



유 수 연

계명대학교 의과대학 신경과학교실

Tauopathy (Progressive supranuclear palsy, CBD)

Sooyeoun You, MD, PhD

Department of Neurology, Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea

Atypical Parkinsonism or parkinson-plus syndrome refers to diseases with variant clinical features and resistance to levodopa treatment that distinguish it from idiopathic Parkinson's disease. Among these, diseases caused by tauopathy include progressive supranuclear palsy (PSP) and corticobasal degeneration (CBD). In both diseases, abnormal aggregation of 4-repeat tau is observed as neuropathological findings, and a great variety of clinical phenotypes are characteristic. Due to these various clinical phenotypes, differential diagnosis is difficult, and only several symptomatic treatments with little effect are known as supportive care, and thus patient management in clinical practice is limited. In this article, the pathological findings, clinical phenotypes, diagnostic approaches and treatments of PSP and CBD known to date are summarized, and tau-directed therapeutics currently in progress are reviewed.

Keywords: Tauopathy, atypical parkinsonism, PSP, CBD

서론

비전형 파킨슨증 혹은 파킨슨-플러스 증후군은 파킨슨증을 특징으로 하나, 특발성 파킨슨병(idiopathic Parkinson's disease, IPD)과 달리 인지기능 저하, 소뇌 실조, 추체로 증상, 자율신경계기능 이상과 같은 증상이 동반되기도 하며, 레보도파 치료에 대한 반응성이 떨어지고, 질병의 진행이 빠른 여러 종류의 질환을 이르는 말이다. 병리학적인 원인에 따라, 알파시누클레인병증(alpha-synucleinopathy)에 일어나는 다계통위축증(Multiple system atrophy)과 루이소체치매(dementia with Lewy body), 타우병증(tauopathy)에 의해 일어나는 진행성 핵상 마비(progressive supranuclear palsy, PSP)와 피질기저핵 변성(corticobasal degeneration,

CBD)이 많이 알려져 있다.

이 중에서 타우 단백질의 비정상적인 응집을 주요 신경병리학적 소견으로 하는 타우병증 중에서,¹ 파킨슨증을 동반하는 PSP와 CBD는 4-repeat (4R) 타우의 비정상적 응집이 주원인이다.² 두번째로 흔한 신경퇴행성 질환인 IPD와 달리, PSP는 유병률이 10만 명 당 5.8~6.5명이고,³ CBD는 4.7~7.3명으로⁴, 임상에서 상대적으로 드물게 접하게 되는 질환이다. 또한, 부검을 통해 알 수 있는 병리학적인 진단과 달리, 임상 증상이 매우 다양하게 나타나, 진단이 쉽지 않으며 이에 따라 감별 진단을 위한 다양한 노력이 필요하다.

또한, 두 질환 모두 IPD의 대표적인 치료약제인 레보도파에 대한 반응성은 떨어지며, 서동이나 강직과 같은 파킨슨증 뿐만 아니라 안구 운동 장애, 근긴장 이상증, 인지기능 저하와 같은 다양한 증상이 나타나 환자 치료에 고려해야 할 부분이 많다. 그리고 질병이 진행이 빨라, 임상에서 질병 상태의 빠른 악화에 대해 환자와 보호자에게 이해시키는데 어려움을 겪게 된다.

이 글에서는 PSP와 CBD에 대한 이해를 돕기 위해, 임상

Sooyeoun You, MD, PhD.

Department of Neurology, Dongsan Medical Center Keimyung University School of Medicine, 1035 Dalgubeol-daero, 42601

Dalseo-gu, Daegu, Korea

E-mail: freeomoi@gmail.com

증상, 진단 및 치료 방법에 대해 정리하고, 현재 진행 중인 치료 약제 연구들에 대해 알아보고자 한다.

