

Bihevioralna varijanta frontotemporalne degeneracije

Viljevac, Jelena

Master's thesis / Diplomski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:281909>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-03**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Jelena Viljevac

**Bihevioralna varijanta frontotemporalne
degeneracije**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2024.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za neurologiju Medicinskog fakulteta u Zagrebu pod vodstvom prof. dr. sc. Nataše Klepac, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2023./2024.

POPIS KRATICA

FTD – frontotemporalna degeneracija

FTLD – frontotemporalna lobarna degeneracija

bvFTD – bihevioralna varijanta frontotemporalne degeneracije

PPA – primarna progresivna afazija

nfPPA – nefluentna agramatična varijanta primarno progresivne afazije

svPPA – semantička varijanta primarno progresivne afazije

lvPPA – logopenična varijanta primarno progresivne afazije

MAPT – mikrotubul asocirani protein tau

FUS – fuzionirani sarkomski protein

TDP-43 – TAR DNA vezujući protein 43

GRN – progranulin

C9orf72 – kromosom 9 otvorenog okvira čitanja 72

PET – Positron emission tomography

SPECT - Single-photon emission computed tomography

AD - Alzheimer disease

PSP – progresivna supranuklearna paraliza

CBS – kortikobazalni sindrom

DLB – demencija Lewyjevih tjelešaca

TASIT - The Awareness of Social Inference Test

MMSE – Mini Mental State Examination

ACE - Addenbrooke's Cognitive Examination

POPIS POGLAVLJA

SAŽETAK

SUMMARY

1. UVOD	1
1.1. Općenito o bvFTD	2
2. NEUROPATHOLOGIJA I GENSKA PODLOGA FRONTOTEMPORALNIH DEMENCIJA.	3
3. SIMPTOMI	5
3.1. BIHEVIORALNE PROMJENE U bvFTD.....	5
3.1.1. Bihevioralna dizinhibicija	5
3.1.2. Apatija.....	6
3.1.3. Gubitak empatije	6
3.1.4. Stereotipna i kompulzivna ponašanja.....	7
3.1.5. Promjene u prehrambenim navikama	7
3.2. EMOCIJE, SOCIJALNA KOGNICIJA, I DONOŠENJE ODLUKA U bvFTD	9
3.2.1. Emocije i socijalna kognicija	9
3.2.2. Donošenje odluka	10
3.3. KOGNICIJA U bvFTD	12
3.3.1. Deficiti u izvršnim i generativnim funkcijama	12
3.3.2. Epizodno pamćenje i vizuoprostorne funkcije	13
4. DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA FRONTOTEMPORALNIH DEMENCIJA.....	14
5. DIJAGNOSTIKA.....	15
5.1. NEUROPSIHOLOŠKA PROCJENA	15
5.1.1. Testovi probira	15
5.1.2. Testovi pažnje	16
5.1.3. Testovi pamćenja	17
5.1.4. Procjena vizuoprostorne funkcije.....	18
5.1.5. Procjena izvršnih funkcija.....	19
5.1.6. Testovi socijalne kognicije.....	20
5.2. NEUROIMAGING U DIJAGNOSTICI bvFTD	22
6. LIJEČENJE	24
6.1. FARMAKOLOŠKA TERAPIJA bvFTD	24
6.2. NEFARMAKOLOŠKE METODE KONTROLE SIMPTOMA.....	26
7. ZAKLJUČAK.....	27
ZAHVALE.....	28
LITERATURA	29
ŽIVOTOPIS.....	35

SAŽETAK

Naslov: Bihevioralna varijanta frontotemporalne degeneracije

Autor: Jelena Viljevac

Bihevioralna varijanta frontotemporalne degeneracije (bvFTD) neurodegenerativna je bolest koja prvenstveno zahvaća frontalne i temporalne režnjeve. Prvi simptomi se najčešće javljaju između 45. i 65. godine života, u početku su suptilni a kasnije sve izraženiji. BvFTD karakterizira promjena u ponašanju, osobnosti i društvenoj interakciji. Osobe s bvFTD često pokazuju impulzivnost, gubitak empatije, neprimjereno socijalno ponašanje te smanjenu sposobnost donošenja odluka. Za razliku od drugih vrsta demencije, kao što je Alzheimerova bolest, kod bvFTD memorija može ostati očuvana u ranim fazama bolesti. Dijagnoza bvFTD može biti izazovna jer simptomi često oponašaju druge psihijatrijske poremećaje, poput depresije ili bipolarnog poremećaja. Ne postoje specifični laboratorijski testovi za bvFTD, pa se dijagnoza postavlja na temelju kliničkog pregleda, neuropsiholoških testova, neuroimaginga (poput MRI ili CT) te isključivanja drugih uzroka simptoma. Trenutno ne postoji lijek za bvFTD, a liječenje se uglavnom fokusira na ublažavanje simptoma i pružanje podrške oboljelima i njihovim obiteljima. Nefarmakološke intervencije, kao što su radna terapija, glazbena terapija i programi prilagođenih aktivnosti, mogu pomoći u smanjenju simptoma i poboljšanju kvalitete života. Farmakološki tretmani mogu uključivati antidepresive ili antipsihotike za kontrolu specifičnih simptoma, iako njihova učinkovitost može biti ograničena.

Ključne riječi: bvFTD, demencija, neurodegenerativna bolest, impulzivnost, gubitak empatije, promjene u ponašanju

SUMMARY

Title: Behavioral variant frontotemporal degeneration

Author: Jelena Viljevac

The behavioral variant of frontotemporal degeneration (bvFTD) is a neurodegenerative disease that primarily affects the frontal and temporal lobes. Initial symptoms most commonly appear between the ages of 45 and 65, starting subtly but becoming increasingly pronounced over time. BvFTD is characterized by changes in behavior, personality, and social interaction. Individuals with bvFTD often exhibit impulsivity, loss of empathy, inappropriate social behavior, and impaired decision-making abilities. Unlike other types of dementia, such as Alzheimer's disease, memory can remain intact during the early stages of bvFTD. Diagnosing bvFTD can be challenging because its symptoms often mimic other psychiatric disorders, such as depression or bipolar disorder. There are no specific laboratory tests for bvFTD, so the diagnosis is based on clinical examination, neuropsychological testing, neuroimaging (such as MRI or CT), and the exclusion of other causes of symptoms. Currently, there is no cure for bvFTD, and treatment mainly focuses on alleviating symptoms and providing support to patients and their families. Non-pharmacological interventions, such as occupational therapy, music therapy, and tailored activity programs, can help reduce symptoms and improve quality of life. Pharmacological treatments may include antidepressants or antipsychotics to manage specific symptoms, although their effectiveness may be limited.

Keywords: bvFTD, dementia, neurodegenerative disease, impulsivity, loss of empathy, behavioral changes

1.UVOD

Frontotemporalne demencije (FTD) skupina su progresivnih proteinopatija u kojima zbog promjena frontalnog i temporalnog režnja dolazi do promjena u osobnosti, govoru i ponašanju, dok su memorija i percepcija relativno dugo očuvane. Frontotemporalna lobarna degeneracija (FTLD) patomorfološki je korelat kliničkog sindroma FTD i očituje se atrofijom frontalnih i temporalnih režnjeva. FTD druga je najčešća demencija ispod 65. godine života, odmah iza Alzheimerove bolesti. Najčešće se javlja u šestom i sedmom desetljeću iako ima prijavljenih slučajeva u četvrtom pa čak i trećem desetljeću. Prevalencija u dobi od 45 do 65 godina je 15-22/100 000, 10% FTDa javlja se u bolesnika mlađih od 45, a oko 30% javlja se u bolesnika starijih od 65 godina. Pozitivna obiteljska anamneza može se naći u 25-50% slučajeva, od kojih se u trećine može jasno ustanoviti autosomno dominantno nasljeđe.

FTD može se podijeliti na dvije kategorije, bihevioralnu varijantu (bvFTD) u kojoj je naglasak na promjene u ponašanju i oštećenje izvršnih funkcija, te na primarnu progresivnu afaziju (PPA) u kojoj je naglasak na jezičnom oštećenju.

PPA se može dodatno podijeliti na tri varijante, nefluentnu/agramatičnu (nfPPA), semantičku (svPPA) i logopeničnu varijantu (lvPPA).

