

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Marina Paić

**KLINIČKI SPEKTAR FRONTOTEMPORALNE LOBARNE
DEGENERACIJE**

DIPLOMSKI RAD



ZAGREB, 2014.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za neurologiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom dr. sc. Marine Boban i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2013./2014.

POPIS I OBJAŠNJENJE KRATICA

ALS: amiotrofična lateralna skleroza (engl. amiotrofic lateral sclerosis)

bvFTLD: bihevioralna (frontalna) varijanta FTLD-a (engl. behavioural-variant frontotemporal lobar degeneration)

CBD: kortikobazalna degeneracija (engl. corticobasal degeneration)

CJB: Creutzfeld-Jacobova bolest (engl. Creutzfeld-Jacob disease)

FTDP-17: hereditarna FTLD s parkinsonizmom povezana uz kromosomom 17q21.1 (engl. FTLD with parkinsonism linked to chromosome 17)

FTLD: frontotemporalna lobarna degeneracija (engl. frontotemporal lobar degeneration)

FTLD-MND: Frontotemporalna lobarna degeneracija s bolešću motornog neurona (engl. frontotemporal lobar degeneration with motor neuron disease)

FTLD-tau: FTLD s tau-pozitivnim inkluzijama (engl. FTLD with tau-positive inclusions)

FTLD-TDP: FTLD a tau-negativnim, ubikvitin-pozitivnim i TDP-43-pozitivnim inkluzijama (engl. FTLD with tau-negative, ubiquitin- positive and TDP-43- positive inclusions)

MAPT: protein tau povezan s mikrotubulima (engl. microtubule-associated protein tau)

MID: multiinfarktna demencija (engl. multiinfarct dementia)

NIFID: bolest s neuronalnim inkluzijama interemedijarnih filamenata (engl. neuronal intermediate filament inclusion disease)

PIB: Pitsburška komponenta -B (engl. Pittsburgh Compound- B)

PNFA: progresivna nefluentna afazija (engl. progressive nonfluent aphasia)

PSP: progresivna supranuklearna paraliza (engl. progressive supranuclear palsy)

SD: semantička demencija (engl. semantic dementia)

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1 Epidemiologija	3
1.2 Klinički sindromi	4
1.2.1 Bihevioralna (frontalna) varijanta FTLD-a	4
1.2.2 Semantička demencija	7
1.2.3 Progresivna nefluentna afazija	8
1.2.4 FTLD sa parkinsonizmom povezana s kromosomom 17q21.1 (FTDP-17)	8
1.2.5 Preklopni sindromi FTLD-a	9
1.2.6 Prozopagnozija	10
1.3 Histopatologija	14
1.3.1 Tau-pozitivne FTLD	14
1.3.2 TAR DNA-binding protein 43- pozitivne FTLD	15
1.3.3 FUS- pozitivne FTLD	15
1.4 Genetika	18
1.4.1 FTLD povezan s mutacijom MAPT gena	18
1.4.2 FTLD povezan s mutacijom gena za progranulin	18
1.5 Dijagnostika	20
1.5.1 Klinički kriteriji	20
1.5.2 Dijagnostička obrada	22
1.5.3 Diferencijalna dijagnostika	26
1.6 Liječenje	29
2. ZAKLJUČAK	31
3. ZAHVALA	32
4. LITERATURA	33
5. ŽIVOTOPIS	44

SAŽETAK

Klinički spektar frontotemporalne lobarne degeneracije

Marina Paić

Frontotemporalna lobarna degeneracija (FTLD) je u dobi do 65. godine života druga najučestalija vrsta demencije uz Alzheimerovu bolest. Od Alzheimerove bolesti se razlikuje po tome što amnestički sindrom nije dominantan u ranijim stadijima bolesti. Klinički se očituje progresivnim poremećajima ponašanja i govora uzrokovanih degeneracijom u frontalnim i prednjim dijelovima temporalnih režnjeva. U oko polovine oboljelih nalazi se nasljedna podloga, što se povezuje najčešće s mutacijom MAPT gena. FTLD obuhvaća spektar klinički, patološki i genetski raznolikih neurodegenerativnih poremećaja. U zavisnosti od anatomske raspodjele patoloških promjena može se razlikovati više kliničkih sindroma: bihevioralna (frontalna) varijanta FTLD-a, progresivna nefluentna afazija, semantička demencija i dr.

Ključne riječi: demencija, frontotemporalna lobarna degeneracija, frontalna varijanta FTLD, progresivna nefluentna afazija, semantička demencija

SUMMARY

Clinical spectrum of frontotemporal lobar degeneration

Marina Paić

Frontotemporal lobar degeneration (FTLD) is the second most common type of dementia under the age of 65, first being Alzheimer's disease. In contrast to Alzheimer's disease, amnesic syndrome is not characteristic early feature of FTLD. It's clinically characterised by a progressive decline in behaviour and language caused by degeneration of frontal and anterior temporal lobes. In about half of patients there is a hereditary basis, which is primarily associated with mutations in MAPT gene. FTLD includes a range of clinical, pathological and genetic variety of neurodegenerative disorders. Depending on the anatomical distribution of pathological lesions, multiple clinical syndromes can be distinguished: behavioural (frontal) variant frontotemporal lobar degeneration, progressive non-fluent aphasia, semantic dementia and others.

Key words: Dementia, Frontotemporal lobar degeneration, Frontal variant FTLD, Progressive non-fluent aphasia, Semantic dementia

FRONTOTEMPORALNA LOBARNA DEGENERACIJA (FTLD)

1.UVOD

Frontotemporalna lobarna degeneracija (FTLD) je četvrta skupina demencija po učestalosti s prevalencijom od 3 do 10%. Jedna je od najčešćih presenilnih demencija, s početkom simptoma u dobi od 45. do 65. godine kada je prevalencija 15 do 22 na 100 000 stanovnika. U 30-60% oboljelih nalazi se nasljedna podloga, što se najčešće povezuje s mutacijom *MAPT* (engl. Microtubule Associated Protein Tau) gena na kromosomu 17 (Sjögren i sur. 2006). FTLD obuhvaća spektar klinički, patološki i genetski raznolikih neurodegenerativnih poremećaja frontalnog i temporalnog režnja. Klinički se očituje poremećajima socijalnog ponašanja, regulacije emocija, koncentracije, govornim poremećajima te se može manifestirati i parkinsonizmom i/ili gubitkom motoričkih neurona. U zavisnosti od anatomske raspodjele patoloških promjena može se razlikovati više kliničkih sindroma: *biheviorna (frontalna) varijanta FTLD-a* (engl. *behavioural-variant (frontal-variant) frontotemporal lobar degeneration – bvFTLD ili fvFTLD*), povezana predominantno sa simetričnom degeneracijom korteksa frontalnog režnja te karakterizirana promjenama u ponašanju i osobnosti; *semantička demencija* (engl. *semantic dementia – SD*) je povezana s asimetričnom selektivnom, kortikalnom atrofijom i hipometabolizmom prednjeg i donjeg dijela temporalnog režnja (češće lijevog) te se očituje tečnim govorom, očuvanom produkcijom govora, senzoričkom afazijom te gubitkom semantičkog pamćenja; *progresivna nefluentna afazija* (engl. *progressive nonfluent aphasia – PNFA*) povezana je s asimetričnim zahvaćanjem samo dominantne hemisfere te je karakterizirana izoliranim poremećajima produkcije govora; *FTLD s bolešću motoneurona*; *hereditarna FTLD s parkinsonizmom povezana uz kromosomom 17q21.1 (FTDP-17, engl. FTLD with parkinsonism linked to chromosome 17)* karakterizirana promjenama ponašanja, kognitivnim propadanjem i ekstrapiramidnim fenomenima; *kortikobazalna degeneracija* (engl. *corticobasal degeneration - CBD*) obilježena unilateralnom apraksijom i rigidnošću udova i trupa, distonijom, posturalnom nestabilnošću, mioklonusom, supranuklearnom paralizom pogleda, afazijom te psihičkim i kognitivnim poteškoćama. Postoji i mogućnost preklapanja kliničkih sindroma (Neary i sur. 1998; Kerstez i sur. 2005). Napredak u genetici, biokemiji i molekularnoj biologiji je doveo do promjena u definiranju FTLD-a (koji se devedesetih godina dvadesetog stoljeća temeljio na

ograničenim atrofijama frontalnog i temporalnog režnja te nespecifičnim histopatološkim promjenama) omogućivši jasno prepoznavanje histopatoloških podvrsti FTLD-a: FTLD s tau-pozitivnim inkluzijama (FTLD-tau); FTLD a tau-negativnim, ubikvitin-pozitivnim i TDP-43-pozitivnim inkluzijama (FTLD-TDP) i FTLD s FUS-pozitivnim inkluzijama (FTLD-FUS) (Jellinger i sur. 2008, Trojanowski i sur. 2008; Pasquier i sur. 1997).

1.1 Epidemiologija

Prevalencija FTLD-a varira između 2.7/100,000 u Nizozemskoj (Rosso i sur. 2003) i 15.1/100,000 u Ujedinjenom Kraljevstvu (Ratnavalli i sur. 2002). Iako se bolest tipično pojavljuje u šestom desetljeću, simptomi se mogu javiti u širokom rasponu od tridesetih pa do šezdesetih godina života s time da pacijenti u dobi od 65 godina čine čak 20-25% svih slučajeva FTLD-a (Ratnavalli i sur. 2002; Johnson i sur. 2005; Hodges i sur. 2003). Unatoč tome što su studije koje su obuhvaćale obdukcije na pacijentima koji su bolovali od demencije pokazale da se u 5% slučajeva radilo o FTLD-u (Barker i sur. 2008; Brunnstorm i sur. 2009), smatra se da je postotak stvarne prevalencije bolesti veći iz razloga što su provedene studije prethodile modernim molekularnim tehnikama koje se danas koriste za dijagnozu FTLD-a. Epidemiološki podaci ukazuju da je FTLD čest uzrok presenilnih demencija s prevalencijom koja slijedi Alzheimerovu bolest (Ratnavalli i sur. 2002). Distribucija FTLD-a po spolu varira u različitim kliničkim sindromima, pa se tako uočava veća zastupljenost bihevioralne varijante i semantičke demencije u muškom spolu, dok žene češće boluju od primarne progresivne afazije (Ratnavalli i sur. 2002; Johnson i sur. 2005; Hodges i sur. 2003; Roberson i sur. 2005). Srednje preživljavanje u oboljelih od FTLD-a iznosi 6 do 11 godina od početka simptoma i 3 do 4 godine od postavljanja dijagnoze (Hodges i sur. 2005; Rasckovsky i sur. 2005; Kerstesz i sur. 2007). Različiti klinički oblici bolesti također pokazuju i razlike u duljini preživljenja. Oblici koji zahvaćaju motorne neurone imaju najkraće srednje preživljenje koje iznosi 1.2 do 1.4 godine od postavljanja dijagnoze, bihevioralni oblik je povezan sa srednjim preživljavanjem koji u prosjeku iznosi 8,7 godina od početka simptoma, dok semantička demencija pokazuje najdulje srednje preživljenje u iznosu od 11,9 godina. Zaključno, preživljenje FTLD-a je kraće, a kognitivno i funkcionalno opadanje je brže nego u Alzheimerovoj bolesti (Ratnavalli i sur. 2002; Johnson i sur. 2005; Roberson i sur. 2005; Rasckovsky i sur. 2005).

1.2 Klinički sindromi

1.2.1 Bihevioralna (frontalna) varijanta FTLD-a (bv-FTLD; fvFTLD)

Pacijenti s ovom kliničkom varijantom se očituju promjenama u ponašanju i osobnosti te kombinacijom apatije i disinhibicije (Neary i sur. 1998; Liu i sur. 2004; Miller i sur. 2001). Apatija je karakterizirana usporenošću, gubitkom interesa prema osobnom i obiteljskom životu, smanjenjem osjećaja odgovornosti, gubitkom motivacije za rad, opadanjem interesa za prijašnje hobije, progresivnim socijalnim povlačenjem te kasnije zanemarivanjem osobne higijene i gubitkom kontrole sfinktera. Disinhibicija se često javlja uz apatiju te se manifestira raznolikim i brojnim impulzivnim društveno neprihvatljivim ponašanjima, uključujući izazivanje sukoba, upućivanje neosjetljivih ili nepriličnih komentara, hiperseksualizmom, upuštanjem u sociopatske oblike ponašanja kao što su krađa, kršenje prometnih propisa te rjeđe fizičke napade. Primjer disinhibicije mogu biti novonastala ovisnost o kockanju, hiperreligioznost, promjene političkih uvjerenja, promjene stila oblačenja te promjene doživljaja svoje uloge u društvu (Mendez i sur. 2005; Rankin i sur. 2005). Pacijenti izvana odaju dojam hladnoće i nezainteresiranosti za svoju socijalnu okolinu, pokazuju znakove negiranja bolesti i/ili drastičnog umanjivanja simptoma, opisujući kognitivne poteškoće kao blage probleme s pamćenjem ili poteškoće u traženju riječi. Iz tog je razloga pojedinačno intervjuiranje članova obitelji ili skrbnika nezaobilazno pri postavljanju radne dijagnoze bvFTLD. Uobičajene su repetitivne motoričke i govorne radnje kao što su trljanje ili nakašljavanje, sakupljanje i gomilanje stvari. Mogu se prezentirati promjenama navika u jelu kao što su gubitak manira za stolom, hiperoralnost koja uključuje oralno istraživanje nejestivih objekata, prejedanje, pojačanu želju za slatkom hranom te pretjerivanje u konzumaciji alkoholnih pića ili cigareta (Swartz i sur. 2007; Perry i sur. 2001).

