

doi: 10.48095/cccsnn2020584

# Progresivní supranukleární obrna

## Progressive supranuclear palsy

### Souhrn

Progresivní supranukleární obrna je onemocnění z okruhu atypických parkinsonských syndromů řadící se mezi tauopatie. Mezi jeho hlavní příznaky patří poruchy okulomotoriky, časná posturální instabilita, symetrický hypokineticko-rigidní syndrom s axiální převahou a kognitivní deficit. Spektrum příznaků a rychlost progresu se liší v závislosti na konkrétní variantě onemocnění. Diagnostika se opírá především o klinický nálezný a z podpůrných metod zůstává na prvním místě MR. Text je zaměřen především na klinický obraz a současný pohled na diagnostiku, reflektující nově vznikající doporučení. Kauzální terapie neexistuje, proto je třeba maximálně využít možnosti symptomatické terapie.

### Abstract

Progressive supranuclear palsy is a tauopathy belonging to atypical Parkinsonian syndromes. The main clinical symptoms include oculomotor dysfunctions, early postural instability, symmetrical hypokinetic-rigid syndrome with axial predominance and cognitive decline. The symptom variability and rate of progression depend on disease subtype. Diagnostics are based on clinical symptoms; MRI remains the most useful auxiliary method. The article is focused mainly on clinical perspectives and recent diagnostic approaches considering the latest recommendations. Symptomatic therapy remains of great importance as causal treatment is still lacking.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zaslané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.

**T. Bartošová<sup>1</sup>, J. Klempíř<sup>1-3</sup>**

<sup>1</sup> Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd, 1. LF UK a VFN v Praze

<sup>2</sup> Anatomický ústav, 1. LF UK v Praze

<sup>3</sup> Evropská referenční síť pro vzácná neurologická onemocnění



**doc. MUDr. Jiří Klempíř, Ph.D.**

**Centrum extrapyramidových onemocnění**

**Neurologická klinika**

**a Centrum klinických neurověd**

**1. LF UK a VFN v Praze**

**Kateřinská 30**

**120 00 Praha**

**e-mail jiri.klempir@vfn.cz**

Přijato k recenzi: 18. 6. 2020

Přijato do tisku: 22. 10. 2020

### Klíčová slova

progresivní supranukleární obrna – paréza vertikálního pohledu – tauopatie – posturální instabilita – parkinsonský syndrom – kognitivní deficit – levodopa – amantadin

### Key words

progressive supranuclear palsy – vertical gaze palsy – tauopathy – postural instability – parkinsonism – cognitive decline – levodopa – amantadine

### Epidemiologie

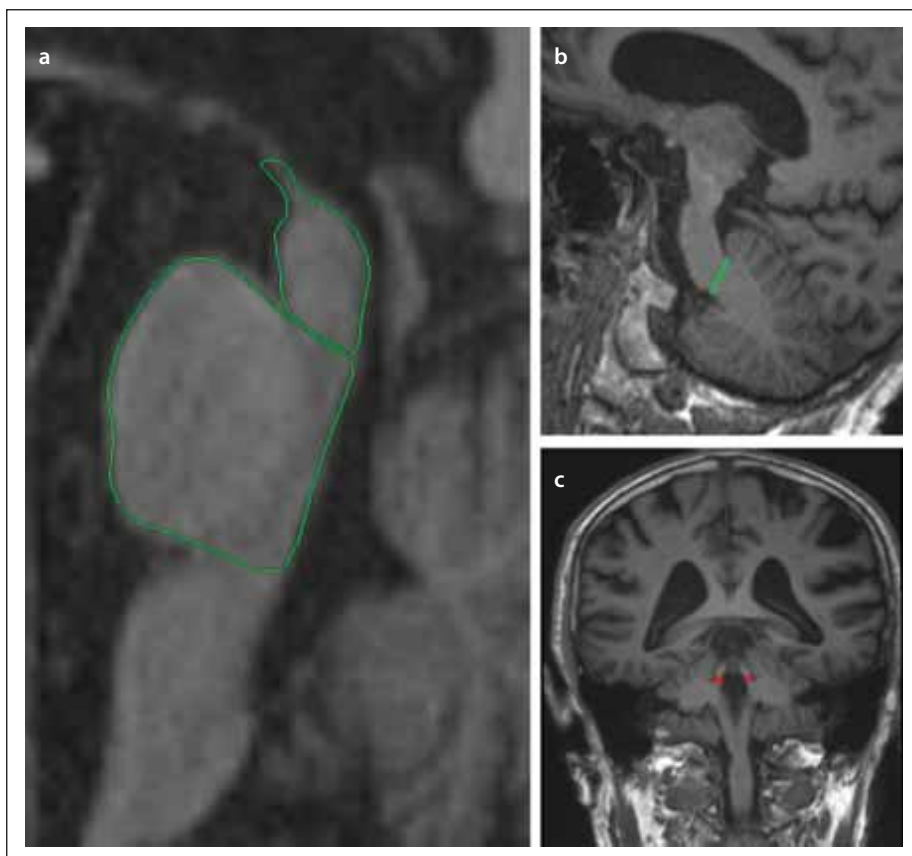
Prevalence progresivní supranukleární obrny (progressive supranuclear palsy; PSP) je v Evropě a v Severní Americe odhadována zhruba na 5–6/100 000 obyvatel [1–3]. V ČR nejsou přesná data známá. Roční incidence stoupá od 1,1 případů na 100 000 mezi 50.–59. rokem života až na 14,7/100 000 ve věku 80–89 let. Lze očekávat, že výskyt této nemoci je ve skutečnosti mnohem vyšší, neboť jsou popisovány stále nové fenotypy

a vyvíjejí se i diagnostická kritéria [4]. První příznaky se zpravidla objevují v 6. dekádě. Patologicky prozatím nebyly potvrzeny případy mladší 40 let [4]. Rozdíly incidence s ohledem na pohlaví nebyly jednoznačně prokázány [1,5].

Z etiologického hlediska se v odborné literatuře diskutuje možná role pesticidů [6], těžkých kovů a alkaloidů ovlivňujících mitochondriální metabolismus (např. neurotoxický alkaloid způsobující endemický

atypický parkinsonismus známý z ostrova Guadeloupe) [7]. Život v zemědělských oblastech, kouření, nižší vzdělání a nižší příjem se jako rizikové faktory nepotvrdily [8]. Statisticky významným faktorem se zdá být dlouhodobá konzumace studnové vody [6].

Současný stav poznání ukazuje, že PSP je spíše syndromem než jedinou nemocí, který může vznikat na podkladě různých patofyziologických pochodů. Navíc v některých případech, které histopatologicky a/nebo



Obr. 1. Magnetic resonance parkinsonism index – poměr plochy pontu/mezencefala (a) násobený poměrem šířky pedunculli cerebellares medii (b) / pedunculli cerebellares superiores (c).

Fig. 1. Magnetic resonance parkinsonism index – ratio of the area of the pons/midbrain (a) multiplied by the ratio of the widths of the middle cerebellar peduncle (b) / superior cerebellar peduncle (c).

klinicky splňovaly obraz PSP, byl opakovaně nalezen i současný výskyt neurodegenerativních onemocnění odlišné etiologie (např. Alzheimerovy nemoci [AN], multisystémové atrofie, frontotemporální lobární degenerace [FTLD], onemocnění motoneuronu). Rovněž existují příklady, které by neuropatologicky splňovaly kritéria PSP, avšak bez jakéhokoli klinického korelátu [9–11].

### Patofyziologie a neuropatologie

Supranukleární obrna patří mezi tzv. tauopatie, tedy onemocnění spojená s poruchou funkce proteinu tau ze skupiny proteinů asociovaných s mikrotubuly (mitochondrial associated's proteins; MAPs). Mezi tauopatie řadíme neurodegenerativní onemocnění s různou patofyziologií a klinickým obrazem jako např. kortikobazální degeneraci, FTLD, AN i nemoc s argyrofilními zrny. Fyziologicky dobře rozpustný tau protein se vyskytuje především v neuronech, v menší míře pak v astrocytech, oligodendrocytech a do-

konce i extracelulárně. Jednou z jeho hlavních funkcí je účast na stabilizaci mikrotubulů s umožněním jejich polymerace, čímž napomáhá zajistit správnou funkci cytoskeletu, tedy i axonálního transportu, mezibuněčné signalizace, synaptické plasticity či stability genomu [12]. Za patologických okolností dochází k hyperfosforylaci tohoto proteinu, což vede k jeho chybné konformaci a tvorbě nerozpustných filament. Neurony se tak stávají vulnerabilnější vůči nejrůznějším insultům zahrnujícím oxidativní poškození, kalciovou dysregulaci nebo excitotoxicitu. Patologický protein navíc sám o sobě získává neurotoxické vlastnosti [13].

Zároveň dochází k omezení degradace takto změněného proteinu pomocí ubiquitin-proteázového komplexu, který patří k hlavním mechanismům jeho eliminace. To vede k jeho akumulaci a následnému ukládání v podobě nerozpustných agregátů [2,14]. Agregovaný tau protein se vyskytuje v neuronech jako charakteristická

tau pozitivní „neurofibrilární klubka“ (neurofibrillar tangles/pretangles) či v podobě „vláken neutropilu“ (neutropil threads). Postiženy mohou být i gliové buňky s nálezem „chomáčovitých astrocytů“ (tufted astrocytes) a „oligodendrocytárních stočených/vinutých těl“ (collied bodies). Existuje předpoklad, že právě tvorba zmíněných agregátů je fyziologickou odpovědí organismu za účelem omezení neurotoxicity hyperfosforylovaných oligomerů tau proteinu [15]. Patologická forma tau proteinu může způsobit mimo jiné i mitochondriální dysfunkci s omezením intracelulárního transportu mitochondrií, jejich fúzí, dělení i funkcí respiračního řetězce. Tím dochází k selhávání oxidativního metabolismu se snížením produkce adenosintrifosfátu (adenosine triphosphate; ATP), k poklesu detoxifikačních funkcí i nadprodukcí volných kyslíkových radikálů [14,16]. V poslední době je diskutována vlastnost proteinu tau šířit se napříč neurony ve smyslu jakési prion-like transmise [2]. Toto tvrzení je podporováno přítomností nesbaleného tau proteinu v intersticiální tekutině, předpokladem jeho sekrece do mozkomíšního moku a aktivním šířením do dalších neuronů. Experimentálně přitom byla pozorována jeho transmisibilita s potenciálem měnit normální tau protein v patologický [17]. Gliální tau protein je navíc nejspíš schopen šíření podél bílé hmoty nezávisle na neuronech [18].

Neuropatologicky mohou být pozorovány neuronální úbytek, glióza a gliální inkluze (subkortikálně i kortikálně) [19]. Makroskopicky může být pozorovatelná atrofie v oblasti globus pallidus, ncl. subthalamicus, tegmentum mesencephali, pontu a ncl. dentatus [20,21]. Patrně bývá odbarvení substantia nigra a hilu ncl. dentatus [22]. Postiženy mohou být i jiné oblasti, např. gyrus precentralis, frontalis medius, a temporalis medius i parietální kortex [20].

Míra poškození v určitých oblastech koreluje s klinickým postižením, a tedy odpovídá i rozdílu jednotlivých typů PSP. Např. větší postižení kortikálních oblastí může podmiňovat subtyp s kortikobazálním syndromem (PSP with corticobasal syndrome presentation; PSP-CBS) či postižením řeči (speech/language variant of PSP; PSP-SL), viz níže v textu. K typickému obrazu motorického deficitu přispívá i degenerace pedunculopontinního jádra (pedunculopontine nucleus; PPN). Patologie zmíněného jádra může vést k poruchám pozornosti a narušení stability s časnými pády [23]. V důsledku úbytku různých

Tab. 1. Nález na MR u progresivní supranukleární obrny.

Klinické varianty PSP	Atrofické změny mezencefala	Další atrofické změny v obraze MR
PSP-RS	atrofie dorsum mesencephali (příznak kolibříka) s konkavitou laterální části tegmenta mesencephali (příznak svlačce)	rozšíření III. komory, atrofie frontálního laloku
PSP-P	méně vyjádřená atrofie mezencefala i pedunculi cerebellares superiores než u PSP-RS	k odlišení od Parkinsonovy nemoci může pomoci vyšší hodnota pontomezencefalického poměru
PSP-PGF	bez viditelných charakteristických atrofických změn	patologicky může být přítomna mírná nespecifická atrofie cerebela a rozšíření komor dle analýzy VBM atrofie globus pallidus a talamu
PSP-CBS	atrofie mezencefala variabilní	asymetrická atrofie frontálního laloku a cerebrálních pedunkulů
PSP-pNFA (varianta s progresivní nonfluentní afázií)	relativní ušetření mezencefala	predominantní atrofie frontálního laloku vlevo
		pomocí VBM více poškozena bílá hmota premotorické a suplementární motorické oblasti nežli u CBD-pNFA
PSP-C	atrofie mezencefala variabilně až v pozdních stádiích	proporcionální cerebelární atrofie v pozdějších stádiích s rozšířením pontocerebelárních cisteren

CBD-pNFA – kortikobazální degenerace s progresivní nonfluentní afázií; PSP-C – progresivní supranukleární obrna s dominantním cerebelárním postižením; PSP-CBS – progresivní supranukleární obrna s kortikobazálním syndromem; PSP-P – progresivní supranukleární obrna s dominantním parkinsonismem; PSP-PGF – progresivní supranukleární obrna s progresivními zárazy při chůzi; PSP-pNFA – progresivní supranukleární obrna – varianta s progresivní nonfluentní afázií; PSP-RS – progresivní supranukleární obrna – Steel-Richardsonův syndrom; VBM – morfometrie založená na proměňování voxelů

subpopulací neuronů dochází i k postupné dysregulaci neurotransmiterů vč. acetylcholinu, dopaminu a gama-aminomáselné kyseliny (gamma-aminobutyric acid; GABA) [24].

### Hledání biomarkerů

Nadále pokračuje snaha o nalezení spolehlivého laboratorního biomarkeru, který by byl schopen stanovit *ante mortem* definitivní diagnózu.

Studovány byly především hladiny tau proteinu v mozkomíšním moku (cerebrospinal fluid; CSF) s nálezem snížené hladiny t i p tau proteinu oproti zdravým kontrolám a pacientům s AN. Nicméně výsledky byly podobné jako u Parkinsonovy nemoci (PN) [2,25,26]. V minulosti bylo taktéž patrné snížení sérového amyloidu (A $\beta$  42) v porovnání s pacienty s PN [26].

Podobně jako u mnohých jiných neurodegenerací, i zde je v CSF přítomna zvýšená hladina lehkých řetězců neurofilament svědčící o neuronálním poškození. Samotné zvýšení tedy není dostatečně specifické pro diferenciální diagnostiku. Jejich hladiny by však mohly určit závažnost progresu, eventuálně predikovat dobu přežití [27,28].

K rozlišení oproti synukleinopatiím by v budoucnu mohla přispět i hladina sérového adiponektinu, přičemž u multisysté-

mové atrofie (MSA) a PN byly nalezeny jeho hodnoty statisticky vyšší [29] (což svědčí pro odlišný lipidový mechanismus v patofyziologii obou skupin onemocnění).

