako příčiny onemocnění

Primární progresivní afázie (PPA)

- Různé subtypy – **varianty** PPA reflektují rozdílnou distribuci v postižení řečové sítě, variabilita mozkové patologie (pro určité varianty je charakteristická určitá patologie mozku, ale obecně je patologie variabilní)
- Obecně lze říci, že PPA řečový fenotyp (varianta) poskytuje zásadní informaci o distribuci patologie, ale je nutné použití dalších biomarkerů ke stanovení mozkové patologie..
- Histopatologie
 - **Frontotemporální lobární degenerace s tauopatií (FTLD-TAU) 30%**
 - **Frontotemporální lobární degenerace s TDP-43 (FTLD-TDP) 30%**
 - **Alzheimerova nemoc (AD, atypická forma) 40%**
- Správná diagnóza má zásadní terapeutické konsekvence!!

Primární progresivní afázie (PPA)

- Začátek většinou ve věku **kolem 50-60** let
- Muži = Ženy
- Většinou sporadické onemocnění, možné genetické mutace (MAPT, GRN, C9orf72, TARDBP, PS1)
- Nosičství alely APOE4 není signifikantním rizikovým faktorem (na rozdíl od typické Alzheimerovy nemoci s amnestickým kognitivním deficitem)
- Vyšší incidence poruch učení, dyslexie – genetická vulnerabilita řečové sítě?

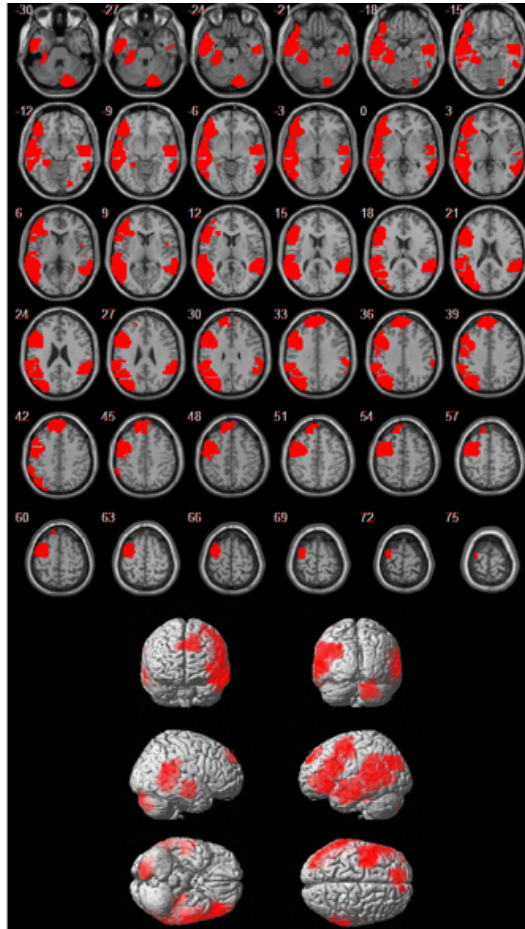
PPA: klinické varianty

- **Non-fluentní agramatická varianta (PPA-NF)**
- **Sémantická varianta (PPA-S)**
- **Logopenická varianta (PPA-L)**
- Diagnostika a klinická klasifikace:
 - Řečová produkce a porozumění
 - Opakování
 - Pojmenování
 - Čtení, psaní

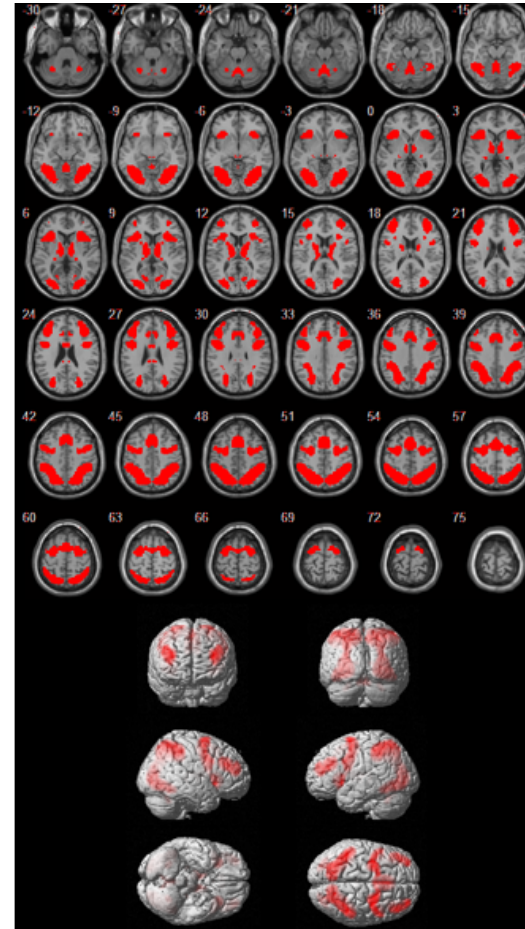
A podpořeno:

- Neurozobrazovacím vyšetřením specifické atrofie/ poruch perfuse/ metabolismu zasahujících řečovou síť
- Amyloidový PET/ likvorový triplet pro diagnostiku AD patologie,

Čtení a psaní vět: fMRI

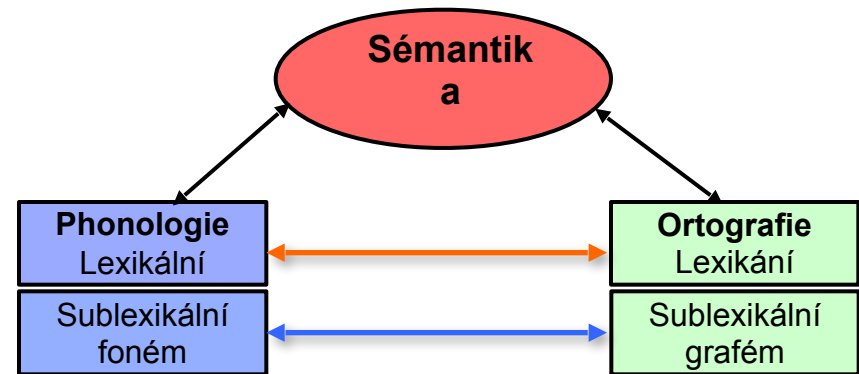
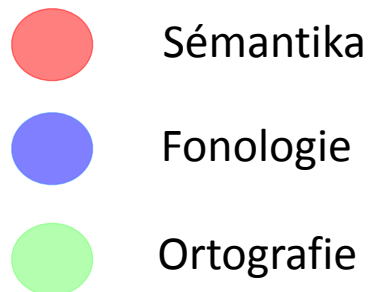
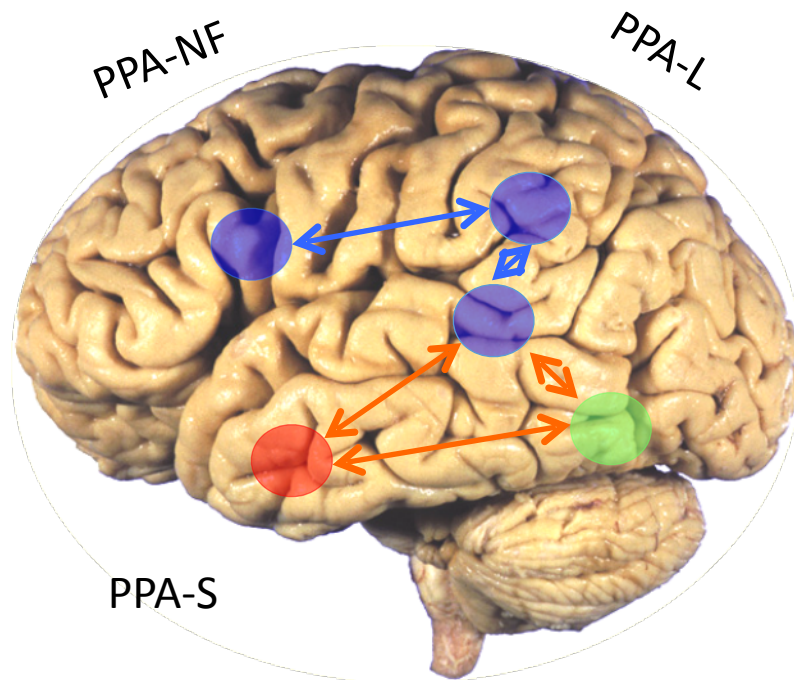




NETWORKS: Language



Multidomain

Duální model řečových drah (ventrální, dorzální)



-  **Dorzální/** sublexikální dráha:
Fonologické zpracování pseudoslov, slov,
Řečová produkce: artikulace, fonetika,..
-  **Ventrální/** lexikálně-sémantická dráha:
Sémantické zpracování slov a vět,
Porozumění (slova, komplexní věty, souvětí)

Diagnostická kritéria: Non-fluentní/ agramatická vPPA

Alespoň jeden z hlavních symptomů:

- Agramatická řeč
- Apraxie řeči (namáhavá řeč se zárazy a s fonetickými chybami)

Přítomnost alespoň 2 ze 3 příznaků:

