

Wczesne rozpoznawanie wariantu behawioralnego otępienia czołowo-skroniowego – perspektywa kliniczna

Early diagnosis of behavioral variant of frontotemporal dementia – a clinical perspective

Anna Barczak¹, Beata Hintze²

¹Institut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego, Polska Akademia Nauk

²Akademia Pedagogiki Specjalnej im. Marii Grzegorzewskiej w Warszawie

Neuropsychiatria i Neuropsychologia 2022; 17, 1–2: 16–23

Adres do korespondencji:

dr Anna Barczak

Institut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego

Polska Akademia Nauk

ul. Pawińskiego 5, 02-106 Warszawa

e-mail: abarczak@imdik.pan.pl

Streszczenie

Wariant behawioralny otępienia czołowo-skroniowego, będący częścią spektrum zwyrodnienia płatów czołowo-skroniowych, to rzadka choroba przebiegająca z szybko postępującym otępieniem. Obraz kliniczny tego schorzenia nie jest jednorodny, co stanowi dodatkowe utrudnienie, a wiek pacjenta, obecność niespecyficznych zaburzeń poznawczych czy problemów w zachowaniu często prowadzi do zignorowania podejrzenia otępienia. Nawet u połowy pacjentów z wariantem behawioralnym otępienia czołowo-skroniowego przy pierwszym badaniu ustalone jest nieprawidłowe rozpoznanie, najczęściej w postaci zaburzenia psychicznego. Pomimo istnienia od ponad dekady kryteriów diagnostycznych wariantu behawioralnego otępienia czołowo-skroniowego większość specjalistów nie jest z nimi zaznajomiona. Dotyczy to również najnowszych rekomendacji w sprawie rozpoznawania neuropoznawczego zaburzenia czołowo-skroniowego. Problemem jest także brak narzędzi diagnostycznych, konieczność przeprowadzania często kosztownych i niezbyt dostępnych badań dodatkowych czy konsultacji innych specjalistów. Skutkuje to uzyskaniem diagnozy w odległym czasie od wystąpienia pierwszych objawów. Z powodu szybkiego postępu choroby zaawansowanie stanu pacjenta niekiedy uniemożliwia ustalenie właściwego rozpoznania. W artykule omówiono przydatność oceny przesiewowej, badania neuropsychologicznego wraz z oceną poznania społecznego, badań: neurologicznego, genetycznego, biomarkerów oraz neuroobrazowego, w diagnostyce wariantu behawioralnego otępienia czołowo-skroniowego, z uwzględnieniem kryteriów i rekomendacji diagnostycznych. Najważniejszą rolę we wczesnej diagnostyce tej choroby odgrywa specyficzny wywiad uwzględniający zarówno występowanie zaburzeń zachowania i/lub schorzeń psychiatrycznych w rodzinie, jak i obecność typowych i nietypowych objawów. Jest to pomocne w różnicowaniu behawioralnego wariantu otępienia czołowo-skroniowego z innymi typami otępień, zaburzeniami psychicznymi i innymi potencjalnymi przyczynami problemów pacjenta.

Słowa kluczowe: wariant behawioralny otępienia czołowo-skroniowego.

Abstract

The behavioral variant of frontotemporal dementia, part of the frontotemporal lobar degeneration spectrum, is a rare disease with rapid progression. The clinical manifestation of this disease is not homogeneous, which is an additional difficulty. Usually, the patient's age, the presence of nonspecific cognitive disorders or behavioral problems lead to ignoring the suspicion of dementia. Half of the patients with the behavioral variant of frontotemporal dementia are misdiagnosed at the first examination, most often in psychiatric disease. Despite diagnostic criteria for the behavioral variant of frontotemporal dementia for over a decade, most specialists are unfamiliar with them. It also applies to the latest recommendations for neurocognitive frontotemporal disorders. Another problem is the lack of diagnostic tools and the need of expensive and less available tests or consultations. It results in obtaining a diagnosis far away from the onset of the first symptoms. Moreover, due to the rapid progression of the disease, the advancement of the patient's condition sometimes makes it impossible to make a proper diagnosis. The article discusses the usefulness of screening, neuropsychological examination with social cognition, neurological, genetic, biomarker, and neuroimaging tests in diagnosing the behavioral variant of frontotemporal dementia in terms of the diagnostic criteria and recommendations. The most crucial role in the early diagnosis is a specific interview concerning the familial nature of behavioral disorders and/or psychiatric diseases, with typical and atypical symptoms. It helps differentiate the behavioral variant of frontotemporal dementia from other types of dementia, psychiatric diseases, and other potential causes of the patient's problems.

