

## **Diagnostyka różnicowa otępienia czołowo-skroniowego i choroby Alzheimera**

Lars Gustafson, Christina Elfgren, Ulla Passant

### **Streszczenie**

Wśród postaci otępienia o charakterze organicznym dominują pierwotne schorzenia zwyrodnieniowe, jak np. otępienie o typie Alzheimera (AD) oraz otępienie czołowo-skroniowe (FTD). FTD to odrębny syndrom kliniczny cechujący się zaburzeniami behawioralnymi, osobowościowymi, emocjonalnymi i językowymi, które poprzedzają pogorszenie stanu poznawczego. Pod tym względem obraz kliniczny FTD różni się zasadniczo od obrazu AD, które cechują wczesne zmiany poznawcze, jak np. zaburzenia pamięci, afazja, apraksja, przy względnym zachowaniu istotnych cech osobowości i zachowania. Wyżej opisane różnice obrazu klinicznego odzwierciedlają dominującą lokalizację zmian w mózgu. W niniejszej pracy podkreśla się różnice w profilu zaburzeń oraz w leczeniu. W obu chorobach stopniowa utrata funkcji wykonawczych, rozwój zaburzeń behawioralnych oraz wzrost zależności obciążają wieloma obowiązkami rodzinę i innych opiekunów. Autorzy zwracają uwagę na konieczność wczesnego rozpoznania FTD i AD za pomocą systematycznej oceny klinicznej, badań neuropsychologicznych oraz różnorodnych technik neuroobrazowania. Taki tryb postępowania jest istotny dla celów opracowania skutecznych strategii terapeutycznych wobec objawów poznawczych i behawioralnych występujących u chorych z FTD i AD.

### **Wprowadzenie**

W ostatnich latach wzrasta zainteresowanie diagnozowaniem innych, niż choroba Alzheimera schorzeń neurodegeneracyjnych. Nasz artykuł prezentuje kliniczną charakterystykę otępienia czołowo-skroniowego (FTD) oraz choroby Alzheimera (AD) oraz możliwości różnicowania tych dwu typów otępienia.

Ponad 100 lat temu Arnold Pick [1] wskazał na korelację między zmianami zanikowymi w obrębie płatów czołowych i skroniowych, a występowaniem takich objawów jak, zaburzenia osobowości, zaburzenia mowy o typie dysfazji, otępienie. Obraz histopatologiczny atrofii czołowej został przedstawiony w 1911 roku przez Aloisa Alzheimera, na rok przed objęciem przez niego, po śmierci Profesora Karla Boenheuffera, posady kierownika Katedry Psychiatrii i Neurologii we Wrocławiu [2].

Ponieważ „czysta” postać choroby Picka jest raczej rzadka, w roku 1980 zwrócono uwagę na powszechniej występujący rodzaj otępienia ze zmianami neurodegeneracyjnymi w obrębie kory płatów czołowych i skroniowych.

I Konferencja w Lund na temat „ Zanik korowy płatów czołowych w otępieniach typu niealzheimerowskiego (FLD), doprowadziła do rozpoznania dużej liczby przypadków otępienia ze zmianami zanikowymi kory płatów czołowych, bez specyficznego obrazu histopatologicznego choroby Picka i choroby Alzheimera [3,4].

FLD i choroba Picka jest diagnozowana post mortem tylko w 9% z 400 kolejnych przypadków w naszych prospektywnych, długoterminowych badaniach [5]. Do tej pory w longitudinalnych badaniach otępienia prowadzonych w Lund rozpoznano ponad 150

przypadków FTD. Więcej niż 50% spośród tych wyników było możliwe do uzyskania w badaniach post mortem.

W 1994 grupy badacze z Lund i Manchester opublikowali konsensus dotyczący klinicznych i histopatologicznych kryteriów diagnostycznych FTD [6]. Konsensus ten prezentuje najczęstsze i charakterystyczne objawy kliniczne pojawiające się w przebiegu trzech typów neuropatologicznych FTD, tzn.: choroby Picka, FLD i choroby neuronów ruchowych z otępieniem (MNDD). We wspólnej opinii Lund- Manchester, na bazie klinicznych kryteriów neurodegeneracji płatów czołowego i skroniowego (FTLD), zostały uzgodnione podobieństwa i współwystępowanie pewnych cech we wszystkich 3 rodzajach FTD; należy tu postępująca afazja oraz otępienie semantyczne, polegające na stopniowej utracie rozumienia znaczenia słów [7]. Niniejszy artykuł skupia się na problematyce FTD, w sposób jaki została ona zarysowana w konsensusie Lund- Manchester.

