

Univerzita Karlova
1. lékařská fakulta
Autoreferát disertační práce



UNIVERZITA KARLOVA
1. lékařská fakulta

Výskyt neurodegenerativních onemocnění u pacientů s achalázií jícnu

MUDr. Martin Jerie

2023

Doktorské studijní programy v biomedicině
Univerzita Karlova a Akademie věd České republiky

Studijní program: Neurovědy

Předseda oborové rady: Prof. MUDr. Jan Laczó, Ph.D.

Školící pracoviště: Neurologické oddělení Nemocnice Na Homolce v Praze, 1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova

Školitel: Doc. MUDr. Zdeněk Vojtěch, Ph.D., MBA

Disertační práce bude nejméně pět pracovních dnů před konáním obhajoby zveřejněna k nahlížení veřejnosti v tištěné podobě na Oddělení pro vědeckou činnost a zahraniční styky Děkanátu 1. lékařské fakulty.

Obsah

ABSTRAKT.....	4
ABSTRACT	5
1. ÚVOD.....	6
2. HYPOTÉZY A CÍLE PRÁCE.....	7
2.1. HYPOTÉZY:.....	7
2.2. CÍL PRÁCE:	8
3. PACIENTI A METODIKA	8
3.1. KONCEPT STUDIE	8
3.2. PACIENTI.....	9
3.3. METODIKA.....	9
3.4. DOTAZNÍKY	10
3.5. STATISTICKÁ ANALÝZA.....	11
4. VÝSLEDKY	12
4.1. CHARAKTERISTIKA PACIENTŮ.....	12
4.1.1. SKUPINA A	12
4.1.2. SKUPINA N.....	14
4.2.1. PREVALENCE NDD U PACIENTŮ S ACHALÁZIÍ.....	14
4.2.2. PREVALENCE ACHALÁZIE U PACIENTŮ S NDD	17
5. ALLGROVE SYNDROM.....	18
5.1. PACIENTI A METODIKA	18
5.2. VÝSLEDKY	19
6. SOUHRNNÁ DISKUSE, ZHODNOCENÍ CÍLŮ A HYPOTÉZ.....	19
7. ZÁVĚR	23
8. SOUHRN.....	24
9. SUMMARY	25
10. LITERATURA:.....	26
Přehled publikací <i>in extenso</i> , které jsou podkladem disertační práce	29
Přehled publikací <i>in extenso</i> , které nejsou podkladem disertační práce	29

ABSTRAKT

Úvod: Achalázie je primární motilitní onemocnění jícnu způsobené degenerací neuronů v myenterickém plexu. Přestože přesná patogeneze není známá, předpokládají se autoimunitní a neurodegenerativní procesy, které vedou k neuronální ztrátě. Proto jsme předložili hypotézu, že prevalence neurodegenerativních a/nebo autoimunitních demyelinizačních onemocnění centrální nervové soustavy (NDD) by mohla být u pacientů s achalázií vyšší a naopak. Důvodem může být sdílení společných patofyziologických mechanismů.

Metody: Naše studie byla prospektivní, průřezová s využitím dotazníků v iniciální fázi. Nábor pacientů s achalázií se uskutečnil v gastroenterologickém centru a pacientů s NDD ve dvou neurologických pracovištích vyššího stupně v České republice. Pacienti s achalázií byli vyšetřeni neurologem a neurologičtí pacienti gastroenterologem včetně následného testování zaměřeného na potvrzení NDD nebo achalázie. V obou skupinách byla stanovena prevalence achalázie a NDD, kterou jsme porovnávali s prevalencí v obecné populaci.

Výsledky: Celkem bylo do studie zařazeno 150 pacientů s achalázií a 112 pacientů s NDD. Naše data ukazují zvýšenou prevalenci NDD u pacientů s achalázií (6 % (9/150) při srovnání s odhadovanou prevalencí NDD v obecné populaci (2 %), $p=0,003$). Ve skupině NDD 32 z 112 pacientů (28,6 %) udávalo dysfagii, ale signifikantně zvýšenou prevalenci achalázie u pacientů s NDD jsme nepozorovali (1,8 % (2/112) vs. 0,8 % v obecné populaci, $p=0,226$).

Závěr: Prevalence NDD byla signifikantně zvýšená u pacientů s achalázií (6,0 %) při srovnání s obecnou populací (2,0 %). Výsledek studie naznačuje asociaci těchto dvou skupin onemocnění. Nicméně naše předběžné výsledky je žádoucí ověřit ve větších populačních studiích.

Klíčová slova: achalázie, autoimunitní zánět, demyelinizační proces centrální nervové soustavy, dysfagie, neurodegenerace

ABSTRACT

Introduction: Achalasia is a primary motility disorder of the esophagus due to degeneration neurons in myenteric plexus. Although the exact pathogenesis is unknown, autoimmune and neurodegenerative processes seem to be involved. We thus hypothesized that the prevalence of neurodegenerative and/or neuroinflammatory disorders (NDD) with autoimmune component could be higher among patients with achalasia and vice versa as the background pathogenetic mechanisms might be similar.

Methods: This was a prospective, observational, comparative questionnaire-based study. Patients with achalasia from a gastroenterology center and patients with NDD from neurology centers in the Czech Republic were enrolled. Patients from achalasia group were then examined by neurologist and neurological patients by gastroenterologist, including further testing to confirm or rule out either NDD and achalasia, respectively. We assessed the prevalence of both achalasia and NDD and compared them with prevalences in general population.

Results: A total of 150 patients with achalasia and 112 patients with NDD were enrolled. We observed an increased prevalence of NDD among patients with achalasia (6.0 % (9/150) as compared to the estimated 2.0 % prevalence of NDD in general population, $p=0.003$). In the NDD group, 32 out of 112 patients (28.6 %) reported dysphagia but we did not observe significantly increased prevalence of achalasia in NDD patients (1.8 % (2/112) vs. 0.8 % in general population, $p=0.226$).

Conclusion: The prevalence of NDD was significantly higher among patients with achalasia (6.0 %) compared to general population (2.0 %), suggesting association of these diseases. Nevertheless, large-volume studies are necessary to confirm this finding.

Keywords: achalasia, autoimmune inflammation, demyelinating process of the central nervous system, dysphagia, neurodegeneration

1. ÚVOD

Achalázie je vzácné funkční onemocnění jícnu charakterizované absencí nebo snížením peristaltiky a poruchou relaxace dolního jícnového svěrače (LES) způsobené degenerací gangliových buněk myenterického plexu s následnou ztrátou převážně inhibičních neuronů (noncholinergních, noradrenergických) (Boeckxstaens et al., 2014; Cassella et al., 1965).