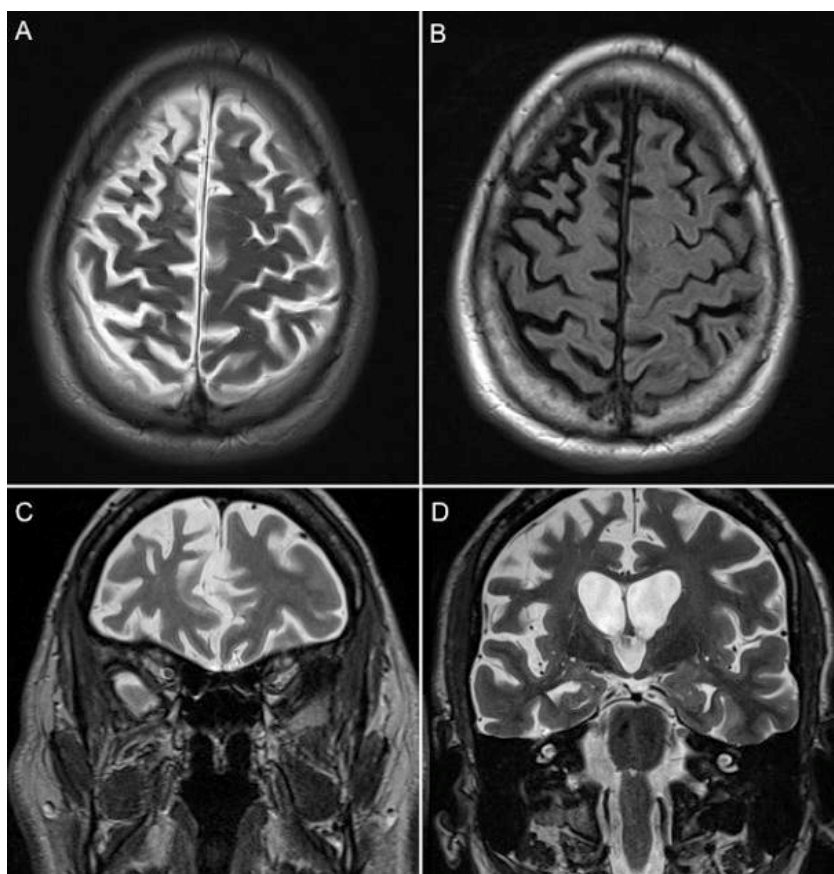
Kognitivno opadanje uključuje nepažljivost, poteškoće u koncentraciji, smetenost te nemogućnost planiranja i neorganiziranost kao i nemogućnost prilagođavanja novim situacijama. Tijekom kognitivnih testiranja uočavaju se poremećaji pažnje, radnog pamćenja i apstraktnog mišljenja. Epizodičko pamćenje je očuvano, kao i vizualno-prostorna inteligencija (za razliku od Alzheimerove bolesti). Sklonost prema kršenju pravila, ponavljanju grešaka te konfabulacija tijekom testiranja visoko su karakteristične za bv-FTLD (Kramer i sur.2003; Nedjam i sur. 2004). Bihevioralna varijanta FTLD rijede se može prezentirati pojavom psihotičnih simptoma kao što

su deluzije, paranoidne ideje ili halucinacije, tipičnije u pacijenata s mutacijom *FUS* (engl. fused in sarcoma) gena u kojih je bolest rano nastupila te u FTLD bolesnika s bolešću motoneurona. Propadanjem dominantnog čeonog režnja u završnim stadijima bolesnici mogu postati nijemi i apatični.

Promjene u ponašanju su povezane s disfunkcijom desnog ventromedijalnog korteksa, dijelom orbitofrontalnog korteksa i amigdala. Apatija korelira s hipoperfuzijom u dijelu orbitofrontalnog i prednjeg cingularnog korteksa (Mendez i sur. 2005).

Amiotrofična lateralna skleroza (ALS) se može javiti uz bilo koju FTLD varijantu, međutim najčešće je povezana uz bv-FTLD, te spada u skupinu nazvanu Frontotemporalna lobarna degeneracija s bolešću motoneurona (engl. frontotemporal lobar degeneration with motor neuron disease – FTLD-MND) koja je karakterizirana patološkim promjenama koje zahvaćaju hipokampus, jezgru hipoglosusa i motoneurone prednjih rogova kralježnične moždine. U prosjeku polovina svih pacijenata koji boluju od bv-FTLD zadovoljavaju kriterije za ALS, a polovina pacijenata koji boluju od ALS-a pokazuju bihevioralne i kognitivne deficite tipične za bv-FTLD (Lomen-Hoerth i sur. 2002). FTLD-ALS pacijenti se očituju kognitivnim i(li) motoričkim disfunkcijama, a najčešće se javlja bulbarna simptomatologija kao posljedica kombinacije slabosti gornjeg i donjeg motornog neurona. Ostali simptomi uključuju slabost mišića (što može uključivati ruke, noge, lice, jezik ili vrat), nespretnost finih pokreta ruku, spoticanje ili padove (zbog slabih ili ukočenih nogu), kratkoća daha (zbog slabe respiratorne muskulature), atrofija mišića, fascikulacije i grčeve mišića, disfagiju, dizartriju, spastičnost, hiperrefleksiju (obično se primijeti tijekom neurološkog pregleda) te ispade smijeha ili plača neprikladnih situaciji (Poppe i sur. 1963; Lomen-Hoerth i sur. 2003; Bak i sur. 2004). Zbog jake povezanosti ove dvije bolesti, preporučena je neuromuskularna evaluacija u svih pacijenata koji boluju od FTLD-a te kognitivno testiranje i bihevioralna procjena u svih bolesnika s ALS-om. Na funkcionalnim i strukturnim snimkama mozga vidi se atrofija, hipoperfuzija te hipometabolizam frontalnog režnja (Rosen i sur. 2002; Boccardi i sur. 2005) kojoj prethode promjene u medijalnom dijelu paralimbicnog sustava koji uključuje prednji cingulum, orbitofrontalni i frontoinsularni korteks. Atrofija u ovim dijelovima mozga najbolje razlikuje FTLD od Alzheimerove bolesti (Rabinovici i sur. 2007; Seeley i sur. 2008).

Postavljanje dijagnoze bvFTLD u početku bolesti nije lagano obzirom da postoji značajan broj psihijatrijskih bolesti i drugih demencija koje se u početku mogu manifestirati kao bvFTLD tzv. fenokopije bvFTLD. Očituju se simptomima koji odgovaraju bvFTLD, uz nešto slabije izražene poteškoće u obavljanju svakodnevnih aktivnosti. Za razliku od klasičnog oblika bvFTLD, simptomi ne pokazuju znakove progresije te se katkada mogu ublažiti i(li) popraviti. Ovaj oblik gotovo uvijek zahvaća muškarce. Neuropsiholološki testovi ukazuju na normalne do granične poremećaje kognitivne funkcije te očuvanje pamćenja i društvenog ponašanja. Strukturne i funkcionalne snimke mozga ne pokazuju znakove atrofije i hipometabolizma (Piguet i sur. 2011).



Slika 1: MRI transferzalni i koronarni prikazi. Vidljiva je asimetrična, desnostrana frontotemporalna atrofija.

<http://www.radiopaedia.org/cases/behavioral-variant-frontotemporal-dementia-1>

1.2.2 Semantička demencija (SD)

Semantička demencija je oblik FTLD-a koji asimetrično zahvaća prednje dijelove temporalnog režnja, očituje se fluentnom anomičnom afazijom i promjenama u ponašanju (Hodges i sur. 2001).

Pacijenti s primarno lijevostranom prednjom temporalnom atrofijom se isprva očituju gubitkom semantičkog znanja koji slijedi hijerarhijski slijed. Na primjer, prvo se gubi znanje o vrsti pasa, zatim slijedi nemogućnost razlikovanja pasa od ostalih životinja, te na kraju osoba sve životinje doživljava kao stvari s progresijom bolesti te osoba razvija multimodalnu agnoziju (Hodges i sur. 1992; Gorno-Tempini i sur. 2004). Tijekom kognitivnog testiranja pacijenti ne uspijevaju imenovati objekte, povezivati riječi i pripadajuće slike. Epizodičko pamćenje (pogotovo vizualno), prostorna orijentiranost i izvršne funkcije su očuvane (Thompson i sur. 2003; Perry i sur. 2000; Hodges i sur. 1999).

Pacijenti s primarno desnostranom prednjom temporalnom atrofijom se očituju bihevioralnim sindromom koji se preklapa s bv-FTLD. Uočljive su emocionalna tupost, bizarne reakcije, odsutnost empatije i interesa za druge, netaktičnost, prozopagnozija te društveno neprihvatljivo ponašanje (Thompson i sur. 2003; Mychack i sur. 2001). Česta je rigidnost koja se prezentira strogim rasporedima i rutinama, provjeravanjem sata ili restriktivnim dijetama. U usporedbi s pacijentima koji boluju od bv-FTLD, pacijenti s dominantnim zahvaćanjem desnog temporalnog režnja su rigidniji i kompulzivniji, boluju poremećaja u prehrani, poremećaja spavanja i poremećaja seksualne funkcije (Rankin i sur. 2003; Gorno-Tempini i sur. 2004).

Pacijenti s desnostranim temporalnom atrofijom razvijaju semantički gubitak pamćenja karakterističan za lijevostrano zahvaćanje u prosječnom periodu od 3 godine, nakon proširenja degeneracije na lijeve prednje polove temporalnog režnja. Pacijenti s lijevostranom temporalnom SD-om razviju bihevioralni sindrom u sličnom periodu. Iako su kompulzivni poremećaji uobičajeni u obje grupe, kod lijevostrane SD su kompulzije orijentirane vizualno, npr. skupljanje sjajnih predmeta, dok se kod desnostranih SD verbalno orijentirane (npr. izrugivanje, ponavljanje riječi). Disinhibicija i apatija tipične za bvFTLD razvijaju se unutar 5-7 godina od početka simptoma kao rezultat zahvaćanja frontalnog režnja i inzule. Epidemiološki podaci o 3 puta većoj zabilježenoj učestalosti lijevostrane SD od desnostrane SD mogu biti rezultat pogrešnog

dijagnosticiranja desnostrane SD kao primarno psihijatrijskog poremećaja (Thompson i sur. 2003; Seele i sur. 2005).

1.2.3 Progresivna nefluentna afazija (PNFA)

PNFA prvi je opisao Mesulam 1982. godine. To je izolirani poremećaj jezičnih funkcija i motorike govora povezan s lijevom perisilvijskom atrofijom, u kojem se globalna demencija javlja vrlo kasno, te su ovi bolesnici dugo samostalni. Bolest traje u prosjeku 10 godina; počinje s blagom anomijom, a završava s mutizmom. Pacijenti se prezentiraju poteškoćama u govoru, specifičnim za PNFA. Govor je neodlučan, spor, mukotrpan, pun fonoloških grešaka te se produkcija govora smanjuje (tzv. telegrafski govor). Ostali govorni poremećaji uključuju mucanje, blagu anomiju (bez gubitka semantičkog pamćenja) i dizatriju (Giorni-Tempini i sur. 2004; Rosen i sur. 2006). Čitanje je mukotrpano i nefluentno, dok je pisanje obilježeno agramatizmom i fonemskim parafazijama. Razumijevanje govora je pošteđeno. Neurološkim pregledom može se uočiti supranuklearna vertikalna paraliza (oštećenje vertikalnog pomicanja očnih jabučica), parkinsonizam i apraksija udova. Takav nalaz ukazuje na sličnost PNFA s kortikobazalnom degeneracijom i progresivnom supranuklearnom paralizom. Psihometrijsko testiranje može pokazati blaga oštećenja radnog pamćenja i izvršnih funkcija, dok su epizodičko pamćenje i vizualno-prostorna očuvani. Iako se bihevioralni simptomi mogu pojaviti, oni su rjeđi i lakši od onih u bv-FTLD, a uključuju iritabilnost, poteškoće u donošenju odluka, apatiju i hiperoralnost. Dijagnoza se postavlja na temelju očuvanih funkcija pamćenja, vidno-prostornih sposobnosti, mišljenja i ponašanja uz izolirano zahvaćanje govora kroz najmanje dvije godine od početka bolesti. Anatomski je PNFA povezana s atrofijom, hipometabolizmom i hipoperfuzijom frontalnog operkuluma, premotornog korteksa te dorzalnog dijela prednjeg dijela insule (Gorno-Tempini i sur. 2004; Joseph i sur. 2006).

