

Univerzita Karlova

1. lékařská fakulta

Studijní program: Biomedicína

Studijní obor: Neurovědy



UNIVERZITA KARLOVA
1. lékařská fakulta

MUDr. et Mgr. Adam Tesař

Klinická variabilita vzácných demenci a její možné příčiny

Clinical variability of rare dementias: manifestations and possible reasons

Disertační práce

Školitel: doc. MUDr. Robert Rusina, Ph.D.

Praha, 2021

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval samostatně a že jsem řádně uvedl a citoval všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze 24.05. 2021

ADAM TESAŘ

Podpis

Identifikační záznam:

TESAŘ, Adam. Klinická variabilita vzácných demencí a její možné příčiny. [Clinical variability of rare dementias: manifestations and possible reasons]. Praha, 2021. Počet stran 92 s., počet příloh 5 příloh. Disertační práce. Univerzita Karlova, 1. lékařská fakulta, Neurologická klinika 1. LF UK a VFN. Školitel Rusina, Robert.

Poděkování

Mé poděkování patří především mému školiteli docentovi Robertu Rusinovi, který mi po celou dobu postgraduálního studia věnoval laskavou a intenzivní péči a byl mi mentorem v poznávání klinické neurologie i teoretických neurověd a zasvětil mě i do publikační činnosti.

Na všech článcích, které jsou podkladem této práce se lvím podílem podílel profesor Matěj a jeho kolegové z Ústavu patologie a molekulární medicíny 3. LF UK a FTN, proto můj dík patří i jim za veškerou odbornou pomoc i neuropatologická data.

Dále jsem spolupracoval ve své práci i s kolegy z 1. Neurologické kliniky MU a FNUSA pod vedením profesorky Rektorové a kolegy z Neurologické kliniky 2. LF UK a FN Motol pod vedením docenta Vyhnálka, kterým tímto děkuji za veškeré rady i data.

Za veškerou podporu při práci na mém postgraduálu i v každodenním životě vděčím své milované ženě Šárce, synovi Jakobovi a svým rodičům.

Abstrakt

Klinické varianty demencí vnáší do jejich diagnostiky omezení a mohou vést k poddiagnostikování, nebo záměně dvou rozdílných onemocnění při stejné symptomatologii. Tato práce, proto zkoumá faktory podílející se na klinické variabilitě vzácných demencí. Jako modelová onemocnění jsou užitá Progresivní supranukleární obrna a Gerstmannův-Sträusslerův-Scheinkerův syndrom způsobený mismatch mutací P102L v Prionovém proteinu. V rámci této práce nejprve prokážeme vliv distribuce neuropatologie a jejího šíření na klinický fenotyp nemoci. Přestože postižení jedním neurodegenerativním onemocněním zvyšuje riziko neurodegenerativní komorbidity, tato neuropatologie neovlivňuje fenotypickou prezentaci primárního onemocnění. Monogenně vázané proteinopatie mohou mít rozličnou klinickou prezentaci, která není podmíněna pouze polymorfismy kauzálního proteinu, ale naopak může být ovlivněna wild type allelou kauzálního proteinu. Přesnější pochopení symptomatické variability demencí jednak umožní lepší zaměření lékových studií a výhledově i léčbu, ale také umožní lepší pochopení patogeneze neurodegenerativních nemocí.

Klíčová slova: demence, Progresivní supranukleární obrna, Gerstmannův-Sträusslerův-Scheinkerův syndrom, variabilita, fenotyp, neuropatologie

Abstract

Clinical variants of dementia are limiting their diagnosis and can lead to underdiagnosing or substitution of two different diseases with the same symptomatology. The aim of this study is a better understanding of the factors involved in the clinical variability of rare dementias. Progressive supranuclear palsy and Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome caused by mismatch mutation P102L in Prion protein are used as model diseases. In this thesis, we firstly demonstrate the influence of the distribution of neuropathology and its spread on the clinical phenotype of the disease. Although a single neurodegenerative disease increases the risk of neurodegenerative comorbidity, this other neuropathology does not affect the phenotypic presentation of the primary disease. Monogenetically inherited proteinopathies can have a different clinical subtype, which is not only conditioned by causal protein polymorphisms, but can be influenced by the wild type allele of causal protein. A more accurate understanding of the symptomatic variability in dementias will allow a better focus of drug studies and, in the future a treatment, but it will also lead to a better understanding of the pathogenesis of neurodegenerative diseases.

Keywords: dementia, Progressive supranuclear palsy, Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome, variability, phenotype, neuropathology

Seznam zkratk

AN – Alzheimerova nemoc

ARTAG – na věk vázaná astrogliopatie

bv FTD – behaviorální varianta frontotemporální demence

CAA – cerebrální amyloidová angiopatie

CBS – kortikobazální syndrom

CJN – Creutzfeldtova-Jakobova nemoc

DBSCAN – Density-Based Sequential Cluster Analysis

DLB – nemoc s Lewyho tělísky (dementia with Lewy bodies)

EEG – elektroencefalografie

EOG – elektrookulografie

GDS – geriatrická škála depresivity

FAB – Frontal Assessment Battery

FLAIR – sekvence MRI se oslabením signálu tekutiny

fMRI – funkční magnetická rezonance

FTLD – frontotemporální lobární degenerace

GSS – Gerstmannův-Sträusslerův-Scheinkerův syndrom

IQ – inteligenční kvocient

MCI – mírná kognitivní porucha (mild cognitive impairment)

MMSE – Mini Mental State Examination (krátký kognitivní test)

MND – onemocnění motorického neuronu

MoCA – montrealský kognitivní test (Montreal Cognitive Assessment)

MRI – magnetická rezonance (magnetic resonance imaging)

MSA – multisystémová atrofie

MSA-M – multisystémová atrofie mozečková varianta

MSA-P – multisystémová atrofie s dominujícím parkinsonismem

nvCJN – nová varianta Creutzfeldtovy-Jakobovy nemoci

PCA – zadní korová atrofie (posterior cortical atrophy)

PET – pozitronová emisní tomografie

PN – Parkinsonova nemoc

PrP – prionový protein
PPA – primární progresivní afázie
PRNP – gen prionového proteinu
PSP – progresivní supranukleární obrna
PSP-CBS – progresivní supranukleární obrna – kortikobazální syndrom
PSP-P – progresivní supranukleární obrna s parkinsonismem
PSP-PAGF – progresivní supranukleární obrna – primární akineze se zárazy chůze
PSP-SRO – progresivní supranukleární obrna – Steeleův-Richardsonův-Olszewského syndrom
PTSP – posttraumatická stresová porucha
RBD – porucha chování v REM spánku (rapid eye movement sleep behavior disorder)
RT-QuIC – real-time quaking-induced conversion
sCJN – sporadická varianta Creutzfeldtovy-Jakobovy nemoci
svPPA – sémantická varianta primární progresivní afázie
FDR – false discovery rate

Obsah

1. Úvod.....	11
1.1. Kognice.....	11
1.1.1. Kognice a kognitivní funkce.....	11
1.1.2. Normální kognice.....	12
1.1.3. Kognice a stárnutí.....	13
1.1.4. Kognitivní rezerva	13
1.2. Kognitivní poškození.....	14
1.2.1. Globální kognitivní poškození	15
1.2.2. Selektivní kognitivní poškození	15
1.3. Vybrané kognitivní syndromy	16
1.3.1. Dysexekutivní syndrom	16
1.3.2. Hipokampální syndrom.....	16
1.3.3. Korsakovův syndrom	17
1.4. Nekognitivní symptomatika demencí	17
1.5. Neurodegenerativní příčiny kognitivního deficitu.....	18
1.5.1. Mírná kognitivní porucha	18
1.5.2. Alzheimerova nemoc	19
1.5.3. Demence s Lewyho tělísky	21
1.5.4. Multisystémová atrofie	22
1.5.5. Demence při Parkinsonově chorobě.....	23
1.5.6. Frontotemporální lobární degenerace	24
1.5.6.1. Frontotemporální demence	24
1.5.6.2. Primární progresivní afázie.....	25
1.5.6.3. Kortikobazální syndrom a kortikobazální degenerace.....	26
1.5.6.4. Onemocnění motorického neuronu s demencí	26
1.5.6.5. Progresivní supranukleární obrna	27
1.5.7. Prionová onemocnění	28
1.5.7.1. Creutzfeldtova-Jakobova nemoc.....	29
1.5.7.2. Nová varianta CJN (Willova nemoc).....	30
1.5.7.3. Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS).....	30

1.5.7.4. Fatální familiární insomnie (FFI).....	31
1.5.7.5. Kuru	31
1.6. Důvody klinické variability neurodegenerací.....	31
1.6.1. <i>Individualita</i>	31
1.6.2. <i>Stádium onemocnění - časový vývoj</i>	32
1.6.3. <i>Komorbidity</i>	33
1.6.4. <i>Fenotypické subtypy a fenotypické spektrum</i>	34
2. Hypotézy a cíle práce	36
2.1. Cíl studie.....	36
2.2. Hypotézy.....	36
3. Materiál a metodika	37
3.1. Studium anatomické distribuce	37
3.2. Studium souběžné neuropatologie.....	38
3.3. Studium monogenně vázaných demencí	38
3.4. Studium vlivu wild type alely/ nemutované alely	40
3.5. Statistické metody.....	40
4. Výsledky	42
4.1. Anatomická distribuce	42
4.2. Souběžné neuropatologie.....	44
4.3. Monogenně vázané neurodegenerativní onemocnění.....	45
4.4. Vliv wild type alely/ nemutované alely	53
5. Diskuze	56
5.1. Rozdílná klinická prezentace	56
5.2. Příčinu atypické prezentace	60
5.3. Monogenně vázané neurodegenerativní	61
5.4. Atypická prezentace může být.....	67
6. Závěr.....	69
7. Souhrn	71
8. Summary.....	72
9. Použitá literatura.....	73
10. Seznam publikací doktoranda v tomto uspořádání:	92

1. Úvod

Moderní medicína každým dnem mění svou tvář implementací moderních zobrazovacích, funkčních, elektrofyziologických i biochemických diagnostických metod. Tento fenomén je právě v neurologii nejpatrnější. Na rozdíl od klasiků české i světové neurologie, kteří její základy stavěli na precizním klinickém vyšetření a anamnestických údajích, se postupně více spoléháme na paraklinické diagnostické markery. Tento postup se jeví zvláště oprávněný v případě neurodegenerativních onemocnění, jejichž klinická variabilita často může vést k překryvům klinické prezentace onemocnění s jiným patologickým mechanismem. Toto je jednou z hlavních příčin značné diskrepance mezi klinickou a patologickou diagnózou, která limituje zavádění eventuální kauzální terapie – pro testování v klinických studiích je nutná co nejpřesnější klinická diagnostika onemocnění.

Předkládaná studie na dvou modelových onemocněních (progresivní supranukleární obrně – PSP, a Gerstmannově–Sträusslerově–Scheinkerově syndromu – GSS) ukazuje, že i v současné neurologii neslouží klinická symptomatologie pouze k posouzení terapeutického efektu terapie, ale může mít i zásadní přínos k zpřesnění diagnostiky a umožní i zlepšit prognostický odhad u některých pacientů. V následujícím textu je nejprve obecněji charakterizována kognice a její postižení, dále pak vedle PSP a GSS jsou popsána i další neurodegenerativní onemocnění s postižením kognice a jejich možné fenotypické prezentace.

1.1. Kognice

1.1.1. Kognice a kognitivní funkce

Chceme-li studovat postižení kognitivních funkcí, je nejprve nutné definovat kognici, kognitivní funkce a jejich normální stav. Kognice je souhrn myšlenkových procesů umožňujících rozpoznání, zpracování a interpretaci vnějších podnětů a s pomocí zkušeností na ně autenticky reagovat [Růžička E. *et al.*, 2019]. Jedná se tedy o mimořádně komplexní proces, který se podílí na každé mozkové činnosti od rutinních pohybových vzorců po imaginaci.

Jako kognitivní funkce označujeme pozornost, paměť, řeč, zrakově-prostorové funkce, gnostické funkce, sociální adaptibilitu, praktické a exekutivní funkce [Růžička E. *et al.*, 2019]. Stručný přehled s definicí uvádí Tabulka 1

Tab. 1 Kognitivní funkce a jejich definice (upraveno dle [Růžička E. *et al.*, 2019])

Kognitivní funkce	Stručná definice
Pozornost	zaměření myšlení na určitý fenomén
Paměť	zpracování (konsolidace), uložení a vybavení získané informace (děje, znalosti, zážitku aj..)
Řeč	porozumění, pojmenování, integrace a formulace myšlenek
Zrakově-prostorové funkce	zpracování senzorických vjemů (sluch, zrak, čítí) a orientace v prostoru
Gnostické funkce	rozpoznávání a uvědomování si sebe i okolí
Sociální adaptibilita	schopnost navazovat vztahy a udržovat sociální kontakty
Praktické funkce	plánování a provádění motorických úkonů
Exekutivní funkce	soubor kognitivních funkcí zodpovídajících za chování (pracovní paměť)

1.1.2. Normální kognice

Normální kognice je stav, kdy jednotlivé kognitivní funkce nejsou postiženy a myšlenkové procesy nejsou nijak omezeny, či narušeny ve své výkonnosti. Jak můžeme takový stav objektivně posoudit? Tím, že výkonnost v jednotlivých doménách u pacienta porovnáme se skupinou zdravých osob. Je nutné volit takové kognitivní testy a vyšetření, abychom posuzovali veškeré kognitivní funkce v dostatečné míře v rámci neuropsychologického vyšetření. Při interpretaci je zásadní, jak budeme definovat normativní skupinu. Tyto osoby musí být k vyšetřovanému normované věkem (s ohledem na kognitivní výkon v závislosti na věku – viz dále), vzděláním (viz kognitivní rezerva). Testy pak musí být adaptovány na daný jazyk (nepostačuje prostý překlad, jelikož například různá synonyma jsou v každé společnosti různě frekventní, a tudíž mění náročnost úlohy [Hambleton R. K. *et Patsula L.*, 1998]) a na sociálně-kulturní prostředí (slovo „televize“ nebude např. vhodné v testu paměti pro africkou populaci) [Malda M. *et al.*, 2008]. Tedy je nutné volit spíše abstraktní pojmy a prostý překlad je možný jen velmi omezeně (např. v případě testu hodin vyjma společností s nízkým vzděláním [Franzen S.

et al., 2020]. Posuzování kognitivních funkcí je tedy nejen problematické, ale pro absenci odpovídající normativní kohorty často objektivně nemožné. V klinické praxi aplikace běžně užívaných arbitrárních mezí pro věkově vázanou normu může vést k misinterpretaci, a proto je nutné postupovat zvláště obezřetně a vždy striktně individuálně.

1.1.3. Kognice a stárnutí

V minulosti se často používal termín „senilní demence“, tedy patologické horšení paměti/kognice s narůstajícím věkem. V současné době je tento náhled už překonaný, manifestní kognitivní deficit není součástí normálního stárnutí, ale je projevem onemocnění. Kognici s ohledem na věk lze rozdělit na dvě části [Salthouse T., 2012]: krystalická kognice zahrnuje získané znalosti, dovednosti a schopnosti; fluidní kognice se týká rozhodování a řešení úkolů [Harada C.N. *et al.*, 2013]. Krystalická kognice s věkem díky kumulaci znalostí mírně narůstá, a poté kolem sedmdesáti let věku stagnuje. Naopak fluidní kognice dosahuje maxima kolem 30 roku věku a poté postupně klesá. Tedy s věkem se zhoršuje procesní rychlost, a částečně i pozornost. Kapacita sémantické paměti (naučené encyklopedické znalosti) klesá až v pozdním věku, zatímco epizodická paměť (zážitky, prožitky, zkušenosti, prožité události) se zhoršuje postupně po celý život; nedeklarativní paměť (motorická paměť, priming) zůstává stabilní [Harada C.N. *et al.*, 2013]. Řečový výkon s věkem zůstává relativně zachován, i když po 70 roce života dochází k mírnému poklesu verbální fluence (vybavování slov a pojmenování objektů) [Harada C.N. *et al.*, 2013]. Vnímání prostorových vlastností objektů a jejich umístění v prostoru není s věkem narušeno, naproti tomu prostorová představivost s věkem klesá (schopnost představit si 3D objekt složený z jednotlivých částí, např. stavba nábytku) [Harada C.N. *et al.*, 2013]. Exekutivní funkce bývají s věkem narušeny, po 70 roce života klesá mentální flexibilita, schopnost abstrakce a pohotovost při reakci na zevní podněty: tedy starší lidé častěji reagují cestou automatismů, místo aby vytvářeli nové originální reakce. Klesá také výkonnost u motorických exekutivních funkcí [Harada C.N. *et al.*, 2013].

1.1.4. Kognitivní rezerva

Rozdíl mezi jedinci daný vzděláním/celoživotní zkušeností (s odpovídající variabilitou v synaptické organizaci a využíváním jednotlivých mozkových oblastí) se označuje jako kognitivní rezerva – na rozdíl od tzv. mozkové rezervy, tedy kvantitativního

rozdílu v množství mozkové tkáně. Kognitivní rezervu podmiňuje vrozená predispozice a zvyšuje ji stimulující zevní prostředí, které podporuje neurogenezi a neuronální plasticitu (prokazatelně v gyrus dentatus). Průvodním jevem je zvýšení hladin neurotrofních faktorů (např. BDNF) a rezistence k apoptóze [Stern Y. 2009].

Hodnotit míru kognitivní rezervy je obtížné s ohledem na její proměnlivost a výraznou individuální variabilitu; při jejím odhadování je nutné hlavně brát v potaz stupeň vzdělání, životní styl a vzdělávání v průběhu života pacienta. [Stern Y., 2009]. Pomocí funkčních vyšetření (fluoroglukózový PET, FDG-PET; funkční magnetická rezonance, fMRI) byl prokázán vliv kognitivní rezervy na různou aktivitu a zapojení neuronálních sítí (vyšší aktivita gyrus postcentralis a gyrus temporalis inferior vpravo u mladších jedinců na rozdíl od pravého cuneu, levého parietálního laloku, gyrus cinguli, frontálních laloků a levého parahipokampálního gyru u starších pacientů) [Tucker A.M. et Stern Y., 2012].

Kognitivní rezerva ovlivňuje dopad patologie [Stern Y., 2012]. Pacienti s vyšší kognitivní rezervou jsou odolnější k postižení primární neuronální sítě a zároveň vybaveni větší plasticitou pro budování sekundární sítě [Tucker A.M. et Stern Y., 2012]. Dle fMRI studií vede vyšší kognitivní rezerva u zdravých jedinců k efektivnější práci neuronální sítě s nutností nižší aktivity v určitých lokalitách. Naopak u pacientů s Alzheimerovou nemocí (AN) nebo s mírnou kognitivní poruchou (MCI) kognitivní rezerva zvyšuje metabolismus díky vyšší bazální neuronální kapacitě [Tucker A.M. et Stern Y., 2012]. Byly navrženy dva možné fyziologické mechanismy kognitivní rezervy: neuronální rezerva (vyšší odolnost neuronálních sítí u pacientů s vyšší kognitivní rezervou) a neuronální kompenzace, která umožňuje lepší využití kompenzačních mechanismů [Stern Y., 2012].

1.2. Kognitivní poškození

Kognitivní deficit (postižení) může být důsledkem narušení jedné nebo více kognitivních funkcí v kvalitativní formě (postižení zrakově-konstrukčních funkcí, změny chování), nebo v kvantitativní formě (např. zhoršení výbavnosti slov, množství perseverací, míra sémantických znalostí).

1.2.1. Globální kognitivní postižení

Postižení víceméně ve všech kognitivních funkcích bývá častým nálezem u pokročilého neurodegenerativního onemocnění, kdy je postižen difuzně celý mozek nebo jeho rozsáhlé oblasti. Tyto funkce však nemusí být narušeny ve stejné míře v závislosti na vyvolávající příčině (viz níže).

1.2.2. Selektivní kognitivní deficit

Postižení pouze jedné kognitivní funkce se může vyskytovat např. jako projev drobných ischemických ložisek (lakunární ikty) nebo v počátečních stádiích neurodegenerace (izolovaně postižení např. epizodické paměti) [Sachdev P. *et al.*, 2014]. Kromě postižené jedné určité kognitivní funkce jsou ostatní ušetřeny v míře odpovídající max. 1,5 směrodatné odchylky. Přehled viz Tab. 2

U neurodegenerativních onemocnění se významně uplatňuje amnézie a agnózie. Termín **amnézie** charakterizuje ztrátu paměti, v klinickém kontextu typicky epizodické paměti na určité ohraničené období. V časovém vztahu k poškození mozkové tkáně rozlišujeme amnézii retrogradní (týká se období před onemocněním) a anterogradní (události, které se odehrály od vzniku poškození, např. kraniotrauma).

Jako **agnózi** označujeme postižení perceptivních funkcí vedoucí k narušení určitého smyslového vjemu, bez narušení samotného smyslového orgánu. Příkladem může být zraková agnózie (neschopnost vizuálně rozpoznávat objekty), astereognózie (absence rozpoznávání objektů hmatem), nebo anosognózie (pacient si neuvědomuje svoje onemocnění).

Tab. 2 Kognitivní funkce

Kognitivní funkce	Zodpovědná oblast	Vhodná základní testy
Učení a paměť	Hipokampus	Free and Cued Selective Reminding Test
Exekutivní funkce (plánování, rozhodování, flexibilita, inhibice, pracovní paměť)	bazální ganglia, frontální kortex	FAB, Trail Making Test B
Pozornost	dorsální frontoparietální oblasti	Trail Making Test A
Sociální kognice	amygdala, ventromediální frontální kortex, pravostranný somatosenzorický kortex	Emoticon
Řeč	temporální lalok dominantní hemisféry	Boston Naming Test
Percepčně-motorické funkce (zrakově-prostorové, apraxie, vizuální percepce)	posteriorní parietální kortex	Test hodin

1.3. Vybrané kognitivní syndromy

1.3.1. Dysexekutivní syndrom

Postižení v exekutivních funkcích je častým nálezem u pacientů (prevalence nebyla určena) pod který často bývá zahrnováno mnoho různých příznaků. Jednak známky tzv. frontálního syndromu, tedy behaviorální změny spojené s postižením frontálního laloku, jako jsou desinhibice, ale třeba i apatie. Postižení pracovní paměti zahrnuje mnoho faktorů jako obtíže se zobecněním, apraxii atd. Godefroy rozlišuje 2 podtypy (Tab. 3) [Godefroy O. *et al.*, 2010]: a) metakognitivní exekutivní syndrom při postižení dorzolaterálních frontálních okruhů (plánování, anticipace, vůle a rozhodování, řešení problémů); b) motivačně/emoční exekutivní výkon při postižení orbitofrontálních a mediofrontálních okruhů (impulzivita, desinhibice).

1.3.2. Hipokampální syndrom

Na rozdíl od dysexekutivního syndromu, který nezahrnuje dominantní postižení paměti (a převažuje postižení iniciace vyhledání zapamatovaných informací), je u hipokampálního postižení (typicky u AN) narušeno ukládání paměťových stop. Vážne

vštipivost i výbavnost a je přítomen jen malý efekt nápovědy. Naopak pacienti trpí vysokým počtem intruzí a falešně pozitivního rozpoznávání [Dubois B. *et al.* 2018]). Postižení celkové výbavnosti (bez nápovědy i s nápovědou) měřené např. pomocí Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT) koreluje dle MRI s atrofií levého hipokampu dominantně CA1 oblasti [Sarazin M. *et al.* 2010].

1.3.3. Korsakovův syndrom

Korsakov pozoroval u svých pacientů závislých na alkoholu postižení epizodické paměti (pacienti se opakovaně dotazovali na zodpovězené, četli stejné stránky, nerozpoznávali lidi, které během stavu již viděli) se zjevnou tendencí ke konfabulacím (přestože se zakládají na reálných vzpomínkách) a jen částečným narušením sémantické paměti; a to v kontextu ušetřené implicitní, pracovní a krátkodobé paměti. U Korsakovova syndromu je specifický deficit v uchování kontextuální informace (zapamatování časových a místních souvislostí naučené informace) s disociací mezi pamětí na podklad vzpomínek (recall memory) a rozpoznávací pamětí v závislosti na postižení temporotalamických spojů [Huppert F. A. et Piercy M., 1978; Postma A. et al., 2006]. Na rozdíl od hipokampálního syndromu retrogradní amnézie může zasahovat i paměťové stopy na události desítky let zpětně při zachování známého temporálního gradientu („starší je odolnější“) [Kopelman M. D. et al., 2009].

1.4. Nekognitivní symptomatika demencí

Postižení kognice u většiny neurodegenerativních onemocnění syndromologicky odpovídá obrazu hipokampálního postižení nebo dysexekutivního syndromu, které nemusí být plně vyjádřeny, či naopak se mohou kombinovat. Ani nekognitivní symptomatika demencí není natolik bohatá, aby umožňovala zcela odlišnou manifestaci jednotlivých onemocnění potažmo jejich jednotlivých variant a tím stačila k jejich klinickému rozlišení. Rozlišujeme motorickou a nonmotorickou nekognitivní symptomatiku. Nonmotorická zahrnuje poruchy chování a psychické symptomy doprovázející demenci (Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia – BPSD). Ty již ve fázi MCI jsou přítomny u 35-85 % pacientů [Monastero R. *et al.*, 2009].

