

**Univerzita Karlova
1. lékařská fakulta**

Studijní program: Neurovědy



**UNIVERZITA KARLOVA
1. lékařská fakulta**

MUDr. Martin Jerie

Výskyt neurodegenerativních onemocnění u pacientů s achalázií jícnu

Prevalence of neurodegenerative disorders in patients with esophageal achalasia

Disertační práce

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

Praha, 2023

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval/a 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, 8.5.2023

Martin Jerie

Identifikační záznam:

JERIE, Martin. Výskyt neurodegenerativních onemocnění u pacientů s achalázií jícnu. [Prevalence of neurodegenerative disorders in patients with esophageal achalasia]. Praha, 2023. 106 s., 2 příl. Disertační práce. Univerzita Karlova, 1. lékařská fakulta, Neurologické oddělení Nemocnice Na Homolce v Praze. Školitel Doc. MUDr. Zdeněk Vojtěch, Ph.D., MBA.

Obsah

PODĚKOVÁNÍ	6
ABSTRAKT	7
ABSTRACT	8
SEZNAM ZKRATEK.....	9
1. ÚVOD	12
2. ACHALÁZIE	13
2.2. LÉČBA ACHALÁZIE.....	16
3. NEURODEGENERATIVNÍ ONEMOCNĚNÍ	18
3.1. ALZHEIMEROVA NEMOC	23
3.2. PARKINSONOVA NEMOC.....	24
3.3. FRONTOTEMPORÁLNÍ DEMENCE	28
3.4. SPINOCEREBELÁRNÍ ATAXIE	28
3.5. PROGRESIVNÍ SUPRANUKLEÁRNÍ PARALÝZA (STEELE-RICHARDSON-OLSZEWSKI)	29
3.6. MULTISYSTÉMOVÁ ATROFIE.....	31
3.7. LEBEROVA HEREDITÁRNÍ OPTICKÁ NEUROPATIE	33
3.8. HUNTINGTONOVA NEMOC	34
3.9. NEUROAKANTOCYTÓZA	35
3.10. ZÁNĚTLIVÁ AUTOIMUNITNÍ ONEMOCNĚNÍ CENTRÁLNÍ NERVOVÉ SOUSTAVY	36
3.11. EPILEPSIE.....	41
3.12. POLYNEUROPATIE S PROGRESIVNÍ NEURODEGENERACÍ	43
3.13. AMYOTROFICKÁ LATERÁLNÍ SKLERÓZA.....	44
3.14. VZÁCNÁ ONEMOCNĚNÍ S PROJEVY NEURODEGENERACE A ACHALÁZIE JÍCNU - ALLGROVE SYNDROM.....	47
4. HYPOTÉZA:.....	48
5. CÍL PRÁCE:.....	49
6. PACIENTI A METODIKA	50
6.1. ETIKA.....	50
6.2. KONCEPT STUDIE	50
6.3. PACIENTI	50
6.4. METODIKA	50
6.5. DOTAZNÍKY	51
6.6. STATISTICKÁ ANALÝZA.....	52
7. VÝSLEDKY	55
7.1. CHARAKTERISTIKA PACIENTŮ	55
7.1.1. SKUPINA A	55
7.1.2. SKUPINA N	58

7.2.1. PREVALENCE NDD U PACIENTŮ S ACHALÁZIÍ	58
7.2.2. PREVALENCE ACHALÁZIE U PACIENTŮ S NDD	61
7.3. ALLGROVE SYNDROM	63
7.3.1. PACIENTI A METODIKA	63
7.3.2. VÝSLEDKY	65
8. SOUHRNNÁ DISKUSE, ZHODNOCENÍ CÍLŮ A HYPOTÉZ	72
9. ZÁVĚR	76
10. SOUHRN	77
11. SUMMARY	78
LITERATURA:	79
PŘEHLED PUBLIKACÍ SOUVISEJÍCÍ S DISERTAČNÍ PRACÍ	99
PŘEHLED PUBLIKACÍ BEZ VZTAHU K DISERTAČNÍ PRÁCI	99
PŘÍLOHY:	100

PODĚKOVÁNÍ

Poděkování patří školiteli doc. MUDr. Zdeňku Vojtěchovi, Ph.D., MBA za odborné vedení této práce, cenné rady a důvěru, kterou mi při studiu věnoval. Prof. MUDr. Janu Martínkovi, Ph.D., AGAF děkuji za zásadní přínos při designu studie, kritické komentáře a spolupráci při gastroenterologickém vyšetřování pacientů. MUDr. Vojtěchu Skovajsovi patří poděkování za vstřícný, přátelský a osobitý přístup při mém seznamování se s elektromyografií. V neposlední řadě děkuji mé rodině, mému tátovi MUDr. Tomáši Jerie za odborné názory klinického praktika v neurologickém oboru. Velmi děkuji mé partnerce Lence Kvašňákové za toleranci, trpělivost a podporu při mém zaneprázdnění přípravou disertační práce.

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 ze 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

SEZNAM ZKRATEK

ACTH	adrenokortikotropní hormon
AD	Alzheimerova nemoc
Apo-E	apolipoprotein E
APP	amyloidový prekurzorový protein
AS	Allgrove syndrom
ASM	protizáchvatová medikace (anti-seizure medication)
BAEP	sluchové kmenové evokované potenciály (brainstem auditory evoked potentials)
BH	bílá hmota mozková
BTX	botulotoxin
CIS	klinicky izolovaný syndrom
CMT	Charcot-Marie-Toothova choroba
CNS	centrální nervová soustava
CT	výpočetní tomografie
DIS	diseminace v prostoru (dissemination in space)
DIT	diseminace v čase (dissemination in time)
DMD	léky modifikující onemocnění (disease modifying drugs)
EEG	elektroencefalografie
EMG	elektromyografie
ES	Eckardtovo skóre
FLAIR	fluid-attenuated inversion recovery
FTD	frontotemporální demence
HLA	hlavní histokompatibilní komplex (human leucocyte antigen)
HMSN	hereditární motorická a senzitivní neuropatie
HS	hipokampální skleróza
ICAM-1	intercellular adhesion molecule
IQR	mezikvartilové rozpětí (interquartile range)

IRP	integrovaný relaxační čas (integrated relaxation pressure)
L-DOPA	levodopa, L-3,4-dihydroxyphenylalanine
LES	dolní jícnový svěrač (lower esophageal sphincter)
LFA1	lymphocyte function-associated antigen
LHON	Leberova hereditární neuropatie optického nervu
MAO-B	monoaminoxidáza
MBP	myelinový bazický protein
MEP	motorické evokované potenciály
MOG	myelinový oligodendrocytární glykoprotein
MRI	magnetická rezonance (magnetic resonance imaging)
MS	roztroušená skleróza (multiple sclerosis)
MSA	multisystémová atrofie
MSA-C	MSA s převažujícím cerebelárním syndromem
MSA-P	MSA s převažujícím extrapyramidovým syndromem
MTS	mesiální temporální skleróza
MTTP	metylfenyltetrahydropyrimidin
NA	neuroakantocytóza
ND	neurodegenerativní onemocnění
NFL	neurofilamenta s lehkou složkou (neurofilament light)
NMDA	N-methyl-D-aspartate
NDD	neurodegenerativní onemocnění a demyelinizační onemocnění centrální nervové soustavy
OCB	oligoklonální pásy (oligoclonal bands)
PAGF	subtyp PSP čistá akineze se zárazy chůze (pure akinesia with gait freezing)
PN	Parkinsonova nemoc
PNP	polyneuropatie
POEM	perorální endoskopická myotomie
PSP	progresivní supranukleární paralýza

PSP-P	PSP s dominujícím parkinsonismem
RRMS	relabující-remitující MS
RS	Richardsonův syndrom
SCA	spinocerebelární ataxie
SD	směrodatná odchylka (standard deviation)
SOD1	superoxidová dismutáza
SSEP	somatosenzorické evokované potenciály
STT	Schirmerův test (Schirmer tear test)
SN	substantia nigra
ŠH	šedá hmota mozková
T1	podélná relaxace
T2	příčná relaxace
T1W	T1 vážený obraz MRI
T2W	T2 vážený obraz MRI
TBK1	TANK-binding kinese 1
TDP-43	TAR DNA binding protein
TK	krevní tlak
TLE	epilepsie temporálního laloku
TNF α	tumor necrosis factor alpha
VCAM-1	vascular cell adhesion molcelue-1
VEP	vizuální evokované potenciály
VLA-4	very late antigen-4

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 (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 a mikrogliaální 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. ACHALÁZIE

Idiopatická achalázie je primární motilitní onemocnění jícnu neznámé etiologie charakterizované úbytkem až absencí jícnové peristaltiky, dilatací jícnu a poruchou relaxace LES.

První případ pacienta s megaezofagem byl dokumentován v roce 1674 neuroanatomem sirem Thomasem Willisem. Termín achalázie poprvé v literatuře uvedl až v roce 1914 sir Arthur Hurst (Wehrmann and Schmitt, 2000). Χαλαρώνω v řečtině znamená relaxovat. Předpona „a“ neschopnost.

Etiopatogeneze není v současné době zcela objasněna. V úvodu naší práce jsou popsány hypotézy, které se snaží vysvětlit a popsat vznik achalázie jícnu.

V klinickém obraze achalázie dominuje dysfagie tuhé i tekuté stravy, regurgitace, bolesti na hrudi a váhový úbytek. K vyjádření tíže výše uvedených příznaků lze použít Eckardtovo skóre (ES). Každý symptom může dosáhnout dle frekvence hodnot od 0 do 3 bodů. U dysfagie, regurgitace a bolestí na hrudi se hodnotí: 0 = žádné obtíže, 1 = občas, 2 = denně, 3 = s každým jídlem. Pro váhový úbytek: 0 = bez váhového úbytku, 1 = do 5 kg, 2 = 5-10 kg, 3 = nad 10 kg. Maximální hodnota ES je 12 bodů. Mezi další symptomy, které nejsou zohledněny ES, patří kašel, především v noci, aspirace, pneumonie.

2.1. VYŠETŘENÍ JÍCNU

Manometrie jícnu je funkční vyšetřovací metoda motility jícnu. Endoskopickým, transnasálním přístupem je zaveden katetr do jícnu. V sondě jsou tlakové senzory pro snímání tlakových změn tvořených činnostmi svaloviny. Výsledkem získaných a počítačově zpracovaných signálů jsou tlakové křivky. V současné době je používán přesnější typ manometrie s vysokým rozlišením - high-resolution manometry (HRM). Sonda HRM obsahuje více senzorů než konvenční manometrie. Výsledek měření v reálném čase je zobrazen barevnými topografickými mapami. Barevnému spektru odpovídá určitá hodnota tlaku. HRM využívá koncept jícnové topografie – esophageal pressure topography (EPT). V roce 2008 byla vytvořena nová manometrická klasifikace poruchy motility jícnu vycházející z HRM a EPT – Chicagská klasifikace (Chicago Classification, CC).

První verze CC byla publikována o rok později, poté následovaly aktualizace v roce 2011 a v roce 2014, kdy byla formulována verze 3.0.

Chicagská klasifikace nahrazuje předchozí klasifikaci vycházející z nálezů konvenční manometrie a rentgenových snímků. Prvním posuzovaným nálezem při poruše motility jícnu je zhodnocení, zda je přítomna obstrukce ezofagogastrické junkce. Hlavním parametrem

popisujícím relaxační schopnost dolního jícnového svěrače je integrovaný relaxační tlak (IRP). Patologické hodnoty přesahují 15 mmHg. Mezi další důležité sledované parametry patří distální kontraktilní integrál (DCI) vyjadřující sílu peristaltické vlny s limity pod 450 mmHg.s.cm, kde je peristaltika hodnocena jako slabá, a nad 8000 mmHg.s.cm hyperkontraktilní. Distální latence (DL) vyjadřuje čas propagace peristaltické vlny. Čas je měřen od kontrakce horního jícnového svěrače až po zpomalení vlny v distálním jícnu, vstupu bolusu do výtokové části jícnu. Hodnoty DL pod 4,5 s definují předčasnou spastickou kontrakci.

Dle naměřených parametrů HRM jsou kategorizovány klinické jednotky poruchy motility jícnu (Kahrilas et al., 2015).

1) Achalázie jícnu a onemocnění s výtokovou obstrukcí ezofagogastrické junkce (EGJOO).

V této skupině onemocnění je narušena relaxace EGJ. IRP je zvýšen (nad 15 mmHg)

Achalázie je dělena na tři typy. Rozhodující je manometrický nález v tubulárním jícnu:

- Achalázie jícnu I. typu – kompletní absence kontraktilní aktivity jícnu
- Achalázie jícnu II. typu – panezofageální presurizace (současná kontrakce podélné svaloviny jícnu) zachycená alespoň ve 20 % polknutí
- Achalázie jícnu III. typu – spastická kontrakce (DL pod 4,5 s) ve více než 20 % polknutí

2) Významné poruchy motility.

Patologický nález při HRM nevyskytující se u zdravých nebo asymptomatických jedinců při normální relaxaci EGJ.

- Distální spasmus jícnu – spastická kontrakce alespoň v 20 % polknutí.
- Absence kontraktilní aktivity – žádná patrná kontraktilní aktivita.
- Jackhammer esophagus – hyperkontraktilní jícn, alespoň dvě polknutí s DCI nad 8000 mmHg.s.cm

3) Mírné poruchy motility.

Porucha vyprazdňování jícnu u zdravých/asymptomatických jedinců.

- Inefektivní jícnová motilita (IEM) – více než 50 % neefektivních polknutí, která jsou charakterizována slabou kontrakční amplitudou s hodnotou DCI pod 450 mmHg.s.cm nebo je kontrakce tubulárního jícnu po polknutí velmi slabá, nehodnotitelná s DCI pod 100 mmHg.s.cm.
 - Fragmentovaná peristaltika – přítomno více než 50 % fragmentovaných kontrakcí.
- 4) Normální motilita – HRM prokazuje normální peristaltiku jícnu. Nejsou naplněna žádná výše uvedená kritéria.

2.2. LÉČBA ACHALÁZIE

Léčba achalázie není kauzální vzhledem k neznámé etiologii a nemožnosti diagnostiky presymptomatických stádií. Žádná současná léčebná metoda nedokáže zvrátit degeneraci gangliových buněk a normalizovat funkci jícnu. Cílem symptomatické léčby je obnovení pasáže jícnem, odstranění obstrukce způsobené spazmem dolního jícnového svěrače. Farmakoterapie (nitráty, blokátory kalciových kanálů, inhibitory fosfodiesterázy 5) se v dnešní době téměř nevyužívá. Její efekt je dočasný, nedostatečný s nežádoucími účinky (cefalea, arteriální hypotenze, otoky dolních končetin) (Bassotti and Annese, 1999; Bortolotti et al., 2000; Vaezi and Richter, 1998).

Proto je medikamentózní léčba využívána pacienty k překlenutí období před efektivnější léčebnou metodou nebo těmi, kteří odmítají metody endoskopické a chirurgické. Psychoterapie a hypnóza dosahují také jen krátkodobého efektu (Eherer, 2002; Hoogerwerf and Pasricha, 2001; Pasricha et al., 1995).

Subtypy achalázie se liší v odpovědi na zvolený typ terapie. Proto je žádoucí před volbou léčebné metody provádět HRM (Rohof et al., 2013).

1) Endoskopické metody

- Botulotoxin: injekční aplikace botulotoxinu (BTX)

V presynaptické membráně je působením BTX narušené uvolňování acetylcholinu inhibicí SNARE (Soluble N-ethylmaleinimide-sensitive factor Attachment Receptor) komplexu. Těžký řetězec BTX se váže na vazebné místo na presynaptické membráně. Lehký řetězec proniká do presynaptického zakončení a v axoplazmě štěpí protein SNARE, který se skládá ze synaptobrevinu/VAMP (Vesicle-Associated Membrane Protein), syntaxinu a proteinu SNAP-25 (Synaptosomal Associated Protein). BTX A štěpí SNAP-25 a BTX B štěpí synaptobrevin. Tímto štěpením nedochází k exocytóze acetylcholinu do synaptické štěrbině a je blokován neuromuskulární přenos. Cholinergní působení je tímto mechanismem omezeno a je korigován poměr při redukci inhibičních neuronů chybějících u pacientů s achalázií. Léčba BTX je efektivní, ale s nutností opakování v řádu měsíců. Metoda je v praxi rezervována pro starší, polymorbidní pacienty (Martínek et al., 2003).

- Pneumatická dilatace

Pneumatická dilatace je standardní a efektivní léčba achalázie, při které dochází k násilnému roztažení LES s disrupcí svalových vláken. Úspěšnost po prvním zákroku je až 85 % s trváním do 24 měsíců, pak klesá. Po 4-6 letech má třetina pacientů relaps. Dilatace je možné opakovat. Nejlepších výsledků je dosaženo u achalázie typu II. K možným komplikacím patří perforace jícnu (2 %). Polovina pacientů s iatrogení perforací vyžaduje chirurgický zákrok (Boeckxstaens et al., 2014).

- Laparoskopická Hellerova myotomie

Cuschieri a Pellegrini v roce 1991 provedli první endoskopickou myotomii (Lesquereux Martínez et al., 2011; Pellegrini et al., 1992).

Většina pracovišť doplňuje myotomii antirefluxní parciální manžetou. Bez této plastiky se až v polovině případů vyskytuje gastroezofageální reflux.

Laparoskopická myotomie je považována za bezpečnou metodu. Účinnost léčby je srovnatelná s pneumatickou dilatací.

- Perorální endoskopická myotomie (POEM)

Perorální endoskopická myotomie byla poprvé provedena prof. Inouem v roce 2008 (Inoue et al., 2015). Nyní je považována za zlatý standard léčby achalázie (Sharma and Stavropoulos, 2023).

POEM je nejmodernější léčebnou metodou achalázie a patří k prototypům konceptu NOTES (Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery) (Bechara and Inoue, 2016). Při POEM proceduře se využívá submukózní tunel pro přístup ke svalovině jícnu. Nejefektivnější je POEM u achalázie typu III (Kumbhari et al., 2015). Nevýhodou POEM je zvýšené riziko gastroezofageálního refluxu. Chybí standardně prováděná fundoplikace při Hellerově myotomii. Reflux je většinou mírný a dobře kontrolovatelný inhibitory protonové pumpy (Martinek et al., 2018).

2) Chirurgická metoda

Klasické otevřené chirurgické metody laparotomickým přístupem jsou v současnosti nahrazovány miniinvazivními endoskopickými. První myotomie byla provedena Hellerem již v roce 1913. K novým chirurgickým přístupům patří robotická chirurgie (Uzunoglu et al., 2022).

3. NEURODEGENERATIVNÍ ONEMOCNĚNÍ

Neurodegenerativní onemocnění (ND) je postižení nervové soustavy charakterizované postupným zánikem populací neuronů. Počet ND je nyní odhadován na několik stovek.

Množství pacientů léčených pro ND má zásadní dopad na zdravotní systém a znamená významnou ekonomickou zátěž. Mezi typické zástupce ND patří Alzheimerova nemoc (AD), Parkinsonova choroba (PN), amyotrofická laterální skleróza (ALS) a Huntigtonova chorea. Za jednoznačně nejdůležitější rizikový faktor pro rozvoj onemocnění je považován věk. Prevalence a incidence ND se zvyšuje s věkem. Pro heterogenní skupiny ND není k dispozici jedna jednoduchá klasifikace (Jellinger, 2010). Jednotlivá ND se často překrývají v klinickém a patofyziologickém obraze. Genetický překryv je popsán u mutací presenilinu-1, při kterých je vyjádřen rozdílný fenotyp (AD a spastická paraparéza) (Chelban et al., 2021). Mutace genu pro leucine-rich repeat kinasu 2 jsou nacházeny u autosomálně dominantních forem PN, progresivní supranukleární paralýzy (PSP) a multisystémové atrofie (MSA) (Bougea, 2023; Gandhi et al., 2009). Mutace na chromozómu 9 může vést k některým variantám ALS a frontotemporální demence (FTD) (Balendra and Isaacs, 2018). U pacientů s AD s typickými amyloidními plakami a tau proteinovými neurofibrilárními klubky jsou nacházena Lewyho tělíška, která jsou typická pro demenci s Lewyho tělísky, pro PN a MSA (Ferreira et al., 2020; Jellinger, 2018; Schumacher et al., 2021). Protein TAR DNA-binding protein 43 (TDP-43) se vyskytuje u některých forem ALS a AD (Meneses et al., 2021). Z tohoto pohledu lze předpokládat, že část mechanismů vzniku mají ND společných.

Stejný degenerativní proces může zasáhnout různé oblasti mozku. Přes tyto obtíže patří k často používaným klasifikacím ND rozdělení dle dominantního klinického obrazu (lokalizace dominantního postižení nervové soustavy). Moderní přístupy zohledňují především patofyziologické děje, při kterých dochází k selektivnímu postižení neuronální subpopulace a neuropatologické testování umožňuje na základě v neuronech nalezeného, ukládaného specifického proteinu lepší systematické zařazení (Kovacs, 2018). Ani dělení dle proteinopatie není zcela přesné. Jsou ND s průkazem více různých patologických proteinů. O etiologii ND se vedou debaty a pokračuje výzkum. Jako spouštěcí mechanismus těchto onemocnění jsou

zvažovány genetické a enviromentální faktory. Pokroky v molekulární genetice pomáhají odhalovat nové genetické varianty onemocnění (SCA). Některá ND mají přesvědčivý rodinný výskyt, a proto podporují genetický podklad onemocnění, který je pozorován u autozomálně dominantního onemocnění – Huntigtonovy chorey -, autosomálně recesivního onemocnění – familiární spastické paraparézy -, X-vázané bulbospinální svalové atrofie a Leberovy optické neuropatie s mitochondriálním typem dědičnosti. Většina ND má ale sporadický výskyt. Přesto jsou v této skupině onemocnění s dominantním zastoupením sporadického výskytu rodiny s častějším záchytem ND (ALS). Tito pacienti jsou pak cenným zdrojem informací pro pátrání na molekulární úrovni. Z iniciace neurodegenerativního procesu jsou podezřelé některé toxické vlivy z prostředí (Chin-Chan et al., 2015).

