

## · 帕金森病与运动障碍性疾病 ·

## 进行性核上性麻痹研究进展

刘艺鸣 李佳珍

【关键词】 核上麻痹, 进行性; 综述文献

DOI: 10.3969/j.issn.1672-6731.2011.01.006

进行性核上性麻痹(PSP)为进行性 tau 蛋白异常聚集所导致的神经系统变性疾病,临床特征性表现为姿势不稳、核上性眼球运动障碍、颈部肌张力障碍、构音障碍、假性延髓麻痹及痴呆等。1904 年由 Posey 首先发现并描述其临床表现,1964 年,Steele 等<sup>[1]</sup>将此病列为独立的神经系统疾病。由于此类患者有头部过伸性肌张力障碍姿势和眼球运动障碍,故亦称为眼-颈部肌张力障碍(oculocervical dystonia)。有关进行性核上性麻痹的流行病学研究报道较少,目前仅知道其为病因不明的 tau 蛋白异常聚集性疾病,约占帕金森病(PD)和帕金森综合征的 7%,占非典型性帕金森病症状的 50%<sup>[2]</sup>。Scharg 等<sup>[3]</sup>对英国伦敦约 12 万人的流行病学调查显示,进行性核上性麻痹的患病率约为 6.40/10 万,年发病率(1.14 ~ 1.21)/10 万;自出现症状后可生存 1.20 ~ 16.60 年,平均 5.30 年,患者多死于肺炎等并发症。

## 一、病理学与发病机制

1. 病理学 进行性核上性麻痹的病理表现为中脑黑质神经元严重缺失,尤其以外侧带严重;亦可见小脑、尾状核、额颞叶皮质和海马广泛性灰质缺失,中脑、小脑上脚、内囊和双侧额前区广泛性白质缺失;帕金森综合征型(PSP-P 型)患者中脑、小脑叶、齿状核灰质缺失较 Richardson 综合征型(PSP-RS 型)患者更为显著。通常在苍白球、黑质、动眼神经核、中脑导水管周围灰质神经元、蓝斑可见 tau 蛋白表达阳性的球形神经原纤维缠结(NFTs);额叶、顶叶、中脑灰质和基底节区可见广泛性簇状星形胶质细胞变性,白质内少突胶质细胞变性。大脑皮质较少受累但却常累及外侧裂周围区。脑干区胆碱能神经元亦可受累,齿状核丘脑联系通路神经纤维缺

失;一般不累及小脑皮质,偶可见轻度普肯耶细胞缺失;脊髓受累常见,于脊髓前角、后角及中间外侧细胞柱可见神经元包涵体。进行性核上性麻痹患者还可有神经炎性改变,亦可出现在其他 tau 蛋白病中,例如皮质基底节变性(CBD),这些疾病在很大程度上有着相似的 tau 蛋白病理改变,但皮质基底节变性患者大脑皮质常见“气球”样神经元,二者皮质下灰质星形胶质细胞纤维缠结形态有所不同。生物化学研究发现,进行性核上性麻痹和皮质基底节变性与阿尔茨海默病(AD)丝状 tau 蛋白不同,前者 tau 蛋白是由相对分子质量为  $64 \times 10^6$  和  $69 \times 10^6$  的两种多肽构成,而阿尔茨海默病脑组织中的 tau 蛋白则由相对分子质量为  $60 \times 10^6$ 、 $64 \times 10^6$  和  $68 \times 10^6$  共 3 种多肽构成<sup>[4-5]</sup>。