Nejčastější jsou to deprese, úzkost, apatie [Frisoni G. *et al.*, 1999], a jejich výskyt s progresí onemocnění narůstá [Cerejeira J. *et al.* 2012]

Tab. 3 Kritéria dysexekutivního syndromu [upraveno dle Godefroy O. *et al.*, 2010]

Motivační/emoční dysexekutivní syndrom	Kognitivní dysexekutivní syndrom
Typické znaky	Typické znaky
globální hypoaktivita, apatie, abulie	výrazná inhibice
globální hypoaktivita s distraktibilitou psychomotorickou neschopností	narušena dedukce a vytváření pravidel
stereotypie a perseverace	vážné vytváření a pozměňování řad
závislost na prostředí (imitace, přizpůsobení chování)	obtížné vytváření informace
Další znaky:	Další znaky:
postižení emoční kontroly (apatie, euforie, moria, emoční labilita)	postižení plánování
postižení sociálního chování	vážné zahájení odpovědi a udržení pozornosti
hypersexualita, hyperfagie, inkontinence	obtížná koordinace dvou úloh
spontánní konfabulace, reduplikativní paramnézie	horší epizodická paměť, vybavení a výběr z paměti
anosognosie a anosodiaforie	teorie paměti a metakognitivní proces

Demence ve své symptomatice zahrnují i další příznaky, jako jsou postižení motoriky, řeči, stability atd. Tyto příznaky uvádíme u jednotlivých onemocněních a jejich variant explicitně. Přestože to může vypadat překvapivě, klinická symptomatika jednotlivých demencí se i nadále rozrůstá o nové klinické znaky, které doposud nebyly sledovány, nebo definovány. Jsou to např. různé formy postižení smyslů (nejčastěji formou hyposmie [Ross G. W. *et al.*, 2008]), nebo spánku pod obrazem poruchy chování v REM spánku (která je klinickým markerem synukleopatie, ještě před jejím plným klinickým rozvojem) či inspirační stridor u multisystémové atrofie [Cortelli P. *et al.*, 2019].

1.5. Neurodegenerativní příčiny kognitivního deficitu

1.5.1. Mírná kognitivní porucha

Termín mírná kognitivní porucha (MCI mild cognitive impairment) označuje narušení kognitivních funkcí pacienta, prokazatelné pomocí neuropsychologických testů

ve srovnání s věkovou normou, ale které doposud nenarušuje soběstačnost pacienta. Podle počtu postižených kognitivních domén rozlišujeme jednodoménovou a vícedoménové MCI. Míra postižení dané domény by měla přesahovat 1-1,5 směrodatné odchylky od průměru pro věkově vázanou normu. Takto definovaná MCI má odhadovanou incidenci 22,5 (5,1-51,4) pacientů na 1000 osob a rok mezi 75-79 rokem věku a násobně nárůstu každých dalších pět let [Gillis, C. *et al.*, 2019]. Prevalence je celkově 5.9 (5.5–6.3) %, také ale narůstá s věkem pacienta [Sachdev, P. S. *et al.*, 2015]. Většina pacientů konvertuje do demence s narušením soběstačnosti pacienta, ale jsou i případy, kdy se stav v této fázi stabilizuje a výjimečně zachytíme i pacienty, jejichž stav se upraví.

MCI můžeme rozdělit na amnestickou formu (dominantně postižení paměti hipokampálního typu) a neamnestickou formu (s postižením exekutivních funkcí, řeči, zrakově-prostorových funkcí a pozornosti). Amnestická forma většinou konvertuje do AN (v průběhu 6 let 68,8 % pacientů, se střední dobou konverze 18,2 měsíců) [Mauri M. *et al.*, 2012]. Tomu odpovídá i průkaz amyloidových plak a tau proteinu až u 71 % (95 % CI, 66-76 %) pacientů s amnestickou MCI [Jansen W. J. *et al.*, 2015]; zatímco neamnestická MCI je pravděpodobně většinou prodromální formou non-alzheimerovské demence (DLB, FTD, vaskulární demence aj.) [Ferman T. J. *et al.*, 2013; Fisher P. *et al.*, 2007].

1.5.2. Alzheimerova nemoc

AN je neurodegenerativní onemocnění postihující dominantně paměť pacienta. Klíčovou roli v patogenezi onemocnění hraje akumulace beta amyloidu a tau proteinu (tau protein je součástí mikrotubulů cytoskeletu tvořících oporu axonálního transportu) vedoucí k následné apoptóze neuronů a zapříčiňující tak postupně rozvoj atrofie [Hampel H. *et al.*, 2018]. Akumulace beta amyloidu je způsobena nefyziologickým štěpením amyloidového prekurzorového proteinu (membránový glykoprotein) pomocí beta a gamasekretázy vedoucí k tvorbě neuritických a extracelulárních amyloidových plak [He G. *et al.*, 2010], které jsou provázeny v histologických řezech neurofibrilními klubky (tangles) hyperfosforylovaného tau proteinu.

Genetický původ onemocnění je vzácný (tvoří méně jak 1 % případů) a je způsoben většinou mutací v genech pro amyloidový prekurzorový protein, presenilin 1 a preselin 2) [Bateman R. J. *et al.*, 2011]. AN je nejčastější formou demence a zahrnuje kolem 2/3 všech demencí. Prevalence také prudce stoupá s věkem a je odhadována pro Evropu na 4,4 % pro osoby starší 65 let [Sosa-Ortiz A. L. *et al.*, 2012]. Běžná klinická manifestace onemocnění je progredující postižení epizodické paměti s ušetřením postižení hybnosti („**progresivní amnestická demence**“).

Doposud nebyla objevena kauzální léčba. Symptomatická terapie prodlužuje soběstačnost pacienta a zpomaluje prohlubování kognitivního deficitu. Základem jsou kognitiva (inhibitory acetylcholinesterázy a parciální agonista NMDA receptoru – memantin), ale je nutné zaléčit i další interní rizikové faktory (hypertenze, diabetes, dyslipidémie) a důležitá je dostatečná sociální a fyzická aktivita a prevence kraniotraumat. Biochemické a patofyziologické změny předcházejí klinickým příznakům AN (pokles hladiny amyloidu beta 1-42, a vzestup tau a fosfo-tau v mozkomíšním moku [Tapiola T. *et al.*, 2009], pozitivita amyloidového PETu [Vanderberghe R. *et al.*, 2010] - v ČR je dostupný flutemetamol nebo florbetaben).

Atypicky se onemocnění může manifestovat jako tzv. **zadní korová atrofie** (posterior cortical atrophy, kde dominuje zrakové kortikální postižení manifestující se postižením zrakově prostorových funkcí (konstrukční apraxií, okulomotorickou apraxií, optickou ataxií, postižením percepce objektů), často bývá přítomna simultagnózie, apraxie oblékání, alexie, akalkulie, končetinová apraxií, aperceptivní prosopagnózie i hemianopsie. Naopak řeč, exekutivní funkce a chování i osobnost jsou ušetřeny. Na zobrazovacích metodách převládá parieto-okcipitální nebo temporo-okcipitální atrofie [Crutch S. J. *et al.*, 2017].

Další fokální variantou AN je **primární progresivní afázie (PPA)** při které dochází k progredujícímu postižení řeči, zpočátku s ušetřením paměti a dalších kognitivních funkcí. Většinou je PPA způsobena frontotemporální lobární degenerací, ale asi třetina případů má patologické znaky AN – v těchto případech se většinou jedná o **logopenickou variantu (lvPPA)** [Mesulam M. *et al.*, 2008] charakterizovanou častými

zárazy s hledáním slov bez postižení percepce a agramatismů a výrazně narušenou schopností opakování, často s již časným narušením epizodické paměti. Zobrazovací metody typicky prokazují atrofii levého temporálního laloku v okolí Sylviovy rýhy a oboustrannou hipokampální atrofii.

Další možnou manifestací je **frontální varianta**, kdy pro AN atypicky dominuje postižení exekutivních funkcí a postižení paměti. Na MRI zachycujeme řidnutí frontoparietálního kortexu. Tato varianta má většinou rychlejší progresi, výraznější poruchu chování a osobnostní změny, a nižší prevalenci apolipoproteinu E (*APOE*) ε4 alely ve srovnání s typickou amnestickou formou AN [Dickerson B. C. *et al.*, 2011].

1.5.3. Demence s Lewyho tělísky

Druhou nejčastější neurodegenerativní demencí po AN je demence s Lewyho tělísky (DLB – dementia with Lewy bodies) [Jones S. V. *et O'brien* J. T., 2014]. Přestože se vyznačuje značnou klinickou heterogenitou, nebyly u ní definovány jednotlivé klinické fenotypy. Prevalence se pohybuje kolem 5 % populace, tvoří přibližně 30 % demencí, a je závislá na věku [Wakisaka Y. *et al.*, 2003] s průměrnou dobou nástupu v 75 letech [Barber R. *et al.*, 2001]. Po neuropatologické stránce ji řadíme mezi synukleinopatie společně s Parkinsonovou nemocí (PN) a multisystémovou atrofií. Lewyho tělíska nejsou sama o sobě jednoznačná pouze pro DLB, ale jejich lokalizace v neokortexu, mozkovém kmeni a limbických oblastech je pro DLB typická.

Kognitivní postižení je dominantně dysexekutivního typu s výraznou poruchou pozornosti a zrakově prostorových funkcí. Pacienti již v počátečním stadiu nemoci vykazují kognitivní fluktuace, tedy krátkodobé propady, které se mohou manifestovat náhle akcentovanou nesoběstačností, změnou chování, zmateností, nebo zvýšenou spavostí. Pacienti také často projevují různé formy halucinózy (formované i neformované, vizuální, sluchové, taktilní), bez náhledu a mohou se objevit bludné produkce [Ballard C. G. *et al.*, 2001].

Klinickým a také diagnostickým markerem nemoci je porucha chování v REM spánku (RBD), která může být verifikována polysomnograficky. Tedy ztráta atonie ve

spánku manifestující se motorickým prožíváním snu (pacienti mluví a pohybují se ve spánku dle svého snění). RBD je také příznakem, který může předcházet manifestaci onemocnění – stejně jako hyposmie, která je častou obtíží [Ferman T. J. *et al.*, 2011]. Narušení spánku pacientů je ale mnohem komplexnější a většinou provázené nadměrnou denní spavostí [Ferman T. J. *et al.*, 2014].

Pacienti projevují většinou různě vyjádřený symetrický parkinsonismus. Dále pozorujeme zvýšenou senzitivitu na atypická antipsychotika často již na minimální dávce, projevující se těžkou poruchou vědomí a často ireverzibilním zhoršením parkinsonismu. Časté jsou také poruchy vědomí jak kvantitativní ve formě – synkop, tak kvalitativní imponující jako „absence“, nebo stavy provázené náhlou atonií imponující jako kataplexie. Na rozdíl od jiných demenci autonomní dysfunkce patří mezi časné příznaky DLB [Ransmayr G. N. *et al.*, 2008].

1.5.4. Multisystémová atrofie

je vzácný typ synukleinopatie s prevalencí kolem 1-9 na 100 000 obyvatel [Tison F. *et al.*, 2000] a s průměrnou dobou nástupu v $56,2 \pm 8,4$ letech [Wenning G. K. *et al.*, 2013]. Postižení kognice bylo dříve popisováno, jako vzácné asi ve 20 % případů), ale recentně bylo ukázáno, že kognitivní deficit je pravděpodobně přítomen až v ≈ 60 % [Sambati L. *et al.*, 2020]. Tento deficit může být stabilní anebo progredovat do obrazu demence. V kognitivním postižení dominovalo postižení pozornosti, dysexekutivní deficit a postižení zrakově prostorových funkcí [Sambati L. *et al.*, 2020].

Klinickému obrazu dominuje doparesponzivní hypertonicko-hypokinetický syndrom s autonomní dysfunkcí (projevující se zejména inkontinencí, erektilní dysfunkcí, snížením pocení a ortostatickými kolapsy) Typickým znakem je rozvoj inspiračního stridoru zapříčiněného laryngospasmem většinou pouze ve spánku, a také výskyt RBD. Pacienti mívají často velice těžkou dysfagií s nutností nutriční podpory. Dle dominující symptomatologie rozlišujeme MSA na častější variantu s **dominujícím parkinsonismem (MSA-P)** a **MSA s dominující mozečkovou ataxií (MSA-C)** [Köllensperger M. *et al.*, 2010].

MSA-P je provázeno i dalšími extrapyramidovými příznaky, jako je posturální nebo klidový tremor, dále pak vzácněji stimul responzivním kortikálním myoklonem a choreou, nebo dystonií, která může být izolována pouze na orofaciální oblast, ale také mohou postihovat trup, krk a někdy vede až k rozvoji kamptokormie [Rusina R. *et al.*, 2014]. Typická je taky jejich řeč s vyššími tóny [Quinn N. P., 2005]. MSA-C se manifestuje zejména mozečkovými příznaky (ataxií, dysartrií, ataktickou chůzí a postižením okulomotoriky (pohledem evokovaný nystagmus, postižení sakád, okulární dysmetrie) [Quinn N. P., 2005].

1.5.5. Demence při Parkinsonově chorobě

Demence je relativně častá u pacientů s Parkinsonovou chorobou (PN, postihuje přibližně 40 % pacientů a její prevalence narůstá s věkem) [Emre M., 2003]. Přestože většinou limituje pacienty až v pozdní fázi nemoci až 10 % pacientů s nově diagnostikovanou doposud neléčenou PN projevuje známky kognitivního postižení dosahujícího až tíže MCI [Weintraub D. *et al.*, 2015]. Při rychlém rozvoji demence do 1 roku od projevů parkinsonismu řadíme pacienty pod diagnózu Demence s Lewyho tělísky [McKeith I. G. *et al.*, 2005].

Rizikovými faktory demence jsou vyšší věk, věk doby nástupu Parkinsonovy choroby a doba jejího trvání, brzký rozvoj Levodopou indukované zmatenosti/psychózy, těžký hypokineticko-rigidní syndrom zejména při těžším axiálním postižení, nebo postižení řeči. Dále k rozvoji demence přispívá deprese a kouření.

Kognitivní deficit odpovídá dysexekutivnímu syndromu. Kromě postižení exekutivních funkcí, je ale postižena i paměť s dobrým efektem nápovědy. Dalším rozlišujícím faktorem od narušení kognice při Alzheimerově nemoci je výraznější postižení zrakově-prostorových funkcí při stejné deficitu v kognitivních testech. Vyskytují se také kognitivní fluktuace, jako je tomu v případě Demence s Lewyho tělísky. Psychiatrické komplikace jsou velice časté. Projevují se výraznou tíží depresivity, zrakovými halucinacemi a také alespoň minimální změnou osobnosti [Emre M., 2003].

1.5.6. Frontotemporální lobární degenerace

Frontotemporální lobární degenerace (FTLD) je patologickým termínem popisujícím postižení v oblasti frontálních a temporálních laloků (především v dominantním laloku), kde pozorujeme rozvoj atrofie, s různorodou klinickou prezentací. Podkladem jsou různé typy proteinopatií: tauopatie s abnormálním metabolismem proteinu tau, který startuje polymerizaci tubulinu a podílí se tak na intracelulárním transportu; a non-tau FTLD (depozita ubikvitinu, proteinu TDP-43 aj).

Dle klinického nálezu odlišujeme behaviorální variantu FTD (bvFTD) tvořící přibližně 79,7 % případů [Hogan D. B. *et al.*, 2016], progresivní afázie (semantickou a nonfluentní variantu, svPPA a nvPPA) tvořící 20% [Hogan D. B. *et al.*, 2016] onemocnění motorického neuronu s demencí (ALS-frontotemporal spectrum disorder, ALS-FTSD), nebo demence s parkinsonismem – kortikobazální degenerace (CBD) a PSP.

Frontotemporální demence (FTD) je souhrnným označením syndromů podmíněných FTLD patologií. Klinicky je spojujícím prvkem dysexekutivní kognitivní deficit, časně poruchy chování a osobnostní změny. Prevalence je odhadována na 15 na 100 000 (CI 95 % 8,4 – 27,0) ve věkové skupině mezi 45 až 64 let [Ratnavalli E. *et al.*, 2002].

1.5.6.1. Frontotemporální demence – behaviorální varianta

Nástup onemocnění je v průměru kolem 58,1 ±10,9 let [Rascovsky K. *et al.*, 2011]. Dominujícím klinickým obrazem bvFTD je porucha chování s apatií a abulií anebo s desinhibovaným chováním, ztrátou empatie pro potřeby svého okolí s progredujícím dysexekutivním syndromem a porucha řeči. Zrakově prostorové funkce bývají relativně zachovány. Typické bývají stereotypie a kompulzivní rysy – impulzivní nakupování, hyperoralita a poruchy jídelních zvyklostí [Rascovsky K. *et al.*, 2011]. V pokročilé fázi onemocnění převládá těžké frontální postižení s motorickými a verbálními perseveracemi, stereotypie, axiální syndrom. Nacházíme projevy inkontinence a extrapyramidového syndromu s převažující akinezi. Postižení řeči se manifestuje snížením verbální fluence s progresí až do mutismu, někdy bývá i echolalie [Rusina R. *et al.*, 2014].

Atrofie mozku je vyjádřena dominantně ve frontálních oblastech a temporopólárně s dominující markantní asymetrií v atrofii [Rascovsky K. *et al.*, 2011]. V mozkomíšním moku zachycujeme zvýšenou hladinu celkového tau proteinu, která predikuje délku dožití a méně často i fosforylovaného tau proteinu [Borroni B. *et al.*, 2014].

Terapeutické možnosti jsou velmi omezené; trazodon až 300mg denně může ovlivňovat kompulzivitu a desinhibici. Antidepresiva typu SSRI i atypická neuroleptika (kvetiapin, risperidon, olanzapin) mohou zmírnit řadu behaviorálních projevů. Inhibitory acetylcholinesterázy nejsou vhodné, mohou paradoxně některé příznaky zhoršovat; naproti tomu memantin může mít příznivý vliv na zpomalení progresu onemocnění [Kaye E. D. *et al.*, 2010].

1.5.6.2. Primární progresivní afázie

Semantická varianta (svPPA): převládá afázie, která je plynulá, ale bezobsažná. Opakování není postiženo, ale pacienti mají potíže s pojmenováním (typicky v Boston Naming Testu [Rusina R. *et al.*, 2014]). Příznačné jsou sémantické parafázie (používání slov nadřazených květina namísto růže, nebo jiné slovo ze stejné kategorie jablko-hruška) [Cséfalvay Z. *et al.*, 2020]). Dominuje těžké postižení porozumění, a to včetně porozumění izolovaným slovům mimo kontext. Dále pacienti mohou mít narušené gnostické funkce pro ztrátu sémantické reprezentace. Postupně se objevují behaviorální projevy (frontální inhibice, poruchy příjmu potravy) a rozvíjí se mutismus [Rusina R. *et al.* Cséfalvay Z., 2018]. Na zobrazení dominuje asymetrická atrofie přední části levého temporálního laloku. Neuropatologicky nacházíme většinou depozita proteinu TDP 43 [Rusina R. *et al.* Cséfalvay Z., 2018].

Nonfluentní/agramatická varianta: (nfvPPA) stejně jako v případě svPPA se jedná nejprve o izolované postižení řeči s opožděným rozvojem demence a změn chování (za 2 i více let) připomínající bvFTD. U nfvPPA dominuje nízká řečová produkce, anomické pauzy a porozumění je oslabeno pouze pro komplexnější věty a bývá přítomna i apraxie řeči. Na zobrazovacích vyšetření dominuje asymetrická atrofie s převahou v zadní fronto-inzulární krajině dominantní hemisféry. Neuropatologicky se nejčastěji

jedná o tauopatii, méně často pak o ubikvinopatii, nebo depozita TDP 43 [Cséfalvay Z. *et al.*, 2020].

1.5.6.3. Kortikobazální syndrom a kortikobazální degenerace

Klinickým obrazem kortikobazálního syndromu je těžký asymetrický parkinsonismus neodpovídající na levodopu (v dávce až 800 mg denně) [Buyan-Dent L. *et al.*, 2018] s brzkým rozvojem apraxie, fenoménu cizí ruky (alien hand sign – samovolné pohyby končetiny při plném vědomí pacienta, které si pacient neuvědomuje) a dalšími příznaky (porucha čítí, dystonie, myoklonus) [Mathew R. *et al.*, 2012]. V neuropsychologickém nálezu dominuje ideomotorická a konstrukční apraxie s apraxií oblékání. Častá bývá i apraxie řeči a nonfluentní afázie s dysartrií. Následně v průběhu onemocnění se rozvíjí dysexekutivní kognitivní deficit s behaviorálními projevy (deprese, apatie, iritabilita, agitovanost, desinhibice). Na zobrazovacích metodách dominuje asymetrická fokální parietální a někdy frontální atrofie. Kortikobazální syndrom může být zapříčiněn velmi širokou škálou patologií (PSP, AN, prionové onemocnění, aj.) [Boeve B. F. *et al.*, 1999], což nejsme za života pacienta schopni rozlišit s dostatečnou senzitivitou. Pokud je neuropatologicky prokázána tauopatie s dominancí DR4 isoformy hyperfosforylovaného tau proteinu, jedná se o **kortikobazální degeneraci**.

1.5.6.4. Onemocnění motorického neuronu s demencí

Nejčastější formou onemocnění motorického neuronu je amyotrofická laterální skleróza (ALS) s projevy centrálního pyramidového (hyperreflexie, spasticita) a periferního postižení hybnosti (slabost, fascikulace, svalové atrofie) [Van Damme P. *et al.*, 2009]. U některých pacientů převažuje postižení končetin, u jiných bulbární projevy s nápadnou dysartrií a dysfagií. Klinicky relevantní kognitivní a behaviorální projevy mohou doprovázet ALS až u poloviny případů [Ringholz G. M. *et al.*, 2005]. Časté jsou psychotické stavy, zejména u geneticky podmíněné formy dané expanzí opakování v 72 čtecím rámečku na 9. chromosomu (C9ORF72) [Ducharme S. *et al.*, 2017]. MRI obraz mozku i míchy může být normální anebo s průkazem hypersignálů v kortikospinální dráze v T2 a FLAIR sekvencích [Chan S. *et al.*, 1999].

1.5.6.5. Progresivní supranukleární obrna

je nejčastější onemocnění ze skupiny atypického parkinsonismu, tedy onemocněních s neurodegenerativním parkinsonským syndromem nezpůsobeným PN. Projevuje se akineto-rigidním hypokineticko-hypertonickým syndromem (bradykineze, rigidita s axiální převahou a dystonickou složkou, porucha chůze s posturální instabilitou a častými pády), supranukleární obrnou pohledu (oftalmoplegií), dysartrií, dysfagií a s relativně brzkým nástupem kognitivního deficitu a rozvojem demence [Rusina R. *et al.*, 2014]. Prevalence je odhadována mezi 5 až 6 procenty na 100 000 a roční incidencí závislou na věku pacienta 1,1 na 100 000 v 50-59 letech a 14.7 na 100 000 v 80-89 letech; se střední dobou nástupu onemocnění v 65 letech [Bartošova T. *et Klempeř J.*, 2021]. Typickým neuropatologickým nálezem PSP je úbytek neuronů, tau-pozitivní inkluze v taftových astrocytech a glióza především v basálních gangliích (globus pallidus, incl. subthalamicus), mozečku, mozkovém kmeni a v menší míře v mozkové kůře [Bartošova T. *et Klempeř J.*, 2021].

U PSP bylo recentně definováno několik klinických variant [Respondek G. & Höglinger G., 2016]. Klasický fenotyp byl popsán v roce 1964 Steelem, Richardsonem a Olszewským, a proto je také označován **Richardsonův syndrom (PSP-RS)** [Steele J. C. *et al.*, 1964]. Prvním příznakem jsou časté pády a porucha chůze (chůze s širokou bazí s extenzí kolen a trupu). Nejvýraznějším příznakem je supranukleární oftalmoparéza primárně s omezením vertikálních sákad, který je provázen dysfagií a spastickou dysartrií. V parkinsonské symptomatice dominuje rigidita (axiální, často provázená dystonií) a bradykineze (snížená amplituda bez dekrementu při relativně rychlé frekvenci). Při plném rozvinutí příznaků bývá u pacientů vyjádřena typická facies „trvalého úžasu“ s hypomimií a retrakcí horních víček. V neuropsychologickém nálezu dominuje dysexekutivní kognitivní deficit s frontální desinhibicí.