Key words: behavioral variant of frontotemporal dementia.

Wstęp

Rozpoznawanie otępień jest jednym z najtrudniejszych procesów diagnostycznych, szczególnie zaś dotyczy to otępienia czołowo-skroniowego (*frontotemporal dementia* – FTD). Spowodowane jest to przede wszystkim złożonym obrazem klinicznym choroby, na który składa się obecność nietypowych objawów: relatywnie młody wiek pacjenta, wczesna obecność zaburzeń zachowania i brak deficytów pamięciowych w początkowych fazach choroby, które najczęściej nie są charakterystyczne dla większości otępień.

Otępienie czołowo-skroniowe jest częścią spektrum zwyrodnienia płatów czołowo-skroniowych (*frontotemporal lobar degeneration* – FTLD), obejmującego heterogenne manifestacje schorzenia w postaci wariantu behawioralnego FTD (*behavioral variant of FTD* – BvFTD), nazywanego niekiedy wariantem czołowym FTD, oraz semantycznego wariantu pierwotnej afazji postępującej (*semantic variant of primary progressive aphasia* – SvPPA) i pierwotnej afazji postępującej z nie płynnością mowy/agramatyzmem (*non fluent agrammatic variant of primary progressive aphasia* – NfvPPA), które stanowią językowe prezentacje FTD. Na pozostałą część tego spektrum składają się rzadkie choroby w postaci zespołu korowo-podstawnego (*corticobasal syndrome* – CBS), postępującego porażenia ponadjądrowego (*progressive supranuclear palsy* – PSP) i FTD z chorobą neuronu ruchowego (*FTD with motor neuron disease* – FTD-MND) (Finger 2016; Kuklińska i wsp. 2020).

Otępienie czołowo-skroniowe jest chorobą relatywnie rzadką (1,6–4,1/100 tys. osób), ale drugą po chorobie Alzheimera pierwotną przyczyną otępienia u osób przed 65. rokiem życia. Stanowi ono również trzecią pod względem częstości występowania chorobę pierwotnie neurozwyrodnieniową w populacji osób z otępieniem. Najczęściej początek zachorowania przypada między 45. a 65. rokiem życia, ale niekiedy zdarza się również przed ukończeniem 30 lat. Osoby z BvFTD stanowią najmłodszą (średnio 58 lat) i najczęściej spotykaną (50–70%) grupę pacjentów z FTLD, bez przewagi płci (Young i wsp. 2018). Z uwagi na złożony obraz kliniczny i brak uznanych biomarkerów diagnostycznych rozpowszechnienie BvFTD może być znacznie większe z powodu błędnego rozpoznawania tego schorzenia jako innego rodzaju otępienia lub choroby psychicznej. Szacuje się, że zaburzenia psychiczne stanowią wstępne rozpoznanie u blisko połowy pacjentów z BvFTD (Johnen i Bertoux 2019).

Obraz kliniczny wariantu behawioralnego otępienia czołowo-skroniowego

Podobnie jak w przypadku innych otępień początek BvFTD jest zwykle podstępny, a przebieg postępujący. Choroba charakteryzuje się relatywnie szybkim przebiegiem, jej średni czas trwania wynosi ok. 8 lat (Kansal i wsp. 2016). Pacjenci z BvFTD rzadko sami zgłaszają się do lekarza z powodu braku wglądu w swoje zaburzenia, a początkowo objawy poznawcze nie są dominujące. Zmiany w zachowaniu pacjenta często są powodem wizyty u psychiatry, psychoterapeuty lub seksuologa. Pacjenci zazwyczaj są kierowani do specjalisty schorzeń neurozwyrodnieniowych, kiedy powyższe trudności stają się bardzo niepokojące albo uciążliwe dla otoczenia lub zagrażające bezpieczeństwu pacjenta i najbliższych osób. Łamanie prawa, nieprzestrzeganie zasad bezpieczeństwa, naruszanie przepisów ruchu drogowego, działania stanowiące zagrożenie dla otoczenia również są częste. Mogą się pojawić zachowania przestępcze i niewłaściwe zachowania seksualne oraz utrata empatii. Występują również zachowania stereotypowe, perseweracyjne i przymusowe oraz nadmierna zależność od przypadkowych bodźców w otoczeniu, głównie w postaci zachowania użytkownika (przymusowe używanie obiektów zgodnie z ich przeznaczeniem, ale w nieodpowiednich sytuacjach). Odhamowanie, niestosowne komentarze i zachowania, infantylne poczucie humoru i żarty są częste u pacjentów z BvFTD. Niektórzy stają się apatyczni, abuliczni (pozbawieni wolicjonalnej możliwości działania), aspontaniczni w wypowiedziach i inercyjni (bezwładni). Uciążliwe dla otoczenia staje się zaniedbanie higieniczne, zbieractwo lub skąpstwo (Barczak 2018). Poza problemami społecznymi pacjenci z BvFTD mają znaczne trudności z planowaniem i myśleniem oraz kontrolą zachowania. Nieradzenie sobie ze złożonymi czynnościami najczęściej przez otoczenie jest przypisywane chorobie Alzheimera lub stresowi (Woollacott i Rohrer 2016). Często wytłumaczenia szuka się w zmianie sytuacji życiowej chorego (np. przejście na emeryturę) lub zdrowotnej (np. menopauza u kobiet) (Barczak 2018). Wraz z postępowaniem choroby nasilają się i uogólniają wszystkie deficyty, utrudniając diagnozę różnicową (Harciaek i wsp. 2017).