### Magnetická rezonance

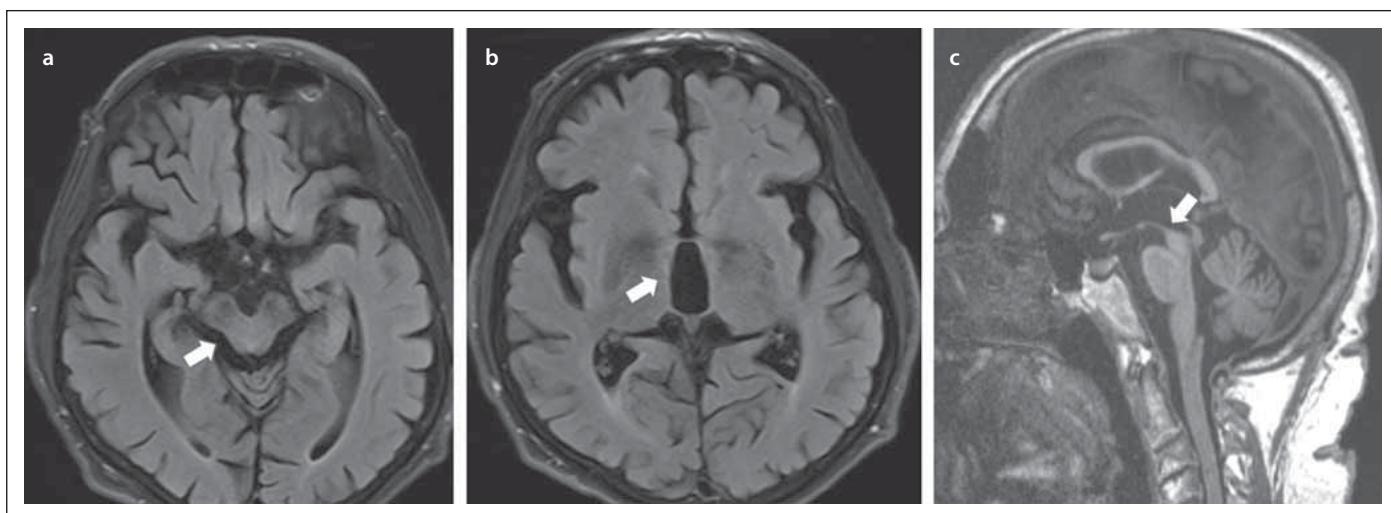
Obraz MR se v kombinaci s klinickým nálezem ukazuje jako pomocný diagnostický marker onemocnění. Pomocí sekvencí T1-, T2-vážených a FLAIR (fluid attenuated inversion recovery) může být v různé míře pozorována atrofie mezencefala, pontinního tegmenta, pedunculi cerebellares superiores, frontálního laloku a dále rozšíření III. a IV. komory mozkové. V T2-vážených sekvencích mohou být nalezeny změny signálu periaquedukální zóny, globus pallidus a pedunculi cerebellares superiores [21,30].

Na sagitálním řezu kmenem můžeme pozorovat atrofii mezencefala **v podobě obrazu kolibříka / stojícího tučňáka** („hummingbird sign“, „penguin-silhouette sign“), který vzniká oploštěním až konkavitou dorsum mesencephali při relativním ušetření pontu. Na axiálních řezech kmene v úrovni colliculi superiores je patrná atrofie mezencefala jako tzv. **příznak svlačce** („morning glory sign“), respektive myšáka („Mickey mouse sign“), který vzniká na základě konkavitu laterálních částí tegmenta me-

sencephali (obr. 1). Jednoznačná atrofie mezencefala nicméně nemusí být v počátku nemoci patrná [31]. Při diagnostických pochybnostech je tedy vhodné MR zopakovat dle vývoje klinických příznaků s odstupem 1–2 let. Ze všech variant PSP je atrofie mezencefala nejvýraznější u Steel-Richardsonova syndromu PSP (PSP-RS), což je spojeno s nižší senzitivitou MR u jiných subtypů PSP. Navíc je pacientů s ostatními variantami méně a jejich diagnózy často nejsou histopatologicky potvrzené, takže u těchto fenotypů máme méně relevantních dat (tab. 1). Komplikací rovněž je, že atrofie mezencefala může být v menší míře přítomna i u normotenzního hydrocefalu, kortikobazální degenerace, Wilsonovy nemoci a dalších vzácných onemocnění [21].

Užitečnější než pouhé kvalitativní rozlišení mohou být **kvantitativní parametry** s posuzováním např. anterio-posteriorního rozměru tegmenta, celkové plochy a průřezu mezencefala nebo šíře pedunculi cerebellares superiores. Významným prediktorem se zdá být také cerebelární interpedunkulární úhel [21,30].

Jednou z možností standardizovaného kvantitativního hodnocení jsou i tzv. kritéria MRPI (magnetic resonance parkinsonism index). Jedná se o poměr ploch pontu/me-



Obr. 2. MR. (a) Atrofie laterálních hran mezencefala na axiálním řezu (Mickey mouse sign / příznak svlačce); (b) rozšíření III. komory mozkové; (c) atrofie dorsum mesencephali na sagitálním řezu (příznak kolibříka).

Fig. 2. MRI. (a) Atrophy of the lateral edges of the midbrain on the axial plane (Mickey mouse sign / morning glory sign); (b) dilatation of the III<sup>rd</sup> cerebral ventricle; (c) atrophy of the cranial and dorsal part of the midbrain on the sagittal plane (hummingbird sign).

zencefala násobený poměrem šíře pedunculi cerebellares medii/superiores, které mohou pomoci odlišení PSP od pacientů s vaskulárním postižením (obr. 2) [32]. Pro další zvýšení senzitivity a specifity byl uveřejněn i index MRPI2 (MRPI násobený šíří III. komory/šíří frontálních rohů). Výsledky indexu byly ve studii signifikantně vyšší u PSP než u PN, s dobrým rozlišením i oproti MSA [33]. Tato metoda má toho času relativně dobrou podporu v provedených studiích [34]. Zároveň se zdá být dobrým markerem progresu při hodnocení po 2 letech [35].

V odlišování PSP od PN může být užitečným i tzv. „Akdenizův index“, který je založen na výpočtu poměru ploch pontu/mezencefala násobeného interpedunkulárním úhlem / 180° [36].

Další experimentální metody zahrnují pokročilejší techniky MR založené na vážení difuzí (diffusion weighted imaging; DWI). Mezi základní difuzní metriku patří hodnocení průměrné difuzivity (mean diffusivity; MD) a frakční anizotropie (FA). Pomocí těchto technik lze prokázat snazší difuzi volné vody ve tkáni v důsledku mikrostrukturálních neurodegenerativních změn, respektive úbytku neuronů, myelinizovaných vláken a gliózy. U PSP tak můžeme nalézt převážně subkortikální snížení frakční anizotropie a zvýšení difuzivity vykazující vyšší míru symetrie. Popsané změny jsou nejvíce patrné v mezencefalu a pedunculi cerebellares superiores a mohou pomoci v rozlišení oproti jiným parkinsonským syndromům [21].

V současnosti jsou též publikovány práce s využitím bi-tenzorového difuzního zobrazování. Jedná se zde o zobrazování volné vody (free water imaging), které svědčí pro nárůst objemu volné vody v ncl. caudatus, putamen, nucleus subthalamicus, mezencefalu, pedunculi cerebellares, ncl. dentatus, vermis cerebelli a lobuli V, VI, talamu a corpus callosum u pacientů s PSP, zatímco u pacientů s PN pouze v substantia nigra [37].

Nadále existuje snaha o nalezení dalších podpurných markerů pomocí PET se značením <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglukózy a se značením ligandů tau proteinu, kde se ukazuje redukce vychytávání v mezencefalu a ve frontálních oblastech, zejména gyrus cinguli, které však prozatím nejsou dostatečně specifické pro rutinní využití v klinické praxi.

### Pomocná laboratorní vyšetření Ultrasonografie

Na rozdíl od PN je u PSP zpravidla patrná normoechogenita substantia nigra a zároveň je přítomné rozšíření III. postranní komory a hyperechogenita ncl. lenticularis. Ncl. lenticularis ale může být hyperechogenní i u MSA [38]. Při kombinaci analýzy echogenit všech výše zmíněných parametrů bylo u PSP dosaženo až 99% specifity [39].

### Videookulografie

U pacientů s PSP dominují snížení rychlostí vertikálního pohledu, narušení antisakád, anomálie sledovacích pohybů a sakadické intruze. Pro MSA je příznačné narušení sledovacích pohledů s tzv. „catch up“ – zá-

chytnými sakádami. U PN vidíme sakadické intruze [40].

### Posturografie

Při posturografickém vyšetření jsou u PSP popisovány výchytky těžiště především v předozadním plánu v souvislosti s typickou axiální rigiditou. Vzorec stability se tak liší od pacientů s MSA, kde se objevují výchytky těžiště jak v anteroposteriorním, tak medio-laterálním plánu v rámci ataktické komponenty. Stabilita je oproti pacientům s PN výrazněji limitována [41].

Pozorování vedou k předpokladu chybného motorického plánování a omezení myotatických napínavých reflexů při spinálním postižení, event. postižení vestibulární složky [42]. Mimo jiné svou úlohu nejspíš hraje i abnormální centrální integrace senzoryckých vstupů [43,44].

### Hlasová analýza

V rozlišení od MSA a PN může pomoci i hlasová analýza, která odhalí hypokineticko-spastickou dysartrii u pacientů s PSP. Řeč je pomalá, tichá, s deficitem artiklace [45].

### Genetika

Supranukleární obrna je klasicky považována za **sporadické onemocnění**. Publikováno bylo pouze několik raritních případů s možným familiárním výskytem [46,47].

Bylo popsáno několik případů se vzácnou mutací genu pro **protein asociovaný s mikrotubuly** (mikrotubule associated protein; **MAPT**), které se fenotypově projevo-

valy stejně jako PSP [48]. Přestože familiární forma PSP je klinicky i neuropatologicky totožná s formou sporadickou, jedná se formálně o odlišné jednotky [47]. H1 haplotyp genu *MAPT* [49] (resp. subhaplotyp H1c [48]) je považován za rizikový faktor rozvoje PSP, naopak H2 haplotyp genu *MAPT* za faktor protektivní [50].

V poslední době také roste zájem o **jednonukleotidové polymorfizmy** (single nucleotide polymorphisms; SNPs) asociované s PSP. Jedná se o mutace v genech kódujících syntaxin 6 (STX6), R-like proteinkinázu endoplazmatického retikula (EIF2AK3) a myelinový bazický protein asociovaný s oligodendrocyty (MOBP), které jsou v současnosti rovněž pokládány za rizikové faktory onemocnění [2,8,25]. Zmíněné geny se různou mírou účastní na procesu apoptózy nebo aktivace mikroglie. Stále přibývají nové polymorfizmy SNP asociované s PSP i s kortikobazální degenerací (např. *SLC1A2*, *DUSP10*, *SLC1A1*, *RUNX2*) [2].

### Klinický obraz

Klinický obraz PSP byl popsán v roce 1964 jako kombinace supranukleární pohledové parézy, dysartrie, dysfagie, axiální rigidity, dystonie, bradykineze, nestability při chůzi a demence [51]. Od té doby se ukázalo, že klinický obraz může být významně pestřejší.

### Poruchy chůze a posturální instabilita

Jedním z prvních příznaků bývá **posturální instabilita s neprovokovanými pády** (nejčastěji nazad), které se rozvíjejí již během prvních 3 let progresu nemoci [52,53]. Narušení posturální stability se může časně projevit v pull testu. Tyto poruchy můžeme pozorovat i při chůzi, která je typicky vrávoravá, toporná, případně o široké bázi [54]. Při otočkách mají pacienti s PSP tendenci k otáčení celého těla „en block“. Takovéto otáčení vzhledem k nekontrolovatelnosti a neobrátlosti pohybu snadno končí pádem nazad. U PSP-RS (známého taktéž jako syndrom Steel-Richard-Olszewského) se při chůzi typicky objevuje extenze trupu a kolenou s mírnou abdukci končetin, na které se podílí axiální dystonie a rigidita.

V další progresi přispívá k nestabilitě a pádům **axiální rigidita** se změnou postavení těžiště, **akineze**, **freezing při chůzi** a **později i retrocollis** [52]. Svou roli sehrává i chybějící **senzorická integrace** při postižení mozku kmene. K pádům mimo jiné při-

spívá i **kognitivní deficit** frontálního typu, který je spojen s **apaxií chůze** a také s **impulzivitou** související s neopatrným chováním pacientů, resp. se zbrklostí vedoucí k pádům. Mobilitu nemocných komplikuje i **oko-hybná porucha** omezující zorné pole a orientaci v prostoru. Pacienti rovněž popisují subjektivní „závrativý“ stav, někteří jej dokonce považují za nejvíce obtěžující příznak. Líčí přítom neustálé motání hlavy spíše rotačního charakteru, nezávislé na poloze a činnosti a přetrvávající po většinu dne. Na zmíněných stavech se mohou podílet oko-hybné poruchy s omezením akomodace při poškození ncl. intestinalis Cajali a porucha centrální senzorické integrace. O přímém postižení vestibulárních funkcí se však nadále vedou diskuse [55].

### Parkinsonský syndrom

Parkinsonský syndrom bývá u PSP **symetrický s axiální převahou**. Typické je od počátku pomalu progredující snížení rychlosti a rozsahu pohybů (bradykineze, hypokineze), porucha iniciace volných pohybů (akineze) a rigidita. Současně se objevují hypomimie, hypofonie, dysartrie a omezená pohyblivost respiračního svalstva. Tremor není častý a nebývá dominantní subjektivní obtíž, nicméně v jedné ze studií byl v určité podobě přítomen až u 42 % pacientů s PSP. Třes je nejčastěji posturální, kinetický, méně pak klidový a při progresi nemoci se mohou vzájemně kombinovat [56].

### Okohybné poruchy

U PSP se okohybné poruchy běžně vyskytují do 3 let od prvních příznaků nemoci, nicméně se mohou objevit i později (vzácně i po 10 letech progresu). Obvykle začínají **narušením sakadických pohybů** ve vertikální rovině, a to především směrem dolů. Později následují obtíže i ve směru horizontálním. To může být dočasně překonatelné pomocí **okulocefalického reflexu**. S postupující degenerací kmene však může být reflex ztracen. Dále se vyskytují **sakadické intruze**, tedy nepravidelné mimovolní oční pohyby narušující cílenou fixaci pohledu. Mohou být viditelné i při pokusu o hladké sledovací pohyby, kdy je označujeme jako tzv. **macro square-wave jerks** [57]. Při vyšetření sledovacích pohybů ve vertikální rovině se může objevit neschopnost provedení sakadického pohybu podél vertikální linie. Při tomto pohybu dochází k přechodnému vybočení horizontálním směrem („**round the house sign**“) [58]. Narušeny jsou i **sledovací**

**vací pohyby**, které jsou zpomalené, trhavé, hypometrické a s poruchou fixace. Později se objevuje i paréza pohledu, opět nejdříve ve vertikálním směru. Okohybné dysfunkce zpravidla progredují v čase, někdy až do obrazu úplné plegie. Pacienti si mohou stěžovat i na fotofobii, zhoršení zrakové ostrosti a diplopii v rámci poruchy konvergence. Vzácněji se může vyskytovat i bilaterální internukleární oftalmoplegie [59].