본론

진행성 핵상 마비

PSP의 병리 소견은, 타우 단백질의 비정상적인 응집에 의해 나타나는 이상 소견들(tufted astrocyte, neurofibrillary

tangle 등)이 시상하핵(subthalamic nucleus), 창백핵(pallidum), 선조체(striatum), 흑색질(substantia nigra), 적색핵(red nucleus), 다리뇌뒤판(pontine tegmentum), 안구운동신경핵(oculomotor nucleus), 숨뇌(medulla), 그리고 치아핵(dentate nucleus)에서 관찰되는 것이다⁵.

PSP의 전형적인 임상 증상은 초기에 나타나는 넘어짐과 수직안구운동 장애를 주로 하는 Richardson's syndrome으로 정의되어 왔으나, 병리 결과를 살펴본 결과, 파킨슨 증상이 주로 나타나거나(PSP-P), CBD와 같은 증상이 나타나는

Table 1. Progressive supranuclear palsy.

Categories	Findings/Characteristics/Diagnostic approaches/Treatment options
Neuropathology	Aggregates of 4-repeat tau in astrocytes (tufted astrocyte), oligodendrocytes (coiled bodies), and neurons (neurofibrillar tangles; globose tangles) in typical distribution (predominant in basal ganglia and brainstem)
Clinical symptoms (Clinical syndromes)	PSP-RS: early onset postural instability and falls with vertical ocular motor dysfunction PSP-OM: initial predominance of ocular motor dysfunction PSP-PI: initial predominance of postural instability PSP-P: parkinsonism resembling IPD PSP-PGF: progressive gait freezing PSP-CBS: corticobasal syndrome PSP-PLS: primary lateral sclerosis PSP-SL: speech/language disorders, including nonfluent/agrammatic primary progressive aphasia (nfaPPA) and progressive apraxia of speech (AOS) PSP-F: frontal lobe cognitive or behavioral presentations, including behavioral variant frontotemporal dementia (bvFTD) PSP-C: cerebellar ataxia
Diagnostic test	Neurologic examination -Ocular motor dysfunction -Postural instability -Akinesia Levodopa test: poor responsiveness to levodopa Neuropsychological test -Cognitive dysfunction
Imaging features	Brain MRI -Midbrain atrophy: axial anteroposterior diameter < 15mm -Frontal lobe atrophy -Exclude: hydrocephalus, vascular lesions, encephalitis, etc. Functional imaging -123I-FP-CIT-SPECT or PET: extensive and symmetric pattern of striatal DAT loss (including caudate nuclei) ³¹ -18F-FDG PET: hypometabolism in frontal lobe and midbrain
Other tests for differential diagnosis	Laboratory findings -Wilson's disease: serum ceruloplasmin, 24-hours urine copper, etc. -Hypoparathyroidism -Neuroacanthocytosis -Neurosyphilis -Prion disease: 14-3-3 protein in CSF, etc. -Paraneoplastic encephalitis: anti-Ma1, Ma2 antibodies -Genetic test: AD (APP, PSEN1, PSEN2), spinocerebellar ataxia, Huntington's disease, Kufor-Pick syndrome, Perry syndrome, Niemann-Pick syndrome (type C), etc.
Symptomatic treatments	Levodopa: parkinsonism (akinetic-rigid syndrome) Amantadine: parkinsonism (akinetic-rigid syndrome) Amitriptyline: mild to moderate improvement of oculomotor deficits Zolpidem: sleep disturbance, mild improvement of motor deficits Coenzyme Q10: mild improvement of motor and neuropsychological symptoms Botulinum toxin A: Blepharospasm, apraxia of eye opening

경우 (PSP-CBS), 운동 감소와 보행 동결이 주증상이 경우 (PSP-PAGF)와 같은 다양한 임상 표현형이 나타날 수 있다는 사실이 알려지게 되었다⁵. PSP의 다양한 임상 표현형에 대해서는 Table 1에 정리되어 있다.