Přesná etiopatogeneze není známá. Současné teorie předpokládají multifaktoriální mechanismy. U geneticky predisponovaných pacientů může autoimunitní odpověď spouštěná virovou infekcí vést k zánětu a nakonec k neurodegeneraci inhibičních neuronů myenterického plexu (Gockel et al., 2010, 2014). Genetická komponenta může být zodpovědná za rozvoj samotné achalázie nebo vést k rozvoji genetických onemocnění s postižením dalších orgánových soustav (Allgrove syndrom (AS), Downův syndrom) (Park and Vaezi, 2005). Mimo to bylo popsáno několik případů familiárního výskytu achalázie (Dughera et al., 2008). V nedávné době byla rozpoznána asociace genetické varianty v oblasti HLA-DQ na 6. chromozómu s achalázií (Gockel et al., 2014).

Po nálezů Lewyho tělísek v buňkách myenterického plexu, degeneraci neuronů v dorsálních motorických vláknech a nervu vagu byla navržena neurodegenerativní teorie (Cassella et al., 1964; Qualman et al., 1984).

Několik neurodegenerativních onemocnění a demyelinizačních onemocnění centrální nervové soustavy (NDD) mohou sdílet podobné patofyziologické cesty známé u achalázie (Zindler and Zipp, 2010). Je obecně známo, že zánětlivý proces a porucha v energetické dodávce (mitochondriální dysfunkce) hrají zásadní roli u chronických neurodegenerativních onemocnění (Parkinsonova nemoc (PN), spinocerebelární ataxie (SCA), onemocnění motorneuronu a mnoho dalších) (Bhat et al., 2015). Neurodegenerace může být spouštěna, modifikována a exacerbována imunitními mechanismy. Některé z nich mohou přímo indukovat oxidativní stres. Tyto procesy společně s poruchou specifických metabolických cest

mohou vést k selhávání v eliminaci některých proteinů a jejich agregovaných depozit, nerozpustných klubek (Carare et al., 2013). Degenerace myenterického plexu s akumulací nerozpustných proteinů byla nalezena u některých neurodegenerativních onemocnění centrálního nervového systému (PN) (Ohlsson and Englund, 2019; Shannon et al., 2012). Imunitní zánět, charakterizovaný autoreaktivními lymfocyty v centrálním nervovém systému (CNS) a mikroglální aktivací, a neurodegenerace jsou zcela zásadní faktory v patogenezi roztroušené sklerózy (MS) (Kawachi and Lassmann, 2017).

Spekulace o asociaci achalázie s jiným autoimunitním, demyelinizačním nebo neurodegenerativním onemocněním není zcela nová. Jedna z recentních studií poukazuje na zvýšený výskyt autoimunitních onemocnění u pacientů s achalázií (Romero-Hernández et al., 2018). Nicméně asociace achalázie a NDD nebyla systematicky studována. Přesto je několik málo publikací, které poukazují na současný výskyt achalázie s NDD nebo nacházejí buněčné abnormality v zažívacím traktu u pacientů s onemocněním ze skupiny NDD (Desai and Leland, 2018; Jain et al., 2016; Johnston et al., 2001; Kaphan et al., 2008; Müller et al., 2009).

2. HYPOTÉZY A CÍLE PRÁCE

2.1. HYPOTÉZY:

- 1) Zvýšená prevalence achalázie jícnu u neurodegenerativních a zánětlivých autoimunitních onemocnění centrálního nervového systému.
- 2) Zvýšená prevalence neurodegenerativních a zánětlivých autoimunitních onemocnění centrálního nervového systému u achalázie jícnu.
- 3) Achalázie jícnu, neurodegenerativní a zánětlivá autoimunitní onemocnění centrálního nervového systému mohou mít společné patofyziologické příčiny.

K hypotéze o zvýšené prevalenci achalázie u pacientů s NDD a naopak jsme byli inspirováni sledováním několika pacientů současně léčených pro achalázií a neurodegenerativní onemocnění. Dalším důvodem byla pacientka s geneticky vázaným AS, u kterého se vyskytuje achalázie jícnu společně s neurologickým postižením (Jerie et al., 2016).

2.2. CÍL PRÁCE:

- 1) Potvrzení zvýšené prevalence současně přítomných onemocnění achalázie jícnu a neurodegenerativního nebo zánětlivého autoimunitního onemocnění centrálního nervového systému.
- 2) Depistáž Allgrove syndromu.

Achalázie jícnu je onemocnění charakterizované poruchou motility jícnu. Příčinou je degenerace a ztráta inhibičních neuronů myenterického plexu. Ačkoli přesná patogeneze není známá, jsou popsány autoimunitní a neurodegenerativní procesy podílející se na vzniku onemocnění. U NDD nacházíme podobnost v patofyziologických mechanismech jako u achalázie jícnu. Na základě popsaných skutečností se domníváme, že může existovat zvýšená prevalence NDD u pacientů s achalázií a naopak. Cílem naší prospektivní studie bylo vyhodnotit tyto prevalence. Přezkoumáním vědeckých zdrojů jsme nenašli studie zabývající se vztahem mezi achalázií a NDD.

3. PACIENTI A METODIKA

3.1. KONCEPT STUDIE

Naše studie byla prospektivní, průřezová s využitím dotazníků v iniciální fázi.

3.2. PACIENTI

V období let 2014 až 2019 byl proveden nábor pacientů. Podmínkou k zařazení do první skupiny (A) byla ověřená diagnóza achalázie jícnu. Do druhé skupiny byli zařazeni pacienti s neurodegenerativním onemocněním nebo s autoimunitním onemocněním centrální nervové soustavy (N). Pacienti s achalázií jícnu byli vyšetřeni na pracovišti vyššího stupně (Klinika hepatogastroenterologie, IKEM, Praha, Česká republika). Pacienti s NDD byli rekrutováni ze dvou neurologických pracovišť vyššího stupně (Neurologické oddělení Nemocnice Na Homolce, Praha, Česká republika a Neurologické kliniky 2. Lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole, Praha, Česká republika).

3.3. METODIKA

Pacienti byli zařazeni do dvou skupin – skupina achalázie jícnu (A) a neurologická skupina (N). Achalázie byla diagnostikována klinickým zhodnocením, endoskopickým vyšetřením horní části zažívacího traktu a jícnovou manometrií (high-resolution manometry, HRM). Potvrzená diagnóza achalázie jícnu dle Chicagské klasifikace v3.0 byla jediným vstupním kritériem pro zařazení do skupiny A. Vyloučení ze skupiny A byli pacienti s obstrukcí výtokové části ezofago-gastrické junkce nebo s neurčitým nálezem na HRM.

Pro každého jedince ze skupiny N (s diagnózou: MS, jiný typ demyelinizačního onemocnění centrální nervové soustavy, PN, polyneuropatie (PNP), SCA, onemocnění motoneuronu, progresivní supranukleární paralýza, multisystémová atrofie, AS, epilepsie) musela být naplněna specifická diagnostická kritéria určující konkrétní diagnózu. Vylučujícími předpokladem pro skupinu N byla neurologická onemocnění zapříčiněná neoplázií, cévní mozkovou příhodou, infekcí, úrazem nervové soustavy a vážný zdravotní stav s očekávanou délkou přežití kratší než šest měsíců.