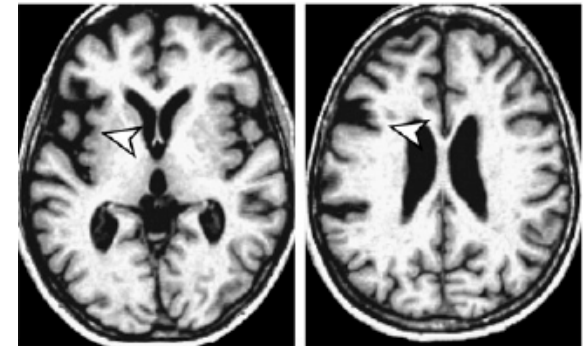
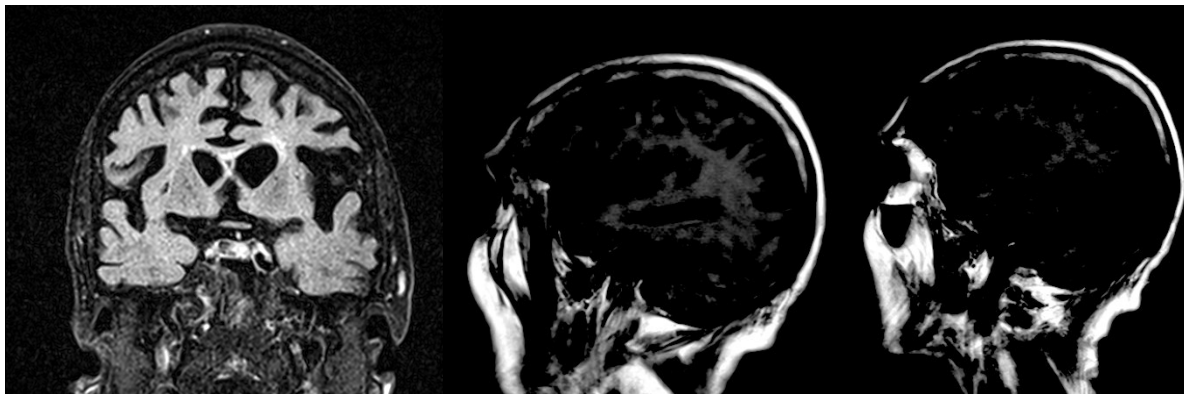
- Zhoršené porozumění komplexních vět/ souvětí (trpný rod, apod.)
- Zachované porozumění jednotlivým slovům
- Zachovaná schopnost chápání/ znalost předmětů

Zobrazování mozku musí odhalit jedno nebo více:

- Dominující atrofie levé zadní fronto-inzulární oblasti na MRI
- Dominující hypoperfuze/ hypometabolismus tamtéž (SPECT, PET)

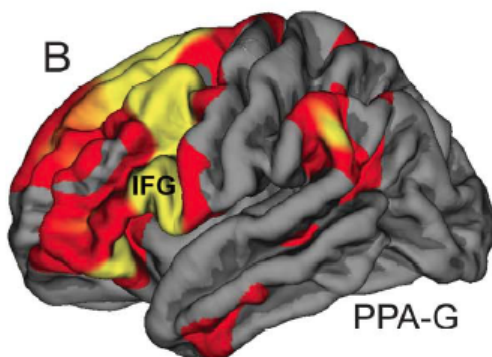
Non-Fluentní/ Agramatická vPPA: Zobrazování

Strukturální MRI

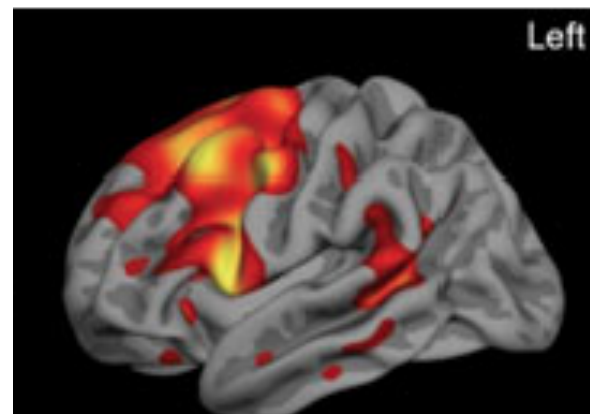


Wilson et al., 2009

VBM/ Šířka kortexu



Mesulam, 2013



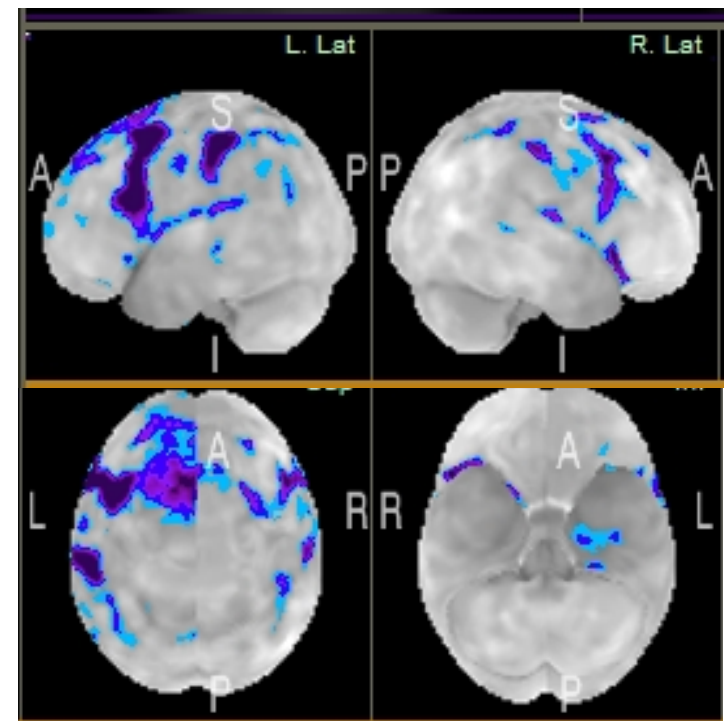
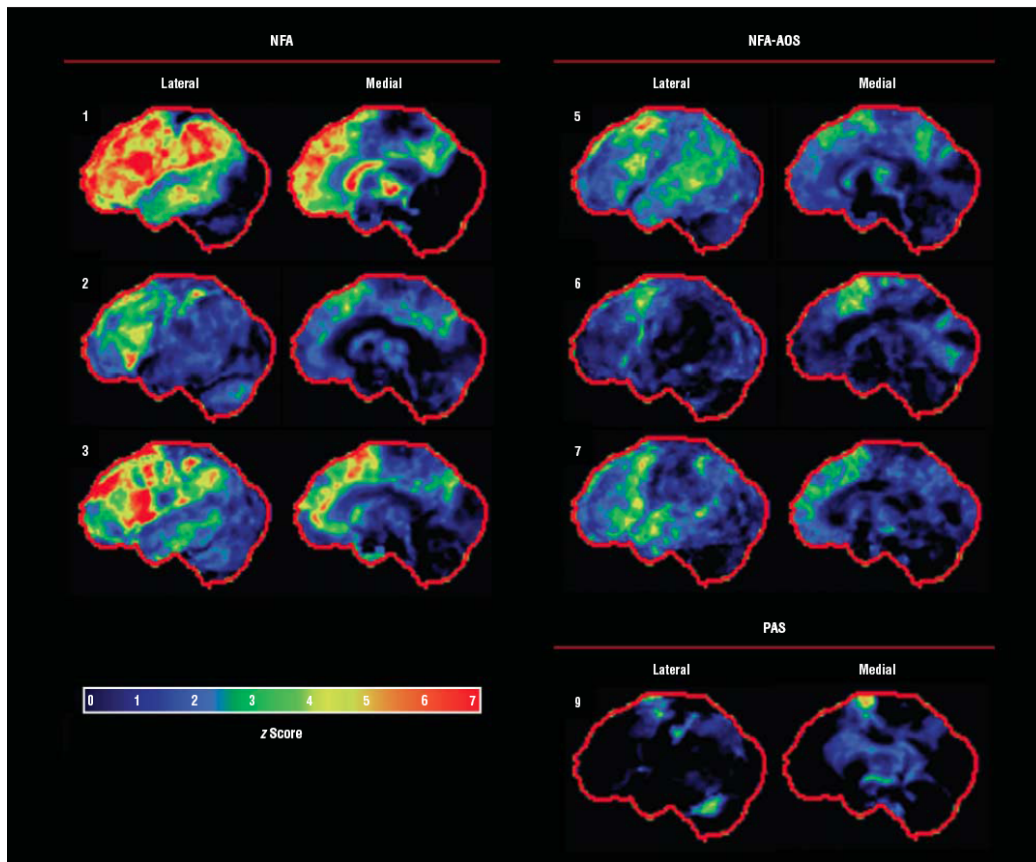
Dickerson, 2011