AD jest najczęstszą przyczyną ciężkiego otępienia, odpowiadającą, czy to w czystej, czy mieszanej postaci za co najmniej 50% przypadków wszystkich otępień [5,8]. Od czasu pierwszej publikacji w 1907 roku, AD była opisywana ze stale rosnącą precyzją [9]. Kliniczna manifestacja AD pokazuje wiele objawów i cech w różnym stopniu związanych z obszarem uszkodzenia mózgu. W większości przypadków rozwijają się zaburzenia pamięci, dysgrafia, zaburzenia funkcji poznawczych, dyspraxia i zaburzenia orientacji w związku z obustronnymi zmianami struktur skroniowych układu limbicznego oraz skroniowociemieniowych kory asocjacyjnej [10-12]. U osób w podeszłym wieku, z dłuższym przebiegiem choroby, wzrasta udział zmian naczyniowych, głównie w obrębie istoty białej. Może to prowadzić do nasilenia dotychczasowych objawów, a nawet wystąpienia w przebiegu klinicznym nowych symptomów AD [13].

Etiologia FLD i relacja z chorobą Picka jest słabo znana. W przypadku obu tych schorzeń istnieją dowody na wpływ czynników genetycznych, jak wystąpienie choroby w rodzinie u 50% pacjentów. W roku 1988 udowodniono, że główną przyczyną powodującą występowanie schorzenia u części członków rodziny jest zmutowany gen tau [14]. W rodzinach z obciążeniem FTD i jednocześnie chorobą Parkinsona odkryto ponad 25 rodzajów mutacji tego genu, na chromosomie 17 [15]. Na terenie Danii opisano duży odsetek występowania FTD, wywołanej mutacją genu na chromosomie 3 [16]. Jednakże, jak dotąd nie scharakteryzowano specyficznych mutacji lub innych czynników etiologicznych.

## **Obraz histopatologiczny**

Najczęstszą neuropatologią w FTD są obustronne zmiany neurodegeneracyjne płatów czołowych i skroniowych. Istnieją jednak histopatologiczne różnice pomiędzy FLD, chorobą Picka i MNDD.

FLD opisuje się jako łagodne do umiarkowanych zmiany degeneracyjne głównie płatów czołowych i ograniczone zmiany degeneracyjne płatów skroniowych [3, 7, 17, 18], jak zanik neuronów, mikrowakuolizacja oraz glejowacenie występujące w powierzchniowych warstwach kory. Zmianom zwyrodnieniowym ulega przedni, rzadziej tylny zakręt obręczy, hipokamp oraz prążkowie. Istota biała w okolicy czołowej często wykazuje łagodną do umiarkowanej, demielinizację [19]. Nie ma typowych cech choroby Alzheimera, z wyłączeniem łagodnej, odpowiedniej do wieku, amyloidozy i ciałek Picka oraz napęczniałych neuronów w FLD. Zanik korowy w chorobie Picka jest ściśle ograniczony, o wyglądzie „ostrza noża”, częściej asymetryczny i nierzadko obejmujący prążkowie i hipokamp.

Obraz histopatologiczny w MNDD jest zbliżony do FLD, lecz dodatkowo występują tu wtręty ubiquitynowo-dodatne oraz zmiany zwyrodnieniowe neuronów ruchowych rdzenia i opuszki [20- 22]. Zmiany degeneracyjne w AD są całkowicie odmienne, przeciwstawne w stosunku do zmian w FTD, biorą początek w obszarach korowych hipokampa oraz obszarach czołowo-skroniowych, z charakterystycznym zanikiem neuronów, niemi neurofibrilarnymi, i płytkami starczymi.

W niewielkiej liczbie przypadków AD zaznaczają się również zmiany neurodegeneracyjne obejmujące płaty czołowe [23].

## Przebieg kliniczny

Poniższy opis klinicznej manifestacji FTD i AD jest oparty na opisie przypadków prowadzonych w longitudinalnych badaniach otępienia prowadzonych w Lund, dodatkowo weryfikowanym post mortem.

Wiek wystąpienia FTD to zazwyczaj 35-70 rż. [4, 24, 25], lecz kliniczny początek może mieć miejsce nawet w późniejszym wieku [26]. W naszym badaniu czas trwania przed diagnozą to 3-17 lat (średnio 8,1 + - 3.4 lat) [27], co odpowiada wynikom innych badań. Porównanie kliniczne przebiegu FTD i AD jest oparte na opisie przypadków z początkiem choroby przed 65rż. W obu typach otępienia początek choroby jest zazwyczaj powolny i podstępny, ze stopniową progresją, choć zróżnicowany indywidualnie. Skrócona charakterystyka obrazu klinicznego FTD jest zaprezentowana w tabeli 1.

**Tab. 1.** Kliniczne objawy diagnostyczne dla otępienia czołowo- skroniowego według dokumentu „Wspólne stanowisko grup badawczych z Lund i Manchester”

### Objawy osiowe:

#### ZABURZENIA ZACHOWANIA:

Ukryty i powolny początek,  
Wczesna utrata zainteresowań (osobistych i społecznych),  
Brak wglądu we wczesnej fazie choroby,  
Wcześnie pojawiające się objawy utraty kontroli emocji,  
Sztwywność zachowań i trudności adaptacyjne,  
Stereotypie i persewercje zachowań,  
Niepokój oralny (niezwykle zachowania oralne),  
Zaburzenia koncentracji uwagi, impulsywność, niecierpliwość,  
„ zachowania użytkowe” czyli branie do rąk wszystkiego co leży w zasięgu ręki.