Plíživý začátek onemocnění, průkazný na buněčné úrovni, předchází klinickým symptomům většinou v řádu měsíců. Po dlouhém bezpříznakovém období se symptomy projeví až při úbytku v neuronové populaci pod funkční hranici. Průběh ND je chronicky progredientní. V některých případech dochází k náhlé dekompenzaci stavu, v těchto situacích se nejčastěji uplatňuje infekce (Follmer, 2020).

ND jsou obecně považována za onemocnění, která zkracují délku života. Pro celou skupinu ND ale neplatí, že ztráta nervové funkce je hlavní příčina úmrtí. Mezi typická ND, u kterých dochází k selhání nervové činnosti, patří ALS (van Es et al., 2017). Degenerace motoneuronu vede k poruše inervace dýchacích svalů a k ventilačnímu selhání. U jiných ND (Friedreichova ataxie) je neurodegenerace asociována s hypertrofickou kardiomyopatií. U těchto pacientů je pak příčina smrti kardiogenní (Harding, 1981).

Při diagnostice ND má svou důležitou úlohu morfologické vyšetření mozku (Risacher and Saykin, 2019). Nejvýhodnější a nejdostupnější vyšetřovací metodou k určení strukturální patologie mozku je magnetická rezonance (MRI). K absolutním kontraindikacím MRI patří implantovaný MRI nekompatibilní stimulátor či elektronické zařízení, necertifikované cévní

svorky, feromagnetické předměty lokalizované ve vyšetřované oblasti (v hlavě). Při uvedených kontraindikujících situacích nebo při omezené spolupráci pacienta (kognitivní deficit, klaustrofobie) je MRI částečně nahrazeno výpočetní tomografií (CT). CT nemá zdaleka tak dobrou rozlišovací schopnost při určení strukturální patologie mozku. Vyšetření je ale výrazně kratší – desítky vteřin – a k určení difusní atrofie je CT dostačující. Ze zobrazovacích metod je dále využíván perfuzní SPECT mozku. Cílem vyšetření je detekovat změnu prokrvení, metabolismu a degenerace mozkové tkáně. Mezi scintigrafická vyšetření patří i DaTscan – neuroreceptorová scintigrafie posuzující integritu dopaminergní nigrostriální dráhy (Oravivattanakul et al., 2016; Seifert and Wiener, 2013).

Protože bylo ve studii využíváno vyšetření pomocí MRI, je níže uveden typický morfologický nález u nejčastějších NDD.

- AD: atrofie mediálních porcí temporálních laloků, především hippocampů (Risacher and Saykin, 2019).
- Demence s Lewyho tělísky: nevýrazná korová atrofie, bez predominance (Zhu et al., 2022).
- PN: atrofie pars compacta substantiae nigrae (SN) se zvýšenou intenzitou signálu v T2 váženém obraze (T2W). Pars reticularis SN má v T2W sníženou intenzitu signálu pro zvýšenou koncentraci železa (Vymazal et al., 1995). V T1 váženém obraze (T1W) bez korelátu změny signálu (Pyatigorskaya et al., 2014).
- Frontotemporální demence: atrofie fronto-temporálního kortexu, ložiskové hyperintenzity BH v T2W ve fronto-temporálních lalocích, bez korelátu v T1W (Younes and Miller, 2020).
- Huntigtonova chorea: difusní atrofie mozku, akcentace atrofie v nucleus striatum, projevující se rozšířením frontálních rohů postranních komor. V T2W mohou být

hyperintenzní ložiska v nucleus striatum. Bez korelátu v T1W (Johnson and Gregory, 2019).

- MSA: atrofie mozkového kmene, akcentovaná v pons Varoli (brachia pontis). Atrofie cerebelárních hemisfér, s rozšířením IV. komory. Atrofie putamen. V T2W hypersignální změny v pontu a putamen (Dash et al., 2022).
- PSP: atrofie mezencefalu, dominantně v colliculus superior (obraz kolibříka, obraz tučňáka). Může být snižená intenzita signálu v T2W. Gliotické změny periaqueduktálně. Atrofie pars compacta SN (Respondek et al., 2014).
- Wilsonova choroba: difusní mozková atrofie, symetrické ložiskové postižení šedé hmoty (ŠH) mozkové, asymetrické postižení bílé hmoty mozkové. V T1W a T2W obrazech jsou ložiska v ŠH variabilně zobrazena. Signálová změna je určena přítomností gliosu nebo depozitem mědi či železa. Nejčastěji je změna patrna v thalamu, putamen a nucleus caudatus. V mezencefalu je v T2W obraze přítomen příznak „hlava pandy“ (Shribman et al., 2021).
- Onemocnění spojené s deficitem pantotenát-kinázy, dříve Hallervordenova-Spatzova nemoc: v T2W obraze v globus pallidus symetrická hypersignální ložiska obklopená sníženou signálovou intenzitou – příznak „tygřích očí“. Snížená signálová změna v T2W, T1W v globus pallidus a substantia nigra při zvýšeném obsahu železa (Vinod Desai et al., 2007).
- Mesiální temporální skleróza (MTS): posouzení velikosti a architektury hippokampů v T1W, T2W a FLAIR obraze, především v koronální rovině (Tai et al., 2018).
- ALS: v T2W obraze symetrická hyperintenzní ložiska v oblasti gyrus paracentralis, v průběhu tractus pyramidalis (Kassubek and Pagani, 2019).
- MS: hypersignální ložiska v T2W a FLAIR obraze, někdy hyposignální ložiska v T1W obraze. Výskyt ložisek je nejčastěji juxtakortikálně a v corpus callosum. Další lokalizace

je mozkový kmen, mozeček, mícha. V pokročilých stádiích je přítomna mozková atrofie (Filippi et al., 2019).

3.1. ALZHEIMEROVA NEMOC

AD je nejčastější neurodegenerativní onemocnění a současně nejčastější typ demence. Dominantním příznakem je porucha paměti a dalších kognitivních funkcí (prostorová dezorientace, porucha řeči) (Bondi et al., 2017). V roce 1906 Alois Alzheimer popsal přítomnost plak a neuronálních klubek v mozku. Koncept demence je znám tisíce let, nicméně její asociace s neurodegenerativními změnami se zkoumá až zhruba v posledním století. První případ AD byl publikován Aloisem Alzheimerem v roce 1907 (Alzheimer, 1907; Bondi et al., 2017). Oskar Fischer, český rodák, publikoval práci s 16 případy senilní demence. U 12 z nich pozoroval amyloidní plaky. V roce 1910 Fischer nález potvrdil u 56 případů z 275 vyšetřených mozků (Goedert, 2008). Všech 56 patologických případů bylo v době smrti starších padesáti let. Prevalence AD se s věkem exponenciálně zvyšuje. Každých 5 let mezi 65. a 85. rokem na dvojnásobek. Ve věku nad 85 let je prevalence 30 %. AD patří k vedoucím diagnózám morbidity a mortality ve vysokém věku. K typickým neuropatologickým změnám patří extracelulární hromadění proteinu beta-amyloidu (Weller and Budson, 2018). Jeho nadprodukce a/nebo snížená schopnost degradace vede ke kumulaci patologického beta-amyloidu v alzheimerských plakách, v místech, kde pak dochází k zániku synapsí a následně i zániku neuronů. Aktivace gliových buněk vede k zánětlivé reakci. Beta-amyloid vzniká z amyloidového prekurzorového proteinu (APP). Gen pro APP je na dlouhém raménku chromozomu 21. Za fyziologických podmínek je APP rozkládán enzymem alfa-sekretázou. Produkt je rozpustný a účastní se fyziologické neuronální plasticity. Při patologickém štěpení APP enzymy beta-sekretázou a gama-sekretázou vznikají fragmenty, které jsou nerozpustné a koagulují. Beta-sekretáza zahajuje štěpení APP. Součástí komplexu gama-sekretázy jsou

proteiny presenilin 1 a presenilin 2. Gen pro presenilin 1 je lokalizován na chromozómu 14. Na chromozómu 1 je gen pro presenilin 2. Mutace v těchto genech také vedou k neurodegeneraci. Na rozpustnosti fragmentů APP má podíl apolipoprotein E (Apo-E). Gen se nachází na chromozómu 19. Apo-E plní fyziologické funkce. Je to hlavní přenašeč cholesterolu, má zásadní regulační vliv na imunitní systém. V těle se vyskytuje v několika isoformách. Isoforma E4 s prozánětlivým vlivem je spojena s vyšším výskytem AD (Bagaria et al., 2022; Giau et al., 2019; Goedert, 2008; Levy-Lahad et al., 1995; Liu et al., 2013; Yang et al., 2022).

K dalším histopatologickým projevům u AD patří intracelulární depozita hyperfosforylovaného tau proteinu v neurofibrilárních klubkách. Patologicky změněný tau protein se stává pro neurony toxický a vede k jejich zániku. Zasaženy jsou především cholinergní neurony v predilekčních oblastech mozkové kůry a podkoří. Deficit acetylcholinu je podkladem kognitivní poruchy (Haapasalo and Kovacs, 2011). V symptomatické léčbě se uplatňují preparáty ovlivňující acetylcholinergní systém, především inhibitory acetylcholinesterázy a antagonisté NMDA (N-methyl-D-aspartate) receptorů (Breijyeh and Karaman, 2020).

3.2. PARKINSONOVA NEMOC

Idiopatická PN je další z častějších diagnóz ze skupiny neurodegenerativních onemocnění projevující se dominantně hypokinetickým – rigidním syndromem (Halli-Tierney et al., 2020). V klinickém obraze se manifestuje klidovým třesem, bradykinézou, rigiditou a posturální instabilitou a nonmotorickými příznaky (vegetativní, senzorické, kognitivní a afektivní poruchy). Onemocnění bylo poprvé popsáno Jamesem Parkinsonem v roce 1817 v práci *Essay on the Shaking Palsy* (Parkinson, 2002, 1969). První historické zmínky ve staroindické kultuře o onemocnění s projevy třesu a bradykinézou jsou starší více než 4500 let. V roce 1912 německý patolog Frederick Lewy zdokumentoval neuronální cytoplazmatické inkluze v nucleus dorsalis n. X., v nucleus basalis Meynerti a substantia innominata. Byly to stejné inkluze, které již v roce

1911 rozpoznal španělský neuropatolog Gonzalo Rodriguez Lafora (Kalia and Kalia, 2015). Tato neuronální eosinofilní globoidní tělíska nalezená i v substantia nigra pars compacta v roce 1919 nakonec Tretiakoff pojmenoval Lewyho tělíska. V roce 1997 Maria Grazia Spillantini prokázal, že Lewyho tělíska jsou tvořena alfa-synukleinem v defektní konfiguraci. Toto uspořádání nepravidelné nesvinuté nebo chybně svinuté šroubovice má tendenci ke shlukování. Jejich následné odstranění proteolytickými mechanismy selhává. Alfa-synuklein je protein, který se v normální fyziologické tetramerní konfiguraci podílí na synaptické plasticitě, účastní se vezikulárního transportu a regulace dopaminergního přenosu (Abeliovich et al., 2000; Bartels et al., 2011; Lee et al., 2001; Murphy et al., 2000).

Kumulace patologické varianty alfa-synukleinu v neuronech způsobuje jejich větší náchylnost k oxidativnímu stresu. Oxidativní stres potencuje další agregaci alfa-synukleinu. Stále není úplná shoda na jednotném histopatologickém přiřazení nálezu alfa-synukleinu k PN. Přítomnost alfa-synukleinu není patognomická jen pro PN, ale vyskytuje se i u dalších neurodegenerativních onemocnění (multisystémové atrofie, demence s Lewyho tělísky, AD) (Mor et al., 2019).

Alfa-synuklein byl pozorován i v latentním, motoricky prodromálním období v periferních vegetativních nervech (v neuronech slinných žláz, nadledvinek, myenterickém Auerbachově plexu, Meissnerově plexu, sympatických zakončeních) (Adler et al., 2014; Beach et al., 2016; Del Tredici and Braak, 2012).

Mezi exogenní faktory s rizikem vzniku PN patří pesticidy (Dick et al., 2007; Fleming et al., 1994).

Braak et al. se domnívají, že progresivně patologické projevy PN začínají, když určitý patogen přestoupí mukózu zažívacího traktu a ovlivní neurony vegetativních nervů obsahující alfa-synuklein. Prostřednictvím vagových pregangliových vláken se patogenní změna šíří retrográdním transportem do centrální nervové soustavy (Phillips et al., 2008).

Tyto změny postupně zasahují predilekční oblasti mozku v šesti stádiích. V počátečních dvou preklinických stádiích je zasaženo dorzální motorické jádro n. vagus, bulbus olfactorius a část nucleus olfactorius anterior. Klinické příznaky PN se objevují až ve třetím stadiu s histopatologicky charakterizovaným postižením locus coeruleus a substantia nigra. Ve čtvrtém stadiu proniká patologický proces dále do mezencefala a postihuje magnocelulární cholinergní jádra a temporální mezokortex. V pátém a šestém stadiu je patologický proces plně vyjádřen a postihuje i primární a asociační oblasti neokortexu (Bednařík et al., 2010).

PN se klinicky manifestuje po vyčerpání funkční rezervy přežívajících dopaminergních neuronů v pars compacta substantiae nigrae. Dle Fearnley a Leese stav odpovídá zániku zhruba 30 – 50 % neuronů a vyčerpání 80 % dopaminu ve striatu (Fearnley and Lees, 1991).

K dalším exogenním faktorům vyvolávajícím parkinsonský syndrom patří metylfenyltetrahydropyrimidin (MTTP). Jeho účinek byl náhodně objeven u toxikomanů při výrobě heroinu, kdy vzniká jako vedlejší produkt. MTTP má po katalytické přeměně monoaminoxidázou B (MAO-B) selektivní neurotoxický účinek na dopaminergní buňky. Mechanismus působení je podobný jako u pesticidů (Bednařík et al., 2010).

Další z teorií poukazuje na možnost, že spouštěčem PN může být prion. Alfa-synuklein je dle této teorie považován za prionu podobnou bílkovinu. Alfa-synuklein z fyziologické konformace alfa šroubovice se přeměňuje na patologickou variantu ve formě beta skládaného listu. Tato abnormální forma alfa-synukleinu má schopnost se šířit a infikovat okolní neurony. Působí jako základ pro tvorbu dalších proteinových agregátů. Prionová hypotéza byla podpořena testem, při kterém byl inokulován patologický protein do zdravého mozku, ve kterém se následně rozvinuly neurodegenerativní změny, které se šířily nervovými drahami z místa aplikace do okolí a to i do značné vzdálenosti (Olanow and Brundin, 2013).

Určení incidence a prevalence není u PN stejně jako u ostatních neurodegenerativních onemocnění jednoduché. Výsledné hodnocení je závislé na použité epidemiologické metodice a

výběru populace. Metaanalýzy se shodují na narůstající incidenci s věkem. Ve všech věkových kategoriích je vyšší incidence u mužů. Prevalence je udávána v rozmezí 150-300/100 000 (Mor et al., 2019).

PN je v 90 % sporadická. Zbylá část, především u mladých jedinců, představuje dědičnou formu.

Z pohledu genetiky je PN heterogenní onemocnění. Dědičnost dle Mendelových zákonů se uplatňuje ve skupině s familiárně podmíněnými formami. Ve druhé skupině jsou zastoupena onemocnění s negativní rodinnou anamnézou a sporadickým výskytem genetické mutace. V současné době je známo 23 genových lokusů (PARK1-PARK23) (Engelhardt, 2017; Goedert, 2001; Hirsch et al., 2016; Kouli et al., 2018; Spillantini et al., 1997; Tysnes and Storstein, 2017; von Campenhausen et al., 2005).

Dysfagii trpí až 80 % pacientů s PN a mnoho z nich bez významnějších klinických projevů. Pacienti s PN mohou mít narušeny všechny čtyři fáze polykacího aktu (preorální, orální, hypofaryngeální, ezofageální) (Klempíř, 2013). V preorální fázi (při přípravě pokrmu) se zvyšuje produkce slin. U pacientů s PN je hypersalivace a typické měštnání slin v ústech, jejich vytékání při hybné poruše orofaciálního svalstva. Málo častý je vedlejší účinek medikace (anticholinergika), která způsobuje xerostomii. Komplikující preorální fázi je tremor rukou, jejich rigidita a často i kognitivní deficit. V orální fázi dochází k nedokonalému rozmělnění potravy při akinezi jazyka a k asynchronnímu posunu bolusu do hypofaryngu ještě před započítím polykacího reflexu. V hypofaryngeální fázi je riziko aspirace pro nedokonalý uzávěr epiglottis. Časté je měštnání v epiglotických valekulách. Ezofageální fáze je charakteristická sníženou peristaltikou a insuficiencí jícnových svěračů.

V léčbě dysfagie je důležitý komplexní přístup specialistů (neurologie, fyzioterapeut, nutriční poradce, ORL). Ve farmakologickém léčebném přístupu PN má zásadní postavení L-DOPA (levodopa) – prekurzor dopaminu a agonisté dopaminu. Dále se používají inhibitory katechol-O-

metyltransferázy, amantadin, inhibitory monoaminoxidázy typu B, anticholinergika a ve vybraných případech je léčba neurochirurgická (Grimes et al., 2019).

3.3. FRONTOTEMPORÁLNÍ DEMENCE

FTD je klinicky a neuropatologicky heterogenní skupina s klinickými projevy poruchy sociálního chování, změnami osobnosti, dysexekutivních funkcí, postižením emocí a anosognózií (Miller et al., 1991). V poslední době se více používá pro takto vyjádřený klinický syndrom místo FTD označení behaviorální varianta FTD (Rascovsky et al., 2011), pro syndrom s poruchou řeči sémantická varianta primární progresivní afázie (Gorno-Tempini et al., 2011) a nonfluentní varianta primární progresivní afázie. Dle převažující postižené oblasti mozku se rozlišují dvě varianty – frontální a temporální. K dalším oblastem s průkazným postižením patří parietální kůra a bazální ganglia. FTD je častou příčinou demence ve středním věku. Neuropatologickým substrátem je tau protein a další depozita patologických proteinů (TDP-43, ubikvitinu a dalších). Typická manifestace zahrnuje časně poruchy chování, osobnostní změny a řečové postižení (Rusina et al., 2021). Při doprovázejícím postižení motoneuronu je často prokazován TDP-43 (Neumann et al., 2006). K symptomatické léčbě je využívána psychofarmakoterapie.

3.4. SPINOCEREBELÁRNÍ ATAXIE

Do skupiny SCA řadíme vzácná geneticky podmíněná pomalu progredující onemocnění s dominantním postižením mozečku. K mozečkovému syndromu se často přidružují symptomy z postižení pyramidového a extrapyramidového systému, oftalmoplegie a kognitivní poruchy (Brooker et al., 2021).

Způsob dědičnosti je různý. Uplatňuje se autozomální dominantní i recesivní dědičnost, X-vázána a mitochondriální dědičnost (Ashizawa et al., 2018; Lieto et al., 2020; Sullivan et al., 2019). Velká část hereditárních ataxií má sporadický výskyt.

Celková prevalence je odhadována na 2,7/100 000. Nejčastější SCA (SCA1, 2, 3, 6, 7, 17) jsou způsobeny genovou expanzí tripletů bází CAG vedoucí k expanzi polyglutamátového řetězce. U těchto repeatových onemocnění je nárůst počtu tripletů typicky spojen s časnějším nástupem onemocnění s rychlejší progresí, a tedy i závažnějším průběhem. Významně se uplatňuje fenomén anticipace – při přenosu na další generaci dochází k prodlužování řetězce a tím k těžšímu průběhu onemocnění. Většina onemocnění začíná ve středním věku. Velmi vzácným a závažným onemocněním řazeným k SCA je autosomálně dominantně dědičný Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrom. Pro toto onemocnění je typická spongiformní encefalopatie s amyloidovými depozity v mozkové, mozečkové kůře a v bazálních gangliích. Onemocnění je považováno za prionové. Pro autozomálně recesivně (AR) dědičné SCA je příznačný nižší věk nástupu onemocnění. U této podskupiny je častější postižení centrální i periferní nervové soustavy. Nejčastější AR SCA je Friedreichova ataxie, která vzniká na podkladě expanze tripletu GAA. U X-vázané ataxie, kde nejčastějším zástupcem je ataxie asociovaná s fragilním X chromozómem, je expanze tripletu CGG. Dysfagie je přítomna u SCA6, 10, 44. Léčba je symptomatická (Pilotto and Saxena, 2018).

3.5.PROGRESIVNÍ SUPRANUKLEÁRNÍ PARALÝZA (STEELE-RICHARDSON-OLSZEWSKI)

PSP je vzácné neurodegenerativní onemocnění s prevalencí 5/100 000 (Nath, 2001; Schrag et al., 1999). V klinickém obraze se kombinuje parkinsonský syndrom, kognitivní deficit a supranukleární okohybná porucha (Coughlin and Litvan, 2020).

PSP je tauopatie (Hauw et al., 1994). Abnormální hyperfosforylovaný protein 4R-tau je agregován a tvoří neuronální uzlíky–tangles. Neurodegenerací jsou nejvíce postiženy substantia nigra, subthalamické jádro a mezencefalón. V těchto oblastech je výrazně postižen obrat dopaminu a snížen glukózový metabolismus.

Z motorických projevů je nápadná rigidita, hyperextenzní držení trupu a šíje, bradykinéza s poruchou chůze a častými pády nazad při posturální instabilitě (Respondek et al., 2014). Významná je porucha okulomotoriky projevující se v iniciálním stadiu nemoci zpomalením vertikálních sakád s progresí do parézy vertikálních pohledů. V pozdním stádiu jsou porušeny i horizontální sledovací pohyby a snížené mrkání. Je přítomna dysartrie a dysfonie projevující se šeptavou drmolivou řečí. Fatické funkce nejsou zasaženy. Demence je frontálního typu. Je přítomen dysexekutivní syndrom, psychomotorické zpomalení, desinhibice, impulzivita. Jsou navrženy tři klinické subtypy PSP (Krzosek et al., 2022).

1) Richardsonův syndrom (RS)

RS subtyp odpovídá výše popsané typické PSP. Je zastoupen asi 50 % verifikovanými případy. Mírně převažují muži s přežitím 5 let.