Podtipovi FTD temelje se na razlikama u zahvaćenim moždanim regijama. Bihevioralna varijanta frontotemporalne degeneracije (bvFTD) najčešći je oblik te čini više od 50% slučajeva FTD, nfPPA čini oko 25% slučajeva, a svPPA nalazimo u 20% bolesnika (1).

1.1. Općenito o bvFTD

Najčešći tip FTD, bihevioralna varijanta (bvFTD) karakterizirana je promjenom osobnosti i ponašanja bolesnika prvenstveno u obliku poremećene percepcije socijalnih normi i dizinhibicije. Oboljeli pokazuju impulzivno ponašanje, pretjerano su bliski sa strancima, reakcije su im neprimjerene, prijavljuju gubitak seksualnog interesa i promjene prehrambenih navika, žale se na prejedanje i pretjeranu potrebu za ugljikohidratima. Procesuiranje emocija takodjer je poremećeno, oboljeli pokazuju manjak empatije, reakcije na emotivne događaje su im reducirane, u interakcijama teško tumače izraze lica sugovornika te teško pogađaju što sugovornik emocionalno pokazuje (2).

Uz gore navedene bihevioralne simptome bolesnici razvijaju i dodatne simptome ovisno o moždanim strukturama zahvaćenim degeneracijom. Ti simptomi uključuju nefokusiranost, mentalnu rigidnost, izvršnu disfunkciju, poteškoće u razumijevanju emocija, afaziju, gubitak pamćenja i poremećaj motorike. U kliničkom pregledu oboljeli mogu ostavljati dojam loše higijene i neodgojenosti, nemirni su te se nerijetko ustaju i odlaze usred pregleda. Neuropsihološki status upućuje na oštećenje egzekutivnih (izvršnih) funkcija ali vizuoprostorne funkcije i epizodno pamćenje su očuvani.

U neuroslikovnim prikazima pacijenata s bvFTD vidljive su atrofija i hipometabolizam desnog frontalnog i temporalnog režnja. Jezični simptomi su prisutni ako je do atrofije došlo u dominantnoj hemisferi (1).

2.NEUROPATOLOGIJA I GENSKA PODLOGA FRONTOTEMPORALNIH DEMENCIJA

Frontotemporalne demencije imaju izrazito heterogenu neuropatologiju. Uobičajen je nalaz intracelularnih inkluzija proteina od kojih su najčešći tau (MAPT, mikrotubul asocirani protein tau), FUS (fuzionirani sarkomski protein) i TDP-43 (TAR DNA – vezujući protein 43) (1).

U 40-50% slučajeva prisutne su tau ili TDP-43 pozitivne inkluzije, FUS inkluzije nalazimo nešto rjeđe, u manje od 10% slučajeva, dok su ubikvitin/p62 inkluzije, koje pronalazimo u manje 1-2% slučajeva, najrjeđe (3).

Mutaciju MAPT gena na kromosomu 17 pronalazimo kod većine FTLD-tau oboljelih. Mutacijom MAPT gena dolazi do akumulacije tau proteina koji formira unutarstanične inkluzije u neurodegenerativnim bolestima. Tauopatije čine najveći dio FTD, heterogena su skupina bolesti ali zajedničko im je da u svim oblicima pronalazimo nitaste inkluzije u neuronima, a u nekim varijantama i u glija stanicama. Inkluzije su građene od abnormalno hiperfosforiliranog tau proteina u odsustvu amiloidnih plakova. FTD su za razliku od Alzheimerove bolesti primarne tauopatije. Osim hiperfosforilacije tau proteina, brojne druge posttranslacijske modifikacije dovode do njegove akumulacije (1).

FTLD-TDP oboljenja mogu biti sporadična ili vezana za TARDBP mutaciju, GRN (progranulin) mutaciju ili C9orf72 (kromosom 9 otvorenog okvira čitanja 72) mutaciju (4). FTLD-TDP se morfološki može podijeliti na A, B, C i D podvrstu ovisno o mutaciji. Kod svih oblika FTLD-TDP dolazi do nakupljanja TDP-43 proteina koji je kodiran genom TARDBP na kromosomu 1. (1)

40% oboljelih od frontotemporalne degeneracije imaju pozitivnu obiteljsku anamnezu, a jasno autosomno dominantno nasljeđe prisutno je u 10% oboljelih. Otkriveno je više

gena povezanih s razvojem bolesti ali za gotovo 60% nasljednih oblika bolesti odgovorni su MAPT, GRN i C9orf72 geni. U oboljelih s mutacijom MAPT gena prosječna dob pojave simptoma je $52,4 \pm 5,9$ godina, dok se simptomi u oboljelih s GRN mutacijom javljaju u dobi od $61,8 \pm 9,9$ godina (1).

3. SIMPTOMI

3.1. BIHEVIORALNE PROMJENE U bvFTD

3.1.1. Bihevioralna dizinhibicija

Bihevioralna dizinhibicija glavno je obilježje bvFTD koje se manifestira društveno neprihvatljivim ponašanjem i naglim, impulzivnim radnjama. Ponašanje pacijenata sa dijagnozom bvFTD često krši društvene norme, to ponašanje uključuje smijeh u neprikladnim situacijama, psovanje, glasan govor, te davanje djetinjastih ili seksualno eksplicitnih komentara.

Pacijenti također imaju probleme u razumijevanju osnova bontona, ne mogu čekati svoj red, gube osjećaj za intrapersonalni prostor i ne razumiju društvene signale npr. nastavljaju priču iako sugovornik pokušava završiti razgovor.

Progresijom bolesti može doći do ekstremnijeg kršenja društvenih normi kao što su prilaženje strancima i neprimjereno diranje i ljubljenje istih, verbalna i fizička agresija, te neprimjerene seksualne radnje (5).

Dizinhibicija se može manifestirati i kao impulzivno ponašanje, u društvenim situacijama ili izvan njih. Primjeri uključuju nepromišljenu vožnju, krađu (najčešće hrane ili sjajnih predmeta), novonastalu ovisnost o kockanju, kupnju ili prodaju predmeta bez obzira na posljedice. Pacijenti postaju lake mete prevaranta zbog svoje sklonosti nesmotrenom dijeljenju osobnih podataka, (npr. brojeva kreditnih kartica). U najgorim slučajevima, takvo neprikladno ponašanje može rezultirati manjim kaznenim djelima ili ozbiljnim financijskim problemima (6) (7).

Strukturalne neuroimaging studije pokazale su vezu između bihevioralne dizinhibicije i promjenama u orbitofrontalnim (8) i desnim prednjim temporalnim regijama velikog mozga (9).

U skladu s ovim strukturnim nalazima, PET i SPECT studije su pokazale da je dizinhibicija povezana s metaboličkim poremećajima u orbitofrontalnom, ventromedijalnom i temporalnom području, osobito na desnoj strani mozga (10,11).

3.1.2. Apatija

Apatija je gubitak volje, interesa i motivacije i očituje se kao pasivnost, gubitak spontanosti i inercija. Pacijenti koji boluju od bvFTD prestaju sudjelovati u aktivnostima koje su ih prethodno ispunjavale, npr. posao i hobiji te zanemaruju kućanske poslove i čine se zadovoljni sjedilačkim načinom života, npr. provode cijeli dan gledajući televiziju. U ozbiljnijim slučajevima pacijenti pokazuju izraženu inerciju te ih je potrebno poticati na započinjanje osnovnih dnevnih aktivnosti kao što je ustajanje iz kreveta i održavanje higijene. Gubitak inicijative očituje se i u komunikaciji te pacijenti imaju problem sa započinjanjem i održavanjem razgovora (5).

Apatija je najčešći incijalni simptom bvFTD i klinička slika je teža u ovoj nego u ostalim demencija. U ranim stadijima bolesti apatija se često zamjenjuje s depresijom, ali u bvFTD nema disforije (12). Ovaj nalaz sukladan je sa SPECT slikovnim studijama koje povezuju apatiju sa medijanom frontalnom i cingularnom hipoperfuzijom (10) i bilateralnom frontalnom hipoperfuzijom (11).

