

Wariant behawioralny otępienia czołowo-skroniowego i jego stadium prodromalne

Behavioral variant of frontotemporal dementia and its prodromal stage

Adam Bednorz

Szpital Geriatryczny im. Jana Pawła II w Katowicach

Instytut Psychologii, Wyższa Szkoła Humanitas, Sosnowiec

Streszczenie

W niniejszym artykule przeanalizowano wariant behawioralny otępienia czołowo-skroniowego (ang. *behavioral variant of frontotemporal dementia – bvFTD*) z uwzględnieniem zaburzeń poznawczych oraz behawioralnych. Otępienie czołowo-skroniowe jest definiowane jako otępienie o wczesnym początku, jednak około jedna czwarta pacjentów zgłasza się do specjalisty po 65 roku życia. W artykule zaprezentowano kryteria dla łagodnych zaburzeń behawioralnych oraz opracowany zestaw kryteriów badawczych dla prodromalnego bvFTD, określanymi jako „łagodne zaburzenia behawioralne i/lub poznawcze w bvFTD”. Wyszczególniono występowanie cech behawioralnych i neuropsychiatrycznych oraz zaburzeń funkcji poznawczych w grupie pacjentów z prodromalną postacią bvFTD. Do rozpoznania prawdopodobnego MBCI-FTD wymagane są dowody w postaci badań obrazowych lub biomarkerów albo patogennej mutacji genetycznej. Zrozumienie różnorodności FTD jest kluczowe dla skutecznej diagnozy, leczenia i rozwoju terapii. (*Gerontol Pol 2023; 31; 36-43*) doi: 10.53139/GP.20233108

Słowa kluczowe: otępienie czołowo-skroniowe, zaburzenia poznawcze, łagodne zaburzenia behawioralne

Abstract

This article examines the behavioral variant of frontotemporal dementia, including cognitive and behavioral impairment. Frontotemporal dementia is defined as dementia of early onset, but about a quarter of patients report symptoms after age 65. The article also presents the criteria for mild behavioral impairment, and a developed set of screening criteria for prodromal bvFTD, referred to as “mild behavioral and/or cognitive impairment in bvFTD” (MBCI-FTD). It lists the occurrence of behavioral and neuropsychiatric features and cognitive impairment in a group of patients with prodromal bvFTD. The diagnosis of probable MBCI-FTD requires evidence in the form of imaging studies or biomarkers or a pathogenic genetic mutation. Understanding the diversity of FTD is crucial for effective diagnosis, treatment and therapy development. (*Gerontol Pol 2023; 31; 36-43*) doi: 10.53139/GP.20233108

Keywords: frontotemporal dementia, cognitive impairment, mild behavioral impairment

Wstęp

Objawy neuropsychiatryczne (ang. *neuropsychiatric syndromes – NPS*) to pozapoznawcze objawy w otępieniu, które obejmują zaburzenia nastroju, percepcji i zachowania związane z chorobą neurodegeneracyjną. NPS w otępieniu wiążą się z wyższym odsetkiem hospitalizacji, pogorszeniem funkcjonalności, gorszą jakością życia oraz przyspieszoną progresją do głębokiego otępienia [przegląd badań w: 1]. Chociaż NPS często występują w początkowej fazie FTD (ang. *frontotemporal demen-*

tia – FTD), mogą być wczesną manifestacją również innych postaci otępienia [2]. Kryteria diagnostyczne w przypadku otępienia alzheimerowskiego oraz otępienia z ciałami Lewy’ego coraz częściej uwzględniają również wcześniejsze etapy procesu neurodegeneracji, wyszczególniając stadium MCI (ang. *mild cognitive impairment – MCI*) [3,4]. Dotychczas nie zostały jednak sprecyzowane formalne kryteria dla prodromalnego etapu behawioralnego wariantu otępienia czołowo-skroniowego (ang. *prodromal behavioural variant frontotemporal dementia – bvFTD*). Celem artykułu jest przegląd

literatury uwzględniającej prodromalne stadia FTD oraz inne wybrane zaburzenia przydatne w praktyce klinicznej.