Obraz kliniczny jest w dużym stopniu uwarunkowany zmianami neuropatologicznymi w konkretnych obszarach mózgu. Dominujące

zaburzenia planowania i myślenia są charakterystyczne dla dysfunkcji grzbietowo-bocznych okolic przedczołowych mózgu. Zmiany osobowości i zaburzenia zachowania są charakterystyczne dla dysfunkcji części przypodstawnych płatów czołowych, a wycofanie i apatia dla uszkodzenia struktur przyśrodkowych okolic przedczołowych (Young i wsp. 2018).

Rozpoznawanie

Kryteria diagnostyczne, wyróżniające BvFTD jako odrębny od językowych prezentacji wariant otępienia czołowo-skroniowego, zostały zaproponowane w 2011 r. (Rascovsky i wsp. 2011) i przedstawione w tabeli 1.

Spektrum objawów BvFTD jest znacznie bardziej różnorodne i cechuje się również inny-

Tabela 1. Kryteria diagnostyczne wariantu behawioralnego otępienia czołowo-skroniowego (*behavioral variant of frontotemporal dementia* – BvFTD)

I. Choroba neurozwyrodnieniowa

Aby spełnić kryteria rozpoznania wariantu behawioralnego otępienia czołowo-skroniowego, musi być obecna deterioracja zachowania i/lub funkcji poznawczych, stwierdzana na podstawie obserwacji lub wywiadu od wiarygodnego opiekuna

II. Możliwy BvFTD

Aby spełnić kryteria rozpoznania, muszą być obecne 3 z 6 (A–F) zaburzeń poznawczych i/lub zachowania. Objawy muszą mieć bardziej charakter stały lub nawracający, niż występować rzadko i sporadycznie:

- A. Wczesne* objawy odhamowania (1 z objawów A.1–A.3 musi być obecny):
 - A.1. Niewłaściwe społeczne zachowanie
 - A.2. Utrata manier
 - A.3. Impulsywne, nieprzemysłane lub niedbałe działania
- B. Wczesne objawy apatyczności lub inercyjności (1 z 2 objawów musi być obecny):
 - B.1. Apatyczność
 - B.2. Inercyjność
- C. Wczesne objawy utraty współczucia lub empatii (1 z 2 objawów musi być obecny):
 - C.1. Zmniejszona reaktywność na potrzeby i uczucia innych ludzi
 - C.2. Zmniejszone zainteresowania sprawami społecznymi i relacjami międzyludzkimi
- D. Wczesne perseweracyjne, stereotypowe, przymusowe/rytualistyczne zachowania (1 z objawów D.1.–D.3. musi być obecny):
 - D.1. Powtarzanie prostych ruchów
 - D.2. Złożone, kompulsywne lub rytualistyczne zachowania
 - D.3. Stereotypowe wypowiedzi
- E. Hiperoralność lub zmiany sposobu odżywiania (1 z objawów E.1.–E.3. musi być obecny):
 - E.1. Zmiana preferencji żywieniowych
 - E.2. Żartoczność, nadużywanie alkoholu lub papierosów
 - E.3. Wkładanie do ust lub spożywanie niejadalnych przedmiotów
- F. Profil funkcji poznawczych w badaniu neuropsychologicznym: zaburzenia funkcji wykonawczych z relatywnie zachowaną pamięcią i funkcjami wzrokowo-przestrzennymi (wszystkie z objawów F.1.–F.3. muszą być obecne):
 - F.1. Deficyty funkcji wykonawczych
 - F.2. Relatywnie zachowana pamięć epizodyczna
 - F.3. Relatywnie zachowane funkcje wzrokowo-przestrzenne