### Dystonie

Časný rozvoj dystonie není u pacientů s PSP vzácný. Její charakter je zde spíše setrvalého až fixního rázu nežli povahy repetitivních dystonických pohybů, přičemž může postihovat kteroukoli svalovou skupinu. Obvykle začíná v kraniofaciální oblasti. Pro pacienta bývá limitující **blefarospasmus**, eventuálně v asociaci s **apaxií otevírání víček**. **Dystonická retrakce víček**, omezené mrkání, popř. dystonie m. procerus, podmiňující vertikální vrásky (tzv. procerus sign) a kontrakce m. frontalis (reptilian sign), přispívají ke strnulému a jakoby „vytřeštěnému“ pohledu nemocných umožňujícímu diagnostický odhad na první pohled [60].

Dystonie **orofaciálního a laryngeálního svalstva** způsobuje dysartrii, dysfonii a přímo ohrožuje pacienta rozvojem dysfagie i ztíženou respirací. Dystonie dále postihuje krční oblast (**retrocollis**) a na trupu se nejčastěji objevuje jako hyperextenze s možnou laterální deviací. Zejména v pozdějších stádiích může být přítomna i končetinová dystonie (specifickým příznakem je zde tzv. „pointing gun“ s nataženým palcem a ukazovákem). V pokročilých stádiích vznikají až fixní kontraktury [61]. Senzorické triky u tohoto typu dystonie většinou nepomáhají.

### Poruchy řeči a dysfagie

U PSP se objevuje **hypokinético-spastická dysartrie**, případně s ataktickou komponentou, mnohdy progredující až do podoby anartrie s redukcí hlasového projevu na setřelé nesrozumitelné mručení [62]. Charakteristickým projevem je nepřesná, setřelá artikulace a hypofonie z důvodu omezené podpory respiračního svalstva. Výjimkou nejsou ani hesitace nebo tachyfemie [63]. Ve srovnání s pacienty s PN bývá řeč u nemocných s PSP pomalejší, s delšími pauzami a monotónním projevem při redukcii intonační variability [64]. Typicky se objevují snížená spontaneita řečového projevu, zhoršený výkon ve verbální fluenci, palilálie nebo echolálie.

Na rozdíl od PN nastupuje **dysfagie tekutin i pevné stravy** u PSP mnohem časněji a náhled na tuto poruchu bývá zachován. Objevuje se do 3–4 let od začátku nemoci, přičemž dřívější nástup je spojen s horší prognózou. Významněji bývá porušena fáze orální (až u 76 % pacientů) nežli faryngeální. Orální fáze je typická narušením linguálních pohybů (např. omezením retrakce báze jazyka) a dlouhým přealováním bolusu v ústech, kde poté zůstávají i četná rezidua. Iniciace faryngeální fáze je opožděna, avšak hyolaryngeální exkurze umožňující clearance bolusu bývá relativně zachována [65], proto jsou pacienti zpravidla dříve ohroženi malnutricí než aspiracemi. Situaci dále zhoršuje fakt, že u PSP je narušen i reflexní kašel, a pacienti se tak nejsou schopni uspokojivě zbavit potravy z dýchacích cest. Polykací akt může být komplikován pro retrocollis, hyperextenzi trupu zvyšující riziko aspirace, popřípadě i dystonií žvýkacího svalstva omezující otevření úst. Vzácností není ani apraxie postihující volní fáze polykacího aktu. **Dysfagie pacienty ohrožuje aspirací, záněty dýchacích cest, malnutricí a dehydratací.**

### Ostatní poruchy hybnosti

Pacienti s PSP mohou mít i příznaky pyramidové léze, které se vyskytují jako nativní příznak nemoci při postižení cervikálních interneuronů, nebo jako následek cervikální myelopatie v důsledku dystonie. U některých variant PSP se mohou vyskytovat i známky postižení horního a dolního motoneuronu [66–68].

### Spánek

Pacienty obtěžuje prodloužená latence usínání a přerušovaný spánek s výraznou redukcí fáze non-REM (non rapid eye movement), která vede k dlouhodobé spánkové deprivaci bez možnosti úplného zotavení. K tomuto problému mohou vést poruchy hybnosti znemožňující úpravu polohy na lůžku i další nonmotorické příznaky zahrnující poruchy nálady, úzkost apod. Poruchy chování v REM spánku či porucha atonie, které jsou typické pro synukleinopatie, se objevují jen vzácně [69]. Zmíněné obtíže jsou vysvětlitelné poškozením pontinního tegmentu, a především cholinergního pedunkulopontinního jádra důležitého pro generování REM spánku a spánkových vřeten [70,71].

### Urologické dysfunkce

Příznaky autonomní dysfunkce nejsou u PSP ani časté ani specifické. Urologické obtíže se zpravidla vyskytují později v průběhu ne-

moci a jejich časný nástup je pokládán za negativní prediktor přežití [72,73]. Vyskytují se zde různé poruchy jímacích i vyprazdňovacích funkcí, jakými jsou **hyperaktivita detruzoru** (s nebo bez detruzoro-sfinkterové dys-synergie), nebo **močová retence** v důsledku nedostatečné funkce detruzoru. Urologické dysfunkce jsou klasicky považovány za méně závažné v porovnání s PN a MSA [62]. Nicméně jedna ze studií upozorňuje, že obtíže jímací fáze mohou být srovnatelné s těmi u PN. Ještě významnější se pak ve stejné studii zdály obtíže vyprazdňovací způsobené nedostatečnou kontrakcí detruzoru, a to v podobné míře jako u pacientů s MSA. Poruchy mikce jsou podobně jako u MSA spojeny s atrofií jader mozkového kmene se zasažením jak mikčního centra, tak i s úbytkem neuronů v oblasti Onufova jádra [74]. Po urologických dysfunkcích je na místě cíleně pátrat, popřípadě je objektivizovat pomocí urodynamického vyšetření, neboť mohou vést k problémům s hygienou, dekubitům a fatálním infekčním komplikacím.

### Kognitivní poruchy

Kognitivním deficitem je dříve či později postižena většina pacientů s PSP. Kognitivní poruchy bývají přítomny velice brzy a často progredují až do obrazu demence, přičemž postižení je výraznější a časnější než u MSA nebo PN [75].

U PSP se objevuje především **subkortikální typ postižení** s narušením frontostriálních okruhů v kombinaci s postižením kortikálním. Subkortikální složka zahrnuje poruchy pozornosti, zpomalení psychomotorického tempa, exekutivní dysfunkce a poruchy iniciace a perseverace s následnou redukcí fonemické i kategoriální verbální fluence.

**Kortikální postižení** zahrnuje zejména apraxii, afázii a vizuospeciální či vizuokonstruktivní deficity [76,77]. Poruchy vizuospeciálních funkcí souvisejí i s okulomotorikou [78]. Verbální učení je více a časněji zasaženo než u PN vzhledem k poruchám pozornosti a pracovní paměti (při dysexekutivním syndromu) [79], ale oddálená výbavnost je u PSP o něco lepší. Poruchy dlouhodobé paměti nejsou u PSP významné. Nepřevládá tedy hipokampální forma deficitu [80]. Omezení okamžité výbavnosti slov pak může být částečně způsobeno i neschopností pokračovat v zadaném úkolu pro nedostatek iniciace a schopnosti udržení nastavení [81].

Míra deficitu jednotlivých domén závisí, stejně jako všechny ostatní klinické příznaky, na konkrétním fenotypu PSP, resp.

na rozložení tau proteinu. Frontální symptomatika je tak bezpochyby nejvíce vyjádřena u pacientů s variantou PSP-F, kde může být obtížně rozlišitelná od FTLD. Akcentace frontální poruchy zde může vyústit až ve frontální afázii s poruchou fluence při zachovalém pojmenování opakování a porozumění [82]. Neuropatologicky souvisí obraz FTLD s depozity tau proteinu v gyrus frontalis superior, gyrus frontalis medius, orbitofrontálním kortexu a gyrus temporalis inferior, a to jak v šedé, tak v bílé hmotě [83].

Výše uvedené poruchy kognitivních funkcí jsou často zjevné při administraci screeningových testů, jakými jsou Montreal Cognitive Assessment (MoCA) a Frontal Assessment Battery (FAB) [77,84]. V těchto testech jsou zahrnuty zkoušky exekutivních funkcí a jsou tedy citlivější pro diagnostiku poškození frontálních a souvisejících subkortikálních oblastí mozku.

Špatné výsledky testů všech výše zmíněných kognitivních domén mohou být rovněž významně prohloubeny pro současné behaviorální problémy ve smyslu apatie a abulie, a také symptomatickou terapií (anticholinergika, levodopa, amantadin) [76,77].

### Poruchy chování

Až 95 % pacientů je postiženo **apatíí**, která může být paradoxně doprovázena **impulzivitou** [85], **iritabilitou**, popřípadě i verbální a fyzickou **agresí**. Pacienti na tyto poruchy zpravidla nemají náhled, proto je při podezření na jejich rozvoj nutná cílená explorace od pečovatele. Apatie může mít negativní vliv na motorický výkon a celkový funkční stav pacienta [85].

Stejně tak může být apatie nesprávně vyhodnocena jako deprese, přestože pacienti vnímají svou náladu jako dobrou [86]. Nicméně až 60 % pacientů vykazuje určitou míru depresivní symptomatiky [86].

**Anxiózní poruchy** se vyskytují méně často (34 %) a nezávisle na **depresi** [87].

V souvislosti s postižením frontálních laloků se běžně objevuje rovněž **spastický pláč** nebo **smích**.

Psychotická produkce a deliriózní stavy se obvykle vyskytují v souvislosti s pokročilým kognitivním deficitem, nežádoucími účinky léčby a infekcí.

### Diagnostika

#### Klinická diagnostika

Uvažovat o diagnóze PSP můžeme začít v případě sporadického progresivního onemocnění nastupujícího po 40. roce života.

Tab. 2. Základní příznaky progresivní supranukleární obrny.

**B1 Mandatorní zahrnující kritéria:**

1. sporadický výskyt\*
2. vznik prvních symptomů asociovaných s PSP\*\*\*  $\geq 40$  let\*\*
3. pozvolná progresie symptomů asociovaných s PSP\*

**B2 Mandatorní vylučující kritéria:***Klinické nálezy:*

1. dominující, jinak nevysvětlitelné postižení epizodické paměti, podporující diagnózu Alzheimerovy nemoci
2. převažující, jinak nevysvětlitelná autonomní dysfunkce, např. ortostatická hypotenze (pokles krevního tlaku po 3 min stoje  $\geq 30$  mmHg systolického tlaku anebo  $\geq 15$  mmHg diastolického tlaku) podporující multisystémovou atrofii nebo nemoc s Lewyho tělísky
3. převažující, jinak nevysvětlitelné vizuální halucinace nebo fluktuace pozornosti podporující diagnózu nemoci s Lewyho tělísky
4. převažující, jinak nevysvětlitelné multisegmentální postižení horního a dolního motoneuronu podporující diagnózu onemocnění z okruhu onemocnění motoneuronu (čisté postižení horního motoneuronu NENÍ vylučujícím kritériem)
5. akutně vzniklá skokově se rozvíjející či rychlá progresie symptomů v souladu s laboratorními (paraklinickými) nálezy poukazující na vaskulární, autoimunitní, metabolickou encefalopatii nebo prionové onemocnění
6. anamnéza encefalitidy
7. převažující končetinová ataxie
8. posturální instabilita jiné etiologie, např. primární sensorický deficit, vestibulární dysfunkce, těžká spasticita nebo syndrom dolního motoneuronu

*Zobrazovací metody:*

1. těžká leukoencefalopatie, potvrzena zobrazením mozku
2. relevantní strukturální abnormality, např. normotenzní nebo obstrukční hydrocefalus, infarkt v oblasti bazálních ganglií, diencefala, mezencefala, pontu nebo míchy, hemoragie, hypoxické postižení, tumory nebo malformace mozku

**B3 Na kontext vázaná vylučující kritéria<sup>a,b</sup>:***Zobrazovací nálezy:*

1. při syndromech s náhlým vznikem nebo skokově se rozvíjející progresí nutno vyloučit infarkt mozku, autozomálně dominantní cerebrální arteriopatii se subkortikálními infarkty a leukoencefalopatií (CADASIL), nebo těžkou mozkovou amyloidovou angiopatií potvrzenou DWI, FLAIR nebo T2 MR
2. v případech velmi rychlé progresie nutno vyloučit kortikální a subkortikální hyperintenzity na DWI-MR podporující diagnózu prionového onemocnění

*Laboratorní nálezy:*

1. u pacientů s PSP-CBS nutno vyloučit především Alzheimerovu nemoc (typický nálezy v CSF [tzn. elevace celkového tau/fosfotau

proteinu a redukce  $\beta$  amyloidu 4] nebo patologický  $\beta$  amyloid na zobrazení PET)

2. u pacientů mladších 45 let nutno vyloučit:
  - a) Wilsonovu nemoc (např. snížení sérového ceruloplazminu, snížení celkové mědi v séru, zvýšení mědi při 24hodinovém sběru moči a Kayser-Fleischerův prsteneček)
  - b) Niemann-Pickovu nemoc typu C (např. hladinu plazmatického cholestanu 3  $\beta$ , 5a, 6  $\beta$ -triolu, filipinový test na kožních fibroblastech)
  - c) hypoparathyroidismus
  - d) neuroakantocytózu (např. abetalipoproteinemie, choreoakantocytóza, McLeodův syndrom)
  - e) neurosyfilis
3. u pacientů s rychlou progresí je nutné vyloučit:
  - a) prionové onemocnění (např. elevace 14-3-3 neuron specifické enolázy, velmi vysoký celkový tau protein [ $> 1 200$  pg/ml] nebo pozitivní metoda RT-QuIC [real-time quaking-induced conversion], která spočívá v detekci patogenní formy prionového proteinu v lidské tkáni jeho amplifikací)
  - b) paraneoplastickou encefalitis (např. anti Ma1, Ma2 protilátky)
4. u pacientů s gastrointestinálními symptomy, artralgiemi, horečkou, mladšího věku a s neurologickými příznaky (zejména myorytmie) nutno vyloučit Whippleovu nemoc (např. *Tropheryma whipplei* DNA polymerázovou řetězovou reakci v CSF

*Genetické nálezy:*

1. vzácná mutace *MAPT* není vylučujícím kritériem, ale její přítomnost svědčí pro hereditární, nikoli sporadický původ PSP
2. homozygotní haplotyp *MAPT*H2 není vylučujícím kritériem, ale diagnóza je při této mutaci nepravděpodobná
3. vzácné mutace *LRK2* a *Parkin* byly pozorovány u pacientů s PSP potvrzenou pitevním nálezem, ale jejich kauzální vztah je prozatím nejasný
4. známé vzácné mutace jiných genů jsou vylučujícími kritérii, neboť mohou klinicky napodobovat PSP, ale liší se neuropatologicky; tyto zahrnují:
  - a) non-*MAPT* asociovanou frontotemporální demenci (např. *C9orf72*, *GRN*, *FUS*, *TARDBH*, *VCP*, *CHMP2B*)
  - b) Parkinsonovu nemoc (např. *SYNJ1*, *GBA*)
  - c) Alzheimerovu nemoc (*APP*, *PSEN1*, *PSEN2*)
  - d) Niemann-Pickovu nemoc, typ C (*NPC1*, *NPC2*)
  - e) syndrom Kufor-Rakebův (*ATP13A2*)
  - f) Perryho syndrom (*DCTN1*)
  - g) mitochondriální onemocnění (*POLG*, mitochondriální mutace)
  - h) dentato-rubro-pallido-luysiánskou atrofii (*ATN1*)
  - i) prionová onemocnění (*PRNP*)
  - j) Huntingtonovu nemoc (*HTT*)
  - k) spinocerebelární ataxie (*ATXN1*, 2, 3, 7, 17)

\*mutace *MAPT* mohou vést k dědičným fenokopím nebo sporadickému onemocnění s Mendelovským typem dědičnosti; \*\*přenašeči mutace *MAPT* mohou mít časnější nástup onemocnění; \*\*\*jako příznaky asociované s PSP považujte jakýkoli nový nástup neurologického, kognitivního nebo behaviorálního deficitu, který během klinického průběhu při absenci jiných identifikovatelných příčin postupně progreduje; <sup>a</sup> podporující jinou příčinu, která může klinicky napodobovat PSP; <sup>b</sup> musí být prokázáno pouze v případech přítomnosti podporujících klinických nálezů; <sup>c</sup> proveďte genetickou konzultaci a případně testování, má-li alespoň jeden příbuzný prvního či druhého stupně znaky PSP-like syndromu s mendelovskou dědičností nebo se známou mutací; seznam uvedených genů reflektuje úroveň současného poznání

CSF – mozkomíšní mok; DWI – difúzi vážené obrazy; FLAIR – fluid attenuated inversion recovery; PSP – progresivní supranukleární obrna; PSP-CBS – PSP s kortikobazálním syndromem

Tab. 3. Hlavní klinická kritéria.