1.2.4 FTLD sa parkinsonizmom povezana s kromosomom 17q21.1 (FTDP-17)

FTLD s parkinsonizmom povezana s kromosomom 17 (FTDP-17) je iznimno rijetka autosomno dominantna heterogena skupina neurodegenerativnih poremećaja, uzrokovana

mutacijama *MAPT* gena. Stvarna prevalencija i incidencija su nepoznate. FTDP-17 ima tri glavne značajke: promjene ponašanja i osobnosti, kognitivno oštećenje i motoričke simptome. Klinička slika se znatno razlikuje među pogođenim pojedincima, bez obzira na to jesu li naslijedili iste ili različite mutacije. Članovi iste obitelji, na primjer, mogu varirati u kliničkoj slici (Wszolek i sur. 2003). Pacijenti su često disinhibirani, apatični i zanemaruju osobnu higijenu. Također su zabilježene poteškoće donošenja odluke, agresivnost, alkoholizam, hiper-religioznost, stereotipne radnje, a nešto rjeđe auditorne halucije i paranoidne deluzije. Na početku se mogu uočiti progresivne govorne poteškoće s nefluentnom afazijom i poremećaj izvršnih funkcija. Nakon toga se postupno pogoršava pamćenje, vidno-prostorna orijentacija, te se razvijaju eholalija, palilalija, verbalne i vokalne perseveracije. Konačno, dolazi do progresivne demencije i mutizma. Motorni znakovi su također istaknuti. Parkinsonizam može biti prvi znak bolesti, te to može dovesti do pogrešnog postavljanja dijagnoze kao Parkinsonove bolesti ili sporadične progresivne supranuklearne paralize. U nekim obiteljima, parkinsonizam se javlja kasno u tijeku bolesti ili se ne javlja uopće. Parkinsonizam je obilježen bradikinezijom, rigidnošću i posturalnom nestabilnošću. Tipično trajanje FTDP-17 iznosi 10-12 godina (Foster i sur. 1997; Trojanowski i sur. 2008). Dijagnoza se postavlja na temelju kliničke slike i patoloških obilježja u kombinaciji s molekularno genetskom analizom *MAPT* gena (Tsuboi i sur. 2002).

1.2.5 Preklopni sindromi FTLD-a

Klinički sindromi FTLD-a mogu pokazivati značajno preklapanje s atipičnim Parkinson-plus sindromima, npr. kortikobazalnom degeneracijom (CBD) i progresivnom supranuklearnom paralizom (PSP), iako su oba poremećaja primarno opisani kao poremećaji pokreta (Kertesz i sur. 2000).

Kortikobazalna degeneracija je sindrom obilježen asimetričnom rigidnošću i apraksijom (Reibez i sur. 1968). Karakterizirana je apraksijom i rigidnošću udova i trupa, distonijom, posturalnom nestabilnošću, mioklonusom, supranuklearnom paralizom pogleda (apraksija pogleda i usporene sakade), sindromom "alien limb" (nevoljni pokreti udova koje osoba ne može kontrolirati ili ih nije svjesna) te kortikalnim senzornim gubitkom. Kognitivni simptomi uključuju poremećaje izvršnih funkcija, vidno-prostorne disfunkcije te hemiagnoziju (Belfor i sur. 2006; Murray i sur. 2007).

Progresivna supranuklearna paraliza se očituje supranuklearnim paralizama pogleda (usporene sakade, supranuklearna vertikalna paraliza), parkinsonizmom s predominantnom aksijalnom zahvaćenošću te izrazitim dubokim naginjanjem unatrag (Litvan i sr. 1996), pseudobulbarnim znakovima (disartrijska, disfagija), kognitivnim opadanjem (poremećaji izvršne funkcije, psihomotorno usporavanje i pogoršanje radnog pamćenja) (Graftman i sur. 1995). Pacijenti s CBD i PSP mogu pokazivati promjene osobnosti i ponašanja kao i u bvFTLD te poremećaje govora slične onima u PNFA. Također pacijenti primarno oboljeli od bvFTLD ili PNFA mogu s vremenom razviti poremećaje pokreta karakteristične za CBD ili PSP (Gorno-Tempini i sur. 2004; Josephs i sur. 2006).

1.2.6 Prozopagnozija

Prozopagnozija je rijedak kognitivni poremećaj koji je obilježen nemogućnošću prepoznavanja i razlikovanja lica koji može uključivati i vlastito lice. Ovaj poremećaj je prvi imenovao Bodamer 1947. godine. Može biti urođena (koja pokazuje nasljednu podlogu i javlja se već u djetinjstvu) i stečena. Uzrok stečenog oblika može biti vaskularni incident, traumatska ozljeda mozga ili određene neurodegenerativne bolesti. Češće se javlja uz Alzheimerovu bolest, autizam i FTLD. Oblik vezan uz FTLD je progresivan te se povezuje s atrofijom ventralnog dijela okcipitotemporalnog korteksa, zahvaća gyrus fusiformis i lingualis. Iako su lezije većinom bilateralne, pojavu sindroma može uzrokovati i unilateralna desnostrana lezija navedenog područja. Obostrano oštećenje inferotemporalnih areja za prepoznavanje lica, areja za prepoznavanje objekata, te jezičnih areja dovodi do specifičnih gubitaka sposobnosti prepoznavanja lica ('asocijativna prozopagnozija'), složenih vidnih podražaja (npr. mrtve prirode) (asocijativna vidna objektna agnozija) i vidnog prepoznavanja riječi (čista aleksija). Oštećenja koja pak prekidaju veze između vidnih asocijacijskih područja i limbičkih areja dovode do stanja vidne hipoemocionalnosti jer vidna iskustva ne izazivaju prikladan emocionalni odgovor. Neuronima inferotemporalnih areja za prepoznavanje lica osiguravaju izoliranu percepciju lica lišenu značenja ili konteksta. Za prepoznavanje poznatih lica potrebno je posredovanje transmodalnih kortikalnih areja. Transmodalne regije u srednjem temporalnom girusu povezuju vidne reprezentacije lica s dodatnim asocijacijama (npr. imenom, glasom i osobnim sjećanjima na tu osobu) što sve zajedno dovodi do prepoznavanja. Iako bolesnici s asocijativnom prozopagnozijom ne mogu gledanjem prepoznati poznata lica, prepoznavanje postaje moguće kad

dobiju informaciju u ne-vidnom modalitetu, npr. kad čuju glas dotične osobe. Postoje naznake da osobe s prozopagnozijom mogu i nesvjesno prepoznati lica koja nisu sposobna prepoznati svjesno, ukoliko lice koje nije prepoznato izazove fiziološki emocionalni odgovor (ako je oštećenje dovelo samo do prekida veza između vidnih asocijacijskih areja i srednjeg sljepoočnog girusa, a ne i između vidnih asocijacijskih i limbičkih areja). Analiza specifičnog načina hoda, boja kose, odjeća i slično također olakšavaju prepoznavanje osobe (Grüter i sur. 2008; Gainotti i sur. 2001).

U nekim slučajevima progresivne prozopagnozije zabilježen je i poremećaj semantičkog pamćenja. U takvim slučajevima oštećene su areje za prepoznavanje lica (gyrus fusiformis-bilateralno ili unilateralno desno) i areje za prepoznavanje zvuka (gornji temporalni gyrus-bilateralno). Ta dva modaliteta pojedinačno ili zajednički (multimodalno) dopiru do transmodalnih area moždane kore u kojima je smješteno semantičko znanje. Takvi pacijenti ne mogu prepoznati osobu ni prema licu ni prema glasu. U kasnijim stadijima bolesti ne postoji mogućnost prepoznavanja osobe ni u jednom modalitetu (George i sur. 2009).

U blažim oblicima prozopagnozije moguće je razvitkom kompenzatornih mehanizama smanjiti negativni utjecaj bolesti na svakodnevni život. Unatoč tome, određeni broj oboljelih razvija anksiozni poremećaj i(li) depresiju kao posljedicu svakodnevnih poteškoća na radnom mjestu ili u društvenom životu. U nedostatku specifične terapije, liječenje prozopagnozije temelji se na razvitku kompenzatornih mehanizama koji pomažu u prepoznavanju.

Tablica 1: Usporedba kliničkih sindroma FTLD

	bvFTLD	SD	PNFA
Spol	m > ž	m > ž	ž > m
Dob nastupa bolesti	sredina 50-tih godina	kasne 50-te godine	rane 60-te godine
Genetika	obiteljska nasljednost	rijetko obiteljski nasljedno	srednja nasljednost
MND	često	rijetko	rijetko
Ponašanje	promjene osobnosti, apatija, disinhibicija, negiranje bolesti	slično bvFTLD kod desnostranog zahvaćanja; bvFTLD tip ponašanja prisutno nekoliko godina od početka bolesti u lijevostranom zahvaćanju	većinski nepromijenjeno; učestala depresija
Neurološki	povezanost s ALS-om, parkinsonizam	povezanost s ALS-om, gubitak semantičkog pamćenja, očuvano radno pamćenje	preklapanje s PSP, CBD, nefluentna afazija, očuvano semantičko pamćenje
Neuropshihološki	poremećaji pažnje, radnog pamćenja i apstraktnog mišljenja	anomija, loše verbalno pamćenje, očuvano radno pamćenje	nefluentna verbalna apraksija, očuvano razumijevanje govora
Neuroimaging	bilateralna (desno > lijevo) frontalna, prednja cingularna	bilateralna temporalna atrofija	bilateralna (lijevo > desno) frontoinsularna

	orbitofrontalna i frontoinsularna atrofija / hipometabolizam korteksa		atrofija / hipometabolizam
Neuropatologija	najčešće: FTLD s tau-negativnim, ubikvitin-pozitivnim i TDP-43-pozitivnim inkluzijama; rjeđe: bez inkluzija ili FTLD-TAU	najučestalije: FTLD s tau-negativnim, ubikvitin-pozitivnim i TDP-43-pozitivnim inkluzijama	najučestalije: FTLD-TAU

m = muškarci; ž = žene; MND = bolest motoričkih neurona; ALS = amiotrofična lateralna skleroza

1.3 Histopatologija

Postmortalno se kod FTLD pacijenata uočava atrofija frontalnih i temporalnih režnjeva sa poštedom stražnjih režnjeva i u kasnijim stadijima bolesti. Mikroskopski se uočava gubitak piramidnih neurona i mikrovakuolarna degeneracija slojeva II i III frontalnog i temporalnog režnja praćena različitim stupnjevima glioze. Donji dijelovi bijele tvari pokazuju gubitak aksona, demijelinizaciju te gliozu (Dickson i sur. 2001; Cairns i sur. 2007). Pacijenti s FTLD-om povezanim s bolestima motoneurona pokazuju još opsežniji gubitak gornjih i donjih motoneurona te degeneraciju kortikospinalnog puta (McKhann i sur. 2001). Većina FTLD sindroma se može svrstati u dvije velike kategorije, temeljem prisutnosti ili odsutnosti specifičnih inkluzijskih tjelešaca: FTLD s tau inkluzijama (FTLD-TAU) i FTLD s tau-negativnim, ubikvitin-pozitivnim i TDP-43-pozitivnim inkluzijama. Manji broj slučajeva (5-10 %) je tau i TDP-43 negativan. U većini tih slučajeva nađena je prisutnost RNA-binding proteina fused in sarcoma (FUS) od kojih su građena inkluzijska tjelešeca (Piguet i sur. 2011).

1.3.1 Tau-pozitivne FTLD

FTLD tauopatije (FTLD-TAU) su klasificirane prema morfološkim karakteristikama kao i biokemijskom sastavu tau-pozitivnih inkluzija. Pickova bolest, kao primjer tauopatije, je karakterizirana Pickovim tjelešcima (solitarnim, okruglim ili ovalnim argirofilnim inkluzijama u citoplazmi neurona) najčešće nađenim u gyrus dentatus-u hipokampusa, amigdali te frontalnom i temporalnom neokorteksu (Dickson i sur. 2001). CBD i PSP međusobno razlikujemo prema inkluzijskim tjelešcima, njihovom specifičnom smještaju te tipu atrofije. CBD karakteriziraju astrocitni plakovi nastali tau-imunoreaktivnim procesima, tau-pozitivnim dijelovima bijele i sive tvari koje nalazimo u frontalnom, parijetalnom i strijatalnom području, dok PSP karakteriziraju globozni neurofibrilatorni čvorići i resičasti astrociti nađeni pretežito u moždanom deblu, malom mozgu i bazalnim ganglijima (Dickson i sur. 1999). Pacijenti s mutacijama MAPT gena pokazuju kliničku sliku Pickove bolesti, CBD-a ili PSP-a. Humani MAPT gen može sadržavati tri (3R) ili četiri (4R) ponavljanja sekvencije aminokiselina koje služe kao mjesta za vezanje mikrotubula, ovisno o alternativnom izrezivanju. U zdravom mozgu se nalaze slične količine 3R i 4R, dok u

tauopatijama postoji nerazmjer, pa tako u Pickovoj bolesti nalazimo većinu 3R inkluzija, dok su inkluzije u CBD i PSP većinom 4R (Goedert i sur. 1989; Muonoz i sur. 2003).