PSP의 임상 진단은 1996년에 발표된 NINDS-SPSP (National Institute of Neurological Disorders and Stroke/Society for PSP) 진단 기준이 사용되어왔으나⁶, 이 기준은 전통적인 Richardson's syndrome이 아닌 다양한 PSP의 임상 표현형들을 반영하는데 한계가 있었다. 이에 2017년에 Movement disorders society (MDS)에서 새로운 임상 진단 기준을 제시하였다⁷. 이 기준에 따르면, 40세 이후에 산발적으로 발병하고 진행되는 양상을 보이는 PSP 증상을 나타내는 것이 반드시 확인되어야 하며, 배제진단에 대한 기준이 자세히 기술되어 있다. 이에 따라 뇌염이나 뇌혈관 질환 및 기타 PSP와 비슷한 임상 증상을 보일 수 있는 유전 질환이나 대사 질환에 대한 감별 진단에 대해 언급하고 있다. 또한 주요 임상 증상들에 대해 4가지 기능적 도메인(Oculomotor dysfunction, postural instability, akinesia, cognitive dysfunction)으로 나누고 각 도메인 별로 확실성의 등급을 두어 진단의 정확도를 구분하는데 활용하게 된다. 그리고 진단을 지지하는 임상 증세(supportive feature)에는 뇌자기공명영상 검사에서 관찰할 수 있는 중뇌 위축 소견(Figure 1-A), 핵의학 검사로 확인 가능한 신경절후(post-synaptic) 도파민 신경세포의 소실 등이 포함되어 있다. 병리 소견으로 확인되는 경우를 제외하고, PSP의 추정 진단(probable PSP)을 내리기 위해서는 vertical supranuclear gaze palsy 혹은 slow velocity of vertical

saccades와 같은 소견이 관찰되는 것이 반드시 필요하다.

PSP의 치료 방법으로 알려져 있는 방법들은 다음과 같다 (Table 1)⁸. 비록 레보도파 반응성은 떨어진다고 알려져 있으나 서동이나 강직의 호전을 위해 사용해 볼 수 있으며, 아만타딘도 파킨슨 증상 조절을 위해 사용을 고려할 수 있는 약제이다. 삼환항우울제 계통인 아미트립틸린은 일부 환자에서 운동장애를 호전시켰다는 보고가 있다^{9,10}. 줄피렘의 경우 수면 장애 조절에도 사용할 수 있으나, PSP 환자의 삼킴 장애, 안구운동장애, 언어 기능 장애 개선 효과도 나타난다는 증례 보고들이 있었다^{11,12}. PSP 환자들에게서 나타나는 안검경련이나 apraxia of eye opening 증상에는 보툴리눔 독소 주사 치료가 증상 호전에 효과를 나타낸다¹³.

PSP 환자들의 인지기능 저하에 대한 acetylcholinesterase inhibitors의 사용은 효과가 없는 것으로 알려져 있다¹⁴. Coenzyme Q10은 단기간 사용 시에는 환자들의 임상 증상을 호전시켰다는 보고가 있었으나¹⁵, 12개월 동안 사용한 연구에서는 사용을 중단하는 환자도 많았으며(41%), disease-modifying 효과도 관찰되지 않았다¹⁶.

피질기저핵 변성

CBD의 병리적인 진단에 대해서는 Dickson 등에 의해 정립되어 있다¹⁷. 대뇌 피질과 기저핵에 타우 단백질 양성으로 나타나는 신경세포와 아교세포의 병변이 있어야 하며, 특히 astrocytic plaques과 thread-like lesions이 관찰되며, 이와 더불어 신경세포의 소실이 피질과 흑색질에서도 나타나