#### ZABURZENIA AFEKTYWNE i ZABURZENIA PSYCHOTYCZNE:

Depresja, lęk, nietrzymanie afektu, myśli samobójcze, urojenia ,  
Hipochondria, skargi na dziwacznie umiejscowione dolegliwości bólowe,  
Bładość afektywna, brak empatii,  
Amimia, aspontaniczność,

#### ZABURZENIA MOWY:

Progresywna redukcja ekspresji werbalnej,  
Wypowiedzi stereotypowe,  
Echolalia, persewercje,  
Późny mutyzm.

#### ORIENTACJA PRZESTRZENNA i PRAKSJA ZACHOWANE

##### OBJAWY SOMATYCZNE:

Wczesne pojawienie się pierwotnych odruchów,  
Nietrzymanie moczu we wczesnej fazie,  
Późna akinezja, sztywność, drżenia,  
Niskie i labilne ciśnienie krwi,

#### BADANIA DODATKOWE:

##### Zapis EEG: w granicach normy, pomimo klinicznych cech otępienia,

Badania neuroobrazowe: (strukturalne i/ lub funkcjonalne) dominujące zmiany w płatach czołowych i / lub przedniej części płatów skroniowych,

Badania neuropsychologiczne: objawy poważnej dysfunkcji płata czołowego, przy nieobecności znamiennej zaburzeń pamięci, oraz dezorientacji allopsychicznej.

#### DODATKOWE WSKAZÓWKI DIAGNOSTYCZNE:

Początek przed 65rż.

Pozytywny wywiad rodzinny, u krewnych 1 stopnia,  
Paraliż opuszkowy, osłabienie siły mięśniowej,  
Zanik mięśni, fascikulacje (choroba neuronów ruchowych).

## Zaburzenia zachowania

Już we wczesnym stadium FTD są zwykle obecne zaburzenia osobowości i zachowania, często z objawami braku kontroli impulsów, odhamowania, utratą zainteresowania życiem osobistym i społecznym oraz alarmującym brakiem wglądu w swój aktualny stan.

Typowe jest zaniedbywanie higieny osobistej, niepokój, zaburzenia koncentracji uwagi, sztywność zachowań i trudności adaptacyjne. Wraz z postępem choroby brak kontroli impulsów, odhamowanie, brak krytycyzmu i wglądu, mogą prowadzić do problemów w pracy zawodowej, niedostosowania, szkodliwych społecznie zachowań, jak kradzieże w sklepach i wypadki samochodowe. Zmiany w nawykach żywieniowych i niezwykle zachowania oralne (niepokój oralny); przejadanie się, kaprysy dotyczące spożywanych posiłków, nieumiarkowane palenie i picie alkoholu oraz oralna eksploracja niejadalnych przedmiotów, to również dość częste objawy. Obserwuje się również stereotypowe, rytualne zachowania typu anankastycznego, podobnie jak fenomen echopraksji (powtarzanie ruchu drugiej osoby) i „zachowania użytkowe”, czyli branie do rąk wszystkiego co leży w zasięgu ręki [28]. Tego rodzaju problemy są znacznie rzadsze w chorobie Alzheimera.

Cechy osobowości przedchorobowej i umiejętności społeczne są zazwyczaj lepiej zachowane u pacjentów z AD i, wyjąwszy najcięższe przypadki, średnio chorzy na AD prezentują się lepiej, jeśli chodzi o krytycyzm i wgląd oraz zabezpieczanie swoich potrzeb.

## Zaburzenia afektywne

Zaburzenia afektywne pojawiają się często we wczesnym okresie FTD i nastrożają trudności w różnicowaniu z nieorganicznymi zaburzeniami nastroju, jak depresja i hipomania. Wielu spośród chorych na FTD ma epizody napadów lęku i depresję, czasem z myślami samobójczymi i 50% chorych włączonych do naszego badania było leczonych antydepresyjnie we wczesnym stadium choroby. Afekt w FTD jest zwykle opisywany jako blady, słycony, słabo modulowany, niedostosowany. Wycofanie społeczne, hipomimia (czyli brak mimiki), znacznego stopnia redukcja ekspresji werbalnej są częste i błędnie mogą być interpretowane jako objaw ciężkiej depresji. Natomiast niektórzy pacjenci stają się hiperaktywni, niespokojni, nieadekwatnie euforyczni (uśmiechają się w sytuacjach nieadekwatnych lub wybuchają śmiechem), podczas gdy wielu innych zachowuje się obojętnie i apatycznie. Drażliwość, także wrogość oraz akty przemocy są relatywnie rzadkie.

W AD też nierzadko zachodzą zmiany emocjonalne, w tym słylenie afektu, lecz cechy osobowości przedchorobowej są wciąż wyraźne. Niepokój, lęk i depresja mogą towarzyszyć AD, szczególnie w jej początkowym okresie. Jednak takie reakcje emocjonalne u pacjentów z AD są adekwatne psychologicznie do ich kondycji.