2) PSP – parkinsonismus (PSP-P)

Subtyp PSP-P tvoří asi 35 % případů. Klinickým obrazem se blíží PN. Může být vyjádřena asymetrie, tremor a alespoň přechodná odpovědávost na dopaminergní léčbu.

Délka přežití je 9 let.

3) Subtyp čistá akineze se zárazy chůze (PAGF – pure akinesia with gait freezing)

Dominantními příznaky PAGF jsou zárazy na startu a v průběhu chůze.

V omezených léčebných možnostech se zkouší levodopa, amantadin a antidepressiva (Bednařík et al., 2010; Olfati et al., 2022).

3.6. MULTISYSTÉMOVÁ ATROFIE

MSA je progresivní neurodegenerativní onemocnění se sporadickým výskytem, patřící do skupiny synukleinopatií. MSA byla poprvé popsána Dejerinem a Thomasem v roce 1900 jako olivopontocerebelární atrofie (Broussolle, 2017). Klinické projevy zahrnují mozečkové, parkinsonské, pyramidové a autonomní dysfunkce v různé intenzitě a v různých kombinacích. K nonmotorickým projevům patří bolest, ortostastická hypotenze, poruchy urogenitální, gastrointestinální, respirační, poruchy spánku, chování a kognitivní deficit. Dřívější koncept popisoval tři nosologické podjednotky: striatonigrální degeneraci, sporadickou olivopontocerebelární atrofii a Shy-Dragerův syndrom (idiopatická dysautonomie). Aktuálně rozlišujeme formu parkinsonskou s převažujícím extrapyramidovým syndromem (MSA-P) a formu cerebelární (MSA-C). S progredujícím onemocněním se obě fenotypové varianty kombinují.

Prevalence v ČR není známá. V Evropě je 1,9-4,9/100 000. Mírně častěji jsou postiženi muži. Onemocnění se nejčastěji začíná projevovat v 55. roce života. Průměrná délka přežití od stanovení diagnózy je 6-9 let.

Z patofyziologického hlediska je pro MSA charakteristické ukládání alfa-synukleinu v gliálních cytoplazmatických (Papp-Lantosových) inkluzích s výskytem především v bazálních gangliích, mozečku, motorické kůře, mozkovém kmeni a v autonomních gangliích (Jellinger and Lantos, 2010).

Ve striatu dochází k selektivnímu úbytku postsynaptických D1 receptorů. U MSA-C dochází k významnému úbytku Purkyňových buněk mozečku, atrofii pedunculi cerebellares medii, baze pontu a nucleí olivares inferiores. Autonomní dysfunkce souvisí s postižením nucleus intermediolateralis, Onufova jádra a katecholaminergních neuronů ve ventrolaterální části oblongaty (Jellinger, 2018; Koga and Dickson, 2018).

V klinickém obraze u fenotypu MSA-P dominuje parkinsonský syndrom bez významnější lateralizace na končetinách (Wenning et al., 2022). Příznačná je hypomimie, monotónní hypofonie, hypokinetická dysartrie a dysfagie. Z autonomních dysfunkcí jsou významné sexuální poruchy (erektilní impotence, dyspareunie), porucha mikce, ortostatická hypotenze. Dysfagie je běžně přítomna a projevuje se podobným funkčním postižením jako se vyskytuje u PN. K diagnostice gastrointestinální poruchy často dochází až při manifestaci aspirací s bronchopneumonií. K průkazu degenerace Onufova jádra se využívá jehlová elektromyografie s nálezem denervačního syndromu v musculus sphincter ani externus. U MSA-P bývá částečná odpovídavost na dopaminergní léčbu.

U varianty MSA-C je přítomný mozečkový syndrom (s ataxií, dysmetrií, dysartrií, posturálním nebo akčním tremorem a nystagmem), ke kterému se postupně přidávají autonomní dysfunkce.

K dalším společným symptomům patří posturální instabilita s pády bez varovných příznaků a bez poruchy vědomí, dystonie s postižením mimického, žvýkacího, laryngeálního, trupového a končetinového svalstva. Typická je antecollis a trupová dystonie s inklinací. Dystonie může být akcentovaná dopaminergní léčbou. Je porušena termoregulace s anhidrózou. Přítomny jsou poruchy spánku – poruchy chování v REM spánku, nadměrná denní spavost, ronchopatie. Z poruch chování je typická emoční inkontinence.

Oproti jiným NDD se MSA odlišuje v klinickém obraze rychlou progresí s častým rozvojem autonomní dysfunkce a ztrátou efektu dopaminergní léčby při srovnání s PN. V porovnání s PSP není přítomna okohybná porucha. K odlišení od SCA napomůže nemá rodinná anamnéza a autonomní porucha.

V symptomatické léčbě MSA se uplatňuje levodopa, amantadin na parkinsonský syndrom, propranolol na tremor, botulotoxin a myorelaxancia na fokální dystonii a spasticitu, domperidon na dysfagii. Fludrokortizon a midodrin se podávají k ovlivnění ortostatické hypotenze. Svě

místo v symptomatické léčbě mají též antipsychotika a antidepresiva (Klempíř and Bartošová, 2019; Vanacore et al., 2001).

3.7. LEBEROVA HEREDITÁRNÍ OPTICKÁ NEUROPATIE

Leberova hereditární neuropatie optického nervu (LHON) je dědičné onemocnění s nebolestivou rychlou ztrátou zraku na základě odumírání retinálních gangliových buněk (Stramkauskaitė et al., 2022). LHON je první onemocnění, u kterého byla potvrzena maternální dědičnost s konkrétní bodovou mutací v mitochondriální DNA. Přítomnost mutace je nezbytný, nikoli jediný patofyziologický prvek postižení zrakových funkcí. Mutace zasahuje komplex I, NADH-koenzym Q10 oxidoreduktázy (Ji et al., 2019; Wallace and Lott, 2017; Yu-Wai-Man et al., 2008). Tento enzym je první z mitochondriálního respiračního řetězce a jeho dysfunkce je asociována s dalšími vážnými neurologickými poruchami (ataxie, neuropatie, dystonie, encefalopatie, myopatie) Předpokládá se, že k rozvoji manifestního onemocnění je nutná souhra několika endogenních i exogenních faktorů. Prevalence v České republice není přesná známá. V Anglii je prevalence odhadována na 2,5–4/100 000, v severoevropské populaci na 1/31 000–50 000 (Man et al., 2003; Puomila et al., 2007). V klinickém obraze dochází k subakutní ztrátě zrakové ostrosti. U 90 % pacientů se onemocnění projeví do 50 let věku, nejčastěji v období 15–35 let. Častěji jsou postižení muži. Nejdříve jsou zasažena nejtenčí vlákna papilomakulárního svazku projevující se centroekálním skotomem. Stejně symptomy se do dvou měsíců projeví i na druhém oku. Jednostranné postižení zrakového nervu je extrémně vzácné a v těchto případech je nutné pátrat po jiných příčinách. Při průkazu LHON se využívají specifické metody očního vyšetření (vyšetření očního pozadí, zorného pole, zrakové ostrosti, fluorescenční angiografie, optická koherenční tomografie se spektrální doménou, zrakové evokované potenciály, elektroretinografie) (Meyerson et al., 2015). Zlatým standardem je molekulárně genetická analýza. K extraokulární manifestaci LHON patří výše uvedené

neurologické projevy. Při souběžném závažném neurologickém deficitu (spastická dystonie, juvenilní encefalopatie) je stav označován LHON plus nebo překryvný syndrom. Pro tyto stavy je někdy obtížné až nemožné odlišit samotný LHON a MS. Existují teorie, které naznačují, že primární mutace mitochondriální DNA může spouštět autoimunitní odpověď vedoucí k demyelinizaci axonů. Pfeffer v kohortě upozorňuje na zajímavý rozdíl v doprovodné oční bolesti při ztrátě zrakové ostrosti, která je typická pro akutní neuritis optiku u MS. Léčba je symptomatická za použití speciálních optických kompenzačních pomůcek. V poslední době se u vybraných pacientů využívá idebenon, analog ubichinonu s krátkým postranním řetězcem, který nahrazuje funkci dysfunkčního mitochondriálního komplexu I a snižuje produkci reaktivních kyslíkových radikálů (Kolářová et al., 2017; Pfeffer et al., 2013; Yu-Wai-Man et al., 2002).

3.8. HUNTINGTONOVA NEMOC

Huntingtonova nemoc (HN) je neuropsychiatrické onemocnění s autozomálně dominantním typem dědičnosti (Ross and Tabrizi, 2011; Walker, 2007). Hlavními klinickými projevy HN jsou hybné poruchy (především chorea, méně častá je dystonie, bradykinéza a dysfagie, která je závažnou komplikací v pokročilých stádiích nemoci), progresivní kognitivní deteriorace, emoční a behaviorální poruchy (Tabrizi et al., 2009). Podstatou mutace je expanze tripletu CAG na krátkém raménku 4. chromozómu v genu pro huntingtin. Prevalence HN je přibližně 8/100 000. Typický věk s prvních klinických projevů je 40 let (35-50). Průměrná doba přežití je 15-20 let. Vzácná je juvenilní forma s poloviční průměrnou dobou přežití při srovnání s formou adultní. Podstatou neuropatologických změn je abnormální polyglutaminový řetězec, který mění strukturu a funkci huntingtinu (Wright et al., 2019). Počet tripletů nad 40 znamená jistotu onemocnění. V rozsahu 36-39 tripletů je prognóza rozvoje klinických příznaků nejistá. Patogenetické mechanismy způsobující neurodegeneraci nejsou zcela jasné, ale velmi pravděpodobné jsou vlivy excitotoxicity, oxidativního stresu, mitochondriální dysfunkce a

agregace proteinů. Patologicky změněný protein způsobuje selektivní postižení GABAergních neuronálních subpopulací ve striatu. V pozdějších fázích nemoci odumírají neurony, které produkují substanci P. Protože tyto neuronální subpopulace patří do skupiny projekčních neuronů, jsou v pozdějších stádiích nemoci patrné degenerativní změny i v jiných oblastech mozku, nejen v bazálních gangliích. Kauzální terapie není. Symptomatická léčba vyžaduje multidisciplinární přístup. Z farmak se využívají především neuroleptika (tiaprid), na rigiditu L-dopa, při epileptických záchvatech standardní protizáchvatová medikace (Baig et al., 2016; Roth, 2010; Stoker et al., 2022).

3.9. NEUROAKANTOCYTÓZA

Neuroakantocytóza (NA) je heterogenní skupina onemocnění asociovaných s výskytem akantocytů a neurologickými symptomy (Jung et al., 2011). Akantocyty jsou atypické erythrocyty s ostrými výběžky membrán. Záchyt akantocytů v periferní krvi ale není podmínkou ke stanovení diagnózy. Syndromy NA jsou vzácné, s různou etiologií. Dělení pro vzácný výskyt a variabilitu klinických příznaků není jednoduché. Používá se rozdělení NA do dvou skupin dle výskytu atrofie nucleus caudatus. Jiné dělení je založeno na přítomnosti motorické poruchy. Dle tohoto rozdělení je v první skupině přítomna degenerace bazálních ganglií, motorická porucha, kognitivní deficit, psychiatrická symptomatika. Ve druhé skupině je alterace metabolismu lipoproteinu s hypobetalipoproteinémií způsobující malabsorpci vitamínu E, periferní neuropatie, senzitivní ataxie z důvodu degenerace zadních provazců míšních, bez motorické poruchy. Většina syndromů je na podkladě autozomálně recesivní, méně často X-vázané nebo autozomálně dominantní dědičnosti. Negativní rodinná anamnéza nevylučuje NA. Léčba je symptomatická. (Jung et al., 2011; Klempíř et al., 2008).

3.10. ZÁNĚTLIVÁ AUTOIMUNITNÍ ONEMOCNĚNÍ CENTRÁLNÍ NERVOVÉ SOUSTAVY

MS je chronické autoimunitní a neurodegenerativní onemocnění postihující centrální nervovou soustavu (Dobson and Giovannoni, 2019; Reich et al., 2018). Hlavní mechanismy odpovědné za klinickou manifestaci onemocnění jsou zánět, demyelinizace a neurodegenerace. Konkrétní spouštěč patogeneze MS znám není. Prevalence je 1/1000 (Leray et al., 2016). Výskyt MS je odlišný u různých etnik a závislý na geografické poloze (Becuş and Popoviciu, 1994; Dean, 2002; Nicoletti et al., 2005; Rothwell and Charlton, 1998; Sumelahti et al., 2000). Prevalence je vyšší na severu (Leray, 2016), přesto dle jiných studií, které hodnotil ve své práci Alonso a Hernan, není severo-j jižní gradient tak významný (Alonso and Hernan, 2008). Koch-Henriksen uznává severo-j jižní gradient pro prevalenci, nikoli pro incidenci (Koch-Henriksen and Sorensen, 2011).

Genetická predispozice k onemocnění souvisí s hlavním histokompatibilním systémem (HLA) I. a II. třídy, především HLA DRB1*1501.

Zapojení imunitního systému do patogeneze MS je jisté, ale přímý důkaz o autoimunitní vyvolávající příčině onemocnění není (Catz and Warren, 1986; Martinsen and Kursula, 2022; Warren et al., 1994). Mnohočetné zánětlivé infiltráty jsou nacházeny v blízkosti porušené hematoencefalické bariéry. MRI s aplikací gadolinia zobrazuje enhancující ložiska v bílé hmotě mozkové. Bioptické vyšetření v těchto oblastech prokazuje aktivované T lymfocyty, makrofágy a méně i B lymfocyty. K aktivaci T lymfocytů dochází na periférii. Adhezivní molekuly (ICAM-1 (intercellular adhesion molecule), LFA1 (lymphocyte function-associated antigen), VLA-4 (very late antigen-4), VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1)) umožňují kontakt T lymfocytu s hematoencefalickou bariérou a přechod do centrální nervové soustavy, který je ovlivněn působením cytokinů (TNF α (tumor necrosis factor alpha), interleukin 1 nebo interleukin 6). Po přestupu dochází k reaktivaci Th1 lymfocytů a k produkci prozánětlivých cytokinů, aktivaci makrofágů a mikroglie. Tím vzniká zánětlivé ložisko, ve kterém je destruován

myelin. Obnažené, demyelinizované vlákno začíná exprimovat molekuly MHC I. třídy a je napadáno cytotoxickými lymfocyty CD8+. Vyplavené perforiny způsobují průnik extracelulární tekutiny do buňky, zprostředkovávají supresi Th lymfocytů (CD4+) a zvyšují vaskulární permeabilitu (Kasper and Shoemaker, 2010). Takto odhalené, poškozené nervové vlákno má k zajištění převodu vzruchu velké energetické nároky. Energetická deplece vede k axonální ztrátě. Selhávající oligodendrocyty nezvládají remyelinizaci ani efektivně odklízet glutamát. Na povrchu buněk jsou proteiny, které se stávají terčí útoku protilátek. Mezi nejvýznamnější z těchto proteinů se řadí myelinový bazický protein (MBP), který tvoří až 30 % z myelinových proteinů. Dalším silně imunogenním proteinem je myelinový oligodendrocytární glykoprotein (MOG). Sellebjerg et al., Reindl et al. prokázali zvýšení počtu buněk produkujících protilátky proti MBP, proteolipidovému proteinu a MOG (Reindl et al., 1999; Sellebjerg et al., 2000). V praxi se již mnoho let standardně využívá k diagnostice MS detekce intratekální syntézy imunoglobulinů IgG v mozkomíšním moku. Průkaz autochtonní produkce IgG významně podporuje diagnózu MS. Při hodnocení je potřeba srovnávat přítomnost IgG v séru a likvoru. Pro MS nasvědčuje záchyt dvou a více nekorespondujících oligoklonálních pásů (OCB). Každý pás reprezentuje jednu populaci B lymfocytů produkující imunoglobulin. Později se k laboratorní diagnostice přidalo vyšetřování volných lehkých řetězců, především senzitivnějších a specifitějších kappa (než lambda), v mozkomíšním moku, které jsou v nadbytku produkovány plasmatickými buňkami (Arneth and Kraus, 2022; Zeman et al., 2019). K běžně se vyskytujícím neurotrofním herpetickým virům je do souvislosti se vznikem MS zmiňován Epstein-Barrové virus (EBV). Jeho prevalence je v běžné populaci vysoká. EBV je reaktivován stresovými faktory. Na základě molekulárních mimikrů, zkřížené reaktivity mezi infekčním antigenem a vlastní tkání, především MBP, dochází k transformaci B lymfocytů. Následuje klonální expanze patogenních plasmablastů (prekurzorových buněk). EBV transformuje B lymfocyty několika mechanismy: EBV protein LMP2A (latent membrane protein 2A) napodobuje povrchový B lymfocytární receptor (BCR), protein LMP1 (latent

membrane protein 1) napodobuje receptor CD40 a kostimuluje cestu, která je důležitá pro interakci B a T lymfocytů (Robinson and Steinman, 2022).

Mikroorganismy kolonizující lidský gastrointestinální trakt žijí v symbióze a přispívají k udržení homeostázy. Souhrnný genetický materiál obsažený v těchto organismech se nazývá střevní mikrobiom. V blízkosti zažívacího traktu se nachází 80 % buněk imunitního systému. Proto je střevní mikrobiom považován za zásadní faktor při fungování imunitního systému s vlivem na udržování rovnováhy mezi prozánětlivým a protizánětlivým nastavením. Mikrobiom se podílí na správném fungování střevní bariéry, která je u pacientů s MS propustnější. Spektrum mikrobiomu je při onemocnění MS nižší. Byl prokázán deficit druhů, které podporují vývoj T-regulačních lymfocytů a převládají prozánětlivé mikroorganismy (Fan and Zhang, 2019; Preiningerova et al., 2022).

Přestože zánětlivý proces hraje dominantní roli v časných fázích MS, jsou i v této fázi onemocnění pozorovány známky neurodegenerace. Není dosud zcela jasné, zda tyto časně projevy neurodegenerace jsou projevem nezávislým na probíhajícím zánětu nebo zda je to následek demyelinizace. Chaudhuri předkládá argumenty, které navrhují MS řadit k primárně neurodegenerativním onemocněním. Současně nachází zvýšenou koincidenci MS s dalšími neurodegenerativními onemocněními (ALS, LHON, Charcot-Marie-Tooth neuropatie a další) vyšší než s autoimunitními onemocněními. Zvýšené riziko MS ale uvádí u autoimunitních onemocnění (autoimunitní tyreoiditida) v prvním stupni příbuzenského vztahu. Prototypem neurodegenerativní varianty MS je primárně progresivní MS (Chaudhuri, 2013).

Novakova et al. pátrali v mozkomíšním moku po biomarkerech časně neurodegenerace a prokázali, že jediný diagnosticky významný biomarker jsou neurofilamenta s lehkou složkou (NFL). Nezjistili žádné biomarkery neurodegenerace u pacientů s klinicky izolovaným syndromem (CIS) nebo relabující-remitující MS (RRMS) při prvních klinických příznacích. NFL lze využít ke zlepšení diagnostiky u pacientů s podezřením na MS bez průkazu

oligoklonálních pásů v mozkomíšním moku a k predikci tíže onemocnění (Novakova et al., 2018; Uher et al., 2021).

O klinickém obraze rozhoduje lokalizace postižení centrální nervové soustavy. K typickým příznakům patří poruchy citlivosti a optická neuritida. Závažným projevem je porucha hybnosti doprovázená spastickými fenomény. Dalšími obtěžujícími příznaky doprovázejícími MS je sfinkterová porucha s projevy detruzoro-sfinkterové dyssynergie, dysfagie, obstipace, deprese, epileptické záchvaty, zvýšená únavnost, poruchy kognitivních funkcí (Araki et al., 2003; Braley and Chervin, 2010; Levinthal et al., 2013; Nakhostin Ansari et al., 2020; Poser and Brinar, 2003; Siegert, 2005; Sumowski et al., 2018).

Dle průběhu nemoci se rozlišuje několik variant MS. Nejčastější varianta (80-85 %) je relabující-remitující, která přechází do sekundární chronické progresse. U 10-15 % pacientů je rozvoj pozvolný, bez relapsů. CIS je prezentován izolovanou optickou neuritidou, míšními, kmenovými a/nebo supratentoriálními příznaky u pacientů s nálezem plak na MRI a je považován za první ataku MS. Epizoda s neurologickými potížemi způsobenými zánětem v jedné nebo více oblastech mozku a míchy trvá nejméně 24 hodin. V roce 2013 bylo přidáno dělení na aktivní a neaktivní formy MS (Omerhoca et al., 2018).

Diagnostická kritéria MS se řídí revidovanou verzí McDonaldových diagnostických kritérií z roku 2017 (Tabulka 1).

Tabulka 1. McDonalдова kritéria, revize 2017 (Thompson et al., 2018)

Klinická prezentace		Další údaje pro diagnostiku MS
Ataky	Objektivní klinicky vyjádřená léze	
2 nebo více	2 nebo více	Žádné. Klinická symptomatika je dostačující.
2 nebo více	1	DIS ^a (další klinická ataka z jiné lokalizace mozku/míchy nebo nová léze na MRI).
1	2 nebo více	DIT ^b (druhá klinická ataka nebo nález na MRI nebo přítomnost OCB).
1	1	DIS (další klinická ataka z jiné lokalizace mozku/míchy nebo na MRI) a DIT (druhá klinická ataka nebo nález na MRI nebo přítomnost OCB).
0		Jeden rok progresse nemoci (retrospektivně nebo prospektivně) a nejméně dvě následující kritéria ze tří: DIS v mozku, DIS v míše prokázaná dvěma a více T2 lézemi ³ , přítomnost OCB.

^aDIS – diseminace v prostoru, ^bDIT – diseminace v čase, ³T2 léze – hyperintenzní ložisko v T2W

Základem výše uvedeného hodnocení je klinický obraz, který je důsledkem poškození centrálního nervového systému. Zásadní je dále vyšetření MRI mozku, míchy a rozbor mozkomíšního moku. V diagnostickém procesu se hodnotí diseminace patologických ložisek v prostoru a čase.