III. Prawdopodobny BvFTD

Wszystkie poniższe objawy (A–C) muszą być obecne:

- A. Spełnione kryteria dla możliwego BvFTD
- B. Wyraźne objawy deterioracji funkcjonalnej (zgłaszane przez opiekuna bądź stwierdzane na podstawie wyników skal CDR lub FAQ)
- C. Badanie neuroobrazowe zgodne z BvFTD (1 z 2 objawów musi być obecny):
 - C.1. Zanik płatów czołowych i/lub skroniowych w badaniu RM lub TK
 - C.2. Obniżenie przepływu lub metabolizmu w płatach czołowych i/lub skroniowych w badaniach SPECT i PET

IV. BvFTD ze znaną patologią wskazującą na zwyrodnienie płata czołowo-skroniowego

Musi być obecne kryterium A oraz albo B, albo C

- A. Muszą być spełnione kryteria dla możliwego i prawdopodobnego BvFTD
- B. Badanie histopatologiczne wskazuje na FTLD w badaniu biopsyjnym lub autopsyjnym
- C. Obecność znanej patogenicznej mutacji

V. Kryteria wykluczające rozpoznanie BvFTD

Kryteria A i B muszą być negatywne dla rozpoznania BvFTD

Kryterium C może być pozytywne dla możliwego BvFTD, ale musi być negatywne dla prawdopodobnego BvFTD

- A. Wzorzec deficytów jest lepiej wyjaśniany inną niż neurozwyrodnieniową lub medyczną przyczyną
- B. Zaburzenia zachowania są lepiej tłumaczone przyczynami psychiatrycznymi
- C. Biomarkery ewidentnie wskazują na chorobę Alzheimera lub inny proces neurozwyrodnieniowy

*Wczesne oznacza okres 3 lat od wystąpienia pierwszych objawów; CDR (Clinical Dementia Rating) – Kliniczna Ocena Otępienia; FAQ (Functional Activity Questionnaire) – Kwestionariusz Aktywności Funkcjonalnej; TK – tomografia komputerowa; RM – rezonans magnetyczny; PET (positron emission tomography) – pozytonowa tomografia emisyjna; SPECT (single-photon emission computed tomography) – tomografia emisyjna pojedynczego fotonu

mi symptomami niż te proponowane w kryteriach (Korhonen i wsp. 2020). Inne, typowe dla BvFTD objawy, które nie zostały ujęte w kryteriach diagnostycznych, obejmują wspomniany wcześniej brak wglądu, czyli utratę świadomości zaburzeń przez pacjenta, problemy w adekwatnym odbiorze bodźców o znaczeniu społecznym i emocjonalnym oraz błędne rozpoznawanie emocji. Może występować zmieniona wrażliwość na bodźce bólowe – pacjenci nadmiernie odczuwają słabe bodźce lub nie odczuwają silnych. Tolerancja na temperaturę również może zostać zmieniona, co przejawia się wkładaniem ciepłej odzieży w temperaturze pokojowej lub okrywaniem się kocem. Pojawia się hipochondria, skupianie się na drobnych dolegliwościach fizycznych. Nierzadkie są objawy psychotyczne – urojenia (hipochondryczne lub paranoidalne) i omamy (wzrokowe i dotykowe) (Woollacott i Rohrer 2016).

Postępowanie diagnostyczne

Zgodnie z wytycznymi DSM-5 (Galecki i wsp. 2018) do rozpoznania BvFTD konieczne jest spełnienie kryteriów występowania dużego lub małego zaburzenia neuropoznawczego (A), zaburzenia powinny mieć ukryty początek i postępować stopniowo (B), obraz kliniczny powinien być zgodny albo z wariantem czołowym FTD, albo językowym (C), uczenie się i pamięć oraz funkcje wzrokowo-motoryczne powinny być relatywnie zachowane (D), a obecność zaburzeń nie może być wyjaśniona występowaniem patologii naczyniopochodnej, zażywaniem substancji, innymi schorzeniami psychicznymi, neurologicznymi i systemowymi.