Současně byly zjišťovány a vyhodnocovány demografické informace.

3.4. DOTAZNÍKY

Všichni pacienti byli požádáni o vyplnění cílených dotazníků vytvořených pro každou skupinu zvlášť. Ve skupině A jsme se dotazovali na neurologické příznaky a ve skupině N byly otázky směřovány na příznaky dysfagie a jiné symptomy achalázie. Po zařazení jedince do jedné skupiny byl automaticky jedinec vyloučen z výběru do skupiny druhé.

Dotazník ve skupině Achalázie (skupina A) se zaměřoval na přítomnost neurodegenerativního onemocnění v rodině, osobní anamnézu, farmakologickou anamnézu, symptomy neurologických onemocnění (porucha vědomí, křeče, bolest při pohybu okem, bolest za okem, porucha zraku (výpadky zorného pole, rozostřené vidění, dvojité vidění, oslepnutí), poruchy citlivosti (necitlivost, mravenčení, pálení, brnění, bolest), porucha rovnováhy, motolice, zhoršení rovnováhy při zavření očí, porucha hybnosti končetin a/nebo v obličeji, třes, poruchy krevního tlaku (především hypotenze), poruchy rovnováhy s pády nejasného původu, porucha řeči nebo porozumění, porucha čichu, porucha polykání tekutin a/nebo tuhé stravy). Když pacient uvedl nějaký z výše vyjmenovaných příznaků, byl neurologicky podrobně vyšetřen. V indikovaných případech byla provedena neurologem doporučená paraklinická vyšetření. Mezi tyto specifické testy bylo zařazeno elektromyografické vyšetření, somatosenzorické evokované potenciály, motorické evokované potenciály, elektroencefalografie, Schirmerův test, krevní testy, lumbální punkce s vyšetřením mozkomíšního moku a v neposlední řadě magnetická rezonance, především mozku a krční páteře.

Dotazníky pro pacienty s NDD (skupina N) byly zaměřeny na přítomnost symptomů achalázie, jako je dysfagie, vážnutí sousta v jícnu, regurgitaci stravy, pomalou rychlost při jídle v důsledku vážnutí sousta, křeče nebo bolest na hrudi. Dále se zjišťovalo onemocnění jícnu v osobní anamnéze, podstoupení endoskopického nebo rentgenového vyšetření jícnu,

včetně manometrie. U pacientů s podezřením na achalázii jícnu bylo doporučeno další došetření (endoskopické vyšetření horní části zažívacího traktu, fluoroskopie, HRM).

3.5. STATISTICKÁ ANALÝZA

Ve studii jsme testovali zvýšenou prevalenci NDD u pacientů s achalázií jícnu a achalázie u pacientů s NDD při srovnání s prevalencí v obecné populaci pomocí binomického testu. Konkrétně jsme za předpokladu nulové hypotézy (žádná asociace mezi NDD a achalázií) uvažovali binomické rozdělení počtů pozitivních případů dané prevalencí onemocnění v obecné populaci. To nám umožnilo přímo vypočítat p-hodnotu jako pravděpodobnost pozorování právě takového počtu případů, jako bylo pozorováno v naší studii nebo většího. Pokud onemocnění A (například NDD) má prevalenci v obecné populaci q a bylo pozorováno n případů onemocnění A mezi N pacienty s onemocněním B (například s achalázií), pak odpovídající p-hodnota je

$$p = 1 - \sum_{k=0}^{n-1} \binom{N}{k} q^k (1-q)^{(N-k)}.$$

Pro achalázii jícnu je prevalence 0,8 % (Birgisson and Richter, 2007; Sadowski et al., 2010).

Protože celková prevalence NDD v obecné populaci nebyla nikdy hodnocena a stanovena, bylo nutné ji pro potřeby výpočtu odhadnout. Při odhadu jsme vždy postupovali konzervativně tak, abychom celkovou prevalenci NDD nepodhodnotili a tím nezvýšili pravděpodobnost falešně pozitivního výsledku zvýšené prevalence mezi pacienty s achalázií. Napřed jsme stanovili celkovou prevalenci nejčastějších NDD ze známých prevalencí jejich prostým součtem. (Odečtení korekce na možnost souběžného výskytu více onemocnění nebyla provedena kvůli našemu konzervativnímu přístupu.) Výsledkem byla hodnota 1,11 %. Následně byla konzervativně (aby nedošlo k podhodnocení) odhadnuta celková prevalence

NDD na hodnotu 2 %, který byla použita ve výpočtu. Statistická analýza byla provedena v programu R verze 4.1.3 s fastR2 v1.2.2.

4. VÝSLEDKY

4.1. CHARAKTERISTIKA PACIENTŮ

Ze všech dotazovaných pacientů 50 % respondentů souhlasilo s účastí ve studii. Celkem bylo zařazeno 262 pacientů, 150 pacientů ve skupině A a 112 pacientů ve skupině N. Souhrnná charakteristika pacientů je uvedena v Tabulkách č. 1 a č. 2.

4.1.1. SKUPINA A

Ve skupině bylo zastoupeno 78 mužů a 72 žen s průměrným věkem 50 let, mediánem věku 49 let. Nejmladšímu pacientovi bylo 18 let a nejstaršímu 83 let (Tabulka 1). Při vyšetření magnetickou rezonancí byly využity běžné protokoly vyšetření mozku. Na T1 vážených zobrazení jsme se zaměřili na hodnocení mozkové atrofie. T2 vážené obrazy a především FLAIR byly využity při pátrání po demyelinizačních procesech.

Tabulka 1. Pacienti s achalázií (skupina A) – demografická a klinická data.

Pacienti s achalázií	Skupina A
Počet pacientů	150
Pohlaví (M;Ž)	78;72
Věkový medián (interval)	49 (18-83)
Achalázie typ I/II/III/neurčený*	20 (13,3 %)/105 (70 %)/12 (8 %)/13 (8,7 %)
Průměrný IRP (SD); mmHg	27,5 (13,9)
Medián Eckardtovo skóre (IQR) ^a	7 (5-8)
Pozitivní dotazník ^b	126 (84,0 %)
Přítomnost neurologických symptomů ^c	113 (75,0 %)
Neurologické vyšetření a specifické paraklinické testy ^d	68 (45,0 %)
MRI	40 (26,7 %)

^a Eckardtovo skóre = uznávaná škála pro hodnocení tíže symptomů achalázie, minimum (žádné symptomy) 0, maximum 12

^b Rodinná a/nebo osobní anamnéza svědčící pro NDD

^c Pacienty popisované neurologické příznaky.

^d Pacienti s vážným podezřením na NDD podstoupili detailní neurologické vyšetření doplněné o příslušné paraklinické testy.