Otępienie czołowo-skroniowe

Otępienie czołowo-skroniowe stanowi część spektrum zwyrodnienia płatów czołowo-skroniowych, obejmując heterogenne manifestacje schorzenia w postaci: wariantu behawioralnego (ang. *behavioral variant of FTD* – bvFTD), semantycznego wariantu pierwotnej afazji postępującej (ang. *semantic variant of primary progressive aphasia* – SvPPA), pierwotnej afazji postępującej z nie płynnością mowy / agramatyzmem (ang. *non fluent agrammatic variant of primary progressive aphasia* – Nfv-PPA), zespołu korowo-podstawnego (ang. *corticobasal syndrome*-CBS), postępującego porażenia ponadjądrowego (ang. *progressive supranuclear palsy* – PSP), FTD z chorobą neuronu ruchowego (ang. *FTD with motor neuron disease* – FTD-MND) [5]. Najmłodszą grupę pacjentów stanowią osoby z bvFTD (średnio 58 lat), nieznacznie starsi są pacjenci z SvPPA i Nfv-PPA (nawet do 80 roku życia) [6]. Wariant behawioralny FTD jest najczęściej spotykanym wariantem (50-70% pacjentów z FTLD), afazja pierwotna postępująca (ang. *primary progressive aphasia* – PPA) dotyka około 40% pacjentów, natomiast osoby z PSP, CBS, FTD-MND stanowią mniej niż 5% całego spektrum FTLD. Otępienie czołowo-skroniowe (ang. *frontotemporal dementia*, FTD) jest czwartą pod względem częstości występowania postacią otępienia o wczesnym początku (tj. przed 65 rokiem życia). Chociaż mediana zachorowań przypada na szóstą dekadę życia, to początek może nastąpić już w trzeciej dekadzie życia [7,8]. W badaniach obejmujących prawie 800 osób najmłodszy pacjent z potwierdzeniem rozpoznania w badaniu autopsyjnym zaczął wykazywać objawy w wieku 21 lat [8], natomiast 31% kohorty klinicznej i 24% ze 104 przypadków zweryfikowanych w badaniu autopsyjnym miało początek po 65 roku życia. Dane te są porównywalne z danymi stwierdzanymi w innych badaniach. Opisano pewien podtyp z bardzo wczesnym początkiem objawów tj. przed 30 rokiem życia (przy czym młodszy wiek był związany z bardziej nasilonymi zaburzeniami zachowania) [9]. Początek po 65 roku życia odnotowano u 25%-30% przypadków [10]. Uważa się, że otępienie czołowo-skroniowe występuje w równym stopniu u mężczyzn i kobiet, aczkolwiek z przewagą mężczyzn w przypadku współwystępowania z chorobą neuronu ruchowego (MND) [11].

Czas trwania choroby od najwcześniejszych objawów do śmierci wynosi zwykle 8-10 lat [12,13], przy czym przeżywalność jest podobna w bvFTD, SD/svPPA

i nfvPPA, może jednak występować duże indywidualne zróżnicowanie (nawet od 2 do ponad 20 lat). Współwystępowanie z chorobą neuronu ruchowego (MND) prowadzi do znacznego skrócenia przebiegu choroby o około 2-3 lata [12]. Współwystępowanie z PSP również wiąże się z krótszym przeżyciem [13]. Należy podkreślić, że FTD może czasami postępować bardzo powoli [14]. FTD z powolną progresją należy odróżnić od „zespołu fenokopii FTD”, który nie ma charakteru postępującego [15].

Od 15% do 30% wszystkich przypadków FTD ma charakter autosomalnie dominujący. Większość genetycznych postaci FTD jest związana z mutacją w białku tau (MAPT), progranuliny (GRN) i ekspansją powtórzeń heksanukleotydowych w chromosomie 9 – C9orf72 (ekspansja powtórzeń w otwartej ramce odczytu 72 chromosomu 9) [16,17]. Wariant behawioralny FTD charakteryzuje się największą rodzinnością, SvPPA najmniejszą, w przypadku nfvPPA 30% pacjentów ma dodatni wywiad rodzinny w kierunku otępienia [18,19]. Wariant behawioralny stanowi najczęstszy fenotyp kliniczny sporadycznego i genetycznego FTD i charakteryzuje się zmianami w zachowaniu oraz osobowości [20-22].

Profil zaburzeń zachowania i innych zaburzeń wariantu behawioralnego otępienia czołowo-skroniowego

Zmiany w zachowaniu obejmują rozhamowanie, nieodpowiednie zachowania społeczne, apatię i brak troski emocjonalnej, utratę współczucia i empatii, zmiany dietetyczne, takie jak przejadanie się i zmienione preferencje żywieniowe do słodkich pokarmów oraz powtarzalne, stereotypowe zachowania, które mogą stanowić zarówno proste manieryzmy, jak i złożone zachowania rutynowe. Takie zmiany behawioralne były odnotowywane we wczesnych doniesieniach, następnie uznano je za wartościowe w odróżnianiu FTD od otępienia alzheimerowskiego i są one ustalane jako podstawowe cechy współczesnych klinicznych kryteriów diagnostycznych [19,20].