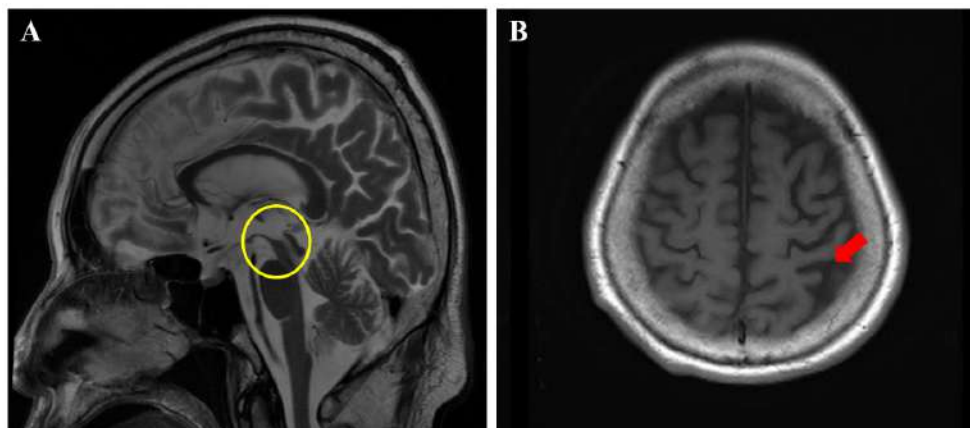


Figure 1. Characteristic findings in Magnetic resonance imaging of PSP and CBD. (A) T2 sagittal image shows severe mid-brain atrophy in PSP patient (yellow circle). (B) T1 axial image reveals asymmetric parietal cortex atrophy in CBD patient (red arrow).

는 것을 특징적을 소견으로 한다.

CBD의 임상적인 진단 기준은 여러 차례 제시되어 왔으나, 가장 최근인 2013년에 발표된 진단 기준이 임상 표현형의 다양한 스펙트럼을 반영하고 있다¹⁸(Table 2). 가장 전형적인 CBD 증상이 나타나는 경우를 probable CBS (corticobasal syndrome)으로 볼 수 있으며, 이를 위해서는 편측에서 나타나는 피질 증상(apraxia, loss of cortical sensitivity, alien limb phenomenon) 중에 적어도 한 가지가 있어야 하며, 추체외로 증상(akinesia, rigidity, dystonia, myoclonus) 중 두 가지가 있어야 한다. 이 진단 기준에는 포함되지 않으나, 뇌자기공명영상에서 관찰할 수 있는 비대칭적인 대뇌피질의 위축 소견(Figure 1-B)도 진단에 도움을 줄 수 있다. FDG-PET 검사 결과는 corticobasal syndrome을 보인 환자라도, 기저에 있는 병리 소견에 따라 결과가 다르다는 보고가 있으며⁴, 병리학적으로 CBD인 환자들의 경우에는 증상이 심한 반구 쪽의 전두-두정엽 피질, 기저핵, 그리고 시상의 hypometabolism이 관찰된다고 한다¹⁹.

CBD의 치료 역시 매우 제한적이나, 파킨슨 증상에는 레보도파를 사용해 볼 수 있으며, 국소적인 근긴장이상증의 호전을 위해서는 보툴리눔 독소 주사를 시행을 고려해 볼 수 있다. Baclofen의 사용도 근긴장이상증의 호전에는 도움이 된다고 알려져 있다. 이 외에도 근간대경련 증상 호전을 위해 clonazepam, 떨림 조절을 위해 propranolol을 사용해 볼 수 있다²⁰.

타우병증 치료를 위한 임상 연구

타우병증 치료 개발을 위해 현재 임상 연구에 적용되는 이론들은 Figure 2에 나타나 있다. 타우병증의 완화를 위해 MAPT (Microtubule Associated Protein Tau) 유전자의 발현 억제, 단백질 번역 후 변형(post-translation modification, PTM)의 조절, 능동 혹은 수동 면역, microtubule의 안정화, 그리고 타우 단백질의 응집 자체를 억제하는 방법들이 연구되고 있다²¹.

Table 2. Corticobasal degeneration.