2. 发病机制 目前,进行性核上性麻痹的发病机制尚未阐明,有关发病原因的研究主要集中在以下几方面。(1)家族聚集性:意大利的一项研究发现,31.80% 进行性核上性麻痹患者有家族史,其中 63.40% 有帕金森样症状的患者有家族史,但同期进行的法国研究却得出相反结论,认为该病并无明显的家族聚集现象<sup>[6-7]</sup>。曾有一西班牙家系的常染色体显性遗传性进行性核上性麻痹研究报道,其致病基因链锁定于 1q31,该家系致病的突变基因为微管相关蛋白 tau 蛋白(MAPT)基因<sup>[8]</sup>。但是,目前普遍认为,进行性核上性麻痹是一种散发性 tau 蛋白病。(2)遗传学因素:进行性核上性麻痹以神经原纤维缠结沉积于大脑为病理学特点,而神经原纤维缠结的主要成分是过磷酸化微管相关蛋白 tau 蛋白。MAPT 基因主要产生两种单倍体基因型即 H1 型和 H2 型,多态性研究显示,H1 型和 H2 型连锁不平衡,其中 H1 型的增加与进行性核上性麻痹和皮质基底节变性有关,H1 型的 4 种单倍体亚型 H1C 型、H1E'A 型、H1E'C 型和 H1Q 型与进行性核上性麻痹和皮质

基底节变性的发生有关,其中 rs1880753 与进行性核上性麻痹发病或发病年龄早有关,位于 *tau* 基因上游的 160 kb 处,推测可能是调控基因表达的顺势作用原件(cis-element)<sup>[9]</sup>,而且 rs45502095 *H1* 亦与进行性核上性麻痹的发病年龄有关。此外,*H1*-rs242557<sup>c</sup> 单倍体基因型与帕金森病发生有关,*H1*-rs242557<sup>a</sup> 单倍体基因型则与进行性核上性麻痹和(或)皮质基底节变性的发生有关<sup>[10]</sup>。表明 rs242557 多态性可能与 *H1* 型基因对以上疾病的危险性不同有关。(3) 药物诱发:有关药物引起的进行性核上性麻痹的报道相对少见,迄今仅有文献报道氟哌啶醇、氯丙嗪、锂剂、氯波必利、胺碘酮或氟桂利嗪可引起进行性核上性麻痹的症状,但停药后患者症状明显改善<sup>[11-12]</sup>。(4) 脑萎缩:有研究发现,左侧大脑半球前额叶背外侧皮质(DLPFC)萎缩与进行性核上性麻痹等神经变性疾病患者注意力精确控制受损有关,右侧大脑半球颞顶联合区(TPJ)、前额叶腹外侧皮质(VLPFC)和前额叶背外侧皮质萎缩与精确事件注意力控制的反应时间减慢有关<sup>[13]</sup>。(5) 兴奋性氨基酸转运体 2(EAAT2):对进行性核上性麻痹、阿尔茨海默病等 *tau* 蛋白病患者进行的脑组织免疫组织化学和免疫印迹研究显示,兴奋性氨基酸转运体 2 优先与磷酸化 *tau* 蛋白相互作用,并定位于神经原纤维缠结<sup>[14]</sup>。提示兴奋性氨基酸转运体 2 与谷氨酸盐的异常转运有关,在 *tau* 蛋白病的发生发展中起重要作用。(6) 氧化应激反应:有关氧化应激在 *tau* 蛋白病中作用的文献报道较少。但有研究发现,末期进行性核上性麻痹患者额叶皮质能量代谢过程中磷酸甘油酸激酶 1 和醛缩酶 A 被氧化修饰,而且胶质纤维酸性蛋白(GFAP)被认为是纹状体氧化损伤的主要靶点<sup>[15-16]</sup>。(7) Smad 泛素化调节因子 2(Smurf2):三重免疫荧光研究发现,Smurf2 是一种 E3 连接酶,与磷酸化 Smad2/3 蛋白(pSmad2/3)和磷酸化 *tau* 蛋白仅在进行性核上性麻痹神经元和胶质细胞胞体中共表达,而且使患病神经元胞核中 pSmad2/3 数目减少<sup>[17]</sup>。提示 Smurf2 通过引起 pSmad2/3 蛋白从胞核到胞质异常重分布而在进行性核上性麻痹的发病过程中发挥重要作用。(8) 簇状(或葱状)星形胶质细胞:目前认为,神经原纤维缠结与神经变性直接相关,呈簇状分布的星形胶质细胞是进行性核上性麻痹的病理学诊断指标。簇状星形胶质细胞数目与神经原纤维缠结在中央灰质、脑桥核、被盖区的分布相关,而这些部位则与进