Nicméně pouze 24 % pacientů s PSP se prezentuje tímto klasickým fenotypem. Další pacienti vykazují následující atypické prezentace, které se odlišují dominujícím, či počínajícím příznakem [Boxer A. L. *et al.* 2017]:

- a) ***PSP s dominujícím parkinsonismem (PSP-P)*** manifestující se asymetrickým Parkinsonským syndromem včetně tremoru i počáteční odpovědností na levodopu, pomalejším rozvojem kognitivního deficitu i nemoci samotné.
- b) ***PSP s okulomotorickou dysfunkcí (PSP-OM)*** při které je plně vyjádřeno postižení okulomotoriky, ale bez další doprovázející symptomatiky typické pro PSP RS.
- c) ***PSP s dominující posturální instabilitou (PSP-PI)*** se projevuje výraznou instabilitou, přitom absencí další symptomatiky zejména postižením okulomotoriky.
- d) ***PSP s akinezi a progredujícími freezinky chůze (PSP-PAGF)*** dominuje postižení chůze s častými zárazy a neodpovědností na dopaminergní medikaci.
- e) ***PSP s dominující frontální prezentací (PSP-F)*** postihuje především kognici a chování jako jsou apatie, postižení verbální fluence, impulsivita až do obrazu bvFTD
- f) ***PSP s dominujícím postižením řeči a jazyka (PSP-SL)*** projevující se nonfluentní/agramatickou variantou PPA nebo primární progredující apraxií řeči.
- g) ***PSP s dominujícím kortikobazálním syndromem (PSP-CBS)*** určuje progredující asymetrická apraxie až do obrazu alien limb syndrom a známky dystonie a kortikální postižení citlivosti.
- h) ***PSP s dominující mozečkovou ataxií (PSP-C)*** nejprve charakterizuje výrazná mozečková ataxie s postupným rozvojem dalších symptomů ze spektra syndromu PSP-RS.
- i) ***PSP s dominující primární laterální sklerózou (PSP-PLS)*** postihuje horní motorický neuron a způsobuje postižení pyramidové dráhy

1.5.7. Prionová onemocnění

Příčinou prionových onemocnění je patologická akumulace nerozpustného prionového proteinu (PrP) v mozkové tkáni [Rusina R. *et al.*, 2014]. Jedná se o membránový protein, který při změně konformace může sám indukovat konformační změnu u dalších molekul PrP, a tak podobně jako v případě infekčního patogenu zapříčiňuje progresi a rozvoj spongiformní dystrofie s vakuolami neokortexu, numerickou atrofií neuronů a reaktivní astrogliózou [Prusiner, S. B., 1998]. Kromě neokortexu bývá zasaženo i stratum moleculare mozečku a subkortikální šedá hmota [Rusina R. *et al.*, 2014]. Prionová onemocnění mohou být způsobena genetickou mutací prionového

proteinu (10-15 %), nebo sporadická (85 %). Vzácně pak získaná (<1 %) ingescí lidského růstového hormonu získaného z kadaverů, transplantací rohovky, zavedením elektrod do mozku (EEG elektrody), neurochirurgickými zákroky, štěpy tvrdé pleny mozkové a v případě nové varianty Creutzfeldtova-Jakobovy nemoci (nvCJN) i krví [Appleby B. S. *et al.*, 2019]. Rozlišujeme pět lidských prionových onemocnění – Creutzfeldtova-Jakobova nemoc (CJN), nvCJN, Gerstmannův-Sträusslerův-Scheinkerův syndrom (GSS), kuru a fatální familiární insomnie (FFI) [Haywood A. M., 1997]. Surveillance a neuropatologickou verifikaci v ČR zajišťuje Národní referenční laboratoři pro lidská prionová onemocnění v Ústavu patologie a molekulární medicíny 3. LF UK a Fakultní Thomayerovy nemocnice v Praze.

1.5.7.1. Creutzfeldtova-Jakobova nemoc (CJN)

Jedná se o nejčastější prionové onemocnění, které dle etiologie rozdělujeme na sporadické, genetické a iatrogenní (náhodě přenesené) **Sporadická varianta** tvoří 85 % všech prionových onemocnění. Manifestuje se rychle progredující demencí s postižením hybnosti. Častým příznakem je generalizovaný myoklonus, který je zpočátku provokovaný stimulem, v pozdním stadiu onemocnění je již spontánní [Rusina R. *et al.*, 2014]. Dále nacházíme ataxii, nystagmus, poruchy pohledu a vzácně i výpadky zorného pole a zrakové halucinace. Rozvíjejí se pyramidové projevy včetně oslabení síly od parézy až po plegii, typicky v kombinaci s rigiditou. V pokročilé fázi bývá přítomen akinetický mutismus (extrémní frontální inhibice se ztrátou řeči). Onemocnění trvá maximálně několik měsíců a nepřesahuje ani ve výjimečných případech 2 roky. Důležitým rizikovým faktorem je polymorfismus v kodonu 129 genu pro prionový protein (*PRNP*), kdy většina populace je heterozygotní metionin/valin; genotyp metionin/metionin výrazně zvyšuje riziko nemoci.

Heidenhainova varianta se vyznačuje dominujícím postižením zrakově-prostorových funkcí s vizuálními halucinacemi a někdy i korovou slepotou. Varianta **Brownellové-Oppenheimerova** se projevuje se časnou mozečkovou ataxií s nystagmem a pomalejším průběhem nemoci [Rusina R. *et al.*, 2014].

Genetická forma CJN tvoří zhruba necelých 15 % a je autosomálně dominantně dědičná, způsobena mutací *PRNP* genu. E200K další pak D178N (ve spojitosti s valinem na kodonu 129). Existují lokální ohniska, kde je genetický přenos důvodem vyšší incidence CJN. Na území bývalého Československa je taková oblast na Oravě (mutace E200K, na rozdíl od mutace D178N, která je nejčastější v západní Evropě) [Rusina R. *et al.*, 2014].

15.7.2. Nová varianta CJN (Willova nemoc)

První případy nvCJN se objevily v 90 letech zejména ve Velké Británii a onemocnění se považuje za možnou lidskou formu bovinní spongiformní encefalopatie (BSE); v ČR se toto onemocnění dosud neobjevilo [Rusina R. *et al.*, 2014]. Postihuje mladší pacienty (11-74 let) [Zeidler M. R. C. P. *et al.*, 1997] a její průběh je pomalejší. Klinicky dominují psychiatrické příznaky (úzkostně-depresivní syndrom, iritabilita, agresivita, sociální odtažení a psychotické projevy podobající se schizofrenii) [Rusina R. *et al.*, 2014]. U většiny pacientů se rozvíjí porucha čítí s bolestivými paresteziemi a dysesteziemi končetin, necitlivostí [Spencer M. D. *et al.*, 2002]. Dále postupně dochází k deterioraci vizu s diplopií a manifestací mozečkové ataxie s narušením chůze, rozvojem dysartrie. Myoklonus i jiné mimovolní pohyby a demence se rozvíjejí až v pozdních stádiích onemocnění vedoucí k postupné imobilitě a mutismu [Spencer M. D. *et al.*, 2002].

1.5.8.3. Gerstmannův-Sträusslerův-Scheinkerův syndrom (GSS)

Dalším autosomálně dominantně dědičným prionovým onemocněním je GSS, způsobený nejčastěji mutací na 102 kodonu *PRNP* vedoucí k záměně prolinu za leucin (P102L). Jedná se o vzácné onemocnění s odhadovanou prevalencí 1-10/100 000 000, i když s ohledem na narůstající záchyť nových případů v posledních letech je onemocnění velmi poddiagnostikováno. GSS byl původně definován vídeňskými neurology jako ataxie s pozdním nástupem demence. Progrese onemocnění je většinou pomalejší než v případě CJN (medián asi 5 let) [Tesar A. *et al.*, 2019]. Nicméně v posledních 30 letech narůstala evidence o atypických manifestacích nemoci [Tesar A. *et al.*, 2019]: varianta podobná CJN s brzkým nástupem demence a rychlou progresí; forma s dominujícími dysesteziemi/paresteziemi DK, ale i vzácné případy amyotrofie, atrofie nervus opticus,

nebo připomínající PSP. Veliká variabilita se projevuje i v délce nemoci od 2 měsíců do 30 let, a v době nástupu nemoci [Tesar A. *et al.*, 2019]. Mutace může vznikat i de novo a pak mluvíme o sporadické variantě [Tesar A. *et al.*, 2019]. Právě tato velká variabilita byla jednou z hlavních motivací našeho studia klinické variability vzácných demencí. Toto onemocnění jsme proto studovali jako modelové onemocnění.

1.5.7.4. Fatální familiární insomnie

Toto velice vzácné autosomálně dědičné prionové onemocnění způsobené missense mutací D178N *PRNP* se projevuje nespavostí a dysautonomií [Rusina R. *et al.*, 2014]. Jedná se o agresivní onemocnění se střední délkou trvání 13 měsíců s včasnějším nástupem a rychlejší progresí u homozygotů v methioninu na kodonu 129 *PRNP*. Nespavost následně vede k narušení pozornosti, paměti a rozvoji halucinózu, ale pouze vzácně s rozvojem plně vyjádřené demence [Gallassi R. *et al.*, 1992]. Následný průběh onemocnění záleží na polymorfismu kodonu 129. Homozygoti v methioninu mají vyšší pravděpodobnost rozvoje halucinací a myoklonu. Heterozygoti tíhnou k dřívějšímu a výraznějšímu rozvoji ataxie, bulbárních příznaků a nystagmu [Cortelli P. *et al.*, 2014]

1.5.7.5. Kuru

Jedná se o v dnešní době již vymizelé prionové onemocnění spojené s rituálním kanibalismem na Nové Guinei, s inkubační dobou 4-50 let manifestující se třesem, mozečkovými příznaky (ataxie a dysartrie), extrapyramidovými příznaky, choreou a inkontinencí. Dysfagie vede k rozvoji kachexie a úmrtí během tři až devíti měsíců [Rusina R. *et al.*, 2014; Collinge, J. *et al.*, 2006]. Toto onemocnění hrálo zásadní roli v odhalení přenositelnosti prionových onemocnění a definování prionové hypotézy [Collinge, J. *et al.*, 2006].

1.6. Důvody klinické variability neurodegenerací

1.6.1. Individualita

Jak již bylo uvedeno v obecné části pojednávající o normální kognici a jejím postižení, je míra kognitivního deficitu závislá na kognitivní rezervě (nabytých znalostech, vzdělání, synaptické bohatosti), a může být ovlivněna různým postižením

mozkové tkáně před nástupem neurodegenerace (např. opakovaná kraniotraumata u sportovců, cévní mozkové příhody operace, proběhlá encefalitida, atd., kterou označujeme jako mozkovou rezervu) [Nunnari D. *et al.*, 2014]. Dále záleží na vybudovaných nervových sítích, které se vytváří během vzdělání (kognitivní rezerva) a tréninku (např. tanečníci nebo judisté trpí menší instabilitou – motorická rezerva) [Perrin, P. *et al.*, 2002]. Tíže rozvíjející se neurodegenerace je samozřejmě také ovlivněna schopností rezistence pacienta vůči patologickému procesu. Ta záleží jednak na celkovém zdravotním stavu, komorbiditách, ale i na genetickém profilu pacienta a také na odpovídavosti na symptomatickou léčbu. Tyto individuální rozdíly nejsou většinou důvodem ke vzniku zcela jiného fenotypu, pouze modifikují míru vyjádření a nástupu jednotlivých příznaků. Je nutné také dodat, že kromě samotné individuální variability mezi jedinci existuje i variabilita intra-individuální, tedy v rámci výkonů/projevů jednotlivce samotného projevující se fluktuacemi v daných výkonech. Tato variabilita se liší mezi jednotlivými neurodegenerativními onemocněními včetně MCI [MacDonald S. W. *et al.*, 2006]. Je tedy nutné vždy porovnávat symptomatiku za určitý delší časový úsek a neinterpretovat tyto fluktuace jako variabilitu ve fenotypu.

1.6.2. Stadium onemocnění – časový vývoj

Čas je faktorem zapříčiňující lehce rozdílnou prezentaci příznaků i u pacientů. Jak bylo řečeno (vzdělání, předchorobí, genetický profil, non-neurologické komorbidity a odpovídavost na léčbu) mohou ovlivnit míru vyjádření, či nástup jednotlivých příznaků. Prezentace příznaků nemoci může být různá během její progrese. Vzhledem k tomu, že počátek onemocnění bývá často asymptomatický (myšlen rozvoj neuropatologie), nevíme, kde se na časové ose onemocnění přesně nacházíme, a tudíž i při stejné době od stanovení diagnózy mohou pacienti mít různý klinický obraz při stejném fenotypu. Tuto skutečnost jsme schopni rozlišit až delším sledováním, které nám pomůže lépe odhadnout, v jaké fázi onemocnění se pacient nachází a zařazení pacienta pod konkrétní subtyp onemocnění.

1.6.3. Komorbidity

V současné době velmi diskutovanou je role neurodegenerativních komorbidit, tedy rozvoj dvou a více neurodegenerativních patologií v mozku zároveň [Matej R. *et al.*, 2019].

Můžeme rozlišit tři možné situace (tab. 4).

- 1) dvě a více plně rozvinutých konkomitantních neurodegenerativních onemocnění (splňující diagnostická kritéria pro dané onemocnění)
- 2) jedno plně se manifestující onemocnění se souběžnou jinou neurodegenerativní patologií (tedy nesplňující diagnostická kritéria rozvinutého onemocnění)
- 3) díky pokroku v zobrazovacích metodách lze prokázat i přítomnost dvou různých patologií před jejich manifestací (např. pozitivita amyloidového PET a RBD s pozitivitou DaTScanu).

Termín smíšená demence se používá pro souběžný výskyt neurodegenerativního onemocnění a vaskulární demence [Matej R. *et al.*, 2019]. Komorbidity mají často odlišný klinický obraz než v případě izolovaného manifestního neurodegenerativního onemocnění. Většinou pozorujeme rychlejší progresi nemoci, ale konkrétní symptomatika může být značně odlišná (výraznější vyjádření určitých symptomů, než by odpovídalo primárnímu onemocnění), a naopak může imponovat jako zcela jiné neurodegenerativní onemocnění (např. komorbidita AN a DLB manifestující se jako PPA [Picková T. *et al.*, 2017]). Dále výskyt komorbidit může bránit efektu léčby, či její efekt zastírat [Matej R. *et al.*, 2019].

Přes výrazné pokroky ve stanovování laboratorních a zobrazovacích markerů jednotlivých onemocnění je jejich přínos v diferenciální diagnostice jednotlivých forem omezený [Zetterberg H. *et al.*, 2019]. Klinicky nejrozšířenější biomarkery v mozkomíšním moku (A β 42, t-tau a p-tau, hladina neurofilament) jsou totiž obecným znakem neurodegenerace [Robey T.T. *et Panegyres P.K.*, 2019]. V případě tauopatií zvýšená hladina různých forem tau proteinu stanovena pomocí vysoce senzitivní metody

RT-QuIC metody byla schopna rozlišit pacienty s verifikovanou Pickovou nemocí od jiných forem frontotemporální demence [Saijo E. *et al.*, 2017].

Tab. 4 Překrývání neurodegenerativních onemocnění [upraveno dle Rohan Z. *et al.*, 2015]

Typ překryvu	Neuropatologie	Možná prezentace
Souběžná neurodegenerativní onemocnění	přítomnost dvou (nebo více) neurodegenerativních onemocnění ¹	AN a MSA AN a Pickova nemoc AN a PSP AN a DLB
Neurodegenerativní onemocnění a konkomitantní jiná neuropatologie	v ohraničených oblastech mozku přítomnost neurodegenerativního onemocnění a ohraničených depozit proteinu specifického pro jinou neurodegeneraci	FTLD-TDP s depozity alfa-synukleinu AN s depozity TDP-43 v hipokampu AN a Lewyho neurity v amygdale
Konkomitantní neurodegenerativní patologie	biomarkery svědčí pro dvě a více různých neuropatologií	absence klinické manifestace neurodegenerativního onemocnění

1.6.4. Fenotypické subtypy a fenotypické spektrum

Poslední příčinou rozdílné klinické prezentace určitého onemocnění jsou různé klinické fenotypy, tedy varianty téhož onemocnění s rozdílnou symptomatikou. Pacienti s různými variantami se neliší pouze mírou vyjádření příznaků, či rychlostí progresse onemocnění, nebo stadiem nemoci, ale projevují jiný soubor příznaků (např. dominantní porucha horního a dolního motorického neuronu s pozdní demencí u ALS, nebo porucha chování a dysexekutivní kognitivní deficit u bvFTD) a nebo stejný soubor příznaků s různým časovým sledem (např. nfPPA s počínající poruchou řeči a postupnou progresí do obrazu demence s behaviorálními projevy, versus bvFTD s počínající demencí s behaviorálními projevy a pozdní poruchou řeči).

Je nutné, ale upřesnit, že definice fenotypu je jistým zjednodušením klinického obrazu. Právě pro zmíněnou individualitu a jí podmíněnou variabilitu v míře jednotlivých symptom se určitý fenotyp rozšiřuje o šedou zónu případů ne zcela naplňující jeho definovanou charakteristiku. Často pak dochází k prolínání těchto zón ve splývající fenotypické spektrum. Nejvýrazněji je tento fakt vidět v případě FTLD. Ve svém článku

Murley uvádí, že 62 % pacientů splňovalo kritéria pro více než jeden fenotyp [Murley A. G. *et al.*, 2020]. Samozřejmě tento překryv nebyl stejný mezi všemi fenotypy, nejvýrazněji byl vyjádřen mezi PSP a CBS. Na skupině 133 pacientů pak ukázali morfometricky, že stejně spojitě se prolínají změny ve fokální atrofii [Murley A. G. *et al.*, 2020]. Podobná situace platí i pro samotné PSP, které, jak jsme popsali může mít mnoho fenotypů, které se ale prolínají v některých klíčových znacích [Höglinger G. U. *et al.*, 2017] a ani zde snaha o škatulkování pacientů do přesných fenotypů zcela neodráží realitu [Respondek G. *et al.*, 2014]. Přesto definice fenotypů jako zjednodušení takto komplexních obtíží je vhodné pro orientaci v možném průběhu nemoci a jejího šíření v nervových strukturách. Jsou tak nezbytné ve studiu onemocnění a ve snaze o zlepšení jejich diagnostiky. Fenotypy jsou tedy spíše modely chování nemoci, které nám slouží k orientaci.

2. Hypotézy a cíle práce

2.1. Cíl studie

Atypické prezentace neurodegenerativních onemocnění vnášejí do diagnostiky demencí dvě zásadní omezení. Jednak mohou vést k možné záměně dvou zcela rozdílných onemocnění, tedy odlišných proteinopatií s podobnou symptomatologií, např. frontální varianta AN a bvFTD. Možnost nesprávné diagnózy pak limituje výsledky klinických studií cílených na určitý patogenetický proces. Zadruhé mohou vést k nerozpoznání dané nemoci, kdy pacientovy obtíže neodpovídající klasickému projevu určité nemoci jsou bagatelizovány, anebo misinterpretovány (např. AN versus vaskulární demence). Atypické prezentace neurodegenerativních onemocnění by také mohly být slibným locus minoris resistentiae ve zkoumání patofyziologie těchto onemocnění: v tomto případě se musí vyskytovat další faktor zapříčiňující odlišný průběh nemoci a interagující s patofyziologickým mechanismem onemocnění. Přes nepochybný přínos studia atypických forem neurodegenerativních onemocnění je tato problematika spíše na okraji zájmu současných klinických neurověd. **Cílem této práce je lepší pochopení fenotypické variability vzácných neurodegenerací – tedy pokusit se popsat možné vlivy zapříčiňující různé fenotypy nemoci a navrhnout možné užití v terapii a diagnostice neurodegenerací.**

2.2. Hypotézy

- 1) Rozdílná klinická prezentace jednotlivých fenotypů je způsobena anatomickou distribucí neurodegenerativní patologie
- 2) Příčinou atypického fenotypu onemocnění může být souběžná (konkomitantní) neuropatologie
- 3) Monogenně vázané neurodegenerace mohou mít atypické klinické prezentace
- 4) Atypická prezentace může být ovlivněna wild type alelou/nemutovanou variantou proteinu

3. Materiál a metodika

3.1. Studium anatomické distribuce

K testování závislosti atypické prezentace na rozdílné anatomické distribuci neuropatologie jsme se rozhodli užít jako modelové onemocnění PSP. Z klinického pohledu má PSP velmi jasně definované jednotlivé fenotypické varianty, ale zatím nejsou dostupné údaje o specifických zobrazovacích, nebo laboratorních *in vivo* markerech pro jednotlivé varianty. Testovali jsme 18 pacientů (13 mužů a 5 žen) s histopatologicky verifikovanou PSP. Příbuzní podepsali s testováním informovaný souhlas schválený multicentrickou etickou komisí Institutu klinické a experimentální medicíny a Fakultní Thomayerovy nemocnice (pořadové číslo: G1827). Podmínkou zařazení pacienta byla klinická absence komorbidního neurodegenerativního onemocnění (klinicky manifestující se komorbiditoy) a významných cévních změn.

Tkáň byla nejprve 3-4 týdny fixována v 10 % formaldehydu a následně byl vzorek zalit do parafínu a v oblastech zájmu rozřezána na 4 μ m řezy. Vzorky byly nabarveny hematoxylin-eosinem a luxol-eosinem. Následně byla doplněna imunohistochemie užitím protilátek proti hyperfosforylovanému tau proteinu (klon AT8, ředění 1:500, výrobce Thermo Scientific) a jeho izoformám 4R (klon 1E1/AG, ředění 1:200, výrobce Upstate) a 3R (klon 8E6/C11, ředění 1:500, Upstate). Dále byly testovány proteiny p62 (clone GP62, 1:4000, PROGEN), a ubiquitin (polyclonal, 1:500, Dako). Primární protilátky byly následně označeny systémem křenové peroxidázy (horseradish peroxidase) a diaminobenzidinu (Envision FLEX/HRP, polyclonal rabbit-anti-guinea pig; Dako). V rámci diferenciální diagnostiky byly vzorky barveny i na amyloid-beta (klon 6F/3D, 1:100, Dako). Vzorky pacientů kromě patologických změn pro PSP splňovaly charakteristiku konkomitantní alzheimerovské patologie, synukleinopatie a primární na věku závislé tauopatie (PART) a na věku závislé astrogliopatie (ARTAG).

Pitva mozku i míchy byla provedena u všech pacientů zkušenými neuropatology Ústavu patologie a molekulární medicíny 3. LF UK a Fakultní Thomayerovy nemocnice (MUDr. Rohan, MUDr. Stejskalová), kteří provedli také morfometrické skórování tau protein immunoreaktivních globulárních struktur, inkluzí podobných neurofibrilárním

klubkům (NCIs) cytoplasmatických inkluzí oligodendogrií (GCIs), astrogliálních cytoplasmatických inkluzí (TA) a vláken a teček tau proteinu neuropilu v těchto definovaných lokalizacích: 1) primární motorická kůra, 2) frontální kůra, 3) capsula interna, 4) striatum, 5) mozečkové pedunkly, 6) báze pontu, 7) nucleus dentatus mozečku, 8-10) přední a zadní rohy míšňí a laterální kortikospinální dráha, 11) přední a zadní spinální nervy. Tau patologie byla semikvantitativně škálována jako 0 – nepřítomna, 1 – lehká, 2 – střední, a 3 – těžká. U všech pacientů k posouzení postižení dolního motorického neuronu byla provedena histopatologie přední rohů míšňích alespoň v jednom segmentu. K porovnání postižení horního motorického neuronu byla provedena histopatologie primárního motorického kortexu. Dále byly studovány změny v capsula interna, mezencefalu (uvedeno samostatně pro crura cerebri), pontu, frontálním kortexu, bazálních gangliích a mozečku. Retrospektivním studiem dokumentace pacientů byla určena délka onemocnění, doba nástupu, PSP subtyp a detailně zhodnoceny příznaky z horního i dolního motorického neuronu. Zavedli jsme semikvantitativní škálu bulbárních (0- nepřítomen, 1- manifestní paralytická dysartrie, těžká dysfonie, dysfagie a kašel jako podezření aspirace), pseudobulbárních projevů (0- nepřítomna, 1- manifestní spastická dysartrie, labilní emoce, neprovokované výbuchy smíchu/pláče, nebo předchozí frontální apraxie chůze) a spasticity (0 – nepřítomna, 1 – manifestní – hyperreflexie, Babinskiho příznak, zvýšený svalový tonus).

3.2. Studium souběžné neuropatologie

V rámci testování vlivu neuropatologie na klinickou variantu nemoci jsme použili rozšířený soubor pacientů z předchozí sekce na 21 pacientů (tyto pacienti nebyli zahrnuti v původním souboru, jelikož u nich nebyly histopatologická data ve všech studovaných lokalizacích). Porovnali jsme klinickou prezentaci nemoci (fenotyp, délku, dobu nástupu) mezi izolovanou PSP patologií a PSP s konkomitantní patologií.