Zmiany w doznaniach sensorycznych obejmują zmniejszoną reakcję na ból (co może prowadzić do urazów i oparzeń), przesadną reakcję na słabe bodźce, jak lekki dotyk oraz zmienioną reakcję na ciepło i zimno (przesadne okrywanie się kocami w temperaturze pokojowej) [24]. U niektórych pacjentów może wystąpić hipochondria oraz reakcje fobiczne [25]. Psychoza nie jest uważana za objaw typowy i charakterystyczny dla bvFTD, a częstość występowania urojeń, halucynacji i paranoicznych wyobrażeń była do niedawna zgłaszana

jako niska, zarówno w wartościach bezwzględnych, jak i w porównaniu z otępieniem alzheimerowskim. Należy jednak zaznaczyć, że objawy psychotyczne jak urojenia prześladowcze (np. przekonanie, że ktoś zamierza zabić pacjenta) lub o charakterze somatycznym (np. przekonanie o porażeniu ciała) mogą stanowić jedną ze znaczących cech choroby [26]. Możliwe, że częstość występowania objawów psychotycznych pozostaje w bvFTD niedoszacowana, ponieważ pacjenci z psychozą mogą nie być rozpoznawani jako chorzy na FTD [27]. W serii badań autopsyjnych potwierdzających FTD prawie jedna trzecia pacjentów wykazywała w ciągu życia objawy psychotyczne [28]. Co istotne, wielu z tych pacjentów zostało początkowo błędnie zdiagnozowanych jako osoby z zaburzeniami neuropsychiatrycznymi, a nie z FTD.

W przypadku sprawności poznawczej główne zmiany dotyczą funkcji wykonawczych (myślenie abstrakcyjne, elastyczność poznawcza, hamowanie reakcji, planowanie działania). W życiu codziennym pacjenci prezentują trudności w podejmowaniu decyzji i ocenie sytuacji [19]. Mowa może być zredukowana, ponadto mogą występować echolalie oraz perseweraacje słowne. Umiejętności percepcyjne i przestrzenne są zazwyczaj względnie zachowane, chociaż wyniki w zadaniach percepcyjnych, przestrzennych i konstrukcyjnych mogą być wtórnie osłabione przez takie czynniki jak słaba uwaga, nietrzymanie się celu zadania, brak dbałości o dokładność, zmniejszona wytrwałość w udzielaniu odpowiedzi i nadmierna konkretyzacja myślenia. Podobnie, wyniki testów oceniających pamięć mogą być zaburzone wtórnie do dysfunkcji wykonawczych, chociaż u niektórych osób występuje prawdziwa amnezja [29,30].

Fenotypy kliniczne i badania neuroobrazowe

Badania neuroobrazowe wskazują na zmiany zwyrodnieniowe w obrębie przednich części mózgu: płatów czołowych i przedniej części płatów skroniowych w bvFTD. Różnice w fenotypie znajdują odzwierciedlenie w różnicach w strukturalnych i funkcjonalnych danych obrazowych; przykładowo apatia została powiązana z większym zanikiem płatów czołowych, w tym grzbietowo-bocznej kory przedczołowej, oraz hipoperfuzją przyśrodkowej części kory czołowej i zakrętu obręczy, podczas gdy dezynwoltura współwystępowała z zanikiem skroniowym oraz hipoperfuzją przyśrodkowej części płata czołowego i skroniowego [przegląd badań w: 19]. W bvFTD zanik jest obustronny, ale może występować przewaga lewej lub prawej strony, przy czym większe zaburzenia kontroli zachowania są związane z bardziej zaznaczonym zanikiem prawostronnym [31]. Metaanaliza badań neuroobrazowych w bvFTD

zidentyfikowała sieć przednich obszarów mózgu, które szczególnie angażowały prawą półkulę, podkreślając kluczową rolę prawej półkuli w zachowaniu. Otępienie semantyczne (SvPPA) jest z kolei najczęściej związane z lewostronną przewagą atrofii płatów skroniowych [32]. Obecność prozopagnozji wiąże się z atrofią w prawym płacie skroniowym. Kliniczna prezentacja prozopagnozji i zmiany zachowania, w połączeniu z atrofią prawego płata skroniowego dają podstawę do określenia FTD jako „wariantu prawego płata skroniowego” [33]. Neuroobrazowanie, zarówno strukturalne, jak i funkcjonalne, odgrywa kluczową rolę w diagnostyce klinicznej. Obecność ogniskowej atrofii i/lub hipometabolizmu/hipoperfuzji w półkulach przednich jest uznawana za cechę wspomagającą we wszystkich wersjach klinicznych kryteriów diagnostycznych. Według najnowszych kryteriów dla bvFTD [20] ogniskowy zanik w obrębie płata czołowego i/lub przedniej części płata skroniowego zwiększa prawdopodobieństwo rozpoznania z „możliwego” do „prawdopodobnego”. Badania obrazowe mogą wykluczyć naczyniowe przyczyny otępienia, pomagają również odróżnić bvFTD od „zespołu fenokopii FTD”, który naśladuje bvFTD, ale nie ma charakteru postępującego i wiąże się z prawidłowym obrazem mózgu. U podłoża zespołu fenokopii leżą prawdopodobnie zaburzenia neuropsychiatryczne, a nie choroba neurodegeneracyjna [15]. Neuroobrazowanie może być przydatne w różnicowaniu FTD z innymi schorzeniami neurodegeneracyjnymi [32].