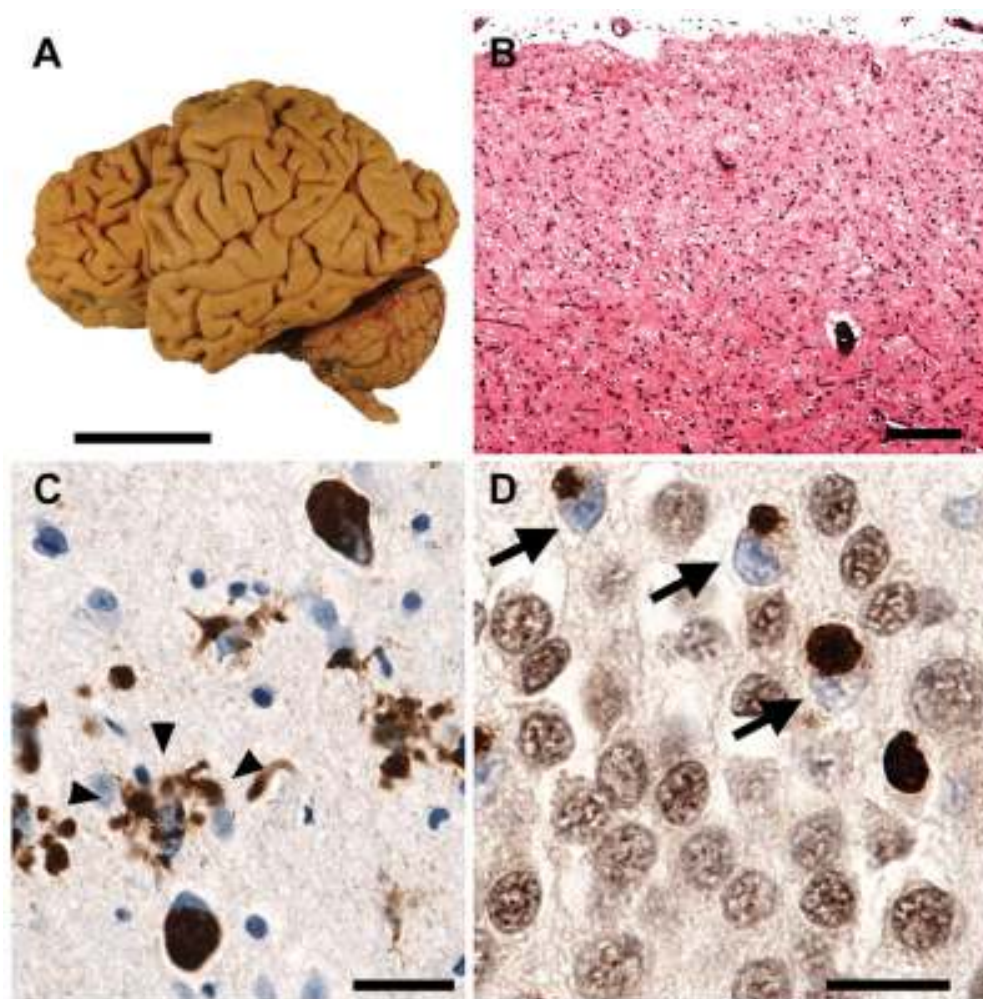
1.3.2 TAR DNA-binding protein 43 (TDP-43)- pozitivne FTLD

Nakon otkrića mogućnosti razlikovanja demencija prema inkluzijama, određen broj tau-negativnih demencija su bile smatrane demencijama bez karakteristične histologije (engl. dementia lacking distinctive histology, DLDH), no s napretkom imunohistokemije, otkriveno je da mnoge DLDH demencije reagiraju na ubikvitin, te da je ubikvitiniran zapravo TAR DNA-vežući protein 43 (TAR DNA-binding protein 43, TDP-43), stoga ime FTLD-TDP (Neuman i sur. 2006). TDP-43 se normalno nalazi u nukleusu te sudjeluje u transkripciji i splicing-u. U patološkim stanjima se TDP-43 nalazi u citoplazmi, hiperfosforiliran je i ubikvitiniran. U FTLD-TDP nalazimo neuronalne i glijalne inkluzije TDP-43, a najčešće su nađene u hipokampusu, sloju II neurona frontalnog i temporalnog korteksa, jezgrama kranijalnih živaca, te prednjem rogu kralježnične moždine. Osim u FTLD-u, TDP-43 inkluzije su nađene i u pacijenata s obiteljskim oblikom ALS-a te drugim degenerativnim demencijama (Uryu i sur. 2008; Hu i sur. 2008).

1.3.3 FUS – pozitivne FTLD

FUS (engl. fused in sarcoma) protein čini većinu tau i TDP-43 negativnih slučajeva FTLD (FTLD-FUS). Kao i TDP-43, FUS je široko prisutan DNA / RNA vezni protein koji regulira ekspresiju gena. Sudjeluje u popravku DNA i regulaciji RNA splicing-a. Kromosomske translokacije proteina FUS mogu dovesti do pojave sarkoma i hematoloških malignih bolesti. Kao TDP-43, mutacije FUS gena nađene su u oboljelih od obiteljskog oblika ALS-a. Nasuprot tome, FTLD-FUS slučajevi gotovo su uvijek sporadični. Klinički, ovaj oblik FTLD je karakteriziran veoma ranim početkom bolesti (srednja dob je 38 godina), teškim poremećajima ponašanja (bvFTLD) te kaudalnom atrofijom vidljivom na MR. FTLD-FUS inkluzije su morfološki i distribucijski slične TDP-43 inkluzijama. Osim u ALS-u i FTLD-u, FUS-pozitivne inkluzije nađene su i u bolesti s neuronalnim inkluzijama interemedijarnih filamenata (engl.

neuronal intermediate filament inclusion disease- NIFID) (Piguet i sur. 2011; Rabinovici i sur. 2010; Seelar i sur. 2011).



Slika 2: A) Tipična FTLD atrofija prednjeg frontalnog i temporalnog korteksa i subkortikalnih regija u pacijenta oboljelog od PNFA s CBD; B) pogođene regije bez obzira na vrstu proteinskih inkluzija pokazuju gubitak neurona, gliozu i mikrovakuolizaciju, pogotovo u površinskim kortikalnim slojevima; C) Pickova bolest, tau-pozitivni oblik FTLD, pokazuje citoplazmatske hiperfosforilirane tau inkluzije u neuronima (Pickova tjelešca) i razgranate astrogljalne nastavke (strelice); D) U FTLD zbog TDP-43 proteinopatije, u pogođenim neuronima (granulirane stanice) vide se citoplazmatske inkluzije TDP-43 proteina. Strelicama su obilježene jezgre u kojima se oni normalno nalaze.

Izvor: Rabinovici i sur. (2010). [Fotografija] (CNS Drugs. 24(5):375-398)

1.4 Genetika

U oko 40% FTLD-a je ustanovljena obiteljska sklonost, od toga se 10% nasljeđuje autosomno dominantno (Goldman i sur. 2005). Pri uzimanju obiteljske anamneze, kliničari bi trebali uz FTLD i ALS, ispitati o postojanju psihijatrijskih bolesti srednje i starije životne dobi, Alzheimerove bolesti te parkinsonizma, budući da se FTLD često zamijeni s njima. Obiteljski se najčešće nasljeđuje bvFTLD i FTLD-ALS, a najmanje SD. Prvi gen povezan s FTLD bio je *MAPT* gen na 17q21-22, povezan s FTDP-17 s tau-pozitivnom histologijom, a kasnije je otkriven i *PGRN* gen u povezanosti s FTDP-17 s negativnom tau histologijom (Wilhelmsen i sur. 1994). Dosada je otkriveno preko 40 mutacija *MAPT* gena i oko 70 mutacija *PGRN* gena koje su odgovorne za većinu obiteljskih oblika FTDP-a.

1.4.1 FTLD povezan s mutacijom *MAPT* gena (engl. microtubule-associated protein tau)

Normalni tau proteini se vežu za aksonalne mikrotubule, stabiliziraju ih te sudjeluju u provođenju signala. Mutacija *MAPT* gena dovodi do degeneracije tau proteina, rezultirajući smanjenim afinitetom vezanja za mikrotubule, poremećaja stabilnosti i aksonalnog transporta, te agregacije samih proteina u filamentozne, netopljive inkluzije koje su neurotoksične. Mutacije *MAPT* gena pokazuju visoku penetrantnost, te dovode do pojave kliničkih simptoma u dobi od 40 do 60 godina, kojima mogu prethoditi kognitivni poremećaji desetljećima prije početka same demencije. Bolest obično traje 8-10 godina, a može uključivati kliničke simptome svih FTLD sindroma, pa i ALS-a (Seelar i sur. 2008; Bugiani i sur. 1999).

1.4.2 FTLD povezan s mutacijom gena za *progranulin*

Progranulin je faktor rasta koji ima važnu ulogu u upali, cijeljenju rane, rastu tumora u nemoždanom tkivu, a u mozgu je jako eksprimiran u hipokampusu i cerebelarnim Purkinjeovim stanicama. Neke od njegovih funkcija su promocija neuronalnog preživljavanja i stimulacija neuritičnog rasta. Većina mutacija *PGRN* gena dosada opisane su *nonsense* ili *missense* koje

rezultiraju kroničnim manjkom neurotrofne podrške i neprikladnim odgovorima na neuralne ozljede - mehanizmom haploinsuficijencije (Le Ber i sur. 2007; Gass i sur. 2006). U kliničkoj slici nešto češće se pojavljuju halucinacije i deluzije, te je nešto je češće zahvaćen parijetalni režanj. Klinički obuhvaća PNFA, bvFTLD, CBD, Alzheimerovu bolest i parkinsonizam (Whitwell i sur. 2007; Rohrer i sur. 2008).

1.5 DIJAGNOSTIKA

1.5.1 Klinički kriteriji

Dijagnoza FTLD se tijekom života temelji na skupu kliničkih kriterija (Neary i sur. 1998), dok se konačna dijagnoza postavlja nakon obdukcije, analizom dobivenog histopatološkog nalaza.

Bihevioralni oblik FTLD

Za postavljanje dijagnoze bv-FTLD bolesnik treba imati temeljne dijagnostičke značajke: 1. podmukao početak uz postepenu progresiju simptoma, 2. rano oštećenje društvenih kontakata i kontrole vlastitog ponašanja, 3. rano emocionalno otupljivanje i 4. nesvjesnost o tim promjenama. Potporne dijagnostičke značajke su: *A. Bihevioralni poremećaji*: poremećaj osnovnih higijenskih navika i uređivanja, mentalna rigidnost i nefleksibilnost; rastresenost i motorički nemir; hiperoralnost i promjene u prehranbenim navikama; perseveracija i stereotipno ponašanje; utilizacijsko ponašanje (impulzivno uzimanje i(li) korištenje predmeta u okolini koji su u vizualnom polju i nadohvat ruke). *B. Promjene govora i jezika*: promijenjena produkcija govora, izostanak spontanosti i ekonomičnosti govora, potisnuti govor (užurbani ili pobesnjeni govor koji je teško prekinuti, stereotipan govor, eholalija, perseveracija i mutizam). *C. Fizikalni znakovi* su: prisutstvo primitivnih refleksa, inkontinencija, akinezija, rigidnost i tremor (parkinsonizam); nizak i labilan krvni tlak. Dodatno, tijekom neuropsihološkog testiranja je važan i nalaz značajnog oštećenja izvođenja testova za čeonu režanj, uredan nalaz EEG-a (elektroencefalograma) kao i nalaz atrofije i hipometabolizma predominantno čeonog i(ili) prednjeg dijela sljepoočnog režnja na strukturnim i funkcionalnim prikazima mozga. bvFTLD se može klasificirati kao 'mogući bvFTLD' ako zadovoljava barem 3 od 6 ponuđenih kriterija: rana (3 godine) disinhibicija, rana (3 godine) apatija ili inercija, rana (3 godine) gubitak empatije, rano (3 godine) perseveriranje, stereotipije, kompulzivno / ritualističko ponašanje, hiperoralnost promjene u prehrani te deficiti u neuropsihološkom profilu: opadanje izvršnih funkcija uz relativno očuvanje pamćenja i prostornog snalaženja.; 'mogući bvFTLD' u kojem svi kriteriji moraju biti prisutni zadovoljavaju kriterije za 'vjerojatni bvFTLD' uz dodatak značajano opadanja funkcionalnosti te karakterističan nalaz na neuroimagingu (Rascovsky i sur. 2011); 'definitivni bvFTLD' mora zadovoljavati prvi kriterij, a drugi i(li) treći moraju biti prisutni: zadovoljeni kriteriji za mogući i vjerojatni bvFTLD, histopatološki postmortalno dokazan FTLD na

biopsijskom uzorku te prisutnost mutacije koja uzrokuje patološke promjene. Dodatni kriteriji uključuju prisutnost motornih deficita koji upućuju na MND, motorni simptomi slični onima u CBD i PSP, afazija i asocijativna agnozija, motoričke smetnje govora te agramatizam.