3.3. Studium monogenně vázaných neurodegenerací

U sedmi doposud v ČR zachycených pacientů s neuropatologicky a geneticky potvrzenou diagnózou GSS při kauzální mutaci P102L jsme analyzovali klinická data a MRI. Autopsie a genetická analýza byly provedeny v Národní referenční laboratoři pro

lidská prionová onemocnění v Ústavu patologie a molekulární medicíny Fakultní Thomayerovy nemocnice v Praze mezi roky 1999-2018. MRI snímky byly popsány specializovaným radiologem na neurodegenerativní onemocnění (MUDr. J. Keller, Ph.D., Oddělení radiologie Nemocnice na Homolce v Praze). Dále jsme v rámci retrospektivní analýzy zahrnuli data od 1992 získaná z publikovaných kazuistik P102L GSS v dostupné literatuře dle databází PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), Scopus (<https://www.scopus.com/home.uri>) a Web of Science Core Collection (<https://apps.webofknowledge.com/>). Nutnou podmínkou zahrnutí pacientů do analýzy byla genetická, či genealogická verifikace mutace P102L a klinický popis případu. Pouze dva články v japonštině s ohledem na riziko misinterpretace překladem nebyly zahrnuty [Sugai F. et al., 2000; Misumi Y. et al., 2006] a jeden článek se nám nepodařilo získat v plném rozsahu [Kulczycki J. et al., 2001]. Studovali jsme pohlaví, věk při prvních projevech, dobu trvání onemocnění, nástup demence, trvání kognitivního deficitu, nástup ataxie, abnormality v bazálních gangliích, kortexu a mozečku na MRI/CT snímcích, polymorfismus v kodonech 129 a 219, změny v šlachově okosticových reflexech a v taktilním čítí, a nález v mozkomíšním moku (základní likvorologický obraz, protein 14-3-3, tau, fosfotau a bet amyloid). Pro rozdílnou kvalitu publikovaných údajů bylo obtížné v některých případech stanovit nástup ataxie/demence (v některých článcích nebyl zmíněn vznik příznaku, ale pouze neurologický nález při kontrolách např. v 1. a 2. roce nemoci). V těchto případech jsme určili dobu nástupu jako aritmetický průměr (tedy ve zmíněném příkladu 1,5 roku) a takto jsme byli schopni u všech pacientů definovat nástup demence a ataxie. U pacientů, kteří během svého života neměli demenci ani ataxii, jsme určili jako dobu nástupu příznaků dobu trvání nemoci. Ke srovnání výsledků zobrazovacích metod jsme definovali čtyři zájmové oblasti (mozkovou atrofii, hyper/hypointenzity, atrofii mozečku a změny intensity signálu v bazálních gangliích). Jelikož většina kazuistik obsahovala pouze popis MRI/CT ve smyslu normální/abnormální v daných zájmových oblastech, vymezili jsme příznak jako pozitivní, nebo negativní, nebo nedefinovaný. Do analýzy byly zahrnuty tyto články: Kretschmar H. A. et al., 1992; Hainfellner J. A. et al., 1995; Young K. et al., 1995; Barbanti P. et al., 1996; Young K. et al., 1997; Yamada M. et al., 1999; Majtényi C. et al., 2000; Ishizawa K. et al., 2002; Bianca M. et al., 2003; De Michele G. et al., 2003; Sasaki K. et al., 2003; Arata H. et al., 2006; Irisawa M. et al.,

2007; Rowe D. B. *et al.*, 2007; Giovagnoli A. R. *et al.*, 2008; Provini F. *et al.*, 2009; Chi N. F. *et al.*, 2010; Park M. J. *et al.*, 2010; Takazawa T. *et al.*, 2010; Kojovic M. *et al.*, 2011; Popova S. N. *et al.*, 2012; Rusina R. *et al.*, 2013; Iwasaki Y. *et al.*, 2014; Riudavets M. A. *et al.*, 2014; Li H. F. *et al.*, 2017; Long L. *et al.*, 2017; Marino S. *et al.*, 2017; Smid J. *et al.*, 2017; Sugiyama A. *et al.*, 2017; Tanaka Y. *et al.*, 1997; Wang J. *et al.*, 2018; Yoshimura M. *et al.*, 2018.

3.4. Studium vlivu wild type alely/nemutované varianty proteinu

Dle údajů o příbuzenských vztazích pacientů z předchozí sekce jsme definovali podskupiny dvojic sourozenců, skupinu dvojice rodič a dítě a podskupinu náhodných dvojic pacientů o stejné velikosti. Následně jsme srovnali rozdíl v době nástupu nemoci, v trvání nemoci a dominujícím příznaku, tak jak byl určen autory kazuistiky (ataxie, demence, parestézie, psychiatrické projevy a insomnie).

3.5. Statistické metody

K statistickému zpracování dat jsme použili software Matlab R2018a (MathWorks, Massachusetts). Nejprve jsme u obou souborů pacientů provedli test normality Shapiro-Wilk test (hypotéza 1,2) [Razali N. M. et Wah, Y. B., 2011] a Mardia multivarietní analýza (hypotéza 3,4) [Henze N., 2002]. Pro soubor pacientů s PSP byla ve většině domén normální distribuce sumace tau patologie (p hodnota $> 0,05$, i dle histogramu). Výjimkou byla crura cerebri, přední rohy míšni a basální ganglia. Proto jsme pro testování hypotézy na našem souboru použili neparametrický test. Pro pacienty S GSS P102L jsme obdrželi p -skew a p -kurt < 0.001 . Tedy tato data neměla normální distribuci a i pro tento soubor musel být užit neparametrický test. Užili jsme dvojvýběrový Wilcoxon-Mann-Whitneyův (WMW) rank-sum test s hladinou významnosti $p = 0.05$ [Dunn O. J. et Clark V. A., 2009]. V případě PSP jsme testovali jak celkovou sumu (pro různé domény a různé patologické znaky), tak sumu skóre v jednotlivých doménách, jelikož se tím dopouštíme mnohočetného testování hypotéz (tzv. multiple comparisons problem) a narůstá tak pravděpodobnost přijmutí nepravdivé alternativní hypotézy užili jsme false discovery rate (FDR) metody. Tato metoda není natolik striktní jako klasická Bonferoniho korekce a tudíž nevede k neúměrnému nadhodnocení chyby prvního typu. Jelikož testované hypotézy byly navzájem závislé užili jsme metodu FDR pomocí

Benjaminio a Yekutieliho [Benjamini Y. *et* Yekutieli D., 2005]. S průkazem kritické p hodnoty větší než 0,019. Tento postup je upřesněním postupu v článku [Stejskalová Z. *et al.*, 2019]. Výsledky deskriptivních charakteristik jsou vynášeny s ohledem na nenormální distribuci proměnných v mediánech s ohledem na udržení stejné notace, jako v podkladových člancích je ale míra variability pro PSP soubor vynášena v rozpětí (R, nejmenší až nejvyšší hodnota) a u GSS souboru v mezikvartilovém rozpětí (IQR, hodnota mezi prvním a třetím kvartilem). K analýze klastrů jsme užili analýzy hlavních komponent (PCA) [Johnson R. A. *et* Wichern D. W., 2007] jako metody k možné redukci dimenze problému. Celý soubor byl podle PCA popsán 14 dimenzemi (přičemž první tři vystihovaly 62,74 % rozptylu a prvních sedm 90,19 %). Následně jsme užili Density-Based Sequential Cluster Analysis (DBSCAN) ke klastrové analýze souboru a definování tak možných klinických prezentací [Ester M. *et al.*, 1996]. Tato metoda byla zvolena s ohledem na výbornou reprodukovatelnost a tvorbu klastrů s hustým jádrem. Další výhodou byla možnost nedefinovat předem počet klastrů a detekce outlierů. DBSCAN záleží na dvou parametrech. První z nich je minimum pacientů tvořících jeden klastr, kterou jsme definovali jako 3, abychom umožnili vznik i malých klastrů, ale zamezili definování klastru jako náhodných blízkých párů. Druhou proměnnou je prahová hodnota epsilon určující kritickou vzdálenost jednotlivých prvků klastru. V našem případě bylo epsilon nalezeno experimentálně, tak aby počet outlierů nepřevyšoval 5 % souboru. Pokud bychom definovali možnost většího počtu outlierů, mohli bychom velmi atypický fenotyp nechat celý rozpadnout na outlierů; získané klastry by byly zbaveny možné variance v rámci klastrů, jelikož i mírně odlišné prvky by byly vyhodnoceny jako outlieri. V opačném případě menšího procenta by naopak všechny prvky byly zahrnuty do jednoho nebo max. dvou klastrů.

4. Výsledky

4.1. Anatomická distribuce

Patologické nálezy u všech 18 pacientů jsou shrnuty v Tab.5. U jednotlivých případů je uveden subtyp dle klinické symptomatiky stanovený nezávisle dvěma klinickými neurology a míra i typ postižení jednotlivého systému jsou vyjádřeny na stupnici 0-3. Postižení jednotlivých segmentů pyramidové dráhy bylo alespoň v minimální míře (skóre 1) vyjádřeno ve všech segmentech napříč celým souborem u všech pacientů. Postižení primárního motorického kortexu u pacientů s PSP-RS bylo s výjimkou jednoho pacienta s mediánem 2, naopak v případě pacientů s PSP-nonRS bylo postižení značně odlišné napříč jednotlivými subtype (nejmenší u PSP-P a PSP PAGEF, největší u PSP-CBS a jednoho pacienta s PSP-PNFA).

K testování závislosti histopatologických změn na klinické prezentaci jsme porovnali pomocí Wilcoxon-Mann-Whitneyova testu medián skóre PSP-RS pacientů a PSP-nonRS v průběhu pyramidové dráhy (motorický kortex, capsula interna, crura cerebri, přední i zadní rohy míšni, postranní kortikospinální dráha a zadní fascikly – zadní rohy míšni i fascikly byly zahrnuty s ohledem na posouzení míry patologie v etáži míchy mimo samotné přední rohy). Pro jednotlivé oblasti patologie nedosáhl rozdíl v neuropatologickém skóre signifikantního rozdílu vyjma motorického kortexu. Medián míry tau patologie pro motorický kortex byl pro PSP-RS 9 R (4-11) vs. medián pro PSP – non RS 3 R (0-10), $p=0,019$ (Tab. 6.). Tato hodnota hraničně splňuje naši korekci hladiny významnosti dle FDR metody. Dále pro celkové neuropatologické skóre (sumu napříč všemi vyjmenovanými etážemi pyramidové dráhy jsme obdrželi p-hodnotu 0,016 při mediánu skóre 36 R (34,8-43) pro PSP-RS a medián 22 R (23,4-45) pro PSP-non RS.

Tab. 5 Míra vyjádření tau-patologie v uvedených etážích centrálního nervového systému u jednotlivých pacientů souboru včetně určení jejich klinického subtypu [Stejskalova Z. et al., 2019]

oblasti		patologie	PSP-SRO								PSP-CBS			PSP-P		PSP-PAGF		PSP-PNFA		
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
motorický kortex	NCI	3	2	1	2	2	2	2	3	3	1	0	3	2	0	0	1	0	2	
	GCI	3	3	2	2	2	3	2	2	3	1	1	2	2	1	0	1	0	3	
	ACI	3	3	2	2	0	3	2	3	0	1	0	2	1	1	0	0	0	1	
	NT	2	3	1	2	2	2	2	2	3	1	1	3	2	1	1	1	0	2	
capsula interna	GCI	1	2	2	3	3	3	3	3	2	2	2	1	2	2	1	1	0	2	
	ACI	1	0	0	1	3	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	
	NT	1	2	1	2	1	2	2	2	2	1	1	2	2	2	1	1	0	1	
crura cerebri	GCI	1	2	2	2	2	2	1	2	1	1	1	2	2	0	1	0	1	2	
	ACI	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	NT	1	2	1	2	2	2	1	2	1	1	1	2	2	1	1	1	1	2	
Pons (nclii pontis)	NCI	2	2	2	3	2	2	3	2	3	2	1	3	3	1	2	2	1	2	
	GCI	1	1	2	1	1	1	1	2	1	1	1	2	2	0	0	1	0	1	
	ACI	2	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
	NT	2	2	2	3	1	2	2	2	3	3	1	2	3	1	2	1	0	2	
Mícha	AH	NCI	3	2	2	2	2	2	3	1	2	1	0	3	3	1	1	2	1	2
		GCI	3	1	1	2	1	2	2	2	1	2	0	2	1	2	1	1	0	2
		ACI	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		NT	3	3	3	2	3	3	3	3	2	2	1	3	2	2	2	2	1	2
	PH	NCI	2	2	2	1	2	2	2	1	1	1	0	3	2	1	1	1	0	0
		GCI	1	1	0	0	2	2	1	1	1	1	0	2	1	1	1	1	0	1
		ACI	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		NT	2	1	1	2	1	3	2	2	2	2	0	2	2	2	1	1	1	1
	LCS	GCI	1	1	0	0	1	1	1	1	0	1	0	1	0	1	1	0	0	2
		NT	1	1	1	1	0	2	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	0	1
	PF	GCI	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		NT	0	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
frontální kortex	NCI	3	1	1	1	2	2	1	3	3	2	1	2	2	1	2	1	1	3	
	GCI	2	1	1	1	1	1	1	2	2	1	2	2	2	2	2	1	1	2	
	ACI	3	1	2	0	1	1	0	3	0	1	2	2	3	3	1	1	1	2	
	NT	2	1	1	0	1	1	1	2	3	1	1	2	2	2	1	1	1	2	
bazální ganglia (šedá hmota)	NCI	1	1	2	3	1	1	2	2	2	2	2	2	2	0	2	1	2	1	
	GCI	1	1	2	2	2	1	2	2	1	2	1	2	1	1	2	1	1	3	
	ACI	2	3	3	3	1	2	3	3	0	3	3	1	2	2	2	2	1	2	
	NT	1	2	2	2	1	1	2	2	3	2	1	1	1	2	1	1	2	1	
mezencefalón	NCI	2	2	3	3	3	2	2	3	3	3	1	3	3	1	2	2	1	2	
	GCI	2	2	1	3	3	1	2	3	2	2	0	3	3	2	1	1	1	2	
	ACI	2	1	2	1	0	0	1	3	0	0	0	1	1	1	0	0	1	0	
	NT	2	2	3	3	3	1	3	3	3	3	1	3	3	2	2	2	1	2	
mozeček	NCI	2	1	1	3	1	2	X	1	X	2	0	3	3	0	2	2	0	2	
	GCI	2	1	1	2	2	3	3	3	2	2	0	2	2	0	1	0	0	1	
	ACI	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	NT	1	2	1	3	1	2	2	3	2	2	1	2	2	0	2	1	0	1	
pyramidové příznaky	PBP	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	X	0	0	0	0	3	
	BP	3	3	1	0	2	0	2	1	0	3	1	0	X	0	3	0	0	2	
	S	0	3	2	2	2	0	0	2	0	2	3	2	X	0	0	3	0	1	

Vysvětlivky: NCI – neuronální cytoplasmatické inkluze; NP – nuclei pontis; GCI – oligodendrogliální cytoplasmatické inkluze; ACI – astroglialní cytoplasmatické inkluze; NT – vlákna a tečky v neuropilu; AH – přední roh míšni; LCS – laterální kortikospinální dráha, PH – zadní roh míšni, PF – zadní fasciculus, PBP – pseudobulbární příznaky, BP – bulbární příznaky, S – spasticita.

Tab. 6 Mediány patologického skóre pro PSP-RS a PSP-nonSR, jejich rozptyl a p-hodnoty dle WMW testu

oblasti	medián PSP-RS	rozptyl	medián PSP-non RS	rozptyl	p-hodnota
motorický kortex	9	R (4-11)	3	R(0-10)	0,019
capsula interna	5	R(3-7)	3	R(0-5)	0,048
crus cerebri	4	R(2-4)	2	R(1-4)	0,368
ncl. pontis	6	R(4-7)	4	R(1-8)	0,142
mícha -AH	6	R(5-9)	6	R(1-8)	0,122
mícha PH	5	R(3-7)	4	R(1-8)	0,244
mícha LCS	3	R(2-6)	3	R(1-4)	0,675
mícha PF	2	R(0-5)	2	R(0-3)	0,675
frontální kortex	5	R(2-10)	7	R(4-9)	0,989
bazální ganglia	8	R(5-10)	6	R(5-7)	0,387
mezencefalon	8	R(4-12)	6	R(2-10)	0,286
mozeček	5	R(3-8)	4	R(0-7)	0,105

4.2. Souběžná neuropatologie

Díky podrobné neuropatologické analýze, popsané detailně v metodice, jsme měli k dispozici údaje o zachycených komorbidních neurodegenerativních onemocněních u 21 pacientů (tab. 7, u 3 z nich nebyla provedeno histopatologické vyšetření míchy). Medián doby propuknutí nemoci byl 67 let R (58-83) s délkou nemoci 60 měsíců (24-360). U osmi pacientů byla histopatologicky verifikována pouze PSP; u 4 byla PSP v komorbiditě s AN a u dalších dvou byla v komorbiditě k PSP a AN ještě mozková amyloidová angiopatie (CAA). Další 4 pacienti měli PSP v komorbiditě s nějakou z forem FTLD (Tabulka 7). U posledních tří byla vždy jednotlivě PSP v komorbiditě s SCA (typ neurčen), ARTAG a nespecifikovanou tauopatií. Proto jsme se následně zaměřili na testování možné souvislosti neuropatologických komorbidit s fenotypickou prezentací. Nejprve jsme testovali vliv izolované PSP patologie a komorbidní PSP (PSP a další patologie) na nástup

věku a délku onemocnění. Pro nástup onemocnění bylo $p=0,885$ a pro délku nemoci $p=0,912$, tedy v obou případech byla hodnota p vyšší než námi zvolená hladina významnosti $0,05$ hranici. Tedy nebyl prokázán vliv komorbidní patologie na dobu a délku nemoci. Poté jsme se pokusili testovat souvislost mezi komorbidní patologií a fenotypickými subtypy. Nejprve jsme porovnali pacienty s čistou PSP patologií a PSP v komorbiditě s dalším neurodegenerativním onemocněním se zaměřením na následnou fenotypickou prezentaci. Přestože všichni pacienti s PSP-CBS měli patologický nález jiné další neurodegenerace, obecně izolovaná patologie a patologie v komorbiditě neměly statisticky významný vliv na fenotypickou prezentaci ($p=0,665$). Závěrem jsme testovali případný rozdíl v průběhu nemoci (fenotypu) mezi izolovanou formou a PSP v komorbiditě s AN (pacienti 1,3,13,16, společně s mozkovou amyloidovou angiopatií i pacienti 9 a 14) opět bez průkazu statisticky významného rozdílu ($p=0,592$). Pro PSP versus PSP+FTLD jsme opět neprokázali rozdíl ($p=0,5212$). Stejně tak jsme neprokázali ani rozdíl v délce nemoci a době nástupu pro oba případy.

4.3. Monogenně vázané neurodegenerace

Jako model monogenního neurodegenerativního onemocnění jsme zvolili GSS. Jedná se o velmi vzácné prionové onemocnění způsobené mutací PrP, nejčastěji v oblasti kodonu 102 vedoucí k záměně prolinu za leucin (P102L). Pacientů s touto formou onemocnění bylo doposud v ČR diagnostikováno 7. Jelikož takto malý soubor neumožňoval použití statistiky k vyhodnocení možné fenotypické variability připojili jsme k němu data z doposud publikovaných kazuistik od roku 1992. Celkový soubor pak shrnuje tabulka 8. Celkově jsme tedy hodnotili data 94 pacientů, z nich 64 bylo v době publikování kazuistik po smrti a 30 z nich bylo naživu (v jednom případě nebyla délka nemoci v textu zmíněna) [Marino S. et al., 2017] Medián nástupu onemocnění byl 49 let (IQR 37,25–57,83) a medián trvání nemoci byl 48 měsíců (IQR 36–72) u zemřelých, a 48 měsíců (IQR 24–72) pro celý soubor, tedy zahrnutí/vynechání žijících pacientů nemělo vliv na délku trvání nemoci ($p=0,4274$). Poměr mužů a žen byl 0,78 (38:49) – u sedmi pacientů nebylo pohlaví v textu definováno.

Tab. 7 Deskriptivní charakteristika souboru pacientů s PSP včetně patologického nálezu

	pohlaví	Věk [roky]	trvání nemoci [měsíc]	příčina úmrtí	PSP fenotyp	Patologie
1	M	74	48	BP	PSP-RS	AN+PSP
2	Ž	74	72	BP	PSP-RS	PSP
3	M	72	48	BP	PSP-RS	AN+PSP
4	Ž	63	48	BP	PSP-RS	PSP+tauopatie
5	M	63	72	CSL	PSP-RS	PSP
6	M	58	36	BP	PSP-RS	PSP+ARTAG
7	Ž	71	360	SS	PSP-RS	PSP+SCA
8	M	65	48	Urosepse	PSP-RS	PSP
9	Ž	71	96	BP	PSP-RS	PSP+AN+CAA
10	M	62	60	BP	PSP-RS	PSP+FTLD TDP/U
11	M	58	96	SS	PSP-RS	PSP
12	M	60	84	BP	PSP-CBS	PSP+FTLD TDP
13	M	64	60	BP	PSP-CBS	AN+PSP
14	M	65	36	SS	PSP-CBS	PSP+AD+CAA
15	F	70	24	MOS	PSP-P	PSP
16	M	68	144	SS	PSP-P	AN+PSP
17	M	67	72	SZ	PSP-P	PSP
18	M	66	60	BP	PSP-P	PSP
19	M	83	48	SS	PSP-PAGF	PSP+FTLD Tau
20	M	82	72	BP	PSP-PNFA	PSP+FTLD Tau
21	M	74	60	BP	PSP-PNFA	PSP

Vysvětlivky: M – muž, Ž – žena, BP – bronchopneumonie, SS – srdeční selhání, MOS – multiorgánové selhání, CRS – chronické selhání ledvin, SZ – srdeční zástava, AN – Alzheimerova nemoc, CAA – cerebrální amyloidová angiopatie, SCA – spinocerebelární ataxie, FTLD – frontotemporální lobární degenerace, TDP – TDP 43 proteinopatie, U – ubikvitinopatie, Tau – tauopatie, ARTAG – na věk vázaná astrogliopatie

Demence byla zaznamenána u 63 pacientů (67,02 %); s mediánem nástupu nemoci v 50,83 letech (IQR 38,08-58,75) a mediánem trvání demence 24 měsíců (IQR 12-46,5), ataxii mělo 84 pacientů (89,36 %); medián nástupu od propuknutí nemoci byl 2 měsíce (IQR 0-12), a 10 pacientů (10,64 %) s dominujícími psychiatrickými symptomy (paranoia, schizofrenie u 3 pacientů, vizuální a sluchové halucinace u 4, a změnou chování u 3 pacientů). Změna v reflexech byla u 44 pacientů (46,81 %); areflexie byla u 25 pacientů (26,60 %); hyperreflexie u 10 pacientů (10,64 %). Změna cití na dolních končetinách byla u 32 pacientů (34,04 %); dysestézie u 20 pacientů (21,28 %); parestézie u pěti (5,32 %); a hypestézie u 7 pacientů (7,45 %). Dysestézie provázela areflexii na dolních končetinách ve většině případů ($p = 6,134 \times 10^{-9}$) a byla spojena s pozdějším nástupem onemocnění (59 let v porovnání s 47 lety, $p = 0.004$). Snažili jsme se i upřesnit diagnostickou senzitivitu/specificitu jednotlivých metod. EEG bylo provedeno u 57 pacientů s nálezem trifázických generalizovaných komplexů pouze u tří pacientů a jen u dvou periodické synchronní aktivity.

Dle původu onemocnění jsme rozdělili pacienty na sporadické (mutace *de novo*) a familiární (genealogicky prokázána dědičnost neurodegenerativního onemocnění s možností GSS anebo geneticky verifikovaným GSS u rodinného příslušníka). Pacienti s *de novo* mutací měli pozdější medián nástupu (53 versus 47let) a delší trvání nemoci (5 versus 4 let), ale bez statistického významu $p = 0,28$ a respektive $p = 0,68$. Následně jsme se pokusili definovat jednotlivé fenotypické varianty. Nejprve jsme užili analýzu hlavních komponent. Touto metodou je informace obsažená v datech reprezentovaná novou sérií proměnných, které již neodpovídají jednotlivým klinickým symptomům, ale jejich lineární kombinaci, tak aby zahrnovaly sestupně co největší míru informace. Například (jak již bylo zmíněno výše) nález na zobrazovacích metodách nemá zásadní dopad na průběh nemoci pacienta, tedy proměnné reprezentující tyto symptomy zbytečně zvyšují dimenzi problému. Vyšší dimenze vede sice k lepšímu zachování informace, ale zároveň také ke vzniku mnoha malých klastrů bez reálného klinického rozdílu. Nižší dimenze může naopak vést k přehnané simplifikaci a ztrátě variability, tedy i přehlédnutí některých fenotypických forem. Postupnou redukcí dimenze jsme pozorovali pro dimenzi 3 (odpovídající asi 63 % původní celkové informace) vznik stacionárních klastrů nezávislých na velikosti souboru (testováno během postupného doplňování nových

případů).