Łagodne zaburzenia zachowania

Podstawą kryteriów dla łagodnych zaburzeń behawioralnych było założenie, że neurodegeneracja może manifestować się zmianami osobowości, a także objawami behawioralnymi lub innymi objawami psychiatrycznymi przed pogorszeniem sprawności poznawczej, w zależności od rodzaju i lokalizacji patologii. MBI (ang. *mild behavioral impairment* – MBI) ma opisywać zespół, w którym późne wystąpienie objawów psychiatrycznych stanowi wczesną manifestację choroby neurodegeneracyjnej. Chociaż ogólna koncepcja jest szeroka, MBI został podzielony na pięć domen w tym: motywację, regulację afektywną, kontrolę impulsów, poznanie społeczne oraz dotyczącą percepcji / myślenia. Kryteria ISTAART MBI (Tabela I) również uwzględniają opis zmian behawioralnych dzieląc je na pięć podkategorii: motywacja, afekt, kontrola impulsów, adekwatność społeczna oraz percepcja/myślenie. Otępienie pozostaje kryterium wykluczającym; MCI (ang. *mild cognitive impairment* – MCI) może być obecne, ale nie jest wymagane. Kryteria ISTAART MBI wymagają co najmniej minimalnego upośledzenia funkcjonalnego. Co ważne, w MBI upośledzenie funkcji społecznych, zawodowych

lub interpersonalnych musi być związane z NPS, takimi jak zmiany w osobowości i zachowaniu, a nie z zaburzeniami poznawczymi.

Chociaż celem kryteriów MBI jest ocena symptomatologii psychiatrycznej jako markera początków choroby neurodegeneracyjnej, to należy zaznaczyć, że u niektórych pacjentów część objawów będzie występowała w przebiegu zaburzeń nastroju, zaburzeń lękowych, zaburzeń psychotycznych oraz zaburzeń adaptacyjnych i nie będzie stanowiła części procesu neurodegeneracyjnego. Kryteria MBI określają, że „zmian w zachowaniu nie można przypisać innemu aktualnemu zaburzeniu psychicznemu” oraz, że zachowania powinny „utrzymywać się co najmniej przez ≥ 6 miesięcy”. Możliwe również, że niektóre osoby będą wykazywać trwałe zmiany osobowości po 50. roku życia, które nie są związane z zaburzeniami psychiatrycznymi lub neurodegeneracyjnymi, ale z pewnymi zmianami wynikającymi z procesu starzenia się lub zmianami adaptacyjnymi w odpowiedzi na zmiany w otoczeniu.

Łagodne zaburzenia zachowania i/lub zaburzenia poznawcze w **bvFTD**

Dane z badań wskazują, że najwcześniejsze objawy (występują już w ciągu pierwszych trzech lat choroby) obejmują apatię, rozhamowanie, utratę współczucia lub empatii oraz zachowania perseweracyjne [34]. Zgła-

szane przez pacjentów oraz ich bliskich problemy z pamięcią również mogą występować w przedklinicznym bvFTD, a część autorów wskazywała, że zmiany poznawcze mogą pojawić się jeszcze przed objawami behawioralnymi [35].

W opracowanych kryteriach diagnostycznych wykorzystano termin „łagodne zaburzenia zachowania i/lub zaburzenia poznawcze w bvFTD” – MBI-FTD (ang. *mild behavioral/cognitive impairment in bvFTD*), aby pokazać, że zarówno objawy behawioralne/neuropsychiatryczne, jak i zaburzenia poznawcze mogą być obecne w okresie prodromalnym choroby [30]. Podstawowe cechy obejmują: apatię bez umiarkowanie ciężkiej dysforii, rozhamowanie behawioralne, drażliwość/pobudzenie, zmniejszoną empatię, powtarzające się zachowania (proste i złożone), jowialność, zmiany apetytu / hiperoralność. Cechy wspomagające rozpoznanie obejmują profil neuropsychologiczny z dominującą dysfunkcją wykonawczą oraz zaburzeniami w zakresie nazywania, przy zachowanych funkcjach wzrokowo-przestrzennych. Wskazuje się również na obniżony wgląd w mechanizm zaburzeń poznawczych i behawioralnych oraz zaburzone poznanie społeczne. Istotne jest, że każda cecha wspierająca MBI-FTD musi być połączona z obecnością co najmniej dwóch cech podstawowych. Trzy cechy podstawowe lub dwie cechy podstawowe plus jedna cecha

Tabela I. Kryteria diagnostyczne badań ISTAART dla łagodnych zaburzeń behawioralnych. Opracowanie własne na podstawie piśmiennictwa [1]

Table I. ISTAART study diagnostic criteria for mild behavioral impairment. Own elaboration based on the literature [1]