Semantička demencija

Temeljne dijagnostičke značajke SD uključuju: podmukli početak i postepenu progresiju simptoma, smetnje jezika (tečan i prazan govor; gubitak značenja riječi koji se očituje oštećenjem sposobnosti imenovanja i razumijevanja govora; semantičke parafazije) i(li) smetnje percepcije (prozopagnozija- nemogućnost prepoznavanja lica; asocijativna agnozija- nemogućnost prepoznavanja objekata), očuvano perceptualno povezivanje i preslikavanje, očuvano ponavljanje jedne riječi i čitanja na glas, očuvano pisanje pravopisno ispravnih riječi po diktatu. Pomoćne dijagnostičke značajke uključuju: *A. smetnje jezika i govora* (potiskivanje govora- užurbani ili bijesni govor, neuobičajeno korištenje riječi, nedostatak fonemske parafazije, površna disleksija i disgrafija, očuvano računanje); *B. poremećaje ponašanja* (gubitak empatije; sužene preokupacije; škrtost); *C. Fizikalni znakovi* (odsutnost ili zakašnjelost primitivnih refleksa; parkinsonizam) Dodatno je važan i nalaz teškog oštećenja semantičkog pamćenja (nemogućnost razumijevanja riječi i(li) prozopagnozija ili asocijativna agnozija) uz očuvanu sintaksu, radno pamćenje, perceptualno procesiranje i uredne prostorne sposobnosti na neuropsihološkim testovima, uredan nalaz EEG-a i nalaz atrofije (simetrične ili asimetrične) prednjeg dijela temporalnog režnja.

Progresivna nefluentna afazija

Pri postavljanju dijagnoze PNFA temeljne dijagnostičke značajke su: podmukli početak i postepena progresija simptoma bolesti uz netečan spontani govor, te bar jedna od sljedećih značajki: agramatizam, fonemske parafazije, anomija. Potporne dijagnostičke značajke uključuju: *A. promjene govora i jezika* (mucanje ili oralna apraksija, ponavljanje, aleksija, agrafija, u ranoj fazi bolesti je značenje riječi sačuvano te progresija do mutizama u kasnoj fazi bolesti). *B. promjene ponašanja* (sačuvane socijalne vještine u ranoj fazi bolesti, promjene ponašanja slične onima u bvFTLD tek u kasnijoj fazi bolesti). Dodatne značajke su eventualni kontralateralni primitivni refleksi u kasnijoj fazi bolesti te znakovi parkinsonizma.

Prozopagnozija

Temeljne dijagnostičke značajke prozopagnozije uključuju: podmukli početak i postepenu progresiju simptoma i smetnje percepcije (prozopagnozija- nemogućnost prepoznavanja lica; asocijativna agnozija- nemogućnost prepoznavanja objekata). Potporne dijagnostičke značajke uključuju: potiskivanje govora, neuobičajeno korištenje riječi te površnu disleksiju i disgrafiju. Na strukturnim i funkcionalnim prikazima mozga vide se atrofija i hipometabolizam predominantno prednjeg temporalnog režnja, češće s lijevostrano.

Potporni kriteriji za sva četiri sindroma FTLD uključuju početak bolesti prije 65. godine života, pozitivnu obiteljsku anamnezu za slične smetnje u rođaka u prvom koljenu te nalaz bulbarne paralize, mišićne slabosti i propadanja, fascikulacija mišića (zbog dodatne prisutnosti bolesti donjeg motornog neurona u manjem broju oboljelih).

Isključni kriteriji za sva četiri sindroma FTLD uključuju: nagli iktalni nastup simptoma, prethodeća trauma, rana i teška amnezija, prostorna dezorijentacija, govor s naglim gubitkom vodeće misli, mioklonus, kortikospinalna slabost, cerebelarna ataksija te koreoatetozu.

Ovakav način dijagnosticiranja i klasificiranja kliničkih oblika FTLD-a pokazao se visoko osjetljivim i specifičanim (Neary i sur. 1998)

1.5.2 Dijagnostička obrada

Glavni alati pri dijagnosticiranju FTLD spektra tijekom života su kvalitetna i iscrpna osobna anamneza i heteroanamneza, detaljna procjena kliničkog statusa (neurološki status, neurokognitivni pregled, neuropsihologijsko testiranje), neuroimaging metode (CT, MRI, fMRI, PET, SPECT), EEG (elektroencefalogram), EMG (elektromiografija) te lumbalna punkcija. Postmortalna obrada uključuje analizu patohistološkog nalaza dobivenog nakon obdukcije.

Iskusan zdravstveni djelatnik može tražiti značajke koje isključuju druge dijagnoze i prepoznaje značajke koje ukazuju na FTLD. Liječnik specijalist neurolog ili psihijatar najbolje će moći procijeniti kognitivne i bihevioralne promjene. Zbog nepostojanja specifične dijagnostičke pretrage koja bi potvrdila ili isključila dijagnozu FTLD-a, često slijedi dug proces ispitivanja ne bi li se isključili drugi poremećaji sa simptomima sličnim FTLD-u. Nije neuobičajeno da se dijagnoza pojedinca mijenja više puta tijekom tog procesa. Posljednjih godina je kombinacija

napretka dijagnostičke tehnologije i boljeg razumijevanja FTLD-a dovela do pronalaska pouzdanijih metoda koje liječnici mogu koristiti za dijagnosticiranje FTLD spektra. **Rutinskim pregledom krvi** dobivamo podatke o prisutnosti određenih kemikalija, proteina, hormona i antitijela koji mogu uzrokovati stanja slične kliničke slike kao one u FTLD-u. To su primjerice bolesti štitnjače, deficit vitamina B12, infekcije poput sifilisa ili HIV-a. **Neurološki pregled** uključuje fizikalni i neurokognitivni pregled. Početna procjena obično traje oko sat vremena, a uključuje: uzimanje povijesti bolesti kojoj slijedi heteroanamneza koju daju osobe bliske pacijentu kao što su članovi obitelji ili skrbnik (heteroanamneza je potrebna zbog moguće odsutnosti osobnog uvida u objektivno stanje), fizikalni pregled kojim se procjenjuju motoričke funkcije kao što su hodanje, ravnoteža, kordinacija, refleksi, snaga, vid, sluh i rad srca; kognitivni pregled: procjenjuje se pamćenje, razmišljanje, planiranje i organizacijske sposobnosti, vizualno-prostorna orijentacija te ponašanje i raspoloženje. Preporučljivo je da pregled izvodi liječnik koji je stručan i iskusen u području FTLD kako bi se smanjila mogućnost pogreške i propusta. **Neuropsihološko testiranje** traje nekoliko sati te obuhvaća razgovor i rješavanje brojnih testova. Time se procjenjuju kognitivne sposobnosti te se pokušavaju identificirati specifična područja mogućih poteškoća. Testiranje obuhvaća mjerenje pamćenja, koncentracije, vizualno-prostornog snalaženja, rješavanja problema, osnovne matematike te stranog jezika. Na osnovi rezultata, koje tumači neuropsiholog, može se razlikovati depresija od demencije, te se identificirati pojedine vrste demencije ili moždane bolesti. Na primjer, pacijent s Alzheimerovom bolešću će pokazati značajne deficite u testovima pamćenja dok će pacijent s FTLD imati prilično dobro pamćenje, ali više poteškoća u govoru (Miller, 2013).

EEG (elektroencefalogram) je neinvazivna metoda mjerenja električne moždane aktivnosti koji se koristi u dijagnostici epileptičkih napadaja, ozljeda ili drugih bolesti mozga. U ranim stadijima FTLD-a, nalaz je normalan ili nespecifično promijenjen. **EMG** (elektromiografija) je metoda kojom se procjenjuje periferni živačani sustav. Posebnom iglom se probija koža i smješta se u mišić u kojem mjeri mišićni odgovor na živčanu stimulaciju. Ova pretraga nije dio rutinske obrade, već se izvodi samo u onih pacijenata koji uz sumnju na demenciju imaju i dodatne simptome kao što su mioklonus, prisilne kontrakcije ili trzanje mišića. Bitna je u dijagnostici bolesti motoneurona, kao što je ALS i FTLD-MND (Lomen-Hoerth i sur. 2002). **CT** (engl. computer tomography; kompjuterska tomografija) je neinvazivni postupak oslikavanja mekih tkiva, kostiju i krvnih žila pomoću X-zraka. Takvim moždanim prikazom mogu se isključiti

krvarenja, tumori ili neke druge ozljede mozga. Ponekad je uočljiva atrofija što može sugerirati na FTLD. **MRI** (engl. magnetic resonance imaging; magnetska rezonanca) je neinvazivni postupak koji se često koristi u procjeni moždanih bolesti zbog stvaranja slike iz više kuteva te detaljnog prikaza moždanih struktura koje su nevidljive na CT-u. Snimanje u aksijalnoj/koronarnoj ravnini posebice olakšava prikazivanje često asimetrične frontalne i temporalne atrofije. U bvFTLD-u vidljiva je atrofija frontalnog režnja (Rosen i sur. 2002; Boccardi i sur. 2005) kojoj prethode promjene u medijalnom dijelu paralimbičnog sustava koji uključuje prednji cingulum (gdje se nalazi posebna nakupina neurona, nazvanih von Economo stanice, koje se smatraju ključnim stanicama socijalne kognicije; patohistološkom postmortalnom analizom bioptata mozga oboljelih od bvFTLD-a utvrđeno je smanjenje broja ovih neurona), medijalni frontalni i orbitofrontalni, frontoinsularni korteks hipokampus, strijatum i talamus. Progresivna bolest atrofija zahvaća i stražnji dio temporalnog te prednji dio parijetalnog režnja. Još je uvijek nepoznata veza između patologije i genetike te specifične anatomske raspodjele atrofije. Unatoč tome zabilježena je češća atrofija frontalnog paralimbičkog korteksa i teška kaudalna atrofija u pacijenata s FUS patologijom, asimetrična atrofija frontalnog, temporalnog i donjeg parijetalnog režnja u pacijenata s PGRN mutacijom te simetrična atrofija anteromedijalnog dijela temporalnog režnja i orbitofrontalne sive tvari u oboljelih s MAPT mutacijom. Analizom anatomske raspodjele lezija u odnosu na patologiju i genetiku, bvFTLD može se podijeliti na: dominantno temporalni podtip povezan s MAPT mutacijom, temporo-frontoparijetalni podtip povezan s PGRN mutacijom ili sa CBD, frontalno-dominantni podtip i frontotemporalni podtip. (Seelaar i sur. 2010).

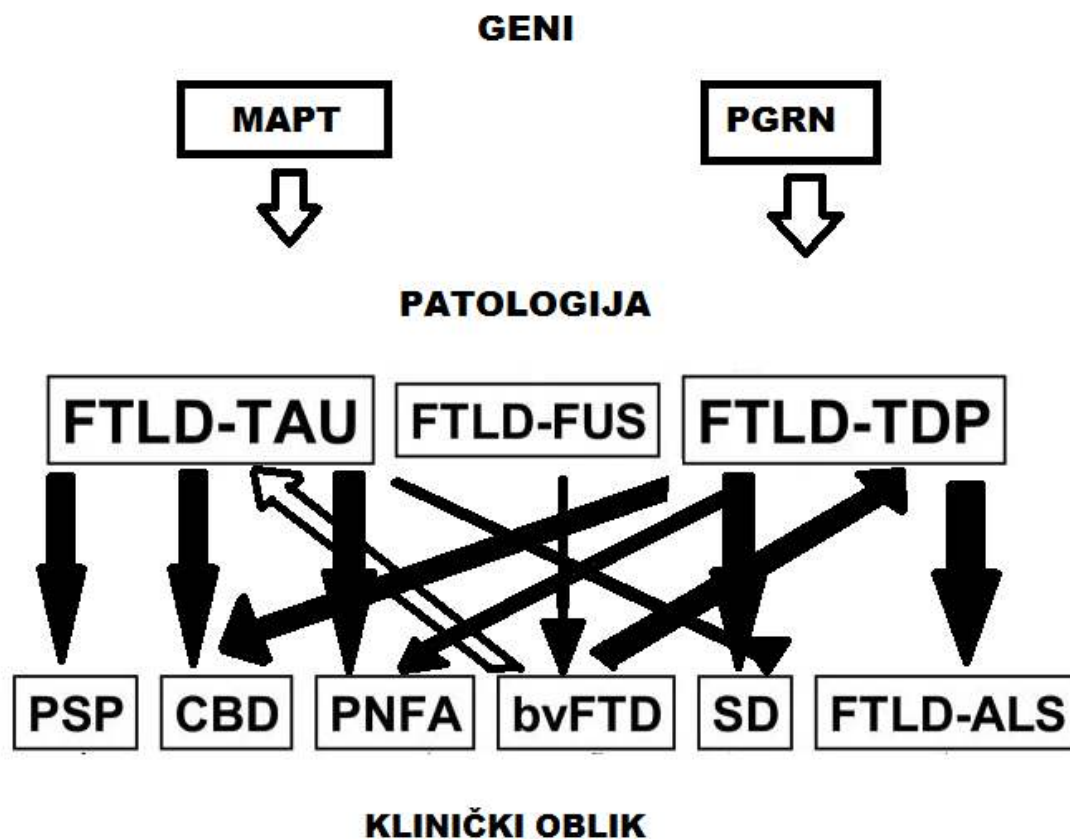
Morfometrijom baziranom na vokselima (engl. voxel-based morphometry, VBM) u SD je uočena asimetrična atrofija prednjeg i donjeg dijela temporalnog režnja, predominantno na lijevoj strani. Zahvaćen je prednji pol temporalnog režnja, prednji dijelovi entorinalnog korteksa, fuziformni girus, amigdala te hipokampus, a u kasnijim stadijima bolesti dolazi do širenja lezija i na desnu stranu. PNFA je obilježena lijevostranom atrofijom frontalnog režnja, prednjeg dijela insule i kaudalnom atrofijom. U oboljelih od FTLD-a ukupno godišnje atrofira čak do 8 % mozga. Neuroimaging se koristi i za razlikovanje AD-a od FTLD-a. Nedavne studije pokazuju da atrofija stražnjeg gyrusa cinguli, prekuneusa te stražnjih temporalnih i parijetalnih režnjeva odgovara patologiji AD-a. Difuzijskim MRI (engl. diffusion MRI) se u bvFTLD uočava gubitak bijele tvari

(gornjeg longitudinalnog fascikulusa, fascikulus uncinatusa, genu i spleniuma corpus callosuma) (Gorno-Tempini i sur. 2004; Joseph i sur. 2006; Seelaar i sur. 2010; Piguet i sur. 2011).