* Typ achalázie nebylo možné spolehlivě určit (HRM byla provedena až po léčbě)

IRP = integrated relaxation pressure; SD = standard deviation; IQR = interquartile range;

MRI = magnetic resonance imaging

4.1.2. SKUPINA N

Ve skupině bylo zastoupeno 38 mužů a 74 žen s průměrným věkem 49 let, mediánem věku 50 let. Nejmladšímu pacientovi bylo 18 let a nejstaršímu 81 let (Tabulka 2).

Tabulka 2. Pacienti s neurodegenerativním onemocněním/demyelinizačním onemocněním CNS (skupina N) – demografická a klinická data.

Pacienti s neurodegenerativním onemocněním/ demyelinizačním onemocněním CNS	Skupina N
Počet pacientů	112
Pohlaví (M;Ž)	38;74
Věkový medián (interval)	50 (18-81)
Dysfagie	32 (28,6 %)
HRM (pacienti s dysfagií)	16 (72,7 %)

HRM=high resolution manometry

4.2.1. PREVALENCE NDD U PACIENTŮ S ACHALÁZIÍ

Diagnóza NDD byl potvrzena u 9 ze 150 pacientů (6,0 %, 95 % interval spolehlivosti (CI): 3,1-11,2 %). Přestože 9 pacientů udávalo v dotazníku v osobní anamnéze NDD, bylo po následujícím přešetření a doplnění paraklinických testů verifikováno onemocnění pouze u 6 z nich. U jiných 3 pacientů s achalázií, bez údaje o NDD v jejich osobní anamnéze, bylo po našem cíleném neurologickém vyšetření nalezeno onemocnění ze skupiny NDD. Výsledně byly potvrzeny 3 případy epilepsie, 2 případy MS, 2 případy PNP, 1 případ Leberovy optické neuropatie (LHON) a 1 případ PN.

Z výše uvedeného zjišťujeme prevalenci NDD ve skupině A výrazně vyšší při srovnání s odhadovanou prevalencí NDD v obecné populaci (2 %), $p=0,003$.

U 11 % pacientů se souběhem achalázie a NDD byl subtyp achalázie I, u 56 % subtyp II, 0 % subtyp III dle CC v3.0. U třech pacientů (33 %) nebylo možné určit typ achalázie z důvodu předcházejícího zákroku (před HRM) (Tabulka 3).

Navíc 113 (75 %) pacientů mělo neurologické symptomy. Dvacet jedna (14 %) pacientů mělo v rodinné anamnéze potvrzenou neurodegenerativní chorobu nebo demyelinizační onemocnění CNS (13 případů AD, 6x MS, 1x LHON, 1x onemocnění motoneuronu, 1x PN).

U 126 (84 %) pacientů s achalázií byl dotazník vyhodnocen se závěrem suspektním z NDD (záchyt NDD v rodinné a/nebo osobní anamnéze, příznaky susp. z NDD).

Tabulka 3. Pacienti se souběhem onemocnění achalázie a neurodegenerativního onemocnění/demyelinizačního onemocnění CNS (skupina A).

Pacient	Rok narození	Konfirmace achalázie (věk)	Subtyp achalázie (Chicagská klasifikace v3.0)	Léčba achalázie	Neurologické onemocnění	Léčba neurologického onemocnění
1	1969	47	I	1x pneumatická dilatace, 1x POEM	roztroušená skleróza (relaps-remitentní MS)	interferon beta-1a
2	1973	33	NA	2x pneumatická dilatace, 2x aplikace botulotoxinu	roztroušená skleróza (relaps-remitentní MS)	interferon beta-1a
3	1971	42	II	1x POEM	epilepsie	kys. valproová, karbamazepin
4	1957	54	II	1x POEM	polyneuropatie	žádná specifická medikace
5	1972	38	NA	1x pneumatická dilatace, 1x POEM	epilepsie	lamotrigin
6	1977	35	II	1x POEM	Leberova optická neuropatie	žádná specifická medikace
7	1986	18	II	1x pneumatická dilatace, 1x POEM	polyneuropatie	žádná specifická medikace
8	1932	81	II	1x pneumatická dilatace	Parkinsonova nemoc	levodopa/karbidopa
9	1958	NA	NA	1x POEM	epilepsie	fenytoin, kys. valproová

U tří pacientů (č. 2, 5 a 9) jsme nebyli schopni určit subtyp achalázie z důvodu předchozí intervenční léčby.

POEM = per-oral endoscopic myotomy; NA = not known or not applicable

4.2.2. PREVALENCE ACHALÁZIE U PACIENTŮ S NDD

Při srovnání s prevalencí achalázie v obecné populaci (0,8 %) jsme v naší kohortě nepozorovali signifikantní zvýšení prevalence achalázie u pacientů s NDD (1,8 %), $p=0,226$.

Neurologická skupina se 112 pacienty byla značně heterogenní pro různorodost neurologických diagnóz ze skupiny N (Tabulka 7). Nejvíce byla zastoupena diagnóza MS (76 %). Pacienti s PNP byli podrobně vyšetřeni pomocí rozšířeného polyneuropatického screeningu, při kterém se vyloučily i málo časté příčiny postižení periferních nervů (především metabolické a zánětlivé). V podskupině epileptiků byla příčina záchvatových projevů temporální lobární epilepsie s/bez hipokampální sklerózy.

Ve skupině N udávalo v osobní anamnéze 32 ze 112 pacientů (28,6 %) alespoň jeden z následujících příznaků: poruchu polykání, váznutí sousta v jícnu, regurgitaci stravy, pomalou rychlost při jídle v důsledku váznutí sousta, křeče nebo bolest na hrudi. Nakonec pouze 2 pacientům byla diagnostikována achalázie jícnu (jeden pacient s AS, jeden s PNP). U pacientky s Allgrove syndromem nebylo možné určit typ achalázie z důvodu předcházejícího zákroku (před HRM). U pacienta s PNP byl diagnostikován typ II dle CC v3.0 (Tabulka 4).

Tabulka 4. Pacienti s NDD a achalázií (skupina N)

Pacient	Rok narození	Verifikace achalázie (věk)	Subtyp achalázie (Chicagská klasifikace v3.0)	Léčba achalázie	Neurologické onemocnění	Léčba neurologického onemocnění
10	1982	26	II	1x POEM	Polyneuropatie	žádná specifická medikace
11	1977	4	NA	2x otevřená Hellerova myotomie	Allgrove syndrom	žádná specifická medikace