1. Zmiany w zachowaniu lub osobowości obserwowane przez pacjenta, informatora lub klinicystę, rozpoczynające się w późniejszym okresie życia (wiek ≥ 50 lat) i utrzymujące się przynajmniej z przerwami przez ≥ 6 miesięcy. Stanowią one wyraźną zmianę w stosunku do zwykłego zachowania lub osobowości danej osoby, o czym świadczą co najmniej jeden z następujących elementów:
 - a. zmniejszona motywacja (np. apatia, aspontaniczność, obojętność),
 - b. dysregulacja afektywna (np. lęk, dysforia, zmienność, euforia, drażliwość),
 - c. dysregulacja impulsów (np. pobudzenie, dezynwoltura, hazard, obsesyjność, persewercja behawioralna),
 - d. niestosowność społeczna (np. brak empatii, utrata wglądu, brak taktownego zachowania w sytuacjach społecznych, sztywność, wyolbrzymienie poprzednich cech osobowości),
 - e. nieprawidłowe postrzeganie lub treść myśli (np. urojenia, halucynacje).
2. Zachowania mają wystarczające nasilenie, aby spowodować co najmniej minimalne upośledzenie w co najmniej jednym z następujących obszarów:
 - a. relacje interpersonalne,
 - b. inne aspekty funkcjonowania społecznego,
 - c. zdolność do wykonywania pracy zawodowej,
 - d. pacjent powinien zachować niezależność funkcjonowania w życiu codziennym, z minimalną pomocą lub wsparciem.
3. Chociaż mogą występować schorzenia towarzyszące, zmiany w zachowaniu lub osobowości nie są związane z innym aktualnym zaburzeniem psychicznym (np. uogólnionym zaburzeniem lękowym, depresją, zaburzeniami maniakalnymi lub psychotycznymi), przyczynami traumatycznymi, zmianami stanu somatycznego albo ubocznym skutkiem działania substancji lub leków.
4. Pacjent nie spełnia kryteriów zespołu otępiennego (np. choroby Alzheimera, otępienia czołowo-skroniowego, otępienia z ciałami Lewy'ego, otępienia naczyniowego, innego otępienia). MCI może być równolegle diagnozowane z MBI.

Skróty: ISTAART – *International Society to Advance Alzheimer's Research and Treatment*; MBI – *mild behavioral impairment* – łagodne zaburzenia zachowania; MCI – *mild cognitive impairment* – łagodne zaburzenia poznawcze.

wspomagająca są wymagane do postawienia rozpoznania [1]. Kryteria pokazuje Tabela II z uwzględnieniem dwóch poziomów: możliwego i prawdopodobnego MBCI-FTD.

Możliwe MBCI-FTD może być zdiagnozowane wyłącznie na podstawie cech behawioralnych i poznawczych, natomiast do rozpoznania prawdopodobnego

MBCI-FTD wymagana jest patogenna mutacja lub biomarker. Opracowane kryteria diagnostyczne wykazują podobieństwo do wcześniej opracowanych [20]. W przypadku pacjentów w najwcześniejszych stadiach objawowych trudno jest mieć pewność, że dana cecha była „trwała” lub występowała przez pewien okres czasu, jak to uwzględniały poprzednie kryteria. Niemniej

Tabela II. Propozycja kryteriów dla MBCI-FTD. Opracowanie własne na podstawie piśmiennictwa [30]

Table II. Proposed criteria for MBCI-FTD. Own elaboration based on the literature [30]