Funkční doména				
Hladina jistoty	Okulomotorická dysfunkce	Posturální instabilita	Akineze	Kognitivní dysfunkce
úroveň 1	O1: vertikální supranukleární paréza pohledu	P1: opakované neprovokované pády do 3 let od začátku onemocnění	A1: progresivní freezing do 3 let od začátku onemocnění	C1: řečové/jazykové obtíže, tzn. nonfluentní/agramatická varianta primární progresivní afázie nebo progresivní řečová apraxie
úroveň 2	O2: snížená rychlost vertikálních sakád	P2: tendence k pádům v pull testu do 3 let od začátku onemocnění	A2: akineticko-rigidní parkinsonismus predominantně axiální, rezistentní k levodopě	C2: frontální kognitivní/behaviorální příznaky
úroveň 3	O3: časté „macro-square wave jerks“ nebo „apraxie otevírání víček“	P3: více než 2 kroky nazpět v pull testu do 3 let od začátku onemocnění	A3: parkinsonismus s temorem a/nebo asymetrický a/nebo rezistentní k levodopě	C3: kortikobazální syndrom

Úrovně s nižšími číselnými hodnotami jsou považovány za jistější pro naplnění diagnózy progresivní supranukleární obrny než úrovně s vyššími číselnými hodnotami. Stanovené definice hlavních klinických kritérií jsou uvedeny v tab. 5.

Tab. 4. Podporující kritéria.

Klinická vodítka	Zobrazovací nálezy
KV1: rezistence k levodopě	ZN1: predominantní mezencefalická atrofie nebo hypometabolismus
KV2: hypokinetická, spastická dysartrie	ZN2: postsynaptická striatální dopaminergní degenerace
KV3: dysfagie	
KV4: fotofobie	

Podle revidovaných diagnostických kritérií z roku 2017 [53] jsou vytyčeny 4 základní pilíře klinického obrazu onemocnění, kterými jsou posturální instabilita spolu s akinezi, okohybnou poruchou a kognitivním deficitem [53]. Může se stát, že v úvodu onemocnění některé – nebo i všechny ze zmíněných pilířů – chybí. Sám o sobě je každý z hlavních příznaků velice nespecifický a může se objevit i v průběhu mnoha jiných neurodegenerativních nebo sekundárních extrapyramidových onemocnění. Pro stanovení správné diagnózy je však určující kombinace příznaků. Zároveň bychom měli pátrat i po podpůrných kritériích zahrnujících fotofobii, časný nástup dysartrie, dysfagie a neuspokojivou odpověď na vysoké dávky levodopy (více než 1 g).

Revidovaná diagnostická kritéria jsou o něco širší a benevolentnější než kritéria původní NINDS-SPSP (National Institute of Neurological Disorders and Stroke and the Society for PSP) [88], čímž bylo dosaženo zvýšení senzitivity s přijatelným poklesem spe-

cifcity. Nicméně jejich použití v klinické praxi skýtá jisté komplikace. Diagnostická kritéria jsou obsažena v 5 komplexních tabulkách, přičemž orientace v nich může být zpočátku poměrně časově náročná. Dalším úskalím je fakt, že pomocí těchto kritérií můžeme na základě splnění více diagnostických domén diagnostikovat několik možných/pravděpodobných typů PSP současně.

Tabulka diagnostických kritérií (tab. 2) obsahuje hlavní zahrnující a vylučující kritéria, která jejich uživatele vedou na prvním místě k širší diferencially diagnostické rozvaze. Pouze pokud pacient prošel sítím první tabulky, může se vyšetřující posunout ve svém diagnostickém pátrání do dalšího oddílu.

Tabulka 3 je jednou z nejkratších a uživatelsky zřejmě i nejpřínosnějších částí diagnostických kritérií. Obsahuje 4 základní diagnostické pilíře rozdělené do 3 hladin jistoty podle míry/varianty jejich vyjádření. První hladina jistoty je považována za nejpravdě-

podobnější obraz PSP, se zvyšujícím se číslem pak míra jistoty klesá.

Tabulka 4 shrnuje podporující klinická a zobrazovací kritéria.

Tabulka 5 je pouze podrobným vysvětlením základních klinických kritérií z tab. 3. Je tedy vhodné do ní nahlédnout v případě, že si vyšetřující není jistý jejich přesným významem.

Tabulka 6 nám ukazuje, který typ PSP (popř. i na jaké hladině jistoty) jsme odhalili podle kombinace splněných kritérií z tabulky druhé. Vyšetřujícímu za ideálních okolností stačí pouze dosadit konkrétní kombinaci nalezených klinických kritérií do 3. sloupce. Mimo jiné je možné na základě této tabulky zjistit, zda je pacient vhodným adeptem pro zařazení do klinických studií.

Obtíže při používání těchto kritérií mohou nastat za situace, kdy pacient splňuje klinické domény pro více možných/pravděpodobných typů PSP zároveň (např. pacient



Tab. 5. Ustanovené definice hlavních klinických kritérií, podporujících příznaků a nálezů zobrazovacích metod.

Doména	Znak	Definice
<b>Okulomotorické dysfunkce</b>		
O1	vertikální supranukleární paréza pohledu	Nesporné omezení rozsahu volního pohledu, vertikálně více než horizontálně, postihující pohled vzhůru i dolů, a to více, než by odpovídalo věku. Tato limitace je překonatelná aktivací vestibulookulárního reflexu. V pozdějších stadiích může vestibulookulární reflex vyhasnout, nebo je neproveditelný pro šíjovou rigiditu.
O2	snížená rychlost vertikálních sakád	Snížení rychlosti (a amplitudy) více vertikálních nežli horizontálních sakadických očních pohybů stanovujeme kvantitativním měřením sakád (infračervenou okulografií nebo testováním u lůžka). Pohled má být hodnocen dle instrukce „dívejte se na pohybující se prst“ spíše než „sledujte můj prst“, s cílem vzdáleným > 20° z výchozí pozice pohledu. Pro diagnostiku by měl být sakadický pohyb natolik pomalý, aby mohl vyšetřující pozorovat spíše samotný pohyb (oční rotaci), nežli pouze výchozí a cílovou pozici. Zpoždění při iniciaci sakád není považováno za patologické. Patologické je zpomalení či absence rychlé složky vertikálního optokinetického nystagmu se zachováním jen pomalé sledovací komponenty.
O3	časté „macro square waves jerks“ nebo „apraxie otevírání víček“	Tzv. „macro square wave jerks“ jsou hrubé nepravidelné záškuby, respektive rychlé mimovolní sakadické intruze během fixace. Oko se přitom horizontálně vychýlí z výchozí pozice a k cíli se vrátí až po 200–300 ms. Záškuby s nižší amplitudou < 1° se zřídka objevují i u zdravých kontrol. Amplitudy do 3° až 4° a vyšší frekvence (> 10/min) se vyskytují u PSP. „Apraxie otevírání víček“ je nemožností volního otevření víček po periodě zavřených očí při absenci mimovolního silového uzávěru očí (např. blefarospasmus); termín je psán v uvozovkách, neboť neschopnost otevření očí je často připisována aktivaci pretarsální komponenty m. orbicularis oculi (např. pretarsální blefarospasmus) spíše než neschopností aktivace m. levator palpebrae superioris.
<b>Posturální instabilita</b>		
P1	opakované neprovokované pády do 3 let	spontánní ztráta rovnováhy během stoje, nebo anamnéza více než jednoho neprovokovaného pádu do 3 let od prvních příznaků asociovaných s PSP
P2	tendence k pádům v pull testu do 3 let	tendence k pádům v pull testu, pokud by pacient nebyl zachycen vyšetřujícím, do 3 let od prvních příznaků asociovaných s PSP test vyšetřuje odpověď na rychlé, silné postrčení ramen nazad vyšetřujícím, který stojí za pacientem, zatímco pacient stojí rovně s otevřenými očima a pohodlně rozkročen tak, jak je popsáno v MDS-UPDRS bod 3.12
P3	více než 2 kroky nazad v pull testu do 3 let	více než 2 kroky nazad, ale bez pomoci obnoví rovnováhu (v pull testu) do 3 let od prvních příznaků asociovaných s PSP
<b>Akineze</b>		
A1	progresivní freezing do 3 let	výskyt hezitací a freezingu do 3 let od počátku příznaků asociovaných s PSP, které jsou progresivní a nereagují na levodopu; v počátečním stadiu může být přítomna akineze, ale končetinová rigidita, tremor a demence chybí nebo jsou mírné
A2	akineticko-rigidní parkinsonismus převážně axiální nebo rezistentní k levodopě	bradykineze a rigidita s axiální převahou a rezistencí k levodopě (viz Klinické vodítko CC1 pro ustanovenou definici)
A3	parkinsonismus s tremorem a/nebo asymetrický a/nebo odpovídající na levodopu	bradykineze s rigiditou a/nebo tremorem, a/nebo asymetrický převážně na končetinách a/ nebo odpovídající na levodopu

s klinikou PSP-RS vykazuje rovněž klinickou manifestaci PSP-P a PSP-SL). Pro utřídění překrývajících se diagnóz byla vytvořena upřesnění diagnostických kritérií omezující mnohotná zařazení (Multiple Allocations extinction; MAX1-3) (tab. 7). Ta doporučují upřednostnit především klinická kritéria vykazující v danou chvíli vyšší míru jistoty. Ne-

stačí-li k našemu rozhodnutí 1. pravidlo, upřednostníme příznaky, které se vyskytovaly nejdříve (pokud pozdější příznaky jasně nedominují). Panuje-li nejistota i při uplatnění 2. pravidla, je vhodné řídit se jakousi klinickou hierarchií, která klade na první místo okohybnou dysfunkci a posturální instabilitu [89].

### Klinické varianty progresivní supranukleární parézy a jejich specifika

V současnosti máme kromě původně popsaného PSP-RS ještě několik dalších známých variant, které mohou po celou dobu onemocnění probíhat odlišně, nebo progredovat do obrazu klasické varianty PSP-RS.

Tab. 5 – pokračování. Ustanovené definice hlavních klinických kritérií, podporujících příznaků a nálezů zobrazovacích metod.

Doména	Znak	Definice
<b>Kognitivní dysfunkce</b>		
C1	řečové/jazykové poruchy	definovány přinejmenším jedním z následujících, delší dobu přetrvávajících příznaků: 1. nonfluentní/agramatická varianta primární progresivní afázie – ztráta gramatické řeči a/nebo telegrafická řeč nebo psaní nebo 2. progresivní řečová apraxie – namáhavá, zajíkává řeč s inkonzistentními zvukovými chybami a distorzemi nebo pomalý sylabicky segmentovaný prozodický řečový vzorec se zachovalým porozuměním jednotlivým slovům, rozeznáváním objektů a výbavností slov při opakování věty
C2	frontální kognitivní/behaviorální projev	definovány přinejmenším třemi z následujících, delší dobu přetrvávajících příznaků: 1. apatie – snížená úroveň zájmu, iniciativy a spontánní aktivity jasně patrná dle informujícího či pacienta 2. bradyfrenie – zpomalené myšlení jasně patrné dle informujícího či pacienta 3. dysexekutivní syndrom – např. v testech opakování čísel pozpátku, testu cesty část B, Stroopově testu nebo Luriově sekvenci (≥ 1,5 standardní odchylky od průměru při korekci věku a vzdělání) 4. redukováná fonemická verbální fluence – např. při testování množství slov začínajících na „N, K, P“ za minutu (≥ 1,5 standardní odchylky od průměru při korekci věku a vzdělání) 5. impulzivita, desinhibice nebo perseverace – např. sociálně nepřiměřené chování, přeplňování úst při jídle, motorický neklid, aplaus sign, palilalie, echopraxie
C3	kortikobazální syndrom	definován přinejmenším jedním příznakem z následujících 2 skupin, který může být asymetrický 1. kortikální příznaky a) orobukální nebo končetinová apraxie b) kortikální senzoriální deficit c) fenomén „alien limb“ (více než pouhá levitace) 2. motorické příznaky a) končetinová rigidita b) končetinová akineze c) končetinový myoklonus
<b>Klinická vodítka</b>		
KV1	rezistence k levodopě	rezistence k levodopě je definována jako zlepšení v motorické škále MDS-UPDRS ≤ 30 %; pro naplnění těchto kritérií musí být pacientovi podáno alespoň 1 000 mg levodopy (je-li to tolerováno) po dobu nejméně 1 měsíce NEBO pokud pacient levodopu v této dávce už užívá, k provedení L-Dopa testu se podá jednorázově alespoň 200 mg levodopy
KV2	hypokinetická/spastická dysartrie	zpomalený, tichý/vysoký, drsný hlas
KV3	dysfagie	jinak nevysvětlitelné obtíže při polykání, natolik závažné, že vyžadují úpravu konzistence stravy
KV4	fotofobie	nesnášenlivost světla způsobena poruchou adaptace
<b>Zobrazovací nálezy</b>		
ZN1	převládající atrofie nebo hypometabolizmus mezencefala	atrofie nebo hypometabolizmus mezencefala při srovnání s pontem na zobrazení např. MR či [ <sup>18</sup> F] FDG-PET
ZN2	postsynaptická striatální dopaminergní degenerace	degenerace postsynaptických striatálních receptorů prokázána pomocí např. [ <sup>123</sup> I] IBZM-SPECT nebo [ <sup>18</sup> F] – DMFP-PET

MDS-UPDRS – The Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale; PSP – progresivní supranukleární obrna

Znalost níže uvedených variant může přispět k brzkému stanovení diagnózy.