5. ALLGROVE SYNDROM

5.1. PACIENTI A METODIKA

Druhá část studie se zaměřila na vyhledání pacientů s AS. Do kohorty byli zařazeni všichni pacienti (262) z hlavní části studie zaměřené na souběžný výskyt achalázie jícnu a neurodegenerativního onemocnění. Použili jsme data získaná z dotazníkové fáze. Určujícím inkluzním kritériem druhé části studie byla potvrzená diagnóza nebo podezření ze získaných odpovědí na přítomnost alespoň tří hlavních příznaků AS (achalázie, alakrímie, adrenální insuficience, autonomní dysfunkce, motorická neuropatie, senzorická porucha, mentální retardace). U pacientů ve skupině A (s achalázií) jsme se dotazovali na potíže se zrakem a bolesti oka, které by mohly značit sníženou produkci slz. Při pozitivní odpovědi následovalo

upřesnění stran možné poruchy lakrimace. Adrenální insuficience a autonomní dysfunkce byly zastoupeny dotazy na poruchu vědomí, potíže s krevním tlakem, pády. Otázky na motorickou dysfunkci a pády směřovaly k motorické neuropatii. Oblast sensorické poruchy byla zastoupena otázkami na poruchu zraku, čichu, citlivosti, rovnováhy. K projevům kognitivní dysfunkce směřovaly dotazy na poruchu vědomí, řeči a absolvování cíleného neurologického vyšetření pro tyto potíže. Ze skupiny N (s NDD) byli nejdříve vybráni pacienti s verifikovanou PNP (amyotrofií). Následně se u těchto pacientů pátralo po dalších symptomech AS projevujících se jinou než neurologickou poruchou. Při klinickém podezření, bez definitivní předchozí verifikace diagnózy hlavního příznaku, bylo doplněno cílené vyšetření.

5.2. VÝSLEDKY

Celkem byli identifikováni 4 pacienti z 262 (1,5 %) splňující podmínku kombinace alespoň tři hlavních příznaků AS. Achalázie se vyskytovala u 3, alakrímie u 3, adrenální insuficience u 4, PNP s axonálním postižením motorických vláken u 4, autonomní dysfunkce u 3 pacientů. Při hodnocení typu achalázie nebylo u jedné pacientky možné typ určit, protože v době zařazení do studie byla po opakovaném chirurgickém zákroku na jícnu (Hellerově myotomii). U dvou pacientů byla určena achalázie typu II. dle CC v3.0. U všech 4 pacientů suspektních z diagnózy AS byl proveden genetický test v laboratoři Centogene, Rostock, Německo. U jedné pacientky byly nalezeny dvě heterozygotní mutace, které jsou příčinou AS. U ostatních vyšetřených se mutace v aladinu genu vedoucí k AS neprokázaly.

6. SOUHRNNÁ DISKUSE, ZHODNOCENÍ CÍLŮ A HYPOTÉZ

Po studiu literatury považujeme tuto prospektivní studii za první, která hodnotí prevalenci NDD u pacientů s achalázií a naopak. Tato studie byla inspirována sledováním několika

pacientů, u kterých se achalázie projevila současně s neurodegenerativním onemocněním a jedním případem AS (Jerie et al., 2016).

Naše data ukazují zvýšenou prevalenci NDD u pacientů s achalázií (6 %) při srovnání s odhadovanou prevalencí NDD v obecné populaci (2 %). Na druhou stranu jsme nepozorovali signifikantně zvýšenou prevalenci achalázie u pacientů s onemocněním ze skupiny NDD. Skutečnost, že jsme nepozorovali zvýšenou prevalenci achalázie u pacientů v relativně malé skupině s rozličnými neurodegenerativními onemocněními, zatímco jsme prokázali zvýšenou prevalenci NDD u pacientů s achalázií, může být způsobena faktem, že ne všichni pacienti s dysfagickými potížemi souhlasili s vyšetřením jícnové manometrie, a proto někteří pacienti s možnou diagnózou achalázie nemuseli být podchyceni. Na druhou stranu je dysfagie častým symptomem u pacientů s NDD a je vysoce nepravděpodobné, že většina nevyšetřených pacientů měla achalázii. Ve studii byla dysfagie přítomna u 28,6 % pacientů s NDD. Toto číslo koreluje s publikovanými daty. Desai et al. dokumentují dysfagii u minimálně 33 % pacientů s MS (Desai and Leland, 2018).

Distribuce typu achalázie u těchto pacientů odpovídá zastoupení typu achalázie v obecné populaci. Typ II je nejčastější. Naše výsledky nasvědčují možnému překrývání těchto dvou stavů, které může být výsledkem některých sdílených patofyziologických mechanismů.

Současně bylo pozorováno nečekaně vyšší zastoupení neurologických symptomů a přítomnost NDD v rodinné anamnéze u pacientů s achalázií (Tabulka 1), přestože nebylo u těchto pacientů prokázáno neurologické onemocnění.

Naše analýza byla založena na odhadované prevalenci achalázie a NDD v obecné populaci. Na prevalenci achalázie v obecné populaci panuje shoda (Birgisson and Richter, 2007; Sadowski et al., 2010).

Jedna z limitací naší studie byla způsobena určením celkové prevalence u NDD, která je mnohem komplikovanější než u achalázie. Klasifikace

neurodegenerativních/demyelinizačních onemocnění se liší mezi centry a jejich prevalence je předmětem neustále diskuse, a to obzvláště v případech vzácných nemocí. S cílem odhadnout celkovou prevalenci NDD byla nejdříve sečtena prevalence nejčastějších NDD. Výsledkem bylo 1,11 %. Následně byla konzervativně odhadnuta celková prevalence na hodnotu 2 %, kterou považujeme za dobře tolerovatelnou a je velmi nepravděpodobné, aby byla celková reálná prevalence NDD výrazně vyšší (Lee et al., 2013).

Achalázie a NDD sdílejí některé společné patofyziologické mechanismy, i když přesná patogeneze není známá. Autoimunní pochody mohou vést k rozvoji achalázie a některých NDD. Spekulace o autoimunních patogenetických cestách u achalázie je založena na zcela zřejmých nálezech zánětlivých změn v histologických vzorcích odebraných z jícnu. Tkáňové vzorky z ganglií myenterického plexu obsahují T-buňky, autoprotilátky a aktivované složky komplementu (Storch et al., 2002). U některých případů paraneoplastické pseudoachalázie byly pozorovány cirkulující nespecifické a specifické (anti Hu) protilátky (Kraichely et al., 2010; Nasa et al., 2018). Navíc u pacientů s achalázií je 3,8 x větší pravděpodobnost výskytu jiného autoimunitního onemocnění než u pacientů s gastroezofageálním refluxem (Romero-Hernández et al., 2018).

Zapojení autoimunitních procesů je podpořeno nedávno publikovaným nálezem asociace achalázie s genetickou variantou v HLA-DQ regionu chromozómu 6 (Gockel et al., 2014).