3.1.3. Gubitak empatije

Gubitak empatije definira se kao nemogućnost razumijevanja emocija drugih ljudi i primjerenog reagiranja na iste. Ovaj simptom izrazito teško pada bližnjima pacijenata s bvFTD jer je pacijent indiferentan i nezainteresiran za osjećaje ljudi u svojoj okolini. U svakodnevnom životu, pacijenti s bvFTD izgovaraju neosjetljive primjedbe (npr. ismijavanja nečijeg izgleda) ili pokazuju ravnodušnost za fizičku bol ili emocionalnu patnju drugih (npr. smijanje tuđoj invalidnosti). Neki pacijenti postaju emocionalno distancirani, hladni i izbjegavaju kontakt očima. Obitelj i prijatelji mogu primijetiti da je

pacijent neuobičajeno emocionalno hladan, jer više ne pokazuje želju za dodirrom, zagrljajem ili društvom (5).

Gubitak empatije može značajno pomoći u razlikovanju bvFTD od drugih vrsta demencije. Jedno istraživanje čak sugerira da je gubitak empatije možda najprecizniji pokazatelj bvFTD, s 90% specifičnošću u razlikovanju bvFTD s FTD patologijom od drugih patološki potvrđenih demencija (13).

3.1.4. Stereotipna i kompulzivna ponašanja

Pacijenti s bvFTD-om često se upuštaju u različite kompulzivne radnje, kako jednostavne, tako i složene (14). Jednostavna repetitivna ponašanja mogu uključivati aktivnosti poput kucanja, čeprkanja, trljanja ili ljuljanja, dok složenija kompulzivna ponašanja mogu uključivati aktivnosti poput skupljanja ili gomilanja stvari, brojanja, provjeravanja, ritualističkog organiziranja ili čišćenja, te opetovanog odlazaka u WC bez stvarne potrebe. Pacijenti također slijede fiksne rute i imaju točno vremenski određene rituale, poput odlaska u trgovinu u specifično doba dana. Perseveracija se može očitovati u govoru, gdje pacijenti ponavljaju riječi, fraze ili cijele priče, iako to ponavljanje nema komunikacijsku svrhu (5).

Jednostavna, stereotipna ponašanja povezana su sa hipoperfuzijom desnog frontalnog režnja (11) dok su kompleksna repetitivna ponašanja u svezi s atrofijom temporalnog režnja (15).

3.1.5. Promjene u prehranbenim navikama

Kompulzivno prejedanje jedna je od značajnijih promjena u prehrani u pacijenata s bvFTD, osobe jedu velike količine hrane iako su siti. Ovaj fenomen povezan je s atrofijom desnog orbitofrontalnog korteksa, insule i striatuma, koji igraju ključnu ulogu u reguliranju ponašanja vezanog uz hranjenje i signala sitosti. Pacijenti s bvFTD mogu

razviti sklonost prema određenim vrstama hrane, često su to namirnice bogate ugljikohidratima ili slatkiši, što se može pripisati promjenama u sustavima nagrade i motivacije u mozgu (16). Neki pacijenti imaju neobične prehranbene navike, poput konzumiranja isključivo određene vrste hrane (npr. banane) ili inzistiranja na neobičnim kombinacijama hrane (5). Ove promjene u prehrani mogu dovesti do značajnih zdravstvenih problema, poput pretilosti i metaboličkih poremećaja, dodatno otežavajući kliničku kontrolu bvFTD (16).

Hiperoralnost se često povezuje s Kluver-Bucy sindromom, rijetkim stanjem koje se može javiti u uznapredovalim fazama FTD, posebno kod bilateralne zahvaćenosti temporalnih režnjeva. Obilježje ovog sindroma je teška hiperoralnost, gdje su pojedinci skloni opasnim radnjama kao što je stavljanje nejestivih predmeta u usta. Oni koriste usta za istraživanje okoline, što je ponašanje nalik onom u dojenčadi (14).

3.2. EMOCIJE, SOCIJALNA KOGNICIJA, I DONOŠENJE ODLUKA U bvFTD

3.2.1. Emocije i socijalna kognicija

Emocije su ključne u socijalnoj kogniciji, posebno u kontekstu bvFTD. Istraživanja pokazuju da oboljeli od bvFTD imaju poteškoće u prepoznavanju emocija i razumijevanju složenih socijalnih signala, poput sarkazma. Navedene poteškoće povezane su s atrofijom lateralnog orbitofrontalnog korteksa, insule, amigdale i temporalnog režnja, koji su ključni za obradu socijalnih i emocionalnih signala (17).

Pacijenti s bvFTD često se suočavaju s ozbiljnim problemima u braku zbog promjena u ponašanju i emocionalnom izražavanju. U pacijenata je izražen nedostatak emocionalnog odgovora i empatije, što može ozbiljno narušiti bračnu vezu i smanjiti zadovoljstvo u odnosu za oba partnera. Skrbnici takvih pacijenata često koriste negativan emocionalni jezik, što je odraz emocionalnog tereta skrbi o teško bolesnom partneru. Negativan emocionalni jezik uključuje korištenje izraza koji prenose negativne emocije poput ljutnje, tuge i straha, također sadrži kritike pesimizam i emocionalno uznemirujuće riječi te time dovodi do konflikta i narušenih odnosa(18).

Sposobnost razumijevanja sarkazma otežana je u pacijenata s bvFTD čiji neuroimaging pokazuje abnormalnosti, dok oni bez takvih abnormalnosti postižu rezultate slične zdravim osobama. To sugerira da socijalno-kognitivni deficiti kod bvFTD nisu samo odraz općeg kognitivnog pada, već su specifično povezani s očuvanošću gore navedenih moždanih struktura.

Rezultati testova za prepoznavanje emocija i sarkazma mogu biti korisni u razlikovanju pacijenata s bvFTD od onih s Alzheimerovom bolešću. Ovi nalazi ističu važnost emocionalne obrade u društvenim interakcijama i naglašavaju potrebu za objektivnim alatima, poput TASITa, za procjenu kognitivnih deficita u kliničkoj praksi.

The Awareness of Social Inference Test (TASIT) je alat za procjenu socijalne kognicije, posebno kod osoba s bvFTD. Test koristi video prikaze koje izvode trenirani glumci, prikazujući niz emocionalnih izraza, od osnovnih emocija do složenijih socijalnih interakcija poput sarkazma i prijevare. Sudionici trebaju prepoznati emocije prikazane u ovim vinjetama, što omogućuje objektivnu procjenu njihove sposobnosti prepoznavanja emocija i razumijevanja socijalnih interakcija. TASIT pokazuje da pacijenti s bvFTD imaju probleme u prepoznavanju sarkazma, dok je ta sposobnost očuvana u pacijenata s Alzheimerovom bolešću. Također, osobe s bvFTD teško tumače negativne emocije, što je važan uzrok njihovih poteškoća s prepoznavanjem sarkazma. Neuroanatomska istraživanja pokazuju da su ovi deficiti povezani s atrofijom lateralnog orbitofrontalnog korteksa i amigdale, regijama koje su posebno pogođene kod bvFTD, ali ne i kod AD. Tako TASIT pruža objektivnu mjeru za prepoznavanje specifičnih socijalno-kognitivnih profila povezanih s ovim dvama stanjima (17).

Prilikom rješavanja hipotetskih moralnih dilema, pacijenti s bvFTD češće daju utilitarne odgovore u usporedbi s pacijentima s AD i zdravim osobama. Primjerice, u "dilemi kolica", bvFTD pacijenti će vjerojatnije gurnuti nevinu osobu pod vlak kako bi spasili pet radnika koji bi inače stradali pod nadolazećim vlakom. Ova neobična utilitarna reakcija potvrđena je i u drugim emocionalnim moralnim dilemama te se čini da je povezana s disfunkcijom u desnim frontotemporalnim regijama mozga (19).

3.2.2. Donošenje odluka

Sposobnost donošenja odluka znatno je oslabljena u pacijenta s bvFTD zbog degeneracije određenih dijelova mozga posebno frontalnog i prednjeg dijela temporalnog režnja, to dovodi do loših osobnih i financijskih odluka (5).

Iowa Gambling Task (IGT) psihološki je eksperiment koji su razvili Antonie Bechar i Antonio Damasio, dizajniran za procjenu donošenja odluka u uvjetima nesigurnosti i rizika. Sudionicima IGT-a predstavljena su 4 špila karata, te im karte koje izvuku donose novčani dobitak ili gubitak. Špilovi A i B su rizični i donose visoke trenutne dobitke ali dugoročno rezultiraju većim gubitkom. Špilove C i D su sigurniji, donose manje dobitke po pojedinoj karti, ali dugoročno donose pozitivnu bilancu jer su gubici manji (20).