Wilson et al., 2010

Non-Fluentní/ Agramatická vPPA: Zobrazování

FDG PET



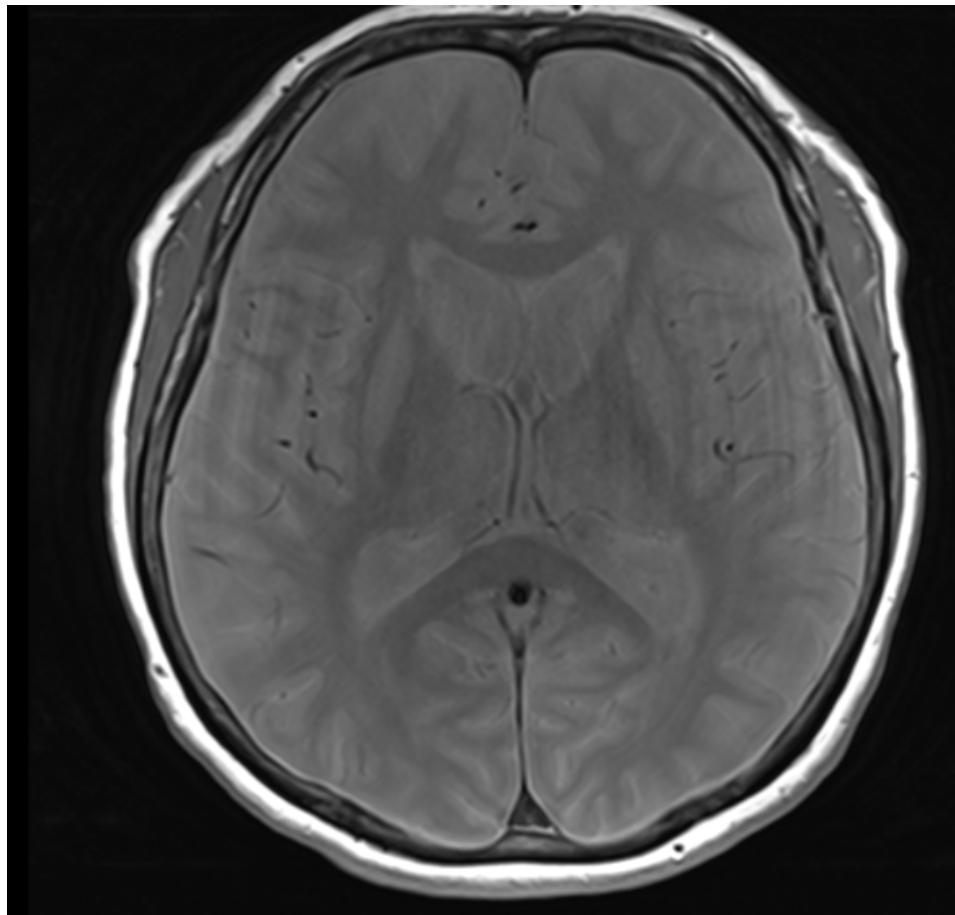
Josephs et al., 2010

MV, 1956, NFvPPA



Potíže od 2014: neschopnost vyjadřování, nonfluentní agramatická řeč, apraxie řeči, rozumí
 Postupný rozvoj mírného parkinsonismu
 Amyloidový PET negativní
 Genetika – FTD panel (C9orf72, MATP, GPN, TARDNP)
 - negativní

MV, 1956, NFvPPA



Non-Fluentní/ Agramatická vPPA: Neuropatologie

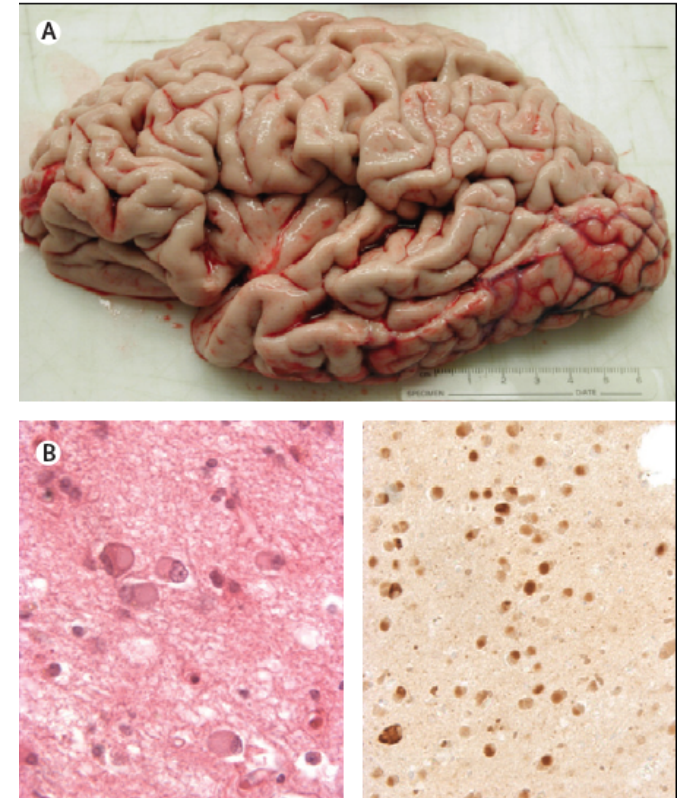
• FTLD-TAU (60-70%)

- Pickova nemoc (PiD)
 - Kortikobazální degenerace (CBD)
 - Asymetrická rigidita, končetinová apraxie, syndrom „cizí“ ruky, dystonie, myoklonus
 - Progresivní supranukleární obrna (PSP)
 - Paréza vertikální pohledů, axiální symptomy a častí pády (nazad)
- Silná vazba mezi apaxií řeči a extrapyramidovými symptomy (CBD and PSP)

• FTLD-TDP (často GRN, C9ORF72, TARDBP)

- bez apraxie/ motorické poruchy řeči
- **Asociace s ALS** (motor neuron disease)
 - Svalová slabost, atrofie, fascikulace, pyramidové jevy a š-o hyperreflexie, bulbální syndrom

• AD patologie



Grossman, 2012

Diagnostická kritéria: Sémantická vPPA

Oba hlavní symptomy musejí být přítomny

- Neschopnost konfrontačního pojmenování
- Neschopnost porozumět jednotlivým slovům

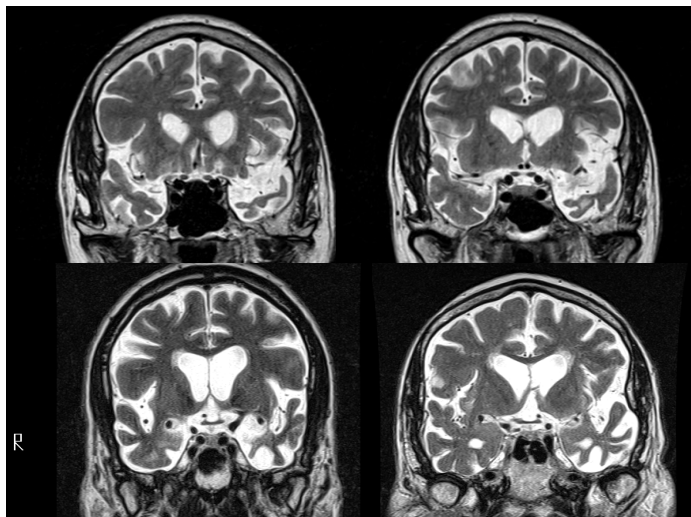
Alespoň 3 ze 4 příznaků musí být přítomny:

- Postižení na úrovni „znalosti“/ chápání předmětů, hlavně pro méně časté předměty
- Povrchová dyslexie nebo dysgrafie (projeví se zejména v angličtině s tzv. „hlubokou lexikalitou“)
- Neporušené opakování slov
- Zachovaná řečová produkce (gramaticky správně, bez „motorických“ poruch řeči)

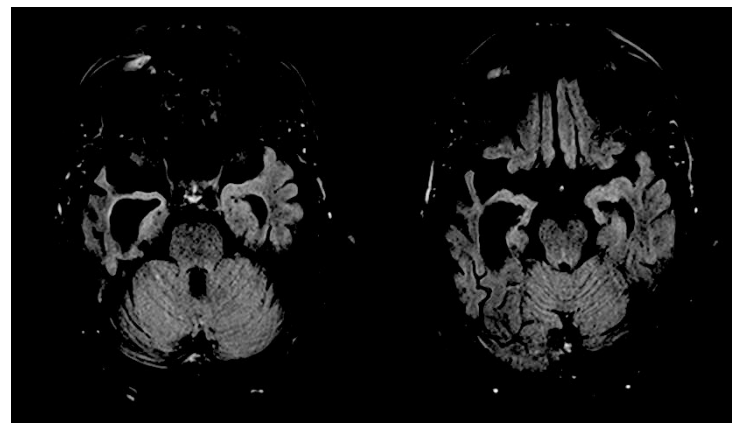
Zobrazování – přítomnost alespoň 1 z následujících nálezů:

- Dominuje atrofie přední části T laloku na MRI
- Dominuje hypoperfúze/ hypometabolismus tamtéž dle SPECT/ PET