行性核上性麻痹的主要临床症状与体征有关<sup>[18]</sup>,说明簇状星形胶质细胞和神经原纤维缠结在进行性核上性麻痹的病理过程中有着相似的作用。(9) 能量代谢异常:来自实验室的非直接证据表明,进行性核上性麻痹患者能量代谢过程受损,由磁共振波谱(MRS)研究可见患者基底节区、额枕叶皮质高能磷酸盐(ATP、磷酸肌酸)和无机磷酸盐水平显著减少,其中部分患者(35%)糖酵解代谢产物乳酸水平升高<sup>[19]</sup>。(10) 5-羟色胺受体表达异常:PET 研究发现,黑质 5-羟色胺 2A(5-HT2A)受体表达水平显著上调,纹状体轻度上调,而新皮质无变化,其上调程度与患者运动功能评分相关<sup>[20]</sup>。

## 二、临床表现与辅助检查

1. 症状与体征 大多数患者首先出现的临床症状是姿势不稳,发病第 1 年内以跌倒症状为主,部分患者发病早期可有精神行为异常;绝大多数患者最终出现额叶行为功能障碍、明显的轴性肌张力增高、运动迟缓、广泛性眼球运动障碍、失眠、构音障碍、吞咽困难、尿失禁及便秘等症状。Williams 等<sup>[21]</sup>根据患者临床表现将进行性核上性麻痹分为两种类型,即 PSP-RS 型和 PSP-P 型,前者约为 54%,后者占 32%。PSP-RS 型以早发姿势不稳、垂直性核上性凝视麻痹和认知损害为特点;PSP-P 型则以非对称性震颤发病,治疗早期对左旋多巴(L-Dopa)有中度反应。PSP-RS 型患者病程明显短于 PSP-P 型(5.90 和 9.10 年,  $P < 0.001$ ),而且死亡年龄早(72.10 和 75.50 年,  $P = 0.01$ )。

2. 影像学检查 (1) CT:可见中脑和脑桥萎缩,中脑前后径  $< 15$  mm,第三脑室和脚间池变宽、侧脑室扩大,部分患者呈现壳核散在低密度影。(2) 常规 MRI:中脑明显萎缩而脑桥正常,第三脑室扩大呈“企鹅征”或“蜂鸟征”<sup>[22]</sup>。脑桥/中脑(P/M)比值和小脑中脚/小脑上脚(MCP/SCP)比值明显大于多系统萎缩(MSA)和帕金森病患者,可资与多系统萎缩和帕金森病相鉴别。部分进行性核上性麻痹患者(35%)T<sub>2</sub>WI[回波时间(TE) = 15 ms]扫描壳核呈低信号,敏感度仅为 43.90%,特异度高达 93.20%<sup>[23]</sup>。(3) 扩散张量成像(DTI):部分各向异性(FA)于患者小脑皮质、白质、双侧小脑上脚、穹窿、胼胝体体部和嗅皮质明显增加,提示显微结构的完整性被破坏;PSP-RS 型患者轴向扩散系数(AD)在双侧脑桥、小脑白质和右侧基底节区明显降低,表明轴突的完整性发生异常改变;径向扩散系数(RD)于双侧小脑