Prawdopodobne czołowo-skroniowe zaburzenie neuropoznawcze może być rozpoznane, jeżeli stwierdzono obecność: 1) mutacji sprawczej (zmiana pojedynczego genu, która decyduje o obecności choroby) dla FTD (zob. poniżej) lub 2) dysproporcjonalnych zmian w obszarach czołowych/skroniowych w badaniach neuroobrazowych.

Możliwe rozpoznanie czołowo-skroniowego zaburzenia neuropoznawczego może być ustalone w przypadku braku dowodów z badania genetycznego lub neuroobrazowego opisanych powyżej.

Wywiad

Pierwszym krokiem w diagnostyce powinno być zebranie dokładnych informacji od rodziny pacjenta, ze szczególnym uwzględnieniem ram czasowych pojawienia się zachowań nie-

typowych dla funkcjonowania pacjenta przed chorobą (Kuklińska i wsp. 2020). Mogą to być pytania dotyczące zrobienia lub powiedzenia przez pacjenta czegoś nieodpowiedniego, zmian uczuć względem ludzi lub zwierząt, nawyków i preferencji żywieniowych, poczucia humoru oraz zainteresowania, głównie w postaci ujawnienia się nadmiernej religijności lub skupienia na fizycznych dolegliwościach i poszukiwania alternatywnych metod żywienia i leczenia (Rascovsky i wsp. 2011). Informacje podawane przez pacjentów z BvFTD zazwyczaj nie stanowią rzetelnego źródła danych, głównie z powodu braku krytycyzmu i świadomości choroby (Barczak 2018). Pacjenci często mają wcześniejszą diagnozę depresji, choroby afektywnej dwubiegunowej, zaburzeń schizoafektywnych lub zespołu „wypalenia” z powodu nakładania się podobnych objawów. Najczęściej należą do nich nasilenie apatyczności, utrata zainteresowań, euforia, pobudzenie i niepokój (Lanata i Miller 2016). Najważniejsze jest zatem wykluczenie symptomów, które są wynikiem przedchorobowych cech osobowości lub epizodycznych pierwotnych zaburzeń psychicznych. Wszystkie objawy psychologiczne i behawioralne muszą być wyraźnie zidentyfikowane jako nowe, jakościowo różne w porównaniu z poprzednim zachowaniem i co najważniejsze, stopniowo narastające (Johnen i Bertoux 2019), z brakiem pożądanej reakcji na leczenie.

Niezwykle istotnym elementem wywiadu w kierunku BvFTD powinno być uzyskanie informacji o wszelakich zaburzeniach neuropsychicznych w rodzinie pacjenta, szczególnie psychiatrycznych, które wcześniej mogły być nierozpoznane jako schorzenia neurodegeneracyjne (Pressman i wsp. 2021).

Skale oceny klinicznej i kwestionariusze

Dane uzyskiwane od opiekunów są najczęstszym źródłem informacji o funkcjonowaniu pacjentów z BvFTD, szczególnie we wczesnych stadiach choroby, co pozwala na różnicowanie z innymi typami otępień. Standaryzowane kliniczne skale oceny, które mają na celu ustalenie nasilenia objawów u pacjentów z FTD, mogą być pomocne w prowadzeniu ustrukturyzowanego wywiadu, oraz w ilościowym określaniu nasilenia objawów. Powszechnie stosowana w ocenie otępień skala *Clinical Dementia Rating* (CDR) w zmodyfikowanej wersji oceniającej dodatkowo domenę językową i zachowanie (Knopman i wsp. 2011), opierająca się na danych uzyskanych zarówno od opiekuna, jak i pacjenta,

jest pomocna nie tylko w diagnozie, lecz także w różnicowaniu BvFTD od innych schorzeń (Mioshi i wsp. 2017). Do oceny występowania objawów spowodowanych dysfunkcjami obszarów czołowych przydatna może być skala DAPHNE (Boutoleau-Bretonnière i wsp. 2015), dostosowana do obowiązujących kryteriów diagnostycznych. W różnicowaniu BvFTD i zaburzeń psychicznych o późnym początku przydatny może być zestaw pytań diagnostycznych opracowany przez Ducharme'a i wsp. (2019; Kuklińska i wsp. 2020). Inne narzędzie – *Frontal Behavioral Inventory* (FBI; Kertesz i wsp. 2000), dostępny również w skróconej, zmodyfikowanej wersji, może być wykorzystany jako kwestionariusz oceny nasilenia zaburzeń zachowania typowych dla BvFTD (Kuklińska i wsp. 2020; Pressman i wsp. 2021). Warto mieć na uwadze fakt, że wysoki poziom stresu opiekunów i ich wyczerpanie wpływają na wzrost częstości zgłaszania objawów występujących u pacjentów. W tym kontekście potrzebne są dalsze interwencje edukacyjne i psychologiczne (Narożańska i Sitek 2021), aby zarówno złagodzić stres i obciążenie, jak i zmniejszyć stroniczość w odniesieniu do relacjonowania nasilenia objawów, zwłaszcza w ocenach podłużnych (Johnen i Bertoux 2019).