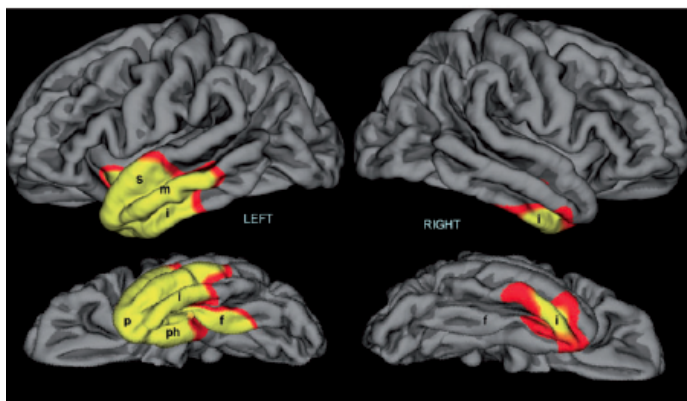
Sémantická vPPA: Zobrazování



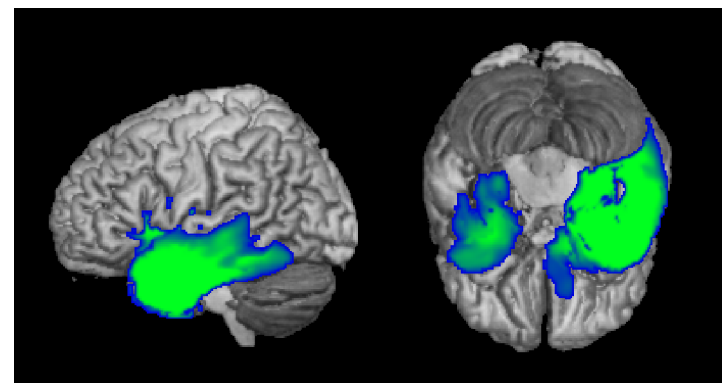
Strukturální MRI



VBM/ Tloušťka kortexu



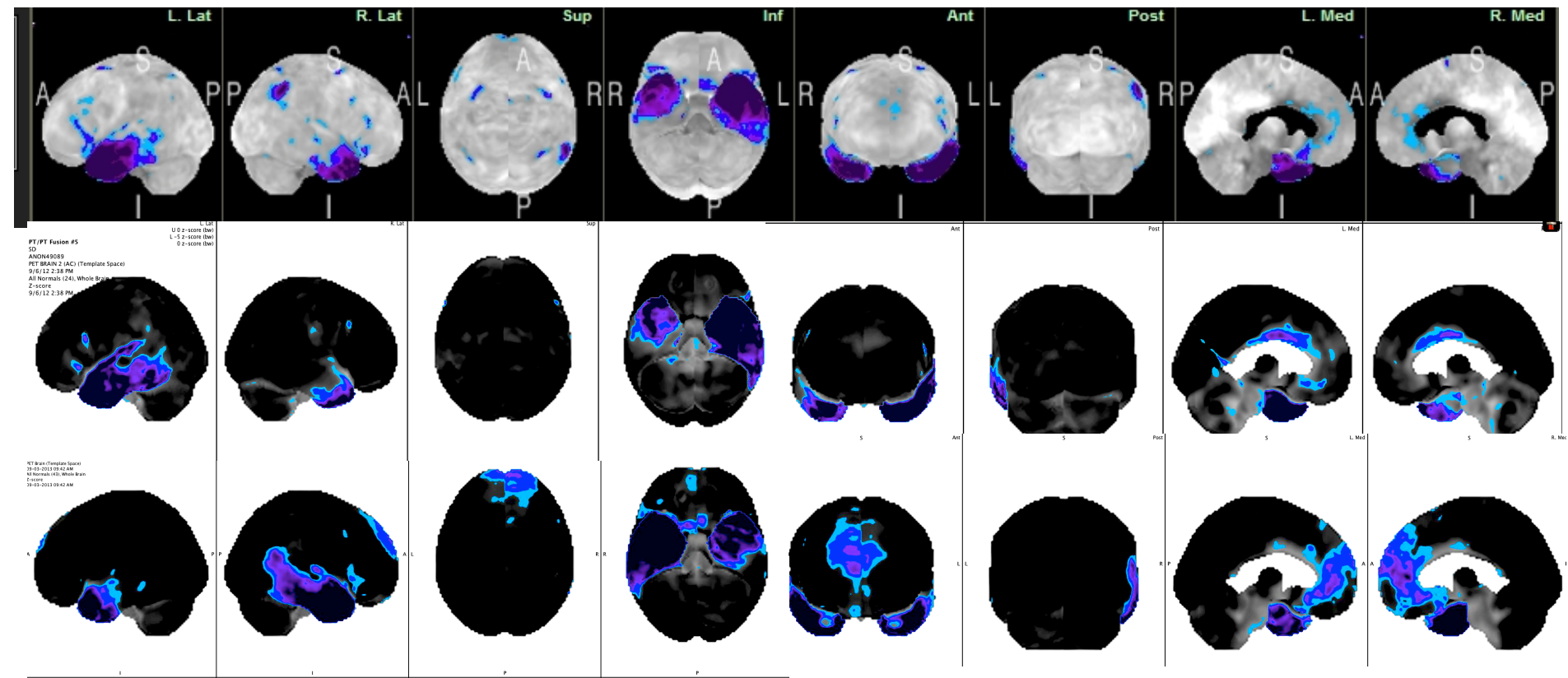
Mesulam et al., 2009



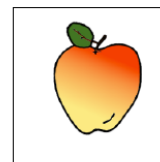
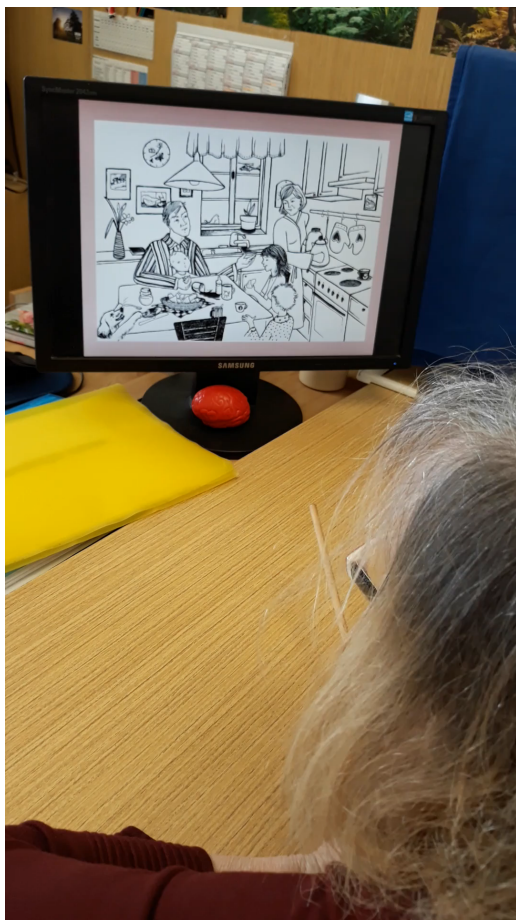
Henry et al., 2011

Sémantická vPPA: Zobrazování

FDG PET



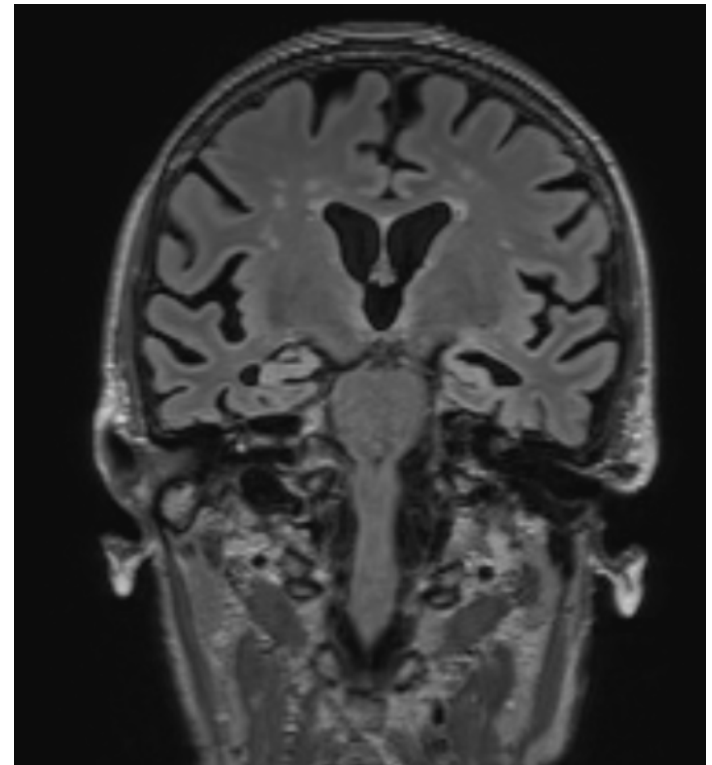
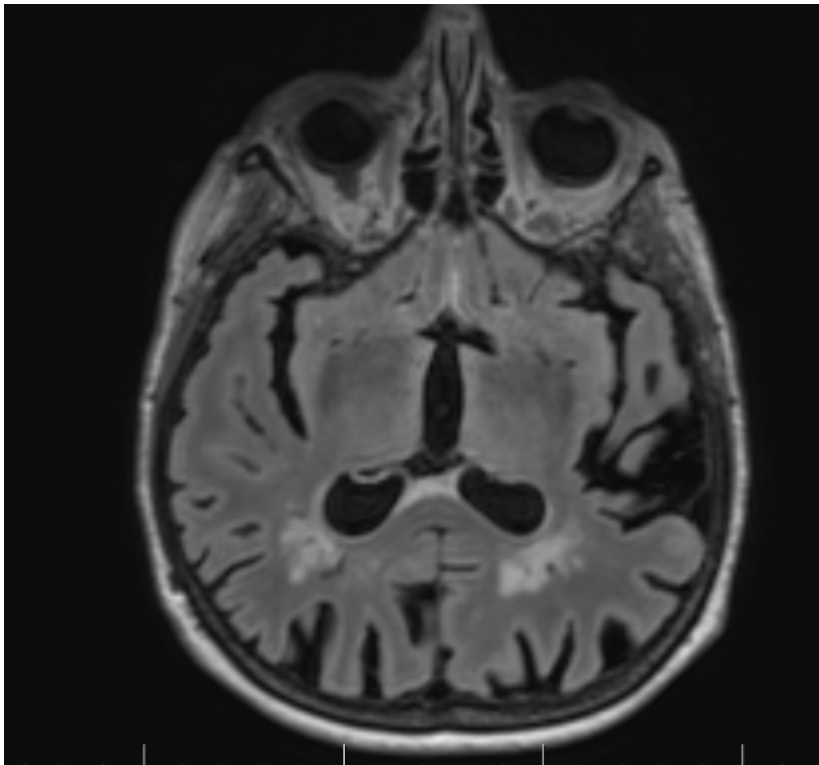
MW, 1943, SvPPA