上脚、小脑白质、小脑蚓部、胼胝体体部、穹窿及嗅皮质明显增加,提示髓鞘和神经胶质细胞形态异常变化<sup>[24]</sup>。扩散加权成像(DWI)相对表观扩散系数(rADC)值明显高于帕金森病和MSA-P型患者以及正常人群,此征像具有鉴别诊断意义且敏感性和特异性极高;此外,胼胝体前部表观扩散系数值亦高于帕金森病患者和正常人群<sup>[25-26]</sup>。(4)磁敏感加权成像(SWI):是一项利用各组织间磁敏感差异产生图像对比技术,对铁质沉积非常敏感。进行性核上性麻痹患者红核和黑质低信号评分明显高于MSA-P型和帕金森病患者,而壳核低信号评分则高于帕金森病患者(评分 $\geq 2$ 分)<sup>[27]</sup>,可以此作为上述疾病的鉴别诊断标准。(5)磁共振波谱:MSA-P型和进行性核上性麻痹患者苍白球、壳核和豆状核N-乙酰天冬氨酸(NAA)水平明显低于帕金森病患者和正常人群,而进行性核上性麻痹患者苍白球NAA水平则又显著低于MSA-P型患者,具有诊断与鉴别诊断的价值<sup>[28]</sup>。(6)PET与SPECT:为进行性核上性麻痹与帕金森病相鉴别的影像学检查方法。PET扫描显示,进行性核上性麻痹患者额叶、纹状体、丘脑、小脑多有糖代谢或葡萄糖利用率及氧代谢明显降低,其中以额叶最为明显;少数患者可表现为弥散性糖代谢降低<sup>[29-30]</sup>。SPECT检查主要表现为纹状体与中脑<sup>123</sup>I-FP-CIT摄取明显减少,多巴胺转运体(DAT)水平降低,但其敏感性较差<sup>[31]</sup>。(7)超声检查:PSP-P型患者经颅超声(TCS)检查可见黑质区呈强回声,但第三脑室回声正常;PSP-RS型患者黑质区则呈等回声,第三脑室扩大<sup>[32]</sup>。

3. 电生理学检查 (1)脑电图:约半数患者脑电图检查呈非特异性弥散性异常,可见轻至中度弥散性慢波;主要表现为背景节律减慢, $\theta$ 波增多呈双颞叶或广泛性分布,并可见双侧高波幅 $\delta$ 波节律,以额叶波幅最高,但无局限性异常波。(2)肛门括约肌肌电图(ESA-EMG):与帕金森病患者相比,多系统萎缩和进行性核上性麻痹患者肛门括约肌肌电图运动单位平均潜伏期(MUPs)明显延长,但进行性核上性麻痹患者同时存在运动神经炎表现即局部神经元缺失,可与多系统萎缩相鉴别<sup>[33]</sup>。

4. 脑脊液检查 迄今尚未发现用于进行性核上性麻痹特异性诊断的脑脊液标志物。有研究显示,进行性核上性麻痹患者脑脊液中相对分子质量为 $33 \times 10^6$ 和 $55 \times 10^6$ 的tau蛋白比值(tau33/55)为 $(0.46 \pm 0.16)$ ,明显低于阿尔茨海默病、额颞叶痴呆

(FTD)、帕金森病患者和正常人群,提示tau33/55或许能够成为进行性核上性麻痹的一项脑脊液诊断标志物<sup>[34-35]</sup>;也有研究认为,脑脊液中无法检测到tau蛋白,需要更大样本的研究和更为敏感的检测技术来验证其实验结果<sup>[36]</sup>。目前已发现,进行性核上性麻痹患者脑脊液神经丝蛋白轻链(NF-L)表达水平升高而帕金森病患者表达正常,此可作为一项鉴别诊断指标;但是,神经丝蛋白轻链在多系统萎缩患者的脑脊液中亦呈高表达,故无法对二者进行区分<sup>[37]</sup>。此外,进行性核上性麻痹患者还表现为脑脊液 $\beta$ -淀粉样蛋白42( $A\beta_{42}$ )表达水平降低,然而,最新的脑脊液蛋白质组学研究并未发现此项标志物具有诊断或鉴别诊断意义<sup>[38-39]</sup>。