U eksperimentalnim studijama u kojima je primijenjen IGT kontrolna skupina je birala konzervativnu taktiku gdje bi prihvaćali male dobitke kako bi izbjegli velike gubitke. Pacijenti s bvFTD preferiraju trenutne nagrade unatoč većim dugoročnim gubitcima što ističe nedostatke u radnoj memoriji. Pacijenti također pokazuju neosjetljivost na društveno penalizirajuće kontekste (npr. prolazak kroz crveno svjetlo na semaforu iako vide policijski auto). Imaju poteškoće s prilagodbom svojih prosudbi u negativnim situacijama što ukazuje na specifičan deficit u socijalnoj kogniciji, emocionalnoj obradi i donošenju odluka. Tradicionalni neuropsihološki testovi često ne uspijevaju obuhvatiti ove složene poremećaje u donošenju odluka, što naglašava potrebu za razvojem novih alata za učinkovitiju procjenu emocija, socijalne kognicije i donošenja odluka u kliničkoj praksi (5).

3.3. KOGNICIJA U bvFTD

Bihevioralne promjene dominiraju u inicijalnoj prezentaciji bvFTD, a kognitivni deficiti se javljaju progresijom bolesti. Javlja se deficit u izvršnim i generativnim funkcijama dok su memorija i vizuoprostorne funkcije očuvane (5).

3.3.1. Deficiti u izvršnim i generativnim funkcijama

Izvršne funkcije, koje obuhvaćaju sposobnosti planiranja, inhibicije, rješavanja problema i apstrakcije, često su narušene kod osoba s bvFTD. Posebno konzistentan nalaz je značajan deficit u fonemskoj fluentnosti, zadatku koji uvelike ovisi o frontalnim režnjevima, posebno o dijelovima odgovornim za planiranje, organizaciju i kontrolu kognitivnih procesa (21). Dok neke studije pokazuju veće deficite u fluentnosti, apstrakciji i kognitivnoj fleksibilnosti kod bvFTD u usporedbi s Alzheimerovom bolešću (AD), druge ne pronalaze značajne razlike koristeći tradicionalne testove izvršnih funkcija poput Wisconsin Card Sorting Testa ili Stroop testa (22, 23).

Prisutnost izvršnih grešaka, poput ponavljanja radnji i kršenja pravila, može uvelike pomoći u dijagnosticiranju bvFTD jer ove specifične karakteristike pružaju dodatne informacije koje pomažu u razlikovanju ovog poremećaja od drugih na temelju samih kognitivnih rezultata. Ipak, korisnost tradicionalnih mjera izvršnih funkcija za dijagnozu bvFTD ostaje tema rasprave, jer izvršni deficiti nisu specifični samo za bvFTD i mogu se pojaviti i kod drugih stanja poput Alzheimerove bolesti. Osim toga, uobičajeni testovi obično procjenjuju dorzolateralne funkcije, dok su kod bvFTD pacijenata u ranim fazama bolesti više pogođene orbitofrontalne i ventromedijalne funkcije. Kako bi se ovi problemi prevladali, neki istraživači predlažu korištenje testova koji su bliži stvarnim životnim situacijama, poput Multiple Errands Testa, jer oni bolje odražavaju svakodnevne greške koje čine pacijenti s bvFTD-om (5).

3.3.2. Epizodno pamćenje i vizuoprostorne funkcije

Većina pacijenata s bvFTD zadržava sposobnost kopiranja jednostavnih crteža, slaganja kockica i procjene prostornih položaja sve do kasne faze bolesti. Ovaj nalaz je u skladu s navodima njegovatelja koji kažu da su topografska orijentacija te svakodnevne prostorne i konstrukcijske sposobnosti relativno očuvane kod ovih pacijenata (24). Očuvane vizuoprostorne sposobnosti korisne su u diferencijaciji bvFTD od ostalih demencija i ukazuju na to da su okcipitalni i parijetalni režanj očuvani (5).

Očuvanje epizodnog pamćenja, u usporedbi s izvršnom disfunkcijom, može biti korisno u razlikovanju bvFTD-a od Alzheimerove bolesti. Ova razlika je jasna u testovima pamćenja koji ne zahtijevaju složene kognitivne procese, kao što su kratke liste riječi ili prisjećanje jednostavnih figura. Kod pacijenata sa bvFTD, epizodno pamćenje ostaje relativno očuvano u odnosu na AD, što je povezano s manjim oštećenjima medijalnog temporo-limbičkog sustava (5). Ipak, to ne znači da je memorija potpuno očuvana, jer su deficiti češći nego što se prije mislilo, a izražena anterogradna amnezija zabilježena je u do 10% slučajeva, posebno kod starijih pacijenata (25).

4.DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA FRONTOTEMPORALNIH DEMENCIJA

Početni simptomi FTD-a slični su drugim neurodegenerativnim i psihijatrijskim poremećajima što otežava ranu dijagnozu. Infekcije živčanog sustava, toksično metabolički poremećaj, vaskularne i paraneoplastičke bolesti moraju biti isključene.

Depresija i opsesivno kompulzivni poremećaj mogu oponašati FTD, dok FTD može uzrokovati deluzije i euforiju a to su pak značajke shizofrenije i bipolarnog poremećaja.

Normotenzivni hidrocefalus i bilo koje patološko stanje koje snižava intrakranijalni tlak mogu biti pogrešno dijagnosticirani kao FTD (1).

Svi pacijenti trebali bi biti testirani na opstruktivnu apneju u snu (OSA) pošto su bihevioralne promjene i izvršna disfunkcija česte u OSA (26).

Važno je isključiti ostale vrste demencija osobito Alzheimerovu bolest, vaskularnu demenciju i demenciju Lewyjevih tjelešca (DLB) (1).

Memorija i vizuoprostorne funkcije su očuvane u FTD jer je atrofija ograničena na frontalni i temporalni režanj. U Alzheimerovoj bolesti nalazimo vizuoprostorno i oštećenje pamćenja te generaliziranu atrofiju.

U usporedbi s FTD pacijenti s DLB imaju izraženiji parkinsonizam, vizuoprostorno oštećenje i kognitivne fluktuacije (27).

Progresivna supranuklearna paraliza (PSP) i kortikobazalni sindrom (CBS) incijalno se mogu prezentirati kao bvFTD ili nfPPA. Bolesnici s Parkinsonovom bolešću bolje reagiraju na levodopu nego oni s FTD, PSP i CBS (1).

5. DIJAGNOSTIKA

Kod dijagnostike frontotemporalnih demencija (FTD) potrebno je pažljivo procijeniti različite karakteristike pacijenta, uključujući simptome koji ometaju pacijentov svakodnevni život, neuropsihološke procese, neurološke i psihijatrijske funkcije, neuroimaging i genetiku. S obzirom na složenost simptoma ove bolesti koja pogađa frontalne i temporalne režnjeve, neophodna su vrlo detaljna neuropsihološka ispitivanja. (28)

5.1. NEUROPSIHOLOŠKA PROCJENA

5.1.1. Testovi probira

Prednost testova probira je njihova osjetljivost, specifičnost i jednostavnost provedbe. Najčešće korišteni testovi probira za demenciju, posebno za razlikovanje bvFTD od drugih vrsta demencije, su Mini-Mental State Examination (MMSE) i Addenbrooke's Cognitive Examination (ACE) (28).

MMSE se koristi za procjenu mentalnog statusa. Sastoji se od 11 pitanja i maksimalno 30 bodova. Ispituju se orijentacija u vremenu i prostoru (10 bodova), registracija koja testira kratkoročno pamćenje (3 boda), pažnja i računanje (5 bodova), pamćenje (3 boda) i jezik i izvršne funkcije (9 bodova). Rezultat niži od 23 ukazuje na kognitivno oštećenje. MMSE ima ograničenu vrijednost u dijagnostici bvFTD jer mu nedostaje osjetljivost i specifičnost. Oboljeli od bvFTD česti postižu normalan ili blago snižen rezultat na MMSE unatoč prisutnosti kognitivnih i bihevioralnih deficita (28).