Arizonský sémantický test: 23/40 bb

Potíže s pojmenováním, dle dcery navíc hromadění věcí v bytě, poruchy paměti
 Pacientka odmítla amyloidový PET a LP

MW, 1943, SvPPA

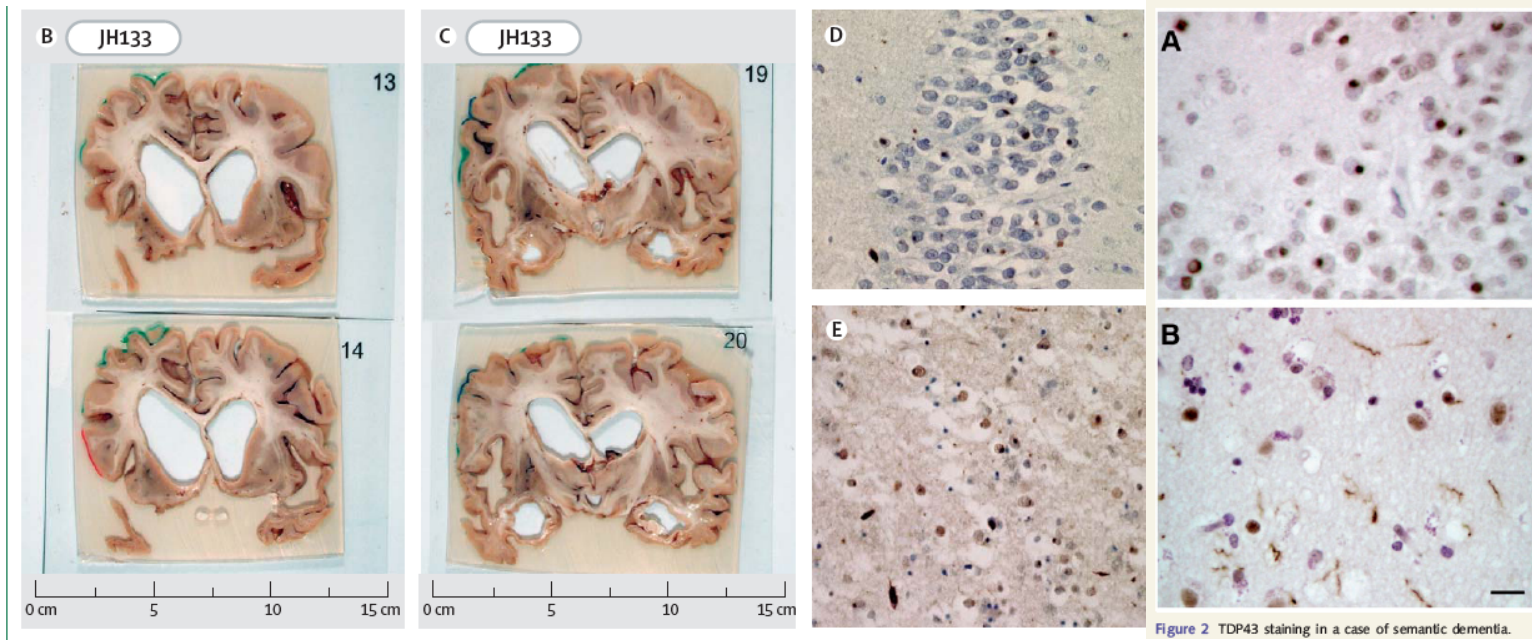


Sémantická vPPA: Neuropatologie

FTLD-TDP43 (70-80)%

FTD-TAU

AD



Diagnostická kritéria: logopenická vPPA

Přítomnost obou hlavních symptomů:

- Porucha vybavování slov při spontánní řeči a/nebo při pojmenování
- Porucha v opakování vět

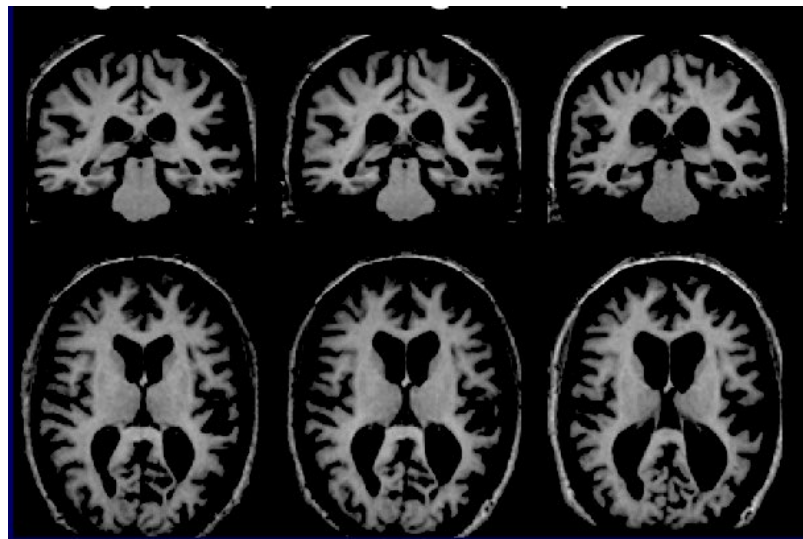
Alespoň 3 ze 4 příznaků musí být přítomny:

- Řečové (fonologické) chyby při spontánní řeči a při pojmenování
- Zachovaná schopnost porozumění slovům a znalost předmětů
- Zachovaná „motorická“ řeč
- Gramaticky správně

Zobrazování musí ukázat alespoň 1 z nálezů:

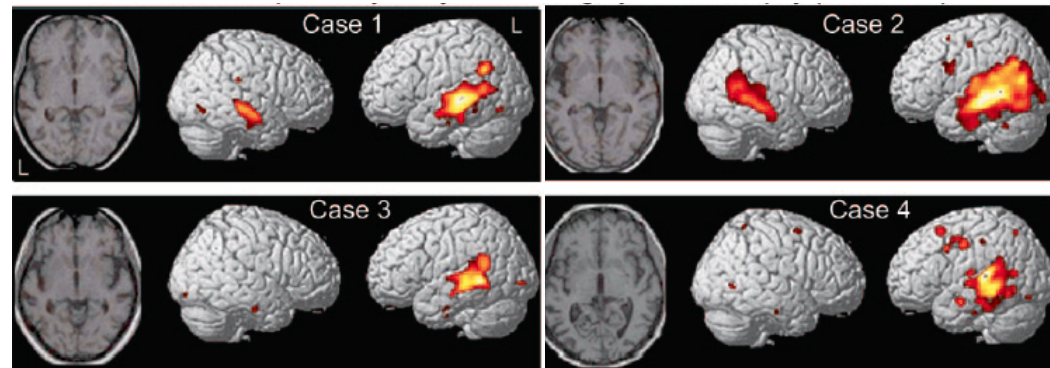
- Dominující atrofie levé zadní perisylvické oblasti nebo parietální atrofie na MRI
- Dominující hypoperfúze/ hypometabolismus tamtéž na SPECT/ PET