### 三、诊断与鉴别诊断

目前,用于进行性核上性麻痹的诊断方案繁多,但不同诊断标准之特异性和敏感性均存在这样或那样的缺陷。目前比较客观且为临床普遍接受的诊断标准,是1996年美国国立神经病学与卒中研究所及国际进行性核上性麻痹学会(NINDS-SPSP)联合推荐的诊断标准:可疑进行性核上性麻痹、拟诊进行性核上性麻痹、确诊进行性核上性麻痹<sup>[40]</sup>。

1. 诊断标准 (1)可疑进行性核上性麻痹:①必备条件,40岁或40岁以后发病,病情逐渐进展;垂直性向上或向下核上性凝视麻痹或出现明显的姿态不稳伴反复跌倒;无法用排除条件中所列疾病来解释的临床表现。②辅助条件,对称性运动不能或强直,肢体近端重于远端;颈部体位异常,尤其是颈后仰;出现对左旋多巴反应欠佳或无反应的帕金森样症候群;早期即出现吞咽困难和构音障碍;早期出现认知损害症状如淡漠、易激惹、抽象思维能力减弱、言语流畅性损害、应用或模仿行为、额叶释放症状,并至少有2项上述症状。③必须排除的条件,近期有脑炎病史,异己肢体综合征、皮质感觉缺失、局限性额叶或颞叶萎缩;与多巴胺能药物无关的幻觉和妄想,阿尔茨海默病型皮质性痴呆(严重记忆缺失和失语或失认);病程早期即呈现明显的小脑症状或无法解释的自主神经功能失调(明显的低血压和排尿障碍);严重的不对称性帕金森样症状如动作迟缓;有相关脑区(如基底节区或脑干梗死、脑叶萎缩)的神经影像学证据;必要时可通过聚合酶链反应(PCR)排除Whipple病。(2)拟诊进行性核上性麻痹:①必备条件,40岁或40岁以后发病,病程逐渐进展;垂直性向上或向下核上性凝视麻痹,病

程第 1 年出现明显的姿态不稳伴反复跌倒;无法用排除条件中所列的疾病解释上述临床表现。②辅助条件,与可疑进行性核上性麻痹相同。③必须排除的条件,与可疑进行性核上性麻痹相同。(3)确诊进行性核上性麻痹:组织病理学检查证实进行性核上性麻痹诊断。

2. 鉴别诊断 (1)帕金森病:典型的进行性核上性麻痹与帕金森病不难鉴别,但对于在发病前两年未出现眼肌麻痹和姿势不稳症状,或服用左旋多巴病情略有改善的患者,二者鉴别存在一定的困难。进行性核上性麻痹与帕金森病的主要鉴别特点,是前者鲜有家族史,多于 40 岁后发病,疾病早期即可出现平衡障碍、痉挛性构音障碍但无震颤或症状轻微,头颈肌肌张力增高重于四肢,头向后仰,腹部前凸,步基较宽,脚跟呈拖地步态,左旋多巴治疗缺乏持久性改善效果。(2)橄榄脑桥小脑萎缩(OPCA):一般于成年起病,同样呈缓慢进展病程,主要表现为小脑共济失调和脑干受损症状,疾病后期可出现强直和运动缓慢等锥体外系症状,少数患者尚可伴有向上或向下性凝视麻痹,但常合并自主神经系统损害症状,认知损害症状出现相对较晚。(3)阿尔茨海默病:进行性核上性麻痹误诊为阿尔茨海默病的原因,是二者均起病隐匿、进展缓慢,均有智力障碍、言语困难、表情淡漠等症状,头部 CT 或 MRI 检查可见脑萎缩。但是,阿尔茨海默病不具有特征性的垂直性眼球麻痹、眼球固定,且无运动减少、肢体肌张力增高、颈过伸或面具脸等症状与体征,亦无锥体束征。(4)皮质基底节变性:皮质基底节变性和进行性核上性麻痹患者均有帕金森样锥体外系症状且对左旋多巴反应不敏感。但是,进行性核上性麻痹患者的肢体异常运动为对称性的;而皮质基底节变性却明显不对称,且失用、失语、皮质感觉缺失等皮质损害症状常见。此外,额叶痴呆皮质基底节变性多于进行性核上性麻痹,亦无进行性核上性麻痹特征性的垂直性眼球运动障碍。病理学检查,皮质基底节变性患者可见明显的上矢状窦旁上部额叶及顶叶皮质萎缩且明显不对称;进行性核上性麻痹患者仅轻度额叶萎缩,但是中脑特别是被盖部和脑桥部萎缩明显,第三脑室、大脑导水管扩大。皮质基底节变性与进行性核上性麻痹患者均伴随神经元缺失和高度磷酸化的 4R-tau 组成的胶质纤维病变,但进行性核上性麻痹患者脑组织中的球形、嗜银神经原纤维缠结远比皮质基底节变性更为常见;