Tab. 8 Soubor pacientů s GSS

Článek	Nástup nemoci [roky]	Trvání nemoci (včetně pacientů žijících v době vydání) [roky]	Nástup demence [roky od začátku nemoci]	Nástup ataxie [roky od začátku nemoci]	změny v reflexech ^a	změny číť ^b	kodon 129	typ
Tesar A. <i>et al.</i> , 2019	43	1.333	1.083	0	1	3	M/M	F?
	62	0.417	0.333	0.25	0	0	M/M	F?
	65	0.333	0.333	X	0	0	M/M	S
	57	3.917	X	0	3	3	M/V	F?
	29	9	X	1	3	2	M/M	F
	37	2.3	1.150	0.08	0	0	M/M	F
	57	5	1.000	0	0	0	M/M	F?
Arata H. <i>et al.</i> , 2006	59	5	4,00	2,50	3	3	M/M	S
	65	5	2,75	0,55	3	3	M/M	F
	51	8	2,67	0,67	3	3	M/M	S
	50	1	X	0,58	3	3	M/M	F
	56	3	2,50	0,50	3	3	M/M	F
	60	3	X	2,00	3	3	M/M	S
	38	4	3,08	2,00	3	3	M/M	F
	43	4	X	2,00	3	3	M/M	F
	70	2	X	1,00	3	3	M/M	F
	59	3	X	1,00	3	3	M/M	F
	60	2	X	1,00	3	3	M/M	F
Barbanti P. <i>et al.</i> , 1996	55	4	X	0,00	0	0	M/V genM	F
	61	1	0,00	0,00	0	0	M/M	F
	63	4	X	0,00	2	0	M/?	F
	55	0	0,00	0,00	2	0	M/M	F
	56	4	X	1,50	2	1	M/V genM	F
	47	4	X	1,00	2	0	M/M	F
	52	1	0,00	0,00	2	0	M/V M	F
Bianca M. <i>et al.</i> , 2003	41	4	3,00	2,00	2	1	M/V V	F
Cagnoli C. <i>et al.</i> , 2008	52	5	X	0,00	0	0	M/M	S
Chi N. F. <i>et al.</i> , 2010	64	2	X	0,00	1	0	M/M	F
	40	13	5,00	0,00	3	0	M/M	F
	27	1	0,00	0,75	0	0	M/M	F
	27	12	X	0,00	0	0	M/M	F
	30	5	X	0,00	0	0	M/M	F
	37	4	X	2,00	0	0	M/M	F
	33	7	2,00	0,00	0	0	M/M	F

článek	Nástup nemoci [roky]	Trvání nemoci (včetně pacientů žijících v době vydání) [roky]	Nástup demence [roky od začátku nemoci]	Nástup ataxie [roky od začátku nemoci]	změny v reflexech ^a	změny čítí ^b	kodon 129	typ
De Michele G. <i>et al.</i> , 2003	38	7	5,00	1,00	3	2	X	F
	22	9	3,00	X	0	0	M/V genM	F
	41	6	3,00	0,00	0	0	X	F
	71	6	3,00	2,00	0	0	M/M	F
	35	3	0,50	X	0	0	X	F
Giovagnoli A. R. <i>et al.</i> , 2008	46	6	4,00	5,00	0	0	M/V M	F
	48	1	X	0,75	1	0	M/V M	F
	45	1	X	0,50	0	0	M/V M	F
Hainfellner J. <i>et al.</i> , 1995	37	3	0,42	X	0	0	M/M	F
Irisawa M. <i>et al.</i> , 2007	31	2	0,42	X	0	0	X	S
Ishizawa K. <i>et al.</i> , 2002	38	6	0,00	X	2	0	X	S
Iwasaki Y. <i>et al.</i> , 2014	54	5	0,00	0,17	1	0	M/M	S
Kojović M. <i>et al.</i> , 2011	27	11	X	0,00	0	0	V/V	S
Kretzschmar H. A. <i>et al.</i> , 1992	48	10	5,00	0,00	0	0	X	F
	51	4	2,00	2,00	0	0	X	F
	37	2	0,00	0,00	0	0	X	F
Li H. F. <i>et al.</i> , 2017	48	10	4,00	0,00	1	1	M/M	F?
	43	7	2,00	0,00	1	0	M/M	F?
	51	3	X	0,00	2	0	M/M	F?
	49	2	1,83	0,00	3	1	M/M	F?
	55	4	3,00	0,00	2	0	M/M	F?
Long L. <i>et al.</i> , 2017	44	4	X	0,00	0	0	X	F?
Majtenyi C. <i>et al.</i> , 2000	56	0	0,00	0,00	0	0	M/V M	F
	59	0	0,00	0,00	0	1	M/V M	F
	66	0	0,00	0,00	0	0	M/V M	F
Marino S <i>et al.</i> , 2017	40	X	0,00	0,00	3	1	X	F
Park M. <i>et al.</i> , 2010	43	3	2,00	0,00	1	0	X	F?
Popova S. N. <i>et al.</i> , 2012	61	5	2,50	0,00	0	3	M/M	F
	38	3	1,50	0,00	0	0	M/V X	F
	61	7	0,00	3,50	0	0	M/M	F
	62	7	3,50	0,00	0	0	M/M	F
	55	3	0,00	x	0	0	M/M	F

článek	Nástup nemoci [roky]	Trvání nemoci (včetně pacientů žijících v době vydání) [roky]	Nástup demence [roky od začátku nemoci]	Nástup ataxie [roky od začátku nemoci]	změny v reflexech ^a	změny čítí ^b	kodon 129	typ
Provini G. <i>et al.</i> , 2009	31	5	X	0,00	0	0	X	F
	24	8	0,00	3,00	0	0	X	F
Riudavets M. A. <i>et al.</i> , 2013	44	6	1,50	0,00	0	0	M/V M	F
Sasaki K. <i>et al.</i> , 2003	17	33	X	X	0	0	M/M	F
	53	8	X	0,00	0	0	M/M	S
Smid J. <i>et al.</i> , 2017	27	15	0,00	X	1	0	M/V M	F
	35	4	0,00	3,00	1	0	M/V V	F
	54	4	2,00	0,00	0	0	M/M	F
	38	7	3,50	0,00	0	2	M/V M	F
	66	2	1,00	1,00	0	2	M/M	F
	25	8	4,00	0,00	0	0	M/V V	F
Sugiyama A. <i>et al.</i> , 2017	53	3	X	0,00	3	0	X	S
	58	8	6,00	0,00	0	0	X	F
Takazawa T. <i>et al.</i> , 2010	33	5	5,00	0,00	1	0	M/M	F?
Tanaka Y. <i>et al.</i> , 1997	31	4	2,00	0,00	0	0	M/M	F
	62	2	X	1,00	0	0	M/M	F
Umeh C. C. <i>et al.</i> , 2016	56	1	0,17	X	0	0	M/V M	F
Wang J. <i>et al.</i> , 2018	49	2	1,33	0,00	0	2	M/M	S
Yamada M. <i>et al.</i> , 1997	39	2	X	1,00	3	3	M/M	F
	35	3	2,00	0,50	3	3	X	F
Yoshimura M- <i>et al.</i> , 2018	72	3	1,5	0,5	3	3	M/M	F
	60	3,6	2,6	0	3	3	M/M	F
	59,6	3	X	0	3	3	M/V V	X
	59,5	2	X	0,5	3	3	M/M	X
	57,3	2,6	0	0	0	0	M/M	X
Young K. <i>et al.</i> , 1995	31	3	2,00	1,00	3	0	M/M	F
	56	5	3,00	1,00	0	0	M/V nedef	F
Young K. <i>et al.</i> , 1997	33	12	X	3,00	0	1	V/V	F?

Vysvětlivky: ^a změny v reflexech: 0 – beze změny, 1 – hyperreflexie, 2 – změny pouze na horních končetinách, 3- areflexie na DKK; ^b změny čítí: 0 – beze změny, 1 – anestézie, 2 – parestézie, 3 – dysestézie

129: M/M – methionin/methionin, M/V – methionin/valin, V/V – valin/valin, M/? – methionin/?, v případě M/V polymorfismu amino kyselina na mutované allele byla určena geneticky (M – Methionin, V– Valin), nebo genealogicky= genM or genV (crossing over byl zanedbán) nebo neidentifikována

Typ: F- familiární (genealogicky nebo geneticky, alespoň jeden člen rodiny měl verifikovaný GSS P102L nebo trpěl neurodegenerativním onemocněním s podobnými klinickými projevy), F?- (možný familiární, tj. rodinná anamnéza nespecifikovaného neurodegenerativního onemocnění) S- sporadická,

X – nepřítomna/nedefinovaná hodnota

Zobrazení mělo 69 pacientů (4 měli CT mozku s kortikální atrofií u dvou, 1 měl atrofií mozečku a jedno CT bylo normální) a 65 mělo provedenu MRI s nálezem změn u 51 pacientů (78,46 %), kortikální atrofie na CT/MRI u 38 pacientů (55,07 %); MRI kortikální hyperintenzity u 21 pacientů (32,32 %); MRI hypersignály bazálních ganglií u 14 pacientů (21,54 %); CT/MRI mozečková atrofie u 29 pacientů (42,03 %). Hypersignály bazálních ganglií byly spojené s kratším trváním onemocnění (medián trvání onemocnění 24,5 versus 48 měsíců, $p = 0,033$). Likvorologická analýza tau proteinu a beta-amyloidu byla provedena pouze u 31 pacientů (7 s elevací celkového tau, 1 s elevací beta-amyloidu, hyperproteinorachie u 3 pacientů a u 17 pacientů byl nález normální). Protein 14-3-3 byl pozitivní u 6 z 12 vyšetřovaných pacientů. RT-QuIC test nebyl proveden u nikoho.

Dle původu onemocnění jsme rozdělili pacienty na sporadické (mutace *de novo*) a familiární (genealogicky prokázána dědičnost neurodegenerativního onemocnění s možností GSS anebo geneticky verifikovaným GSS u rodinného příslušníka). Pacienti s *de novo* mutací měli pozdější medián nástupu (53 versus 47let) a delší trvání nemoci (5 versus 4 let), ale bez statistického významu $p = 0,28$ a respektive $p = 0,68$. Následně jsme se pokusili definovat jednotlivé fenotypické varianty. Nejprve jsme užili analýzu hlavních komponent. Touto metodou je informace obsažená v datech reprezentovaná novou sérií proměnných, které již neodpovídají jednotlivým klinickým symptomům, ale jejich lineární kombinaci, tak aby zahrnovaly sestupně co největší míru informace. Například (jak již bylo zmíněno výše) nález na zobrazovacích metodách nemá zásadní dopad na průběh nemoci pacienta, tedy proměnné reprezentující tyto symptomy zbytečně zvyšují dimenzi problému. Vyšší dimenze vede sice k lepšímu zachování informace, ale zároveň také ke vzniku mnoha malých klastrů bez reálného klinického rozdílu. Nižší dimenze může naopak vést k přehnané simplifikaci a ztrátě variability, tedy i přehlédnutí některých fenotypických forem. Postupnou redukcí dimenze jsme pozorovali pro dimenzi 3

(odpovídající asi 63 % původní celkové informace) vznik stacionárních klastrů nezávislých na velikosti souboru (testováno během postupného doplňování nových případů).

Poté jsme použily klastrovou analýzu. Zvolili jsme metodu DBSCANu, jelikož nevyžaduje předchozí definici počtu klastrů a vede k robustním klastrům (nevznikají klasy vznikající postupným řetěžením blízkých případů s lehce různým klinickým průběhem a následně velkou variabilitou znaků v rámci klastru). Postupně jsme snižovali parametr epsilon, který v této metodě odpovídá stanovení podmínky podobnosti prvků v klastru (vysoké epsilon vede k velkým clusterům s velkou mírou nepodobnosti (variabilitou proměnných) mezi pacienty, nízké epsilon ke vzniku malých klastrů obsahující pouze prakticky identické případy).

Při epsilon 0,99 jsme obdrželi dva klastry. První obsahoval 79 pacientů s časným nástupem nemoci (medián 46 versus 56 let, $p = 0,035$), delším průběhem (medián 48 měsíců versus 7 měsíců, $p = 1,548 \times 10^{-6}$) a pozdním nástupem demence (medián 30 měsíců, $p = 1,609 \times 10^{-7}$). Druhý klaster zahrnoval 13 pacientů s dominantní demencí (medián nástupu 0 měsíců). Oba klastry obsahovaly pacienty s psychiatrickými příznaky (6 v prvním a 4 v druhém). Další postupnou redukcí epsilon na 0,95 se první klaster rozdělil na 69 pacientů (medián nástupu onemocnění 49 let) a druhý o 9 pacientech (medián nástupu 35 let, $p = 0,026$) a trváním nemoci (medián 48 měsíců), časným nástupem ataxie pro první klaster (0 měsíců) a 36 měsíců pro druhý ($p = 1,085 \times 10^{-6}$) s pozdním nástupem demence u prvního klastru (medián 36 měsíců versus 0 měsíců, $p = 1,115 \times 10^{-6}$).

Další restrikcí epsilon na 0,88 došlo k dalšímu dělení clusteru na dva podklastry 16 a 52 pacientů. Pacienti v menším klastru měli dominující areflexii ($p = 6,435 \times 10^{-10}$) a bolestivé parestézie/dysetézie ($p = 8,654 \times 10^{-12}$) a pozdní nástup ataxie (medián nástupu 12 měsíců, $p = 0,003$) a demence (medián nástupu 30 měsíců, $p = 0,241$). Další snižování epsilon vedlo k nárůstu outlierů, a tedy narušení prvotně definované podmínky v metodice. Výsledné fenotypy jsme označili následovně: 1) „typický GSS“; 2) „GSS s areflexií a paretéziemi“; 3) „GSS podobný CJN“; a 4) „GSS s demencí“. Podrobnější charakteristiku jednotlivých fenotypů shrnuje Tab. 7. a Obr 1.

Tab. 8 Souhrn deskriptivní charakteristiky pro jednotlivé fenotypické klastry (Epsilon = 0.88)

Klastr	Počet případů	Nástup nemoci [roky]	Délka trvání nemoci [měsíce]	Nástup ataxie od počátku nemoci [měsíce]	Nástup demence od počátku nemoci [měsíce]	Senzitivní příznaky	Reflexy
„typický GSS“	52	48	48	0	36	X	X
„GSS s areflexií a parestéziemi“	16	57.5	36	12	30	P	A
„GSS podobný CJN“	13	56	7	0	0	X	X
„GSS s izolovanou demencí“	9	35	48	36	0	X	X

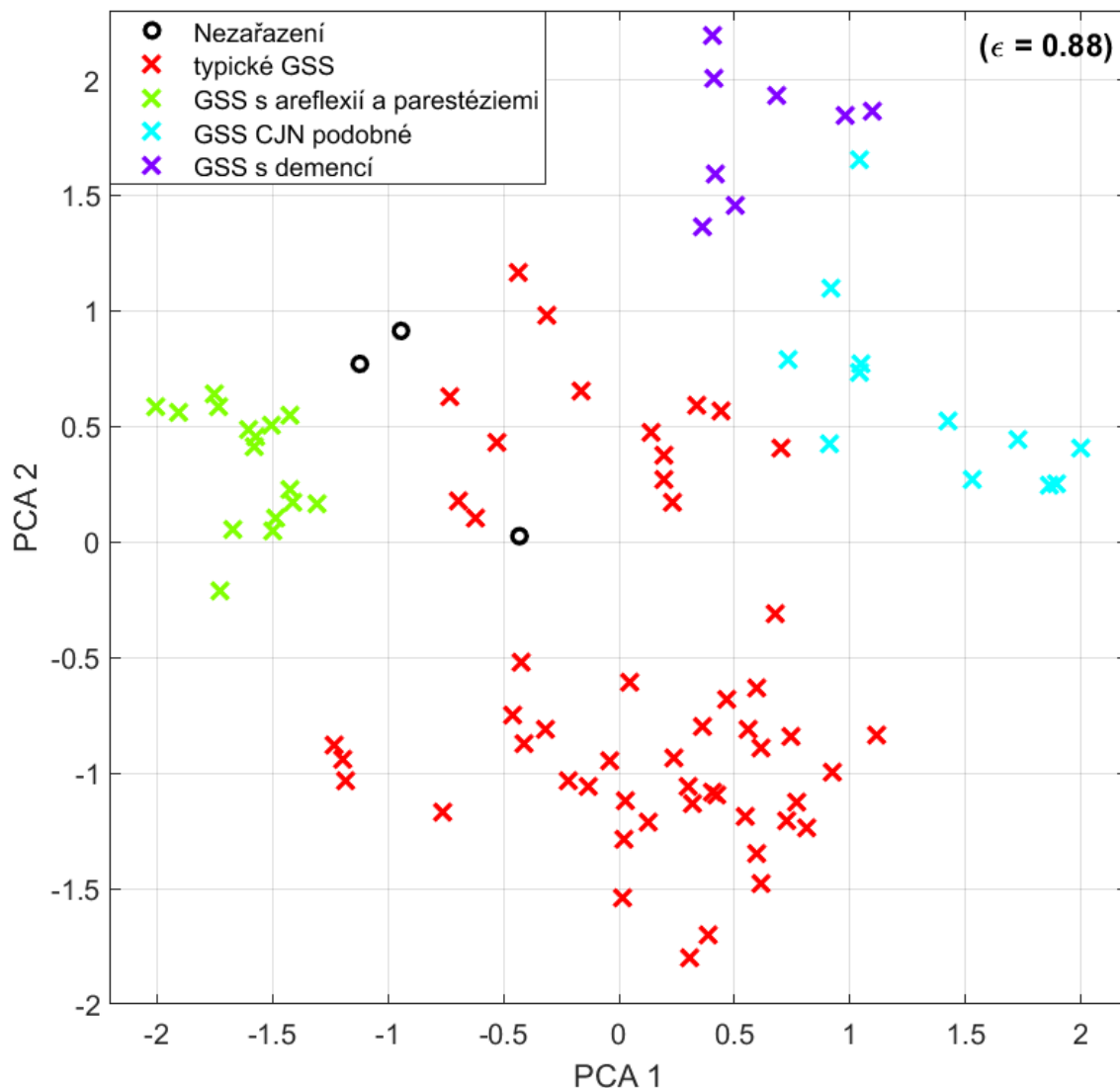
P – parestezie, A – areflexie, X – značí absenci znaku

4.4. Vliv wild type alely/nemutované varianty proteinu

Fenotypická variabilita bývá připisována různým typům patologického proteinu. U monogenně způsobených onemocnění může být různá forma patologického proteinu způsobena polymorfismy v dalších kodonech. Proto jsme dále zkoumali, zdali je tomu i v případě GSS P102L. U pacientů z našeho souboru jsme byli schopni porovnat polymorfismus methionu (Met) a valinu (Val) na kodonu 129 a v lysinu (Lys) a glutamátu (Glu) na kodonu 219. Polymorfismus kodonu 129 byl definován u 78 pacientů (Met/Met – 53, Met/Val – 22, Val/Val – 2, Met/? – 1) a kodonu 219 byl určen u 50 pacientů (Glu/Glu – 48, Glu/Lys – 2). Vzhledem k tomu, že až na 2 pacienty většina pacientů byla homozygoty Glu/Glu na kodonu 219, nebylo možné validně vyhodnotit jeho vliv na průběh onemocnění. Pro kodon 129 při polymorfismu Met/Met měli pacienti pozdější nástup nemoci (medián 54 let ku 43,5 $p = 0,011$) a trpěli změnami reflexů na DKK ($p = 0,025$). K ověření tohoto pozorování jsme soubor rozšířili ještě o 46 pacientů shrnutých ve Webbově studii [Webb T. E. F. et al. 2008]. U těchto pacientů byl uveden pouze polymorfismus kodonu 129, nástup a délka nemoci a pouze přítomnost/nepřítomnost demence, ataxie, změn citlivosti a reflexů na DK. Pro takto rozšířený soubor pro

homozygoty Met/Met kodonu nebyl statisticky významný rozdíl $p = 0,366$ v nástupu nemoci, ani změny v reflexech na DK jsme statisticky nepotvrdili ($p = 0,074$). Tedy vliv polymorfismů prionového proteinu na fenotypickou variabilitu je otázný.

Obr.1 Výsledek DBscan klastrování pro Epsilon = 0,88

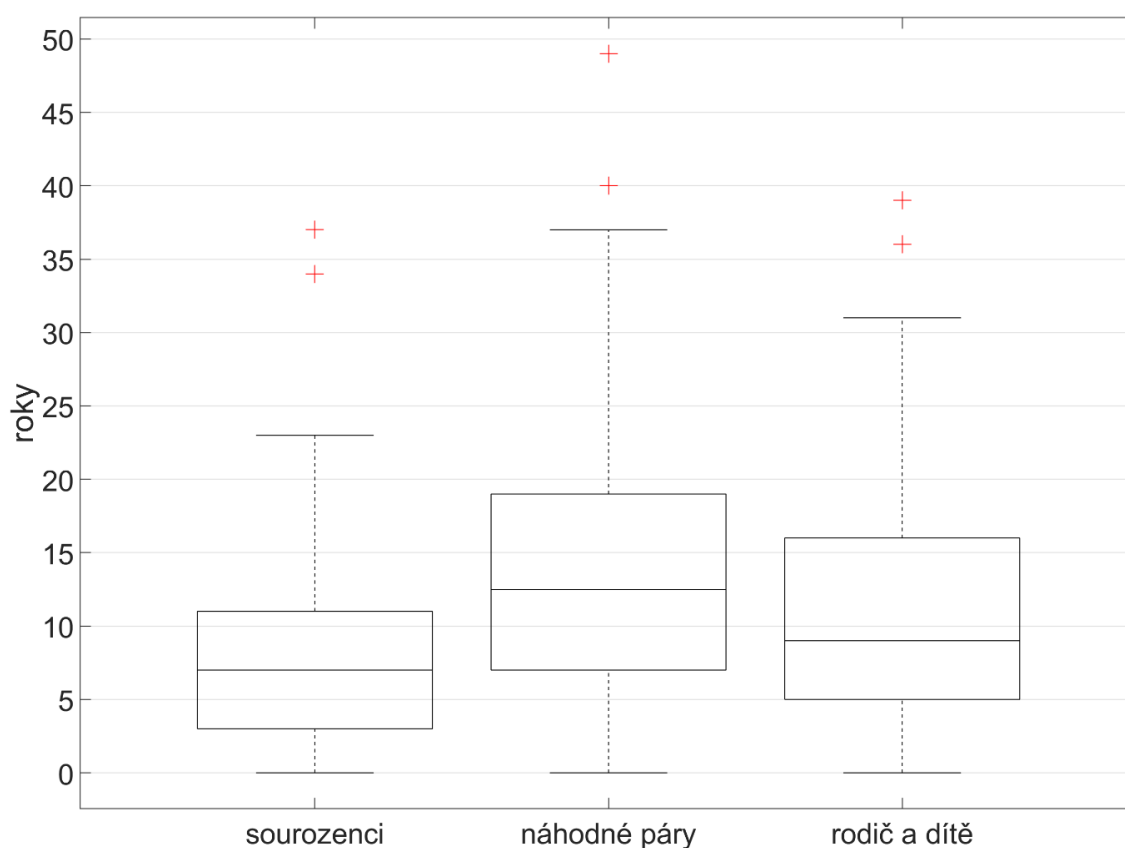


Vysvětlivky: PCA 1 první komponenta analýzy hlavních komponent, PCA 2 druhá komponenta analýzy hlavních komponent

Pokud se ale pokusíme srovnat variabilitu doby nástupu, délky onemocnění i fenotypické prezentace v rámci příbuzných prvního stupně (rodič-dítě, sourozenci a

náhodnými dvojicemi pacientů), docházíme k zajímavým zjištěním. Rozdíl v době nástupu onemocnění byl menší mezi sourozenci (medián 7 let) než mezi náhodnými páry (medián 13 let), $p = 0,002$. Mezi dětmi a rodiči a náhodnými páry byl také nižší rozdíl (medián 9 let versus 13 let), ale bez statistické významnosti $p = 0,106$. Rozdíl doby nástupu mezi sourozenci vs. rodičem a dítětem také nebyl statisticky signifikantní $p = 0,201$. Rozdíly v délce trvání nemoci a fenotypické prezentaci nebyly signifikantní (Obr. 2.).

Obr. 2 Krabicový graf rozdílu doby nástupu mezi definovanými dvojicemi



Vysvětlivky: Box (krabice) odpovídá rozmezí mezi 1 a 3 kvartilem, uprostřed je vyznačen medián (šedivá úsečka), Y úsečky značí variabilitu mimo rozmezí 1-3 kvartilu, červeně jsou vyznačeny odlehlé hodnoty (outliers)

5. Diskuse

5.1. Rozdílná klinická prezentace jednotlivých fenotypů je způsobena anatomickou distribucí neurodegenerativní patologie

Přes široce uznávanou koncepci neurodegenerativních onemocnění jako proteinopatií (kumulace specifického nedegradovatelného proteinu intra/extracelulárně následně vyvolává další patologické kaskády vedoucí k apoptóze neuronů) není způsob šíření proteinopatie v rámci mozku a míchy zcela pochopen. Některé studie nasvědčují možnému transsynaptickému přenosu odpovídajícímu distribuci neuronálních drah [Brettschneider J. *et al.*, 2015]. Nepřímým důkazem strukturovaného šíření proteinopatie v rámci mozku pro jednotlivá onemocnění je nález fokální atrofie na zobrazovacích metodách, kdy postižená oblast odpovídá dominujícím klinickým příznakům – např. hipokampální atrofie u AN, nebo atrofie dominantního temporálního laloku u svPPA. Nálezy amyloidového PETu i tau PETu ale překvapivě ukazují, že proteinopatie může být již v počátku nemoci rozšířena v celé mozkové tkáni (respektive např. u AN není signifikantně vyšší v mediotemporálních oblastech [Jack C. R. *et al.*, 2013]. Fokální akumulace v amyloidovém PETu této fázi předchází a již ovlivňuje kognitivní profil pacientů, ale většina pacientů v tomto stádiu ještě vyšetření nevyhledá [Kim S. E. *et al.*, 2020]). Fokální atrofie na CT/MRI tedy není obrazem konkrétní lokalizace proteinopatie, ale místem jejího nejvýznamnějšího rozvinutí. Oblasti, kde proteinopatie dominuje jsou tedy vůči jejímu rozvinutí pravděpodobně více vulnerabilní. Příčina této selektivní vulnerability různých neuronálních populací zatím není zcela známá [Dickson D. W. *et al.*, 2011].

Je tedy proces šíření patologie v mozkové tkáni – a tedy i anatomická distribuce – rozdílná nejen pro různá neurodegenerativní onemocnění, ale i jejich klinické subtypy? Tato hypotéza je splněna u některých onemocněních, jako například u PCA, kde nejpostiženější je Brodmannova area 17,18 [Tang-Wai D. F. *et al.*, 2004] nebo pro různé varianty bvFTD [Dickson D. W. *et al.*, 2011]. Naproti tomu u PSP, zejména po definování dalších klinických variant v posledních letech, tento vztah mezi distribucí histopatologických změn a subtypů PSP byl nejasný [Ling H. *et al.*, 2014].

Bylo prokázáno, že míra rozvoje patologie (hodnoceno semikvantitativně) a celkové množství tau proteinu bylo výrazně vyšší u PSP-RS než u PSP-P [Williams D. R. *et al.*, 2007]; odlišný závěr byl naopak získán pro porovnání PSP-RS a PSP-CBS (celková tíže patologie byla stejná, ale zatímco u PSP-CBS byla vyšší akumulace tau v předním i posteriorním frontálním kortexu, u PSP-RS dominovala akumulace tau v kaudátech a subtalamických jádrech, a více dorzolaterálně a ventrolaterálně v rámci substantia nigra a v kortikospinální dráze [Ling H. *et al.*, 2014]. U našeho souboru jsme pro motorický kortex nezaznamenali signifikantní rozdíl mez PSP-RS a PSP-CBS ($p = 0,4336$; ale náš soubor obsahoval pouze 3 pacienty s PSP-CBS). U PSP je také postižena mícha, a to zejména její cervikální část. Nejvíce jsou postiženy míšní interneurony v předních rozích míšních a intermediální porci, naopak zadní provazce míšní jsou zcela ušetřeny [Iwasaki Y. *et al.*, 2007]. Stejnou distribuci postižení míchy jsme pozorovali také v našem souboru. V předních rozích míšních převažovala AT8-tau imunoreaktivní ložiska, neurofibrilární klubka (tangles) a podobné inkluze. Vliv rozdílné distribuce patologie v míše na rozvoj různých klinických variant PSP však doposud jasný není.