## Zaburzenia mowy

FTD charakteryzuje się postępującym deficytem ekspresji werbalnej „Sprachverödung” [29], oraz rozpadem sprawności językowej „dissolutions du langage” [30]. Rozpoczyna się to zwykle ograniczeniem spontanicznych wypowiedzi, brakiem nawiązywania spontanicznego kontaktu z otoczeniem, ze stereotypiami i perseweracjami w wypowiedziach. Kombinacja palilalii, echolalii, późnego mutyzmu i amimii (brak mimowolnych, spontanicznych ruchów mimicznych) nazywana jest syndromem-PEMA [31]. Jest to objaw typowy dla FTD. W okresie schyłkowym pacjent może stać się mutystyczny, lecz jednak zdolny do rozumienia komunikatów werbalnych. Zaburzenia mowy w FTD zostały opisane w podobny sposób przez wiele innych grup badawczych [7, 18, 32] i różnią FTD zasadniczo od AD, w której charakterystyczne są uogólniona dysfazja z parafazjami i dysgrafią typu centralnego w późnej fazie choroby Alzheimera. Logoklonię (czyli powtarzanie głosek końcowych) oraz jąkanie się uważa się za niezwykle, wręcz patognomiczne dla AD i

skrajnie rzadkie w FTD [4].

## Objawy psychotyczne

Objawy psychotyczne są jednakowo powszechne w FTD i AD [33- 36]. W naszych długo-terminowych badaniach omamy i urojenia, były opisywane w 20% przypadków FTD i wczesnego okresu AD, oraz w 50% przypadków w grupie badawczej, w późnym stadium AD [34]. Objawy wytwórcze w FTD są zwykle dziwaczne i trudne w leczeniu. Objawy psychotyczne w kombinacji z objawami odhamowania, brakiem wglądu, stereotypami w zachowaniu i zaburzeniami mowy, mogą dawać wrażenie funkcjonalnej psychozy, najczęściej schizofrenii.

We wczesnej fazie AD objawy psychotyczne są raczej silnie związane z zaburzeniami funkcji poznawczych i neurodegeneracją czołowo- skroniowej kory kojarzeniowej. Stąd, różnice w specyfice zaburzeń psychotycznych u pacjentów z FTD i AD, wydają się być zależne od różnej lokalizacji i różnego typu zmian neurozwyrodnieniowych [34, 35].

Powiązanie pomiędzy psychozą i zespołem płata czołowego, było jednak opisywane także w podgrupie chorych z AD, z potwierdzonym w neuroobrazach zajęciem płata czołowego [34] a także u pacjentów z niedokrwiennym uszkodzeniem istoty białej płata czołowego [23, 37].

## Objawy somatyczne

Osoby z FTD są generalnie zauważalnie wolne od dolegliwości somatycznych, nawet w późnych stadiach choroby. Objawy neurologiczne ograniczają się zwykle do obecności pierwotnych, takich jak odruch ssania, odruch pyszczkowy, odruch dłoniowo- bródkowy i odruch chwytny, podczas gdy objawy pozapiramidowe pojawiają się później. Drganie pęczkowe mięśni, zanik mięśni, dysartria i dysfagia mogą rozwinąć się u chorych z FTD i powinny sugerować dalszą diagnostykę w kierunku MNDD. Nietrzymanie moczu bywa niekiedy wczesnym symptomem FTD, częściej występuje w fazie umiarkowanej lub ciężkiej choroby. Obniżone RR i tendencja do ortostatycznych spadków ciśnienia jest relacjonowana w 46% FTD oraz 39% AD [38]. Akinezja, sztywność mięśniowa i drżenia mięśniowe są obserwowane sporadycznie w AD. Wzrost napięcia mięśniowego obserwuje się natomiast w 25% przypadków FTD w porównaniu z 80% przypadków AD przed 65rż. Napady padaczkowe typu grand mal, występują rzadko w FTD, zaś są dość częstym objawem - 50% przypadków - w chorobie Alzheimera [11, 39]. Czynność układu dokrewnego w FTD jest zwykle prawidłowa, chociaż pewne nieprawidłowości w stężeniu hormonów tarczycy, są spotykane u około 38% pacjentów z FTD i 9% pacjentów z AD [15, 40].

## Diagnostyka

**Badania neuropsychologiczne:** Zmiany osobowości i zachowania są wiodącymi objawami FTD i prowadzą do dominacji tylko pewnych specyficznych symptomów poznawczych we wcześniejszym okresie demencji. Skargi na problemy z pamięcią, choć deklarowane często, są raczej trudne do precyzyjnego oszacowania. Zaburzenia pamięci są prawdopodobnie wtórne do zaburzeń regulacji w obrębie płata czołowego, powodujących zobojętnienie, spadek aktywności życiowej, ograniczenie zainteresowań i zaniechanie planów na przyszłość. Pacjenci zazwyczaj pozostają zorientowani w miejscu i czasie, dlatego mogą przemieszczać się w granicach swego środowiska lokalnego, unikając ryzyka zagubienia. Krewni spostrzegają niekiedy, że pacjent oddala się kilkanaście mil od domu, jednak znajduje drogę powrotną. Wraz z wydłużaniem się czasu trwania choroby zaburzenia pamięci, orientacji oraz sprawność intelektualna stają się bardziej nasilone, choć nigdy nie osiągają wymiaru obserwowanego w chorobie Alzheimera. AD prowadzi do całościowej mentalnej deterioracji, przede wszystkim poprzez dyspraxię, dysgnosję i zaburzenia orientacji allopsychicznej. Te symptomy bardzo mocno korelują z zajęciem kory