PET (engl. positron emission tomography; pozitronska emisijska tomografija) se koristi u nuklearnoj medicini. PET omogućava stvaranje funkcionalnih slika presjeka mozga, za razliku od strukturnih slika dobivenih upotrebom CT-a ili MR. Hipometabolizam frontalnih ili temporalnih režnjeva može ukazivati na FTLD. **SPECT** (engl. single photon emission computed tomography) se također koristi u nuklearnoj medicini. Tom pretragom se mjeri protok krvi i razina aktivnosti u mozgu. Funkcionalne metode su osjetljivije od strukturalnih te se sve više primjenjuju. Na SPECT snimkama frontalna hipoperfuzija upućuje na bvFTLD, dok hipoperfuzija temporoparijetalnih režnjeva upućuje na AD. Hipometabolizam zabilježen na FDG-PET (engl. flluorodeoxyglucose PET) snimkama anatomski odgovara nalazu hipoperfuzije SPECT snimaka. **fMRI** (engl. functional MRI) je specijalizirani tip MRI skeniranja koji detektira promjene u protoku krvi u mozgu. Ukoliko se protok smanjio u frontalnim i temporalnim režnjevima, možemo posumnjati na FTLD.

Lumbalnom punkcijom dobiva se cerebrospinalna tekućina (engl. cerebrospinal fluid, CSF) u kojoj se mogu identificirati određeni biomarkeri povezani s FTLD patologijom. Oni međutim nisu dovoljno specifični da potvrde dijagnozu FTLD zbog heterogenosti podležće patologije te zbog velikih razlika u težini neurodegenerativnih procesa. Razine tau proteina u CSF-u kod oboljelih od FTLD-a mogu biti normalne, povećane ili čak snižene. Razine fosforiliranog tau proteina normalne su u FTLD, za razliku od AD. Smanjena razina progranulina u plazmi, serumu i CSF-u omogućava razlikovanje nosioca mutiranog PGRN gena od nenosioca. Iako razina fosforiliranog TDP-43 proteina u plazmi korelira s opsežnošću FTLD-43 patologije, dijagnostička važnost pristutnosti TDP-43 proteina u plazmi ili likvoru tek se treba istražiti. Nedavne studije koje proučavaju biomarkere u CSF-u su uspjele izolirati nove biomarkere koji ukazuju na neurodegenerativne poremećaje, kao što su AgRP neuropeptidi (engl. agouti-related peptide, ACTH (engl. adrenocorticotrophic hormone; adrenokortikotropni hormon), te IL-17, IL-23 te FAS koji su korisni u razlikovanju FTLD-TDP od FTLD-tau patologije (Piguet i sur. 2011). U pacijenata sa sporadičnim slučajevima FTLD-a, najčešće kombinacije su SD s TDP-43 inkluzijama, PNFA s nekim od poremećaja inkluzije tau proteinom, bvFTD je podjednako povezan i sa FTLD-TAU i sa FTLD-TDP patohistologijom, prisutnost bolesti motornih neurona s FTLD-TDP, a parkinsonizam s FTLD-TAU (Alladi i sur. 2007; Forman i sur. 2006; Knibb i sur.

2006). U pacijenata s familijarnim oblicima bolesti PNFA i parkinsonizam su povezani s MAPT ili PGRN mutacijama, klinički sindrom PSP-a je snažno povezan s FTLD-TDP. Osim povezanosti bolesti motornih motoneurona s FTLD-TPD (koji je gotovo 100% specifičan), sve ostale povezanosti su temeljene na određenom stupnju vjerojatnosti. **Genetički probir** ima smisla provoditi samo u oblicima s jakom obiteljskom nasljednošću.



Slika 3. Povezanost genetike, patologije i kliničke prezentacije bolesti (debljina strelice ukazuje na jačinu povezanosti; bvFTLD je podjednako povezana s FTLD-TAU i FTLD-TDP)

1.5.3 Diferencijalna dijagnoza

Kao i pri utvrđivanju dijagnoze svake demencije, prvo treba isključiti stanja koja su izlječiva. Stanja koja mogu imitirati sliku FTLD-a mogu biti metabolički poremećaji, nutritivne deficijencije, infekcije CNS-a, zlouporaba droga i lijekova, vaskularne bolesti, trovanja teškim

metalima, primarni psihijatrijski poremećaji, primarne neoplastične ili paraneoplastične lezije (Davies i sur. 2006; Kipps i sur. 2008). Dio pacijenata koji boluje od bvFTLD, zbog male i spore progresije bolesti, klinički se mogu prezentirati kao primarno psihijatrijski poremećaj, većinom kao depresivni ili bipolarni poremećaj. Češće se u praksi bvFTLD pogrešno dijagnosticira kao psihijatrijski poremećaj, nego obrnuto. (Wooley i sur. 2007). Vaskularne demencije, koje također mogu imitirati simptome FTLN, očituju se kortikalnim i subkortikalnim vaskularnim lezijama vidljivim na MRI snimkama. U 10-30% pacijenata koji su živjeli s dijagnozom FTLN-a se postmortalno dokaže Alzheimerova bolest (koja također ima frontalnu varijantu). Logopenična, progresivna afazija u kombinaciji sa sporim i pauzama-isprekidanim govorom, te nemogućnost ponavljanja rečenica, govori u prilog Alzheimerove bolesti. Neuroimaging metode se također koriste pri razlikovanju FTLN-a i Alzheimerove demencije. U prilog AD govore stražnja temporalna i parijetalna atrofija i njihov hipometabolizam na FDG-PET snimkama te hipoperfuzija na SPECT snimkama. U prilog FTLN-a govore medijalne prefrontalne lezije (Foster i sur. 2007; Nestor i sur. 2000; Silverman i sur. 2001). Koncentracije β – amiloidnog polipeptida i tau proteina u cerebrospinalnom likvoru mogu pomoći pri razlikovanju Alzheimerove bolesti i FTLN-a. PIB, odnosno Pittsburgh Compound- B, se koristi u PET snimkama, kako bi se detektirali plakovi A β amiloida, tipičnih za Alzheimerovu bolest (Klunk i sur. 2004; Rabinovici i sur. 2007). U ranijim stadijima ALS-a, moguće je previdjeti bihevioralne i kognitivne poremećaje u odnosu na dramatičnije motoričke deficite, te u takvim slučajevima dolazi do nepotpunog dijagnosticiranja pacijenta te sukladno tome lošijeg odabira terapije. Bitno je za života prepoznati o kojem se tipu demencije radi, kako bi se odabirom pravilne terapije mogao usporiti tijek i olakšati prateći simptomi bolesti (Johnson i sur.1999).

Tablica 2: Razlikovanje AD i FTLD

	AD	FTLD
rane promjene	amnezija, poremećaji snalaženja u prostoru, akalulija, anomija	promjene u ponašanju, stereotipije govora, Kluver-Bucy sindrom, poteškoće u govoru
kasne promjene	promjene osobnosti, Kluver-Bucy sindrom, smanjeno razumijevanje slušnih podražaja	amnezija, poteškoće snalaženja u prostoru, akalulija
patologija	stražnja hemisferna atrofija, uključenost neurotransmitora, predominantno kolinergični / glutamatergički sustav	prednja hemisferna atrofija, uključenost neurotransmitera, predominantno serotonergični / i moguće dopaminergični sustav

1.6 Liječenje

Zbog nepostojanja terapije fokusirane na uzrok bolesti, liječenje FTLD-a se temelji na korekcijskoj simptomatskoj terapiji koja obuhvaća usporavanje i olakšavanje simptoma proizašlih iz poremećaja osobnosti i ponašanja, poremećaja govora, parkinsonizma te bolesti motoneurona. U liječenju se koristi farmakološka i nefarmakološka terapija. Ne postoji specifična terapija za FTLD, već se koriste lijekovi s dokazanom učinkovitošću u primarnim psihijatrijskim bolestima ili drugim neurodegenerativnim poremećajima na sličnim simptomima (Huey i sur. 2006; Boxer i sur. 2007).

Bihevioralni i kognitivni simptomi liječe se inhibitorima ponovne pohrane serotonina (SSRI) i inhibitorima ponovne pohrane noradrenalina i serotonina (SNRI). Za upotrebu SSRI i SNRI postoji snažan dokaz budući da je dokazano da pacijenti koji boluju od FTLD-a pokazuju varijabilne razine metabolita serotonina u cerebrospinalnom likvoru, postmortalno se uočava značajan gubitak serotoninergičnih dorzalnih raphe jezgara te se postmortalno i *in vivo* na PET-snimkama uočava smanjenje broja serotoninergičnih receptora u frontalnom korteksu terapiju. Također, česte bihevioralne poteškoće, kao što su depresija, kompulzivni poremećaji, repetitivna ponašanja, disinhibicija i stereotipije dobro odgovaraju na terapiju (Yang i sur. 2001; Sparks i sur. 1991; Bowen i sur. 2008; Franceschi i sur. 2005). U pacijenata s izraženom apatijom primjenjuje se velafaksin, kod oblika s izraženim parkinsonizmom primjenjuje se bupropion. U pacijenata koji pate od teških bihevioralnih poremećaja kao što su psihoza i agitacija, refraktornih na SSRI, primjenjuju se atipični antipsihotici, poput kvetiapina, uz poseban oprez zbog nuspojava poput ekstrapiramidalnog sindroma, na koji su FTLD pacijenti posebice osjetljivi, te također zbog zabilježene povećane smrtnosti u starijih pacijenata.

Pacijenti s parkinsonizmom mogu uzimati levodopu ili karbidopu, a u slučaju lošeg odgovora, koji je čest u CBD i PSP, treba razmotriti pramipeksol ili ropinirol (Litvian i sur. 1999). Pacijenti s kliničkom manifestacijom FTLD-ALS su kandidati za terapiju riluzolom, te bi trebali biti upućeni u multidisciplinarni ALS centar, ukoliko je moguće, radi praćenja pulmonarnog i nutritivnog statusa (Lomen-Hoerth 2008).

Urinarne inkontinencije može biti uzrokovana gubitkom voljne kontrakcije sfinktera zbog degeneracije frontalnog korteksa ili bolešću gornjeg i donjeg motornog neurona. Preporučena je urodinamička obrada, kako bi se odredio primarni uzrok inkontinencije te se odredio povoljan

tijek liječenja. Pri disfunkciji gornjeg motornog neurona mogu se primijeniti antikolinergici, čije se uzimanje ne preporuča kao stalna terapija zbog rizika od pogoršanja kognitivnog deficita, kod bolesti donjeg motoneurona moguća je povremena kateterizacija, također nepreporučljiva kao stalan oblik terapije zbog učestalih infekcija koje pacijenti s FTLD-om loše podnose (Rabinovici i sur. 2010).

Nefarmakološka terapija je nezaobilazna, bez nje se ne može očekivati uspješnost farmakološke terapije ona uključuje edukaciju skrbnika i obitelji, osobne tjelesne ili okolišne intervencije članova obitelji ili skrbnika, kako bi se minimizirala pojavnost ozljeda ili neželjenih tipova ponašanja. Preporučena je također govorna terapija, evaluacija sigurnosti životnog prostora te opskrba oboljelog augmentativnim spravama komunikacije. Preporučena je također dnevna strukturizirana tjelovježba, koja je povezana s usporavanjem i odgodom progresije motornih simptoma (Merrilees i sur. 2007; Tlerico i sur. 2001).