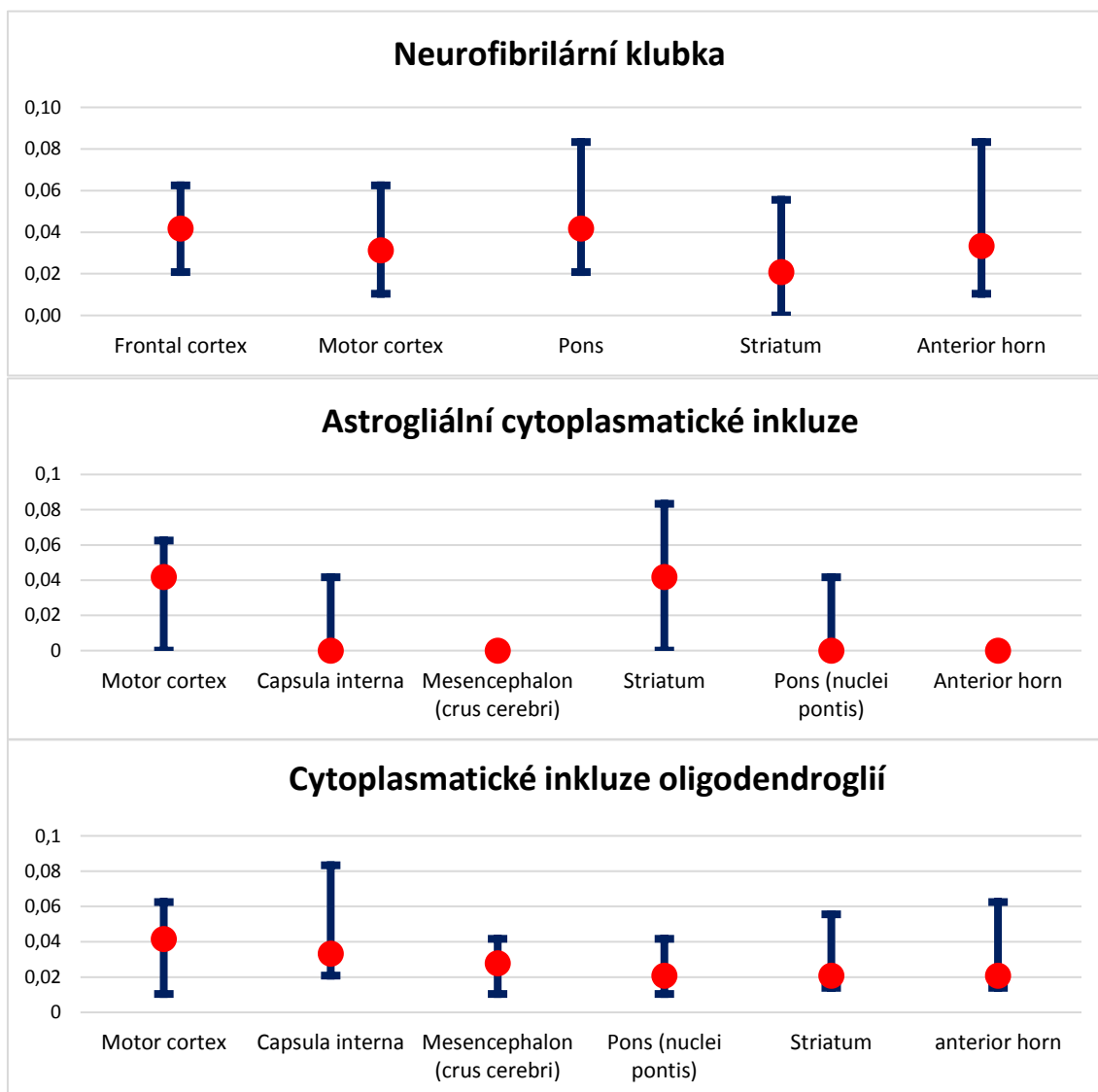
Z našich výsledků vyplývá, že postižení bylo alespoň minimálně vyjádřeno u všech částí pyramidové dráhy. U PSP-RS dominovalo v celém motorického kortexu a pyramidové dráze, v mírné kontradikci s publikovaným nálezem většího celkového kortikálního postižení a těžší těžší mikroglialní odpovědi v pyramidové dráze u PSP-CBS [Ling H. *et al.*, 2014]). Tento rozdíl může být způsoben omezeným počtem PSP CBS pacientů v našem souboru (3 pacienty). Naopak naše nálezy jsou ve shodě s nálezy srovnávající PSP-RS a PSP-P [Williams D. R. *et al.*, 2007]. Tedy distribuce primární patologie rozhoduje o následné klinické variantě PSP. U PSP-RS dominuje postižení pyramidové dráhy a motorického kortexu, u dalších subtypů PSP (kromě PSP-CBS) jsou tyto struktury postiženy méně [Ling H. *et al.*, 2014].

Variabilita klinické prezentace jednotlivých fenotypů není podmíněna jen výsledným postižením nervových struktur, ale také šířením patologie zapříčiňujícím postupný rozvoj příznaků. U PSP – RS jsou na počátku nemoci popisovány jak rezonančně [Whitwell J. L. *et al.*, 2017], tak klinicky změny v úrovni mozku kmene (supranukleární oftalmoparéza, posturální instabilita). Navíc, jak jsme zmínili v úvodu

postižení kortexu bývá pouze v menší míře [Bartošova T. *et* Klempíř J., 2021]. Je toto tedy v rozporu s naším nálezem výraznějšího postižení motorického cortexu u PSP RS? Jednak je nutné si uvědomit že se jedná o relativně výraznější postižení kortexu ve srovnání s PSP – NRS. Navíc se jedná pouze o semikvantitativní míru. Tento nález, ale může být spíše projevem rozšíření patologie z kmene do kortexu při pokročilém stavu nemoci, což je skutečně v souladu s rezonančními nálezy, kdy kortikální atrofie premotorického a celého frontálního kortexu je popisována, a i když nemusí být markantní je možné pomocí ní volumetricky odlišit PSP RS od PD a MSA [Whitwell J. L. *et al.*, 2017].

Pro jednotlivé typy inkluzí (neurofibrilární klubka (NCIs), cytoplasmatické inkluze oligodendogrií (GCIs) a astrogliální cytoplasmatické inkluze (TA) jsme určily medián hodnoty postižení v průběhu pyramidové dráhy, BG a eventuálně i frontálního kortexu vztahovaný na délku nemoci pacienta (Obr. 3). Na základě těchto výsledků pak můžeme předpokládat, že neuronální postižení počíná v kmeni a šíří se následně rostrálně do frontálního kortexu a kaudálně do míchy. Naopak astrogliální postižení je výrazné v motorickém kortexu a striatu (ale capsula interna a pons jsou také postiženy). Oligodendroglie jsou nejvíce postiženy v motorické kůře, capsula interna a mesencephalu, ale jejich postižení je nejvyrovnanější ve všech doménách. Tyto nálezy jsou v souladu s nedávnou histopatologickou studií Kovacse *et al.* [Kovacs G.G. *et al.*, 2020]. V této studii byla prokázána závislost jednotlivých fenotypů na postižení jednotlivých buněčných typů v různých částech centrální nervové soustavy. Na základě výsledků pak definovaly 6 stádií rozvoje PSP RS, která rozlišuje dominantní postižení pro různé typy buněk (neurony, astroglie, oligodendroglie). V souladu s našimi daty neuronální postižení začíná v oblasti kmene (respektive nejprve v oblasti substantia nigra a subthalamic nucleus a globus pallidus které ale nebyly v naší studii pitvány) a poté se šíří přes medullu oblongatu kaudálně do míchy a rostrálně do frontálního kortexu a odtud pak dále do dalších laloků. Naopak astrogliální postižení začíná ve striatu (kde je dominantní postižení) a následně se rozšiřuje do frontálního kortexu a poté do ostatních částí mozku, což vysvětluje postižení motorického kortexu. Oligodendrogliální postižení se pak z pallida a thalamu šíří rovnoměrně všemi směry do kortexu, mesencephalon, kmene i medully oblongaty a míchy, proto je jeho postižení ve své distribuci nejvyrovnanější.

Obr. 3. Distribuce jednotlivých typů inkluzí u PSP RS vztážená na délku nemoci



Vysvětlivky: Vynášen medián hodnoty a range (min-max), BG znamená úroveň v oblasti basálních ganglií ale samotná jádra basálních ganglií pitvána nebyla (vyjma striata). Anterior horn - přední roh míšni

5.2. Příčinou atypické prezentace onemocnění může být souběžná (konkomitantní) neuropatologie

Příčina rozdílného šíření patologie může být podmíněna individuální vulnerabilitou jednotlivých oblastí mozku a míchy zapříčiněnou geneticky. Tento jev potvrdil Jabbari na podkladě dat z celogenomové asociační studie a porovnal je mezi skupinou PSP-RS a PSP-non RS (367 vs. 130 pacientů) [Jabbari E. 2020]. Ukázalo se, že gen TRIM 11 (tripartite motif containing protein), který je součástí ubikvitinového proteasomového systému (UPS), pravděpodobně slouží jako genetický modifikátor fenotypu PSP. Tento gen je dominantně exprimován neuronálně, především v bazálních gangliích a mozečku. Vulnerabilitu jednotlivých subpopulací neuronů může ovlivnit i jejich postižení další neurodegenerativní patologií. Komorbidity dvou a více neurodegenerací mohou být relativně časté. V závislosti na typu primárního onemocnění se liší jejich četnost (například u DLB je častá limbická TDP 43 patologie, naopak pro MSA je vzácná) [Kovacs G. G., 2019], a tyto patologie se navzájem potencují. Byl ukázán například vliv přítomnosti TDP 43 proteinopatie na výraznější hippocampální atrofii a míru kognitivního deficitu u AD [Josephs K. A. et al. 2008]. Tento vliv není pouze dán úbytkem neuronů samotných (postižením mozkové rezervy), ale experimentálně byla zaznamenána synergie proteinopatií (například α -synukleinopatie spouští fibrilaci tau), nebo nepřímá podpora agregace druhého proteinu například ovlivněním mechanismus clearance [Kovacs G. G., 2019]. Riziko rozvoje komorbidní neurodegenerace stoupá s věkem a přítomností některých genetických variant např. APO ϵ 4 (pro AD, synukleinopatie i TDP43) [Robinson J.L. et al. 2018]. Stejně tak byl ukázán různý výskyt komorbidní neuropatologie u různých forem AD. Nejednalo se, ale o různé klinické fenotypy, ale o různé formy dle doby nástupu. (early onset Alzheimer disease s propuknutím před 65 rokem věku a late onset AD) [Spina S. et al. 2021]. Námí testovanou souvislost mezi fenotypickou variantou nemoci a komorbiditami dle našeho vědomí nikdo doposud netestoval. Není pravděpodobné, že by současný duální patologický proces zapříčiňoval určitý fenotyp nemoci. Jednak souběžná patologie nemusí být plně vyjádřena, tudíž se pravděpodobně rozvíjí po kratší dobu než patologie primární, a proto by mohla mít vliv na klinickou symptomatiku až v pozdní fázi vývoje klinického obrazu. Zadruhé byly

popsány jednotlivé fenotypické varianty onemocnění i bez komorbidní patologie, tedy se může jednat maximálně o přídatný mechanismus. Nicméně průkaz sdružení určité fenotypické varianty s jistou komorbiditou/komorbiditami by mohl značit společný patologický mechanismus například pro různé kmeny primárního patologického proteinu, a tak vést k lepšímu pochopení neurodegenerace. V našem souboru 21 pacientů s různými fenotypickými variantami PSP se známým neuropatologickým nálezem jsme souvislost klinického prezentace na komorbidní neuropatologii neprokázali. Všichni tři pacienti s PSP-CBS měli při autopsii prokázán vedle PSP i neuropatologický nález další neurodegenerace. Zdali jsou, ale pacienti s PSP-CBS ke komorbiditě náchylnější s ohledem na malý počet pacientů nelze validně hodnotit. Bylo by tedy s ohledem na malé rozměry souboru vhodné naše závěry v budoucnu potvrdit na větším počtu pacientů.

5.3. Monogenně vázané neurodegenerace mohou mít atypické klinické prezentace

Hlavním limitem studia variability GSS byla velmi nízká prevalence nemoci odhadovaná na 1-10/ 100 000 000 [Liberski P. P., 2012], která bránila analýze většího souboru nežli několika jednotlivců. Nicméně výskyt 7 pacientů v ČR za období 10 let (2008-2018) nám umožnil odhadnout prevalenci na 3-14 na 10 000 000 (CI 95 %). Zároveň nebyly doposud zjištěny žádné indicie, že by výskyt GSS měl být v ČR častější nežli ve zbytku Evropy, či světa. V ČR bylo zachyceno 5 nepříbuzných rodin. Počet pacientů tedy nesouvisí s děděním jedné společné mutace v rodině. Prevalence nemoci je možná až 10x častější, než se předpokládalo. Tento závěr je v souladu s narůstajícím počtem kazuistických článků pacientů s GSS v posledních letech. Navíc jak ukážeme dále, doposud popsaná klinická prezentace časně ataxie s pomalým nástupem demence a pomalou progresí odpovídala pouze zhruba 50 % všech pacientů. Pacienti s odlišnou klinickou prezentací byli doposud zachyceni pouze v případech provedení celogenomové sekvenace, anebo cíleného vyšetření mutací *PRNP* v rodinách se známým výskytem nemoci, a proto pravděpodobně jejich počet podhodnocen.

Lepší pochopení příčin různých klinických variant proteinopatií umožňuje studium monogenně podmíněných onemocnění. V jejich případech dochází ke vzniku patologického proteinu genetickou mutací (v nejideálnějším případě se můžeme omezit na varianty

onemocnění způsobených mutací ve stejném lokusu – v našem případě v kodonu 102 genu *PRNP* u GSS). Tato mutace může vzniknout v genu daného jedince *de novo* nebo je zděděna po rodičích. V případě mezigeneračního přenosu se minimalizuje vliv trvání patologie na klinickou prezentaci. U geneticky nepodmíněných proteinopatií totiž čelíme problému, že nevíme, jak dlouho se již patologie v mozku pacienta rozvíjí. Tudíž můžeme nesprávně určit klinickou variantu nemoci, protože porovnáváme pacienty v různých stádiích nemoci (kdy u jednoho již došlo k plné manifestaci obtíží a druhého doposud nikoliv, nebo kdy jeden jedinec má pomalu progredující variantu nemoci a druhý agresivně se rozvíjející neurodegeneraci). U námi zkoumané mutace P102L v *PRNP* genu je popisována 100% penetrance – tedy pravděpodobnost rozvoje nemoci při jejím nosičství [Minikel E. *et al.*, 2017]. Všichni pacienti s touto zděděnou proteinopatií si ji nesou od narození, a tudíž by měli zhruba ve stejném věku dosahovat stejné tíže nemoci (samozřejmě proti jejímu rozvoji mohou působit polygenně vázané protektivní faktory, které toto pravidlo rozvolňují). Také případný vliv komorbidit s ohledem na délku trvání primární patologie by měl být minimální (klinický obraz by měl být podmíněn plně rozvinutou primární proteinopatií). Autozomálně dědičné proteinopatie díky možnosti sledování rodokmenů postižených rodin umožňují také hlubší rozbor možných genetických vlivů, a to i bez znalosti celogenomové sekvenace.

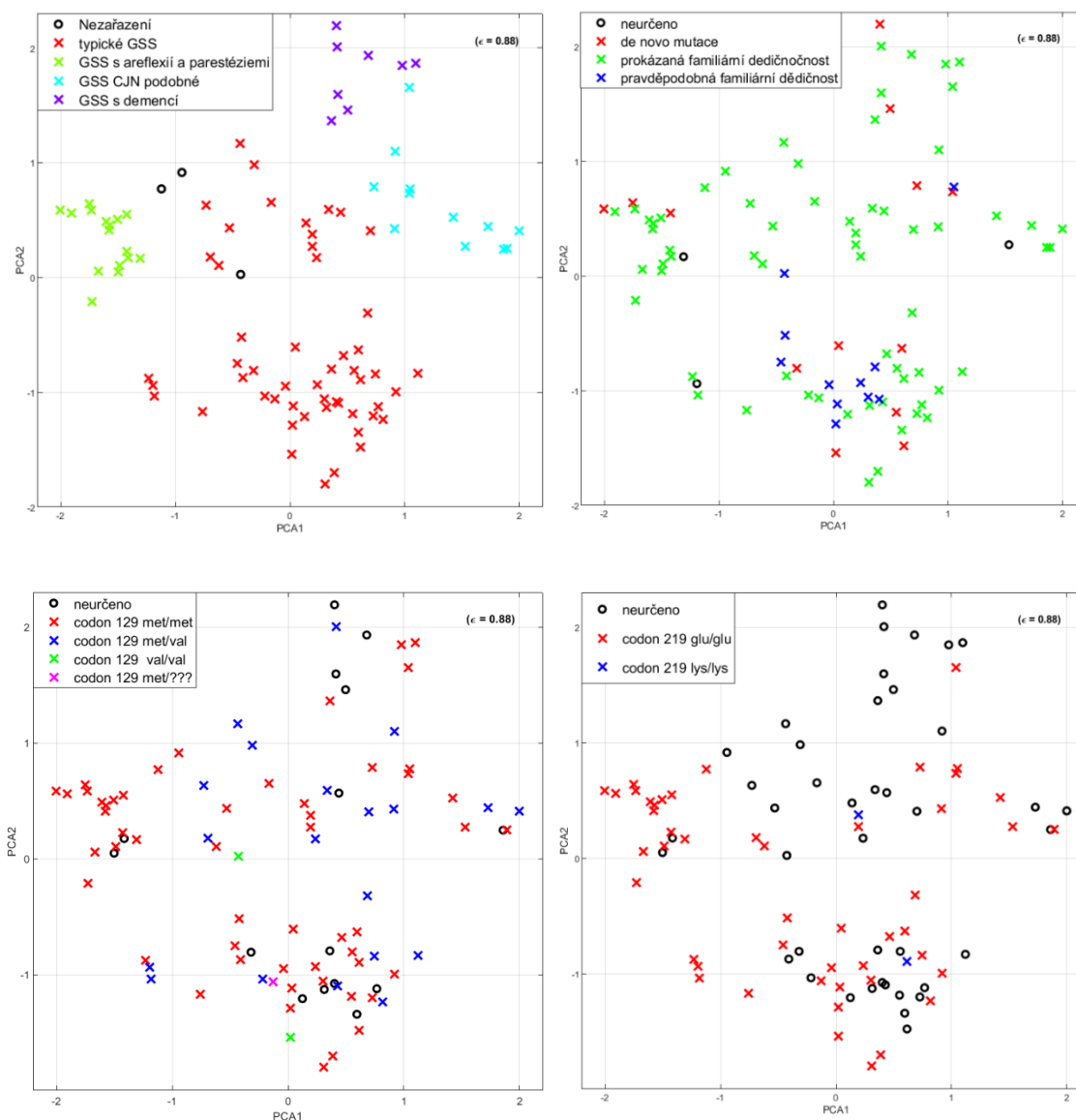
Široce uznávanou hypotézou vysvětlující klinickou variabilitu proteinopatií je vliv různých kmenů patologického proteinu (protein strains) zapříčiňujícího onemocnění (různá agresivita a distribuce šíření proteinu) [Peng C. *et al.*, 2018; Soto C. *et al.*, 2018; Scialo C. *et al.*, 2019]. Nejdetailněji bylo toto rozpracováno právě u prionových onemocnění. Parchi *et al.* prokázali, že varianty sCJN se odlišují detekcí jednoho z dvou typů prionového proteinu definovaného podle jeho elektroforetické mobility. Navíc tyto nálezy propojil i s genetickou analýzou a prokázali, že na základě těchto proteinových typů a rozdílů v polymorfismu kodonu 129 v genu *PRNP* lze jednotlivé klinické subtypy rozdělit do šesti klinicky odlišných variant [Parchi P. *et al.*, 1999]. Na základě těchto nálezů předpokládají existenci nejméně tří odlišných prionových kmenů, zapříčiňujících variabilitu sCJN. Právě polymorfismy *PRNP* pravděpodobně vedou k odlišným prionovým kmenům. Podporuje to i průkaz rozdílu v polymorfismu kodonu 129 mezi familiární formou CJN (valin na kodonu 129) a fatální familiární insomnií (methionin na

kodonu 129), přestože jsou obě onemocnění způsobena mutací D178N *PRNP* [Monari L. *et al.*, 1994]. Také v případě P102L GSS byla klinická variabilita v minulosti vysvětlována různými polymorfismy kodonu 129 *PRNP* [Young K. *et al.*, 1995; Young K. *et al.*, 1997]. Tato hypotéza ovšem nevedla k plnému vysvětlení variability klinické prezentace, a proto následně byl navržen i možný vliv polymorfismu kodonu 219 *PRNP* [Barbanti P. *et al.*, 1996], ale ani toto rozšíření fenotypickou variabilitu GSS nedokázalo vysvětlit.

K naší metaanalýze případů GSS P102L od roku 1992 (soubor 87 publikovaných pacientů společně s daty našich sedmi vyšetřených pacientů v ČR) jsme užili DBSCAN klusterové analýzy. Identifikovali jsme čtyři různé klinické formy P102L GSS při dodržení podmínky, aby maximální počet outlierů nepřevyšoval 5 % souboru (tedy u 4 pacientů v celém souboru byla atypická prezentace neodpovídající žádnému z jednotlivých fenotypů, ale neznamená to, že sami reprezentovali nové fenotypy, spíše lze předpokládat, že u nich byl klinický obraz ovlivněn nějakým dalším faktorem). Nejčastější formou, kterou mělo 55,32 % jsme označili jako „klasickou formu GSS“, jelikož odpovídala původně popsanému syndromu Gerstmannem, Sträusslerem a Scheinkerem v roce 1936 [Gerstmann J. *et al.*, 1936]. Tito pacienti projevovali brzký nástup ataxie (medián nástupu 0 měsíců) s pozdním nástupem demence (medián 36 měsíců) a pomalou progresí nemoci s mediánem doby trvání nemoci (medián 48 měsíců). Další fenotyp byl již v minulosti popsán na třech sestřích [Majtényi C. *et al.*, 2000] a označili jsme ho „GSS podobný CJN“. Je definován velmi rychlou progresí nemoci s mediánem trvání nemoci 7 měsíců (p -hodnota = 1.4285×10^{-6}) při pozdějším nástupu nemoci (medián 56 let) s brzkým nástupem demence i ataxie. Překvapivě ale výskyt psychiatrických příznaků (haucinací a paranoii) nebyl vyšší v porovnání s „typickým GSS“.. Na skupině 7 pacientů s verifikovaným P102L GSS byly detekovány dvě formy proteázám odolného PrP o velikosti fragmentů 8 a 21 kDa. Delší fragment byl přítomen u „GSS podobný CJN“ s prokázanou spongioformní degenerací. Naopak kratší fragmenty vytvářely amyloidu podobné plaky a byly přítomny u všech pacientů [Parchi P. *et al.*, 1998]. Tento závěr byl potvrzen i na souboru 15 pacientů s jinými kauzálními mutacemi GSS [Piccardo P. *et al.*, 1998]. Anatomická distribuce patologie je jak pro „typický GSS“ [Collins S. *et al.*, 2001], tak pro „GSS podobný CJN“ [Majtényi C. *et al.*,

2000] popisována dominantně kortikálně a výjimečně talamicky a v bazálních gangliích; v obou případech byla také přítomna cerebelární atrofie. Skupinu 16 pacientů (17,02 %) trpící zejména areflexií a paresteziemi dominantně na DKK jsme označili za fenotyp „GSS s areflexií a paresteziemi“. Ataxie se u nich projevovala s mediánem 12 měsíců a demence s mediánem 30 měsíců. V souladu s diskusí o různé anatomické distribuci patologie v rámci CNS jako podkladu jednotlivých fenotypů byla pro pacienta s tímto fenotypem popsána infiltrace amyloidovými plakami PrP dominantně v zadních rozích míšních [Yamada M. et al., 1999]. Poslední fenotyp tvořilo 9 pacientů (9, 57 %) a dominovala u něj demence (medián nástupu 0 měsíců) s časným mediánem nástupu 35 let (signifikantně nižším než u zbylých fenotypů, $p = 0,0263$). Naopak nástup ataxie byl pozdní (median 36 měsíců). Onemocnění velmi pomalu progredovalo s mediánem 48 měsíců. Tento fenotyp, který jsme označili jako „GSS s izolovanou demencí“, byl námi popsán nově, a tedy doposud nebyl pro něj definován specifický kmen prionového proteinu. U pacientů z tohoto klastru byly popsány minimální spongiformní změny kortikálně i v mozečku [Smid J. et al., 2017; Ishizawa K. et al., 2002]. Amyloidové plaky PrP byly detekovány v temporálních lalocích (hipokampus a gyrus dentatus), které mohou být vysvětlující pro dominující demenci. V jednom případě byla detekována výrazná depozita fosfotau v okolí plak PrP [Ishizawa K. et al., 2002]. Takto definované fenotypy se nelišily v polymorfismu kodonu 129 ani 219 (obr. 4), a neprokázali jsme ani vliv polymorfismů na nástup onemocnění, na rozdíl od Webbova pozorování dřívějšího nástupu nemoci pro methionin/methionin homozygoty na kodonu 129 [Webb T.E.F. et al., 2008]. Vzhledem k tomu, že u pacientů v metaanalýze nebyl uveden podrobný popis distribuce depozit PrP, nemohli jsme potvrdit rozdílné postižení nervové tkáně pro jednotlivé fenotypy.