skroniowo- ciemieniowej w przebiegu choroby. Dysgrafia, dyskalkulia, dysgnosia palców dłoni, utrata orientacji "lewo- prawo", może czasem prowadzić do rozwoju raczej w pełni przemijającego zespołu Gartsmana [11]. Narastanie zaburzeń orientacji wzrokowo-przestrzennej, wpływa na problemy z rozpoznawaniem obiektów i członków rodziny, a nawet własnej twarzy w lustrze (objaw lustra).

We wczesnej fazie FTD mogą ujawnić się w badaniu neuropsychologicznym tylko niewielkiego stopnia nieprawidłowości pamięci. Na uwagę zasługuje fakt, że wcześniej pojawiają się pewne zauważalne dysfunkcje poznawcze, które być wykazywane są w testach neuropsychologicznych, takich jak test mierzący zdolność planowania, testy podzielności i przerzutności uwagi, Test Stroop'a, Test Tworzenia Drogi (The Trail Making Test), oraz testy sprawności językowej) [41].

Wraz z progresją choroby, testy językowe pokazują stopień zaburzeń, sprawność werbalna jest znacznie zredukowana i jest to dość częsty objaw ograniczonej umiejętności rozumienia krótkich tekstów, opisów, wypowiedzi i pojedynczych słów (test wyjaśniania znaczenia przysłów). [42]. Testy pamięci roboczej mogą dawać w podsumowaniu różnego stopnia zaburzenia, albo jako wynik zaburzeń koncentracji uwagi i złych strategii wykonywania testu. Funkcje orientacji wzrokowo- przestrzennej i spostrzeganie są często zachowane nawet w późnym stadium choroby. W naszej praktyce klinicznej obserwujemy często, iż pacjenci z FTD prezentują w kolejnych badaniach znaczną zmienność stopnia zaburzeń. Zatem aby określić najlepszy poziom stanu pacjenta, konieczne jest powtarzanie badania. Oczywiście nie ma jeszcze wysoko standaryzowanych testów dla FTD. Przeważający deficyt we wczesnym okresie AD dotyczy głównie pamięci roboczej. Złe wyniki testów pamięci roboczej u chorych z AD, podobnie jak testów funkcji językowych i odwzorowywania wzrokowo przestrzennego, odzwierciedlają zmiany patologiczne w tylnym zakręcie obręczy i hipokampie [11, 42]. Inaczej niż w FTD, zaburzenia funkcji wzrokowo-przestrzennych i spostrzegania pojawiają się w stosunkowo wczesnej fazie.

**EEG:** Zapis EEG we wszystkich grupach chorych na FTD zawiera się w granicach normy, z wyłączeniem ewidentnych klinicznie przypadków ciężkiego otępienia [43]. Przedłużający się przebieg choroby i nasilanie się jej objawów, wywołuje jednakże umiarkowanego stopnia zmiany w zapisie EEG, jak i jego uogólnione zwolnienie. W opozycji do tego u pacjentów z AD w EEG występują liczne nieprawidłowości zapisu. W przyszłości prawdopodobnie ilościowa analiza EEG pozwoli na zdefiniowanie kryteriów różnicowania FTD, AD i otępienia naczyniowego (VaD) na podstawie EEG [43, 44].

**Neuroobrazowanie:** Strukturalne i funkcjonalne neuroobrazowanie jest uważane za niezastąpioną metodę w diagnostyce i różnicowaniu FTD, AD i innych typów otępień. Rozwój choroby u osób z FTD zazwyczaj koreluje z zanikiem korowym, z mniej lub bardziej zaznaczonymi zmianami ogniskowymi w TK i NMR. Pomimo to, badania są często nie rozstrzygające w porównaniu z wynikami tych samych badań w grupie kontrolnej, osób zdrowych [45]. Gradient zmian zanikowych przednio-tylnych może być jednak wskaźnikiem różnicującym FTD z AD [46].

W ostatnich badaniach zestawiliśmy 28 pacjentów z rozpoznaniem klinicznym FTD z grupą kontrolną osób zdrowych. I tak zanik korowy, dominujący w rejonie płatów czołowych wystąpił u 70% pacjentów chorych na FTD, w porównaniu z 22% w grupie kontrolnej. Przewaga uszkodzenia istoty białej, zwłaszcza obejmującego okolice przednie mózgowia była także wyraźna w grupie z FTD. TK i NMR mogą pokazywać w AD uogólniony zanik, lecz „normalna” struktura CNS w tych badaniach nie wyklucza AD.