V současnosti rozlišujeme kromě varianty PSP-RS formy PSP s dominantní poruchou okulomotoriky (PSP-OM), instabilitou (PSP-PI), progresivním freezingem při chůzi (PSP-

-PGF), parkinsonizmem (PSP-P), PSP-CBS, PSP-F a PSP-SL jako primární řečová apraxie (AOP) nebo primární nonfluentní afázie (non-fluent progressive aphasia, nFPA).

Ze zmíněných variant můžeme vyčlenit formy převážně kortikální: PSP-CBS, PSP-F,

PSP-SL, a naopak subkortikální: PSP-PI, PSP-P, PSP-PGF, PSP-OM [90].

Další popsané typy s dominujícím cerebálními postižením (PSP-C) a s primární laterální sklerózou (PSP-PLS) nebyly zahrnuty do revidovaných diagnostických kritérií z roku

Tab. 6. Stupeň diagnostické jistoty, získaný kombinací klinických příznaků a klinických klíčů.

Diagnostická jistota	Definice	Kombinace	Převládající typ
jistá PSP	zlatý standard definující toto onemocnění	neuropatologická diagnóza	žádná klinická prezentace
pravděpodobná PSP	vysoce specifická, ale ne senzitivní pro PSP vyhovující pro terapeutické a biologické studie	(O1 nebo O2) + (P1 nebo P2) (O1 nebo O2) + A1 (O1 nebo O2) (A2 či A3) (O1 nebo O2) + C2	PSP se Steel-Richardsonovým syndromem PSP s progresivním freezingem PSP s převládajícím parkinsonismem PSP s převládajícími frontálními projevy
možná PSP	podstatně více senzitivní, ale méně specifická pro PSP vyhovující pro deskriptivní epidemiologické studie a klinickou péči	O1 O2+P3 A1 (O1 nebo O2) + C1 (O1 nebo O2) + C3	PSP s převládající okulomotorickou dysfunkcí PSP se Steel-Richardsonovým syndromem PSP s progresivním freezingem PSP s převládajícími řečovými/jazykovými obtížemi <sup>a</sup> PSP s převládajícím CBS <sup>a</sup>
nález nevylučující přítomnost PSP	kritéria nevylučují PSP, nedosahují však prahu pro možnou či pravděpodobnou PSP vyhovující pro časný záchyt	O2 nebo O3 P1 nebo P2 O3 + (P2 nebo P3) (A2 či A3) + (O3, P1, P2, C1, C2, CC1, CC2, CC3 nebo CC4) C1 C2 + (O3 či P3) C3	PSP s převládající okulomotorickou dysfunkcí PSP s převládající posturální instabilitou PSP se Steel-Richardsonovým syndromem PSP s převládajícím parkinsonismem  PSP s převládajícími řečovými/jazykovými obtížemi PSP s převládající frontální dysfunkcí PSP s převládajícím CBS

Základní příznaky B1 + B2 + B3 (viz tab. 2) platí pro všechna – pravděpodobná, možná i nevyloučená – kritéria. Hlavní klinické příznaky jsou definovány funkční doménou (okulomotorická dysfunkce [O], posturální instabilita [P], akineze [A] a kognitivní dysfunkce [C]) a rozděleny dle předpokládaného stupně jistoty (1 [nejvyšší], 2 [střední], 3 [nejnižší] [3]). Tyto příznaky přispívají k diagnóze PSP (viz tab. 3). Podporující klinické klíče (CC) jsou uvedeny v tab. 4. Ustanovené definice klinických příznaků a klinických klíčů jsou uvedeny v tab. 5.

<sup>a</sup>pravděpodobná R4 tauopatie (tj. buď PSP nebo CBD)

PSP – progresivní supranukleární obrna; CBS – kortikobazální syndrom

2017, a to vzhledem k riziku znepřehlednění diagnóz oproti amyotrofické laterální skleróze (ALS) a MSA. PSP-CBS a PSP-SL splňují také kritéria pravděpodobné 4R tauopatie pro vyšší míru pravděpodobnosti přechodu do jiného klinického obrazu v průběhu vývoje onemocnění [53].

### PSP varianta Steel-Riarchardsonova syndromu (PSP-RS)

K prvním klinickým projevům tohoto syndromu patří posturální instabilita s náhlými pády směrem nazad následovaná okohybnou poruchou. Dalším typickým projevem je časný rozvoj kognitivního deficitu. Postupně se rozvíjí axiální parkinsonský syndrom (především bradykineze a rigidita) a retrocollis, které jsou rezistentní k dopaminergní terapii [51]. Pro tuto variantu je příznačná časná dysartrie a dysfagie [47]. Zastoupení PSP-RS oproti ostatním subtypům je asi 24 % [91]. Čím rychleji se vyvine kompletní obraz onemocnění, tím horší je prognóza. Jako negativní prediktory přežití byly uvedeny zejména pády do 1 roku od začátku nemoci

zvyšující riziko úrazu a následné imobilizace, rozvoj inkontinence, kognitivního deficitu a především dysfagie, neboť aspirační pneumonie bývá nejčastější příčinou smrti [92,93]. Tento typ je spojen s rychlou progresí onemocnění s trváním zhruba 6–8 let [94].

### PSP s dominantním parkinsonismem (PSP-P)

Tito pacienti vykazují parkinsonský syndrom vč. třesu s asymetrickým postižením končetin. Parciální odpovídavost na levodopu bývá přechodně zachována. Příznaky typické pro variantu PSP-RS, zahrnující okohybnou poruchu, posturální instabilitu a kognitivní deficit, se obvykle objevují až po 5–6 letech progresse onemocnění [91]. Z důvodu pomalé progresse a částečné dopaminergní odpovídavosti může být tento typ často zaměňován za PN. K odlišení od PN může pomoci i pseudobulbární postižení s dysartrií a dysfagií rozvíjející se u PSP-P dříve [94,95]. Medián přežití těchto pacientů je uváděn v rozmezí 7–12 let [94]. Některé studie uvádějí u PSP-P nejdelší dobu přežití ze všech variant (s trváním nemoci až 28 let) [96].

### PSP s progresivními zárazy při chůzi (PSP-PGF)

Hlavním příznakem této varianty je rozvoj akineze a zárazů při chůzi (freezing) v prvním roce onemocnění, kdy se mohou objevit startovací hesitace, festinace, pulze a eventuálně zadržávání v řeči, psaní a jiných motorických činnostech [91]. Freezing a akineze mohou být dlouho jedinými příznaky této varianty. Rozvinout se mohou i bradykineze a rigidita končetin bez zlepšení po podání levodopy. Teprve později se přidávají instabilita s pády a okohybná porucha. Vzhledem k tomu, že pacienti mnohdy dospějí do klasického obrazu PSP-RS i po více než 10 letech, nebo do něj nikdy nedospějí, zdá se být tato varianta o něco příznivější nežli ostatní.

### PSP s dominantním okulomotorickým postižením (PSP-OM)

Poruchy očních pohybů zde mohou být dlouho jediným příznakem. Okulomotorické dysfunkce jsou vyjádřeny zpomalením vertikálních (později i horizontálních) sakád, popřípadě jsou přítomny sakadické intruze,

Tab. 7. Upřesnění uplatnění diagnostických kritérií MDS pro PSP 2017.

**MAX – Multiple Allocations eXtinction (omezení mnohonásobného přiřazení diagnózy)****MAX 1 (diagnostická jistota): pravděpodobná > možná > suspektní**

Jedná se o případ, kdy u pacienta již dosahujeme vyšší míry diagnostické jistoty dle kritérií MDS-PSP, nicméně pacient se formálně kvalifikuje do diagnostické jistoty nižšího stupně. Vzhledem k tomu, že se specifická zvyšuje spolu s mírou jistoty, formální alokace do nižších stupňů by neměla být brána v potaz.

*Příklad: U pacienta s iniciální pomalou rychlostí vertikálních sakád nebo apraxií otevírání víček formálně splňující kritéria možné PSP-OM se po 4 letech objeví i pády a progresivní zárazy při chůzi. Přesto, že takto pozdní nástup pádů a progresivního freezingu nedosáhne formálně kritérií pravděpodobné PSP, přechod do jiné patologie je méně pravděpodobný, a tak smíme přeřadit pacienta do této vyšší kategorie (pravidlo MAX 1).*

**MAX 2 (časová souslednost): 1. > 2. > 3. diagnóza**

Převaha dříve se vyskytujícího subtypu by měla mít v diagnostice přednost před subtypy, které se objeví později. Toto pravidlo by nemělo být zohledněno v případě, že příznaky s pozdějším nástupem začnou v klinickém obraze dominovat.

*Příklad: Představme si pacienta, u něž je prvním příznakem freezing. Po dvou letech se přidá zpomalení vertikálních sakád a pacient již splňuje kritéria pravděpodobné PSP-PGF. Po dalších 3 letech je již jasně vyjádřena okohybná paréza a jako nový příznak se přidává apraxie řeči. V případě, že pacienta nadále nejvíce obtěžují zárazy při chůzi podmiňující pády, jedná se stále o variantu PSP-PGF. Jiná situace nastává, je-li freezing přítomen pouze občas, a to bez závažných důsledků, a naopak dominuje řečová apraxie znemožňující komunikaci. V tomto případě pacienta přeřadíme do kategorie PSP.*

*Příklad: U pacienta, který se iniciálně projevoval hlavně řečovou apraxií PSP-SL, se v průběhu času přidá parkinsonismus. V případě, že stále dominuje postižení řeči s omezením komunikace, je vhodné zachovat kategorii PSP-SL.*

**MAX 3 (hierarchie dle fenotypu): PSP-RS > PSP-OM/PSP-PI > jiné převažující subtypy**

Kritéria MDS-PSP doporučují zaznamenat převažující subtyp, který nejlépe popisuje převládající klinické příznaky, pokud je formálně více možných subtypů. Hierarchie dle fenotypu má být zohledněna pouze, je-li to možné. Posturální instabilita do 2 let od prvních příznaků (P1, P2 a P3) a okohybná dysfunkce (O1, O2, O3) má pro PSP vysokou senzitivitu i specifitu. Kombinace postižení těchto domén (PSP-RS), nebo pouze izolované postižení jedné z nich (PSP-PI, PSP-OM) jsou tedy považovány za zvláště charakteristické pro toto onemocnění. Z uvedeného vyplývá, že PSP-RS má mít vyšší hodnotu nežli PSP-PI, PSP-OM. Pokud klinickému obrazu (zahrnujícímu frekvenci příznaků, jejich tíži a vliv na kvalitu života) dominuje posturální instabilita a/nebo okohybná dysfunkce, má být PSP-RS, PSP-OM nebo PSP-PI upřednostněna jako hlavní diagnóza před ostatními typy. Důležité však je, že posturální instabilita, která se rozvine později než po 3 letech od prvních příznaků, nesvědčí pro PRP-RS ani PSP-PI.

**MAX 4 (MAX hierarchie): MAX 1 > MAX 2 > MAX 3**

Pokud je uplatněno více než 1 z výše zmíněných pravidel, pak je pravidlo MAX 1 významnější nežli MAX 2 a MAX 2 je významnější nežli MAX 3.

MDS-PSP – The Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale; PSP – progresivní supranukleární obrna; PSP-OM – progresivní supranukleární obrna s poruchou okulomotoriky; PSP-PI – progresivní supranukleární obrna s instabilitou; PSP-PGF – progresivní supranukleární obrna s progresivními zárazy při chůzi; PSP-RS – progresivní supranukleární obrna – Steel-Richardsonův syndrom; PSP-SL – progresivní supranukleární obrna s řečovými obtížemi

porucha optokinetického nystagmu a další specifické obtíže (viz výše okohybná porucha). Dle studií provedených v minulosti se tato varianta týká asi 7 % pacientů, patří tedy k nejzávažnějším [96].

**PSP s kortikobazálním syndromem (PSP-CBS)**

Kortikobazální varianta se projevuje apraxií končetin, dystonií, poruchou kortikálních sensorických funkcí a syndromem cizí končetiny („alien hand syndrom“). Zmíněné příznaky bývají velice často asymetrické v korespondenci s asymetrickou kontralaterální hemisferální atrofii. Dále se vyskytují apraxie řeči, obličejové myoklonus a příznaky postižení pyramidového systému. Přítomny jsou i apatie a abulie [1]. Délka onemocnění může být opět mezi 2 a 6 lety [94].

**PSP s dominujícím řečovým/ jazykovým postižením (PSP-SL)**

Tato varianta se projevuje jako apraxie řeči nebo primární nonfluentní afázie. V této fázi onemocnění může být klinický obraz kompatibilní jak s onemocněním PSP, tak i s kortikobazální degenerací [97]. Apraxie řeči se zpomalením, ztrátou prozodie, zhoršenou výbavností a chybami při slovní produkci může být rovněž způsobena na podkladě FTLD [94,98]. Pacienti PSP s primární nonfluentní afázií mohou být oproti kortikobazální degeneraci odlišeni na základě těžké dysartrie, relativně větší atrofie bílé hmoty a rozsáhlejšího kmenového postižení u PSP [99].

**PSP s dominantní posturální instabilitou (PSP-PI)**

U této varianty může být po dlouhou dobu jediným dominujícím příznakem posturální

instabilita. Instabilita se může projevit v pull testu – více než 2 kroky nazad do 3 let od prvních příznaků nemoci. Vyšší míru jistoty pak představuje reference neprovokovaných pádů nazad [47]. Klasickou supranukleární pohledovou parézu však pacienti vyvinou až ve velice pozdním stadiu onemocnění, nebo ji nikdy nevyvinou, stejně jako ostatní motorické příznaky a kognitivní či behaviorální poruchy.

**PSP s dominantním frontálním postižením (PSP-F)**

Nejdůležitějšími příznaky u PSP-F jsou poruchy kognitivních funkcí a chování předcházející motorickou manifestací. Ty zahrnují sociální desinhibici, impulzivitu, perseverace, abulii/apatii, oploštění emocí a ztrátu empatie. Kognitivní stránka je vyjádřena pře-

deším subkortikálním deficitem spojeným s úbytkem frontostriálních spoju projevujícím se dysexekutivním syndromem a bradyfrenií. Pokud se neobjeví okohybná porucha, je tato varianta prakticky nerozlišitelná od jiných příčin FTLD. Z dalších neurologických příznaků se mohou časně rozvíjet bradykineze, tremor a pády. Medián přežití je zde okolo 8 let [94].