Obr. 4 Distribuce variant polymorfismů v codonu 129 a 219 a mutace P120L v PRNP



Vysvětlivky: Graf v levém horním rohu zobrazuje definované fenotypy. Graf v pravém horním rohu distribuci de novo mutace P120L v PRNP versus zdeděnou (prokázanou a nebo pravděpodobnou). Levý dolní graf zobrazuje distribuci polymorfismu v codonu 129 PRNP a pravý dolní graf zobrazuje distribuci polymorfismu v codonu 219 PRNP

Jednotlivé fenotypy se také neodlišovaly v nálezů na zobrazovacích metodách (míra atrofie kortikálně a mozečkově, hyperintenzity kortikálně a v bazálních gangliích). Toto zjištění je v kontradikci s hypotézou, že jednotlivým fenotypům odpovídá postižení jiné

neuronální populace, kdy bychom očekávali rozdíly v míře mozečkové atrofie např. mezi „typickým GSS“ s časným nástupem ataxie a „GSS s izolovanou demencí“ při kterém ataxie propuká až v pozdním stadiu. Vysvětlení tohoto výsledku může být následující. Irisawa popsal případ pacienta s P102L GSS se značnou proměnlivostí MRI obrazu v míře a lokalizaci hyperintenzit v průběhu sledování [Irisawa M. *et al.*, 2007]. Tedy je jistě důležité posuzovat už i v prvních letech nemoci pacienty zhruba se stejnou dobou manifestního onemocnění, aby byl porovnáván nález zhruba ze stejného časového okna. V zahrnutých pracích bylo zobrazení indikováno u pacientů již s různou délkou manifestního onemocnění díky nejednotnému protokolu, což značně ovlivňuje hodnocení přínosu zobrazení v diagnostice. Dále hodnocení je závislé na zkušenostech a znalostech radiologa, který s ohledem na malé soubory pacientů z mnoha různých pracovišť mohl značně ovlivnit inter-rater spolehlivost. Diagnostický přínos zobrazovacích metod v určování fenotypu, tedy bude vyžadovat ještě podrobnější studium s odstíněním těchto faktorů. Data o zobrazení take nebyla zcela kompletní. Pouze 69 pacientů mělo CT a nebo MRI mozku alespoň jedenkrát za dobu pozorování. Přesto jsme bez souvislosti s jednotlivými fenotypy nemoci pozorovali spojení nálezu hyperintenzit v oblasti bazálních ganglií s kratším trváním onemocnění (medián trvání onemocnění 24,5 versus 48 měsíců, $p = 0,0329$). To je v souladu s nálezem Sugiyamiho, který pomocí voxel morfometrie (konkrétně speciální algoritmus vytvořený pro stanovení atrofie při AN a trénovaný na MRI snímcích pacientů s AD) stanovil u dvou pacientů s P102L GSS atrofii talamu a také pozoroval snížený průtok thalamem na SPECTu značeném 99mTc-ethylcysteinát dimérem [Sugiyama A. *et al.*, 2017]. Tedy pravděpodobně postižení thalamu a bazálních ganglií se rýsuje jako potenciální radiologický marker P102L GSS, nicméně je nutné dodat, že postižení thalamů a BG je typické i pro nejčastější prionové onemocnění SCJD.

Pro jednotlivé fenotypy jsme nepozorovali žádný rozdíl v EEG nálezu ani likvorologickém nálezu. Tento závěr ale není příliš překvapivý s ohledem na nízkou senzitivitu EEG v diagnostice GSS (specifický nález zhruba v 10 % případů) [Kovacs G. G. *et al.*, 2005] a opět zavysí pravděpodobně i na načasování vyždření (respektive je typičtější v pokročilých stadiích). Obdobně je tomu i v likvorologickém nálezu, kdy stanovení 14-3-3 proteinu je bohužel zejména v případě rychle progredující demence

značně nespecifickým markérem [Huang N. *et al.*, 2003] stejně tak celkový tau protein stejně jako neurofilamenta (koreluje s mírou neuronálního rozpadu) a není markerem samotného nosičství/preklinické formy nemoci [Vallabh S. M. *et al.*, 2020]. Hladina fosfo-tau proteinu v likvoru může být diagnostickým markerem jednoho subtypu CJN [Lattanzio F. *et al.*, 2017]. Snížení beta-amyloidu v likvoru bylo u CJN popsáno pouze v 38 % případů, tedy jeho eventuální diagnostický přínos je rovněž nejasný. Novější metoda, RT-QuIC, nebyla u pacientů z našeho souboru provedena, ale i v jejím případě je senzitivita a specifita pro GSS nižší než u sCJD [Bongianni M. *et al.*, 2017], ale potencionálně se jeví jako velice přínosné vyšetření k odlišení Prionových a neprionových onemocnění, zdali bude možné ji užít k rozlišení jednotlivých fenotypů je ale značně nejasné..

5.4. Atypická prezentace může být ovlivněna wild type alelou/nemutovanou variantou proteinu

Poté co jsme charakterizovali fenotypické subtypy GSS P102L, pokusili jsme se odhalit jejich příčinu. Ukázali jsme, že v minulosti navržená hypotéza vlivu polymorfismů kodonu 129 a 219 v případě GSS nehraje žádnou roli na rozdíl od sCJD. Samozřejmě se i nadále nabízí možnost existence doposud neznámého polymorfismu, který by toto fenotypické spektrum vysvětloval. Takový polymorfismus by se, ale následně měl dědit v rodině, tedy klinická prezentace v rámci rodiny by si měla být bližší než mezi nepříbuznými jedinci. Stejně tak i geneticky podmíněná rezistence určitých subpopulací k neurodegeneraci, která se zdá být příčinou klinické variability u PSP, by měla způsobovat vyšší pravděpodobnost stejného fenotypu mezi dětmi a rodiči.

Pro monogenní dědičnost je pravděpodobnost přenosu polymorfismu mutovaného proteinu téměř 100 % (polymorfismus se nachází ve stejném genu *PRNP*, který nese mismatch mutaci P102L po rodiči). Přestože dítě dědí mutovaný gen po rodiči, může dojít v naprosto raritním případě ke spontánní mutaci v místě polymorfismu [Drake J. W. *et al.*, 1998] a pravděpodobnost přenosu genu rezistence je 50 % pro monogenní onemocnění a $0,5^n \times 100$ % pro polygenní dědičnost. Gen rezistence, i pokud je zděděn nemusí (jedná-li se o autozomálně recesivní gen) vést k ochraně pacienta. Jedno je tedy společné: pravděpodobnost stejného fenotypu mezi rodiči a děti je stejná jako mezi sourozenci (opět

100% dědičnost pro polymorfismus, jelikož oba dědí mutovaný *PRNP* od postiženého rodiče), a totožná je pravděpodobnost přenosu genu rezistence. Naopak mezi náhodnými páry je pravděpodobnost stejného polymorfismu i stejné alely genu rezistence daná násobkem jejich populační četnosti, tedy relativně nízká. Proto jsme předpokládali, že pokud porovnáme rozdíl v době nástupu onemocnění, délce nemoci a fenotypické prezentaci mezi dvojicemi rodič-dítě, sourozenec-sourozenec a náhodnou dvojicí vygenerovanou generátorem náhodných čísel, získáme signifikantně menší rozdíl mezi příbuznými nežli náhodnými dvojicemi. Rozdíl v době nástupu mezi sourozenci a náhodnými páry byl prokazatelně menší. Rozdíl byl i mezi dvojicí rodič-dítě a náhodným párem, ale nebyl signifikantní, stejně tak rozdíl mezi sourozenci a rodičem a dítětem. V délce nemoci ani fenotypické prezentaci jsme rozdíl neprokázali. Tedy existuje dědičný faktor nejvíce vyjádřený mezi sourozenci, který má vliv na dobu propuknutí onemocnění. Musí se jednat o faktor, který sourozenci sdílejí častěji společně než s rodiči. Sourozenci sdílejí kromě alely pro mutovaný *PRNP* v 50 % i wild-type alelu od zdravé matky. Zatímco rodič a dítěte se opět v této alele shodují pouze dle populační četnosti, náhodné páry se navíc liší v mutované alele, která může nést různé polymorfismy. Význam wild-type alely *PRNP* je i ve shodě s imunochemickou studií, která pozorovala, že asi 10% plak PrP je tvořeno wild-type alelou u GSS P102L [Wadsworth J.D. *et al.*,].

6. Závěr

Klinická variabilita neurodegenerativních onemocnění je doposud ne zcela pochopenou problematikou neurodegenerativních onemocnění, která komplikuje diagnostiku nemoci, určení prognózy pacienta a může vést i k poddiagnostikování nemoci (jak jsme navrhli pro P102L GSS). V této práci jsme se pokusili na dvou modelových onemocněních (PSP a GSS) studovat faktory podílející se na rozvoji této variability. Stejně jako pro jednotlivé nosologické jednotky, tak i pro jednotlivé phenotypy neurodegenerativních nemocí je jejich symptomatika podmíněna anatomickou distribucí, respektive jejím šířením v centrální nervové soustavě. Upřesnění této projekce šířící se neuropatologie do klinického obrazu nemocí výhledově umožní rozlišení fenokopii neurodegenerativních onemocnění a cílené studium nových terapeutických možností specificky pro danou proteinopatii. Zajímavé je, že rychlost šíření i lokalizace může být různá pro jednotlivé buněčné typy a subtypy. Je proto možné, že bude nutné hledat nejen léčbu ovlivňující progresi neurodegenerace neuronální, ale zvláště i gliální.

Přestože byla opakovaně prokázána vyšší afinita pacientů s neurodegenerací k další komorbiditní neurodegenerativní patologii (občas až s plným rozvojem komorbidit), pravděpodobně nemění tato doprovodná neuropatologie šíření primární nemoci, a tedy neurčuje fenotypický subtyp primárního onemocnění. Naopak jednotlivé varianty nemoci mohou být podmíněny geneticky danou predispozicí různých buněčných subpopulací k vyšší vulnerabilitě, respektive resistenci vůči rozvíjející se neurodegeneraci.

U monogenně podmíněných onemocnění můžeme pozorovat rozdíly v klinickém fenotypu napříč generacemi, což umožňuje lépe zkoumat genetické vlivy na klinickou variabilitu. Monogenně dědičná onemocnění nemají nutně uniformní prezentaci, a naopak mohou mít i několik zcela odlišných fenotypů (jak jsme to dokázali pro GSS P102L). V minulosti předpokládaný vliv polymorfismů mutovaného proteinu není obecně platným mechanismem tvorby těchto subtypů. Naopak rozdíly v prezentaci napříč generacemi jedné rodiny poukazují na možný vliv zdravé alely kauzálního proteinu na

klinickou variabilitu nemoci. Tedy i nemutovaný protein může modulovat patologii způsobenou mutací postiženého proteinu.

7. Souhrn:

Použili jsme Progresivní supranukleární obrny (PSP) a Gerstmann-Sträussler-Scheinkerova syndromu způsobeného mismatch mutací P102L v Prionovém protein (GSS P102L) k analýze možných faktorů ovlivňujících klinickou variabilitu neurodegenerativních onemocnění. Pro nejčastější PSP variantu, Richardsonův syndrom, je semikvantitativně výraznější množství tau patologie při sumaci podél etáží pyramidové dráhy a také v motorickém kortexu v porovnání s jinými variantami PSP. Tato rozdílná distribuce je pravděpodobně způsobena rozdílnou vulnerabilitou jednotlivých buněčných subpopulací (neurony, astrocyty a oligodendroglie) v nichž se tau patologie šíří od origa v oblasti kmene různě rychle a různými směry. Tato vulnerabilita je pravděpodobně zapříčiněna geneticky. Jelikož určitá neurodegenerativní onemocnění se vyskytují preferenčně spolu v rámci komorbidit, zvažovali jsme možný vliv komorbidní neuropatologie na diferenciaci v určitý klinický fenotyp. Pro PSP jsme neprokázali závislost klinického fenotypu na komorbidní neuropatologii. S ohledem na záchyt 7 pacientů s GSS P102L v české republice se domníváme, že prevalence této nemoci je 3-14 na 10 000 000 (CI 95 %). Klastrovou analýzou souboru 94 pacientů s GSS P102L jsme zjistili existenci čtyř klinických variant. Tyto subtypy jsou 1) Typické GSS, 2) GSS s areflexií a paresteziemi 3) Creutzfeldt-Jakobově nemoci podobné GSS a 4) GSS s izolovanou demencí. Přes značnou rozdílnost v délce nemoci i manifestaci jsme nenašli rozdíl pro jednotlivé varianty v žádném studovaném paraklinickém markeru (CT/MRI, EEG, likvorologie) ani v zastoupení polymorfismu kodonů 129 a 219 genu prionového proteinu. Rozdílné varianty jsou pravděpodobně jednak způsobeny rozdílným zastoupením a anatomickou distribucí dvou známých proteázám rezistentních forem prionového proteinu u GSS. S ohledem na výraznou variabilitu prezentace i v rámci příbuzných pacientů jsme ukázali signifikantně menší rozdíl v době nástupu nemoci mezi sourozenci, než mezi náhodnými dvojicemi. Tento rozdíl byl menší nežli mezi rodiči a jejich dětmi (nebyl signifikantní). S ohledem na průkaz plak nemutovaného prionového proteinu u pacientů lze zvažovat možný vliv Wild type alely prionového proteinu na variabilitu GSS P102L.

8. Summary:

We analyzed possible factors affecting the clinical variability of neurodegenerative diseases in two model disease: Progressive Supranuclear Palsy (PSP) and Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome caused by mismatch mutation P102L in Prion protein (GSS P102L). We have proofed semiquantitatively more pronounced load of tau pathology along the pyramidal tract and in the motor cortex in PSP Richardson's syndrome variant compared to another clinical variant of PSP. This difference in distribution is probably caused by vulnerability of individual cell subpopulations (neurons, astrocytes and oligodendrocytes) in which tau pathology spreads from the brain stem region by different rate and directions. This vulnerability is probably caused genetically. Certain neurodegenerative diseases preferentially cooccur together as comorbidities, therefore we considered possible influence of comorbid neuropathology on clinical variant of primary disease. In PSP, we did not identify any dependence of the clinical phenotype on comorbid neuropathology. Regarding the detection of 7 patients with GSS P102L in the Czech Republic, we believe that the prevalence of this disease is 3-14 per 10,000,000 (CI 95%). By cluster analysis of 94 patients suffering from GSS P102L, we identified four clinical variants. These variants are 1) Typical GSS, 2) GSS with areflexia and paresthesia 3) Creutzfeldt-Jakob disease-like GSS and 4) Pure dementia GSS. Despite considerable discrepancy in disease duration and manifestation, we did not find a specific marker (CT/MRI, EEG, cerebrospinal fluid analysis) for an individual variant. The representation of polymorphisms of codons 129 and 219 of PRNP was similar in all phenotypes. The variability is probably due to the different representation and anatomical distribution of the two-known protease-resistant forms of PrP in GSS. Even within related patients we observed great variance in clinical presentation. We showed a significantly smaller difference in the time of disease onset between siblings than between random couples and insignificantly in couple of a parent and child. With respect to the detection of non-mutated prion protein plaque in patients, we consider the possible effect of the Wild type prion protein allele on GSS P102L variability.

9. Použitá literatura

- Appleby B. S., Connor A., Wang H. Therapeutic strategies for prion disease: a practical perspective. *Current opinion in pharmacology*, 2019, 44, 15-19.
- Arata H., Takashima H., Hirano R. et al. Early clinical signs and imaging findings in Gerstmann-Straussler-Scheinker syndrome (Pro102Leu). *Neurology*, 2006, 66,1672–8.
- Bajaj J. S., Schubert C. M., Heuman D. M. et al. Persistence of cognitive impairment after resolution of overt hepatic encephalopathy. *Gastroenterology*, 2010, 138(7), 2332-2340.
- Bianca M., Bianca S., Vecchio I. et al. Gerstmann–Sträussler–Scheinker disease with P102L–V129 mutation: a case with psychiatric manifestations at onset. *Annales de genetique*, 2003, 46,467–9.
- Ballard C. G., O'Brien J. T., Swann A. G. et al. The natural history of psychosis and depression in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease: persistence and new cases over 1 year of follow-up. *The Journal of clinical psychiatry*, 2001, 62(1), 46-49.
- Barbanti P., Fabbrini G., Salvatore M. et al. Polymorphism at codon 129 or codon 219 of PRNP and clinical heterogeneity in a previously unreported family with Gerstmann-Straussler- Scheinker disease (PrP-P102L mutation). *Neurology*, 1996, 47, 34–41.
- Barber R., Panikkar A., McKeith I. G. Dementia with Lewy bodies: diagnosis and management. *International journal of geriatric psychiatry*, 2001, 16(S1), S12-S18.
- Bartošová T., Klempíř J. Progresivní supranukleární obrna. *Česká a Slovenská Neurologie a Neurochirurgie*, 2020, 83/116(6), 584– 601.

- Bateman R. J., Aisen P. S., De Strooper B. et al. Autosomal-dominant Alzheimer's disease: a review and proposal for the prevention of Alzheimer's disease. *Alzheimer's research & therapy*, 2011, 3(1), 1-13
- Beker N., Sikkes S. A., Hulsman M. et al. Longitudinal maintenance of cognitive health in centenarians in the 100-plus study. *JAMA network open*, 2020, 3(2), e200094-e200094.
- Benjamini Y., Yekutieli D. False discovery rate adjusted multiple confidence intervals for selected parameters. *Journal of the American Statistical Association*, 2005, 100(469),71-81.
- Boeve B. F., Maraganore D. M., Parisi J. E. et al. Pathologic heterogeneity in clinically diagnosed corticobasal degeneration. *Neurology*, 1999, 53(4), 795-795.
- Bongianni M., Orrù C., Groveman B. R. et al. Diagnosis of human prion disease using real-time quaking-induced conversion testing of olfactory mucosa and cerebrospinal fluid samples. *JAMA neurology*, 2017, 74(2), 155-162.
- Bombardier A., Beauchemin M., Gosselin N. et al. Altered episodic memory in introverted young adults carrying the BDNFMet allele. *International journal of molecular sciences*, 2016, 17(11), 1886.
- Boxer A. L., Yu J. T., Golbe L. I. et al. Advances in progressive supranuclear palsy: new diagnostic criteria, biomarkers, and therapeutic approaches. *The Lancet Neurology*, 2017, 16(7), 552-563.
- Brettschneider J., Del Tredici K., Lee V. M. Y. et al. Spreading of pathology in neurodegenerative diseases: a focus on human studies. *Nature Reviews Neuroscience*, 2015, 16(2), 109-120.
- Buyan-Dent L., Mangin T., Shannon K. M. Pharmaceutical Treatment of Parkinson's Disease. *Practical neurology*, 2018, 32-37.

- Cagnoli C., Brussino A., Sbaiz L. et al. A previously undiagnosed case of Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease revealed by PRNP gene analysis in patients with adult-onset ataxia. *Movement disorders*, 2008, 23, 1468–71
- Cerejeira J., Lagarto L. Mukaetova-Ladinska E. Behavioral and psychological symptoms of dementia. *Frontiers in neurology*, 2012, 3, 73.
- Chan S., Shungu D. C., Douglas-Akinwande A. et al. Motor neuron diseases: comparison of single-voxel proton MR spectroscopy of the motor cortex with MR imaging of the brain. *Radiology*, 1999, 212(3), 763-769.
- Chi N.F., Lee Y.C., Lu Y.C. et al. Transmissible spongiform encephalopathies with P102L mutation of PRNP manifesting different phenotypes: Clinical, neuroimaging, and electrophysiological studies in Chinese kindred in Taiwan. *Journal of neurology* 2010, 257, 191–7.
- Collie A., Maruff P., Darby D. G., McStephen M. The effects of practice on the cognitive test performance of neurologically normal individuals assessed at brief test-retest intervals. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 2003, 9(3), 419.
- Collinge J., Whitfield J., McKintosh E. et al. Kuru in the 21st century—an acquired human prion disease with very long incubation periods. *The Lancet*, 2006, 367(9528), 2068-2074.
- Collins S., McLean C. A., Masters C. L. Gerstmann–Sträussler–Scheinker syndrome, fatal familial insomnia, and kuru: a review of these less common human transmissible spongiform encephalopathies. *Journal of Clinical Neuroscience*, 2001, 8(5), 387-397.
- Cortelli P., Fabbri M., Calandra-Buonaura G. et al. Gait disorders in fatal familial insomnia. *Movement Disorders*, 2014, 29(3), 420-424.

- Cortelli P., Calandra-Buonaura G., Benarroch E. E. et al. Stridor in multiple system atrophy: consensus statement on diagnosis, prognosis, and treatment. *Neurology*, 2019, 93(14), 630-639.
- Crutch S. J., Schott J. M., Rabinovici G. D. et al. Consensus classification of posterior cortical atrophy. *Alzheimer's & Dementia*, 2017, 13(8), 870-884.
- Cséfalvay Z., Bajtošová R., Keller J. et al. Primární progresivní afázie. *Česká a Slovenská Neurologie a Neurochirurgie*, 2020, 83/116(3), 226-239.
- De Michele G., Pocchiari M., Petraroli R. et al. Variable phenotype in a P102L Gerstmann-Sträussler-Scheinker Italian family. *Canadian journal of neurological sciences*, 2003, 30.233–6.
- Dickerson B. C., Wolk D. A. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Dysexecutive versus amnesic phenotypes of very mild Alzheimer's disease are associated with distinct clinical, genetic and cortical thinning characteristics. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 2011, 82(1), 45-51.
- Dickson D. W., Kouri N., Murray M. E., Josephs K. A. Neuropathology of frontotemporal lobar degeneration-tau (FTLD-tau). *Journal of Molecular Neuroscience*, 2011, 45(3), 384-389.
- Dubois B. The emergence of a new conceptual framework for Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's disease*, 2018, 62(3), 1059-1066.
- Ducharme S., Bajestan S., Dickerson B. C., Voon V. Psychiatric presentations of C9orf72 mutation: what are the diagnostic implications for clinicians?. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 2017, 29(3), 195-205.
- Dunn O. J., Clark V. A. *Nonparametric Statistics. Basic Statistics*: John Wiley & Sons, Inc.; 2009, p 189-200.

- Emre M. Dementia associated with Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*, 2003, 2(4), 229-237.
- Evans I. E., Llewellyn D. J., Matthews F. E. et al. Social isolation, cognitive reserve, and cognition in healthy older people. *PloS one*, 2018, 13(8), e0201008.
- Ester M., Kriegel H.P., Sander J., Xu X. A density-based algorithm for discovering clusters a density-based algorithm for discovering clusters in large spatial databases with noise. *Proceedings of the Second International Conference on Knowledge Discovery and Data Mining; Portland, Oregon. 3001507: AAAI Press, 1996, p. 226-31.*
- Ferman T. J., Boeve B. F., Smith G. E. et al. Inclusion of RBD improves the diagnostic classification of dementia with Lewy bodies. *Neurology*, 2011, 77(9), 875-882.
- Ferman T. J., Smith G. E., Kantarci K. et al. Nonamnesic mild cognitive impairment progresses to dementia with Lewy bodies. *Neurology*, 2013, 81(23), 2032-2038.
- Ferman T. J., Smith G. E., Dickson D. W. et al. Abnormal daytime sleepiness in dementia with Lewy bodies compared to Alzheimer's disease using the Multiple Sleep Latency Test. *Alzheimer's Research & Therapy*, 2014, 6(9), 1-9.
- Fischer P., Jungwirth S., Zehetmayer S. et al. Conversion from subtypes of mild cognitive impairment to Alzheimer dementia. *Neurology*, 2007, 68(4), 288-291.
- Fortier-Brochu É., Morin C. M. Cognitive impairment in individuals with insomnia: clinical significance and correlates. *Sleep*, 2014, 37(11), 1787-1798.
- Franzen S., van den Berg E., Goudsmit M. et al. A systematic review of neuropsychological tests for the assessment of dementia in non-western, low-educated or illiterate populations. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 2020, 26(3), 331-351.

- Frisoni G., Rozzini L., Gozzetti A. et al. Behavioral syndromes in Alzheimer's disease: description and correlates. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 1999, 10(2), 130-138.
- Gallassi R., Morreale A., Montagna P. et al. "Fatal familial insomnia": neuropsychological study of a disease with thalamic degeneration. *Cortex*, 1992, 28(2), 175-187.
- Gerstmann J., Straüssler E., Scheinker I. A peculiar hereditary familial disease of the central nervous system. *Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie*. 1936,154,154,736–62.
- Grau-Rivera O., Operto G., Falcón C. et al. Association between insomnia and cognitive performance, gray matter volume, and white matter microstructure in cognitively unimpaired adults. *Alzheimer's research & therapy*, 2020, 12(1), 1-14.
- Gillis C., Mirzaei F., Potashman M. et al. The incidence of mild cognitive impairment: A systematic review and data synthesis. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*, 2019, 11, 248-256.
- Giovagnoli A. R., Di Fede G., Aresi A. et al. Atypical frontotemporal dementia as a new clinical phenotype of Gerstmann-Straussler-Scheinker disease with the PrP-P102L mutation. Description of a previously unreported Italian family. *Neurological Sciences*, 2008, 29,405–10.
- Godefroy O., Azouvi P., Robert P. et al. Behalf of the Groupe de Réflexion sur l'Evaluation des Fonctions Exécutives Study Group. Dysexecutive syndrome: diagnostic criteria and validation study. *Annals of neurology*, 2010, 68(6), 855-864.
- Hainfellner J. A., Brantner-Inthaler S., Cervenáková L. et al. The Original Gerstmann-Straüssler-Scheinker Family of Austria: Divergent Clinicopathological Phenotypes but Constant PrP Genotype. *Brain Pathology*, 1995, 5, 201–11.