Addenbrooke's Cognitive Examination (ACE), razvijen 1990-ih, procjenjuje pet kognitivnih domena: pažnju, pamćenje, verbalnu fluentnost, jezik i vizuoprostorne sposobnosti. ACE uključuje stavke iz MMSE-a uz dodatne zadatke, pružajući veću osjetljivost i specifičnost u ranom otkrivanju demencije. U 2006. godini ACE-R verzija je unaprijedila originalni test, dok je novija verzija ACE-III pokazala izvrsne rezultate u

razlikovanju Alzheimerove bolesti od frontotemporalne demencije (FTD) te u procjeni blagog kognitivnog oštećenja (28).

5.1.2. Testovi pažnje

Najčešće korišteni testovi za procjenu pažnje u pacijenata sa bvFTD su Digit Span Forward, Stroop Color and Word Test, Trail Making Test (A) i Conners' Continuous Performance Test (CPT) (28).

Digit Span Forward Test procjenjuje kratkoročnu radnu memoriju i pažnju tako što ispitanik ponavlja niz brojeva u istom redoslijedu u kojem su izgovoreni. Test počinje kraćim nizovima i postupno se produžuje, a završava kada sudionik ne uspije ispravno ponoviti nizove iz dva pokušaja (28). Pacijenti s bvFTD obično pokazuju lošije rezultate u ovom zadatku u usporedbi s kontrolama, čineći više sekvencijalnih pogrešaka u odnosu na pacijente s Alzheimerovom bolešću (29).

Stroopov test boje i riječi mjeri pažnju, mentalnu brzinu i fleksibilnost. Pacijent čita nazive boja ispisane crnom tintom, zatim X znakove u boji, te riječi ispisane u različitim bojama. Test pokazuje usporavanje u imenovanju i kod bvFTD i kod AD (30).

Test povezivanja tragova (A) mjeri vizualno-motoričko praćenje, pažnju i kognitivnu fleksibilnost. Osoba treba brzo, crtom, po redu povezati numerirane krugove (28). Iako često otkriva promjene kod bvFTD u naprednim stadijima, test nije uvijek dovoljno osjetljiv na rane faze bolesti (29). Connersov test kontinuirane izvedbe (CPT) je kompjuterizirani test pažnje, budnosti i impulzivnosti. Ispitanik pritišće tipku za svako slovo osim ciljnog, uz promjenjive intervale. Na kraju, program generira izvještaj s brojem točnih odgovora, pogrešaka i vremenima reakcije. Pacijenti s bvFTD pokazuju slabije rezultate, smanjenu točnost i sporiji odgovor u odnosu na zdrave kontrole (31).

5.1.3. Testovi pamćenja

Za procjenu pamćenja u pacijenata s bvFTD najčešće su korišteni Auditory-Verbal Learning Test (AVLT), Paired Associate Learning Test (PAL) te Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT) (28).

Audio-Verbalni test učenja jednostavan je test koji mjeri kratkoročno pamćenje i otkriva sklonosti prema konfuziji i konfabulaciji, te procjenjuje kratkotrajno i dugotrajno zadržavanje informacija. Test uključuje pet ponavljanja i prisjećanja popisa od 15 riječi, jedno ponavljanje drugog popisa od 15 riječi, te šesto prisjećanje, što traje 10 do 15 minuta. Nakon 30 minuta provodi se odgođeno prisjećanje kako bi se procijenilo koliko dobro pacijent pamti naučeno. Ako je odgođeno prisjećanje slabije od 13 riječi, provodi se test prepoznavanja kako bi se procijenila učinkovitost prisjećanja (28). Istraživanja pokazuju da je pamćenje očuvano u ranijim fazama bolesti, ali progresijom bolesti dolazi do pogoršanja zbog zahvaćenosti izvršnih funkcija koje utječu na učenje i prisjećanje (29).

Kompjuterizirani test učenja uparenih asocijacija (PAL) iz CANTAB-a (Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery) ispituje asocijaciju između obojenih uzoraka i prostornih lokacija. Sudionici gledaju kutije na ekranu, otvaraju ih nasumično, a zatim identificiraju gdje je uzorak bio smješten (28). Test je vrlo osjetljiv na rane faze Alzheimerove bolesti (AD), dok pacijenti s bvFTD u ranijim fazama obično postižu normalne rezultate (32).

5.1.4. Procjena vizuoprostorne funkcije

Test vizualne percepcije objekata i prostora (VOSP) sastoji se od 9 pojedinačnih testova koji se mogu koristiti zasebno ili kao dio cjeline i uključuje prag za svaki test. Prvi test, probir detekcije oblika, provjerava je li pacijentov vid dovoljno dobar za daljnje testiranje. Sljedeća četiri testa su testovi percepcije objekata, gdje se prikazuju nepotpuni ili rotirani prikazi slova, životinja ili objekata: Nepotpuna slova, Siluete, Odlučivanje o objektima i Progresivne siluete. Posljednja četiri testa su testovi percepcije prostora: Brojanje točaka, Pozicijska diskriminacija i Lokacija brojeva. VOSP učinkovito procjenjuje vizuoprostorne funkcije i otkriva njihove deficite. Teoretski bi ovaj test trebao biti više pogođen kod pacijenata s AD nego kod onih s bvFTD, ali još nije sustavno istražen (28).

Reyev test složenog lika procjenjuje vizualno pamćenje, perceptivnu organizaciju i strategije koje ispitanik koristi prilikom kopiranja složenog lika. Ispitanik dobiva zadatak kopirati figuru dok ispitivač prati redoslijed crteža pomoću različitih boja olovki. Ova metoda omogućuje uvid u strategije koje ispitanik koristi i pomaže u prepoznavanju specifičnih pogrešaka. Kod pacijenata s bvFTD-om, test otkriva nedostatak strategije koji je povezan s manjim volumenom desnog dorzolateralnog prefrontalnog korteksa. Kod pacijenata s Alzheimerovom bolešću (AD), poteškoće u kopiranju figure povezane su s oštećenjima u desnom parijetalnom režnju. Ova diferencijacija pomaže u razumijevanju različitih moždanih promjena koje utječu na njihovu izvedbu (28).

Test prepoznavanja lica ocjenjuje prepoznavanje i imenovanje poznatih osoba. Sastoji se od 30 fotografija, polovica su nedavno poznate osobe, a druga polovica starije poznate ličnosti. Osobe su iz različitih kategorija, uključujući političare, glumce, glazbenike i sportaše. Oboljeli od bvFTD pokazuju blagi deficit na ovom testu (28).

5.1.5. Procjena izvršnih funkcija

Winsconsin test razvrstavanja karata (WCST) procjenjuje sposobnost mijenjanja kognitivnih setova, ključne komponentne izvršnih funkcija.

Pacijenti moraju razvrstavati karte prema promijenjivim kriterijima, poput boje, oblika ili broja (28). Pacijenti s bvFTD imaju poteškoće s ovim zadatkom, oni rade više perseverativnih grešaka, što govori u prilog poteškoćama u prilagodbi na nova pravila i oslabljenoj kognitivnoj fleksibilnosti (29).

Test Londonskog tornja mjeri sposobnost planiranja i rješavanja problema. Ispitanik premješta kuglice između tri štapa kako bi postigao željenu konfiguraciju. Ispitanik mora dobiti željenu konfiguraciju poštujući pravila i u što manje poteza. Pacijentima s bvFTD treba više poteza i krše više pravila kako bi završili test Londonskog tornja u usporedbi sa pacijentima s AD, što ukazuje na probleme u planiranju i organizaciji (33).

Hayling i Brixton neuropsihološki su testovi koji procjenjuju inhibiciju impulzivnih odgovora i kognitivnu fleksibilnost. Hayling test usmjeren je na procjenu inhibicije i verbalne tečnosti. Ispitanik dobije 15 rečenica koje mora dovršiti na jedan od dva načina. U prvom dijelu ispitanik mora dovršiti rečenice smisleno i logično i tu se mjeri brzina i fluentnost verbalnog odgovora. U drugom dijelu ispitanik mora dovršiti rečenice služeći se riječima koje nemaju nikakve veze sa značenjem rečenice, taj dio testira njegovu sposobnost inhibicije automatskih odgovora i kognitivne kontrole. Mjeri se brzina i pogreške. Brixton test mjeri kognitivnu fleksibilnost, sposobnost prepoznavanja obrazaca i prilagodbu na promjene. Ispitaniku se prikazuju kartice sa kružićima na mreži i ispitanik mora predvidjeti poziciju kružića na idućoj kartici na temelju uočenog obrasca (28). Pacijenti s bvFTD rade više inhibitornih grešaka pri

dovršavanju rečenica, što čini ovaj test jednim od osjetljivijih za distinkciju između AD i bvFTD (34).