Jinou hypotézou, jak achalázie vzniká, je neurodegenerativní teorie, která je podpořena přítomností Lewyho tělísek v buňkách myenterického plexu, degenerací neuronů v dorzálních motorických jádrech a nervu vagus u pacientů s achalázií (Cassella et al., 1964; Qualman et al., 1984). Navíc autoimunitní proces a/nebo neurodegenerace mohou být spouštěny virovou infekcí. Je jasné, že autoimunita a neurodegenerace jsou hlavními pilíři v rozvoji NDD, ale i u dalších onemocněních nelze vyloučit vliv infekce (především virové). Na základě těchto

předpokladů můžeme asociaci achalázie a NDD považovat za věrohodnou. Vedle našich výsledků je asociace dále podpořena následujícími nálezy:

- 1) současný výskyt achalázie a degenerace centrálního nervového systému (Johnston et al., 2001; Kaphan et al., 2008), MS (Desai and Leland, 2018) nebo autoimunitního zánětlivého onemocnění periferního nervového systému (Guillan-Barré syndrom) (Firouzi and Keshavarzian, 1994; Müller et al., 2009; Romero-Hernández et al., 2018).
- 2) degenerace myenterického plexu a akumulace nerozpustných proteinů v zažívacím traktu u pacientů s neurodegenerativním nebo autoimunitním onemocněním centrální nervové soustavy (PN) (Braak and Del Tredici, 2008; Ohlsson and Englund, 2019; Shannon et al., 2012; Wunsch et al., 2017).
- 3) imunohistochemické studie naznačující společné patofyziologické cesty (oxidativní stres a ganglionární degeneraci) v centrálních a vegetativních neuronech u pacientů s NDD (Ohlsson and Englund, 2019; Shannon et al., 2012).
- 4) geospaciální gradient z jihu na sever spojený s variabilitou v hlavním histokompatibilním komplexu se zvýšeným rizikem pro vznik MS a idiopatické achalázie. Pro MS je většinou přijímáno vyšší riziko dále od rovníku, pro idiopatickou achalázii blíže k rovníku (Alonso and Hernan, 2008; Becker et al., 2016; Vackova et al., 2019).

Naše studie má několik limitací. Zaprvé, celková prevalence všech NDD v obecné populaci není známá a bylo nutné ji pro potřeby studie konservativně odhadnout, aby bylo možné porovnat prevalenci NDD u pacientů s achalázií. Tímto odhadem jsme mohli snížit sílu použitého testu. Zadruhé, skupiny pacientů s rozličnými NDD zařazených do studie jsou

relativně malé. Pouze šestnáct pacientů s NDD a dysfagií souhlasilo s vyšetřením HRM k průkazu potencionálního onemocnění motility jícnu. Pro vysoký podíl pacientů s NDD, kteří odmítli HRM, mohla být zjištěná prevalence achalázie poddiagnostikována. AS je velmi vzácný s variabilním fenotypem. I přes snahu o racionální nastavení inkluzních kritérií před provedením relativně nákladného genetického testu mohl být nábor oligosymptomatických pacientů nedostatečný a prevalence AS poddiagnostikována.

7. ZÁVĚR

Naše studie naznačuje vyšší prevalenci NDD u pacientů s achalázií jícnu. Proto považujeme za přínosné proaktivní vyhledávání a léčbu NDD u pacientů s achalázií.

Dysfagie způsobuje komplikace s příjmem perorální medikace. U některých chorob (PN) je tento způsob užívání medikace dominantně zastoupen. Antiparkinsonská medikace je podávána mnohokrát za den – často více než třikrát. Až v posledních letech jsou k dispozici preparáty ve formě transdermálních náplastí nebo invazivní neurochirurgický léčebný zákrok (hluboká mozková stimulace). Tyto léčebné možnosti ale nejsou vhodné pro všechny pacienty s PN a indikace je vázána na specializovaná centra. Včasné řešení dysfagie pomůže lépe kompenzovat základní NDD onemocnění. Léčebné zákroky u nejčastější achalázie typu II mají ze všech typů nejlepší výsledky a zlepšují kvalitu života. Povědomí o vzácném genetickém AS může vést k dřívější komplexní léčbě s omezením nadbytečných, pacienta zatěžujících vyšetření. Nicméně naše předběžné výsledky je žádoucí ověřit ve větších populačních studiích. Detailnější vyšetřování možných společných etiopatogenetických znaků NDD a achalázie může přinést lepší porozumění etiologii. Tyto poznatky mohou vést ke změně léčebné strategie ze symptomatické ke kauzální.

8. SOUHRN

Cílem disertační práce je systematicky popsat asociaci achalázie jícnu a NDD. Tuto prospektivní studii považujeme za první, která hodnotí prevalenci NDD u pacientů s achalázií a naopak. V klinickém obraze achalázie dominují dysfagické potíže, které jsou častým symptomem ve skupině NDD. Ve studii jsou popisovány společné patofyziologické mechanismy autoimunity a neurodegenerace, které vedou k rozvoji NDD a achalázie. Léčba NDD a achalázie vzhledem k neznámé etiologii a nemožnosti diagnostiky presymptomatických stádií není kauzální a nedokáže zvrátit chronicky progredientní neurodegeneraci. U pacientů s NDD je medikace velmi často podávána perorální cestou. Porucha motility jícnu komplikuje příjem léčiva a stravy. Včasná diagnostika příčiny dysfagie může vést k efektivní symptomatické léčbě achalázie s obnovou pasáže jícnem a tím zlepšit kvalitu i délku života pacientů s NDD. Zcela zásadní je léčebná intervence na jícnu u Allgrove syndromu - vzácného autosomálně recesivního onemocnění s multiorgánovým postižením včetně nervové soustavy. Dle našich zjištění je zvýšená prevalence NDD u pacientů s achalázií (6 %) při srovnání s odhadovanou prevalencí NDD v obecné populaci (2 %). Současně bylo pozorováno nečekaně vyšší zastoupení neurologických symptomů a přítomnost NDD v rodinné anamnéze u pacientů s achalázií. Vzhledem k výsledkům naší studie a naznačené vyšší prevalenci NDD u pacientů s achalázií jícnu považujeme za přínosné proaktivní vyhledávání a léčbu NDD u pacientů s achalázií. Práce přináší přehled o moderních diagnostických metodách (HRM) a endoskopických možnostech léčby dysfagie u achalázie (POEM). Dalším z cílů disertační práce bylo zvýšit povědomí v odborné společnosti o poddiagnostikovaném AS, pro který je již nyní i v České republice dostupný genetický test. Brzká diagnostika AS otevírá cestu k adekvátní komplexní léčbě, zabrání invalidizaci mladých pacientů, omezí nadbytečná, pacienta zatěžující vyšetření.

9. SUMMARY

The aim of the dissertation is a systematic description of association of achalasia and NDD. This is the first prospective study assessing the prevalence of NDD in patients with achalasia and vice versa. The cardinal feature of achalasia is dysphagia. It is recognized that dysphagia is a common symptom in patients suffering from NDD. Both autoimmunity and neurodegeneration are main pillars of development of NDD and achalasia. We refer shared pathophysiological mechanisms in our study. The causal therapy of NDD and achalasia is not available because of unknown exact etiology and absence of diagnostic processes in presymptomatic phases. No current treatment halts or reverses progression of neurodegeneration. Peroral administration is the predominant route of drug administration in patients with NDD. An esophageal motility disorder makes the administration of drug and also meals difficult. The early detection and intervention of dysphagia with recovery of esophageal peristalsis are closely related to improving the quality of life and decreasing the mortality rate in these patients. Therapy for achalasia is crucial in Allgrove syndrome - rare autosomal recessive disease with multisystem impairment also associated with progressive neurological symptoms. Our study suggests higher prevalence of NDDs patients with achalasia (6 %) than in general population (2 %). We also found unexpectedly high proportion of neurologic symptoms and family history of confirmed NDD in patients with achalasia. Therefore, the proactive search and treatment of an NDD in patients with esophageal achalasia should be recommended. The study presents an overview of up-to-date diagnostic tools (HRM) and endoscopic treatment methods for achalasia (POEM). We also aim to raise awareness of underestimating AS and mention genetic testing that is available in the Czech Republic nowadays. Early detection of AS might lead to a comprehensive therapy, prevention of disability in young patients, decrease in redundant and patients straining examinations.