### PSP s dominantním cerebelárním postižením (PSP-C)

U tohoto typu po několik let dominuje mozečkový syndrom, ke kterému se až později přidávají časné pády/instabilita, supranukleární paréza pohledu, dysfagie, retrocollis, rigidita a frontální symptomy. U PSP-C se obvykle neobjevuje nystagmus. Případy byly popsány převážně u japonské populace, kde bývá průměrná délka přežití kolem 7 let [94].

### PSP s dominantní primární laterální sklerózou (PSP-PLS)

Jedná se o kombinaci příznaků PSP s primární laterální sklerózou vyznačující se poruchou horního motoneuronu, ale vzácně se mohou objevit i případy s postižením dolního motoneuronu. Iničiálně se může vyskytovat dysartrie. Z příznaků podporujících diagnózu PSP u popsaných pacientů dominují axiální i končetinová rigidita, posturální instabilita, poruchy chůze, bradykineze a hypofonie. Méně často jsou přítomné okohybná porucha, končetinová apraxie, dystonie, dysfagie, kognitivní deficit a změny osobnosti [100]. Délka přežití se u sledovaných pacientů pohybovala od 3 do 12 let [94]. Stejně jako předchozí varianta je i PSP-PLS vyňata z recentních diagnostických kritérií pro možnost záměny s ALS [53].

Kromě možnosti rozdílné klinické manifestace v rámci zmíněných subtypů existuje PSP i ve formě komorbidit k jiné neurodegeneraci [11]. Byly popsány koexistence PSP a ALS [10], současný výskyt s AN, nemocí s argyrolinými zrny s nebo s FTLD-TDP [9,101], kde existuje předpoklad sdílené patogeneze a genetických podkladů [102]. Popsán byl i patologický překryv PSP a MSA [11,103].

Zmíněná nejrůznější klinická vyjádření syndromu mohou korelovat s lokalitou a množstvím akumulace tau proteinu. Existuje tedy předpoklad existence preklinických stadií a poté překryvu jednotlivých typů v průběhu času s možným přechodem do PSP-RS spolu s šířením tau proteinu v CNS [104].

### Diferenciální diagnostika

V diferenciální diagnostice zvažujeme v zásadě 3 okruhy, kterými jsou neurodegenerativní onemocnění, sekundární parkinsonské syndromy a infekční/autoimunitní encefalitidy.

Při diagnostice je nutné brát v potaz tzv. mandatorní vylučující kritéria vyjadřující hlavní známky svědčící pro jiná onemocnění (tab. 2). Jsou jimi významná ztráta epizodické paměti, autonomní dysfunkce, nevysvětlitelné vizuální halucinace a fluktuace lucidity, končetinová ataxie, multisegmentální postižení horního a dolního motoneuronu, náhlý nástup či skokovitá progresse, jiné vysvětlení pádů, anamnéza encefalidity nebo strukturní změny na MR charakteristické pro jinou patologii.

### Parkinsonský syndrom

V první řadě je nutno vyloučit **PN** ověřením odpovědi na adekvátní dopaminergní terapii a léčitelné **příčiny parkinsonismu** zahrnující **normotenzní hydrocefalus**, eventuálně **vzácné autoimunitní encefalidity a metabolické encefalopatie**. Pro **PN** je typický asymetrický parkinsonský syndrom s dobrou odpovědí na dopaminergní medikaci. Posturální instabilita a kognitivní deficit se zde vyskytují zpravidla až později v průběhu nemoci.

Pro **multisystémovou atrofii** svědčí časný rozvoj posturální instability s pády a parkinsonský syndrom v kombinaci s autonomní dysfunkcí. Eventuálně se zde objevuje cerebelární a pyramidová symptomatika. Kognitivní deficit se zde rovněž rozvíjí až v pozdějších stadiích.

**Kortikobazální syndrom** zahrnuje progresivní asymetrickou končetinovou apraxii, dystonii, syndrom alien hand, parkinsonismus a frontální kognitivní deficit. Kromě kortikobazální degenerace a progresivní supranukleární obrny může být podkladem tohoto syndromu i AN nebo FTLD. K odlišení může pomoci MR ukazující větší podíl frontální asymetrie u kortikobazální degenerace a eventuálně kognitivní profil nemocných [105].

Byly popsány i případy **nemoci s Lewyho tělísky** s vertikální parézou pohledu a akinézi. Pro nemoc s Lewyho tělísky jsou zásadní fluktuace kognitivního stavu a poruch chování (komplexní vizuální halucinace). Časně se objevují i kolapsové stavy a pády, které mohou být zapříčiněny jak ortostatickou hypotenzí, tak i posturální instabilitou nebo fluktuacemi psychického stavu [106].

Časné pády s posturální instabilitou, obdobný profil frontálního kognitivního deficitu, močovou inkontinenci a oploštění mezencefala na MR může zapříčinit i **normotenzní hydrocefalus**. V případě diagnostických rozpaků lze využít kvantitativních metod MR (např. indexu MRPI) [107].

**Vícečetné vaskulární postižení mozku** se může projevovat apraxií chůze, posturální instabilitou s pády, kognitivním deficitem a případně frontálními poruchami chování. Důležitý je zde nález ischemických změn na CT a/nebo MR. Vaskulární postižení i normotenzní hydrocefalus se přitom mohou kombinovat s různými neurodegenerativními procesy. Vyloučit bychom měli i **léky indukovaný parkinsonský syndrom** (zejména při dlouhodobém užívání antipsychotik a jejich derivátů).

### Poruchy okulomotoriky

Okohybné poruchy mohou být příznakem **kortikobazální degenerace, Whippleovy nemoci, Niemann-Pickovy nemoci typu C (NPC) a postižení mezencefala**. Supranukleární pohledová paréza může být způsobena také **ischemií v povodí a. cerebri posterior, tumorem epifýzy, paraneoplazií, prionovým onemocněním nebo autoimunitní encefalitou**. Opatrnost je na místě u izolovaného mírného omezení amplitudy směrem vzhůru, které může být fyziologicky přítomno u starších pacientů [108]. U **Whippleovy nemoci** je v neurologickém obraze typicky přítomna triáda kognitivního deficitu, supranukleární oftalmoplegie a myoklonu, s eventuálním doprovodným parkinsonským syndromem. Zhruba u pětiny pacientů se vyskytují též okulomastikatorní myorytmie, které jsou pro tuto nemoc patognomické.

Supranukleární pohledová paréza se může objevit i v rámci pozdní adultní formy **NPC** [109,110]. Jedná se o lysozomální onemocnění se stádáním lipidů zapříčiněné genetickou mutací genu pro sfingomyelin fosfodiesterázu 1. K odlišení od PSP může pomoci přítomnost cerebelární ataxie nebo významné končetinové dystonie komplikující chůzi [111]. Mimo zmíněné obtíže lze u NPC vidět známky kognitivního úpadku až demence, behaviorálních obtíží, dysartrie a dysfagie.

Zpomalení vertikálních sakád je vzácněji vyjádřeno i u **Gaucherovy nemoci**, což je další z řady lysosomálních stádávých onemocnění s obtížemi typu hepatosplenomegalie, anémie a trombocytopenie. Zde na podkladě de-

Tab. 8. Terapie progresivní supranukleární obrny.

Klinický příznak	Farmakologická léčba	Nefarmakologická léčba, kompenzační postupy a pomůcky
<b>Motorické</b>		
parkinsonský syndrom	levodopa – 1 000–2 000 mg/den amantadin – 300–600 mg/den, anticholinergikum domperidon, itoprid – potlačení nevolnosti a hypotenze, zlepšení motility jícnu a žaludku	fyzioterapie – vertikalizace, chůze, sebeobsluha, respirační terapie hole, chodítka, vozíky ergoterapie bezbariérové úpravy bydlení
poruchy stoje a chůze	amantadin – 300–600 mg/den	fyzioterapie – vertikalizace, chůze, sebeobsluha hole, chodítka, vozíky ergoterapie bezbariérové úpravy bydlení
cervikální dystonie blefarospasmus apraxie otevírání víček	botulotoxin	
dysartrie, dysfonie		logopedická cvičení expirační a inspirační treshold
dysfagie		zahušťovačla rehabilitace polykání modifikovaná dieta nazogastrická sonda perkutánní endoskopická gastrostomie
<b>Poruchy mikce</b>		
hyperaktivita detrusoru	darifenacin, fesoterodin, solifenacin, tolterodin, trospium – anticholinergika propiverin – anticholinergikum, blokátor kalciového kanálu mirabegron – $\beta$ 3-adrenergní agonista detrusoru aplikace botulotoxinu do detrusoru	pleny při poruše evakuace čistá intermitentní katetrizace, permanentní močový katetr, epicystostomie perkutánní stimulace n. tibialis posterior augmentační cystoplastika
hypoaktivita detrusoru	tamsulosin – $\alpha$ 1-blokátor, off label	pleny čistá intermitentní katetrizace permanentní močový katetr epicystostomie
detrusoro-sfinkterická dyssynergie	tamsulosin, prazosin, terazosin – $\alpha$ 1-blokátory mohou prohloubit hypotenzi aplikace botulotoxinu do detrusoru	pleny rehabilitace pánevního dna biofeedback čistá intermitentní katetrizace permanentní močový katetr
<b>Poruchy chování</b>		
úzkost a deprese	citalopram (20–60 mg/den), escitalopram (10–20 mg/den), sertralin (50–200 mg/den), venlafaxin (75–300 mg/den), trazodon (úzkost, nespavost 75–150 mg na noc, deprese 150–300 mg na noc), mirtazapin (poruchy spánku 7,5–15 mg na noc, deprese 30–60 mg)	psychoterapie volnočasové aktivity
psychóza, delirium	quetiapin 25–400 mg/den, může se zhoršit arteriální hypotenze melperon 25–150 mg/den tiaprid i.v. 100–200 mg v jedné dávce, při agitaci a nespoupráci	

ficitu enzymu glukocerebrosidázy při mutaci genu pro beta-glukocerebrosidázu. Gaucherova nemoc je však mnohem častěji spojena s parézou horizontálního pohledu [112].

### Léčba

U PSP se v některých případech může parkinsonský syndrom částečně zlepšit po nasazení levodopy, a to zejména u varianty PSP-PN

(tab. 8). **Klinický efekt je obvykle zřejmý až při dávkách vyšších než 1 g levodopy (1 500–2 000 mg/den).** Na rozdíl od PN nastupují pozitivní účinky s několikadenním až

týdenním odstupem a efekt je často nedosta-  
tečný a krátkodobý. Proto je nutné léčbu le-  
vodopou zahájit co nejdříve a zvyšovat dávku  
do co největšího možného dobře tolerova-  
telného množství. Pokud se pacient dlouho-  
době nelepší ani při dávkách 1 500–2 000 mg,  
v léčbě nepokračujeme. V ojedinělých pří-  
padech pacienti částečně profitují z dávek  
převyšujících 2 g/den. Přínos léčby lze ověřit  
náhlým vysazením celkové denní dávky.  
V případě, že v následujících 7–10 dnech ne-  
nastane zhoršení klinického stavu, pacient  
s jistotou z léčby neprofituje. Při užívání do-  
paminergní medikace je taktéž třeba brát  
v potaz možný rozvoj nežádoucích účinků,  
jakými jsou např. vředová choroba gastro-  
duodena a dekompenzace psychického  
stavu [56,113,114]. Jako prevencí rozvoje nau-  
zey a arteriální hypotenze je vhodné podávat  
v úvodu léčby domperidon 3× 10 mg denně.  
Agonisté dopaminu se pro nedostatečný úči-  
nek u PSP nedoporučují [3].

Dále se využívá **amantadin**, který může  
mít příznivý efekt na poruchy stability, chůze  
a dystonie [76,115]. V praxi jsou většinou  
používány dávky kolem 400–600 mg (např.  
v rozložení 200–200–100 mg). Amantadin  
může způsobovat zhoršení kognitivního de-  
ficitu a rozvoj poruch chování (iritabilitu, agi-  
taci, psychózu, delirium) [116,117].

**Fokální dystonické syndromy**, zejména  
retrocollis nebo blefarospasmus, se mohou  
zlepšit po botulotoxinu. Při aplikaci do krč-  
ních svalů je kvůli možnému zhoršení dys-  
fagie nutná opatrnost. Botulotoxin může  
mít dobrý efekt i na apraxii otevírání víček.  
Může být taktéž aplikován do slinných žláz  
v případě sialorhey, na tuto indikaci však  
nemá úhradu. Produkci slin lze dále snížit  
a zahustit pomocí anticholinergik (scopola-  
min, amitriptylin, 1% kapky atropinu) [3]. An-  
ticholinergní preparáty mohou zhoršovat  
psychické funkce.

V minulosti bylo u některých pacientů  
pozorováno mírné zlepšení motorických  
funkcí při užívání amitriptylinu v dávkách  
75–150 mg, při užívání této medikace však  
existuje vysoké riziko nežádoucích účinků  
ve smyslu sedace, další deteriorace kognitiv-  
ních funkcí a poruch chování [116,118].

V případě podezření na apatii či deprese  
a při výskytu úzkostné symptomatiky je žá-  
doucí provést **terapeutický pokus s an-  
tidepressivní medikací**. Iritabilitu, agresí,  
psychotické a deliriózní stavy léčíme sym-  
ptomatically **antipsychotiky**. Iritabilita a ag-  
resivní projevy se mohou zlepšit po podání  
inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu.

Ke zlepšení psychického stavu může přispět  
redukce polypragmatie, zejména pak dopa-  
minergní medikace a léků s anticholinerg-  
ními účinky.

V případě **močové urgencye** (tab. 8) lze  
použít spasmolytik, nicméně je třeba uvá-  
žit, že anticholinergní medikace může zhor-  
šit funkci detruzoru s možným rozvojem  
akutní retence [3]. K empirickému nasazení  
medikace by se tedy nemělo přistupovat  
bez zhodnocení vyprazdňovacích funkcí po-  
mocí uroflowmetrie [74].

Existují i ojedinělé případy, kdy byly oku-  
lomotorika a další motorické funkce na  
přechodnou dobu zlepšeny použitím  
GABA agonisty zolpidemu v denní dávce  
10–25 mg [3,119–122].

Při fotofobii je vhodné použít stínění ales-  
poň v podobě slunečních brýlí [123].

Poruchy řeči a polykání je vhodné konzul-  
tovat s logopedem zaměřeným na tuto pro-  
blematiku. Kontakty na logopedy lze získat  
na webové adrese [124]. **Respirační terapie**  
zlepšuje nejen ventilační kapacitu, ale i ar-  
tikulaci, fonaci a polykání. Logoped podle  
typu a závažnosti poruchy polykání indikuje  
**modifikaci konzistence stravy a tekutin**.  
V případě, že nelze zajistit bezpečný nebo  
dostatečný orální příjem (**25–30 kcal/kg/d,**  
**protein 1,2–1,5 g/kg/d**), je vhodné zvážit  
**včasně zavedení perkutánní gastrosto-  
mie**. Poruchy výživy je možné konzultovat  
s nutričním terapeutem nebo nutricionistou,  
jejichž kontakty jsou dostupné na adrese  
společnosti pro klinickou výživu a intenzivní  
metabolickou péči [125].