Logopenická vPPA: Zobrazování



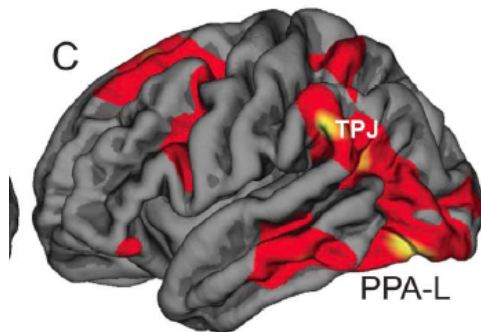
Rohrer et al., 2009

Strukturální MRI

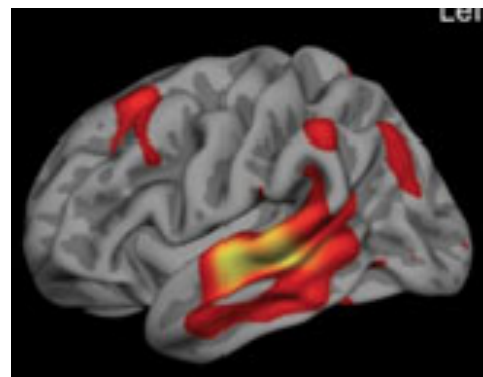


Gorno-Tempini et al., 2008

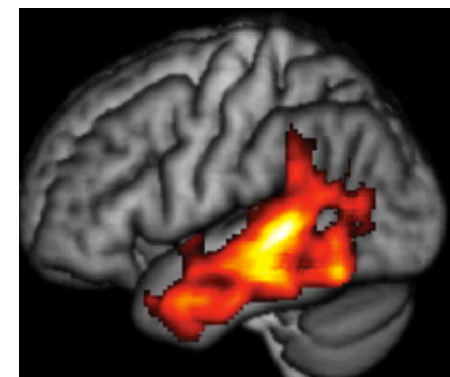
VBM/ Tloušťka kortexu



Mesulam, 2013

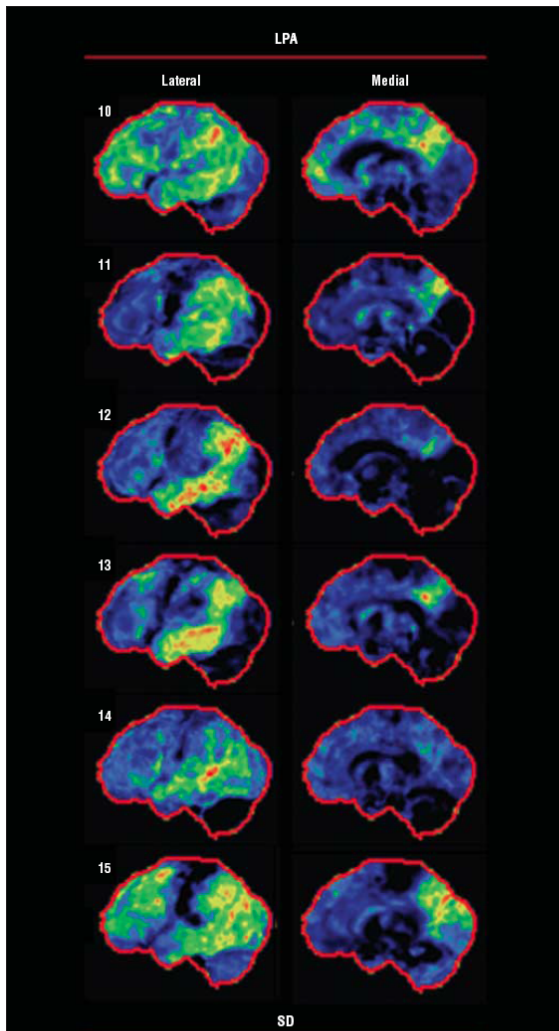


Dickerson, 2011



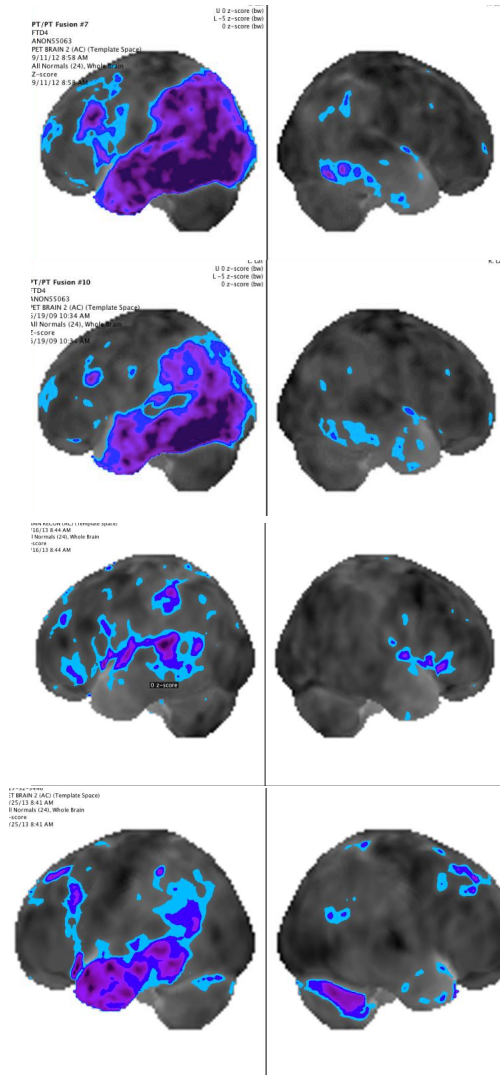
Wilson et al., 2010

Logopenická vPPA: Zobrazování



Josephs et al., 2010

FDG PET



Logopenická vPPA: Neuropatologie

AD Patologie (70-80%)
 β amyloidové plaky/NFT

FTLD-TAU
FTLD-TDP

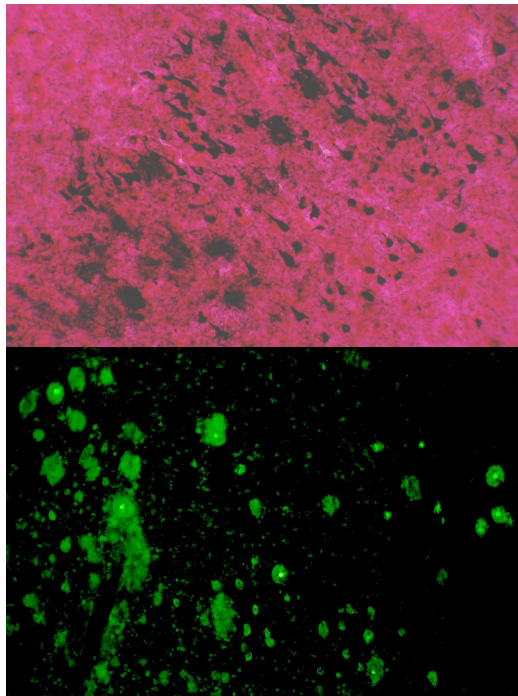
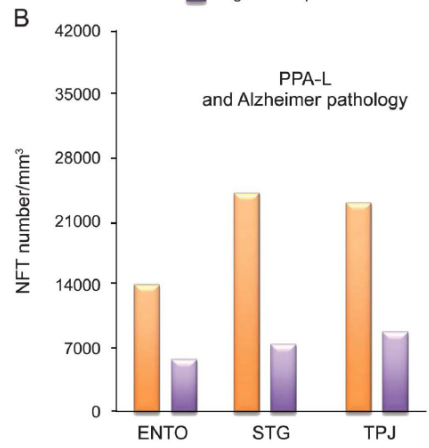
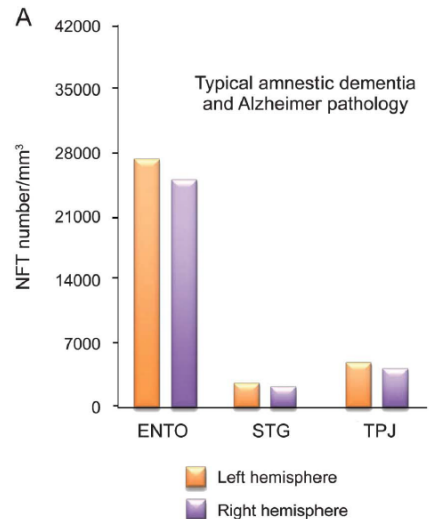
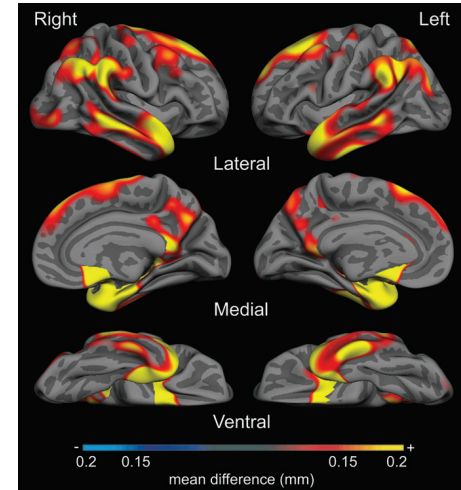


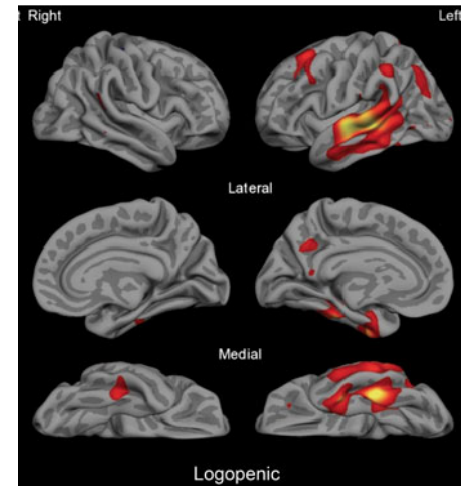
Figure 2 Quantitative analysis of neurofibrillary tangles in amnesic and aphasic forms of Alzheimer pathology