Skale przesiewowe

Wynik ilościowy uzyskany za pomocą metod przesiewowych stosowanych w przypadku innych otępień może nie sugerować obecności otępienia, ponieważ pacjenci na wczesnych etapach BvFTD nie mają problemów z orientacją i pamięcią epizodyczną. W trakcie oceny z zastosowaniem skali *Mini-Mental State Examination* (MMSE) (Folstein i wsp. 1975) mogą występować zaburzenia pamięci operacyjnej w postaci trudności w seryjnym odejmowaniu lub wykonaniu polecenia z powodu nadmiernej impulsywności (Barczak 2018). Skala *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA) (Nasreddine i wsp. 2005) może być bardziej czuła niż MMSE w przypadku zmian typowych w BvFTD, ale tylko we wczesnych etapach choroby. Analiza profilu wykonania MoCA sugeruje, że w przypadku BvFTD największe trudności są obserwowane w podtestach oceniających fluencję, abstrahowanie, przypomnienie, funkcje wzrokowo-wykonawcze i seryjne odejmowanie (Coleman i wsp. 2017). Skala MoCA w porównaniu z MMSE zawiera więcej podtestów oceniających funkcje wykonawcze. Wynik sumaryczny żadnej z powyższych skal nie różnicuje odmiennych typów otępienia. W stadiach początkowych BvFTD (wynik MMSE

powyżej 24 punktów) zaleca się weryfikację obecności zaburzeń wykonawczych za pomocą skali *Frontal Assessment Battery* (FAB) (Dubois i wsp. 2000) z punktem odcięcia wynoszącym 12 punktów z maksymalnych 18. Wyniki poniżej 12 uzyskane w skali FAB mogą wskazywać na BvFTD. Niestety, skala FAB nie jest pomocna w różnicowaniu BvFTD od innych schorzeń ze spektrum FTD ani otępienia w przebiegu choroby Parkinsona oraz większości schorzeń psychogeriatrycznych (Pressman i wsp. 2021). W przypadku bardziej zaawansowanego procesu pomocne może być badanie z użyciem CLOX (Royall i wsp. 1998). Dokładniejszą ocenę można przeprowadzić, wykorzystując skalę *Addenbrooke Cognitive Examination-III* (ACE-III) (Hsieh i wsp. 2013; Pressman i wsp. 2021), w przypadku której wyniki wszystkich funkcji poznawczych, poza oceną fluencji słownej, podobnie jak w skali MoCA, mogą być na bardzo wysokim poziomie (Sitek i wsp. 2017; Kuklińska i wsp. 2020).

Badanie neurologiczne

Badanie neurologiczne ma kluczowe znaczenie, gdy pojawia się początkowe podejrzenie BvFTD, służy głównie wykluczeniu alternatywnych przyczyn objawów. Ponieważ symptomatologia BvFTD może się pokrywać z innymi schorzeniami ze spektrum FTD, szczególnie ważna jest ocena objawów pozapiramidowych (które mogą również być skutkiem niektórych leków podawanych w zaburzeniach psychicznych). W większości przypadków BvFTD odruchy i funkcje motoryczne nie są patologiczne, chociaż czasami można zaobserwować obecność odruchów deliberacyjnych (prymitywnych, spowodowanych uszkodzeniem dróg korowo-jądrowo-mostowych, głównie w wyniku zaniku płatów czołowych mózgu) (Pressman i wsp. 2021).

Badanie neuroobrazowe

Kryteria diagnostyczne BvFTD wskazują na konieczność oceny neuroobrazowej w celu ustalenia prawdopodobnego rozpoznania. Metody oceny strukturalnej (TK lub RM) wskazują na obecność zaników w obszarach płatów czołowych i/lub skroniowych. Badania funkcjonalne (SPECT i PET) sugerują obniżenie przepływu lub metabolizmu w płatach czołowych i/lub skroniowych (Kuklińska i wsp. 2020). Z praktycznego punktu widzenia ocena neuroobrazowa powinna służyć również wykluczeniu innych przyczyn stanu pacjenta, szczególnie licznych zmian naczyniowych, procesu rozrostowego w płatach czołowych czy niektórych zaburzeń

psychicznych (Pressman i wsp. 2021), których objawy z dominującymi zaburzeniami bądź funkcji wykonawczych, bądź zachowania mogą przypominać obraz kliniczny BvFTD (Barczak 2018).