2. ZAKLJUČAK

FTLD se sve više i više prepoznaje kao vodeći uzrok demencija ranog početka. Bolest pokazuje sklonost pogađanja bihevioralnih i govornih centara mozga čineći time tijekom bolesti posebice teškim jer ostavlja osobu bez osnovnih ljudskih obilježja, često u vrhuncu njihovih života. U posljednja dva desetljeća istraživanja na području FTLD-a rezultirala su mnogim novim spoznajama o genetici, nasljeđivanju, molekularnim mehanizmima i osobitostima bolesti, otvarajući vrata boljem razumijevanju patofizioloških procesa u njenoj podlozi te time i novim nadama za liječenjem te boljom i specifičnijom dijagnostikom. No bez obzira na napretke znanosti, uzrok osobite i veoma specifične anatomske selektivnosti i dalje je nepoznat. Daljnja istraživanja bolesti usmjerena su na dublje razumijevanje patofiziološke podloge, razvoj specifičnijih lijekova kako bi se omogućilo usporavanje, zaustavljanje, ili čak preveniranje nastanka simptoma ove skupine bolesti.

3. ZAHVALA

Zahvaljujem se mentorici dr.sc.Marini Boban na strpljivosti, vremenu i inspiraciji tijekom pisanja ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem se svojoj obitelji koja mi je s puno odricanja omogućila da budem ovdje gdje jesam, prijateljima zbog kojih volim ustajati iz kreveta i autorima dobrih knjiga koji su mi olakšali tmurnije dane.

4. LITERATURA

- Alladi S, Xuereb J, Bak T, Nestor P, Knibb J, Patterson K, Hodges JR (2007) Focal cortical presentations of Alzheimer's disease. *Brain* 130:2636-45.
- Angel MJ, Young GB (2011) Metabolic encephalopathies. *Neurol Clin* 29:837-82.
- Bäckman L, Jones S, Berger AK, Laukka EJ, Small BJ (2004) Multiple Cognitive Deficits During the Transition to Alzheimer's Disease. *Journal of Internal Medicine* 256:195–204.
- Bak TH, Hodges JR (2004) The effects of motor neurone disease on language: Further evidence. *Brain Lang* 89:354–61.
- Baker E (2008) Chronic toxic encephalopathy caused by occupational solvent exposure. *Annals of Neurology* 63:545-7.
- Barker R, Ashby EL, Wellington D, Barrow VM, Palmer JC, Kehoe PG, Esiri MM, Love S (2014) Pathophysiology of white matter perfusion in Alzheimer's disease and vascular dementia. *Brain* 137:1524-32.
- Barker WW, Luis CA, Kashuba A et al. (2002) Relative frequencies of Alzheimer disease, Lewy body, vascular and frontotemporal dementia, and hippocampal sclerosis in the State of Florida Brain Bank. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 16:203–12.
- Battistin L, Cagnin A (2010) Vascular cognitive disorder. A biological and clinical overview. *Neurochem Res* 35:1933–8.
- Belfor N, Amici S, Boxer AL et al. (2006) Clinical and neuropsychological features of corticobasal degeneration. *Mech Ageing Dev* 127:203–7.
- Bennett DA, Yu L, Yang J, Srivastava GP, Aubin C, De Jager PL (2014) Epigenomics of Alzheimer's disease. *Transl Res* 16. pii: S1931-5244(14)00169-8.
- Berchtold NC, Cotman CW (1998) Evolution in the Conceptualization of Dementia and Alzheimer's Disease: Greco-Roman Period to the 1960s. *Neurobiology of Aging* 19:173–89.
- Boccardi M, Sabbatoli F, Laakso MP et al. (2005) Frontotemporal dementia as a neural system disease. *Neurobiol Aging* 26:37–44.

Boustani M, Peterson B, Hanson L, Harris R, Lohr K (2003) Screening for dementia in primary care: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 138 : 927–37.

Bowen DM, Procter AW, Mann DM et al. (2008) Imbalance of a serotonergic system in frontotemporal dementia: implication for pharmacotherapy. *Psychopharmacology (Berl)* 196:603–10.

Boxer AL, Boeve BF (2007) Frontotemporal dementia treatment: current symptomatic therapies and implications of recent genetic, biochemical, and neuroimaging studies. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 21:S79–87.

Brown P, Preece M, Brandel JP, Sato T, McShane L, Zerr I, Fletcher A, Will RG, Pocchiari M, Cashman NR, d'Aignaux JH, Cervenakova L, Fradkin J, Schonberger LB, Collins SJ (2000) Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease at the millennium. *Neurology* 55:1075–81.

Brunnstrom H, Gustafson L, Passant U et al. (2009) Prevalence of dementia subtypes: a 30-year retrospective survey of neuropathological reports. *Arch Gerontol Geriatr* 49:146–149.

Bugiani O, Murrell JR, Giaccone G et al. (1999) Frontotemporal dementia and corticobasal degeneration in a family with a P301S mutation in tau. *J Neuropathol Exp Neurol* 58:667–77.

Cairns NJ, Bigio EH, Mackenzie IR et al. (2007) Neuropathologic diagnostic and nosologic criteria for frontotemporal lobar degeneration: consensus of the Consortium for Frontotemporal Lobar Degeneration. *Acta Neuropathol* 114:5–22.

Collinge J (2001) Prion diseases of humans and animals: their causes and molecular basis. *Annu Rev Neurosci* 24: 519–50.

Davies RR, Kipps CM, Mitchell J et al. (2006) Progression in frontotemporal dementia: identifying a benign behavioral variant by magnetic resonance imaging. *Arch Neurol* 63:1627–31.

Dickson DW (1999) Neuropathologic differentiation of progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration. *J Neurol* 246:II6–5.

Dickson DW (2001) Neuropathology of Pick's disease. *Neurology* 56:S16–20.

Dohler F, Sepulveda-Falla D, Krasemann S, Altmeppen H, Schlüter H, Hildebrand D, Zerr I, Matschke J, Glatzel M (2014) High molecular mass assemblies of amyloid- β oligomers bind prion protein in patients with Alzheimer's disease. *Brain* 137:873-86.

Dougall NJ, Bruggink S, Ebmeier KP (2004) Systematic review of the diagnostic accuracy of ^{99m}Tc -HMPAO-SPECT in dementia. *The American Journal of Geriatric Psychiatry* 12: 554–70

Forman MS, Farmer J, Johnson JK, Clark CM, Arnold SE, Coslett HB et al. (2006) Frontotemporal dementia: clinicopathological correlations. *Ann Neurol* 59:952-62.

Foster NL, Heidebrink JL, Clark CM et al. (2007) FDG-PET improves accuracy in distinguishing frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Brain* 130:2616–35.

Foster NL, Wilhelmsen K, Sima AAF, Jones MZ, D'Amato C, Gilman S et al.(1997) Frontotemporal Dementia and Parkinsonism Linked to Chromosome 17: A Consensus Conference. *Ann Neurol* 41:706-15.

Franceschi M, Anchisi D, Pelati O et al. (2005) Glucose metabolism and serotonin receptors in the frontotemporal lobe degeneration. *Ann Neurol* 57:216–25.

Gass J, Cannon A, Mackenzie IR et al. (2006) Mutations in progranulin are a major cause of ubiquitin-positive frontotemporal lobar degeneration. *Hum Mol Genet* 15:2988–3001.

Gehrke AK, Baisley MC, Sonck AL, Wronski SL, Feuerstein MJ (2013) Neurocognitive deficits following primary brain tumor treatment: systematic review of a decade of comparative studies. *Neurooncol* 115:135-42.

Goedert M, Spillantini MG, Potier MC et al. (1989) Cloning and sequencing of the cDNA encoding an isoform of microtubule-associated protein tau containing four tandem repeats: differential expression of tau protein mRNAs in human brain. *Embo J* 8:393–9.

Goldman JS, Farmer JM, Wood EM et al. (2005) Comparison of family histories in FTLT subtypes and related tauopathies. *Neurology* 65:1817–9.

Goodale MA, Milner AD (1992) Separate visual pathways for perception and action. *Trends Neurosci* 15:20–5.

Gorno-Tempini ML, Dronkers NF, Rankin KP et al. (2004) Cognition and anatomy in three variants of primary progressive aphasia. *Ann Neurol* 55:335–46.

Gorno-Tempini ML, Murray RC, Rankin KP et al. (2004) Clinical, cognitive and anatomical evolution from nonfluent progressive aphasia to corticobasal syndrome: a case report. *Neurocase* 10:426–36.

Gorno-Tempini ML, Rankin KP, Woolley JD et al. (2004) Cognitive and behavioral profile in a case of right anterior temporal lobe neurodegeneration. *Cortex* 40:631–44.

Grafman J, Litvan I, Stark M (1995) Neuropsychological features of progressive supranuclear palsy. *Brain Cogn* 28:311–20.

Gray F, Adle-Biassette H, Chrétien F, Lorin de la Grandmaison G, Force G, Keohane C (2001) Neuropathology and neurodegeneration in human immunodeficiency virus infection. Pathogenesis of HIV-induced lesions of the brain, correlations with HIV-associated disorders and modifications according to treatments. *Clin Neuropathol* 20:146–55.

Hodges JR (2001) Frontotemporal dementia (Pick's disease): clinical features and assessment. *Neurology* 56:6S–10.

Hodges JR, Davies R, Xuereb J et al.(2003) Survival in frontotemporal dementia. *Neurology* 61:349–54.

Hodges JR, Patterson K, Oxbury S et al.(1992) Semantic dementia: progressive fluent aphasia with temporal lobe atrophy. *Brain* 115:1783–806.

Hodges JR, Patterson K, Ward R et al. (1999) The differentiation of semantic dementia and frontal lobe dementia (temporal and frontal variants of frontotemporal dementia) from early Alzheimer's disease: a comparative neuropsychological study. *Neuropsychology* 13:31– 40.

<http://www.ruf.rice.edu/~lngbrain/cglidden/temporal.html>

<http://www.radiopaedia.org/cases/behavioral-variant-frontotemporal-dementia-1>

Hu WT, Josephs KA, Knopman DS, et al. (2008) Temporal lobar predominance of TDP-43 neuronal cytoplasmic inclusions in Alzheimer disease. *Acta Neuropathol* 116:215–20.

Huey ED, Putnam KT, Grafman J (2006) A systematic review of neurotransmitter deficits and treatments in frontotemporal dementia. *Neurology* 66:17–22.

Jeffrey M, Goodbrand IA, Goodsir CM (1995) Pathology of the transmissible spongiform encephalopathies with special emphasis on ultrastructure. *Micron* 26: 277–98.

Jellinger KA (1999) What is new in degenerative dementia disorders? *Wien KlinWochenschr* 111:682-704.

Johnson J, Head E, Kim R et al.(1999) Clinical and pathological evidence for a frontal variant of Alzheimer disease.*Arch Neurol* 56:1233–9.

Johnson JK, Diehl J, Mendez MF et al.(2005) Frontotemporal lobar degeneration: demographic characteristics of 353 patients. *Arch Neurol* 62:925–30.

Josephs KA, Petersen RC, Knopman DS et al.(2006) Clinicopathologic analysis of frontotemporal and corticobasal degenerations and PSP. *Neurology* 66:41–8.

Judaš M, Kostović I (1997) *Temelji neuroznanosti*. Zagreb: MD, 326-9.

Kertesz A, Blair M, McMonagle P et al. (2007) The diagnosis and course of frontotemporal dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 21:155–63.

Kertesz A, McMonagle P, Blair M et al. (2005) The evolution and pathology of frontotemporal dementia. *Brain* 128:1996–2005.

Kimberg DY, Farah MJ (1993) A unified account of cognitive impairments following frontal lobe damage: the role of working memory in complex, organized behavior. *J Exp Psychol Gen* 122:411-28.

Kipps CM, Nestor PJ, Dawson CE et al.(2008) Measuring progression in frontotemporal dementia: implications for therapeutic interventions. *Neurology* 70:2046–52.

Klunk WE, Engler H, Nordberg A et al. (2004) Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol* 55:306–19.

Knibb JA, Xuereb JH, Patterson K et al. (2006) Clinical and pathological characterization of progressive aphasia.*Ann Neurol* 59:156–65.

Kramer JH, Jurik J, Sha SJ et al. (2003) Distinctive neuropsychological patterns in frontotemporal dementia, semantic dementia, and Alzheimer disease. *Cogn Behav Neurol* 16:211–8.

Laureys S, Tononi G (2009) *The neurology of consciousness: Cognitive neuroscience and neuropathology*. Academic press

Le Ber I, van der Zee J, Hannequin D et al. (2007) Progranulin null mutations in both sporadic and familial frontotemporal dementia. *Hum Mutat* 28:846–55.

Lee AY (2011) Vascular dementia. *Chonnam Med J* 47: 66–71

Lim YY, Maruff P, Pietrzak RH, Ames D, Ellis KA, Harrington K, Lautenschlager NT, Szoek C, Martins RN, Masters CL, Villemagne VL, Rowe CC (2014) AIBL Research Group Effect of amyloid on memory and non-memory decline from preclinical to clinical Alzheimer's disease. *Brain* 137:221-31.

Litvan I, Agid Y, Calne D et al. (1996) Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome): report of the NINDS-SPSP international workshop. *Neurology* 47:1–9.