5.1.6. Testovi socijalne kognicije

Teorija uma (ToM) odnosi se na sposobnost razumijevanja i prepoznavanja tuđih emocija i mentalnih stanja. Deficiti u teoriji uma smatraju se jednim od glavnih obilježja bihevioralne varijante frontotemporalne demencije. Problemi s ToM-om kod bvFTD pacijenata su znatno izraženiji nego kod osoba s AD. Ovo naglašava važnost korištenja ToM testova u dijagnosticiranju bvFTD u ranim fazama bolesti (35). Najčešće korišteni testovi za procjenu sposobnosti teorije uma kod pacijenata sa bvFTD su: Faux Pas Test, Mind in the Eyes Test, Mind in the Voice, Face task, te zadaci prve i druge razine lažnog vjerovanja (28).

Test prepoznavanja društvenih pogrešaka (Faux Pas Test) procjenjuje kognitivnu i afektivnu teoriju uma tako da ispitanik čita priču koja može sadržavati *Faux Pas* gdje netko nenamjerno kaže nešto uvredljivo. Ispitanik dobiva bodove za prepoznavanje pogreške. Nakon toga, odgovara na pitanja o namjeri i emocijama (28). Nedavna istraživanja pokazala su da pacijenti s bvFTD-om imaju poteškoće u prepoznavanju društvenih pogrešaka koristeći ovaj test.

Mind in the Eyes Test sastoji se od 36 fotografija očiju poznatih osoba koje prikazuju složena mentalna stanja. Ispitanik za svaku fotografiju bira jednu od četiri riječi koja najbolje opisuje emociju osobe na slici. Radi kontrole, od ispitanika se traži da procjeni spol osobe (28). Multiple studije pokazale su da oboljeli od bvFTD imaju poteškoće sa razumijevanjem emocija u ovom testu (29).

Mind in the Voice test sastoji se od 25 rečenica izgovorenih neutralnim riječima, ali intonacijom koja odražava određenu emociju, te ispitanik mora odabrati riječ koja

najbolje opisuje emociju. Ovaj test nije korišten u osoba s bvFTD ali mogao bi biti koristan u otkrivanju poteškoća u prepoznavanju emocija (28).

Zadaci prve razine lažnog uvjerenja procjenjuju može li osoba razumjeti da druga osoba može imati uvjerenje koje je različito od stvarnosti (npr. vjerovati da se nešto nalazi na jednom mjestu, dok je zapravo negdje drugdje). Zadaci druge razine lažnog uvjerenja idu korak dalje i ispituju može li osoba razumjeti što jedna osoba misli o uvjerenju druge osobe (npr. znati da netko može imati pogrešno uvjerenje o tome što treća osoba vjeruje). Ovi zadaci koriste se za mjerenje sposobnosti razmišljanja o tuđim mislima i perspektivama (28).

5.2. NEUROIMAGING U DIJAGNOSTICI bvFTD

Neuroimaging je značajno unaprijedio naše razumijevanje bvFTD, pružajući uvid u strukturne i funkcionalne promjene mozga povezane s ovom bolešću. Rana istraživanja otkrila su karakterističan obrazac atrofije ili hipometabolizma, koji prvenstveno zahvaća frontalne i prednji dio temporalnih režnjeva, pri čemu je često uočena značajna asimetrija s puno jače zahvaćenom desnom hemisferom. U slučajevima vrlo blage demencije (CDR 0,5) zabilježena je atrofija u čeonom režnju, uključujući rostromedijalni frontalni, frontalni pol, dorzolateralni frontalni i orbitofrontalni dio, kao i u prednjem cingulumu, prednjoj insuli, hipokampusu i subkortikalnim područjima poput ventralnog strijatuma i dorzomedijalnog talamusa, s izraženijim učinkom na desnu hemisferu. Kako stanje napreduje prema blagoj demenciji (CDR 1), atrofija postaje opsežnija unutar čeonog režnja i širi se na stražnje dijelove, uključujući stražnju insulu, temporalne i prednje parijetalne režnjeve. U umjerenoj do teškoj demenciji (CDR 2-3), atrofija se širi izvan prvotno pogođenih područja. Longitudinalne T1 MRI studije, iako rjeđe, pokazale su povećanu stopu atrofije cijelog mozga kod bvFTD pacijenata. Napredne MRI tehnike poput DTI (Diffusion Tensor Imaging), rsfMRI (resting state functional Magnetic Resonance Imaging) i ASL MRI (Arterial Spin Labeling Magnetic Resonance Imaging) koriste se za istraživanje bvFTD, pružajući uvid u integritet bijele tvari i perfuzije mozga. Ovi nalazi naglašavaju progresivnu prirodu atrofije u bvFTD, koja započinje u frontalnim i temporalnim režnjevima i potencijalno se širi na druge dijelove mozga kako bolest napreduje (36).

SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) i FDG-PET (Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography) tehnike koriste se za procjenu

metabolizma i protoka krvi u mozgu. SPECT i FDG-PET mogu otkriti područja hipometabolizma u čeonim i temporalnim režnjevima, što je karakteristično za bvFTD. Posebno su korisne za razlikovanje bvFTD od drugih vrsta demencije, poput Alzheimerove bolesti. Nedavni napretci u PET (Positron Emission Tomography) tehnici uključuju korištenje liganda koji se vežu na proteine povezane s neurodegenerativnim bolestima, poput amiloida i tau proteina. Ove nove tehnike mogu pružiti uvid u patološke procese koji stoje iza bvFTD i pomoći u dijagnostici i praćenju bolesti (36).

Dok je MRI izvrstan za strukturno snimanje, SPECT i PET daju uvid u funkcionalne aspekte mozga, što je ključno za cjelovitu procjenu neurodegenerativnih stanja (36).

6. LIJEČENJE

6.1. FARMAKOLOŠKA TERAPIJA bvFTD

Trenutno ne postoje lijekovi odobreni od strane Američke agencije za hranu i lijekove (FDA) za liječenje bihevioralne varijante frontotemporalne demencije. Farmakološka terapija se svodi na kontrolu simptoma i oslanja se na modulaciju razine neurotransmitora ali ne djeluje na podležecu patofiziologiju bolesti (37).

Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI) lijekovi su koji se istražuju za ublaživanje bihevioralnih simptoma bvFTD. Ovi lijekovi uključujući citalopram, paroksetin i fluvoxamin, prvenstveno se koriste za ublažavanje simptoma kao što su agitacija, iritabilnost, dizinhibicija, kompulzivno ponašanje i hiperoralnost.

Učinkovitost SSRI-ja u liječenju simptoma pripisuje se njihovom djelovanju na serotonergički sustav koji je značajno pogođen u bvFTD (38). Neuropatološka istraživanja pokazala su da pacijenti s bvFTD imaju smanjen broj 5-HT1 i 5-HT2A receptora u orbitalnim, frontalnim, cingularnim i temporalnim regijama mozga (37). Iako SSRI pomažu u ublažavanju nekih bihevioralnih simptoma, nisu učinkoviti u poboljšanju kognitivnih funkcija niti u liječenju apatije koja je čest simptom bvFTD. Za liječenje apatije treba razmotriti psihostimulanse poput metilfenidata iako je njegova učinkovitost potvrđena na studijama na Alzheimerovoj bolesti a ne na bvFTD (38).

Bolesnici koji ne reagiraju na SSRI, a pokazuju agresivno i deluzorno ponašanje mogu imati koristi od nižih doza atipičnih antipsihotika poput olanzapina, kvetiapina i risperidona (1). Ti atipični antipsihotici mogu ublažiti simptome poput agitacije i neprimjerenog ponašanja, međutim njihova učinkovitost nije potkrepljena visokovaljanim dokazima, a njihovo korištenje je povezano s ozbiljnim nuspojavama kao što su ekstrapiramidni simptomi i povećan kardiovaskularni rizik (38).