10. LITERATURA:

- Alonso, A., Hernan, M.A., 2008. Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis: A systematic review. *Neurology* 71, 129–135.
<https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000316802.35974.34>
- Becker, J., Haas, S.L., Mokrowiecka, A., Wasielica-Berger, J., Ateeb, Z., Bister, J., Elbe, P., Kowalski, M., Gawron-Kiszka, M., Majewski, M., Mulak, A., Janiak, M., Wouters, M.M., Schwämmle, T., Hess, T., Veits, L., Niebisch, S., Santiago, J.L., de León, A.R., de la Serna, J.P., Urcelay, E., Annese, V., Latiano, A., Fumagalli, U., Rosati, R., Laghi, L., Cuomo, R., Lenze, F., Sarnelli, G., Müller, M., von Rahden, B.H., Wijmenga, C., Lang, H., Czene, K., Hall, P., de Bakker, P.I., Vieth, M., Nöthen, M.M., Schulz, H.G., Adrych, K., Gąsiorowska, A., Paradowski, L., Wallner, G., Boeckxstaens, G.E., Gockel, I., Hartleb, M., Kostic, S., Dziurkowska-Marek, A., Lindblad, M., Nilsson, M., Knapp, M., Thorell, A., Marek, T., Dąbrowski, A., Małecka-Panas, E., Schumacher, J., 2016. The HLA-DQB1 insertion is a strong achalasia risk factor and displays a geospatial north–south gradient among Europeans. *Eur J Hum Genet* 24, 1228–1231. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2015.262>
- Bhat, A.H., Dar, K.B., Anees, S., Zargar, M.A., Masood, A., Sofi, M.A., Ganie, S.A., 2015. Oxidative stress, mitochondrial dysfunction and neurodegenerative diseases; a mechanistic insight. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 74, 101–110.
<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2015.07.025>
- Birgisson, S., Richter, J.E., 2007. Achalasia in Iceland, 1952–2002: An Epidemiologic Study. *Dig Dis Sci* 52, 1855–1860. <https://doi.org/10.1007/s10620-006-9286-y>
- Boeckxstaens, G.E., Zaninotto, G., Richter, J.E., 2014. Achalasia. *The Lancet* 383, 83–93.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60651-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60651-0)
- Braak, H., Del Tredici, K., 2008. Invited Article: Nervous system pathology in sporadic Parkinson disease. *Neurology* 70, 1916–1925.
<https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000312279.49272.9f>
- Carare, R.O., Hawkes, C.A., Jeffrey, M., Kalaria, R.N., Weller, R.O., 2013. Review: cerebral amyloid angiopathy, prion angiopathy, CADASIL and the spectrum of protein elimination failure angiopathies (PEFA) in neurodegenerative disease with a focus on therapy. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 39, 593–611.
<https://doi.org/10.1111/nan.12042>
- Cassella, R.R., Browns, A.L., Sayre, G.P., Ellis, F.H., 1964. Achalasia of the Esophagus: Pathologic and Etiologic Considerations. *Annals of Surgery* 160, 474–487.
<https://doi.org/10.1097/00000658-196409000-00010>
- Cassella, R.R., Ellis, F.H., Brown, A.L., 1965. FINE-STRUCTURE CHANGES IN ACHALASIA OF ESOPHAGUS. II. ESOPHAGEAL SMOOTH MUSCLE. *Am. J. Pathol.* 46, 467–475.
- Desai, J., Leland, W., 2018. Multiple Sclerosis and Dysphagia: When the Truth is Tough to Swallow. *Hospital Medicine* 2018.
- Dughera, L., Cassolino, P., Cisarò, F., Chiaverina, M., 2008. Achalasia. *Minerva Gastroenterol Dietol* 54, 277–285.
- Firouzi, M., Keshavarzian, A., 1994. Guillain-Barre syndrome and achalasia: two manifestations of a viral disease or coincidental association? *Am J Gastroenterol* 89, 1585–1587.
- Gockel, H.R., Schumacher, J., Gockel, I., Lang, H., Haaf, T., Nöthen, M.M., 2010. Achalasia: will genetic studies provide insights? *Hum Genet* 128, 353–364.
<https://doi.org/10.1007/s00439-010-0874-8>