Categories	Findings/Characteristics/Diagnostic approaches/Treatment options
Neuropathology	Aggregates of 4-repeat tau in astrocytes (astrocytic plaques), oligodendrocytes (coiled bodies), and neurons (neurofibrils) and, often, swollen achromatic neurons in typical distribution (neocortex and basal ganglia)
Clinical symptoms (Clinical syndromes)	Corticobasal syndrome -Probable: Asymmetric, one cortical symptom (apraxia, loss of cortical sensitivity, alien limb phenomenon) + two extrapyramidal symptoms (akinesia, rigidity, dystonia, myoclonus) -Possible: Symmetric, one cortical symptom (apraxia, loss of cortical sensitivity, alien limb phenomenon) + one extrapyramidal symptom (akinesia, rigidity, dystonia, myoclonus) Frontal behavioral-spatial syndrome Progressive supranuclear palsy Progressive non-fluent aphasia
Diagnostic test	Neurologic examination Levodopa test: poor responsiveness to levodopa Neuropsychological test
Imaging features	Brain MRI -Parietal lobe atrophy: focal, mostly asymmetric Functional imaging -123I-FP-CIT-SPECT or PET: More uniform reduction throughout the striatum and greater hemispheric asymmetry (for the caudate nucleus) in CBS vs PD ³² -18F-FDG PET: hypometabolism in frontoparietal regions (including the perirolandic area), basal ganglia, and thalamus of the clinically more affected hemisphere in CBS-CBD patients
Other tests for differential diagnosis	CSF study/EEG -prion disease Genetic test -MAPT gene, etc.
Symptomatic treatments	Levodopa: parkinsonism Baclofen: dystonia Botulinum toxin A: focal dystonia Clonazepam: myoclonus Propranolol: action/postural tremor

이 중에서 PSP 혹은 CBD 환자를 대상으로 진행되는 임상 연구의 내용들은 Table 3에 정리되어 있다. PSP와 CBD를 대상으로 한 임상연구는, 효소 억제제, 수동 면역, 그리고 microtubule 안정화를 위한 약제 개발 등이 있다.

Lithium은 glycogen synthase kinase-3 (GSK-3) 억제제로 타우 단백질의 hyperphosphorylation을 줄여 임상 증상의 호전을 나타낼 것으로 기대하였으나, 같은 타우병증 계열

인 알츠하이머병(Alzheimer's disease, AD) 환자를 대상으로는 효과가 없었으며, PSP와 CBD 환자를 대상으로 한 결과는 아직 발표되지 않았다²².

Valproate도 GSK-3 억제제로서 PSP 환자의 disease-modifying 효과가 있을 것으로 기대되었으나, 28명의 PSP 환자를 대상으로 24개월 동안 시행한 연구에서 위약군에 비해 유의한 효과가 없는 것으로 나타났다²³.

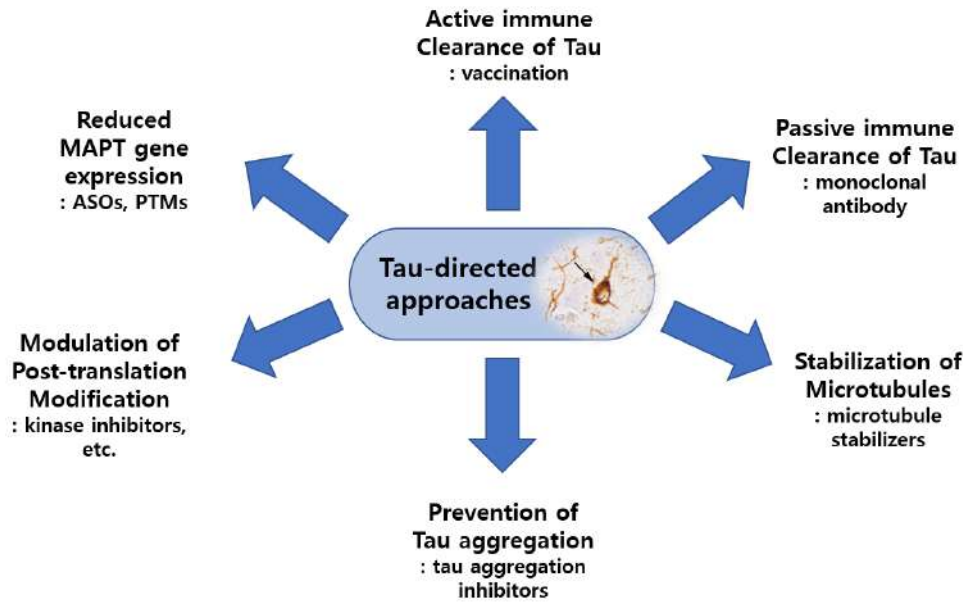


Figure 2. Tau-directed approaches in current clinical trials.