Selegilin, inhibitor monoaminooksida B može se koristiti za ublažavanje neuropsihijatrijskih simptoma poput agitacije i dizinhibicije u bvFTD. Korištenje selegilina u bvFTD dio je šire strategije u kojoj liječnici često posežu za off-label primjenom psihoaktivnih lijekova zbog nedostatka učinkovitih opcija liječenja. Iako je znanstveni dokaz o djelotvornosti ovih lijekova kod bvFTD ograničen, uspješno korištenje selegilina u smanjenju neuropsihijatrijskih simptoma ukazuje na njegovu potencijalnu ulogu u poboljšanju skrbi za pacijente, ublažavajući izražene promjene u ponašanju koje mogu ometati svakodnevni život i brigu o pacijentima (39).

Inhibitori kolinesteraze (ChEI) skupina je lijekova koji se obično koriste za liječenje simptoma Alzheimerove bolesti povećanjem razine acetilkolina u mozgu. Međutim, njihova primjena u liječenju bihevioralne varijante frontotemporalne demencije (bvFTD) pokazala je manje obećavajuće rezultate. Iako je kolinergički sustav relativno očuvan kod bvFTD, istraživanja su pokazala da inhibitori kolinesteraze ne poboljšavaju kogniciju ili ponašanje u ovih pacijenata. U nekim slučajevima, njihova je primjena dovela do pogoršanja simptoma, što ukazuje na to da možda nisu prikladni za upravljanje bvFTD. Ovo sugerira da patofiziologija bvFTD značajno razlikuje od Alzheimerove bolesti, što zahtijeva alternativne terapijske pristupe (38).

Psihostimulansi su istraživani kao moguća terapija za bvFTD, posebno za simptome poput apatije i dizinhibicije. Istraživanja uključuju dva mala randomizirana kontrolirana ispitivanja i jednu seriju slučajeva koja je pokazala blaga poboljšanja tih simptoma. Međutim, ovi pozitivni rezultati nisu potvrđeni u studijama s većim uzorcima, što sugerira da učinkovitost psihostimulansa u liječenju bvFTD može biti ograničena ili nekonzistentna. Ovo naglašava potrebu za daljnjim istraživanjima kako bi se bolje razumjela uloga psihostimulansa u kontroli simptoma bvFTD (38).

6.2. NEFARMAKOLOŠKE METODE KONTROLE SIMPTOMA

Obzirom na ograničenu učinkovitost farmakološke terapije, nefarmakološke intervencije imaju ključnu ulogu u održavanju kvalitete života pacijenata s bvFTD. Glazbena terapija, iako nije dovoljno istražena, pokazuje manje učinke na anksioznost, depresiju i bihevioralne simptome kod osoba s bvFTD (38). Tailored Activity Program (TAP) je nefarmakološka intervencija posebno osmišljena za osobe s demencijom, uključujući one s bihevioralnom varijantom frontotemporalne demencije i njihove negovatelje. TAP je intervencija iz područja radne terapije koja se sastoji od osam kućnih sesija provedenih tijekom 3-4 mjeseca. Cilj programa je uključiti osobe s demencijom u smislene aktivnosti prilagođene njihovim sposobnostima i interesima, čime se smanjuju bihevioralni simptomi i održava funkcionalna sposobnost (40). Obuka članova obitelji i negovatelja osoba s bvFTD fokusira se na učenje istih kako se suočiti s izazovima kao što su socijalna dizinhibicija, apatija i kompulzivno ponašanje. Negovatelji uče primjenu nefarmakoloških metoda, poput glazbene terapije, koja može smanjiti anksioznost i bihevioralne simptome, iako su specifične studije za bvFTD ograničene. Također ih se educira kako primijeniti programe poput Tailored Activity Program (TAP), koji pomaže u smanjenju simptoma i održavanju funkcionalnih sposobnosti. Ova obuka značajno doprinosi kvaliteti života oboljelih ali i njihovih negovatelja (38).

7. ZAKLJUČAK

Bihevioralna varijanta frontotemporalne demencije ima simptome nalik onima u drugim neurološkim i psihijatrijskim poremećajima, što otežava ranu dijagnozu. Diferencijalno dijagnostički potrebno je isključiti stanja poput Alzheimerove bolesti, vaskularne demencije i demencije Lewyjevih tjelešaca. Detaljna neuropsihološka procjena i napredne neuroimaging metode, kao što su MRI i PET, otkrivaju specifične promjene u mozgu koje su karakteristične za bvFTD.

Iako trenutno ne postoje lijekovi odobreni specifično za liječenje bihevioralne varijante frontotemporalne demencije, farmakološke intervencije fokusiraju se na kontrolu simptoma. SSRI pokazuju umjerenu učinkovitost u ublažavanju bihevioralnih simptoma, no nisu djelotvorni u poboljšanju kognitivne funkcije. Atipični antipsihotici i selegilin mogu poslužiti kao terapijska opcija pacijentima koji ne reagiraju na SSRI, ali njihova primjena nosi značajan rizik nuspojava.

Obzirom na ograničenja farmakološke terapije, nefarmakološke metode kao što su glazbena terapija i Tailored Activity Program (TAP) postaju ključne za poboljšanje kvalitete života pacijenata. Ova kombinacija pristupa može poboljšati funkcionalnost osoba s bvFTD, iako su potrebna daljnja istraživanja za razvoj učinkovitijih terapija.

ZAHVALE

Prvenstveno, zahvaljujem mentorici, profesorici Nataši Klepac na prihvaćanju mentorstva, i na savjetima u izradi diplomskog rada.

Zahvaljujem svojoj obitelji i prijateljima na njihovoj bezuvjetnoj podršci i razumijevanju. Vaša motivacija i ohrabrenje bili su mi izvor snage i inspiracije.

LITERATURA :

1. Perković R, Blažeković A, Borovečki F. Kliničke varijante frontotemporalne demencije. U: Kovarić K, ur. Alzheimerova bolest i frontotemporalna demencija u kliničkoj praksi. Zagreb: Medicinska naklada; 2021. str. 85-102.
2. Borovečki F, Brinar V. Kognitivni poremećaji U: Brinar V, ur. Neurologija za medicinare. Zagreb: Medicinska naklada; 2019. str. 477-517.
3. Halliday G, Bigio EH, Cairns NJ, Neumann M, Mackenzie IRA, Mann DMA. Mechanisms of disease in frontotemporal lobar degeneration: gain of function versus loss of function effects. *Acta neuropathologica* [Internet]. 2012 Sep 1;124(3):373–82. Dostupno na:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3445027/>
4. Ferrari R, Hernandez DG, Nalls MA, Rohrer JD, Ramasamy A, Kwok JBJ, et al. Frontotemporal dementia and its subtypes: a genome-wide association study. *The Lancet Neurology* [Internet]. 2014 Jul;13(7):686–99. Dostupno na:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4112126/>
5. Rascovsky K. Behavioral variant frontotemporal dementia. U: Dickerson B. C, ur. Hodges' Frontotemporal Dementia. (2. Izd) Cambridge: Cambridge University Press; 2016. str. 145-175.
6. Mendez MF, Chen AK, Shapira JS, Miller BL. Acquired Sociopathy and Frontotemporal Dementia. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. 2005;20(2-3):99–104.
7. Diehl-Schmid J, Perneczky R, Koch J, Nedopil N, Kurz A. Guilty by Suspicion? Criminal Behavior in Frontotemporal Lobar Degeneration. *Cognitive And Behavioral Neurology*. 2013 Jun;26(2):73–7.