簇状星形胶质细胞和线团样少突胶质细胞变性是进行性核上性麻痹和皮质基底节变性共同的组织病理学特征,前者可见大量少突胶质细胞卷曲小体,但后者少见。

#### 四、治疗原则

目前尚无有效的治疗方法。对多种神经递质系统受损的治疗主要采用神经递质替代疗法。一项对 136 例诊断明确的进行性核上性麻痹患者治疗方案进行回顾分析的临床研究显示,阿米替林、丙咪嗪,以及左旋多巴和(或)卡比多巴为临床常用药物,治疗后获改善病例为 32%、28% 和 38%;认为左旋多巴和(或)卡比多巴、金刚烷胺、司来吉兰和阿米替林治疗效果相对较好,并提示阿米替林应从最小剂量开始<sup>[41]</sup>。适量辅酶 Q10(5 mg/kg)亦可提高进行性核上性麻痹评价量表(PSPRS)和额叶功能评价量表(FAB)评分,可能与其改善患者能量代谢有关,长期应用具有调节疾病、保护神经的作用<sup>[42]</sup>。药物治疗的同时,常规平衡训练辅助眼球运动和视觉注意训练可显著提高患者站立时间和行走速度,而单纯进行平衡训练者仅能改善步态异常<sup>[43]</sup>。进行性核上性麻痹患者生存期 1.20~16.60 年,平均 5.30 年,早期出现跌倒、尿失禁、肌张力障碍者生存期较短,而以震颤为主要表现者生存期较长<sup>[44]</sup>。临床常见吞咽困难引起吸入性肺炎,另外心血管疾病如肺动脉栓塞、心肌梗死、充血性心力衰竭或泌尿系统感染等都是导致患者死亡的因素。

#### 参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] Litvan I. Progressive supranuclear palsy//Litvan I. Atypical parkinsonian disorders: clinical and research aspects. New Jersey: Humana Press, 2005: 287-308.
- [3] Schrag A, Ben-Shlomo Y, Quinn NP. Prevalence of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy: a cross-sectional study. Lancet, 1999, 354:1771-1775.
- [4] Flament S, Delacourte A, Verny M. Abnormal Tau proteins in progressive supranuclear palsy: similarities and differences with the neurofibrillary degeneration of the Alzheimer type. Acta Neuropathol, 1991, 81:591-596.
- [5] Ksiezak-Reding H, Morgan K, Mattiace LA, et al. Ultrastructure and biochemical composition of paired helical filaments in corticobasal degeneration. Am J Pathol, 1994, 145:1496-1508.
- [6] Borroni B, Goldwurm S, Cerini C, et al. Familial aggregation in Progressive Supranuclear Palsy and Corticobasal Syndrome. Eur J Neurol, 2010. [Epub ahead of print]
- [7] Vidal JS, Vidailhet M, Derkinderen P, et al. Familial