Table 3. Clinical trials of tau-directed therapeutics (PSP and CBD).

Therapeutic	Mode of action	Disease	Phase	Trial (#ref)
Lithium	Kinase inhibitor	PSP or CBD	1, 2	NCT00703677 ²²
Valproate	Kinase inhibitor	PSP	2	NCT00385710 ²³
Tideglusib	Kinase inhibitor	PSP	2	NCT01049399 ²⁵
Salsalate	Acetylation inhibitor	PSP	1	NCT02422485 ²⁴
BIIB092	Passive immunization	PSP	1	NCT02460094 ²⁷
		PSP	Extension	NCT02658916
	Passive immunization	CBS	1	NCT03658135
		PSP	2	NCT03068468
C2N 8E12		PSP	1	NCT02494024 ²⁸
	Microtubule stabilization	PSP	Extension	NCT03413319
		PSP	2	NCT02985879
		PSP	Extension	NCT03391765
Davunetide		PSP, CBS	1	NCT01056965 ³³
		PSP	2, 3	NCT01110720 ²⁹
TPI 287		PSP, CBS	1	NCT02133846 ³⁰

Salsalate는 acetylation을 억제하는 약물로서, PSP 환자에서 임상 증상이나 중뇌의 위축 진행을 감소시킬 것을 기대하였으나, 유의한 효과를 관찰할 수 없었다²⁴.

Tideglusib (600mg or 800mg/day)는 위약에 비해 PSP 환자의 brain trophy를 감소시켰다는 연구 결과가 있었다 (TAUROS).²⁵ 약을 복용한 PSP 환자군에서 전체적인 뇌의 위축을 줄였으며, 특히 두정엽과 후두엽의 위축 정도가 감소하였다. 그러나 임상 데이터를 분석해보았을 때는 유의한 호전이 없는 것으로 나타났다.²⁶

타우 단백질에 대한 단일 클론 항체(monoclonal antibody)인 BIIB092는 수동 면역의 개념으로 PSP환자에게 투여되었으며, 1상 연구 과정에서 큰 문제가 없어 2상 단계인 PASSPORT (NCT03068468) 연구가 진행되었다²⁷. 그러나 2상 연구 진행 과정에서 위약과 비교해 유의한 결과가 나오지 않았다. 또 다른 항타우항체인 ABBV-8E12 (AbbVie)는 현재 PSP 환자를 대상으로 2상 연구가 진행 중이다²⁸.

Microtubule Stabilizer로서 개발된 davunetide는 313명의 PSP 환자를 대상으로 임상연구를 진행하였으나, 위약과 비교할 때 유의할 만한 효과가 나타나지 않았다²⁹.

TPI-287도 Microtubule Stabilizer로 개발되었으며, AD, PSP, 그리고 CBD 환자를 대상으로 임상 연구가 진행되었다. 그러나 AD 환자군 중 세 명에서 아나필락시스 반응이 나타났고, 나머지 두 질환에서는 넘어짐이 증가하거나 투약 용량에 비례하여 치매 증상이 악화되는 반응이 관찰되기도 하였다³⁰.

결론

타우병증에 의해 발생하는 비전형 파킨슨증인 PSP와 CBD는 임상 증상이 다양하여 진단에 어려움이 있으며, 환자의 증상 호전을 위해 사용할 수 있는 치료 방법 역시 제한적이다. 그러나 현재까지 알려진 진단과 치료 방법에 대해 알고 실제 임상에서 PSP와 CBD가 의심되는 환자에게 적용하려는 노력이 필요하겠다. 또한, 진행 중인 다양한 임상 연구에 대한 지속적인 관심을 통해, 타우병증의 치료 개발에 대한 정확한 정보를 얻고 이를 임상에 적용해볼 수 있기를 기대해본다.