8. Massimo L, Powers C, Moore P, Vesely L, Avants B, Gee J, et al. Neuroanatomy of Apathy and Disinhibition in Frontotemporal Lobar Degeneration. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. 2009;27(1):96–104.
9. Zamboni G, Huey ED, Krueger F, Nichelli PF, Grafman J. Apathy and disinhibition in frontotemporal dementia: Insights into their neural correlates. *Neurology*. 2008 Sep 2;71(10):736–42.
10. Ber IL, Guedj E, Gabelle A, Verpillat P, Volteau M, Thomas-Anterion C, et al. Demographic, neurological and behavioural characteristics and brain perfusion SPECT in frontal variant of frontotemporal dementia. *Brain*. 2006 Sep 29;129(11):3051–65.
11. McMurtray AM, Chen AK, Shapira JS, Chow TW, Mishkin F, Miller BL, et al. Variations in regional SPECT hypoperfusion and clinical features in frontotemporal dementia. *Neurology*. 2006 Feb 27;66(4):517–22.
12. Chow TW, Binns MA, Cummings JL, Lam I, Black SE, Miller BL, et al. Apathy Symptom Profile and Behavioral Associations in Frontotemporal Dementia vs Dementia of Alzheimer Type. *Archives of Neurology*. 2009 Jul 1;66(7).
13. Harris JM, Gall C, Thompson JC, Richardson AMT, Neary D, du Plessis D, et al. Sensitivity and specificity of FTDC criteria for behavioral variant frontotemporal dementia. *Neurology*. 2013 Apr 17;80(20):1881–7.
14. Mendez MF, Lauterbach EC, Sampson SM. An Evidence-Based Review of the Psychopathology of Frontotemporal Dementia: A Report of the ANPA Committee on Research. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*. 2008 Apr;20(2):130–49.

15. Rosso SM, Gerwin Roks, Stevens M, Inge de Koning, Tanghe J, Wouter Kamphorst, et al. Complex compulsive behaviour in the temporal variant of frontotemporal dementia. *Journal of Neurology*. 2001 Nov 1;248(11):965–70.
16. Woolley JD, Gorno-Tempini ML, Seeley WW, Rankin K, Lee SS, Matthews BR, et al. Binge eating is associated with right orbitofrontal-insular-striatal atrophy in frontotemporal dementia. *Neurology* 2007;69:1424–33.
17. Kipps CM, Nestor PJ, Acosta-Cabronero J, Arnold R, Hodges JR. Understanding social dysfunction in the behavioural variant of frontotemporal dementia: the role of emotion and sarcasm processing. *Brain*. 2009 Jan 21;132(3):592–603.
18. Ascher EA, Sturm VE, Seider BH, Holley SR, Miller BL, Levenson RW. Relationship Satisfaction and Emotional Language in Frontotemporal Dementia and Alzheimer Disease Patients and Spousal Caregivers. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*. 2010 Jan;24(1):49–55.
19. Mendez MF, Shapira JS. Altered emotional morality in frontotemporal dementia. *Cognitive Neuropsychiatry*. 2009 May;14(3):165–79.
20. Bechara A, Tranel D, Damasio H. Characterization of the decision-making deficit of patients with ventromedial prefrontal cortex lesions. *Brain*. 2000 Nov;123(11):2189–202.
21. Rascovsky K, Salmon DP, Hansen LA, Thal LJ, Galasko D. Disparate letter and semantic category fluency deficits in autopsy-confirmed frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Neuropsychology*. 2007 Jan;21(1):20–30.
22. Wittenberg D, Possin KL, Rascovsky K, Rankin KP, Miller BL, Kramer JH. The Early Neuropsychological and Behavioral Characteristics of Frontotemporal Dementia. *Neuropsychology Review*. 2008 Feb 29;18(1):91–102.

23. Hutchinson AD, Mathias JL. Neuropsychological deficits in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease: a meta-analytic review. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2007 Sep 1;78(9):917–28.
24. Barber R, Snowden JS, Craufurd D. Frontotemporal dementia and Alzheimer's disease: retrospective differentiation using information from informants. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* [Internet]. 1995 Jul 1 [cited 2019 Sep 22];59(1):61–70. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1073603/>
25. Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, Mendez MF, Kramer JH, Neuhaus J, et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain*. 2011 Aug 2;134(9):2456–77.
26. Association for Frontotemporal Degeneration. Diagnosing FTD [internet]. [citirano 19. Lipnja 2024.]. Dostupno na: <https://www.theaftd.org/for-health-professionals/diagnosing-ftd/>
27. Claassen DO, Parisi JE, Giannini C, Boeve BF, Dickson DW, Josephs KA. Frontotemporal Dementia Mimicking Dementia With Lewy Bodies. *Cognitive and Behavioral Neurology*. 2008 Sep;21(3):157–63.
28. Hodges, J. R. Neuropsychological assessment of frontotemporal dementia. U: Hodges J. R, ur. *Frontotemporal Dementia Syndromes* (2. Izd.) Cambridge: Cambridge University Press 2016 str. 304-347
29. Torralva T, Roca M, Gleichgerrcht E, Bekinschtein T, Manes F. A neuropsychological battery to detect specific executive and social cognitive impairments in early frontotemporal dementia. *Brain*. 2009 Mar 31;132(5):1299–309.

30. Collette F, Amieva H, Adam S, Hogge M, Van der Linden M, Fabrigoule C, et al. Comparison of Inhibitory Functioning in Mild Alzheimer's Disease and Frontotemporal Dementia. *Cortex*. 2007 Jan;43(7):866–74.
31. Florance HV, Stopford AP, Kalapothakis JM, McCullough BJ, Bretherick A, Barran PE. Evidence for α -helices in the gas phase: A case study using Melittin from honey bee venom. *The Analyst* [Internet]. 2011 Jan 1 [cited 2024 Sep 1];136(17):3446–6. Dostupno na: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2011/an/c1an15291b>
32. Lee AH, Rahman S, Hodges JR, Sahakian BJ, Graham KS. Associative and recognition memory for novel objects in dementia: implications for diagnosis. *European Journal of Neuroscience*. 2003 Sep 1;18(6):1660–70.
33. Harciarek M, Cosentino S. Language, executive function and social cognition in the diagnosis of frontotemporal dementia syndromes. *International Review of Psychiatry*. 2013 Apr;25(2):178–96.
34. Hornberger M, Savage S, Hsieh S, Mioshi E, Piguet O, Hodges JR. Orbitofrontal Dysfunction Discriminates Behavioral Variant Frontotemporal Dementia from Alzheimer's Disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. 2010;30(6):547–52.
35. Gregory C, Lough S, Stone V, Erzinclioglu S, Martin L, Baron-Cohen S, et al. Theory of mind in patients with frontal variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease: theoretical and practical implications. *Brain*. 2002 Apr;125(4):752–64.
36. Rohrer, J.D. Imaging of frontotemporal dementia. U: B. C. Dickerson ur. Hodges' Frontotemporal Dementia (2. izd.) Cambridge: Cambridge University Press 2016, str. 349-388

37. Tsai, R. M., Boxer A.L., Pharmacologic therapy for FTD and related disorders. U: B. C. Dickerson ur. Hodges' Frontotemporal Dementia (2. izd.). Cambridge: Cambridge University Press 2016, str. 654-702.
38. Gambogi LB, Guimarães HC, Souza LC de, Caramelli P. Treatment of the behavioral variant of frontotemporal dementia: a narrative review. *Dementia & Neuropsychologia*. 2021 Sep;15(3):331–8.
39. Fernández-Matarrubia M, Matías-Guiu JA, Moreno-Ramos T, Matías-Guiu J. Behavioural variant frontotemporal dementia: clinical and therapeutic approaches. *Neurología*. 2014 Oct;29(8):464–72.
40. O'Connor CM, Clemson L, Brodaty H, Low LF, Jeon YH, Gitlin LN, et al. The tailored activity program (TAP) to address behavioral disturbances in frontotemporal dementia: a feasibility and pilot study. *Disability and Rehabilitation*. 2017 Oct 15;41(3):299–310.

ŽIVOTOPIS

Rođena sam u Virovitici 27. siječnja 1997. Osnovnoškolsko obrazovanje stekla sam u OŠ Vladimir Nazor Virovitica, a osnovno glazbeno obrazovanje u OGŠ Jan Vlašimsky Virovitica. Srednjoškolsko obrazovanje stekla sam u Gimnaziji Petra Preradovića Virovitica.

Godine 2016./2017. upisujem Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Za vrijeme studiranja sudjelovala sam na kongresu TORAKS 2022 gdje sam osvojila nagradu za najbolji poster na temu "Clinical characteristics and outcomes of Hospitalized COVID19 patients".

Bila sam član Hrvatske akademske zajednice pri Medicinskom fakultetu (HAZMef) te sam bila predsjednica iste u akademskoj godini 2023./2024.

Tijekom studiranja 5 godina sam radila kao property manager za AirBnb.

Aktivno se služim engleskim jezikom.