- aggregation in atypical Parkinson's disease: a case control study in multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy. *J Neurol*, 2010, 257:1388-1393.
- [8] Ros R, Gómez Garre P, Hirano M, et al. Genetic linkage of autosomal dominant progressive supranuclear palsy to 1q31.1. *Ann Neurol*, 2005, 57:634-641.
- [9] Cruchage C, Vidal-Taboada JM, Ezquerro M, et al. 5'-Upstream variants of CRHR1 and MAPT genes associated with age at onset in progressive supranuclear palsy and cortical basal degeneration. *Neurobiol Dis*, 2009, 33:164-170.
- [10] Ezquerro M, Pastor P, Gaig C, et al. Different MAPT haplotypes are associated with Parkinson's disease and progressive supranuclear palsy. *Neurobiol Aging*, 2009. [Epub ahead of print]
- [11] Campdelacreu J, Kumru H, Tolosa E, et al. Progressive supranuclear palsy syndrome induced by clobopride. *Mov Disord*, 2004, 19:482-484.
- [12] Mattos JP, Nicaretta DH, Rosso AL. Progressive supranuclear palsy - like syndrome induced by amiodarone and flunarizine. *Arq Neuropsiquiatr*, 2009, 67(3B):909-910.
- [13] Luks TL, Oliveira M, Possin KL, et al. Atrophy in two attention networks is associated with performance on a Flanker task in neurodegenerative disease. *Neuropsychologia*, 2010, 48:165-170.
- [14] Sasaki K, Shimura H, Itaya M, et al. Excitatory amino acid transporter 2 associates with phosphorylated tau and is localized in neurofibrillary tangles of tauopathic brains. *FEBS Lett*, 2009, 583:2194-2200.
- [15] Martínez A, Dalfó E, Muntané G, et al. Glycolytic enzymes are targets of oxidation in aged human frontal cortex and oxidative damage of these proteins is increased in progressive supranuclear palsy. *J Neural Transm*, 2008, 115:59-66.
- [16] Santpere G, Ferrer I. Delineation of early changes in cases with progressive supranuclear palsy - like pathology: astrocytes in striatum are primary targets of tau phosphorylation and GFAP oxidation. *Brain Pathol*, 2009, 19:177-187.
- [17] Nakamura M, Ito H, Nakamura H, et al. Smad ubiquitination regulatory factor - 2 in progressive supranuclear palsy. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2010. [Epub ahead of print]
- [18] Ito K, Arai K, Yoshiyama Y, et al. Astrocytic tau pathology positively correlates with neurofibrillary tangle density in progressive supranuclear palsy. *Acta Neuropathol*, 2008, 115: 623-628.
- [19] Stamelou M, Pilatus U, Reuss A, et al. In vivo evidence for cerebral depletion in high - energy phosphates in progressive supranuclear palsy. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2009, 29:861-870.
- [20] Stamelou M, Matusch A, Elmenhorst D, et al. Nigrostriatal upregulation of 5 - HT2A receptors correlates with motor dysfunction in progressive supranuclear palsy. *Mov Disord*, 2009, 24:1170-1175.
- [21] Williams DR, de Silva R, Paviour DC, et al. Characteristics of two distinct clinical phenotypes in pathologically proven progressive supranuclear palsy: Richardson's syndrome and PSP-parkinsonism. *Brain*, 2005, 128(Pt 6):1247-1258.
- [22] Graber JJ, Staudinger R. Teaching NeuroImages: "penguin" or "hummingbird" sign and midbrain atrophy in progressive supranuclear palsy. *Neurology*, 2009, 72:E81.
- [23] Gennarina A, Maurizio M, Sandra P, et al. An magnetic resonance imaging T2\*-weighted sequence at short echo time to detect putaminal hypointensity in Parkinsonisms. *Mov Disord*, 2010.[Epub ahead of print]