Funkcjonalne badanie obrazowe mierzy regionalną perfuzję tkanki mózgowej (rCBF) i jej metabolizm w badaniach SPECT, PET i innych, wykazując patologie w zakresie płatów czołowych i części czołowo- skroniowej w FTD z lepiej zachowaną perfuzją w partiach tylnych mózgu. rCBF w AD znacznie różni się od tych zmian, stwierdzamy tu natomiast anomalie w obszarze skroniowo- ciemieniowym [47- 51]. Te funkcjonalne zaburzenia neuronalne we wczesnym okresie choroby mogą być łagodne i asymetryczne stosownie również do obrazu klinicznego.

Ostatnio prowadzone są badania nad znaczeniem wczesnych markerów w płynie mózgowo-rdzeniowym (CSF), dla ułatwienia diagnostyki różnicowej AD i FTD. Jest to niezwykle istotne, w odniesieniu do możliwości wczesnego rozpoczęcia farmakoterapii w AD. 3 markery: poziom tau- całkowitego, tau- fosforylowanego i  $\beta$ - amyloidu stanowią nadzieję wczesnej diagnostyki AD. FTD charakteryzuje się normalnym lub nieznacznie podwyższonym poziomem tau całkowitego, normalnym p-tau i niewielkim lub umiarkowanym obniżeniem poziomu  $\beta$ -amyloidu, podczas gdy w AD zwykle tau- całkowite i p- tau są umiarkowanie albo znacznie podwyższone, a  $\beta$ - amyloid wykazuje umiarkowany do znacznego spadek stężenia w płynie mózgowo-rdzeniowym (CSF) [52].

#### **RYCINA 1 i 2.**

- 1.** Przypadek choroby Alzheimera: 48-letnia pacjentka, pracująca jako nauczycielka, skarżąca się na problemy z pamięcią. Lekarz pierwszego kontaktu stwierdził zaburzenia pamięci związane ze stresem. 2 lata później z powodu kłopotów z pamięcią, miała problemy z wykonywaniem swojej pracy i została skierowana do Kliniki Psychogeriatricznej z podejrzeniem otępienia. Jej ojciec zmarł w wieku 68 lat i chorował na AD. W obrazie klinicznym dominowały u pacjentki zaburzenia pamięci, a w testach neuropsychologicznych wykazano zaburzenia pamięci, łagodną dysfazję i zaburzenia orientacji przestrzennej. Dobry kontakt emocjonalny i pełny wgląd. Wynik MMSE wynosił 24. W zapisie EEG stwierdzono uogólnione zwolnienie rytmu 7Hz), TK nie uwidoczniło nieprawidłowości. Badanie SPECT pokazało obustronną hipoperfuzję w obrębie płatów czołowego i skroniowego, mocniej zaakcentowaną po stronie prawej. Pacjentka spełniała kryteria diagnostyczne dla choroby Alzheimera, więc wdrożono leczenie antycholinolityczne. W wieku 54 lat zaobserwowano poważne zaburzenia funkcji poznawczych. Pacjentka zmarła w wieku 58 lat, diagnozę potwierdzono post mortem. W wycinkach z sekcji z obszaru hipokampa, wzgórza i płata czołowego stwierdzono zmiany zanikowe oraz łagodne poszerzenie układu komorowego.
- 2.** Przypadek FTD: 46-letni pacjent skierowany do szpitala psychiatrycznego z rozpoznanymi zaburzeniami psychotycznymi. W wywiadzie podano postępujące zmiany osobowości, chwilejność afektywną, niepokój, zaniedbywanie funkcji społecznych i brak wglądu. Zapis EEG w granicach normy, natomiast MRI uwidoczniło ciężki zanik płatów czołowych z poszerzeniem układu komorowego. W badaniu SPECT wykazano hipoperfuzję w płatach czołowych i przedniej części płatów skroniowych. Testy neuropsychologiczne wskazywały na Zaburzenia ekspresji werbalnej, zaburzenia uwagi, przy zachowaniu umiejętności orientacji wzrokoprzestrzennej i praxi. Jego pamięć była nie zaburzona. Pacjent zmarł w wieku 51 lat Post mortem potwierdzono rozpoznanie FTD, z cechami dużego stopnia zaniku korowego płatów czołowego i skroniowego.

## **Diagnostyka różnicowa**

U pacjentów z FTD często błędnie rozpoznaje się nieorganiczne zaburzenia psychiczne, szczególnie dotyczy to pierwszego stadium FTD, kiedy dominują objawy pozapoznawcze. W tym okresie zaburzenia emocjonalne mogą sprawiać trudności w różnicowaniu z zaburzeniami nastroju, a wystąpienie zaburzeń zachowania może doprowadzić do rozpoznania schizofrenii. Diagnostyka różnicowa, z jednej strony FTD, z drugiej AD jest możliwa przy zastosowaniu precyzyjnych kategorii diagnostycznych, klinicznych, testów neuropsychologicznych i technik neuroobrazowania. Konsensus Lund- Manchester z 1994 r.,rozwinęty później w 1998 r powinien być stosowany jako przewodnik w rozpoznaniu klinicznym FTD [54].