Do nefarmakologické terapie řadíme  
**fyzioterapii** s možností omezení pádů  
pomocí nácviku stability a rehabilitací  
chůze [126]. Určité zlepšení bylo pozorováno  
při zařazení vyrovnaného protahování,  
posilování, balančního a chůzového tré-  
ninku [120,127–129]. Nicméně výsledky do-  
savadních studií poskytují pouze nízkou evi-  
denci, proto v praxi postupujeme empiricky,  
podobně jako u pacientů s PN. Kvůli očeká-  
vanému kognitivnímu zhoršování je vhodné  
zařadit nefarmakologické postupy co nej-  
dříve. Zapomínat by se nemělo ani na pod-  
statnou úlohu paliativní péče [130]. Pacienti  
a jejich pečovatelé mohou získat užitečné in-  
formace na webových stránkách spolku pro  
atypické parkinsonské syndromy [131].

### Experimentální léčba

Existuje i několik případů stimulace pedunkulo-  
pontinního jádra s cílem ovlivnění stability,  
nicméně prozatím neexistuje dostatek dat,

kteří by ověřily dlouhodobý efekt [61,132].  
Substituce pomocí koenzymu Q10 ve vy-  
sokých dávkách (5 mg/kg 3× denně), která  
byla zkoušena pro narušení mitochondriál-  
ního metabolismu a oxidativní fosforylace,  
se ukázala být neúčinnou [133]. Na základě  
teorie prion-like transmise proteinu tau se  
v současnosti zkouší protilátky proti tau pro-  
teinu. Je nutné provedení dalších klinických  
testů a posouzení efektu [17,134,135].

### Grantová podpora

Podpořeno grantem Karlovy Univerzity PROGRES  
Q27/LF1, projektem Evropské referenční sítě pro vzácná  
neurologická onemocnění Project ID No 739510

### Konflikt zájmů

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem práce  
nemají žádný konflikt zájmů.

### Poděkování

Autoři děkují za možnost konzultace vybraných  
oblastí a cenné rady prof. MUDr. Janu Rothovi, CSc.,  
MUDr. Petru Duškovi, Ph.D., Mgr. Haně Růžičkové, Ph.D.  
a PhDr. Olze Klempířové, Ph.D.

### Literatura

- Ling H. Clinical approach to progressive supra-  
nuclear palsy. *J Mov Disord* 2016; 9(1): 3–13. doi:  
10.14802/jmd.15060.
- Stamellou M, Giagkou N, Höglinger GU. One de-  
cade ago, one decade ahead in progressive supranu-  
clear palsy. *Mov Disord* 2019; 34(9): 1284–1293. doi:  
10.1002/mds.27788.
- McFarland, NR. Diagnostic approach to atyp-  
ical parkinsonian syndromes. *Continuum (Min-  
neapolis Minn)* 2016; 22 (4 Movement Disorders): 1117–1142.  
doi: 10.1212/CON.0000000000000348.
- Wenning GK, Litvan I, Tolosa E. Milestones in atypical  
and secondary parkinsonisms. *Mov Disord* 2011; 26(6):  
1083–1095. doi: 10.1002/mds.23713.
- Baba Y, Putzke JD, Whaley NR et al. Progressive su-  
pranuclear palsy: phenotypic sex differences in a clin-  
ical cohort. *Mov Disord* 2006; 21(5): 689–692. doi:  
10.1002/mds.20769.
- Litvan I, Lees PS, Cunningham CR et al. Environmen-  
tal and occupational risk factors for progressive supra-  
nuclear palsy: case-control study. *Mov Disord* 2016; 31(5):  
644–652. doi: 10.1002/mds.26512.
- Steele JC, Capparos-Lefebvre D, Lees AJ et al. Progres-  
sive supranuclear palsy and its relation to pacific foci  
of the parkinsonism-dementia complex and Guade-  
loupean parkinsonism. *Parkinsonism Relat Disord* 2002;  
9(1): 39–54. doi: 10.1016/s1353-8020(02)00043-3.
- Shoeibi A, Olfati N, Litvan I. Frontrunner in translation:  
progressive supranuclear palsy. *Front Neurol* 2019; 10:  
1125. doi: 10.3389/fneur.2019.01125.
- Mimuro M, Yoshida M. Chameleons and mimics:  
Progressive supranuclear palsy and corticobasal de-  
generation. *Neuropathology* 2020; 40(1): 57–67. doi:  
10.1111/neup.12590.
- Fujita K, Matsubura T, Miyamoto R et al. Co-morbid-  
ity of progressive supranuclear palsy and amyotrophic  
lateral sclerosis: a clinical-pathological case report. *BMC  
Neurol* 2019; 19(1): 168. doi: 10.1186/s12883-019-1402-7.
- Ando S, Kanazawa M, Onodera O. Progressive su-  
pranuclear palsy with predominant cerebellar ataxia.  
*J Mov Disord* 2019; 13(1): 20–26. doi: 10.14802/jmd.19  
061.

12. Vogels T, Leuzy A, Cicognola C et al. Propagation of tau pathology: integrating insights from postmortem and in vivo studies. *Biol Psychiatry* 2019; 87(9): 808–818. doi: 10.1016/j.biopsych.2019.09.019.
13. Guo T, Noble W, Hanger DP. Roles of tau protein in health and disease. *Acta Neuropathol* 2017; 133(5): 665–704. doi: 10.1007/s00401-017-1707-9.
14. Zhang CC, Xing A, Tan MS et al. The role of MAPT in neurodegenerative diseases: genetics, mechanisms and therapy. *Mol Neurobiol* 2016; 53(7): 4893–4904. doi: 10.1007/s12035-015-9415-8.
15. Huang Y, Wu Z, Zhou B. Behind the curtain of tauopathy: a show of multiple players orchestrating tau toxicity. *Cell Mol Life Sci* 2016; 73(1): 1–21. doi: 10.1007/s00018-015-2042-8.
16. Pérez MJ, Jara C, Quintanilla RA. Contribution of tau pathology to mitochondrial impairment in neurodegeneration. *Front Neurosci* 2018; 12: 441. doi: 10.3389/fnins.2018.00441.
17. Colin M, Dujardin S, Schraen-Maschke S et al. From the prion-like propagation hypothesis to therapeutic strategies of anti-tau immunotherapy. *Acta Neuropathol* 2020; 139(1): 3–25. doi: 10.1007/s00401-019-02087-9.
18. Narasimhan S, Changolkar L, Riddle DM et al. Human tau pathology transmits glial tau aggregates in the absence of neuronal tau. *J Exp Med* 2020; 217(2): e20190783. doi: 10.1084/jem.20190783.
19. Komori T. Tau-positive glial inclusions in progressive supranuclear palsy, corticobasal degeneration and Pick's disease. *Brain Pathol* 1999; 9(4): 663–679. doi: 10.1111/j.1750-3639.1999.tb00549.x.
20. Ling H, De Silva R, Massey LA et al. Characteristics of progressive supranuclear palsy presenting with corticobasal syndrome: a cortical variant. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2014; 40(2): 149–163. doi: 10.1111/nan.12037.
21. Sakurai K, Tokumaru AM, Shimoji K et al. Beyond the midbrain atrophy: wide spectrum of structural MRI finding in cases of pathologically proven progressive supranuclear palsy. *Neuroradiology* 2017; 59(5): 431–443. doi: 10.1007/s00234-017-1812-4.
22. Oyanagi K, Tsuchiya K, Yamazaki M et al. Substantia nigra in progressive supranuclear palsy, corticobasal degeneration, and parkinsonism-dementia complex of Guam: specific pathological features. *J Neuropathol Exp Neurol* 2001; 60(4): 393–402. doi: 10.1093/jnen/60.4.393.
23. MacLaren DA, Ljungberg TL, Griffin ME et al. Pedunculopontine tegmentum cholinergic loss leads to a progressive decline in motor abilities and neuropathological changes resembling progressive supranuclear palsy. *Eur J Neurosci* 2018; 48(12): 3477–3497. doi: 10.1111/ejn.14212.
24. Landwehrmeyer B, Palacios JM. Alterations of neurotransmitter receptors and neurotransmitter transporters in progressive supranuclear palsy. *J Neural Transm Suppl* 1994; 42: 229–246. doi: 10.1007/978-3-7091-6641-3\_18.
25. Respondek G, Kurz C, Arzberger T et al. Which ante mortem clinical features predict progressive supranuclear palsy pathology? *Mov Disord* 2017; 32(7): 995–1005. doi: 10.1002/mds.27034.
26. Schirinzi T, Sancesario GM, Di Lazzaro G et al. Clinical value of CSF amyloid-beta-42 and tau proteins in progressive supranuclear palsy. *J Neural Transm (Vienna)* 2018; 125(9): 1373–1379. doi: 10.1007/s00702-018-1893-1.
27. Wang SY, Chen W, Xu W et al. Neurofilament light chain in cerebrospinal fluid and blood as a biomarker for neurodegenerative diseases: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis* 2019; 72(4): 1353–1361. doi: 10.3233/JAD-190615.
28. Donker Kaat L, Meeter LH, Zheng Chiu W et al. Serum neurofilament light chain in progressive supranuclear palsy. *Parkinsonism Relat Disord* 2018; 56: 98–101. doi: 10.1016/j.parkreldis.2018.06.018.
29. Kataoka H, Sugie K. Serum adiponectin levels between patients with Parkinson's disease and those with PSP. *Neurol Sci* 2020; 41(5): 1125–1131. doi: 10.1007/s10072-019-04216-4.
30. Eraslan C, Acaer A, Guneyli S et al. MRI evaluation of progressive supranuclear palsy: differentiation from Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Neurol Res* 2019; 41(2): 110–117. doi: 10.1080/01616412.2018.1541115.
31. Mueller C, Hussl A, Krismer F et al. The diagnostic accuracy of the hummingbird and morning glory sign in patients with neurodegenerative parkinsonism. *Parkinsonism Relat Disord* 2018; 54: 90–94. doi: 10.1016/j.parkreldis.2018.04.005.
32. Mostile G, Nicoletti A, Cicero CE et al. Magnetic resonance parkinsonism index in progressive supranuclear palsy and vascular parkinsonism. *Neurol Sci* 2016; 37(4): 591–595. doi: 10.1007/s10072-016-2489-x.
33. Quattrone A, Morelli M, Nigro S et al. A new MR imaging index for differentiation of progressive supranuclear palsy-parkinsonism from Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 2018. 54: 3–8. doi: 10.1016/j.parkreldis.2018.07.016.
34. Constantinides VC, Paraskevas GP, Stamboulis E et al. Simple linear brainstem MRI measurements in the differential diagnosis of progressive supranuclear palsy from the parkinsonian variant of multiple system atrophy. *Neurol Sci* 2018; 39(2): 359–364. doi: 10.1007/s10072-017-3212-2.
35. Quattrone A, Morelli M, Quattrone A et al. Magnetic resonance parkinsonism index for evaluating disease progression rate in progressive supranuclear palsy: a longitudinal 2-year study. *Parkinsonism Relat Disord* 2020; 72: 1–6. doi: 10.1016/j.parkreldis.2020.01.019.
36. Oktay C, Özkaynak SS, Eseroğlu E et al. Contribution of the mesencephalon indices to differential diagnosis of parkinsonian disorders. *Can Assoc Radiol J* 2020; 71(1): 100–109. doi: 10.1177/0846537119888411.
37. Mitchell T, Archer DB, Chu WT et al. Neurite orientation dispersion and density imaging (NODDI) and free-water imaging in parkinsonism. *Hum Brain Mapp* 2019; 40(17): 5094–5107. doi: 10.1002/hbm.24760.
38. Richter D, Katsanos AH, Schroeder C et al. Lentiform nucleus hyperechogenicity in parkinsonian syndromes: a systematic review and meta-analysis with consideration of molecular pathology. *Cells* 2019; 9(1): 2. doi: 10.3390/cells9010002.
39. Alonso-Canovas A, Ferrairó JI, Martínez-Torres I et al. Transcranial sonography in atypical parkinsonism: How reliable is it in real clinical practice? A multicentre comprehensive study. *Parkinsonism Relat Disord*, 2019. 68: 40–45. doi: 10.1016/j.parkreldis.2019.09.032.
40. Vintonyak O, Gorges M, Müller HP et al. Patterns of eye movement impairment correlate with regional brain atrophy in neurodegenerative parkinsonism. *Neurodegener Dis* 2017; 17(4–5): 117–126. doi: 10.1159/000454880.
41. Panyakaew P, Anan C, Bhidayasiri R. Posturographic abnormalities in ambulatory atypical parkinsonian disorders: Differentiating characteristics. *Parkinsonism Relat Disord* 2019; 66: 94–99. doi: 10.1016/j.parkreldis.2019.07.016.
42. Ondo W, Warrior D, Overby A et al. Computerized posturography analysis of progressive supranuclear palsy: a case-control comparison with Parkinson's disease and healthy controls. *Arch Neurol* 2000; 57(10): 1464–1469. doi: 10.1001/archneur.57.10.1464.
43. Dale ML, Horak FB, Wright WG et al. Impaired perception of surface tilt in progressive supranuclear palsy. *PLoS One* 2017; 12(3): e0173351. doi: 10.1371/journal.pone.0173351.
44. Kammermeier S, Maierbeck K, Dietrich L et al. Qualitative postural control differences in idiopathic Parkinson's disease vs. progressive supranuclear palsy with dynamic-on-static platform tilt. *Clin Neurophysiol* 2018; 129(6): 1137–1147. doi: 10.1016/j.clinph.2018.03.002.
45. Tykalova T, Ruz J, Klempir J et al. Distinct patterns of imprecise consonant articulation among Parkinson's disease, progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy. *Brain Lang* 2017; 165: 1–9. doi: 10.1016/j.bandl.2016.11.005.
46. de Yébenes JG, Sarasa JL, Daniel SE et al. Familial progressive supranuclear palsy. Description of a pedigree and review of the literature. *Brain* 1995; 118 (Pt 5): 1095–1103. doi: 10.1093/brain/118.5.1095.
47. Ali F, Josephs K. The diagnosis of progressive supranuclear palsy: current opinions and challenges. *Expert Rev Neurother* 2018; 18(7): 603–616. doi: 10.1080/14737175.2018.1489241.
48. Im SY, Kim YE, Kim YJ. Genetics of progressive supranuclear palsy. *J Mov Disord* 2015; 8(3): 122–129. doi: 10.14802/jmd.15033.
49. Ingelsson M, Ramasamy K, Rusc C et al. Increase in the relative expression of tau with four microtubule binding repeat regions in frontotemporal lobar degeneration and progressive supranuclear palsy brains. *Acta Neuropathol* 2007; 114(5): 471–479. doi: 10.1007/s00401-007-0280-z.
50. Borroni B et al. Genetic bases of progressive supranuclear palsy: the MAPT tau disease. *Curr Med Chem* 2011; 18(17): 2655–2660. doi: 10.2174/092986711795933722.
51. Steele JC, Richardson JC, Olszewski J. Progressive supranuclear palsy. A heterogeneous degeneration involving the brain stem, basal ganglia and cerebellum with vertical gaze and pseudobulbar palsy, nuchal dystonia and dementia. *Arch Neurol* 1964; 10: 333–359. doi: 10.1001/archneur.1964.00460160003001.
52. Kammermeier S, Dietrich L, Maierbeck K et al. Postural stabilization differences in idiopathic parkinson's disease and progressive supranuclear palsy during self-triggered fast forward weight lifting. *Front Neurol* 2017; 8: 743. doi: 10.3389/fneur.2017.00743.
53. Hoglinger GU, Respondek G, Stamelou M et al. Clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy: The movement disorder society criteria. *Mov Disord* 2017; 32(6): 853–864. doi: 10.1002/mds.26987.
54. Burn DJ, Lees AJ. Progressive supranuclear palsy: where are we now? *Lancet Neurol* 2002; 1(6): 359–369. doi: 10.1016/s1474-4422(02)00161-8.
55. Cronin T, Arshad Q, Seemungal BM. Vestibular deficits in neurodegenerative disorders: balance, dizziness, and spatial disorientation. *Front Neurol* 2017; 8: 538. doi: 10.3389/fneur.2017.00538.
56. Fujioka S, Algom AA, Murray ME et al. Tremor in progressive supranuclear palsy. *Parkinsonism Relat Disord* 2016; 27: 93–97. doi: 10.1016/j.parkreldis.2016.03.015.
57. Anagnostou E, Karavasilis E, Potiri I et al. A cortical substrate for square-wave jerks in progressive supranuclear palsy. *J Clin Neurol* 2020; 16(1): 37–45. doi: 10.3988/jcn.2020.16.1.37.
58. Quinn N. The „round the houses“ sign in progressive supranuclear palsy. *Ann Neurol* 1996; 40(6): 951. doi: 10.1002/ana.410400630.
59. Matsumoto H, Inaba T, Kakumoto T et al. Progressive supranuclear palsy with wall-eyed bilateral internuclear ophthalmoplegia syndrome: authors' second case. *Case Rep Neurol* 2019; 11(2): 205–208. doi: 10.1159/000501394.
60. Batla A, Nehru R, Vijay T. Vertical wrinkling of the forehead or Procerus sign in progressive supranuclear palsy. *J Neurol Sci* 2010; 298(1–2): 148–149. doi: 10.1016/j.jns.2010.08.010.
61. Marsili L, Bologna M, Kjovic M et al. Dystonia in atypical parkinsonian disorders. *Parkinsonism Relat Disord* 2019; 66: 25–33. doi: 10.1016/j.parkreldis.2019.07.030.
62. Boxer AL, Lang AE, Grossman M et al. Davunetide in patients with progressive supranuclear palsy: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2/3 trial. *Lancet Neurol* 2014; 13(7): 676–685. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70088-2.