Mesulam, 2013

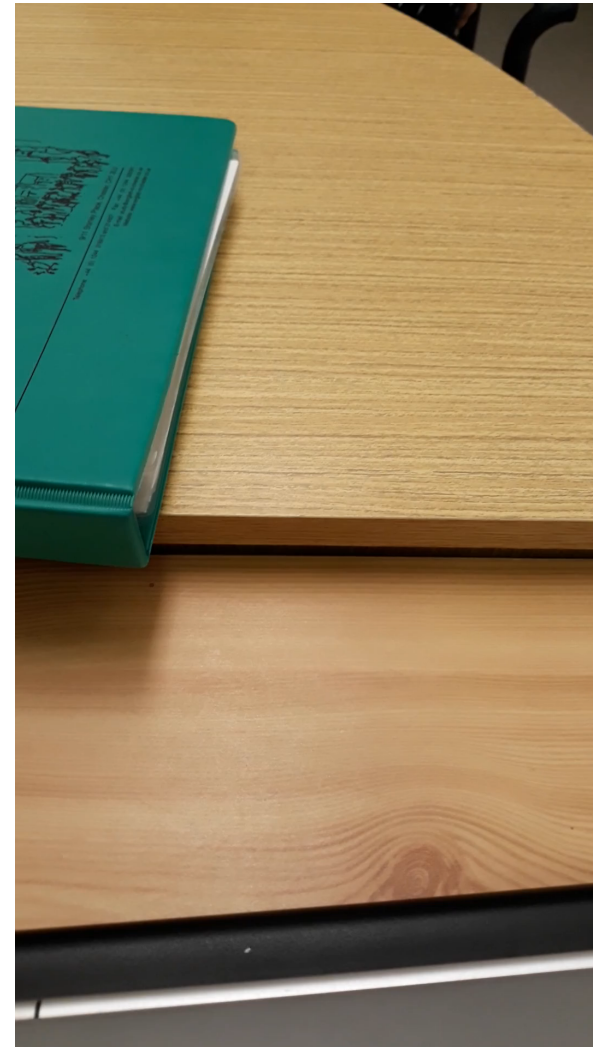
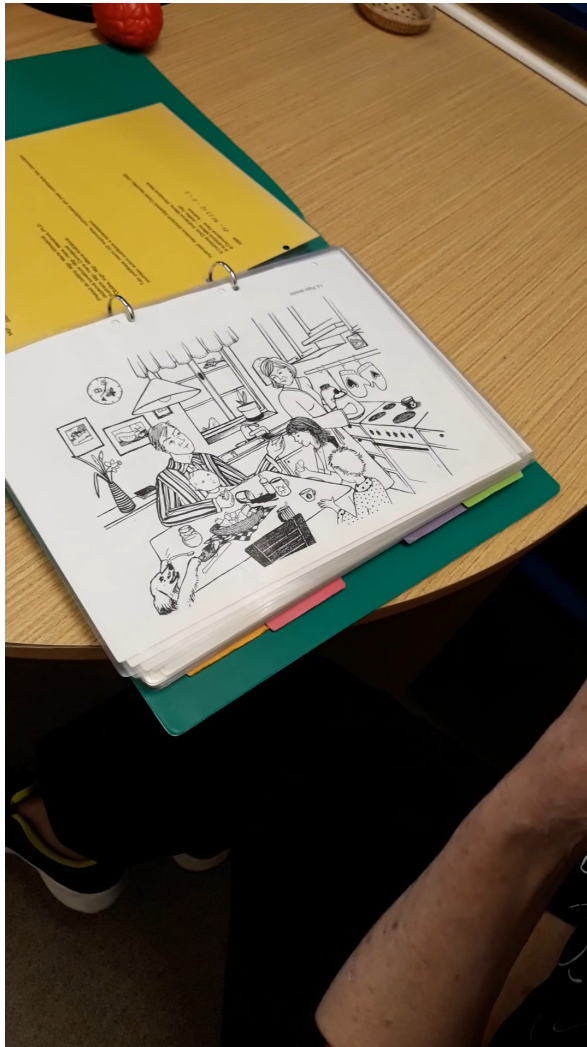


Dickerson et al., 2009

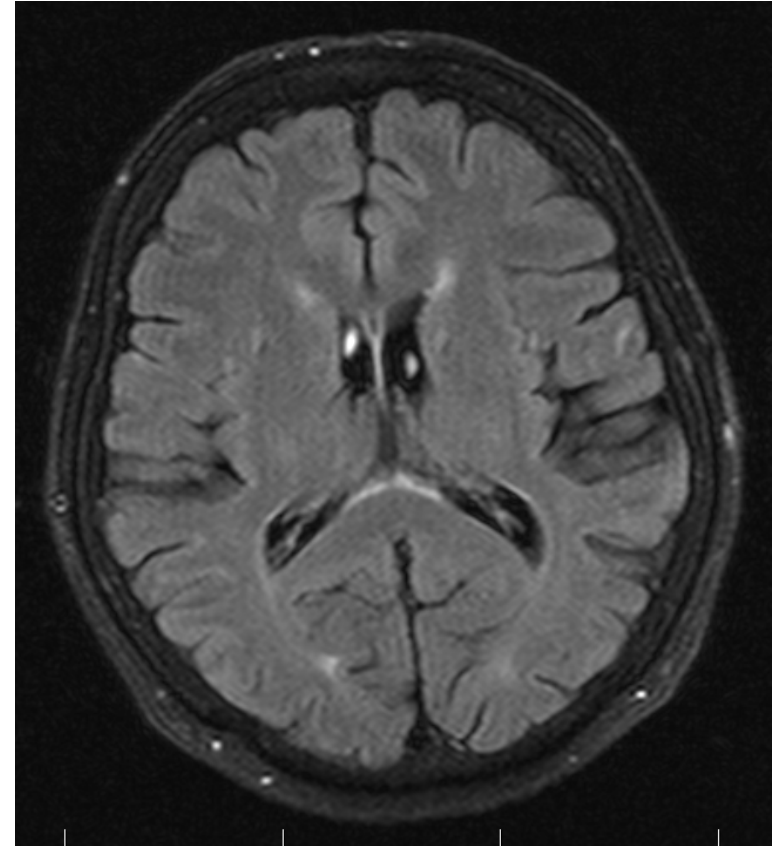
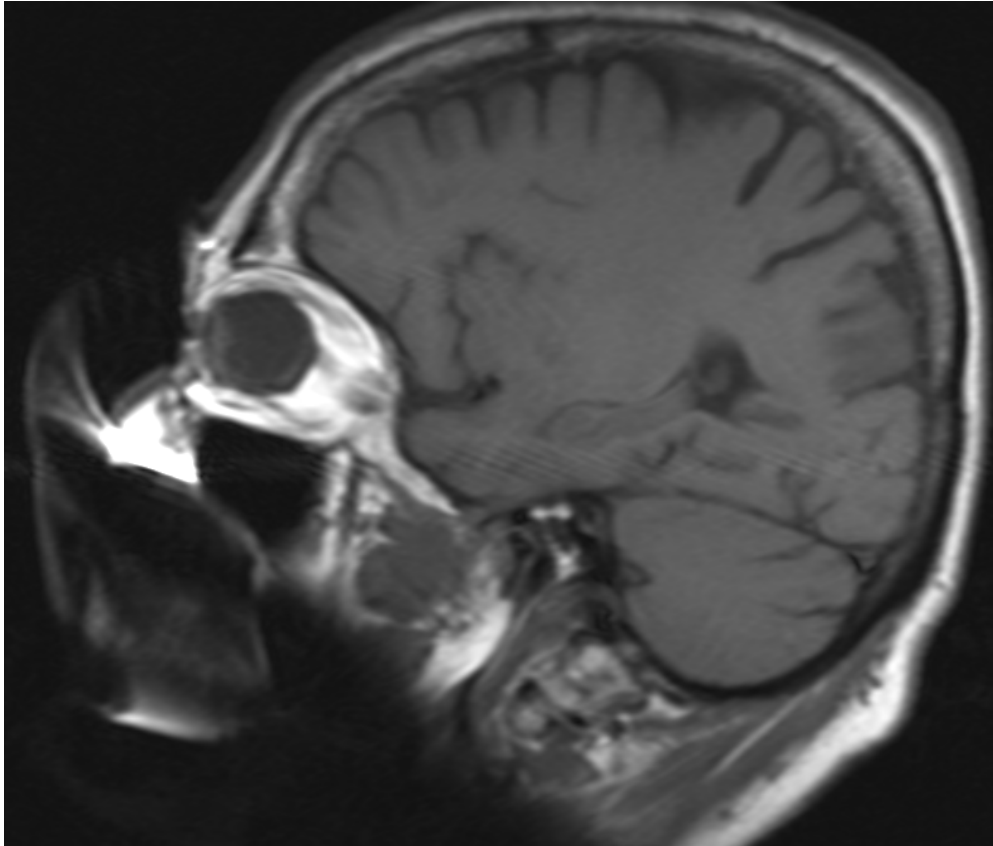


Dickerson, 2011

Paní ME, 1953, PPA-L:
non-amnestická MCI, fonemické parafázie,
poruchy pracovní paměti