- [24] Knake S, Belke M, Menzler K, et al. In vivo demonstration of microstructural brain pathology in progressive supranuclear palsy: a DTI study using TBSS. *Mov Disord*, 2010, 25:1232 - 1238.
- [25] Nicoletti G, Tonon C, Lodi R, et al. Apparent diffusion coefficient of the superior cerebellar peduncle differentiates progressive supranuclear palsy from Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2008, 23:2370-2376.
- [26] Rizzo G, Martinelli P, Manners D, et al. Diffusion - weighted brain imaging study of patients with clinical diagnosis of corticobasal degeneration, progressive supranuclear palsy and Parkinson's disease. *Brain*, 2008, 131(Pt 10):2690-2700.
- [27] Gupta D, Saini J, Kesavadas C, et al. Utility of susceptibility-weighted MRI in differentiating Parkinson's disease and atypical parkinsonism. *Neuroradiology*, 2010, 52:1087-1094.
- [28] Guevara CA, Blain CR, Stahl D, et al. Quantitative magnetic resonance spectroscopic imaging in Parkinson's disease, progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy. *Eur J Neurol*, 2010, 17:1193-1202.
- [29] Juh R, Kim J, Moon D, et al. Different metabolic patterns analysis of Parkinsonism on the 18F-FDG PET. *Eur J Radiol*, 2004, 51:223-233.
- [30] Teune LK, Bartels AL, de Long BM, et al. Typical cerebral metabolic patterns in neurodegenerative brain disease. *Mov Disord*, 2010, 25:2395-2404.
- [31] Roselli F, Pisciotto NM, Pennelli M, et al. Midbrain SERT in degenerative parkinsonisms: a <sup>123</sup>I-FP-CIT SPECT study. *Mov Disord*, 2010, 25:1853-1859.
- [32] Ebeutheuer J, Canelo M, Trautmann E, et al. Substantia nigra echogenicity in progressive supranuclear palsy. *Mov Disord*, 2010, 25:765-768.
- [33] Winge K, Jennum P, Lokkegaard A, et al. Anal sphincter EMG in the diagnosis of parkinsonian syndromes. *Acta Neurol Scand*, 2010, 121:198-203.
- [34] Borroni B, Gardoni F, Parnetti L, et al. Pattern of Tau forms in CSF is altered in progressive supranuclear palsy. *Neurobiol Aging*, 2009, 30:34-40.
- [35] 王政, 乐卫东. 阿尔茨海默病的生物学标志及其靶向治疗. *中国现代神经疾病杂志*, 2010, 10:151-154.
- [36] Kuiperij HB, Verbeek MM. Diagnosis of progressive supranuclear palsy: can measurement of tau forms help? *Neurobiol Aging*, 2010. [Epub ahead of print]
- [37] Constantinescu R, Rosengren L, Johnels B, et al. Consecutive analyses of cerebrospinal fluid axonal and glial markers in Parkinson's disease and atypical parkinsonian disorders. *Parkinsonism Relat Disord*, 2010, 16:142-145.
- [38] Süßmuth SD, Uttner I, Landwehrmeyer B, et al. Differential pattern of brain-specific CSF proteins tau and amyloid-beta in parkinsonian syndromes. *Mov Disord*, 2010, 25:1284-1288.
- [39] Constantinescu R, Andreasson U, Li S, et al. Proteomic profiling of cerebrospinal fluid in parkinsonian disorders. *Parkinsonism Relat Disord*, 2010, 16:545-549.
- [40] Itvan 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, 47:1-9.
- [41] Nieforth KA, Golbe LI. Retrospective study of drug response in 87 patients with progressive supranuclear palsy. *Clin Neuropharmacol*, 1993, 16:338-346.
- [42] Stamelou M, Reuss A, Pilatus U, et al. Short-term effects of coenzyme Q10 in progressive supranuclear palsy: a randomized, placebo-controlled trial. *Mov Disord*, 2008, 23:942-949.
- [43] Zampieri C, DiFabio RP. Balance and eye movement training to improve gait in people with progressive supranuclear palsy: quasi-randomized clinical trial. *Phys Ther*, 2008, 88:1460-1473.
- [44] Lang AE. Treatment of progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration. *Mov Disord*, 2005, 20 Suppl 12:83-91.