- Hambleton R. K., Patsula L. Adapting tests for use in multiple languages and cultures. *Social indicators research*, 1998, 45(1), 153-171.
- Hampel H., Mesulam M. M., Cuello A. C. et al. The cholinergic system in the pathophysiology and treatment of Alzheimer's disease. *Brain*, 2018, 141(7), 1917-1933.
- Harada C. N., Love M. C. N., Triebel, K. L. Normal cognitive aging. *Clinics in geriatric medicine*, 2013, 29(4), 737-752.
- Haywood A. M. Transmissible spongiform encephalopathies. *New England Journal of Medicine*, 1997, 337(25), 1821-1828.
- He G., Luo W., Li P. et al. Gamma-secretase activating protein is a therapeutic target for Alzheimer's disease. *Nature*, 2010, 467(7311), 95-98.
- Henze N. Invariant tests for multivariate normality: a critical review. *Statistical Papers*. 2002,43,467-506.
- Hogan D. B., Jetté N., Fiest K. M. et al. The prevalence and incidence of frontotemporal dementia: a systematic review. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, 2016, 43(S1), S96-S109.
- Höglinger G. U., Respondek G., Stamelou M. et al. Clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy: the movement disorder society criteria. *Movement Disorders*, 2017, 32(6), 853-864.
- Huang N., Marie S. K., Livramento J. A. et al. 14-3-3 protein in the CSF of patients with rapidly progressive dementia. *Neurology*, 2003, 61(3), 354-357.
- Huppert F. A., Piercy M. The role of trace strength in recency and frequency judgements by amnesic and control subjects. *The Quarterly journal of experimental psychology*, 1978, 30(2), 347-354.
- Irisawa M., Amanuma M., Kozawa E. et al. A case of Gerstmann-Straussler-Scheinker syndrome. *Magnetic Resonance in Medical Sciences*, 2007, 6, 53--7.

- Ishizawa K., Komori T., Shimazu T. et al. Hyperphosphorylated tau deposition parallels prion protein burden in a case of Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome P102L mutation complicated with dementia. *Acta Neuropathologica*, 2002, 104, 342–50.
- Iwasaki Y., Mori K., Ito M. et al. Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease with P102L prion protein gene mutation presenting with rapidly progressive clinical course. *Clinical Neuropathology*, 2014, 33, 344–53.
- Iwasaki Y., Yoshida M., Hashizume Y. et al. Widespread spinal cord involvement in progressive supranuclear palsy. *Neuropathology*, 2007, 27(4), 331-340.
- Jabbari E., Woodside J., Tan M. M. et al. Variation at the TRIM11 locus modifies progressive supranuclear palsy phenotype. *Annals of neurology*, 2018, 84(4), 485-496.
- Jack C. R., Barrio J. R., Kepe V. Cerebral amyloid PET imaging in Alzheimer's disease. *Acta neuropathologica*, 2013,126(5), 643-657.
- Jansen W. J., Ossenkuppele R., Knol D. L. et al. Prevalence of cerebral amyloid pathology in persons without dementia: a meta-analysis. *JAMA*, 2015, 313(19), 1924-1938.
- Jones S. V., O'Brien J. T. The prevalence and incidence of dementia with Lewy bodies: a systematic review of population and clinical studies. *Psychological medicine*, 2014, 44(4), 673.
- Johnson R. A., Wichern D. W. *Applied Multivariate Statistical Analysis*, Pearson Prentice Hall 2007.
- Josephs K. A., Whitwell J. L., Knopman D. S. et al. Abnormal TDP-43 immunoreactivity in AD modifies clinicopathologic and radiologic phenotype. *Neurology*, 2008, 70(19 Pt 2), 1850–1857.
- Kim S. E., Lee B., Park S. et al. Clinical significance of focal β -amyloid deposition measured by 18 F-flutemetamol PET. *Alzheimer's research & therapy*, 2020, 12(1), 1-10.

- Kojović M., Glavač D., Ožek B. et al. De novo P102L mutation in a patient with Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease. *European Journal of Neurology*. 2011,18(12),e152-e3.
- Kopelman M. D., Thomson A. D., Guerrini I., Marshall E. J. The Korsakoff Syndrome: Clinical Aspects, Psychology and Treatment, *Alcohol and Alcoholism*, 2009, 44 (2), 148–154.,
- Kovacs G. G., Puopolo M., Ladogana A. et al.. Genetic prion disease: the EUROCDJ experience. *Human genetics*, 2005, 118(2), 166-174.
- Kovacs G. G. Are comorbidities compatible with a molecular pathological classification of neurodegenerative diseases?. *Current opinion in neurology*, 2019, 32(2), 279-291.
- Kovacs G. G., Lukic M. J., Irwin D. J. et al. Distribution patterns of tau pathology in progressive supranuclear palsy. *Acta neuropathologica*, 2020, 140, 99-119.
- Köllensperger M., Geser F., Ndayisaba J. P. et al. Presentation, diagnosis, and management of multiple system atrophy in Europe: final analysis of the European multiple system atrophy registry. *Movement Disorders*, 2010, 25(15), 2604-2612.
- Kretschmar H.A., Kufer P., Riethmuller G. et al. Prion protein mutation at codon 102 in an Italian family with Gerstmann-Straussler-Scheinker syndrome. *Neurology*, 1992,42, 809–10.
- Kulczycki J., Collinge J., Łojkowska W. et al. Report on the first Polish case of the Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome. *Folia Neuropathologica*., 2001, 39(1), 27-31.
- Lattanzio F., Abu-Rumeileh S., Franceschini A. et al. Prion-specific and surrogate CSF biomarkers in Creutzfeldt-Jakob disease: diagnostic accuracy in relation to molecular subtypes and analysis of neuropathological correlates of p-tau and A β 42 levels. *Acta neuropathologica*, 2017, 133(4), 559-578.

- Li H. F., Liu Z. J., Dong H. L. et al. Clinical features of Chinese patients with Gerstmann–Sträussler–Scheinker identified by targeted next-generation sequencing. *Neurobiology of Aging*, 2017, 49, 216-e1.
- Ling H., De Silva R., Massey L. A et al. Characteristics of progressive supranuclear palsy presenting with corticobasal syndrome: a cortical variant. *Neuropathology and applied neurobiology*, 2014, 40(2), 149-163
- Long L., Cai X., Shu Y., Lu Z. A family with hereditary cerebellar ataxia finally confirmed as Gerstmann-Straussler-Scheinker syndrome with P102L mutation in PRNP gene. *Neurosciences (Riyadh)*, 2017, 22, 138–42.
- MacDonald S. W., Nyberg L., Bäckman L. Intra-individual variability in behavior: links to brain structure, neurotransmission and neuronal activity. *Trends in neurosciences*, 2006, 29(8), 474-480.
- Malda M., Vande Vijver F. J. R., Srinivasan K. et al. Adapting a cognitive test for a different culture: An illustration of qualitative procedures. *Psychology Science Quarterly*, 2008, 50 (4), 451-468.
- Makinodan M., Rosen K. M., Ito S. et al. A critical period for social experience–dependent oligodendrocyte maturation and myelination. *Science*, 2012, 337(6100), 1357-1360.
- Majtényi C., Brown P., Cervenáková L. et al. A three-sister sibship of Gerstmann-Straussler-Scheinker disease with a CJD phenotype. *Neurology*, 2000, 54, 2133-7.
- Marino S., Morabito R., De Salvo S. et al. Quantitative, functional MRI and neurophysiological markers in a case of Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome. *Functional neurology*, 2017, 32, 153–8.
- Matej R., Tesar A., Rusina R. Alzheimer's disease and other neurodegenerative dementias in comorbidity: a clinical and neuropathological overview. *Clinical biochemistry*, 2019, 73, 26-31.

- Mathew R., Bak T. H., Hodges J. R. Diagnostic criteria for corticobasal syndrome: a comparative study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 2012, 83(4), 405-410.
- Mauri M., Sinforiani E., Zucchella C. et al. Progression to dementia in a population with amnesic mild cognitive impairment: clinical variables associated with conversion. *Functional neurology*, 2012, 27(1), 49.
- McNally R. J. Cognitive abnormalities in post-traumatic stress disorder. *Trends in cognitive sciences*, 2006, 10(6), 271-277.
- McKeith I. G., Dickson D. W., Lowe J. et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology*, 2005, 65(12), 1863-1872.
- Mesulam M., Wicklund A., Johnson N. et al. Alzheimer and frontotemporal pathology in subsets of primary progressive aphasia. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 2008, 63(6), 709-719.
- Minikel E., Vallabh S., Lek M. et al. Quantifying penetrance in a dominant disease gene using large population control cohorts. *Physiol. Behav*, 2017, 176, 139-148.
- Misumi Y., Nishida Y., Araki S. A patient with Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome (GSS P102L) presenting high intensity lesions in the cerebral cortex on diffusion weighted MRI. *Clinical Neurology*. 2006, 46(4), 291-3.
- Monari L., Chen S. G., Brown P. et al. Fatal familial insomnia and familial Creutzfeldt-Jakob disease: different prion proteins determined by a DNA polymorphism. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1994, 91(7), 2839-2842.

- Monastero R., Mangialasche F., Camarda C. et al. A systematic review of neuropsychiatric symptoms in mild cognitive impairment. *Journal of Alzheimer's disease*, 2009, 18(1), 11-30.
- Murley A. G., Coyle-Gilchrist I., Rouse M. A. et al. Redefining the multidimensional clinical phenotypes of frontotemporal lobar degeneration syndromes. *Brain*, 2020, 143(5), 1555-1571.
- Murrough J. W., Iacoviello B., Neumeister A. et al. Cognitive dysfunction in depression: neurocircuitry and new therapeutic strategies. *Neurobiology of learning and memory*, 2011, 96(4), 553-563.
- Nunnari D., Bramanti P., Marino S. Cognitive reserve in stroke and traumatic brain injury patients. *Neurological Sciences*, 2014, 35(10), 1513-1518.
- Parchi P., Chen S. G., Brown P. et al. Different patterns of truncated prion protein fragments correlate with distinct phenotypes in P102L Gerstmann–Sträussler–Scheinker disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1998, 95(14), 8322-8327.
- Parchi P., Giese A., Capellari S. et al. Classification of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease based on molecular and phenotypic analysis of 300 subjects. *Annals of neurology*, 1999, 46(2), 224-233.
- Park M. J., Jo H. Y., Cheon S.M. et al. A case of Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease. *Journal of clinical neurology (Seoul, Korea)*, 2010, 6, 46–50.
- Peng C., Gathagan R. J., Lee V. M. Y. Distinct α -Synuclein strains and implications for heterogeneity among α -Synucleinopathies. *Neurobiology of disease*, 2018, 109, 209-218
- Perrin P., Deviterne D., Hugel F., Perrot C. Judo, better than dance, develops sensorimotor adaptabilities involved in balance control. *Gait & posture*, 2002, 15(2), 187-194.

- Piccardo P., Dlouhy S. R., Lievens P. M. et al. Phenotypic variability of Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease is associated with prion protein heterogeneity. *Journal of neuropathology and experimental neurology*, 1998, 57(10), 979-988.
- Picková T., Matěj R., Bezdicek O. et al. Genetic Alzheimer disease and sporadic dementia with Lewy bodies: a comorbidity presenting as primary progressive aphasia. *Cognitive and Behavioral Neurology*, 2017, 30(1), 23-29.
- Popova S. N., Tarvainen I., Capellari S. et al. Divergent clinical and neuropathological phenotype in a Gerstmann-Sträussler-Scheinker P102L family. *Acta neurologica scandinavica* 2012,26,315–23.
- Postma A., Van Asselen M., Keuper O. et al. Spatial and temporal order memory in Korsakoff patients. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 2006, 12(3), 327.
- Provini F., Vetrugno R., Pierangeli G. et al. Sleep and temperature rhythms in two sisters with P102L Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS) disease. *Sleep Medicine*, 2009,10,374–7.
- Prusiner S. B. Prions. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1998, 95(23), 13363-13383.
- Quinn N. P. How to diagnose multiple system atrophy. *Movement disorders*, 2005, 20(S12), S5-S10.
- Rascovsky K., Hodges J. R., Knopman D. et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain*, 2011, 134(9), 2456-2477.
- Ratnavalli E., Brayne C., Dawson K., Hodges J. R. The prevalence of frontotemporal dementia. *Neurology*, 2002, 58(11), 1615-1621.

- Respondek G., Höglinger G. U. The phenotypic spectrum of progressive supranuclear palsy. *Parkinsonism & related disorders*, 2016, 22, S34-S36.
- Respondek G., Stamelou M., Kurz C. et al. The phenotypic spectrum of progressive supranuclear palsy: a retrospective multicenter study of 100 definite cases. *Movement disorders*, 2014, 29(14), 1758-1766.
- Ringholz G. M., Apel S. H., Bradshaw M. et al. Prevalence and patterns of cognitive impairment in sporadic ALS. *Neurology*, 2005, 65(4), 586-590
- Robey T. T., Panegyres P. K. Cerebrospinal fluid biomarkers in neurodegenerative disorders. *Future Neurology*, 2019, 14 (1), p. FNL6
- Robinson J. L., Lee E. B., Xie S. X. et al. Neurodegenerative disease concomitant proteinopathies are prevalent, age-related and APOE4-associated. *Brain*, 2018, 1; 141(7), 2181-2193
- Ross G. W., Petrovitch H., Abbott R. D. et al. Association of olfactory dysfunction with risk for future Parkinson's disease. *Annals of neurology*, 2008, 63(2), 167-173.
- Rowe D. B., Lewis V., Needham M. et al. Novel prion protein gene mutation presenting with subacute PSP-like syndrome. *Neurology*, 2007, 68, 868–70.
- Riudavets M. A., Sraka M. A., Schultz M. et al. Gerstmann-Straussler-Scheinker syndrome with variable phenotype in a new kindred with PRNP-P102L mutation. *Brain Pathology*, 2014, 24, 142–7.
- Rusina R., Fiala J., Holada K. et al. Gerstmann-Straussler-Scheinker syndrome with the P102L pathogenic mutation presenting as familial Creutzfeldt-Jakob disease: a case report and review of the literature. *Neurocase*, 2013, 19, 41–53.
- Rusina R., Matěj R., Bartoš A. et al. *Neurodegenerativní onemocnění*. Praha, Mladá fronta, 2014. Aeskulap. ISBN 9788020433008.

- Rusina R., Cséfalvay Z. Behaviorální a řečové poruchy u primární progresivní afázie. *Neurologie pro praxi*, 2018, 19(6), 411-416.
- Růžička E., Šonka K., Maručič P. et al. *Neurologie*. Praha, Triton, 2019. ISBN 9788075536815.
- Saijo E., Ghetti B., Zanusso G. et al. Ultrasensitive and selective detection of 3-repeat tau seeding activity in Pick disease brain and cerebrospinal fluid. *Acta neuropathologica*, 2017, 133(5), 751-765.
- Sachdev P. S., Blacker D., Blazer D. et al. Classifying neurocognitive disorders: The DSM-5 approach. *Nature Reviews Neurology*, 2014, 10, 634-642.
- Sachdev P. S., Lipnicki D. M., Kochan N. A. et al. The prevalence of mild cognitive impairment in diverse geographical and ethnocultural regions: the COSMIC collaboration. *PloS one*, 2015, 10(11), e0142388
- Salthouse T. Consequences of age-related cognitive declines. *Annual review of psychology*, 2012, 63, 201-226.
- Sambati L., Calandra-Buonaura G., Giannini G. et al. Cognitive profile and its evolution in a cohort of Multiple System Atrophy patients. *Frontiers in Neurology*, 2020, 11.
- Sarazin M., Chauviré V., Gerardin E. et al. The amnesic syndrome of hippocampal type in Alzheimer's disease: an MRI study. *Journal of Alzheimer's disease*, 2010, 22(1), 285-294.
- Sasaki K., Dohura K., Furuta A. et al. Neuropathological features of a case with schizophrenia and prion protein gene P102L mutation before onset of Gerstmann-Straussler-Scheinker disease. *Acta Neuropathologica*, 2003, 106,92–6.
- Scialo C., De Cecco E., Manganotti P., Legname G. Prion and Prion-Like Protein Strains: Deciphering the Molecular Basis of Heterogeneity in Neurodegeneration. *Viruses* 11(3), 261.

- Smid J, Studart A. N., Landemberger M. C. et al. High phenotypic variability in Gerstmann-Straussler-Scheinker disease. *Arquivos de neuro-psiquiatria*, 2017, 75, 331–8.
- Sosa-Ortiz A. L., Acosta-Castillo I., Prince M. J. Epidemiology of dementias and Alzheimer's disease. *Archives of medical research*, 2012, 43(8), 600-608.
- Soto C., Pritzkow S. Protein misfolding, aggregation, and conformational strains in neurodegenerative diseases. *Nature neuroscience*, 2018, 21(10), 1332-1340.
- Spencer M. D., Knight R. S., Will R. G. First hundred cases of variant Creutzfeldt-Jakob disease: retrospective case note review of early psychiatric and neurological features. *Bmj*, 2002, 324(7352), 1479-1482.
- Spina S., La Joie R., Petersen C. et al. Comorbid neuropathological diagnoses in early versus late-onset Alzheimer's disease. *Brain*, 2021, awab099
- Steele J. C., Richardson J. C., Olszewski J. Progressive supranuclear palsy: a heterogeneous degeneration involving the brain stem, basal ganglia and cerebellum with vertical gaze and pseudobulbar palsy, nuchal dystonia and dementia. *Archives of neurology*, 1964, 10(4), 333-359
- Stejskalova Z., Rohan Z., Rusina R. et al. Pyramidal system involvement in progressive supranuclear palsy - a clinicopathological correlation. *BMC neurology*, 2019,19(1), 1-8.
- Stern Y. Cognitive reserve. *Neuropsychologia*, 2009, 47(10), 2015-2028.
- Stern Y. Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *The Lancet Neurology*, 2012, 11(11), 1006-1012.
- Sugai F., Nakamori M., Nakatsuji Y. et al. A case of Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome (P102L) accompanied by optic atrophy. *Clinical Neurology*, 2000, 40(9), 926-8.

- Sugiyama A., Sato N., Kimura Y. et al. Thalamic involvement determined using VSRAD advance on MRI and easy Z-score analysis of 99mTc-ECD-SPECT in Gerstmann-Straussler-Scheinker syndrome with P102L mutation. *Journal of the neurological sciences*, 2017, 373, 27–30.
- Takazawa T., Ikeda K., Ito H. et al. A distinct phenotype of leg hyperreflexia in a Japanese family with Gerstmann-Sträussler-Scheinker Syndrome (P102L). *Internal Medicine*, 2010,49,339–42.
- Tanaka Y., Minematsu K., Moriyasu H. et al. A Japanese family with a variant of Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 1997,62, 454–7.
- Tang-Wai D. F., Graff-Radford N. R., Boeve B. F. et al. Clinical, genetic, and neuropathologic characteristics of posterior cortical atrophy. *Neurology*, 2004, 63(7), 1168-1174.
- Tapiola T., Alafuzoff I., Herukka S. K. et al. Cerebrospinal fluid β -amyloid 42 and tau proteins as biomarkers of Alzheimer-type pathologic changes in the brain. *Archives of neurology*, 2009, 66(3), 382-389.
- Tesar A., Matej R., Kukul J. et al. Clinical Variability in P102L Gerstmann–Sträussler–Scheinker Syndrome. *Annals of neurology*, 2019, 86(5), 643-652.
- Tison F., Yekhlef F., Chrysostome V., Sourgen C. Prevalence of multiple system atrophy. *The Lancet*, 2000, 355(9202), 495-496.
- Tucker A. M., Stern Y. Cognitive reserve in aging. *Current Alzheimer Research*, 2011, 8(4), 354-360.
- Umeh C. C., Kalakoti P., Greenberg M. K. et al. Clinicopathological Correlates in a PRNP P102L Mutation Carrier with Rapidly Progressing Parkinsonism-Dystonia. *Movement disorders clinical practice*, 2016,3 , 355–8.

- Vallabh S. M., Minikel E. V., Williams V. J. et al. Cerebrospinal fluid and plasma biomarkers in individuals at risk for genetic prion disease. *BMC medicine*, 2020, 18(1), 1-12.
- Van Damme P., Robberecht W. Recent advances in motor neuron disease. *Current opinion in neurology*, 2009, 22(5), 486-492.
- Vandenberghe R., Van Laere K., Ivanoiu A. et al. 18F-flutemetamol amyloid imaging in Alzheimer disease and mild cognitive impairment: a phase 2 trial. *Annals of neurology*, 2010, 68(3), 319-329.
- Wadsworth J. D., Joiner S., Linehan J. M. et al. Phenotypic heterogeneity in inherited prion disease (P102L) is associated with differential propagation of protease-resistant wild-type and mutant prion protein. *Brain*, 2006, 129(Pt 6), 1557-69.
- Wakisaka Y., Furuta A., Tanizaki Y. et al. Age-associated prevalence and risk factors of Lewy body pathology in a general population: the Hisayama study. *Acta neuropathologica*, 2003, 106(4), 374-382.
- Wang J., Xiao K., Zhou W. et al. A Chinese patient of P102L Gerstmann-Straussler-Scheinker disease contains three other disease-associated mutations in SYNE1. *Prion*, 2018, 12, 150-5.
- Webb T. E. F., Poulter M., Beck J. et al. Phenotypic heterogeneity and genetic modification of P102L inherited prion disease in an international series. *Brain*, 2008, 131(10), 2632-46.
- Weintraub D., Simuni T., Caspell-Garcia C. et al. Cognitive performance and neuropsychiatric symptoms in early, untreated Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 2015, 30(7), 919-927
- Weissenborn K., Giewekemeyer K., Heidenreich S. et al., Attention, memory, and cognitive function in hepatic encephalopathy. *Metabolic brain disease*, 2005, 20(4), 359-367.

- Wenning G. K., Geser F., Krismer F. et al. The natural history of multiple system atrophy: a prospective European cohort study. *The Lancet neurology*, 2013, 12(3), 264-274.
- Williams D. R., Holton J. L., Strand C. et al. Pathological tau burden and distribution distinguishes progressive supranuclear palsy-parkinsonism from Richardson's syndrome. *Brain*, 2007, 130(6), 1566-1576
- Whitwell J. L., Höglinger G. U., Antonini A. et al. Radiological biomarkers for diagnosis in PSP: Where are we and where do we need to be?. *Movement Disorders*, 2017, 32(7), 955-971.
- Yamada M., Tomimitsu H., Yokota T. et al. Involvement of the spinal posterior horn in Gerstmann-Straussler-Scheinker disease (PrP P102L). *Neurology*, 1999, 52,260–5
- Young K., Clark H. B., Piccardo P. et al. Gerstmann-Straussler-Scheinker disease with the PRNP P102L mutation and valine at codon 129. *Molecular brain research*, 1997, 44, 147–50.
- Young K., Jones C. K., Piccardo P. et al. Gerstmann-straussler-scheinker disease with mutation at codon 102 and methionine at codon 129 of PRNP in previously unreported patients. *Neurology*, 1995, 45 ,1127–34.
- Yoshimura M., Yuan J. H., Higashi K. et al. Correlation between clinical and radiologic features of patients with Gerstmann-Straussler-Scheinker syndrome (Pro102Leu). *Journal of the neurological sciences* , 2018,391,15–21.
- Zeidler M. R. C. P., Johnstone E. C., Bamber R. K. et al., New variant Creutzfeldt-Jakob disease: psychiatric features. *The Lancet*, 1997, 350(9082), 908-910.

10. Seznam publikací doktoranda v tomto uspořádání:

Publikace, které jsou podkladem disertace:

- 1) Stejskalova Z., Rohan Z., Rusina R. et al. Pyramidal system involvement in progressive supranuclear palsy - a clinicopathological correlation. *BMC neurology*, 2019, 19(1), 1-8.
- 2) Tesar A., Matej R., Kukul J. et al Clinical Variability in P102L Gerstmann–Sträussler–Scheinker Syndrome. *Annals of neurology*, 2019, 86(5), 643-652.

Publikace bez vztahu k tématu disertace

- 1) Matej R., Tesar A., Rusina R. Alzheimer's disease and other neurodegenerative dementias in comorbidity: a clinical and neuropathological overview. *Clinical biochemistry*, 2019, 73, 26-31.
- 2) Tesar A., Kopecky Jr V., Kocisova E. et al. Dynamics of lipid layers with/without bounded antimicrobial peptide halictine-1. *Vibrational Spectroscopy*, 2017, 93, 42-51.
- 3) Dall'Antonia I., Dusek P., Tesar A. et al. Olfactory dysfunction in a cohort of Czech patients with idiopathic REM sleep behaviour disorder. *Ceska a slovenska neurologie a neurochirurgie*, 2019, 82(4), 415-419.