References

1. Lee VM, Goedert M, Trojanowski JQ. Neurodegenerative tauopathies. *Annu Rev Neurosci*. 2001;24:1121-59.
2. Arai T, Ikeda K, Akiyama H, Shikamoto Y, Tsuchiya K, Yagishita S, et al. Distinct isoforms of tau aggregated in neurons and glial cells in brains of patients with Pick's disease, corticobasal degeneration and progressive supranuclear palsy. *Acta Neuropathol*. 2001;101(2):167-73.
3. Agarwal S, Gilbert R. Progressive Supranuclear Palsy. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2020, StatPearls Publishing LLC.; 2020.
4. Constantinides VC, Paraskevas GP, Paraskevas PG, Stefanis L, Kapaki E. Corticobasal degeneration and corticobasal syndrome: A review. *Clinical Parkinsonism & Related Disorders*. 2019;1:66-71.
5. Dickson DW, Ahmed Z, Algom AA, Tsuboi Y, Josephs KA. Neuropathology of variants of progressive supranuclear palsy. *Curr Opin Neurol*. 2010;23(4):394-400.
6. Litvan I, Agid Y, Calne D, Campbell G, Dubois B, Duvoisin RC, 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.
7. Höglinger GU, Respondek G, Stamelou M, Kurz C, Josephs KA, Lang AE, et al. Clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy: The movement disorder society criteria *Mov Disord*. 2017;32(6):853-64.
8. Levin J, Kurz A, Arzberger T, Giese A, Höglinger GU. The Differential Diagnosis and Treatment of Atypical Parkinsonism. *Dtsch Arztebl Int*. 2016;113(5):61-9.
9. Kompoliti K, Goetz CG, Litvan I, Jellinger K, Verny M. Pharmacological therapy in progressive supranuclear palsy. *Arch Neurol*. 1998;55(8):1099-102.
10. Nieforth KA, Golbe LI. Retrospective study of drug response in 87 patients with progressive supranuclear palsy. *Clin Neuropharmacol*. 1993;16(4):338-46.
11. Dash SK. Zolpidem in progressive supranuclear palsy. *Case Rep Neurol Med*. 2013;2013:250865-.
12. Cotter C, Armytage T, Crimmins D. The use of zolpidem in the treatment of progressive supranuclear palsy. *J Clin Neurosci*. 2010;17(3):385-6.
13. Jankovic J. Pretarsal injection of botulinum toxin for blepharospasm and apraxia of eyelid opening. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1996;60(6):704.
14. Lamb R, Rohrer JD, Lees AJ, Morris HR. Progressive Supranuclear Palsy and Corticobasal Degeneration: Pathophysiology and Treatment Options. *Curr Treat Options Neurol*. 2016;18(9):42.
15. Stamelou M, Reuss A, Pilatus U, Magerkurth J, Niklowitz P, Eggert KM, et al. Short-term effects of coenzyme Q10 in progressive supranuclear palsy: a randomized, placebo-controlled trial. *Mov Disord*. 2008;23(7):942-9.
16. Apetauerova D, Scala SA, Hamill RW, Simon DK, Pathak S, Ruthazer R, et al. CoQ10 in progressive supranuclear palsy: A randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2016;3(5):e266.