Badania biomarkerów

W przypadku diagnostyki BvFTD biomarkery nie są w pełni określone. Ocena biomarkerów z płynu mózgowo-rdzeniowego w przypadku BvFTD jest w zasadzie pomocna tylko w różnicowaniu z chorobą Alzheimera. Uzyskanie nietypowego dla choroby Alzheimera profilu stężeń β -amyloidu ($A\beta$) oraz białek *tau* nie determinuje rozpoznania BvFTD. Obrazowanie $A\beta$ w ocenie PET nie jest swoiste dla tego schorzenia, a znakowanie obecności złożeń białka *tau* ma obecnie charakter jedynie naukowy (nieudowodniona czułość i specyficzność metody, brak dostępu, wysokie koszty) (Katisko i wsp. 2019).

Badania genetyczne

Diagnostyka genetyczna w przypadku FTD powinna być poprzedzona zebraniem dokładnego wywiadu w kierunku rodzinności, z uwzględnieniem nie tylko obecności otępienia, lecz także chorób psychicznych oraz dziwacznych zachowań w rodzinie. Badania genetyczne nie są wykonywane rutynowo z uwagi na wysokie koszty, małą dostępność i specyfikę schorzenia, ponieważ ponad połowa wszystkich przypadków FTD ma charakter sporadyczny i tylko u 10% pacjentów występuje wzorzec autosomalny dominujący (Olney i wsp. 2017). Wśród klinicznych podtypów tego schorzenia BvFTD charakteryzuje się największą rodzinnością i najczęściej stwierdza się mutacje genów *MAPT* (*microtubule associated protein tau*) i *PGRN* (*progranulin protein*). Pacjenci z BvFTD z mutacją w *MAPT* (cechującą się wysoką penetracją) są znacznie młodsi od pacjentów bez mutacji, a czas trwania choroby jest znacznie krótszy, z dominującymi objawami odhamowania, perseweracjami i zaburzeniami obsesyjnymi. Mutacja w *PGRN* (5–20% pacjentów z FTD, z relatywnie niską penetracją, niekiedy nawet do 70. roku życia) najczęściej przyjmuje postać behawioralną, z nasileniem apatyczności o bardziej zróżnicowanym obrazie klinicznym (obecność wczesnych zaburzeń językowych, amnestycznych oraz objawów neuropsychiatrycznych i pozapiramidowych) niż w przypadku mutacji w *MAPT*. Mutacje *C9orf72* (*chromosome 9 open reading frame 72-SMCR8 complex subunit*), typowe dla FTD-MND, są najrzadsze w przypadku BvFTD, cechują się dominującymi objawami apatii, odhamowania

i utraty empatii z zaburzeniami funkcji wykonawczych, językowych, pamięci, praktyki oraz liczenia (Young i wsp. 2018). Rzadsze mutacje występują w *VCP* (*valosin containing protein*), *CHMP2B* (*charged multivesicular body protein 2B*), *TARDBP* (*TAR DNA binding protein*), *FUS* (*fuse in sarcoma*) i *TREM2* (*triggering receptor expressed on myeloid cells 2*) (Peplonska i wsp. 2018).

Badanie neuropsychologiczne

Podstawowym problemem w ocenie neuropsychologicznej pacjenta z BvFTD są najczęściej zaburzenia zachowania utrudniające przeprowadzenie badania lub zbyt zaawansowany stan, kiedy niemożliwa jest już ocena różnicowa, a pacjent utracił zdolność komunikowania się werbalnego. Kolejnym problemem jest brak dominujących na początku schorzenia zaburzeń pamięci, co utrudnia ustalenie obecności otępienia, szczególnie przy użyciu metod powszechnie stosowanych w diagnostyce otępień.