Litvan I, Grimes DA, Lang AE et al.(1999) Clinical features differentiating patients with postmortem confirmed progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration. *J Neurol* 246:III–5.

Liu W, Miller BL, Kramer JH et al.(2004) Behavioral disorders in the frontal and temporal variants of frontotemporal dementia. *Neurology* 62:742–8.

Lomen-Hoerth C (2008) Amyotrophic lateral sclerosis from bench to bedside. *Semin Neurol* 28:205–11.

Lomen-Hoerth C, Anderson T, Miller B (2002) The overlap of amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. *Neurology* 59:1077–9.

Lomen-Hoerth C, Murphy J, Langmore S et al. (2003) Are amyotrophic lateral sclerosis patients cognitively normal. *Neurology* 60:1094–7.

Lomen-Hoerth C, Murphy J, Langmore S, Kramer JH, Olney RK, Miller B (2003) Are amyotrophic lateral sclerosis patients cognitively normal? *Neurology* 60:1094–7

Mariani C, Defendi S, Mailland E, Pomati S (2006) Frontotemporal dementia. *Neurol Sci* 27

McKhann GM, Albert MS, Grossman M et al. (2001) Clinical and pathological diagnosis of frontotemporal dementia: report of the Work Group on Frontotemporal Dementia and Pick's Disease. *Arch Neurol* 58:1803–9.

- Meek PD, McKeithan K, Schumock GT (1998) Economic Considerations in Alzheimer's Disease. *Pharmacotherapy* 18:68–73
- Meguro K, Tanaka N, Nakatsuka M, Nakamura K, Satoh M (2012) Vascular lesions in mixed dementia, vascular dementia, and Alzheimer disease with cerebrovascular disease: the Kurihara Project. *J Neurol Sci* 322:157-60.
- Mendez MF, Chen AK, Shapira JS et al. (2005) Acquired sociopathy and frontotemporal dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 20:99–104.
- Meroni R, Beghi E, Beghi M, Brambilla G, Cerri C, Perin C, Peroni F, Cornaggia CM (2013) Psychiatric disorders in patients suffering from an acute cerebrovascular accident or traumatic injury, and their effects on rehabilitation: an observational study. *Eur J Phys Rehabil Med* 49:31-9.
- Merrilees J (2007) A model for management of behavioral symptoms in frontotemporal lobar degeneration. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 21:S64–9.
- Miller, DC. (2013). *Essentials of School Neuropsychological Assessment*
- Miller BL, Cummings JL, Villanueva-Meyer J et al. (1991) Frontal lobe degeneration: clinical, neuropsychological, and SPECT characteristics. *Neurology* 41:1374–82.
- Mölsä PK, Marttila RJ, Rinne UK (1986) Survival and Cause of Death in Alzheimer's Disease and Multi-Infarct Dementia. *Acta Neurologica Scandinavica* 74:103–7
- Munoz DG, Dickson DW, Bergeron C et al. (2003) The neuropathology and biochemistry of frontotemporal dementia. *Ann Neurol* 54:S24–8.
- Murray R, Neumann M, Forman MS et al. (2007) Cognitive and motor assessment in autopsy-proven corticobasal degeneration. *Neurology* 68:1274–83.
- Mychack P, Kramer JH, Boone KB et al. (2001) The influence of right frontotemporal dysfunction on social behavior in frontotemporal dementia. *Neurology* 56:S11–5.
- Nedjam Z, Devouche E, Dalla Barba G (2004) Confabulation, but not executive dysfunction discriminate AD from frontotemporal dementia. *Eur J Neurol* 11:728–33.
- Nestor P, Hodges J (2000) Non-Alzheimer dementias. *Semin Neurol* 20:439–46.

Neumann M, Sampathu DM, Kwong LK et al.(2006) Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Science* 314:130–3.

Park JH, Seo SW, Kim C, Kim SH, Kim GH, Kim ST, Jeon S, Lee JM, Oh SJ, Kim JS, Choe YS, Lee KH, Shin JS, Kim CH, Noh Y, Cho H, Yoon CW, Kim HJ, Ye BS, Ewers M, Weiner MW, Lee JH, Werring DJ, Na DL (2014) Effects of cerebrovascular disease and amyloid beta burden on cognition in subjects with subcortical vascular cognitive impairment. *Neurobiol Aging* 35:254-60.

Pasquier F, Petit H (1997) Frontotemporal dementia: Its rediscovery. *Eur Neurol* 38:1-6.

Pavlović DM (2008) Demencije – klinička dijagnostika, II izdanje. Beograd: Kaligraf

Perry RJ, Hodges JR (2000) Differentiating frontal and temporal variant frontotemporal dementia from Alzheimer's disease. *Neurology* 54:2277–84.

Perry RJ, Miller BL (2001) Behavior and treatment in frontotemporal dementia. *Neurology* 56:S46–51.

Piguet O, Hornberger M, Mioshi E, Hodges JR (2011). Behavioural-variant frontotemporal dementia: diagnosis, clinical staging, and management. *Lancet Neurol* 10: 162-172

Plassman BL, Langa KM, Fisher GG, Heeringa SG, Weir DR, Ofstedal MB, Burke JR, Hurd MD, Potter GG, Rodgers WL, Steffens DC, Willis RJ, Wallace RB (2007). Prevalence of dementia in the United States: The aging, demographics, and memory study. *Neuroepidemiology* 29:125–132.

Poppe W, Tennstedt A (1963) Clinico and pathologico-anatomical investigations of overlapping forms of presenile cerebral atrophy (Pick's, Alzheimer's) with spinal atrophic processes. *Psychiatr Neurol* 145:322–44.

Rabinovici G, Bruce LM (2010) *CNS Drugs*. 24: 375–398.

Rabinovici GD, Furst AJ, O'Neil JP et al. (2007) 11C-PIB PET imaging in Alzheimer disease and frontotemporal lobar degeneration. *Neurology* 68:1205–12.

Rabinovici G, Miller B. (2010) Frontotemporal Lobar Degeneration Epidemiology, Pathophysiology, Diagnosis and Management. 24(5): 375–398

- Rabinovici GD, Seeley WW, Kim EJ et al. (2007) Distinct MRI atrophy patterns in autopsy-proven Alzheimer's disease and frontotemporal lobar degeneration. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 22:474–88.
- Rankin KP, Baldwin E, Pace-Savitsky C et al. (2005) Self awareness and personality change in dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76:632–9.
- Rankin KP, Kramer JH, Mychack P et al. (2003) Double dissociation of social functioning in frontotemporal dementia. *Neurology* 60:266–71.
- Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, Mendez MF, Kramer JH, Neuhaus J et. (2011) Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain* 134:2456-77.
- Rascovsky K, Salmon DP, Lipton AM et al. (2005) Rate of progression differs in frontotemporal dementia and Alzheimer disease. *Neurology* 65:397–403.
- Ratnavalli E, Brayne C, Dawson K et al. (2002) The prevalence of frontotemporal dementia. *Neurology* 58:1615–21.
- Rebeiz JJ, Kolodny EH, Richardson EP (1968) Corticodentatonigral degeneration with neuronal achromasia. *Arch Neurol* 18:20–33.
- Rijal Upadhaya A, Kosterin I, Kumar S, von Arnim CA, Yamaguchi H, Fändrich M, Walter J, Thal DR (2014) Biochemical stages of amyloid- β peptide aggregation and accumulation in the human brain and their association with symptomatic and pathologically preclinical Alzheimer's disease. *Brain* 137:887-903.
- Rijal Upadhaya A, Kosterin I, Kumar S, von Arnim CA, Yamaguchi H, Fändrich M, Walter J, Thal DR (2014) Biochemical stages of amyloid- β peptide aggregation and accumulation in the human brain and their association with symptomatic and pathologically preclinical Alzheimer's disease. *Brain* 137:887-903.
- Roberson ED, Hesse JH, Rose KD et al. (2005) Frontotemporal dementia progresses to death faster than Alzheimer disease. *Neurology* 65:719–25.
- Rohrer JD, Warren JD, Omar R et al. (2008) Parietal lobe deficits in frontotemporal lobar degeneration caused by a mutation in the progranulin gene. *Arch Neurol* 65:506–13.

- Rosen HJ, Gorno-Tempini ML, Goldman WP et al.(2002) Patterns of brain atrophy in frontotemporal dementia and semantic dementia. *Neurology* 58:198–208.
- Rosso SM, Donker Kaat L, Baks T et al. (2003) Frontotemporal dementia in the Netherlands: patient characteristics and prevalence estimates from a population-based study. *Brain* 126:2016–22
- Seelaar H, Kamphorst W, Rosso SM et al.(2008) Distinct genetic forms of frontotemporal dementia. *Neurology* 71:1220–1226.
- Seelaar H, Rohrer JD, Pijnenburg Y, Fox N, Swieten JC (2011) Clinical, genetic and pathological heterogeneity of frontotemporal dementia: a review. *Neurol Neurosurg Psychiatry* 82:476-486
- Seeley WW, Crawford R, Rascofsky K et al. (2008) Frontal paralimbic network atrophy in very mild behavioral variant frontotemporal dementia. *Arch Neurol* 65:249–55.
- Silverman DH, Small GW, Chang CY et al. (2001) Positron emission tomography in evaluation of dementia: regional brain metabolism and long-term outcome. *JAMA* 286:2120–7.
- Sjogren M, Andersen C (2006) Frontotemporal dementia-- a brief review. *Mech Ageing* 127:180-7.
- Sparks D, Markesbery WR (1991) Altered serotonergic and cholinergic synaptic markers in Pick's disease. *Arch Neurol* 48:796–9.
- Swartz JR, Miller BL, Lesser IM et al.(1997) Behavioural phenomenology in Alzheimer's disease, frontotemporal dementia, and late-life depression: a retrospective analysis. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 10:67–74.
- Talerico KA, Evans LK (2001) Responding to safety issues in frontotemporal dementias. *Neurology* 56:S52–5.
- Thompson SA, Patterson K, Hodges JR (2003) Left/right asymmetry of atrophy in semantic dementia: behavioral-cognitive implications. *Neurology* 61:1196–203.
- Tortora GJ. *Principles of anatomy & Physiology* 12th edition. 519.
- Trojanowski JQ, Duff K, Fillit H, Koroshetz W, Kuret J, Murphy D et al. (2008) New directions for frontotemporal dementia drug discovery. *Alzheimer's Dement* 4:89-93.

Tsuboi Y, Baker M, Hutton ML, Uitti RJ, Rascol O, Delisle MB, Soulagés X, Murrell JR, Ghetti B, Yasuda M, Komure O, Kuno S, Arima K, Sunohara N, Kobayashi T, Mizuno Y, Wszolek ZK (2002) Clinical and genetic studies of families with the tau N279K mutation (FTDP-17). *Neurology* 59:1791-1793.

Uryu K, Nakashima-Yasuda H, Forman MS et al. (2008) Concomitant TAR-DNA-binding protein 43 pathology is present in Alzheimer disease and corticobasal degeneration but not in other tauopathies. *J Neuropathol Exp Neurol* 67:555–64.

Wadia RS, Pujari SN, Kothari S, Udhar M, Kulkarni S, Bhagat S, Nanivadekar A (2001) Neurological manifestations of HIV disease . *J Assoc Physicians India* 49: 343–8.

Warren JD, Rohrer JD, Rossor MN (2013) Frontotemporal dementia. *BMJ* 347:f4827

White L et al. (2002) Cerebrovascular pathology and dementia in autopsied Honolulu-Asia Aging Study participants. *Ann N Y Acad Sci* 977: 9–23.

Whitwell JL, Jack CR, Jr, Baker M, et al.(2007) Voxel-based morphometry in frontotemporal lobar degeneration with ubiquitin-positive inclusions with and without progranulin mutations. *Arch Neurol* 64:371–6.

Wilhelmsen K, Lynch T, Pavlou E, et al. (1994) Localization of disinhibition-dementia-parkinsonism-amyotrophy complex to 17q21–22. *Am J Hum Genet* 6:1159–65.

Woolley JD, Wilson MR, Hung E et al.(2007) Frontotemporal dementia and mania. *Am J Psychiatry* 164:1811–6.

Wszolek ZK, Tsuboi Y, Farrer M, Uitti RJ, Hutton ML (2003) Hereditary tauopathies and parkinsonism. *Adv Neurol* 91:153-163.

Yang Y, Raine A (2009) Prefrontal structural and functional brain imaging findings in antisocial, violent, and psychopathic individuals: a meta-analysis. *Psychiatry Res* 174:81–8.

Yang Y, Schmitt HP (2001) Frontotemporal dementia: evidence for impairment of ascending serotonergic but not noradrenergic innervation. Immunocytochemical and quantitative study using a graph method. *Acta Neuropathol* 101:256–70.

5. ŽIVOTOPIS

Marina Paić je studentica 6. godine Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Rođena je u Čakovcu. Završila OŠ Nedelišće te maturirala u Općoj gimnaziji Čakovec. Tijekom školovanja redovito je sudjelovala na županijskim i državnim natjecanjima iz astronomije. Također se bavila karateom duži niz godina.