- Gockel, I., Becker, J., Wouters, M.M., Niebisch, S., Gockel, H.R., Hess, T., Ramonet, D., Zimmermann, J., Vigo, A.G., Trynka, G., de León, A.R., de la Serna, J.P., Urcelay, E., Kumar, V., Franke, L., Westra, H.-J., Drescher, D., Kneist, W., Marquardt, J.U., Galle, P.R., Mattheisen, M., Annese, V., Latiano, A., Fumagalli, U., Laghi, L., Cuomo, R., Sarnelli, G., Müller, M., Eckardt, A.J., Tack, J., Hoffmann, P., Herms, S., Mangold, E., Heilmann, S., Kiesslich, R., von Rahden, B.H.A., Allescher, H.-D., Schulz, H.G., Wijmenga, C., Heneka, M.T., Lang, H., Hopfner, K.-P., Nöthen, M.M., Boeckxstaens, G.E., de Bakker, P.I.W., Knapp, M., Schumacher, J., 2014. Common variants in the HLA-DQ region confer susceptibility to idiopathic achalasia. *Nat Genet* 46, 901–904. <https://doi.org/10.1038/ng.3029>
- Jain, G., Choudhary, A., Goyal, M., Lal, V., 2016. Achalasia and amyotrophic lateral sclerosis as part of Allgrove syndrome. *Neurol India* 64, 841–842. <https://doi.org/10.4103/0028-3886.185368>
- Jerie, M., Vojtech, Z., Malikova, H., Prochazkova, S., Vackova, Z., Rolfs, A., 2016. Allgrove syndrome with prominent neurological symptoms. *Case Report. Neuro Endocrinol. Lett.* 37, 184–188.
- Johnston, B.T., Colcher, A., Li, Q., Gideon, R.M., Castell, J.A., Castell, D.O., 2001. Repetitive proximal esophageal contractions: a new manometric finding and a possible further link between Parkinson’s disease and achalasia. *Dysphagia* 16, 186–189. <https://doi.org/10.1007/s00455-001-0063-y>
- Kaphan, E., Pellissier, J.-F., Rey, M., Robert, D., Auphan, M., Ali Chérif, A., 2008. [Esophageal achalasia, sleep disorders and chorea in a tauopathy without ophthalmoplegia, parkinsonian syndrome, nor dementia (progressive supranuclear palsy?): clinicopathological study]. *Rev. Neurol. (Paris)* 164, 377–383. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2007.09.007>
- Kawachi, I., Lassmann, H., 2017. Neurodegeneration in multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 88, 137–145. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2016-313300>
- Kraichely, R.E., Farrugia, G., Pittock, S.J., Castell, D.O., Lennon, V.A., 2010. Neural autoantibody profile of primary achalasia. *Dig. Dis. Sci.* 55, 307–311. <https://doi.org/10.1007/s10620-009-0838-9>
- Lee, J.Y., Kim, N., Kim, S.E., Choi, Y.J., Kang, K.K., Oh, D.H., Kim, H.J., Park, K.J., Seo, A.Y., Yoon, H., Shin, C.M., Park, Y.S., Hwang, J.-H., Kim, J.-W., Jeong, S.-H., Lee, D.H., 2013. Clinical Characteristics and Treatment Outcomes of 3 Subtypes of Achalasia According to the Chicago Classification in a Tertiary Institute in Korea. *J Neurogastroenterol Motil* 19, 485–494. <https://doi.org/10.5056/jnm.2013.19.4.485>
- Müller, M., Eckardt, V., Schrank, B., Graap, H., 2009. Achalasia und Guillain-Barré-Syndrom. *Z Gastroenterol* 47, 1149–1152. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1109121>
- Nasa, M., Bhansali, S., Choudhary, N.S., Sud, R., 2018. Uncommon cause of dysphagia: paraneoplastic achalasia. *BMJ Case Reports* bcr-2017-223929. <https://doi.org/10.1136/bcr-2017-223929>
- Ohlsson, B., Englund, E., 2019. Atrophic Myenteric and Submucosal Neurons Are Observed in Parkinson’s Disease. *Parkinsons Dis* 2019, 7935820. <https://doi.org/10.1155/2019/7935820>
- Park, W., Vaezi, M.F., 2005. Etiology and pathogenesis of achalasia: the current understanding. *Am. J. Gastroenterol.* 100, 1404–1414. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2005.41775.x>
- Qualman, S.J., Haupt, H.M., Yang, P., Hamilton, S.R., 1984. Esophageal Lewy bodies associated with ganglion cell loss in achalasia. Similarity to Parkinson’s disease. *Gastroenterology* 87, 848–856.

- Romero-Hernández, F., Furuzawa-Carballeda, J., Hernández-Molina, G., Alejandro-Medrano, E., Núñez-Álvarez, C.A., Hernández-Ramírez, D.F., Azamar-Llamas, D., Olivares-Martínez, E., Breña, B., Palacios, A., Valdovinos, M.A., Coss-Adame, E., Ramos-Ávalos, B., Torres-Landa, S., Hernández-Ávila, A.A., Flores-Nájera, A., Torres-Villalobos, G., 2018. Autoimmune comorbidity in achalasia patients. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 33, 203–208. <https://doi.org/10.1111/jgh.13839>
- Sadowski, D.C., Ackah, F., Jiang, B., Svenson, L.W., 2010. Achalasia: incidence, prevalence and survival. A population-based study. *Neurogastroenterol. Motil.* 22, e256-261. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2010.01511.x>
- Shannon, K.M., Keshavarzian, A., Mutlu, E., Dodiya, H.B., Daian, D., Jaglin, J.A., Kordower, J.H., 2012. Alpha-synuclein in colonic submucosa in early untreated Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 27, 709–715. <https://doi.org/10.1002/mds.23838>
- Storch, W.B., Eckardt, V.F., Junginger, T., 2002. Complement components and terminal complement complex in oesophageal smooth muscle of patients with achalasia. *Cell. Mol. Biol. (Noisy-le-grand)* 48, 247–252.
- Vackova, Z., Niebisch, S., Triantafyllou, T., Becker, J., Hess, T., Kreuser, N., Kanoni, S., Deloukas, P., Schüller, V., Heinrichs, S.K., Thieme, R., Nöthen, M.M., Knapp, M., Spicak, J., Gockel, I., Schumacher, J., Theodorou, D., Martinek, J., 2019. First genotype-phenotype study reveals HLA-DQB1 insertion heterogeneity in high-resolution manometry achalasia subtypes. *United European Gastroenterol. j.* 7, 45–51. <https://doi.org/10.1177/2050640618804717>
- Wunsch, M., Jabari, S., Voussen, B., Enders, M., Srinivasan, S., Cossais, F., Wedel, T., Boettner, M., Schwarz, A., Weyer, L., Göcer, O., Schroeter, M., Maeurer, M., Woenckhaus, M., Pollok, K., Radbruch, H., Klotz, L., Scholz, C.-J., Nickel, J., Friebe, A., Addicks, K., Ergün, S., Lehmann, P.V., Kuerten, S., 2017. The enteric nervous system is a potential autoimmune target in multiple sclerosis. *Acta Neuropathol.* 134, 281–295. <https://doi.org/10.1007/s00401-017-1742-6>
- Zindler, E., Zipp, F., 2010. Neuronal injury in chronic CNS inflammation. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 24, 551–562. <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2010.11.001>

Přehled publikací *in extenso*, které jsou podkladem disertační práce

- Jerie, M., Vackova, Z., Vojtech, Z., Mares, J., Meluzinova, E., Krajciova, J., Vymazal, J., Cerna, H., Martinek, J., 2022. Prevalence of neurodegenerative/demyelinating disorders in patients with achalasia. *Translational Neuroscience* 13, 361–368. <https://doi.org/10.1515/tnsci-2022-0249>. IF 1,264
- Jerie, M., Vojtech, Z., Malikova, H., Prochazkova, S., Vackova, Z., Rolfs, A., 2016. Allgrove syndrome with prominent neurological symptoms. *Case Report. Neuro Endocrinol. Lett.* 37, 184–188. IF 0,918

Přehled publikací *in extenso*, které nejsou podkladem disertační práce

- Krámská, L., Myers, L., Hrešková, L., Jerie, M., Vojtěch, Z., 2021. A descriptive study of patients diagnosed with psychogenic nonepileptic seizures at a tertiary epilepsy center in the Czech Republic: One-year follow-up. *Epilepsy & Behavior* 118, 107922. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2021.107922>. IF 3,337
- Krámská, L., Kovář, M., Hrešková, L., Jerie, M., 2022. Neuropsychological performance after carotid endarterectomy. *J. Integr. Neurosci.* 21, 036. <https://doi.org/10.31083/j.jin2101036>. IF 2,117
- Jerie M., Vymazal J., Kříž R., Chrobok J., Černohorský S. 2011. Sdělení z praxe. Komplikace perkutánní kyfoplastiky, *Neurol. pro Praxi*, 12(1): 59-62. Bez IF