<p>1. Aby zdiagnozować MBCI-FTD muszą być obecne:</p> <ul style="list-style-type: none"> A. Objawy dotyczące zmian behawioralnych i/lub poznawczych w stosunku do poprzedniego funkcjonowania, obserwowane przez informatora, klinicystę lub pacjenta. B. Zachowane złożone czynności życia codziennego (chyba, że zaburzenie jest spowodowane upośledzeniem fizycznym, np. chorobą neuronu ruchowego lub parkinsonizmem). C. wiek >18 lat. <p>2. Możliwe MBCI-FTD</p> <p>Co najmniej trzy z poniższych cech podstawowych (A-G) są wystarczające i muszą stanowić zmianę w stosunku do poprzedniego zachowania, aby zdiagnozować możliwe MBCI-FTD.</p> <ul style="list-style-type: none"> A. Apatia bez umiarkowanie ciężkiej dysforii. B. Dezorganizacja zachowania. C. Drażliwość lub pobudzenie. D. Utrata empatii lub współczucia. E. Powtarzające się zachowania (albo E1 albo E2): <ul style="list-style-type: none"> E1. Proste: Nietypowe zachowania ruchowe lub niepokój (np. chodzenie, wiercenie się, stukanie). E2. Złożone: Perseweracyjne, kompulsywne lub rytualne zachowania (np. sztywność, rytuały, gromadzenie). F. Jowialność lub nadmierna towarzyskość. G. Zmiany apetytu/hiperalność. <p>Jeśli występują tylko dwie z powyższych cech podstawowych (A-G), to do postawienia diagnozy „możliwe” wymagana jest obecność przynajmniej jednej z poniższych cech (H lub I lub J)</p> <p>MBCI-FTD:</p> <ul style="list-style-type: none"> H. Deficyty neuropsychologiczne w kontekście nienaruszonej lub względnie zachowanej orientacji czasowo-przestrzennej i umiejętności wzrokowo-przestrzennych (jeden z H1-H2 musi być obecny): <ul style="list-style-type: none"> H1. Kliniczne upośledzenie lub klinicznie istotny spadek w zadaniach wykonawczych (np. generowanie słownych wypowiedzi, zmiana nastawienia itp.). H2. Upośledzenie kliniczne lub klinicznie istotny spadek w testach nazywania. I. Zmniejszony wgląd w co najmniej jeden aspekt zmiany behawioralnej lub poznawczej. J. Upośledzenie w standaryzowanych pomiarach poznania społecznego (musi być obecny jeden deficyt z J1-J2): <ul style="list-style-type: none"> J1. Zmniejszone rozumienie lub świadomość oczekiwań społecznych. J2. Niska wrażliwość społeczno-emocjonalna. <p>3. Prawdopodobne MBCI-FTD</p> <p>Aby zdiagnozować „Prawdopodobne MBCI-FTD” muszą być obecne oba poniższe wskaźniki (A-B):</p> <ul style="list-style-type: none"> A. Spełnia kryteria dla „Możliwego MBCI-FTD”. B. Genetyczne lub biomarkerowe dowody FTLD (musi być obecny co najmniej jeden z B1-B3): <ul style="list-style-type: none"> B1. Obecność znanej mutacji patogenicznej. B2. Dowody obrazowe FTD: <ul style="list-style-type: none"> B2.1 Zanik czołowy i/lub przedni skroniowy w badaniu MRI lub CT B2.2 Hipoperfuzja lub hipometabolizm w części czołowej i/lub przedniej skroniowej w badaniu PET lub SPECT. B3. Inne biomarkery osocza/płynu mózgowo-rdzeniowego wskazujące na patologię FTLD. <p>4. Kryteria wykluczające dla MBCI-FTD:</p> <ul style="list-style-type: none"> A. Nagły początek lub inne stany chorobowe na tyle poważne, że mogą być przyczyną objawów (np. zaburzenia naczyniowo-mózgowe, zakaźne, toksyczne, zapalne lub metaboliczne, uraz mózgu lub guz mózgu). B. Biomarkery osocza, płynu mózgowo-rdzeniowego lub obrazowania molekularnego bardziej zgodne z chorobą Alzheimera niż FTLD. C. Spełnia kryteria diagnostyczne dla prawdopodobnego bvFTD.

Skróty: MRI – magnetic resonance imaging – rezonans magnetyczny, CT – computer tomography – tomografia komputerowa

jednak, cechy powinny być reprezentowane przez więcej niż pojedyncze lub rzadkie zdarzenia, konieczne są powtarzalne zachowania o łagodnym nasileniu (wyjątek stanowi pobudzenie i drażliwość, które powinny być znaczące lub umiarkowane) [20,30].

Należy podkreślić, że nie istnieją ściśle określone ramy pojęciowe dla zmian behawioralnych i mogą one uwzględniać całe spektrum zmiennych np. dezynwoltura może obejmować hazard, lekkomyślne prowadzenie samochodu, obraźliwe żarty, nieadekwatny strój. Coraz częściej kryteria diagnostyczne odchodzą od „szerokich” definicji w kierunku bardziej szczegółowych oraz bardziej użytecznych klinicznie definicji zachowań patologicznych, co może być przydatne w diagnostyce różnicowej (rozhamowanie jako objaw inaczej będzie manifestował się w FTD, a inaczej w chorobie afektywnej dwubiegunowej) [36]. Warto również podkreślić, że cechy kliniczne fenotypów FTLD w znacznym stopniu pokrywają się, a granice między kategoriami diagnostycznymi często się zacierają. Z tego względu istnieje duże prawdopodobieństwo, że kryteria MBCI-FTD będą przydatne w diagnostyce całego spektrum zaburzeń FTLD, a nie wyłącznie bvFTD. Wymaga to jednak kolejnych prac i weryfikacji empirycznych.

Diagnostyka

W poszukiwaniu prodromalnych objawów FTD należy zwracać uwagę na wszelkie zmiany osobowości pacjenta, zauważalne przez otoczenie, manifestujące się przed 50. rokiem życia oraz trwające co najmniej ponad pół roku (m.in. obniżenie motywacji, zaburzenia stanu afektywnego, trudności w kontroli impulsów, nieadekwatność zachowania w sytuacjach społecznych, nieprawidłowości spostrzegania i myślenia) [1]. Pomocne może być opracowanie nowych, specyficznych skal dla

MBI. Przydatne mogą być również już istniejące narzędzia jak NPI (ang. *Neuropsychiatric Inventory* – NPI) [1].