Po stanovení diagnózy je nutné zahájit léčbu co nejdříve, aby bylo zabráněno postupující axonální ztrátě, a tím oddálit progresi onemocnění a invalidity. V současné době je MS nevyléčitelné onemocnění, ale s možností léčby, která zpomaluje progresi onemocnění a

zlepšuje kvalitu života. V léčbě se uplatňuje podávání imunomodulačních farmak ze skupiny léků modifikujících onemocnění (DMD). Velmi důležitá je fyzioterapie doplněná symptomatickou léčbou především spasticity.

3.11. EPILEPSIE

Epilepsie jsou častá onemocnění mozku charakterizovaná trvalou predispozicí generovat epileptické záchvaty. Pro stanovení diagnózy epilepsie musí být u pacienta zachyceny nejméně dva spontánní epileptické záchvaty v odstupu nejméně 24 hodin nebo záchyt jednoho neprovokovaného epileptického záchvatu s vysokou (více než 60 %) pravděpodobností jeho opakování. Pravděpodobnost více než 60 % je srovnatelná s rizikem po dvou záchvatech neprovokovaných, které je v rozmezí 60–90 %. Predispozice pro opakování záchvatu vychází z anamnestických údajů, EEG abnormality a epileptogenního ložiska na MRI. Diagnóza epilepsie je také přiřazena pacientovi s definovaným epileptickým syndromem (Fisher et al., 2014).

Epilepsie patří do heterogenní skupiny chorob projevujících se epileptickými záchvaty. Okamžiková prevalence je 6/1000, celoživotní prevalence je 8/1000 (Fiest et al., 2017). Jsou desítky epilepsií s multifaktoriální etiopatogenezí. Epilepsie může být klasifikována současně do více skupin. K základním epileptogenním faktorům patří genetika, věk, vrozené či získané léze centrální nervové soustavy (CNS), faktory zevního prostředí. Ty vedou k epileptogenezi – tedy vzniku epilepsie. Hyperexcitabilita, hypersynchronie, změny počtu neuronů a jejich propojení jsou faktory iktogenní. Především degenerace (dysfunkce a úbytek) inhibičních interneuronů v důsledku excitotoxicity narušuje rovnováhu mezi excitací a inhibicí a vede ke snížení prahu pro vznik záchvatu. Etiologie epilepsie může být různá: strukturální, genetická, infekční, metabolická, autoimunitní a neznámá. Klasifikace je víceúrovňová a vždy by měla být snaha určit etiologii epilepsie nebo epileptického záchvatu. Velká skupina epilepsií je zapříčiněna genetickými mutacemi, ionoforopatiemi, receptoropatiemi (GABAergní a cholinergní).

Důsledkem změn jsou funkční změny neuronálních sítí. Další významnou skupinou jsou epilepsie symptomatické způsobené strukturální a metabolickou poruchou. K určení strukturálního původu slouží morfologická vyšetření, především MRI v příslušném vyšetřovacím protokolu. Strukturální patologie je vždy porovnávána s klinickým a elektroencefalografickým (EEG) nálezem. I strukturální postižení mozku může mít základ v genetické poruše. Genetický podklad mohou mít i metabolické poruchy vyvolávající epilepsii. Recentní studie prokazují přítomnost tau proteinů u epilepsií temporálního laloku (TLE) s hipokampální sklerózou (HS). TLE s HS je nejčastější primární příčina fokální epilepsie (Blumcke et al., 2017).

Patofyziologické mechanismy, které jsou důvodem vzniku epilepsie, jsou stále nejasné (Löscher, 2012), ale u části pacientů s epilepsiemi se zvažuje etiopatogenetický podíl neurodegenerace, protože u některých NDD (AD, PN, HN, MS) je epilepsie častější než v obecné populaci (Cano et al., 2021). U pacientů vyššího věku s HS byla prokázána akumulace proteinu TDP-43 (Amador-Ortiz et al., 2007). Bylo potvrzeno, že ztráta počtu neuronů v hipokampu vede ke kognitivní dysfunkci (Prada Jardim et al., 2018). Úbytek multipotentních progenitorových buněk v gyrus dentatus, zásadní pro regeneraci nervové tkáně v dospělém věku, snižuje kognitivní výkon (Coras et al., 2010). Dle epidemiologických dat byla potvrzena i vyšší prevalence epilepsie u pacientů s AD. Akumulace hyperfosforylovaného tau-proteinu a neurofibrilární klubka patří k typickým nálezům u AD. U pacientů s autosomálně dominantní variantou AD byla prokázána geneticky vázaná porucha metabolismu beta-amyloidu. Tito jedinci mají významně vyšší prevalenci epilepsie (Gaitatzis et al., 2004; Zarea et al., 2016).

Do naší studie byli zařazeni pouze pacienti s epilepsií, u kterých byla předpokládána neurodegenerativní etiologie a byla vyloučena nádorová, cévní, infekční strukturální léze, metabolická a autoimunitní porucha.

Před zahájením léčby epilepsie je potřeba stanovit reálné léčebné možnosti, míru očekávání, motivaci a přání pacienta. Výběr vhodného protizáchvatového léku (ASM) je závislý na

množství faktorů (akutní vs. chronický záchvatový stav, definovaný epileptický syndrom, věk, pohlaví, komorbidity, charakter pacienta a potenciální vedlejší účinky ASM). Při selhání ASM a stanovení diagnózy farmakorezistentní epilepsie je zvažována možnost epileptochirurgické léčby.

3.12. POLYNEUROPATIE S PROGRESIVNÍ NEURODEGENERACÍ

Polyneuropatie (PNP) jsou onemocnění periferního nervového systému. Periferní neurony jsou postiženy difusně nebo vícečetně. Heterogenita PNP je dána i multifaktoriální etiologií. Vlivy podílející se na vzniku jsou endogenní i exogenní. Mezi nejčastější příčiny patří metabolické poruchy (především diabetes mellitus), toxické (etylismus), zánětlivé (infekční), autoimunitní, degenerativní a další. Celková prevalence PNP není přesně známá. Ve vyšším věku jsou PNP častější. Podíl na zvýšené prevalenci u starších jedinců je dán častějším výskytem interních onemocnění a neurodegenerací periferních vláken. Do skupiny degenerativních onemocnění patří geneticky podmíněné PNP. Tato skupina dědičných neuropatií se často označuje choroba Charcot-Marie-Toothova (CMT) nebo hereditární motorická a senzitivní neuropatie (HMSN) (Morena et al., 2019; Reilly et al., 2011). Prevalence tohoto nejčastějšího geneticky podmíněného nervo-svalového onemocnění je 1/2500. Až 20 % ze všech PNP nemá definitivně určenou etiologii. Postižena jsou v různé míře senzitivní, motorická a vegetativní nervová vlákna. Tíže postižení je závislá na délce periferního neuronu. Proto jsou přítomné atrofie drobných svalů nohy a ruky doprovázené symetrickou akrální slabostí. V klinickém obraze u hereditárních neuropatií imponují pedes cavi a kladívkové prsty, později s trofickými změnami, otlaky na zevních stranách nohou. Porucha taktilního cití je méně vyjádřena než u PNP získaných. Hereditární PNP mají více vyjádřenou poruchu propriocepce projevující se špatnou stabilitou při chůzi. Vzácně se vyskytuje neuropatický tremor. Přiřazení etiologie tremoru neuropatii je možné jen v případě, že pacient má neuropatii a nemá jiné neurologické

onemocnění, které by tremor vysvětlilo. Tremor je častější u demyelinizačních onemocnění než u axonálních a má charakter kinetický s frekvencí 3-6 Hz.

3.13. AMYOTROFICKÁ LATERÁLNÍ SKLERÓZA

ALS je závažné progresivní neurodegenerativní onemocnění, které patří do širší skupiny nemocí motoneuronu (MND) (Foster and Salajegheh, 2019; Kanning et al., 2010). MND se často používá jako synonymum pro ALS. Charakteristické je ztrátou mozkových a spinálních motoneuronů s ušetřením extraokulárních a sfinkterových svalů. Prevalence je 6/100 000 obyvatel. Nejčastěji se projevuje v šesté až sedmé dekádě. Vzácně se objeví v dřívějším věku. Juvenilní forma se symptomy před 25. rokem života je asociovaná s pozitivní rodinnou anamnézou a pomalou progresí. ALS s časným začátkem (young onset ALS) před 45. rokem života je již považována za sporadickou (Turner et al., 2012).

Varianta sporadická představuje 90-95 %, zbylých 5-10 % je familiárních. Rizikovým faktorem je věk a lehce převažuje onemocnění mužů. Světová neurologická federace klasifikuje ALS/MND do několika podskupin (Bromberg, 2014).

- 1) Klasická forma ALS: postižen je centrální a periferní motoneuron, vyskytuje se v 65-75 % a v polovině případů progreduje do bulbárního syndromu.
- 2) Progresivní bulbární paralýza: zastoupena je 25 %, převažují ženy.
- 3) Progresivní svalová atrofie: postižen je pouze periferní motoneuron, vyskytuje se v 5-8 %, začíná často ve věku pod 50 let. Může přejít i v postižení centrálního motoneuronu. Má pomalejší progresi s delším obdobím bez bulbárních příznaků.
- 4) Primární laterální skleróza: postižen je pouze centrální motoneuron. Zastoupena je 2-5 %. Délka přežití je delší – i více než 10 let.
- 5) Monomelická spinální muskulární atrofie (fokální amyotrofie): postižení je jen na končetinách, bez výraznější progresi.

Do širšího okruhu onemocnění motoneuronu patří spinální muskulární atrofie, bulbospinální muskulární atrofie a lze sem řadit i post-polio syndrom.

Etiopatogeneze onemocnění je dle většiny autorů komplexní (Al-Chalabi et al., 2014; Chiò et al., 2018; Geevasinga et al., 2016) a je způsobena řetězcem různých mechanismů, které zahrnují excitační toxiny, oxidativní stres (působení glutamátu), dysfunkci neurofilament, poruchu axoplazmatického transportu, poruchu kalciové homeostázy, mitochondriální dysfunkci, zvýšenou apoptózu motoneuronu a prozánětlivé cytokiny.

Při neurodegeneraci motoneuronů se uplatňují určitá specifika těchto buněk (Rochat et al., 2016). Motorické neurony jsou postmitotické buňky, neschopné dalšího dělení, a proto jejich počet postupně klesá s věkem. Jsou největšími buňkami v nervovém systému a mají značné energetické nároky zajišťované vysokým stupněm mitochondriální aktivity. Motoneurony mají vysoký obsah proteinů v neurofilamentech. Glutamátové receptory prostupné pro kalcium jsou u motoneuronů odlišné, což podmiňuje jejich vnímavost ke škodlivému vzestupu intracelulárního kalcia. Ne všechny motoneurony jsou ovlivňovány stejným způsobem. Jádra kraniálních nervů III., IV. a VI. a Onufovo jádro v sakrální míše se zdají být k neurodegenerativnímu procesu rezistentní.

V současnosti je známo přes 40 genů, jejichž mutace mohou vést k rozvoji ALS, a více než 120 genů se podílí nepřímo (Chen et al., 2022).

Mutace těchto genů jsou prokazovány nejen u pacientů s familiárním výskytem, ale i sporadickým. Většinou jde o autozomálně dominantní dědičnost, méně často X-vázaný typ dědičnosti. Na 21. chromozómu bylo zjištěno přes 60 genových mutací, které způsobují tvorbu defektního enzymu superoxidové dismutázy (SOD1). Normální protein SOD1 je ubikvitárně vyjádřen a hraje roli v ovládní superoxidových volných radikálů a zvyšuje odolnost k oxidativnímu stresu. V současné době jsou nejdůležitější geny spojeny s metabolismem proteinu TDP-43, který hraje zásadní roli v patogenezi ALS. Kromě vlastního genu proteinu

TDP-43 jde o gen pro protein fus (fused in sarcoma), vesicle-associated membránový protein B (VANB), valosin obsahující peptid (VCP), ubiquillin 2 (UBQLN2), optineurin (OPTN), progranulin (GRN) a významná asociace se 72. otevřeným čtecím rámcem na chromozómu 9 (C9orf72). Tento genetický defekt je úzce spjat s behaviorální variantou frontotemporálních demencí, které se vyskytují buď v přímé asociaci s ALS nebo jako čistě kognitivní postižení bez MND (Balendra and Isaacs, 2018; Štětkářová et al., 2018). TDP-43 je schopen měnit konformaci mezi rozpustným a nerozpustným stavem, a to díky C-terminální doméně. Při buněčném stresu dochází k selektivnímu „vypnutí“ translace aktuálně nepotřebné mRNA. Po návratu buňky do rovnovážného stavu dochází k desagregaci těchto granul. V patologické situaci dochází ke kumulaci nerozpustných proteinových agregátů (Baumgartner, 2016). Z recentně objevených ALS genů s ohledem na četnost a popsání atypické fenotypy (primární laterální skleróza, PSP, SCA, kortikobazální degenerace) je důležitý gen TBK1 (TANK-binding kinese 1). Mutace TBK1 je druhá nejčastější po C9orf72 u pacientů s ALS a FTD. TBK1 hraje důležitou roli při autofagii, aktivaci nespecifického imunitního systému a je přímý regulátor optineurinu.

Onemocnění se projevuje postupně progredující svalovou slabostí nejčastěji s obrazem smíšené parézy a fokálním začátkem (skupina svalů). V počátečním stadiu je v 50-60 % postižena horní končetina, ve 25-30 % dolní končetina. Převažující deficit je distálně (typicky neobratnost ruky). Bulbární začátek je ve 20-30 % a projevuje se dysartrií, dysfagií, atrofií jazyka s přítomnými fascikulacemi. Respirační svaly jsou iniciálně postiženy nejméně často (1-2 %). Postupně se k paretickým projevům často přidávají kognitivní abnormality různého spektra (od mírné dysexekutivní poruchy až po plně vyjádřenou frontotemporální demenci). K dalším doprovodným symptomům patří depresivní syndrom, porucha spánku, obstipace, hypersalivace, svalové křeče a další.

Diagnostická kritéria jsou založena na Awaji-shima konsenzu z roku 2008. Proti původním El Escorial kritériím byla posílena role elektromyografie (EMG). Klinické a elektrofyziologické abnormality mají stejný diagnostický význam při hodnocení postižení periferního motoneuronu. Subklinickou lézi centrálního motoneuronu lze verifikovat vyšetřením motorických evokovaných potenciálů. Posuzují se 4 základní krajiny (mozkový kmen, krční, hrudní a lumbosakrální). Z centrálních příznaků jsou vyjádřeny zvýšené kmenové a šlachookosticové reflexy, pyramidové jevy iritační, absence břišních kožních reflexů. Postižení periferní motorické dráhy se projevuje svalovými atrofiemi, fascikulacemi, sníženými reflexy, denervačními projevy v EMG.

Kauzální léčba není. Jsou využívány podpůrné metody paliativní medicíny (Ambler, 2013; Gregory et al., 2020).

3.14. VZÁCNÁ ONEMOCNĚNÍ S PROJEVY NEURODEGENERACE A ACHALÁZIE JÍCNU - ALLGROVE SYNDROM

AS nebo 3A syndrom je vzácné autosomálně recesivní onemocnění (OMIM #231550) projevující se typicky triádou příznaků – achalázie, alakrímie a adrenální insuficience (Allgrove et al., 1978). Při dalším příznaku s projevy postižení nervové soustavy (autonomní dysfunkce, motorická neuropatie, senzorická porucha, mentální retardace) je syndrom označován 4A (Gazarian et al., 1995). Při současně průkazné autonomní neuropatii a amyotrofii je syndrom označován 5A (Sanyal and Bhattacharjee, 2013).

Většina pacientů má vyjádřeny dva až čtyři hlavní klinické příznaky. Výskyt pěti příznaků je enormně vzácný. Hlavní příznaky mohou být doprovázeny množstvím přidružených, vedlejších příznaků (okrsková hyperkeratóza v palmární a plantární oblasti, kožní a slizniční hyperpigmentace, nižší vzrůst, zvýšená únava, celková slabost, osteoporóza, xerostomie, zánět ústního koutku, jazyka, rozbrázdění jazyka, opožděná puberta a mikrocefalie) (Bentes et al.,

2001; Bustanji et al., 2015; Dumic et al., 2012; Gazarian et al., 1995; Geffner et al., 1983; Thomas et al., 2015).

AAAS gen je kódován na dlouhém raménku chromozómu 12 (12q13) (Khelif et al., 2003). Mutace v AAAS genu vede k nedostatečné funkci proteinu označeného aladin nebo adracalin. Gen patří do rodiny WD repeat protein, která se projevuje širokou funkční rozmanitostí (protein-protein interakce, signálová molekulární transdukce, RNA zpracování, vezikulární transport, cytoskeletální stavba a kontrola nad buněčným dělením) (Neer et al., 1994). V organismu dochází k progresivní poruše v cholinergním systému (Bhargavan et al., 2003). Buňky vykazují změny v indukcii a downregulaci genů asociovaných s oxidativním stresem a antioxidační obranou (Koehler et al., 2013). AS má familiární výskyt (Pedreira and Zacharin, 2004).

Nejčastější prezentace AS s projevy snížené produkce slz, opakovaným zvracením, dysfagií z důvodu achalázie, vážnými hypoglykemickými záchvaty a kolapsovými stavy je v první dekádě života (Weber, 1996). Alakrímie je považována za časný symptom objevující se již v útlém věku (Grant et al., 1993). Při hormonálním vyšetření je prokazována snížená hladina glukokortikoidů a ACTH insenzitivita. Adrenální krize může být vyprovokována chirurgickým zákrokem, infekcí nebo traumatem (Arun et al., 2014). Neurologické příznaky (hyperreflexie, dysartrie, nasolalíe, ataxie, senzitivní porucha, svalová slabost a mentální retardace) se vyvíjejí velmi pomalu a manifestují se v pozdějším věku. Hyperpigmentace kůže a osteoporóza mohou být dalšími projevy, především v dospělosti (Flokas et al., 2019).

Diagnostika je založena na klinickém obraze a laboratorních testech. Genetický test definitivně potvrzuje AS.

4. HYPOTÉZA:

- 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 achalázi 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).

5. 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.

6. PACIENTI A METODIKA

6.1. ETIKA

Studie byla schválena místními lékařskými etickými komisemi každého spolupracujícího pracoviště. Výzkum byl v souladu s Helsinskou deklarací z roku 1975. Každý pacient před zařazením do studie podepsal informovaný souhlas.

6.2. KONCEPT STUDIE

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

6.3. 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).

6.4. 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 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, PNP, SCA, onemocnění motoneuronu, PSP, MSA, 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.

6.5. 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, Příloha 1) 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 (SSEP), motorické evokované potenciály (MEP), EEG, Schirmerův test (STT), 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, Příloha 2) byly zaměřeny na přítomnost symptomů achalázie, jako je dysfagie, váznutí sousta v jícnu, regurgitaci stravy, pomalou rychlost při jídle v důsledku váznutí 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).

6.6. 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 %. (Tabulka 2). 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.

Tabulka 2. Prevalence neurodegenerativních/demyelinizačních onemocnění v obecné populaci (Baig et al., 2016; Barreto et al., 2016; Corben et al., 2014; Fiest et al., 2017; Golbe, 2008; Jung et al., 2011; Leray et al., 2016; Pilotto and Saxena, 2018; Talbott et al., 2016; Tysnes and Storstein, 2017; Vanacore et al., 2001; Yu-Wai-Man et al., 2002).

NDD	Prevalence
Epilepsie	0,008
Parkinsonova nemoc	0,0015
Roztroušená skleróza	0,001
Polyneuropatie (Charcot-Marie-Tooth nemoc)	0,0003
Huntingtonova nemoc	0,00008
Progresivní supranukleární paralýza	0,00005
Multisystémová atrofie	0,000045
Leberova optická neuropatie	0,00004
Friedreichova ataxie	0,000034
Spinocerebelární ataxie	0,000027
Onemocnění motoneuronu	0,00002
Neuroakantocytóza	0,00000025
Celkový odhad	0,02

DISKUZE KE STATISTICĚ

Výsledek, kdy byla pozorována zvýšená prevalence NDD u pacientů s achalázií a přitom nebyla pozorována zvýšená prevalence achalázie mezi pacienty s NDD, může působit nekonzistentně. Možných vysvětlení pro tuto situaci je hned několik. Jednak je zde okolnost, že ve skutečnosti byl pozorován zvýšený výskyt achalázie mezi NDD pacienty, jen toto zvýšení nebylo statisticky

významné. Zdánlivý rozpor tedy může být i čistě náhodný, jelikož celkově jsou počty pozitivních případů nízké. Dalším zcela zásadním faktorem může být to, že velká část pacientů s NDD odmítla podstoupit HRM vyšetření, což u nich znemožnilo u nich diagnostikovat achalázii. Pokud bychom u zbylých 16 pacientů se symptomy dysfagie také provedli HRM vyšetření a například u dvou dalších bychom potvrdili achalázii, dostali bychom tím celkově statisticky významný výskyt achalázie u NDD pacientů.

7. VÝSLEDKY

7.1. 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. 3 a č. 5.

7.1.1. 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 3). Popisované neurologické symptomy jsou shrnuty v Tabulce 4. 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 3. 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

Tabulka 4. Pacienti s achalázií (skupina A) – symptomy.

Symptom	Výskyt = n
Porucha vědomí, křeče	20 (13,2 %)
Bolest oka	19 (12,6 %)
Porucha zraku (diplopie, rozostřený v'izus, porucha perimetru, porucha barvocitu)	30 (19,9 %)
Porucha citlivosti	44 (29,1 %)
Porucha rovnováhy, vertigo	24 (15,9 %)
Porucha motoriky	14 (9,3 %)
Porucha krevního tlaku	70 (46,4 %)
Pády	7 (4,6 %)
Porucha řeči	14 (9,3 %)
Porucha čichu	9 (6,0 %)
Porucha polykání	133 (88,1 %)

7.1.2. 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 5).

Tabulka 5. 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

7.2.1. 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 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 6).

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 6. 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

7.2.2. 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.