17. Dickson DW, Bergeron C, Chin SS, Duyckaerts C, Horoupian D, Ikeda K, et al. Office of Rare Diseases neuropathologic criteria for corticobasal degeneration. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2002;61(11):935-46.
18. Armstrong MJ, Litvan I, Lang AE, Bak TH, Bhatia KP, Borroni B, et al. Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. *Neurology.* 2013;80(5):496-503.
19. Pardini M, Huey ED, Spina S, Kreisl WC, Morbelli S, Wassermann EM, et al. FDG-PET patterns associated with underlying pathology in corticobasal syndrome. *Neurology.* 2019;92(10):e1121-e35.
20. Kompoliti K, Goetz CG, Boeve BF, Maraganore DM, Ahlskog JE, Marsden CD, et al. Clinical presentation and pharmacological therapy in corticobasal degeneration. *Arch Neurol.* 1998;55(7):957-61.
21. VandeVrede L, Boxer AL, Polydoro M. Targeting tau: Clinical trials and novel therapeutic approaches. *Neurosci Lett.* 2020;731:134919.
22. Hampel H, Ewers M, Bürger K, Annas P, Mörtberg A, Bogstedt A, et al. Lithium trial in Alzheimer's disease: a randomized, single-blind, placebo-controlled, multicenter 10-week study. *J Clin Psychiatry.* 2009;70(6):922-31.
23. Leclair-Visonneau L, Rouaud T, Debilly B, Durif F, Houeto JL, Kreisler A, et al. Randomized placebo-controlled trial of sodium valproate in progressive supranuclear palsy. *Clin Neurol Neurosurg.* 2016;146:35-9.
24. VandeVrede L, Dale ML, Fields S, Frank M, Hare E, Heuer HW, et al. Open-Label Phase 1 Futility Studies of Salsalate and Young Plasma in Progressive Supranuclear Palsy. *Mov Disord Clin Pract.* 2020;7(4):440-7.
25. Höglinger GU, Huppertz HJ, Wagenpfeil S, Andrés MV, Belloch V, León T, et al. Tideglusib reduces progression of brain atrophy in progressive supranuclear palsy in a randomized trial. *Mov Disord.* 2014;29(4):479-87.
26. Tolosa E, Litvan I, Höglinger GU, Burn D, Lees A, Andrés MV, et al. A phase 2 trial of the GSK-3 inhibitor tideglusib in progressive supranuclear palsy. *Mov Disord.* 2014;29(4):470-8.
27. Boxer AL, Qureshi I, Ahljianian M, Grundman M, Golbe LI, Litvan I, et al. Safety of the tau-directed monoclonal antibody BIIB092 in progressive supranuclear palsy: a randomised, placebo-controlled, multiple ascending dose phase 1b trial. *Lancet Neurol.* 2019;18(6):549-58.
28. West T, Hu Y, Verghese PB, Bateman RJ, Braundstein JB, Fogelman I, et al. Preclinical and Clinical Development of ABBV-8E12, a Humanized Anti-Tau Antibody, for Treatment of Alzheimer's Disease and Other Tauopathies. *J Prev Alzheimers Dis.* 2017;4(4):236-41.
29. Boxer AL, Lang AE, Grossman M, Knopman DS, Miller BL, Schneider LS, et al. Davunetide in patients with progressive supranuclear palsy: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2/3 trial. *Lancet Neurol.* 2014;13(7):676-85.
30. Tsai RM, Miller Z, Koestler M, Rojas JC, Ljubenkova PA, Rosen HJ, et al. Reactions to Multiple Ascending Doses of the Microtubule Stabilizer TPI-287 in Patients With Alzheimer Disease, Progressive Supranuclear Palsy, and Corticobasal Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2020;77(2):215-24.
31. Yoo HS, Chung SJ, Kim SJ, Oh JS, Kim JS, Ye BS, et al. The role of 18F-FP-CIT PET in differentiation of progressive supranuclear palsy and frontotemporal dementia in the early stage. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2018;45(9):1585-95.
32. Cilia R, Rossi C, Frosini D, Volterrani D, Siri C, Pagni C, et al. Dopamine Transporter SPECT Imaging in Corticobasal Syndrome. *PLoS One.* 2011;6(5):e18301.
33. Morimoto BH, Schmechel D, Hirman J, Blackwell A, Keith J, Gold M. A double-blind, placebo-controlled, ascending-dose, randomized study to evaluate the safety, tolerability and effects on cognition of AL-108 after 12 weeks of intranasal administration in subjects with mild cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2013;35(5-6):325-36.