W naszej pracy klinicznej do różnicowania AD, FTD [5, 55] i demencji naczyniowej używamy również kombinacji 3 neuropsychologicznych skal diagnostycznych [56]. Rozpoznanie oparte na wynikach uzyskanych w tych skalach powinno być walidowane w oparciu o badania perfuzji (rCBF), neurologiczne, EEG, badanie płynu mózgowo-rdzeniowego (CSF) [5].

Kilka innych inwentarzy diagnostycznych FTD zostało opracowanych i zmodyfikowanych przez Kertesza i wsp. [57] oraz przez Leberta i wsp. [58].

Większość algorytmów diagnostycznych otępień, jak NINCDS – ADRDA – kryteria rozpo-

znawania AD[59] mogą w łatwy sposób włączyć do tego rozpoznania także FLD i chorobę Picka. W III rewizji DSM [60] zawarta jest jednostka nozologiczna: choroba Picka, lecz bez dalszych wskazówek diagnostycznych, w oparciu o które możemy postawić takie rozpoznanie. Natomiast DSM- IV [61] opisuje chorobę Picka jako „odrębną patologicznie jednostkę chorobową, etiologicznie związaną z zanikiem czołowo- skroniowym”. 10- ta edycja ICD [62] charakteryzuje chorobę Picka, jako „wolno postępujące otępienie, pojawiające się w średnim wieku (zwykle między 50- 60rż.), z wyraźniejszymi objawami z płata czołowego i wybiórczym zanikiem płatów czołowych i skroniowych, bez cech neuropatologicznych charakterystycznych dla AD”. Te dwie najważniejsze klasyfikacje zaburzeń psychicznych opisują otępienie z zajęciem płatów czołowo- skroniowych, jednak bez wprowadzenia terminu FTD. Uszkodzenie naczyń mózgowych, głównie podkorowej istoty białej i obustronne zmiany niedokrwienne wzgórza i jądra ogoniastego, mogą czasem upodabniać się do FTD, jak to się dzieje w przypadku wielu pacjentów u których stwierdzamy zespół płata czołowego [63].

Diagnostyka różnicowa FTD z płasawicą Huntingtona i chorobą Creutzfelda- Jakoba może być trudna, gdyż w obu tych schorzeniach dominują zaburzenia osobowości i zaburzenia psychotyczne, a objawy neurologiczne są mniej oczywiste.

## **Leczenie i opieka**

Po ustaleniu klinicznego rozpoznania FTD, największe znaczenie ma leczenie oraz wspieranie pacjenta i jego rodziny. W tym czasie pojawiają się liczne pytania i wątpliwości dotyczące rozpoznanej choroby, często muszą być podjęte bardzo trudne decyzje, dlatego też kluczowe znaczenie ma dokładne wytłumaczenie pacjentowi przyczyn, natury jego dolegliwości, w tym zmienionego zachowania. Podczas kontaktu terapeutycznego nie można zapomnieć o dzieciach, szczególnie w wieku szkolnym oraz młodzieży właśnie planującej swą własną drogę życiową. Trzeba zaznaczyć, iż może okazać się możliwe, by pacjent w dalszym ciągu w pewnych granicach pozostawał aktywny zawodowo, chociaż w przypadku niektórych zawodów wymagających stałych interakcji społecznych może okazać się to niemożliwe, ze względu na pierwsze, uciążliwe, typowe symptomy choroby. Gdy pacjent nie daje już sobie rady z podstawowymi czynnościami codziennymi, należy zaaranżować alternatywne miejsce jego pobytu i opiekę. Nierzadko sprawowanie takiej opieki jest trudne, ze względu na brak wglądu i krytycyzmu u pacjentów z FTD oraz męczące dla otoczenia symptomy choroby, jak np.: zaburzenia zachowania, nietrzymanie moczu, zaburzenia komunikacji werbalnej. Udział rodziny w czynnościach wykonywanych przez profesjonalnych opiekunów, może pomóc jej członkom w zmaganiu z własnymi problemami emocjonalnymi i praktycznymi. Dostęp do takiej współpracy bardzo pozytywnie wpływa na rozumienie chorego, postępowanie, radzenie sobie z chorobą bliskiego i zwiększa bezpieczeństwo otoczenia i pacjenta. Wielu pacjentów odczuwa przymus wędrowania, obecne są „ zachowania użytkowe”, tendencje do przejadania się lub próby jedzenia rzeczy niejadalnych. Problemy te mogą być łatwiej i szybciej zauważone i ograniczone, przez zastosowanie pewnej dyscypliny i farmakologicznej sedacji. Nie zmienia to faktu, że nieadekwatne zachowania są raczej trudne do radzenia sobie z nimi. Krewni i opiekunowie potrzebują ciągłego wsparcia i rady, wyjaśnienia że te zachowania są konsekwencją choroby mózgu. Kiedy pacjent traci zdolność do komunikacji werbalnej, nie powinniśmy zapominać, że nie utracił on zdolności spostrzegania, obserwowania i rozumienia wypowiedzi innych osób. Małżonkowie chorych i inni członkowie rodziny skarżą się na izolację społeczną i osamotnienie. Nasze Towarzystwo Alzheimerowskie [przyp. autora] oferuje takim osobom informacje oraz różne formy pomocy. Pacjent i jego rodzina często są relatywnie młodzi i wiedząc, że inni ludzie mają podobne problemy oraz, iż trwają badania nad FTD, jego leczeniem, co może przynieść im pewien komfort. Doświadczenia badań nad FTD skłoniły naszą Katedrę do zorganizowania szwedzkiego Krajowego Centrum Poradnictwa [64], wspieranego przez szwedzkie Ministerstwo Zdrowia oraz Ministerstwo Polityki Społecznej. Poprzez ten projekt możemy wnieść naszą pomoc w zakresie poradnictwa personelowi medycznemu, pacjentom i opiekunom oraz stymu-