Tabulka 7. Neurodegenerativní/demyelinizační onemocnění ve skupině N

NDD	Absolutní zastoupení (n=112)	Relativní zastoupení (%)
Roztroušená skleróza	86	76,8
Polyneuropatie	6	5,4
Epilepsie	6	5,4
CIS ^a	4	3,6
Parkinsonova nemoc	3	2,7
Spinocerebelární ataxie	2	1,8
Multisystémová atrofie	2	1,8
Onemocnění motoneuronu	1	0,9
Progresivní supranukleární paralýza	1	0,9
Allgrove syndrom	1	0,9

^a CIS odkazuje na první epizodu neurologických příznaků, které trvají alespoň 24 hodin a jsou zapříčiněny zánětem nebo demyelinizací centrální nervové soustavy.

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 AS nebylo možné určit typ achalázie z důvodu předcházejícího zákroku (před HRM). U pacienta s PNP byl diagnostikován typ II dle CC v3.0 (Tabulka 8).

Tabulka 8. 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

Souhrnné nálezy jejich HRM jsou uvedeny v Tabulce 9. U osmi pacientů byla verifikována alespoň jedna z následujících diagnóz: Barretův jícn, gastroezofageální reflux, vředová choroba gastro-duodenální, hiátová hernie. Naší snahou bylo pomocí HRM vyšetřit maximální počet pacientů ve skupině N. Velká část pacientů odmítla vyšetření podstoupit pro nepříjemnou zkušenost s endoskopickým vyšetřením jícnu v minulosti. Vyšetření HRM bylo nabízeno i pacientům bez dysfagických potíží k verifikaci možné subklinické poruchy peristaltiky jícnu.

Tabulka 9. Nálezy HRM u pacientů s NDD (skupina N).

HRM nález	n = 22
Achalázie	2
Obstrukce ezofago-gastrické junkce	2
Hyperkontraktilní jícn	1
Inefektivní motilita	3
Gastroezofageální reflux	4
Vředová choroba gastro-duodenální	1
Barretův jícn	1
Hiátová hernie	5
Nomální nález	10

* U některých pacientů byl pozorován nález dvou diagnóz současně

7.3. ALLGROVE SYNDROM

7.3.1. 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 senzorické 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.

- Při dysfagii a podezření na achalázii jícnu byla provedena HRM s vyhodnocením dle CC v3.0.
- Alakrímie se ověřovala Schirmerovým testem. STT kvantitativně hodnotí bazální slznou produkci pomocí filtračního papírku. Standardně se měří nasáknutí papírku v milimetrech po 5 minutách. Normální hodnoty jsou > 15 mm. Rozmezí 10-15 mm je snížená produkce, < 10 mm/5 minut je hranice pro alakrímií.
- Projevy adrenální insuficience byly ověřovány kortizolovým profilem a hladinou adrenokortikotropního hormonu (ACTH) v krvi. Odběr kortizolu v 6 hodin má referenční interval: 101,20-535,70 nmol/l. Odběr ve 12 hodin má referenční interval: 101,20-535,70 nmol/l. Odběr v 18 hodin má referenční interval: 79,00-477,80 nmol/l. Odběr ve 24

hodin má referenční interval: 79,00-477,80 nmol/l. ACTH má normální hodnoty v intervalu 10-60 ng/l.

- Mezi sledované autonomní dysfunkce jsou řazeny především kardiovaskulární, urogenitální a sudomotorické poruchy. Ve vybraných případech se provedly funkční testy s analýzou variability srdeční frekvence.
- Subklinická motorická PNP byla verifikována kondukční a jehlovou studií elektromyografie.
- Senzorické porucha se ověřovala specifickými elektrofyziologickými metodami. Vizuální evokované potenciály (VEP) při poruše zraku, kmenové sluchové evokované potenciály (BAEP) při statoakustické poruše, somatosenzorické evokované potenciály při poruše dlouhých senzitivních drah, kondukční studie EMG při senzitivní PNP.
- Mentální retardace/kognitivní dysfunkce byla hodnocena psychologickými testy.

7.3.2. VÝSLEDKY

7.3.2.1. ZRAKOVÉ POTÍŽE

Ve skupině A udávalo 38/150 (25,3 %) pacientů potíže se zrakem (Tabulka 10).

Tabulka 10. Oční poruchy, bolest oka

Porucha/bolest oka	n = 38
Defekt perimetru	3
Diplopie, snížení zrakové ostrosti	28
Bolest oka	18

a) u některých pacientů se vyskytovalo více symptomů současně

Jeden pacient udával pocit suchých očí. Schirmerův test potvrdil alakrímií (5 mm/5 min). Mezi další oční poruchy patřily zrakové fenomény při migréne, glaukom, refrakční vady oka a další (Tabulka 11).

Tabulka 11. Onemocnění doprovázené očními symptomy

Diagnóza doprovázená očními symptomy	n = 38
RS	2
Lymeská borelióza	1
Glaukom	4
Migréna	5
Tenzní cefalea	1
Refrakční vada	4
Úraz oka/hemoragie/odchlípení sítnice	5
Leberova atrofie optiku	1
Šeroslepost	1
Makulární degenerace	1
Syndrom suchého oka	1
Latentní tetanie	4
Cévní mozková příhoda	1
Diabetes mellitus	1
Tyreopatie	1
Genetická vrozená oční vada - amauróza	1
Nelze určit/není známé primární onemocnění	6

a) u některých pacientů přítomna dvě onemocnění současně

7.3.2.2. ADRENÁLNÍ INSUFICIENCE A AUTONOMNÍ DYSFUNKCE

Z otázek zaměřujících se na adrenální insuficienci a autonomní dysfunkci s projevy kardiovaskulárními odpovědělo v dotazníku 20/150 (13,3 %) pacientů, že prodělali nebo mají opakované poruchy vědomí s/bez doprovodných křečí (Tabulka 12).

Tabulka 12. Onemocnění s poruchou vědomí s/bez doprovodných křečí

Onemocnění	n = 20
Epilepsie	3
Provokovaný epileptický záchvat	1
Achalázie s křečemi na hrudi a krku	1
Latentní tetanie	4
Vertebrogenní algický syndrom doprovázený vegetativními projevy s prekolapsy	2
Prekolapsový stav při plicní embolii	1
Komoce mozková	3
Reyův syndrom	1
Ponámahové křeče dolních končetin	1
Neurastenie v mládí	2
Neurčená etiologie subjektivně vnímaných křečí končetin	1

7.3.2.2.1. KREVNÍ TLAK

Šedesát devět pacientů ze 150 (46,0 %) udávalo potíže s krevním tlakem (TK). Kolísavé hodnoty se střídáním nízkého a vysokého TK uvedlo 7, nízký TK 29, vysoký TK 33 jedinců. Objektivním přeměřením TK nebyla u žádného pacienta zjištěna abnormálně nízká hodnota TK.

7.3.2.2.2. POTÍŽE S ROVNOVÁHOU A PÁDY

Sedm jedinců v dotazníku odpovědělo, že měli potíže s rovnováhou a pády. U 1 pacienta jsme usuzovali na pád v možné příčinné souvislosti s ortostatickou hypotenzí v mládí. Mezi další příčiny pádů a nerovnováhy patřily vertebrogenní potíže doprovázené radikulárními příznaky nebo paretické projevy při MS.

7.3.2.2.3. KORTIZOL

Laboratorní hodnoty – snížená hladina kortizolu v krvi – svědčící pro adrenální insuficienci byly prokázány u jedné pacientky s anamnesticky udávaným nízkým TK. Noční (ve 24 hod.) hladina kortizolu byla 25,6 nmol/l. U jednoho pacienta, který neudával poruchu vědomí, nízký TK ani pády, byla také prokázána snížená hladina kortizolu (30,5 nmol/l ve 24 hod.). Hodnoty ACTH byly u obou pacientů v normě. Ortostatický test byl v normě.

Na základě v dotazníku uvedených odpovědí, ověření přechodných v minulosti se vyskytujících příznaků bez dalšího opakování, nebylo podezření u dalších pacientů na vysvětlující příčinu v adrenální insuficienci nebo přetrvávající autonomní dysfunkci.

7.3.3. POLYNEUROPATIE

Ve skupině N bylo 8/112 pacientů s PNP. Všech 8 pacientů mělo vyšetření HRM. Sedm z osmi pacientů s PNP současně udávalo dysfagické potíže. U jedné pacientky, která neudávala dysfagické potíže a měla prokázanou výraznou poruchu motorických vláken verifikovanou na

EMG, byla provedena HRM k vyloučení subklinické poruchy motility jícnu. Výsledkem HRM byl hyperkontraktilní (kladívkový) jícn dle CC v3.0. Achalázie jícnu byla prokázána u 2 pacientů. U 1 polymorbidní pacientky výsledek manometrie nešlo ověřit, ale vzhledem k anamnestickým údajům byla suspekce na achalázii. Inefektivní motilita jícnu byla prokázána u 1 pacientky. Ostatní 3 pacienti měli normální HRM nález. Dysfagické potíže byly vysvětleny gastroezofageálním refluxem a Baretovým jícnem. Dva pacienti měli sníženou produkci slz dle STT. Projevy adrenální insuficience byly zaznamenány u 2 pacientů, autonomní dysfunkce u 1 pacientky.

7.3.4. GENETIKA

Celkem byli identifikováni 4 pacienti z 262 (1,5 %) splňující podmínku kombinace alespoň tří hlavních příznaků AS (Tabulka 13). 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 pacientky č. 1 byly nalezeny dvě heterozygotní mutace, které jsou příčinou AS. U ostatních vyšetřených se mutace v aladin genu vedoucí k AS neprokázaly.

Tabulka 13. Pacienti suspektní z Allgrove syndromu

Pacient	1	2	3	4
Pohlaví	Ž	M	Ž	Ž
Achalázie	A	A	A	N
Typ achalázie dle Chicago klasifikace v3.0	Zpětně nelze hodnotit	II	II	Inefektivní jícnová motilita
Alakrimie	A	A	N	A
Schirmerův test	1 mm/5 min	5 mm/5 min	35 mm/5 min	5 mm/5 min
Adrenální insuficience	A	A	A	A
Nejnižší patologické hodnoty kortizolu nmol/l; (v hod.)	13,9 (24)	30,5 (24)	25,6 (24)	25,1 (24)
EMG	A	A	A	A
Polyneuropatie	Chronické systémové axonální postižení periferního motoneuronu. Středně těžké axonální postižení senzitivních vláken na DKK ^a	Symetrická axonální senzo-motorická polyneuropathie lehkého stupně s možným podílem lumbální stenosis	Distální axonální čistě motorická polyneuropathie spíše lehkého stupně.	Těžká progredující chronická distální axonální senzo-motorická
Autonomní dysfunkce	A	A	N	A
Genetický test	Heterozygotní mutace (c.43C>A p.Gln15Lys), heterozygotní mutace (c.464G>A p.Arg155His)	Negativní	Negativní	Heterozygotní mutace AAAS genu c63C>G p. (His21Gln)
Allgrove syndrom	A	N	N	N

^aDKK – dolní končetiny

7.3.5. DISKUSE K VÝSLEDKŮM AS

AS je velmi vzácné onemocnění s neznámou incidencí (Sheikh and Bittar, 2022). Prevalence je odhadována menší než 0,000001. Od roku 1978 bylo popsáno přibližně 200 případů AS. Genetický test byl proveden jen u některých z nich (Alhassoun et al., 2021; Jayant et al., 2021). Pro různé kombinace symptomů, které nemusí být vždy v typické triádě, a malé povědomí o onemocnění je AS poddiagnostikován. Ani kompletní triáda, která se vyskytuje téměř ve dvou třetinách případů dle literárních zdrojů, nepatří k běžně se prezentujícímu onemocnění. K časným projevům v dětském věku patří alakrímie, která by měla vést k podezření na AS s provedením dalších testů, včetně genetického. V naší kohortě byli zařazeni pouze dospělí jedinci.

Do klasické triády AS patří achalázie. Proto jsme využili skupinu A (pacienti s diagnostikovanou achalázií). K třetímu hlavnímu příznaku patří adrenální insuficience. Dle literárních zdrojů by přítomnost dvou hlavních symptomů měla vést k silnému podezření na onemocnění AS. Vzhledem k charakteru druhé skupiny N (pacienti s NDD) a povaze multisystémového neurologického postižení AS jsme se zaměřili na další z častých symptomů – amyotrofii a senzo-motorické polyneuropatické postižení. Na základě těchto vyjádřených neurologických příznaků narůstá pravděpodobnost záchytu AS, které jsme se snažili využít (Alhalabi et al., 2022; Polat et al., 2020; Soares et al., 2021). I přes klinicky a laboratorně silně vyjádřené alespoň tři symptomy jsme genetickým testem ověřili pouze jeden případ ze čtyř. Pacientka měla potvrzených všech pět z maxima popisovaných symptomů (alakrímie, achalázie, adrenální insuficience, amyotrofie a autonomní dysfunkce) a celkový zdravotní stav byl vážný. U jiné pacientky, také v těžkém progredujícím stavu, především pro neurologické příznaky, ale bez potvrzené achalázie jícnu na HRM jako zvažované příčiny dysfagie, AS nebyl potvrzen. Byla nalezena jedna mutace v aladin genu v heterozygotní formě. U této pacientky byl histologicky potvrzen amyloid. V histologickém nálezu jsou u AS popsány většinou

nespecifické projevy neurodegenerace (Kimber, 2003). Tento náleznás vede k myšlence neurodegenerativního multisystémového onemocnění. Neurodegenerativní hypotéza je podporována ojedinělými literárními zdroji. Zimmer et al. ve své práci prokázali sníženou distribuci panneurálního markeru PDG9.5 a kompletní absenci neuronální syntázy oxidu dusnatého v nervových svazcích (Zimmer et al., 2015). U PN byl alfa-synuklein pozorován i v latentním, motoricky prodromálním období v periferních vegetativních nervech (v neuronech slinných žláz, nadledvinek, myenterickém Auerbachově plexu, Meissnerově plexu, sympatických zakončeních) (Adler et al., 2014; Beach et al., 2016; Del Tredici and Braak, 2012; Phillips et al., 2008). Důkaz o výskytu synukleinových partikulí u AS v dostupné literatuře není. Limitací v naší studii byl malý celkový počet pacientů při depistáži velmi vzácného onemocnění, pro které je ale k dispozici genetický test, dostupný již i v České republice.

8. 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 3), 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 neustálé diskuse, a to obzvláště v případech vzácných nemocí. S cílem odhadnout celkovou prevalenci NDD byla nejdříve sečtena prevalence onemocnění uvedená v Tabulce 2. Výsledkem bylo 1,11 %. Následně byl navýšen odhad odrážející vzácná onemocnění, která nejsou uvedena v Tabulce 2. Proto je při testování použit odhad prevalence 2 %, který považujeme za dobře tolerovatelný 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

nálezích 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 HLA se zvýšeným rizikem pro vznik MS a idiopatické achalázie. Pro MS je většinou přijímáno vyšší riziko dále od rovníku, pro idiopatickou achalázií 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.

9. 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.

10. 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 nadbytečnou, pacienta zatěžující vyšetření.

11. 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.

LITERATURA:

Abeliovich, A., Schmitz, Y., Fariñas, I., Choi-Lundberg, D., Ho, W.-H., Castillo, P.E., Shinsky, N., Verdugo, J.M.G., Armanini, M., Ryan, A., Hynes, M., Phillips, H., Sulzer, D., Rosenthal, A., 2000. Mice Lacking α -Synuclein Display Functional Deficits in the Nigrostriatal Dopamine System. *Neuron* 25, 239–252. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(00\)80886-7](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(00)80886-7)

Adler, C.H., Dugger, B.N., Hinni, M.L., Lott, D.G., Driver-Dunckley, E., Hidalgo, J., Henry-Watson, J., Serrano, G., Sue, L.I., Nagel, T., Duffy, A., Shill, H.A., Akiyama, H., Walker, D.G., Beach, T.G., 2014. Submandibular gland needle biopsy for the diagnosis of Parkinson disease. *Neurology* 82, 858–864. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000204>

Al-Chalabi, A., Calvo, A., Chio, A., Colville, S., Ellis, C.M., Hardiman, O., Heverin, M., Howard, R.S., Huisman, M.H.B., Keren, N., Leigh, P.N., Mazzini, L., Mora, G., Orrell, R.W., Rooney, J., Scott, K.M., Scotton, W.J., Seelen, M., Shaw, C.E., Sidle, K.S., Swingler, R., Tsuda, M., Veldink, J.H., Visser, A.E., van den Berg, L.H., Pearce, N., 2014. Analysis of amyotrophic lateral sclerosis as a multistep process: a population-based modelling study. *Lancet Neurol.* 13, 1108–1113. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70219-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70219-4)

Alhalabi, M., Alsayd, S., Alboushi, E., 2022. Allgrove syndrome: a case report. *Oxf. Med. Case Rep.* 2022, omac104. <https://doi.org/10.1093/omcr/omac104>

Alhassoun, M., Almakadma, A.H., Almustanyir, S., AlLehibi, A., Alotaibi, N., 2021. Triple A Multisystem Disorder: Allgrove Syndrome. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.17476>

Allgrove, J., Clayden, G.S., Grant, D.B., Macaulay, J.C., 1978. FAMILIAL GLUCOCORTICOID DEFICIENCY WITH ACHALASIA OF THE CARDIA AND DEFICIENT TEAR PRODUCTION. *The Lancet* 311, 1284–1286. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(78\)91268-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(78)91268-0)

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>

Alzheimer, A., 1907. Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. *Allg. Z. Psychiatr. Psych.-Gerichtl. Med.* 64, 146–8.

Amador-Ortiz, C., Lin, W.-L., Ahmed, Z., Personett, D., Davies, P., Duara, R., Graff-Radford, N.R., Hutton, M.L., Dickson, D.W., 2007. TDP-43 immunoreactivity in hippocampal sclerosis and Alzheimer's disease. *Ann. Neurol.* 61, 435–445. <https://doi.org/10.1002/ana.21154>

Ambler, Z., 2013. Poruchy periferních nervů, Vyd. 1. ed. Triton, Praha.

Araki, I., Matsui, M., Ozawa, K., Takeda, M., Kuno, S., 2003. Relationship of Bladder Dysfunction to Lesion Site in Multiple Sclerosis. *J. Urol.* 169, 1384–1387. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000049644.27713.c8>

Arneth, B., Kraus, J., 2022. The Use of Kappa Free Light Chains to Diagnose Multiple Sclerosis. *Medicina (Mex.)* 58, 1512. <https://doi.org/10.3390/medicina58111512>

Arun, B., Deepak, B., Chakravarthy, M., 2014. Anaesthetic management of a patient with Allgrove syndrome. *Indian J. Anaesth.* 58, 736. <https://doi.org/10.4103/0019-5049.147168>

Ashizawa, T., Öz, G., Paulson, H.L., 2018. Spinocerebellar ataxias: prospects and challenges for therapy development. *Nat. Rev. Neurol.* 14, 590–605. <https://doi.org/10.1038/s41582-018-0051-6>

Bagaria, J., Bagyinszky, E., An, S.S.A., 2022. Genetics, Functions, and Clinical Impact of Presenilin-1 (PSEN1) Gene. *Int. J. Mol. Sci.* 23, 10970. <https://doi.org/10.3390/ijms231810970>

Baig, S.S., Strong, M., Quarrell, O.W., 2016. The global prevalence of Huntington's disease: a systematic review and discussion. *Neurodegener. Dis. Manag.* 6, 331–343. <https://doi.org/10.2217/nmt-2016-0008>

Balendra, R., Isaacs, A.M., 2018. C9orf72-mediated ALS and FTD: multiple pathways to disease. *Nat. Rev. Neurol.* 14, 544–558. <https://doi.org/10.1038/s41582-018-0047-2>

Barreto, L.C.L.S., Oliveira, F.S., Nunes, P.S., de França Costa, I.M.P., Garcez, C.A., Goes, G.M., Neves, E.L.A., de Souza Siqueira Quintans, J., de Souza Araújo, A.A., 2016. Epidemiologic Study of Charcot-Marie-Tooth Disease: A Systematic Review. *Neuroepidemiology* 46, 157–165. <https://doi.org/10.1159/000443706>

Bartels, T., Choi, J.G., Selkoe, D.J., 2011. α -Synuclein occurs physiologically as a helically folded tetramer that resists aggregation. *Nature* 477, 107–110. <https://doi.org/10.1038/nature10324>

Bassotti, Annese, 1999. Review article: pharmacological options in achalasia: REVIEW: PHARMACOLOGICAL OPTIONS IN ACHALASIA. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 13, 1391–1396. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.1999.00645.x>

Baumgartner, D., 2016. ALS jako TDP43-proteinopatie: kognitivní poruchy u ALS, *ALS Plus. Neurol. praxi* 17, 366–369.