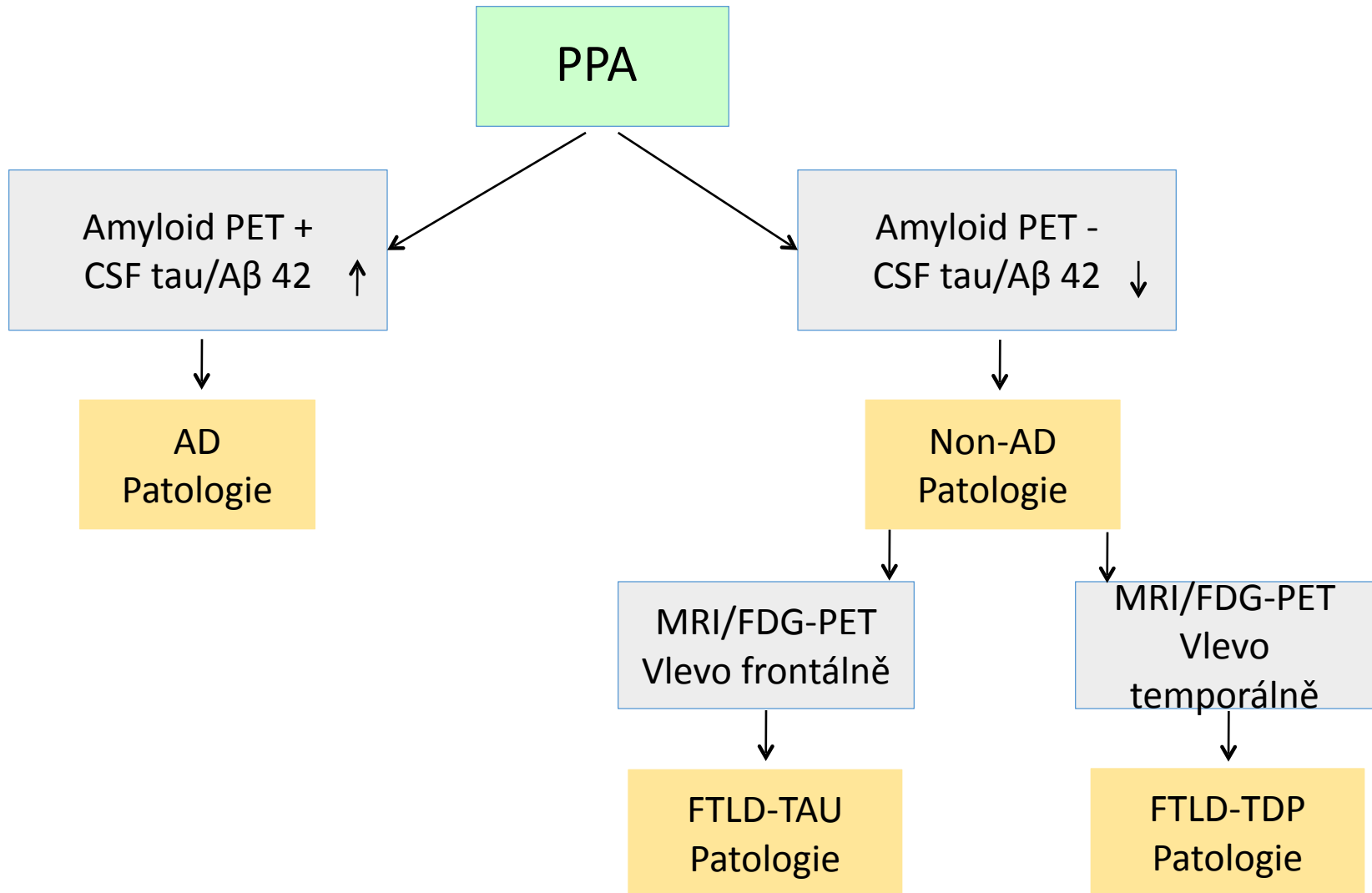
Paní ME, 1953, PPA-L



Pozitivní amyloidový PET!!

PPA, biomarkery a terapie zaměřená proti kauzální patologii

Závěr



Progranulin gene mutation in TDP proteinopathies with parkinsonism

Aging and Disease

Volume 12, Number 7; 1741-1752, October 2021

www.aginganddisease.org

<http://dx.doi.org/10.14336/AD.2021.0309>

Original Article

FTD-PSP is an Unusual Clinical Phenotype in A Frontotemporal Dementia Patient with A Novel Progranulin Mutation

Bin Deng^{1,#}, Zhe Zheng^{1,#}, Jialing Zheng^{1,#}, Wanlin Yang^{1,#}, Yu Huang¹, Yuqi Luo¹, Dana Jin³, Lu Shen², Kunlin Jin^{4*}, Qing Wang^{1*}

Parkinsonism and Related Disorders 80 (2020) 73–81



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

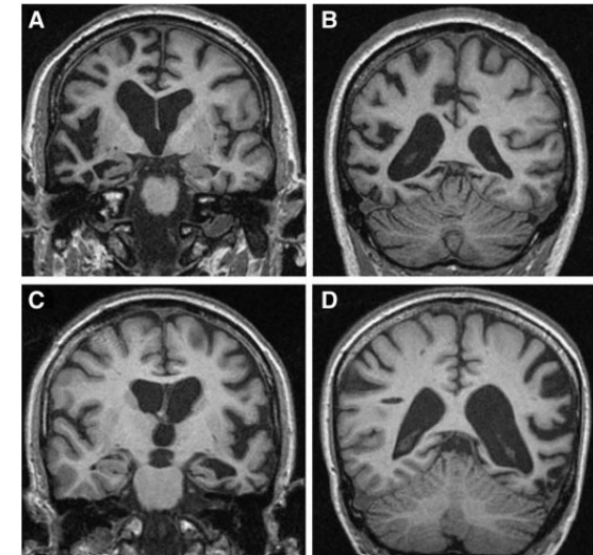
Parkinsonism and Related Disorders

journal homepage: www.elsevier.com/locate/parkreldis



Isolated parkinsonism is an atypical presentation of *GRN* and *C9orf72* gene mutations

Fábio Carneiro^{a,b,c,1}, Dario Saracino^{a,c,d,1}, Vincent Huin^e, Fabienne Clot^f, Cécile Delorme^g, Aurélie Méneret^{a,g}, Stéphane Thobois^h, Florence Cormier^g, Jean Christophe Corvol^{a,g,i}, Timothée Lenglet^{g,j}, Marie Vidailhet^{a,g}, Marie-Odile Habert^k, Audrey Gabelle^l, Émilie Beauflis^{m,n}, Karl Mondon^m, Mélissa Tir^o, Daniela Andriuta^o, Alexis Brice^a, Vincent Deramecourt^p, Isabelle Le Ber^{a,c,g,q,*}



Kurnellas et al.
Journal of Translational Medicine (2023) 21:387
<https://doi.org/10.1186/s12967-023-04251-y>

Journal of
Translational Medicine

RESEARCH

Open Access

Latozinemab, a novel progranulin-elevating therapy for frontotemporal dementia

Michael Kurnellas^{1,3*}, Ananya Mitra¹, Tina Schwabe^{1,4}, Robert Paul^{1,4}, Andrew E. Arrant², Erik D. Roberson², Michael Ward¹, Felix Yeh^{1,5}, Hua Long¹ and Arnon Rosenthal¹



doi:10.1093/brain/awm270

Brain (2008), 131, 39–49

Unravelling Boléro: progressive aphasia, transmodal creativity and the right posterior neocortex

William W. Seeley,¹ Brandy R. Matthews,¹ Richard K. Crawford,¹ Maria Luisa Gorno-Tempini,¹ Dean Foti,² Ian R. Mackenzie³ and Bruce L. Miller¹



g. 2 Emergent transmodal creativity. AA painted 'Unravelling Boléro' in 1994, 6 years before PPA symptoms began. Gouache

Léčba PSP

- Levodopa – efekt u 1/3 pacientů v počátečním stádiu
- Amantadin (edémy, halucinace delirium!)
- Zolpidem? (OM), sluneční brýle
- Melatonin, clonazepam, trazodone (spánek)
- SSRI, SNRI, tricyklická antidepresíva (deprese)
- Donepezil (CAVE dysfágie, poruchy chůze)
- Botulotoxin (dystonie, sialorrhoea)
- Solifenacin (močová inkontinence)
- Quetiapin (agresivní chování)

Nové léky: PSP

- **Tau post-translational modifications:
Phosphorylation and Acetylation**
- **Microtubule-stabilizing agents**
- **Tau Immunotherapy**
- **Gene Therapy:** anti-sense oligonucleotides (ASOs) in MAPT, C9orf72, small interfering RNA (siRNA)

Coughlin and Litvan, 2020

Take home messages

- PSP sporadická, 4R tauopatie
- Symptomy: OM, akineze, PI, kognitivní/behaviorální
- PSP různé fenotypy → PSP-RS
- Zobrazovací BM (Tau PET, FDG PET, MRI, IBZM SPECT)
- Léčba symptomatická, multidisciplinární
- PSP/CBS-FTD vykazují různé patologie (tauopathies, TDP-43, AD, CJD,..) a genetické formy (MAPT, GRN, C9orf72,
- *AD BM – plazmové BM (léčba)*
- *Vyšetři genetiku (GRN mutace, MRI, progranulin v MMM) – možné terapie v budoucnu (latozinemab)*

Thank you for
your attention 😊

Contact:
irena.rektorova@fnusa.cz