Rosnąca liczba badań dotyczących FTD przyczynia się również do tworzenia coraz bardziej zróżnicowanych narzędzi, pozwalających na ocenę całego spektrum dysfunkcji w tej chorobie. Jednym z nich jest SET (ang. *Story-based Empathy task* – SET) opracowany do oceny poznania społecznego, które przez kryteria traktowane jest jako jeden ze wskaźników prawidłowego funkcjonowania poznawczego [37]. Test SET składa się z 18 obrazków pozwalających na wnioskowanie o intencjach i emocjach innych osób. Dane z badań wskazują, że test może być użytecznym narzędziem do badania zarówno afektywnych, jak i poznawczych aspektów teorii umysłu w przebiegu zaburzeń zachowań społeczno-emocjonalnych takich jak spektrum otępień czołowo-skroniowych [38]. Wyniki SET korelują z danymi z badań neuroobrazowania strukturalnego i funkcjonalnego wskazującymi na uszkodzenie płatów czołowych. SET został opracowany dla pacjentów z bvFTD [39].

Podsumowanie

W ciągu ostatnich czterech dekad nastąpił znaczący wzrost wiedzy na temat FTD. Rozpoznanie różnorodnych postaci klinicznych oraz ich podłoża patologicznego i genetycznego są kluczowe. Daje to możliwość poprawy wczesnej diagnostyki, postępowania klinicznego, a także rozwoju terapii dostosowanych do konkretnych pacjentów. Zmiany poznawcze i behawioralne w FTD są charakterystyczne i często wysoce specyficzne.

Konflikt interesów/ Conflict of interest

Brak/ None

Piśmiennictwo/References

1. Ismail Z, Smith EE, Geda Y, et al. ISTAART Neuropsychiatric Symptoms Professional Interest Area. Neuropsychiatric symptoms as early manifestations of emergent dementia: Provisional diagnostic criteria for mild behavioral impairment. *Alzheimers Dement.* 2016;12(2):195-202.
2. Taragano FE, Allegri RF, Krupitzki H, Sarasola D, Serrano C, Lyketsos C. Mild behavioral impairment. *J Clin Psychiatry.* 2009;70:584-92.
3. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011;7(3):270-9.
4. McKeith IG, Ferman TJ, Thomas AJ, et al. Prodromal DLB Diagnostic Study Group. Research criteria for the diagnosis of prodromal dementia with Lewy bodies. *Neurology.* 2020;94(17):743-55.
5. Finger EC. Frontotemporal Dementias. *Continuum (Minneapolis, Minn).* 2016;22(2 Dementia):464-89.