Beach, T.G., Adler, C.H., Serrano, G., Sue, L.I., Walker, D.G., Dugger, B.N., Shill, H.A., Driver-Dunckley, E., Caviness, J.N., Intorcchia, A., Filon, J., Scott, S., Garcia, A., Hoffman, B., Belden, C.M., Davis, K.J., Sabbagh, M.N., Arizona Parkinson's Disease Consortium, 2016. Prevalence of Submandibular Gland Synucleinopathy in Parkinson's Disease, Dementia with Lewy Bodies and other Lewy Body Disorders. *J. Park. Dis.* 6, 153–163. <https://doi.org/10.3233/JPD-150680>

Bechara, R., Inoue, H., 2016. POEM, the Prototypical “New NOTES” Procedure and First Successful NOTES Procedure. *Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am.* 26, 237–255. <https://doi.org/10.1016/j.giec.2015.12.002>

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-DQ β 1 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>

- Becuș, T., Popoviciu, L., 1994. Epidemiologic survey of multiple sclerosis in Mureș County, Romania. *Romanian J. Neurol. Psychiatry Rev. Roum. Neurol. Psychiatr.* 32, 115–122.
- Bednařík, Ambler, Růžička, 2010. *Klinická neurologie - část speciální I.* Triton, Praha.
- Bentes, C., Santos-Bento, M., de Sá, J., de Lurdes Sales Luís, M., de Carvalho, M., 2001. Allgrove syndrome in adulthood. *Muscle Nerve* 24, 292–296. [https://doi.org/10.1002/1097-4598\(200102\)24:2<292::AID-MUS160>3.0.CO;2-X](https://doi.org/10.1002/1097-4598(200102)24:2<292::AID-MUS160>3.0.CO;2-X)
- Bhargavan, P.V., Kumar, K.M., Rajendran, V.R., Fassaludeen, A.S.M., 2003. Allgrove syndrome--a syndrome of primary adrenocortical insufficiency with achalasia of the cardia and deficient tear production. *J. Assoc. Physicians India* 51, 726–728.
- 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. *Biomed. Pharmacother.* 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>
- Blumcke, I., Spreafico, R., Haaker, G., Coras, R., Kobow, K., Bien, C.G., Pfäfflin, M., Elger, C., Widman, G., Schramm, J., Becker, A., Braun, K.P., Leijten, F., Baayen, J.C., Aronica, E., Chassoux, F., Hamer, H., Stefan, H., Rössler, K., Thom, M., Walker, M.C., Sisodiya, S.M., Duncan, J.S., McEvoy, A.W., Pieper, T., Holthausen, H., Kudernatsch, M., Meencke, H.J., Kahane, P., Schulze-Bonhage, A., Zentner, J., Heiland, D.H., Urbach, H., Steinhoff, B.J., Bast, T., Tassi, L., Lo Russo, G., Özkara, C., Oz, B., Krsek, P., Vogelgesang, S., Runge, U., Lerche, H., Weber, Y., Honavar, M., Pimentel, J., Arzimanoglou, A., Ulate-Campos, A., Noachtar, S., Hartl, E., Schijns, O., Guerrini, R., Barba, C., Jacques, T.S., Cross, J.H., Feucht, M., Mühlebner, A., Grunwald, T., Trinka, E., Winkler, P.A., Gil-Nagel, A., Toledano Delgado, R., Mayer, T., Lutz, M., Zountsas, B., Garganis, K., Rosenow, F., Hermsen, A., von Oertzen, T.J., Diepgen, T.L., Avanzini, G., 2017. Histopathological Findings in Brain Tissue Obtained during Epilepsy Surgery. *N. Engl. J. Med.* 377, 1648–1656. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1703784>
- 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)
- Bondi, M.W., Edmonds, E.C., Salmon, D.P., 2017. Alzheimer's Disease: Past, Present, and Future. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 23, 818–831. <https://doi.org/10.1017/S135561771700100X>
- Bortolotti, M., Mari, C., Lopilato, C., Porrazzo, G., Miglioli, M., 2000. Effects of sildenafil on esophageal motility of patients with idiopathic achalasia. *Gastroenterology* 118, 253–257. [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(00\)70206-X](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(00)70206-X)
- Bougea, A., 2023. Genetics of Multiple System Atrophy and Progressive Supranuclear Palsy: A Systemized Review of the Literature. *Int. J. Mol. Sci.* 24, 5281. <https://doi.org/10.3390/ijms24065281>
- 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>
- Braley, T.J., Chervin, R.D., 2010. Fatigue in Multiple Sclerosis: Mechanisms, Evaluation, and Treatment. *Sleep* 33, 1061–1067. <https://doi.org/10.1093/sleep/33.8.1061>

- Breijyeh, Z., Karaman, R., 2020. Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment. *Molecules* 25, 5789. <https://doi.org/10.3390/molecules25245789>
- Bromberg, M. (Ed.), 2014. Nomenclature and Classification of Motor Neuron Disease, in: *Motor Neuron Disease in Adults*. Oxford University Press, pp. 5–11. <https://doi.org/10.1093/med/9780199783113.003.0002>
- Brooker, S.M., Edamakanti, C.R., Akasha, S.M., Kuo, S., Opal, P., 2021. Spinocerebellar ataxia clinical trials: opportunities and challenges. *Ann. Clin. Transl. Neurol.* 8, 1543–1556. <https://doi.org/10.1002/acn3.51370>
- Broussolle, E., 2017. Jules Dejerine, André-Thomas and the pathology of the cerebellum. *Rev. Neurol. (Paris)* 173, S20–S21. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2016.12.020>
- Bustanji, H., Sahar, B., Huebner, A., Ajlouni, K., Landgraf, D., Hamamy, H., Koehler, K., 2015. Triple A syndrome with a novel indel mutation in the AAAS gene and delayed puberty. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 28. <https://doi.org/10.1515/jpem-2014-0401>
- Cano, A., Fonseca, E., Ettcheto, M., Sánchez-López, E., de Rojas, I., Alonso-Lana, S., Morató, X., Souto, E.B., Toledo, M., Boada, M., Marquié, M., Ruíz, A., 2021. Epilepsy in Neurodegenerative Diseases: Related Drugs and Molecular Pathways. *Pharmaceuticals* 14, 1057. <https://doi.org/10.3390/ph14101057>
- 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., Brows, A.L., Sayre, G.P., Ellis, F.H., 1964. Achalasia of the Esophagus: Pathologic and Etiologic Considerations. *Ann. Surg.* 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.
- Catz, I., Warren, K.G., 1986. Intrathecal Synthesis of Autoantibodies to Myelin Basic Protein in Multiple Sclerosis. *Can. J. Neurol. Sci. J. Can. Sci. Neurol.* 13, 21–24. <https://doi.org/10.1017/S0317167100035745>
- Chaudhuri, A., 2013. Multiple sclerosis is primarily a neurodegenerative disease. *J. Neural Transm.* 120, 1463–1466. <https://doi.org/10.1007/s00702-013-1080-3>
- Chelban, V., Breza, M., Szaruga, M., Vandrovcova, J., Murphy, D., Lee, C., Alikhwan, S., Bourinaris, T., Vavougiou, G., Ilyas, M., Halim, S.A., Al-Harrasi, A., Kartanou, C., Ronald, C., Blumcke, I., Alexoudi, A., Gatzonis, S., Stefanis, L., Karadima, G., Wood, N.W., Chávez-Gutiérrez, L., Hardy, J., Houlden, H., Koutsis, G., 2021. Spastic paraplegia preceding *PSEN1* - related familial Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement. Diagn. Assess. Dis. Monit.* 13. <https://doi.org/10.1002/dad2.12186>
- Chen, Y.-P., Yu, S.-H., Wei, Q.-Q., Cao, B., Gu, X.-J., Chen, X.-P., Song, W., Zhao, B., Wu, Y., Sun, M.-M., Liu, F.-F., Hou, Y.-B., Ou, R.-W., Zhang, L.-Y., Liu, K.-C., Lin, J.-Y., Xu, X.-R., Li, C.-Y., Yang, J., Jiang, Z., Liu, J., Cheng, Y.-F., Xiao, Y., Chen, K., Feng, F., Cai, Y.-Y.,

- Li, S.-R., Hu, T., Yuan, X.-Q., Guo, X.-Y., Liu, H., Han, Q., Zhou, Q.-Q., Shao, N., Li, J.-P., Pan, P.-L., Ma, S., Shang, H.-F., 2022. Role of genetics in amyotrophic lateral sclerosis: a large cohort study in Chinese mainland population. *J. Med. Genet.* 59, 840–849. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2021-107965>
- Chin-Chan, M., Navarro-Yepes, J., Quintanilla-Vega, B., 2015. Environmental pollutants as risk factors for neurodegenerative disorders: Alzheimer and Parkinson diseases. *Front. Cell. Neurosci.* 9. <https://doi.org/10.3389/fncel.2015.00124>
- Chiò, A., Mazzini, L., D'Alfonso, S., Corrado, L., Canosa, A., Moglia, C., Manera, U., Bersano, E., Brunetti, M., Barberis, M., Veldink, J.H., van den Berg, L.H., Pearce, N., Sproviero, W., McLaughlin, R., Vajda, A., Hardiman, O., Rooney, J., Mora, G., Calvo, A., Al-Chalabi, A., 2018. The multistep hypothesis of ALS revisited: The role of genetic mutations. *Neurology* 91, e635–e642. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000005996>
- Coras, R., Siebzehnrubl, F.A., Pauli, E., Huttner, H.B., Njunting, M., Kobow, K., Villmann, C., Hahnen, E., Neuhuber, W., Weigel, D., Buchfelder, M., Stefan, H., Beck, H., Steindler, D.A., Blumcke, I., 2010. Low proliferation and differentiation capacities of adult hippocampal stem cells correlate with memory dysfunction in humans. *Brain* 133, 3359–3372. <https://doi.org/10.1093/brain/awq215>
- Corben, L.A., Lynch, D., Pandolfo, M., Schulz, J.B., Delatycki, M.B., 2014. Consensus clinical management guidelines for Friedreich ataxia. *Orphanet J. Rare Dis.* 9, 184. <https://doi.org/10.1186/s13023-014-0184-7>
- Coughlin, D.G., Litvan, I., 2020. Progressive supranuclear palsy: Advances in diagnosis and management. *Parkinsonism Relat. Disord.* 73, 105–116. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2020.04.014>
- Dash, S., Mahale, R., Netravathi, M., Kamble, N.L., Holla, V., Yadav, R., Pal, P.K., 2022. Cognition in Patients With Multiple System Atrophy (MSA) and Its Neuroimaging Correlation: A Prospective Case-Control Study. *Cureus.* <https://doi.org/10.7759/cureus.21717>
- Dean, G., 2002. Multiple sclerosis in Malta in 1999: an update. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 73, 256–260. <https://doi.org/10.1136/jnnp.73.3.256>
- Del Tredici, K., Braak, H., 2012. Lewy pathology and neurodegeneration in premotor Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 27, 597–607. <https://doi.org/10.1002/mds.24921>
- Desai, J., Leland, W., 2018. Multiple Sclerosis and Dysphagia: When the Truth is Tough to Swallow. *Hosp. Med.* 2018.
- Dick, F.D., De Palma, G., Ahmadi, A., Scott, N.W., Prescott, G.J., Bennett, J., Semple, S., Dick, S., Counsell, C., Mozzoni, P., Haites, N., Wettinger, S.B., Mutti, A., Otelea, M., Seaton, A., Soderkvist, P., Felice, A., on behalf of the Geoparkinson study group, 2007. Environmental risk factors for Parkinson's disease and parkinsonism: the Geoparkinson study. *Occup. Environ. Med.* 64, 666–672. <https://doi.org/10.1136/oem.2006.027003>
- Dobson, R., Giovannoni, G., 2019. Multiple sclerosis – a review. *Eur. J. Neurol.* 26, 27–40. <https://doi.org/10.1111/ene.13819>
- Dughera, L., Cassolino, P., Cisarò, F., Chiaverina, M., 2008. Achalasia. *Minerva Gastroenterol. Dietol.* 54, 277–285.

- Dumic, M., Barišic, N., Kusec, V., Stingl, K., Skegro, M., Stanimirovic, A., Koehler, K., Huebner, A., 2012. Long-term clinical follow-up and molecular genetic findings in eight patients with triple A syndrome. *Eur. J. Pediatr.* 171, 1453–1459. <https://doi.org/10.1007/s00431-012-1745-1>
- Eherer, A.J., 2002. Effect of sildenafil on oesophageal motor function in healthy subjects and patients with oesophageal motor disorders. *Gut* 50, 758–764. <https://doi.org/10.1136/gut.50.6.758>
- Engelhardt, E., 2017. Lafora and Trétiakoff: the naming of the inclusion bodies discovered by Lewy. *Arq. Neuropsiquiatr.* 75, 751–753. <https://doi.org/10.1590/0004-282X20170116>
- Fan, Y., Zhang, J., 2019. Dietary Modulation of Intestinal Microbiota: Future Opportunities in Experimental Autoimmune Encephalomyelitis and Multiple Sclerosis. *Front. Microbiol.* 10, 740. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00740>
- Fearnley, J.M., Lees, A.J., 1991. AGEING AND PARKINSON'S DISEASE: SUBSTANTIA NIGRA REGIONAL SELECTIVITY. *Brain* 114, 2283–2301. <https://doi.org/10.1093/brain/114.5.2283>
- Ferreira, D., Przybelski, S.A., Lesnick, T.G., Lemstra, A.W., Londos, E., Blanc, F., Nedelska, Z., Schwarz, C.G., Graff-Radford, J., Senjem, M.L., Fields, J.A., Knopman, D.S., Savica, R., Ferman, T.J., Graff-Radford, N.R., Lowe, V.J., Jack, C.R., Petersen, R.C., Mollenhauer, B., Garcia-Ptacek, S., Abdelnour, C., Hort, J., Bonanni, L., Oppedal, K., Kramberger, M.G., Boeve, B.F., Aarsland, D., Westman, E., Kantarci, K., 2020. β -Amyloid and tau biomarkers and clinical phenotype in dementia with Lewy bodies. *Neurology* 95, e3257–e3268. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000010943>
- Fiest, K.M., Sauro, K.M., Wiebe, S., Patten, S.B., Kwon, C.-S., Dykeman, J., Pringsheim, T., Lorenzetti, D.L., Jetté, N., 2017. Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology* 88, 296–303. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003509>
- Filippi, M., Preziosa, P., Banwell, B.L., Barkhof, F., Ciccarelli, O., De Stefano, N., Geurts, J.J.G., Paul, F., Reich, D.S., Toosy, A.T., Traboulsee, A., Wattjes, M.P., Yousry, T.A., Gass, A., Lubetzki, C., Weinshenker, B.G., Rocca, M.A., 2019. Assessment of lesions on magnetic resonance imaging in multiple sclerosis: practical guidelines. *Brain* 142, 1858–1875. <https://doi.org/10.1093/brain/awz144>
- 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.
- Fisher, R.S., Acevedo, C., Arzimanoglou, A., Bogacz, A., Cross, J.H., Elger, C.E., Engel, J., Forsgren, L., French, J.A., Glynn, M., Hesdorffer, D.C., Lee, B.I., Mathern, G.W., Moshé, S.L., Perucca, E., Scheffer, I.E., Tomson, T., Watanabe, M., Wiebe, S., 2014. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 55, 475–482. <https://doi.org/10.1111/epi.12550>
- Fleming, L., Mann, J.B., Bean, J., Briggles, T., Sanchez-Ramos, J.R., 1994. Parkinson's disease and brain levels of organochlorine pesticides. *Ann. Neurol.* 36, 100–103. <https://doi.org/10.1002/ana.410360119>

- Flokas, M.E., Tomani, M., Agdere, L., Brown, B., 2019. Triple A syndrome (Allgrove syndrome): improving outcomes with a multidisciplinary approach. *Pediatr. Health Med. Ther.* Volume 10, 99–106. <https://doi.org/10.2147/PHMT.S173081>
- Follmer, C., 2020. Viral Infection-Induced Gut Dysbiosis, Neuroinflammation, and α -Synuclein Aggregation: Updates and Perspectives on COVID-19 and Neurodegenerative Disorders. *ACS Chem. Neurosci.* 11, 4012–4016. <https://doi.org/10.1021/acchemneuro.0c00671>
- Foster, L.A., Salajegheh, M.K., 2019. Motor Neuron Disease: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. *Am. J. Med.* 132, 32–37. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2018.07.012>
- Gaitatzis, A., Carroll, K., Majeed, A., Sander, J.W., 2004. The Epidemiology of the Comorbidity of Epilepsy in the General Population. *Epilepsia* 45, 1613–1622. <https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2004.17504.x>
- Gandhi, P.N., Chen, S.G., Wilson-Delfosse, A.L., 2009. Leucine-rich repeat kinase 2 (LRRK2): A key player in the pathogenesis of Parkinson’s disease. *J. Neurosci. Res.* 87, 1283–1295. <https://doi.org/10.1002/jnr.21949>
- Gazarian, M., Cowell, C.T., Bonney, M., Grigor, W.G., 1995. The “4A” syndrome: Adrenocortical insufficiency associated with achalasia, alacrima, autonomic and other neurological abnormalities. *Eur. J. Pediatr.* 154, 18–23. <https://doi.org/10.1007/BF01972967>
- Geevasinga, N., Menon, P., Özdinler, P.H., Kiernan, M.C., Vucic, S., 2016. Pathophysiological and diagnostic implications of cortical dysfunction in ALS. *Nat. Rev. Neurol.* 12, 651–661. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2016.140>
- Geffner, M.E., Lippe, B.M., Kaplan, S.A., Berquist, W.E., Bronwyn Bateman, J., Paterno, V.I., Seegan, R., 1983. Selective ACTH Insensitivity, Achalasia, and Alacrima: a Multisystem Disorder Presenting in Childhood. *Pediatr. Res.* 17, 532–536. <https://doi.org/10.1203/00006450-198307000-00003>
- Giau, V.V., Bagyinszky, E., Youn, Y.C., An, S.S.A., Kim, S., 2019. APP, PSEN1, and PSEN2 Mutations in Asian Patients with Early-Onset Alzheimer Disease. *Int. J. Mol. Sci.* 20, 4757. <https://doi.org/10.3390/ijms20194757>
- 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>
- Goedert, M., 2008. Oskar Fischer and the study of dementia. *Brain* 132, 1102–1111. <https://doi.org/10.1093/brain/awn256>

Goedert, M., 2001. Alpha-synuclein and neurodegenerative diseases. *Nat. Rev. Neurosci.* 2, 492–501. <https://doi.org/10.1038/35081564>

Golbe, L.I., 2008. The Epidemiology of Progressive Supranuclear Palsy, in: *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier, pp. 457–459. [https://doi.org/10.1016/S0072-9752\(07\)01242-0](https://doi.org/10.1016/S0072-9752(07)01242-0)

Gorno-Tempini, M.L., Hillis, A.E., Weintraub, S., Kertesz, A., Mendez, M., Cappa, S.F., Ogar, J.M., Rohrer, J.D., Black, S., Boeve, B.F., Manes, F., Dronkers, N.F., Vandenberghe, R., Rascovsky, K., Patterson, K., Miller, B.L., Knopman, D.S., Hodges, J.R., Mesulam, M.M., Grossman, M., 2011. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology* 76, 1006–1014. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31821103e6>

Grant, D.B., Barnes, N.D., Dunic, M., Ginalska-Malinowska, M., Milla, P.J., von Petrykowski, W., Rowlatt, R.J., Steendijk, R., Wales, J.H., Werder, E., 1993. Neurological and adrenal dysfunction in the adrenal insufficiency/alacrima/achalasia (3A) syndrome. *Arch. Dis. Child.* 68, 779–782. <https://doi.org/10.1136/adc.68.6.779>

Gregory, J.M., Fagegaltier, D., Phatnani, H., Harms, M.B., 2020. Genetics of Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Curr. Genet. Med. Rep.* 8, 121–131. <https://doi.org/10.1007/s40142-020-00194-8>

Grimes, D., Fitzpatrick, M., Gordon, J., Miyasaki, J., Fon, E.A., Schlossmacher, M., Suchowersky, O., Rajput, A., Lafontaine, A.L., Mestre, T., Appel-Cresswell, S., Kalia, S.K., Schoffer, K., Zurowski, M., Postuma, R.B., Udow, S., Fox, S., Barbeau, P., Hutton, B., 2019. Canadian guideline for Parkinson disease. *Can. Med. Assoc. J.* 191, E989–E1004. <https://doi.org/10.1503/cmaj.181504>

Haapasalo, A., Kovacs, D.M., 2011. The Many Substrates of Presenilin/γ-Secretase. *J. Alzheimers Dis.* 25, 3–28. <https://doi.org/10.3233/JAD-2011-101065>

Halli-Tierney, A.D., Luker, J., Carroll, D.G., 2020. Parkinson Disease. *Am. Fam. Physician* 102, 679–691.

Harding, A.E., 1981. FRIEDREICH'S ATAXIA: A CLINICAL AND GENETIC STUDY OF 90 FAMILIES WITH AN ANALYSIS OF EARLY DIAGNOSTIC CRITERIA AND INTRAFAMILIAL CLUSTERING OF CLINICAL FEATURES. *Brain* 104, 589–620. <https://doi.org/10.1093/brain/104.3.589>

Hauw, J.-J., Daniel, S.E., Dickson, D., Horoupian, D.S., Jellinger, K., Lantos, P.L., McKee, A., Tabaton, M., Litvan, I., 1994. Preliminary NINDS neuropathologic criteria for Steele-Richardson-Olszewski syndrome (progressive supranuclear palsy). *Neurology* 44, 2015–2015. <https://doi.org/10.1212/WNL.44.11.2015>

Hirsch, L., Jette, N., Frolkis, A., Steeves, T., Pringsheim, T., 2016. The Incidence of Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuroepidemiology* 46, 292–300. <https://doi.org/10.1159/000445751>

Hoogerwerf, W.A., Pasricha, P.J., 2001. Pharmacologic therapy in treating achalasia. *Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am.* 11, 311–324, vii.