63. Kim JH, McCann CM. Communication impairments in people with progressive supranuclear palsy: a tutorial. *J Commun Disord* 2015; 56: 76–87. doi: 10.1016/j.jcomdis.2015.06.002.
64. Skodda S, Visser W, Schlegel U. Acoustical analysis of speech in progressive supranuclear palsy. *J Voice* 2011; 25(6): 725–731. doi: 10.1016/j.jvoice.2010.01.002.
65. Clark HM, Stierwalt JA, Tosakulwong N et al. Dysphagia in progressive supranuclear palsy. *Dysphagia* 2020; 35(4): 667–676. doi: 10.1007/s00455-019-10073-2.
66. Iwasaki Y, Yoshida M, Hashizume Y et al. Widespread spinal cord involvement in progressive supranuclear palsy. *Neuropathology* 2007; 27(4): 331–340. doi: 10.1111/j.1440-1789.2007.00787.x.
67. Vitaliani R, Scaravilli T, Egarter-Vigl E et al. The pathology of the spinal cord in progressive supranuclear palsy. *J Neuropathol Exp Neurol* 2002; 61(3): 268–274. doi: 10.1093/jnen/61.3.268.
68. Gawel M, Jamrozik Z, Szmidt-Salkowska E et al. Electrophysiological features of lower motor neuron involvement in progressive supranuclear palsy. *J Neurol Sci* 2013; 324(1–2): 136–139.
69. Nomura T, Inoue Y, Takigawa H et al. Comparison of REM sleep behaviour disorder variables between patients with progressive supranuclear palsy and those with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2012; 18(4): 394–396. doi: 10.1016/j.parkreldis.2011.10.018.
70. Walsh CM, Ruoff L, Walker K et al. Sleepless night and day, the plight of progressive supranuclear palsy. *Sleep* 2017; 40(11): zsx154. doi: 10.1093/sleep/zsx154.
71. Yousaf T, Pagano G, Wilson H et al. Neuroimaging of sleep disturbances in movement disorders. *Front Neurol* 2018; 9: 767. doi: 10.3389/fneur.2018.00767.
72. Oliveira MC, Ling H, Lees AJ et al. Association of autonomic symptoms with disease progression and survival in progressive supranuclear palsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2019; 90(5): 555–561. doi: 10.1136/jnnp-2018-319374.
73. Yamamoto T, Tateno F, Sakakibara R et al. Urinary dysfunction in progressive supranuclear palsy compared with other parkinsonian disorders. *PLoS One* 2016; 11(2): e0149278. doi: 10.1371/journal.pone.0149278.
74. Kim KJ, Jeong SJ, Kim JM. Neurogenic bladder in progressive supranuclear palsy: a comparison with Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Neurol Urodyn* 2018; 37(5): 1724–1730. doi: 10.1002/nau.23496.
75. Sulena, Gupta D, Sharma AK et al. Clinical profile of cognitive decline in patients with parkinson's disease, progressive supranuclear palsy, and multiple system atrophy. *J Neurosci Rural Pract* 2017; 8(4): 562–568. doi: 10.4103/jnrp.jnrp\_154\_17.
76. Rittman T, Coyle-Gilchrist IT, Rowe JB. Managing cognition in progressive supranuclear palsy. *Neurodegener Dis Manag* 2016; 6(6): 499–508. doi: 10.2217/nmt-2016-0027.
77. Burrell JR, Hodges JR, Rowe JB. Cognition in corticobasal syndrome and progressive supranuclear palsy: a review. *Mov Disord* 2014; 29(5): 684–693. doi: 10.1002/mds.25872.
78. Smith DT, Archibald N. Spatial working memory in progressive supranuclear palsy. *Cortex* 2020; 122: 115–122. doi: 10.1016/j.cortex.2018.07.004.
79. Santangelo G, Cuoco S, Pellicchia MT et al. Comparative cognitive and neuropsychiatric profiles between Parkinson's disease, multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy. *J Neurol* 2018; 265(11): 2602–2613. doi: 10.1007/s00415-018-9038-x.
80. Sitek EJ, Wieczorek D, Konkel A et al. The pattern of verbal, visuospatial and procedural learning in Richardson variant of progressive supranuclear palsy in comparison to Parkinson's disease. *Psychiatr Pol* 2017; 51(4): 647–659. doi: 10.12740/PP/OnlineFirst/62804.
81. Barker MS, Nelson NL, O'Sullivan JD et al. Energization and spoken language production: Evidence from progressive supranuclear palsy. *Neuropsychologia* 2018; 119: 349–362. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2018.09.004.
82. Robinson GA, Spooner D, Harrison WJ. Frontal dynamic aphasia in progressive supranuclear palsy: Distinguishing between generation and fluent sequencing of novel thoughts. *Neuropsychologia* 2015; 77: 62–75. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2015.08.001.
83. Sakae N, Josephs KA, Litvan I et al. Neuropathologic basis of frontotemporal dementia in progressive supranuclear palsy. *Mov Disord* 2019; 34(11): 1655–1662. doi: 10.1002/mds.27816.
84. Fiorenzato E, Antonini A, Camparini V et al. Characteristics and progression of cognitive deficits in progressive supranuclear palsy vs. multiple system atrophy and Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)* 2019; 126(11): 1437–1445. doi: 10.1007/s00702-019-02065-1.
85. Lansdall CJ, Coyle-Gilchrist IT, Simon Jones P et al. Apathy and impulsivity in frontotemporal lobar degeneration syndromes. *Brain* 2017; 140(6): 1792–1807. doi: 10.1093/brain/awx101.
86. Schrag A, Sheikh S, Quinn NP et al. A comparison of depression, anxiety, and health status in patients with progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy. *Mov Disord* 2010; 25(8): 1077–1081. doi: 10.1002/mds.22794.
87. Belvisi D, Berardelli I, Suppa A et al. Neuropsychiatric disturbances in atypical parkinsonian disorders. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2018; 14: 2643–2656. doi: 10.2147/NDT.S178263.
88. Litvan I, Agid Y, Calne D et al. Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome): report of the NINDS-SPSP international workshop. *Neurology* 1996; 47(1): 1–9. doi: 10.1212/wnl.47.1.1.
89. Grimm MJ, Respondek G, Stamelou M et al. How to apply the movement disorder society criteria for diagnosis of progressive supranuclear palsy. *Mov Disord* 2019; 34(8): 1228–1232. doi: 10.1002/mds.27666.
90. Armstrong MJ. Progressive supranuclear palsy: an update. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2018; 18(3): 12. doi: 10.1007/s11910-018-0819-5.
91. Lopez G, Bayulkem K, Hallett M. Progressive supranuclear palsy (PSP): Richardson syndrome and other PSP variants. *Acta Neurol Scand* 2016; 134(4): 242–249. doi: 10.1111/ane.12546.
92. Litvan I, Mangone CA, McKee A et al. Natural history of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome) and clinical predictors of survival: a clinicopathological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 60(6): 615–620. doi: 10.1136/jnnp.60.6.615.
93. Arena JE, Weigand SD, Whitwell JL et al. Progressive supranuclear palsy: progression and survival. *J Neurol* 2016; 263(2): 380–389. doi: 10.1007/s00415-015-7990-2.
94. Respondek G, Höglinger GU. The phenotypic spectrum of progressive supranuclear palsy. *Parkinsonism Relat Disord* 2016; 22 (Suppl 1): S34–36. doi: 10.1016/j.parkreldis.2015.09.041.
95. Albert ML, Feldman RG, Willis AL. The "subcortical dementia" of progressive supranuclear palsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1974; 37(2): 121–130. doi: 10.1136/jnnp.37.2.121.
96. Respondek G, Stamelou M, Kurz C et al. The phenotypic spectrum of progressive supranuclear palsy: a retrospective multicenter study of 100 definite cases. *Mov Disord* 2014; 29(14): 1758–1766. doi: 10.1002/mds.26054.
97. Josephs KA, Duffy JR. Apraxia of speech and non-fluent aphasia: a new clinical marker for corticobasal degeneration and progressive supranuclear palsy. *Curr Opin Neurol* 2008; 21(6): 688–692. doi: 10.1097/WCO.0b013e3283168ddd.
98. Dickson DW, Ahmed Z, Algorn AA et al. Neuropathology of variants of progressive supranuclear palsy. *Curr Opin Neurol* 2010; 23(4): 394–400. doi: 10.1097/WCO.0b013e32833be924.
99. Santos-Santos MA, Mandelli ML, Binney RJ et al. Features of patients with nonfluent/agrammatic primary progressive aphasia with underlying progressive supranuclear palsy pathology or corticobasal degeneration. *JAMA Neurol* 2016; 73(6): 733–742. doi: 10.1001/jamaneurol.2016.0412.
100. Josephs KA, Katsuse O, Beccano-Kelly DA et al. Atypical progressive supranuclear palsy with corticospinal tract degeneration. *J Neuropathol Exp Neurol* 2006; 65(4): 396–405. doi: 10.1097/01.jnen.0000218446.38158.61.
101. Storey K, Johanidesová S, Matěj R et al. FTLD-TDP and progressive supranuclear palsy in comorbidity—a report of two cases with different clinical presentations. *Neurocase* 2017; 23(1): 5–11. doi: 10.1080/13554794.2016.1264058.
102. Kertesz A, Finger R, Murell J et al. Progressive supranuclear palsy in a family with TDP-43 pathology. *Neurocase* 2015; 21(2): 178–84. doi: 10.1080/13554794.2013.878729.
103. Menšíková K, Matěj R, Tučková L et al. Progressive supranuclear palsy phenotype mimicking synucleinopathies. *J Neurol Sci* 2013; 329(1–2): 34–37.
104. Boxer AL, Yu JT, Golbe LI et al. Advances in progressive supranuclear palsy: new diagnostic criteria, biomarkers, and therapeutic approaches. *Lancet Neurol* 2017; 16(7): 552–563. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30157-6.
105. Jabbari E, Holland N, Chelban V et al. Diagnosis across the spectrum of progressive supranuclear palsy and corticobasal syndrome. *JAMA Neurol* 2020; 77(3): 377–388. doi: 10.1001/jamaneurol.2019.4347.
106. Nakashima H, Terada S, Ishizu H et al. An autopsy case of dementia with Lewy bodies with supranuclear gaze palsy. *Neurol Res* 2003; 25(5): 533–537. doi: 10.1179/016164103101201788.
107. Constantinides VC, Paraskevas GP, Velonakis G et al. Midbrain morphology in idiopathic normal pressure hydrocephalus: a progressive supranuclear palsy mimic. *Acta Neurol Scand* 2020; 141(4): 328–334. doi: 10.1111/ane.13205.
108. Lloyd-Smith Sequeira A, Rizzo JR, Rucker JC. Clinical approach to supranuclear brainstem saccadic gaze palsies. *Front Neurol* 2017; 8: 429. doi: 10.3389/fneur.2017.00429.
109. Salsano E, Umeh C, Rufa A et al. Vertical supranuclear gaze palsy in Niemann-Pick type C disease. *Neurol Sci* 2012; 33(6): 1225–1232. doi: 10.1007/s10072-012-1155-1.
110. Kresojević N, Mandić-Stojmenović G, Dobričić V et al. Very late-onset Niemann-Pick type C disease: example of progressive supranuclear palsy look-alike disorder. *Mov Disord Clin Pract* 2020; 7(2): 211–214. doi: 10.1002/mdc3.12892.
111. Nadjar Y, Hütter-Moncada AL, Latour P et al. Adult Niemann-Pick disease type C in France: clinical phenotypes and long-term miglustat treatment effect. *Orphanet J Rare Dis* 2018; 13(1): 175. doi: 10.1186/s13023-018-0913-4.
112. Bremova-Ertl T, Schiffmann R, Patterson MC et al. Oculomotor and vestibular findings in Gaucher disease type 3 and their correlation with neurological findings. *Front Neurol* 2017; 8: 711. doi: 10.3389/fneur.2017.00711.
113. Modreanu R, Özdemir G, Buhmann C et al. Levodopa-induced dystonia in a patient with possible progressive supranuclear palsy with progressive gait freezing. *J Neurol Sci* 2018; 388: 139–140. doi: 10.1016/j.jns.2018.03.023.
114. Vasta R, Nicoletti A, Mostile G et al. Side effects induced by the acute levodopa challenge in Parkinson's disease and atypical parkinsonisms. *PLoS One* 2017; 12(2): e0172145. doi: 10.1371/journal.pone.0172145.
115. Hiller A, Murchison C, Nichols J et al. The effects of amantadine on the progression of progressive supranu-