6. Pressman PS, Miller BL. Diagnosis and management of behavioral variant frontotemporal dementia. *Biol Psychiatry*. 2014;75(7):574-81.
7. Erkkinen MG, Kim MO, Geschwind MD. Clinical Neurology and Epidemiology of the Major Neurodegenerative Diseases. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2018;10(4):a033118.
8. Snowden JS, Neary D, Mann DM. Autopsy proven sporadic frontotemporal dementia due to microvacuolar-type histology, with onset at 21 years of age. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(9):1337-9.
9. Fieldhouse JLP, Gossink FT, Feenstra TC, et al. Clinical Phenotypes of Behavioral Variant Frontotemporal Dementia by Age at Onset. *J Alzheimers Dis*. 2021;82(1):381-30.
10. Onyike CU, Diehl-Schmid J. The epidemiology of frontotemporal dementia. *Int Rev Psychiatry*. 2013;25(2):130-7.
11. de Boer SCM, Riedl L, van der Lee SJ, et al. Differences in Sex Distribution Between Genetic and Sporadic Frontotemporal Dementia. *J Alzheimers Dis*. 2021;84(3):1153-61.
12. Kansal K, Mareddy M, Sloane KL, et al. Survival in Frontotemporal Dementia Phenotypes: A Meta-Analysis. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2016;41(1-2):109-22.
13. Chiu WZ, Kaat LD, Seelaar H, et al. Survival in progressive supranuclear palsy and frontotemporal dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81(4):441-5.
14. Hokelekli FO, Whitwell JL, Machulda MM, et al. Underlying pathology identified after 20 years of disease course in two cases of slowly progressive frontotemporal dementia syndromes. *Neurocase*. 2021;27(2):212-22.
15. Gossink FT, Dols A, Kerssens CJ, et al. Psychiatric diagnoses underlying the phenocopy syndrome of behavioural variant frontotemporal dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87(1):64-8.
16. Greaves CV, Rohrer JD. An update on genetic frontotemporal dementia. *J Neurol*. 2019;266(8):2075-86.
17. Rohrer JD, Guerreiro R, Vandrovicova J, et al. The heritability and genetics of frontotemporal lobar degeneration. *Neurology*. 2009;73(18):1451-6.
18. Marshall CR, Hardy CJD, Volkmer A, et al. Primary progressive aphasia: a clinical approach. *J Neurol* 2018;265(6):1474-90.
19. Snowden JS. Changing perspectives on frontotemporal dementia: A review. *J Neuropsychol*. 2022 Oct 31.
20. Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain*. 2011;134(Pt 9):2456-77.
21. Mann DMA, Snowden JS. Frontotemporal lobar degeneration: Pathogenesis, pathology and pathways to phenotype. *Brain Pathol*. 2017;27(6):723-36.
22. Marshall CR, Hardy CJD, Volkmer A, et al. Primary progressive aphasia: a clinical approach. *J Neurol*. 2018;265(6):1474-90.
23. Rohrer JD, Nicholas JM, Cash DM, et al. Presymptomatic cognitive and neuroanatomical changes in genetic frontotemporal dementia in the Genetic Frontotemporal dementia Initiative (GENFI) study: a cross-sectional analysis. *Lancet Neurol*. 2015 Mar;14(3):253-62. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70324-2. Epub 2015 Feb 4. Erratum in: *Lancet Neurol*. 2015 Dec;14(12):1151.
24. Fletcher PD, Downey LE, Golden HL, et al. Pain and temperature processing in dementia: a clinical and neuroanatomical analysis. *Brain*. 2015 Nov;138(Pt 11):3360-72.
25. Jimenez DA, Bond RL, Requena-Komuro MC, et al. Altered phobic reactions in frontotemporal dementia: A behavioural and neuroanatomical analysis. *Cortex*. 2020;130:100-10.
26. Snowden JS, Rollinson S, Thompson JC, et al. Distinct clinical and pathological characteristics of frontotemporal dementia associated with C9ORF72 mutations. *Brain*. 2012;135(Pt 3):693-708.
27. Gossink FT, Vijverberg EG, Krudop W, Scheltens P, Stek ML, Pijnenburg YA, Dols A. Psychosis in behavioral variant frontotemporal dementia. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017;13:1099-106.
28. Landqvist Waldö M, Gustafson L, Passant U, et al. Psychotic symptoms in frontotemporal dementia: a diagnostic dilemma? *Int Psychogeriatr*. 2015;27(4):531-9.
29. Fernández-Matarrubia M, Matías-Guiu JA, Cabrera-Martín MN, et al. Episodic Memory Dysfunction in Behavioral Variant Frontotemporal Dementia: A Clinical And FDG-PET Study. *J Alzheimers Dis*. 2017;57(4):1251-64.
30. Barker MS, Gottesman RT, Manoochchri M, et al. ALLFTD Consortium. Proposed research criteria for prodromal behavioural variant frontotemporal dementia. *Brain*. 2022;145(3):1079-97.

31. Whitwell JL, Xu J, Mandrekar J, Boeve BF, et al. Frontal asymmetry in behavioral variant frontotemporal dementia: clinicoimaging and pathogenetic correlates. *Neurobiol Aging*. 2013;34(2):636-9.
32. Rohrer JD. Structural brain imaging in frontotemporal dementia. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1822(3):325-32.
33. Ulugut Erkoyun H, Groot C, Heilbron R, et al. A clinical-radiological framework of the right temporal variant of frontotemporal dementia. *Brain*. 2020;143(9):2831-28.
34. Tavares TP, Mitchell DGV, Coleman KK, et al. GENFI Initiative. Early symptoms in symptomatic and preclinical genetic frontotemporal lobar degeneration. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020;91(9):975-84.
35. Solje E, Aaltokallio H, Koivumaa-Honkanen H, et al. The Phenotype of the C9ORF72 Expansion Carriers According to Revised Criteria for bvFTD. *PLoS One*. 2015;10(7):e0131817.
36. Huey ED. A Critical Review of Behavioral and Emotional Disinhibition. *J Nerv Ment Dis*. 2020;208(4):344-51.
37. Boccardi M, Monsch AU, Ferrari C, et al. Consortium for the Harmonization of Neuropsychological Assessment for Neurocognitive Disorders. Harmonizing neuropsychological assessment for mild neurocognitive disorders in Europe. *Alzheimers Dement* 2022;18(1):29-42.
38. Dodich A, Cerami C, Canessa N, et al. A novel task assessing intention and emotion attribution: Italian standardization and normative data of the Story-based Empathy Task. *Neurol Sci*. 2015;36(10):1907-12.
39. Caminiti SP, Canessa N, Cerami C, et al. Affective mentalizing and brain activity at rest in the behavioral variant of frontotemporal dementia. *Neuroimage Clin* 2015;9:484-97.