Inoue, H., Sato, H., Ikeda, H., Onimaru, M., Sato, C., Minami, H., Yokomichi, H., Kobayashi, Y., Grimes, K.L., Kudo, S., 2015. Per-Oral Endoscopic Myotomy: A Series of 500 Patients. *J. Am. Coll. Surg.* 221, 256–264. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2015.03.057>

- 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>
- Jayant, S.S., Gupta, R., Agrawal, K., Das, L., Dutta, P., Bhansali, A., 2021. Triple A (Allgrove) syndrome due to AAAS gene mutation with a rare association of amyotrophy. *Hormones* 20, 197–205. <https://doi.org/10.1007/s42000-020-00217-7>
- Jellinger, K.A., 2018. Multiple System Atrophy: An Oligodendroglioneuronal Synucleinopathy 1. *J. Alzheimers Dis.* 62, 1141–1179. <https://doi.org/10.3233/JAD-170397>
- Jellinger, K.A., 2010. Basic mechanisms of neurodegeneration: a critical update. *J. Cell. Mol. Med.* <https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2010.01010.x>
- Jellinger, K.A., Lantos, P.L., 2010. Papp–Lantos inclusions and the pathogenesis of multiple system atrophy: an update. *Acta Neuropathol. (Berl.)* 119, 657–667. <https://doi.org/10.1007/s00401-010-0672-3>
- 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.
- Ji, Y., Zhang, J., Yu, J., Wang, Y., Lu, Y., Liang, M., Li, Q., Jin, X., Wei, Y., Meng, F., Gao, Y., Cang, X., Tong, Y., Liu, X., Zhang, M., Jiang, Peifang, Zhu, T., Mo, J.Q., Huang, T., Jiang, Pingping, Guan, M.-X., 2019. Contribution of mitochondrial ND1 3394T>C mutation to the phenotypic manifestation of Leber’s hereditary optic neuropathy. *Hum. Mol. Genet.* 28, 1515–1529. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddy450>
- Johnson, E.B., Gregory, S., 2019. Huntington’s disease: Brain imaging in Huntington’s disease, in: *Progress in Molecular Biology and Translational Science*. Elsevier, pp. 321–369. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2019.04.004>
- 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>
- Jung, H.H., Danek, A., Walker, R.H., 2011. Neuroacanthocytosis syndromes. *Orphanet J. Rare Dis.* 6, 68. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-6-68>
- Kahrilas, P.J., Bredenoord, A.J., Fox, M., Gyawali, C.P., Roman, S., Smout, A.J.P.M., Pandolfino, J.E., International High Resolution Manometry Working Group, 2015. The Chicago Classification of esophageal motility disorders, v3.0. *Neurogastroenterol. Motil.* 27, 160–174. <https://doi.org/10.1111/nmo.12477>
- Kalia, L.V., Kalia, S.K., 2015. α -Synuclein and Lewy pathology in Parkinson’s disease. *Curr. Opin. Neurol.* 28, 375–381. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000215>
- Kanning, K.C., Kaplan, A., Henderson, C.E., 2010. Motor Neuron Diversity in Development and Disease. *Annu. Rev. Neurosci.* 33, 409–440. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.051508.135722>

- 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>
- Kasper, L.H., Shoemaker, J., 2010. Multiple sclerosis immunology: The healthy immune system vs the MS immune system. *Neurology* 74, S2–S8. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181c97c8f>
- Kassubek, J., Pagani, M., 2019. Imaging in amyotrophic lateral sclerosis: MRI and PET. *Curr. Opin. Neurol.* 32, 740–746. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000728>
- 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>
- Khelif, K., De Laet, M.-H., Chaouachi, B., Segers, V., Vanderwinden, J.-M., 2003. Achalasia of the Cardia in Allgrove's (Triple A) Syndrome: Histopathologic Study of 10 Cases: *Am. J. Surg. Pathol.* 27, 667–672. <https://doi.org/10.1097/00000478-200305000-00010>
- Kimber, J., 2003. Allgrove or 4 “A” syndrome: an autosomal recessive syndrome causing multisystem neurological disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 74, 654–657. <https://doi.org/10.1136/jnnp.74.5.654>
- Klempíř, J., Bartošová, T., 2019. Multiple system atrophy. *Čes. Slov. Neurol. Neurochir.* 82/115, 370–380. <https://doi.org/10.14735/amcsnn2019370>
- Klempíř, J., Mikulenková, D., Písačka, M., Klempířová, O., 2008. Diferenciální diagnostika neuroakantocytózy. *Čes. Slov. Neurol. Neurochir.* 72/105, 24–29.
- Klempíř, Jiří., 2013. *Poruchy výživy u Parkinsonovy a Huntingtonovy nemoci*, 1. vyd. ed. Mladá fronta, Praha.
- Koch-Henriksen, N., Sorensen, P.S., 2011. Why does the north–south gradient of incidence of multiple sclerosis seem to have disappeared on the Northern hemisphere? *J. Neurol. Sci.* 311, 58–63. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2011.09.003>
- Koehler, K., End, K., Kind, B., Landgraf, D., Mitzscherling, P., Huebner, A., 2013. Changes in Differential Gene Expression in Fibroblast Cells from Patients with Triple A Syndrome under Oxidative Stress. *Horm. Metab. Res.* 45, 102–108. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1331196>
- Koga, S., Dickson, D.W., 2018. Recent advances in neuropathology, biomarkers and therapeutic approach of multiple system atrophy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 89, 175–184. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2017-315813>
- Kolářová, H., Honzík, T., Ďud'áková, L., Kousal, B., Kulhánek, J., Diblík, P., Tesařová, M., Havránková, P., Forgáč, M., Zeman, J., Lišková, P., 2017. Leber Hereditary Optic Neuropathy. *Čes. Slov. Neurol. Neurochir.* 80/113, 534–544. <https://doi.org/10.14735/amcsnn2017534>
- Kouli, A., Torsney, K.M., Kuan, W.-L., 2018. Parkinson's Disease: Etiology, Neuropathology, and Pathogenesis, in: John Van Geest Centre for Brain Repair, Department of Clinical Neurosciences, University of Cambridge, UK, Stoker, T.B., Greenland, J.C. (Eds.), *Parkinson's Disease: Pathogenesis and Clinical Aspects*. Codon Publications, pp. 3–26. <https://doi.org/10.15586/codonpublications.parkinsonsdisease.2018.ch1>

Kovacs, G.G., 2018. Concepts and classification of neurodegenerative diseases, in: *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier, pp. 301–307. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802395-2.00021-3>

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>

Krzosek, P., Madetko, N., Migda, A., Migda, B., Jaguś, D., Alster, P., 2022. Differential Diagnosis of Rare Subtypes of Progressive Supranuclear Palsy and PSP-Like Syndromes—Infrequent Manifestations of the Most Common Form of Atypical Parkinsonism. *Front. Aging Neurosci.* 14, 804385. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.804385>

Kumbhari, V., Tieu, A., Onimaru, M., El Zein, M., Teitelbaum, E., Ujiki, M., Gitelis, M., Modayil, R., Hungness, E., Stavropoulos, S., Shiwaku, H., Kunda, R., Chiu, P., Saxena, P., Messallam, A., Inoue, H., Khashab, M., 2015. Peroral endoscopic myotomy (POEM) vs laparoscopic Heller myotomy (LHM) for the treatment of Type III achalasia in 75 patients: a multicenter comparative study. *Endosc. Int. Open* 3, E195–E201. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1391668>

Lee, F.J.S., Liu, F., Pristupa, Z.B., Niznik, H.B., 2001. Direct binding and functional coupling of α -synuclein to the dopamine transporters accelerate dopamine-induced apoptosis. *FASEB J.* 15, 916–926. <https://doi.org/10.1096/fj.00-0334com>

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>

Leray, E., Moreau, T., Fromont, A., Edan, G., 2016. Epidemiology of multiple sclerosis. *Rev. Neurol. (Paris)* 172, 3–13. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2015.10.006>

Lesquereux Martínez, L., Parada González, P., Puñal Rodríguez, J.A., Bustamante Montalvo, M., 2011. Papel del tratamiento quirúrgico por vía laparoscópica de la achalasia de cardias: análisis de 50 casos. *Cir. Esp.* 89, 657–662. <https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2011.07.007>

Levinthal, D.J., Rahman, A., Nusrat, S., O’Leary, M., Heyman, R., Bielefeldt, K., 2013. Adding to the Burden: Gastrointestinal Symptoms and Syndromes in Multiple Sclerosis. *Mult. Scler. Int.* 2013, 1–9. <https://doi.org/10.1155/2013/319201>

Levy-Lahad, E., Wasco, W., Poorkaj, P., Romano, D.M., Oshima, J., Pettingell, W.H., Yu, C., Jondro, P.D., Schmidt, S.D., Wang, K., Crowley, A.C., Fu, Y.-H., Guenette, S.Y., Galas, D., Nemens, E., Wijsman, E.M., Bird, T.D., Schellenberg, G.D., Tanzi, R.E., 1995. Candidate Gene for the Chromosome 1 Familial Alzheimer’s Disease Locus. *Science* 269, 973–977. <https://doi.org/10.1126/science.7638622>

Lieto, M., Riso, V., Galatolo, D., De Michele, G., Rossi, S., Barghigiani, M., Coccozza, S., Pontillo, G., Trovato, R., Saccà, F., Salvatore, E., Tessa, A., Filla, A., Santorelli, F.M., De Michele, G., Silvestri, G., 2020. The complex phenotype of spinocerebellar ataxia type 48 in eight unrelated Italian families. *Eur. J. Neurol.* 27, 498–505. <https://doi.org/10.1111/ene.14094>

Liu, C.-C., Kanekiyo, T., Xu, H., Bu, G., 2013. Apolipoprotein E and Alzheimer disease: risk, mechanisms and therapy. *Nat. Rev. Neurol.* 9, 106–118. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2012.263>

Löscher, W., 2012. Strategies for antiepileptogenesis: Antiepileptic drugs versus novel approaches evaluated in post-status epilepticus models of temporal lobe epilepsy, in: Noebels, J.L., Avoli, M., Rogawski, M.A., Olsen, R.W., Delgado-Escueta, A.V. (Eds.), *Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies*. National Center for Biotechnology Information (US), Bethesda (MD).

Man, P.Y.W., Griffiths, P.G., Brown, D.T., Howell, N., Turnbull, D.M., Chinnery, P.F., 2003. The Epidemiology of Leber Hereditary Optic Neuropathy in the North East of England. *Am. J. Hum. Genet.* 72, 333–339. <https://doi.org/10.1086/346066>

Martínek, J., Šíroký, M., Plottová, Z., Bureš, J., Hep, A., Špičák, J., 2003. Treatment of patients with achalasia with botulinum toxin: a multicenter prospective cohort study. *Dis. Esophagus* 16, 204–209. <https://doi.org/10.1046/j.1442-2050.2003.00329.x>

Martinek, J., Svecova, H., Vackova, Z., Dolezel, R., Ngo, O., Krajciová, J., Kieslichova, E., Janousek, R., Pazdro, A., Harustiak, T., Zdrhova, L., Loudova, P., Stirand, P., Spicak, J., 2018. Per-oral endoscopic myotomy (POEM): mid-term efficacy and safety. *Surg. Endosc.* 32, 1293–1302. <https://doi.org/10.1007/s00464-017-5807-3>

Martinsen, V., Kursula, P., 2022. Multiple sclerosis and myelin basic protein: insights into protein disorder and disease. *Amino Acids* 54, 99–109. <https://doi.org/10.1007/s00726-021-03111-7>

Meneses, A., Koga, S., O'Leary, J., Dickson, D.W., Bu, G., Zhao, N., 2021. TDP-43 Pathology in Alzheimer's Disease. *Mol. Neurodegener.* 16, 84. <https://doi.org/10.1186/s13024-021-00503-x>

Meyerson, C., Van Stavern, G., McClelland, C., 2015. Leber hereditary optic neuropathy: current perspectives. *Clin. Ophthalmol. Auckl. NZ* 9, 1165–1176. <https://doi.org/10.2147/OPHTH.S62021>

Miller, B.L., Cummings, J.L., Villanueva-Meyer, J., Boone, K., Mehringer, C.M., Lesser, I.M., Mena, I., 1991. Frontal lobe degeneration: Clinical, neuropsychological, and SPECT characteristics. *Neurology* 41, 1374–1374. <https://doi.org/10.1212/WNL.41.9.1374>

Mor, D.E., Daniels, M.J., Ischiropoulos, H., 2019. The usual suspects, dopamine and alpha-synuclein, conspire to cause neurodegeneration. *Mov. Disord.* 34, 167–179. <https://doi.org/10.1002/mds.27607>

Morena, J., Gupta, A., Hoyle, J.C., 2019. Charcot-Marie-Tooth: From Molecules to Therapy. *Int. J. Mol. Sci.* 20, 3419. <https://doi.org/10.3390/ijms20143419>

Müller, M., Eckardt, V., Schrank, B., Graap, H., 2009. Achalasia und Guillain-Barré-Syndrom. *Z. Für Gastroenterol.* 47, 1149–1152. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1109121>

Murphy, D.D., Rueter, S.M., Trojanowski, J.Q., Lee, V.M.-Y., 2000. Synucleins Are Developmentally Expressed, and α -Synuclein Regulates the Size of the Presynaptic Vesicular Pool in Primary Hippocampal Neurons. *J. Neurosci.* 20, 3214–3220. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.20-09-03214.2000>

- Nakhostin Ansari, N., Tarameshlu, M., Ghelichi, L., 2020. Dysphagia In Multiple Sclerosis Patients: Diagnostic And Evaluation Strategies. *Degener. Neurol. Neuromuscul. Dis.* Volume 10, 15–28. <https://doi.org/10.2147/DNND.S198659>
- Nasa, M., Bhansali, S., Choudhary, N.S., Sud, R., 2018. Uncommon cause of dysphagia: paraneoplastic achalasia. *BMJ Case Rep.* bcr-2017-223929. <https://doi.org/10.1136/bcr-2017-223929>
- Nath, U., 2001. The prevalence of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome) in the UK. *Brain* 124, 1438–1449. <https://doi.org/10.1093/brain/124.7.1438>
- Neer, E.J., Schmidt, C.J., Nambudripad, R., Smith, T.F., 1994. The ancient regulatory-protein family of WD-repeat proteins. *Nature* 371, 297–300. <https://doi.org/10.1038/371297a0>
- Neumann, M., Sampathu, D.M., Kwong, L.K., Truax, A.C., Micsenyi, M.C., Chou, T.T., Bruce, J., Schuck, T., Grossman, M., Clark, C.M., McCluskey, L.F., Miller, B.L., Masliah, E., Mackenzie, I.R., Feldman, H., Feiden, W., Kretzschmar, H.A., Trojanowski, J.Q., Lee, V.M.-Y., 2006. Ubiquitinated TDP-43 in Frontotemporal Lobar Degeneration and Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Science* 314, 130–133. <https://doi.org/10.1126/science.1134108>
- Nicoletti, A., Fermo, S., Reggio, E., Tarantello, R., Liberto, A., Pira, F., Patti, F., Reggio, A., 2005. A possible spatial and temporal cluster of multiple sclerosis in the town of Linguaglossa, Sicily. *J. Neurol.* 252, 921–925. <https://doi.org/10.1007/s00415-005-0781-4>
- Novakova, L., Axelsson, M., Malmeström, C., Imberg, H., Elias, O., Zetterberg, H., Nerman, O., Lycke, J., 2018. Searching for neurodegeneration in multiple sclerosis at clinical onset: Diagnostic value of biomarkers. *PLOS ONE* 13, e0194828. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194828>
- Ohlsson, B., Englund, E., 2019. Atrophic Myenteric and Submucosal Neurons Are Observed in Parkinson's Disease. *Park. Dis.* 2019, 7935820. <https://doi.org/10.1155/2019/7935820>
- Olanow, C.W., Brundin, P., 2013. Parkinson's Disease and Alpha Synuclein: Is Parkinson's Disease a Prion-Like Disorder?: PD, ALPHA SYNUCLEIN, AND PRION DISORDERS. *Mov. Disord.* 28, 31–40. <https://doi.org/10.1002/mds.25373>
- Olfati, N., Shoeibi, A., Litvan, I., 2022. Clinical Spectrum of Tauopathies. *Front. Neurol.* 13, 944806. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.944806>
- Omerhoca, S., Yazici Akkas, S., Kale Icen, N., 2018. Multiple sclerosis: Diagnosis and Differential Diagnosis. *Arch. Neuropsychiatry.* <https://doi.org/10.29399/npa.23418>
- Oravivattanakul, S., Benchaya, L., Wu, G., Ahmed, A., Itin, I., Cooper, S., Gostkowski, M., Rudolph, J., Appleby, K., Sweeney, P., Fernandez, H.H., 2016. Dopamine Transporter (DaT) Scan Utilization in a Movement Disorder Center. *Mov. Disord. Clin. Pract.* 3, 31–35. <https://doi.org/10.1002/mdc3.12261>
- 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>
- Parkinson, J., 2002. An Essay on the Shaking Palsy. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 14, 223–236. <https://doi.org/10.1176/jnp.14.2.223>

- Parkinson, J., 1969. AN ESSAY ON THE SHAKING PALSY. *Arch. Neurol.* 20, 441–445. <https://doi.org/10.1001/archneur.1969.00480100117017>
- Pasricha, P.J., Ravich, W.J., Hendrix, T.R., Sostre, S., Jones, B., Kalloo, A.N., 1995. Intrasphincteric Botulinum Toxin for the Treatment of Achalasia. *N. Engl. J. Med.* 332, 774–778. <https://doi.org/10.1056/NEJM199503233321203>
- Pedreira, C.C., Zacharin, M.R., 2004. Allgrove syndrome: when a recognisable paediatric disorder occurs in adulthood. *Med. J. Aust.* 180, 74–75. <https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.2004.tb05803.x>
- Pellegrini, C., Wetter, L.A., Patti, M., Leichter, R., Mussan, G., Mori, T., Bernstein, G., Way, L., 1992. Thoracoscopic Esophagomyotomy Initial Experience With a New Approach for the Treatment of Achalasia: *Ann. Surg.* 216, 291–299. <https://doi.org/10.1097/00000658-199209000-00008>
- Pfeffer, G., Burke, A., Yu-Wai-Man, P., Compston, D.A.S., Chinnery, P.F., 2013. Clinical features of MS associated with Leber hereditary optic neuropathy mtDNA mutations. *Neurology* 81, 2073–2081. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000437308.22603.43>
- Phillips, R.J., Walter, G.C., Wilder, S.L., Baronowsky, E.A., Powley, T.L., 2008. Alpha-synuclein-immunopositive myenteric neurons and vagal preganglionic terminals: Autonomic pathway implicated in Parkinson's disease? *Neuroscience* 153, 733–750. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2008.02.074>
- Pilotto, F., Saxena, S., 2018. Epidemiology of inherited cerebellar ataxias and challenges in clinical research. *Clin. Transl. Neurosci.* 2, 2514183X1878525. <https://doi.org/10.1177/2514183X18785258>
- Polat, R., Ustyol, A., Tuncez, E., Guran, T., 2020. A broad range of symptoms in allgrove syndrome: single center experience in Southeast Anatolia. *J. Endocrinol. Invest.* 43, 185–196. <https://doi.org/10.1007/s40618-019-01099-2>
- Poser, C.M., Brinar, V.V., 2003. Epilepsy and multiple sclerosis. *Epilepsy Behav.* 4, 6–12. [https://doi.org/10.1016/S1525-5050\(02\)00646-7](https://doi.org/10.1016/S1525-5050(02)00646-7)
- Prada Jardim, A., Liu, J., Baber, J., Michalak, Z., Reeves, C., Ellis, M., Novy, J., de Tisi, J., McEvoy, A., Miserocchi, A., Targas Yacubian, E.M., Sisodiya, S., Thompson, P., Thom, M., 2018. Characterising subtypes of hippocampal sclerosis and reorganization: correlation with pre and postoperative memory deficit: Characterising subtypes of hippocampal sclerosis and reorganization. *Brain Pathol.* 28, 143–154. <https://doi.org/10.1111/bpa.12514>
- Preiningerova, J.L., Jiraskova Zakostelska, Z., Srinivasan, A., Ticha, V., Kovarova, I., Kleinova, P., Tlaskalova-Hogenova, H., Kubala Havrdova, E., 2022. Multiple Sclerosis and Microbiome. *Biomolecules* 12, 433. <https://doi.org/10.3390/biom12030433>
- Puomila, A., Hämäläinen, P., Kivioja, S., Savontaus, M.-L., Koivumäki, S., Huoponen, K., Nikoskelainen, E., 2007. Epidemiology and penetrance of Leber hereditary optic neuropathy in Finland. *Eur. J. Hum. Genet.* 15, 1079–1089. <https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5201828>
- Pyatigorskaya, N., Gallea, C., Garcia-Lorenzo, D., Vidailhet, M., Lehericy, S., 2014. A review of the use of magnetic resonance imaging in Parkinson's disease. *Ther. Adv. Neurol. Disord.* 7, 206–220. <https://doi.org/10.1177/1756285613511507>