lować rozwój programów treningowych i służących pomocą i oparciem dla personelu i rodzin.

Obecnie nie znamy leku zapobiegającego, odwracającego, czy nawet spowalniającego przebieg FTD. Leki działające cholinergicznie powstrzymują progresję AD, nie są jednak wskazane dla pacjentów z FTD, którzy nie posiadają deficytów cholinergicznym [65]. Antydepresanty z grupy SSRI mogą być efektywne w leczeniu pewnych zaburzeń zachowania [66].

Leki antypsychotyczne przyczyniają się do złagodzenia objawów FTD, u pacjentów cierpiących z powodu halucynacji i urojeń. Jednak doświadczenie kliniczne wskazuje, że niekiedy mogą one prowadzić do zaostrzenia przebiegu FTD. Każdy z tych leków ma własne objawy uboczne i działania niepożądane, choć są one stosowane ze względu na przewagę korzyści leczenia. Tak więc na razie dysponujemy bardzo wąską wiedzą o farmakoterapii pacjentów z FTD i poszerzanie jej zakresu oraz wiedzy o innych formach opieki i terapii osób z FTD, pozostaje dla nas wielkim wyzwaniem.

Leczenie i opiekę nad chorymi AD prowadzimy odpowiednio do stopnia zaawansowania, indywidualnego przebiegu, współwystępowania innych schorzeń, włączając choroby somatyczne i powikłania innymi zaburzeniami psychicznymi. Wprowadzenie farmakoterapii w AD stawia pacjentów z AD, w bardziej optymistycznym położeniu i daje szansę aktywnej rehabilitacji i współpracy z opiekunami. Wzrasta też zapotrzebowanie na alternatywne formy placówek opiekuńczych np.: wspólne domy mieszkalne dla pacjentów lub oddziały dziennego pobytu dla tych chorych, którzy wolą pozostać w domu.

## **Wnioski**

TD to grupa otępień z dominantą patologii korowych oraz silnie wyrażonymi objawami klinicznymi, a także udowodnionym udziałem etiologicznego czynnika genetycznego. Z klinicznego punktu widzenia FTD pozostaje wyzwaniem diagnostycznym i terapeutycznym. Wczesna diagnoza jest zasadniczym warunkiem adekwatnego leczenia i opieki. Długotrwała choroba ma duży wpływ na rodzinę pacjenta, która będzie potrzebować profesjonalnego wsparcia przez wiele trudnych lat. Obraz kliniczny w FTD to szerokie spektrum objawów i zespołów psychopatologicznych, klinicznie przypominających schizofrenię, zaburzenia nastroju, OCD, socjopatię. Zaburzenia te są najprawdopodobniej silnie związane z zajęciem przez proces chorobowy kory przedczołowej, przedniej kory skroniowej i kory przedniego zakrętu obręczy. Wiele prac naukowo-badawczych i doświadczalnych świadczy o centralnej roli przedniego zakrętu obręczy w systemie układu nerwowego, odpowiadającym za emocje, funkcje poznawcze, interakcje społeczne, wokalizację, ruchy mimiczne i reakcje bólowe, zaś nasze obserwacje potwierdzają słuszność tych teorii [69]. Różnice kliniczne pomiędzy FTD i AD polegają na odmiennym topograficznie obszarze uszkodzenia. W przebiegu FTD, neurodegeneracji ulega przednia, a w AD tylna część zakrętu obręczy. Ze względu na ważność i znaczenie czołowej kory kojarzeniowej, związanej z przednimi strukturami limbicznymi, w "funkcjonalnych" chorobach psychicznych, jak schizofrenia, rozważany jest też udział tych struktur w etiologii FTD, także pod kątem jej leczenia.

## **Podziękowania**

Badania wspierane były przez szwedzki Komitet Badań Naukowych, nr projektu 3950, szwedzka Fundacja na Rzecz Osób z Chorobą Alzheimera oraz Fundacja im. Sjöbringa. Autorzy pragną podziękować Dr Elishabet Englund z Katedry Patologii Uniwersytetu Lund, za wartościową pomoc w ocenie neuropatologicznej, Profesor Ingmar Rosen z Katedry Neurologii Klinicznej z Uniwersytetu Lund za współpracę przy opisie badań SPECT i

Dr Elna-Marie Larsson z Katedry Diagnostyki Radiologicznej z Uniwersytetu Lund za wkład w ocenę badań MRI.