- 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.
- Rascovsky, K., Hodges, J.R., Knopman, D., Mendez, M.F., Kramer, J.H., Neuhaus, J., van Swieten, J.C., Seelaar, H., Dopper, E.G.P., Onyike, C.U., Hillis, A.E., Josephs, K.A., Boeve, B.F., Kertesz, A., Seeley, W.W., Rankin, K.P., Johnson, J.K., Gorno-Tempini, M.-L., Rosen, H., Prileau-Latham, C.E., Lee, A., Kipps, C.M., Lillo, P., Piguet, O., Rohrer, J.D., Rossor, M.N., Warren, J.D., Fox, N.C., Galasko, D., Salmon, D.P., Black, S.E., Mesulam, M., Weintraub, S., Dickerson, B.C., Diehl-Schmid, J., Pasquier, F., Deramecourt, V., Lebert, F., Pijnenburg, Y., Chow, T.W., Manes, F., Grafman, J., Cappa, S.F., Freedman, M., Grossman, M., Miller, B.L., 2011. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain* 134, 2456–2477. <https://doi.org/10.1093/brain/awr179>
- Reich, D.S., Lucchinetti, C.F., Calabresi, P.A., 2018. Multiple Sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 378, 169–180. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1401483>
- Reilly, M.M., Murphy, S.M., Laurá, M., 2011. Charcot-Marie-Tooth disease. *J. Peripher. Nerv. Syst.* 16, 1–14. <https://doi.org/10.1111/j.1529-8027.2011.00324.x>
- Reindl, M., Linington, C., Brehm, U., Egg, R., Dilitz, E., Deisenhammer, F., Poewe, W., Berger, T., 1999. Antibodies against the myelin oligodendrocyte glycoprotein and the myelin basic protein in multiple sclerosis and other neurological diseases: a comparative study. *Brain* 122, 2047–2056. <https://doi.org/10.1093/brain/122.11.2047>
- Respondek, G., Stamelou, M., Kurz, C., Ferguson, L.W., Rajput, A., Chiu, W.Z., van Swieten, J.C., Troakes, C., al Sarraj, S., Gelpi, E., Gaig, C., Tolosa, E., Oertel, W.H., Giese, A., Roeber, S., Arzberger, T., Wagenpfeil, S., Höglinger, G.U., for the Movement Disorder Society-endorsed PSP Study Group, 2014. The phenotypic spectrum of progressive supranuclear palsy: A retrospective multicenter study of 100 definite cases: PSP Diagnostic Criteria. *Mov. Disord.* 29, 1758–1766. <https://doi.org/10.1002/mds.26054>
- Risacher, S.L., Saykin, A.J., 2019. Neuroimaging in aging and neurologic diseases, in: *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier, pp. 191–227. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804766-8.00012-1>
- Robinson, W.H., Steinman, L., 2022. Epstein-Barr virus and multiple sclerosis. *Science* 375, 264–265. <https://doi.org/10.1126/science.abm7930>
- Rochat, C., Bernard-Marissal, N., Schneider, B.L., 2016. Selective Vulnerability of Neuronal Subtypes in ALS: A Fertile Ground for the Identification of Therapeutic Targets, in: Foyaca-Sibat, H., Ibañez-Valdés, L. de F. (Eds.), *Update on Amyotrophic Lateral Sclerosis*. InTech. <https://doi.org/10.5772/63703>
- Rohof, W.O., Salvador, R., Annese, V., Bruley des Varannes, S., Chaussade, S., Costantini, M., Elizalde, J.I., Gaudric, M., Smout, A.J., Tack, J., Busch, O.R., Zaninotto, G., Boeckxstaens, G.E., 2013. Outcomes of Treatment for Achalasia Depend on Manometric Subtype. *Gastroenterology* 144, 718–725. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.12.027>
- 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>
- Ross, C.A., Tabrizi, S.J., 2011. Huntington's disease: from molecular pathogenesis to clinical treatment. *Lancet Neurol.* 10, 83–98. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70245-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70245-3)
- Roth, J., 2010. Huntingtonova nemoc. *Čes. Slov. Neurol. Neurochir.* 73/106, 107–123.
- Rothwell, P.M., Charlton, D., 1998. High incidence and prevalence of multiple sclerosis in south east Scotland: evidence of a genetic predisposition. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 64, 730–735. <https://doi.org/10.1136/jnnp.64.6.730>
- Rusina, R., Mmatěj, R., Cséfalvay, Z., Keller, J., Franková, V., Vyhnálek, M., 2021. Frontotemporal dementia. *Čes. Slov. Neurol. Neurochir.* 84/117, 9–29. <https://doi.org/10.48095/cccsnn20219>
- Sadowski, D.C., Ackah, F., Jiang, B., Svenson, L.W., 2010. Achalasia: incidence, prevalence and survival. A population-based study. *Neurogastroenterol. Motil. Off. J. Eur. Gastrointest. Motil. Soc.* 22, e256-261. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2010.01511.x>
- Sanyal, D., Bhattacharjee, S., 2013. A case of late-onset allgrove syndrome presenting with predominant autonomic dysfunction. *Ann. Indian Acad. Neurol.* 16, 266. <https://doi.org/10.4103/0972-2327.112494>
- Schrag, A., Ben-Shlomo, Y., Quinn, N., 1999. Prevalence of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy: a cross-sectional study. *The Lancet* 354, 1771–1775. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)04137-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)04137-9)
- Schumacher, J., Gunter, J.L., Przybelski, S.A., Jones, D.T., Graff-Radford, J., Savica, R., Schwarz, C.G., Senjem, M.L., Jack, C.R., Lowe, V.J., Knopman, D.S., Fields, J.A., Kremers, W.K., Petersen, R.C., Graff-Radford, N.R., Ferman, T.J., Boeve, B.F., Thomas, A.J., Taylor, J.-P., Kantarci, K., 2021. Dementia with Lewy bodies: association of Alzheimer pathology with functional connectivity networks. *Brain* 144, 3212–3225. <https://doi.org/10.1093/brain/awab218>
- Seifert, K.D., Wiener, J.I., 2013. The impact of DaTscan on the diagnosis and management of movement disorders: A retrospective study. *Am. J. Neurodegener. Dis.* 2, 29–34.
- Sellebjerg, F., Jensen, C.V., Christiansen, M., 2000. Intrathecal IgG synthesis and autoantibody-secreting cells in multiple sclerosis. *J. Neuroimmunol.* 108, 207–215. [https://doi.org/10.1016/S0165-5728\(00\)00292-7](https://doi.org/10.1016/S0165-5728(00)00292-7)
- 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. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 27, 709–715. <https://doi.org/10.1002/mds.23838>
- Sharma, P., Stavropoulos, S.N., 2023. Is peroral endoscopic myotomy the new gold standard for achalasia therapy? *Dig. Endosc.* 35, 173–183. <https://doi.org/10.1111/den.14477>
- Sheikh, M.M., Bittar, K., 2022. Allgrove Syndrome, in: *StatPearls*. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL).

- Shribman, S., Poujois, A., Bandmann, O., Czlonkowska, A., Warner, T.T., 2021. Wilson's disease: update on pathogenesis, biomarkers and treatments. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 92, 1053–1061. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2021-326123>
- Siegert, R.J., 2005. Depression in multiple sclerosis: a review. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 76, 469–475. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2004.054635>
- Soares, M.C., Lins, O.G., Lima de Carvalho, J.R., de Sá, C.C., Van der Linden, V., Covaleski, A.P.P.M., 2021. Allgrove syndrome with amyotrophy. *Pract. Neurol.* *practneurol-2021-003192*. <https://doi.org/10.1136/practneurol-2021-003192>
- Spillantini, M.G., Schmidt, M.L., Lee, V.M.-Y., Trojanowski, J.Q., Jakes, R., Goedert, M., 1997. α -Synuclein in Lewy bodies. *Nature* 388, 839–840. <https://doi.org/10.1038/42166>
- Štětkářová, I., Matěj, R., Ehler, E., 2018. New insights in the diagnosis and treatment of amyotrophic lateral sclerosis. *Čes. Slov. Neurol. Neurochir.* 81/114, 546–554. <https://doi.org/10.14735/amcsnn2018546>
- Stoker, T.B., Mason, S.L., Greenland, J.C., Holden, S.T., Santini, H., Barker, R.A., 2022. Huntington's disease: diagnosis and management. *Pract. Neurol.* 22, 32–41. <https://doi.org/10.1136/practneurol-2021-003074>
- 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--Gd. Fr.* 48, 247–252.
- Stramkauskaitė, A., Povilaityte, I., Glebauskiene, B., Liutkeviciene, R., 2022. Clinical Overview of Leber Hereditary Optic Neuropathy. *Acta Medica Litu.* 29, 19. <https://doi.org/10.15388/Amed.2022.29.1.19>
- Sullivan, R., Yau, W.Y., O'Connor, E., Houlden, H., 2019. Spinocerebellar ataxia: an update. *J. Neurol.* 266, 533–544. <https://doi.org/10.1007/s00415-018-9076-4>
- Sumelahti, M.-L., Tienari, P.J., Wikström, J., Palo, J., Hakama, M., 2000. Regional and Temporal Variation in the Incidence of Multiple Sclerosis in Finland 1979–1993. *Neuroepidemiology* 19, 67–75. <https://doi.org/10.1159/000026241>
- Sumowski, J.F., Benedict, R., Enzinger, C., Filippi, M., Geurts, J.J., Hamalainen, P., Hulst, H., Inglese, M., Leavitt, V.M., Rocca, M.A., Rosti-Otajarvi, E.M., Rao, S., 2018. Cognition in multiple sclerosis: State of the field and priorities for the future. *Neurology* 90, 278–288. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004977>
- Tabrizi, S.J., Langbehn, D.R., Leavitt, B.R., Roos, R.A., Durr, A., Craufurd, D., Kennard, C., Hicks, S.L., Fox, N.C., Scahill, R.I., Borowsky, B., Tobin, A.J., Rosas, H.D., Johnson, H., Reilmann, R., Landwehrmeyer, B., Stout, J.C., 2009. Biological and clinical manifestations of Huntington's disease in the longitudinal TRACK-HD study: cross-sectional analysis of baseline data. *Lancet Neurol.* 8, 791–801. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70170-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70170-X)
- Tai, X.Y., Bernhardt, B., Thom, M., Thompson, P., Baxendale, S., Koepp, M., Bernasconi, N., 2018. Review: Neurodegenerative processes in temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis: Clinical, pathological and neuroimaging evidence. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 44, 70–90. <https://doi.org/10.1111/nan.12458>

Talbott, E.O., Malek, A.M., Lacomis, D., 2016. The epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis, in: *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier, pp. 225–238. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802973-2.00013-6>

Thomas, J., Subramanyam, S., Vijayaraghavan, S., Bhaskar, E., 2015. Late onset adrenal insufficiency and achalasia in Allgrove syndrome. *Case Rep.* 2015, bcr2014208900–bcr2014208900. <https://doi.org/10.1136/bcr-2014-208900>

Thompson, A.J., Banwell, B.L., Barkhof, F., Carroll, W.M., Coetzee, T., Comi, G., Correale, J., Fazekas, F., Filippi, M., Freedman, M.S., Fujihara, K., Galetta, S.L., Hartung, H.P., Kappos, L., Lublin, F.D., Marrie, R.A., Miller, A.E., Miller, D.H., Montalban, X., Mowry, E.M., Sorensen, P.S., Tintoré, M., Traboulsee, A.L., Trojano, M., Uitdehaag, B.M.J., Vukusic, S., Waubant, E., Weinshenker, B.G., Reingold, S.C., Cohen, J.A., 2018. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 17, 162–173. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30470-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30470-2)

Turner, M.R., Barnwell, J., Al-Chalabi, A., Eisen, A., 2012. Young-onset amyotrophic lateral sclerosis: historical and other observations. *Brain* 135, 2883–2891. <https://doi.org/10.1093/brain/aws144>

Tysnes, O.-B., Storstein, A., 2017. Epidemiology of Parkinson's disease. *J. Neural Transm. Vienna Austria* 1996 124, 901–905. <https://doi.org/10.1007/s00702-017-1686-y>

Uher, T., Havrdova, E.K., Benkert, P., Bergsland, N., Krasensky, J., Srpova, B., Dwyer, M., Tyblova, M., Meier, S., Vaneckova, M., Horakova, D., Zivadinov, R., Leppert, D., Kalincik, T., Kuhle, J., 2021. Measurement of neurofilaments improves stratification of future disease activity in early multiple sclerosis. *Mult. Scler. J.* 27, 2001–2013. <https://doi.org/10.1177/13524585211047977>

Uzunoglu, M., Altintoprak, F., Yalkin, O., Özdemir, K., 2022. Robotic Surgery for the Treatment of Achalasia Cardia: Surgical Technique, Initial Experiences and Literature Review. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.21510>

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 Eur. Gastroenterol. J.* 7, 45–51. <https://doi.org/10.1177/2050640618804717>

Vaezi, M.F., Richter, J.E., 1998. Current Therapies for Achalasia: Comparison and Efficacy. *J. Clin. Gastroenterol.* 27, 21–35. <https://doi.org/10.1097/00004836-199807000-00006>

van Es, M.A., Hardiman, O., Chio, A., Al-Chalabi, A., Pasterkamp, R.J., Veldink, J.H., van den Berg, L.H., 2017. Amyotrophic lateral sclerosis. *The Lancet* 390, 2084–2098. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31287-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31287-4)

Vanacore, N., Bonifati, V., Fabbrini, G., Colosimo, C., De Michele, G., Marconi, R., Nicholl, D., Locuratolo, N., Talarico, G., Romano, S., Stocchi, F., Bonuccelli, U., De Mari, M., Vieregge, P., Meco, G., 2001. Epidemiology of multiple system atrophy. *Neurol. Sci.* 22, 97–99. <https://doi.org/10.1007/s100720170064>

Vinod Desai, S., Bindu, P.S., Ravishankar, S., Jayakumar, P.N., Pal, P.K., 2007. Relaxation and susceptibility MRI characteristics in Hallervorden-Spatz syndrome. *J. Magn. Reson. Imaging* 25, 715–720. <https://doi.org/10.1002/jmri.20830>

von Campenhausen, S., Bornschein, B., Wick, R., Bötzel, K., Sampaio, C., Poewe, W., Oertel, W., Siebert, U., Berger, K., Dodel, R., 2005. Prevalence and incidence of Parkinson's disease in Europe. *Eur. Neuropsychopharmacol. J. Eur. Coll. Neuropsychopharmacol.* 15, 473–490. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2005.04.007>

Vymazal, J., Brooks, R.A., Patronas, N., Hajek, M., Bulte, J.W.M., Di Chiro, G., 1995. Magnetic resonance imaging of brain iron in health and disease. *J. Neurol. Sci.* 134, 19–26. [https://doi.org/10.1016/0022-510X\(95\)00204-F](https://doi.org/10.1016/0022-510X(95)00204-F)

Walker, F., 2007. Huntington's Disease. *Semin. Neurol.* 27, 143–150. <https://doi.org/10.1055/s-2007-971176>

Wallace, D.C., Lott, M.T., 2017. Leber Hereditary Optic Neuropathy: Exemplar of an mtDNA Disease, in: Singh, H., Sheu, S.-S. (Eds.), *Pharmacology of Mitochondria, Handbook of Experimental Pharmacology*. Springer International Publishing, Cham, pp. 339–376. https://doi.org/10.1007/164_2017_2

Warren, K.G., Catz, I., Johnson, E., Mielke, B., 1994. Anti-myelin basic protein and anti-proteolipid protein specific forms of multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 35, 280–289. <https://doi.org/10.1002/ana.410350307>

Weber, A., 1996. Linkage of the gene for the triple A syndrome to chromosome 12q13 near the type II keratin gene cluster. *Hum. Mol. Genet.* 5, 2061–2066. <https://doi.org/10.1093/hmg/5.12.2061>

Wehrmann, T., Schmitt, T., 2000. Achalasia: Pathophysiology, Diagnosis, and Nonoperative Treatment, in: Hanisch, E., Kitajima, M., Wehrmann, T., Encke, A. (Eds.), *Endoscopic Gastric Surgery*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, pp. 35–55. https://doi.org/10.1007/978-3-642-59602-5_3

Weller, J., Budson, A., 2018. Current understanding of Alzheimer's disease diagnosis and treatment. *F1000Research* 7, 1161. <https://doi.org/10.12688/f1000research.14506.1>

Wenning, G.K., Stankovic, I., Vignatelli, L., Fanciulli, A., Calandra-Buonaura, G., Seppi, K., Palma, J., Meissner, W.G., Krismer, F., Berg, D., Cortelli, P., Freeman, R., Halliday, G., Höglinger, G., Lang, A., Ling, H., Litvan, I., Low, P., Miki, Y., Panicker, J., Pellecchia, M.T., Quinn, N., Sakakibara, R., Stamelou, M., Tolosa, E., Tsuji, S., Warner, T., Poewe, W., Kaufmann, H., 2022. The Movement Disorder Society Criteria for the Diagnosis of Multiple System Atrophy. *Mov. Disord.* 37, 1131–1148. <https://doi.org/10.1002/mds.29005>

Wright, G.E.B., Collins, J.A., Kay, C., McDonald, C., Dolzhenko, E., Xia, Q., Bečanović, K., Drögemöller, B.I., Semaka, A., Nguyen, C.M., Trost, B., Richards, F., Bijlsma, E.K., Squitieri, F., Ross, C.J.D., Scherer, S.W., Eberle, M.A., Yuen, R.K.C., Hayden, M.R., 2019. Length of Uninterrupted CAG, Independent of Polyglutamine Size, Results in Increased Somatic Instability, Hastening Onset of Huntington Disease. *Am. J. Hum. Genet.* 104, 1116–1126. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2019.04.007>

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. (Berl.)* 134, 281–295. <https://doi.org/10.1007/s00401-017-1742-6>
- Yang, Y., Bagyinszky, E., An, S.S.A., Kim, S., 2022. PSEN2 Thr421Met Mutation in a Patient with Early Onset Alzheimer's Disease. *Int. J. Mol. Sci.* 23, 13331. <https://doi.org/10.3390/ijms232113331>
- Younes, K., Miller, B.L., 2020. Frontotemporal Dementia. *Psychiatr. Clin. North Am.* 43, 331–344. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2020.02.006>
- Yu-Wai-Man, P., Griffiths, P.G., Hudson, G., Chinnery, P.F., 2008. Inherited mitochondrial optic neuropathies. *J. Med. Genet.* 46, 145–158. <https://doi.org/10.1136/jmg.2007.054270>
- Yu-Wai-Man, P., Turnbull, D.M., Chinnery, P.F., 2002. Leber hereditary optic neuropathy. *J. Med. Genet.* 39, 162–169. <https://doi.org/10.1136/jmg.39.3.162>
- Zarea, A., Charbonnier, C., Rovelet-Lecrux, A., Nicolas, G., Rousseau, S., Borden, A., Pariente, J., Le Ber, I., Pasquier, F., Formaglio, M., Martinaud, O., Rollin-Sillaire, A., Sarazin, M., Croisile, B., Boutoleau-Bretonnière, C., Ceccaldi, M., Gabelle, A., Chamard, L., Blanc, F., Sellal, F., Paquet, C., Campion, D., Hannequin, D., Wallon, D., PHRC GMAJ Collaborators, 2016. Seizures in dominantly inherited Alzheimer disease. *Neurology* 87, 912–919. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003048>
- Zeman, D., Kušnierová, P., Hradílek, P., Čábal, M., Zapletalová, O., 2019. Oligoclonal IgG and free light chains – comparison between agarose and polyacrylamide isoelectric focusing. *Čes. Slov. Neurol. Neurochir.* 82/115, 68–75. <https://doi.org/10.14735/amcsnn201968>
- Zhu, H., Lu, H., Wang, F., Liu, S., Shi, Z., Gan, J., Du, X., Yang, Y., Li, D., Wang, L., Ji, Y., 2022. Characteristics of Cortical Atrophy and White Matter Lesions Between Dementia With Lewy Bodies and Alzheimer's Disease: A Case-Control Study. *Front. Neurol.* 12, 779344. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.779344>
- Zimmer, V., Vanderwinden, J.-M., Zimmer, A., Ostertag, D., Strittmatter, M., Koehler, K., Huebner, A., Lammert, F., 2015. Organ-specific Neurodegeneration in Triple A syndrome-related Achalasia. *Am. J. Med.* 128, e9–e12. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2015.04.025>
- 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 SOUVISEJÍCÍ S DISERTAČNÍ PRACÍ

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 BEZ VZTAHU K DISERTAČNÍ PRACÍ

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

PŘÍLOHY:

Příloha 1. Dotazník ve skupině Achalázie (A)

*Klinika hepatogastroenterologie
Pracoviště radiodiagnostiky a intervenční radiologie*

IKEM, Praha 4 - Krč



Jméno a příjmení / štítek pacienta

*Oddělení neurologie
Nemocnice Na Homolce*



Vážená paní, vážený pane,

v rámci výzkumných aktivit našeho oddělení Vás prosíme o zodpovězení následujících otázek, které nám poskytnou cenné informace o výskytu neurologických příznaků u pacientů, kterým byla diagnostikována achalázie jícnu.

Děkujeme za Váš čas a pochopení.

● Prosím, uveďte ročník svého narození.

● Navštívil jste někdy specializované neurologické pracoviště popřípadě ambulantního neurologa? ANO – NE

Pokud ano, z jakého důvodu?

.....
.....
.....

Jaká byla následná diagnóza?

.....
.....
.....

- Bylo Vám někdy provedeno vyšetření pomocí MRI (magnetická rezonance) hlavy a krku? ANO - NE

Pokud ano, z jakého důvodu? Víte s jakým výsledkem?

.....

.....

.....

.....

.....

- Vyskytuje se u Vašich přímých příbuzných nějaké neurologické popřípadě neurodegenerativní onemocnění
(Alzheimerova choroba, roztroušená skleróza, Leberova atrofie očního nervu, amyotrofická laterální skleróza, Parkinsonova nemoc...)?

ANO - NE

Pokud ano, uveďte Váš příbuzenský vztah a onemocnění:

.....

.....

.....

.....

- Vyskytuje se ve Vaší osobní anamnéze (tj. u Vás) nějaké takové onemocnění? Pokud ano, jaké?

.....

.....

.....

.....

● Užíváte dlouhodobě nějaké léky? Pokud ano, uveďte název léku.

.....
.....
.....
.....
.....
.....

Prodělal(a) jste někdy / máte problémy s.....

(pokud ANO, do řádků pod uvedeným příznakem popište KDY příznak začal, JAK DLOUHO trvá, Vaše subjektivní potíže, jestli Vás daný příznak obtěžuje v běžném denním životě atd.)

○ Porucha vědomí, křeče ANO – NE

.....
.....
.....
.....

○ bolest při pohybu okem, bolest za okem ANO – NE

.....
.....
.....
.....

○ poruchy zraku (výpadky zorného pole, rozostřené vidění, dvojité vidění, oslepnutí)

ANO – NE

.....
.....
.....
.....

○ poruchy citlivosti (necitlivost, mravenčení, pálení, brnění, bolest) ANO – NE

.....
.....
.....
.....

poruchy rovnováhy, motolice, zhoršení rovnováhy při zavření očí ANO – NE

.....
.....
.....
.....

○ porucha hybnosti končetin a/nebo v obličeji, třes ANO – NE

.....
.....
.....
.....

○ poruchy krevního tlaku (hlavně nízký krevní tlak) ANO – NE

.....
.....
.....
.....

○ poruchy rovnováhy nevysvětlitelného původu, pády ANO – NE

.....
.....
.....
.....

○ porucha řeči nebo porozumění

ANO – NE

.....

.....

.....

.....

○ poruchy čichu

ANO – NE

.....

.....

.....

.....

○ poruchy polykání tekuté a/nebo tuhé stravy

ANO – NE

.....

.....

.....

.....

Příloha 2. Dotazník pro pacienty s NDD (N).

*Klinika hepatogastroenterologie
Pracoviště radiodiagnostiky a intervenční radiologie
IKEM, Praha 4 - Krč*



Jméno a příjmení / štítek pacienta

*Oddělení neurologie
Nemocnice Na Homolce*



*Neurologická klinika
2. LF UK a FN Motol*



Vážená paní, vážený pane,

v rámci výzkumných aktivit našeho oddělení Vás prosíme o zodpovězení následujících otázek, které nám poskytnou cenné informace o možnosti výskytu achalázie jícnu v souvislosti s neurodegenerativními onemocněními.

*Děkujeme za Váš čas
a pochopení.*

- Polyká se Vám strava normálně?

ANO – NE

- Máte pocit váznutí sousta v jícnu?

ANO – NE

- Vrací se Vám strava jednou polknutá zase zpět do úst?

ANO – NE

- Obtěžuje Vás pomalá rychlost při jídle v důsledku váznutí soust?

ANO – NE

- Máte křeče nebo bolesti na hrudi?

ANO – NE

- Prodělal jste někdy onemocnění jícnu?

ANO – NE

Pokud ano, jaké?

- Bylo Vám někdy provedeno endoskopické nebo rentgenové vyšetření jícnu?

ANO – NE

- Byla Vám někdy provedena manometrie jícnu?

ANO - NE