Neuropsychologiczny profil kliniczny pacjentów z BvFTD wskazuje na wczesne i dominujące zaburzenia funkcji wykonawczych, niski poziom fluencji słownej, obecność licznych perseweracji, zarówno słownych, jak i ruchowych. Często obserwuje się nadmierną zależność od przypadkowych bodźców, z obecnością zachowania użytkownika. Cechą charakterystyczną są trudności z inicjowaniem i wchodzeniem w zadania pomimo braku ewidentnych problemów w rozumieniu poleceń. Wyraźne trudności obserwuje się również w zakresie myślenia pojęciowego, planowania i abstrahowania, a pacjentów cechuje sztywność i konkretyzm zarówno w myśleniu, jak i działaniu. Pamięć epizodyczna zazwyczaj jest zachowana, chociaż jej ocena może być zaburzona wtórnie do dysfunkcji wykonawczych i/lub uwagowych. Krzywa uczenia się nowych informacji najczęściej jest spłaszczona (tzw. krzywa plateau) i na pewnym etapie uczenia się nie ma przyrostu informacji. Rozpoznawanie jest zwykle zachowane, chociaż z powodu nadmiernego rozpraszania się pacjentów mogą się pojawiać kontaminacje (łączenie kilku informacji, zwykle zbliżonych pojęciowo lub brzmieniowo) i inkluzyje (dołączanie niepowiązanych z danym materiałem informacji). Funkcje wzrokowo-przestrzenne są zachowane na początku schorzenia, ale wyniki uzyskane przy użyciu metod oceniających kopiowanie złożonych figur mogą być wtórnie osłabione z powodu zaburzeń organizacji i planowania. Rozpoznawanie obiektów jest zachowane, mogą się pojawić problemy w zadaniach polegających na przeszukiwaniu pola widzenia – z powodu

częstej w dysfunkcjach płatów czołowych nie-skutecznej strategii eksplorowania przestrzeni. W przypadku funkcji językowych zaburzone są przede wszystkim procesy nadawania mowy, z niskim poziomem fluencji słownej, szczególnie w kategoriach fonemicznych (literowych). Wypowiedzi słowne i pisemne są zazwyczaj zubożone, niepoprawne gramatycznie, często pozbawione czasowników, przyjmując formę tzw. stylu telegraficznego. Zwykle w początkowej fazie nie występują problemy z rozumieniem złożonych poleceń, chociaż pacjent może mieć trudności z ich spełnianiem z powodu dysfunkcji wykonawczych. Nie obserwuje się również zaburzeń powtarzania, czytania i pisania (Barczak 2018; Kuklińska i wsp. 2020). Około połowy pacjentów z BvFTD przejawia natomiast problemy w nazywaniu (Snowden i wsp. 2019). Rozumienie, ale bez możliwości komunikowania się i właściwego reagowania na polecenia, jest najczęściej zachowane nawet na bardzo zaawansowanych etapach choroby. Cechą charakterystyczną BvFTD są wybiórcze zaburzenia w zakresie praksi dynamicznej (uczenia się sekwencji ruchowych) oraz przełączania ruchowego z powodu zaburzeń organizacji, przy relatywnie zachowanych umiejętnościach naśladowania gestów czy wykonania czynności na polecenie. Mogą również występować zachowania imitacyjne (echopraksje), kiedy pacjent bezwiednie naśladuje przypadkowe gesty badającego (Sitek i wsp. 2015).

W ocenie neuropsychologicznej konieczne jest całościowe zbadanie wszystkich domen poznawczych, ze szczególnym uwzględnieniem funkcji wykonawczych, które mogą wtórnie zaburzać zarówno procesy pamięciowe, jak i przestrzenne. Z powodu młodego wieku pacjentów BvFTD może być niedodiagnozowane. Profil kliniczny tego schorzenia przypomina niektóre zaburzenia psychiczne i atypowe postacie choroby Alzheimera (wariant czołowy i o wczesnym początku).

Ocena poznania społecznego

Ocena poznania społecznego może być szczególnie przydatna w diagnozie różnicowej BvFTD. Poznanie społeczne obejmuje rozpoznawanie emocji, teorię umysłu, pojmowanie moralne i empatię, których dysfunkcje oceniane są również w kwestionariuszach przeznaczonych do oceny zaburzeń w BvFTD (Pressman i wsp. 2021).

Podsumowanie

Światowe wytyczne sugerują, że postępowanie diagnostyczne powinno obejmować dokładny wywiad, włączając w to użycie narzędzi diagno-

stycznych, badanie fizykalne i neurologiczne. W przypadku podejrzenia BvFTD wskazana jest współpraca specjalistów neurologów, psychiatrów i neuropsychologów.

Badacze wskazują na konieczność zebrania informacji dotyczących początku schorzenia, potwierdzonych przez wiarygodnego i poinformowanego opiekuna. Czynniki ryzyka, takie jak urazy głowy, wcześniejsze zaburzenia psychiczne czy trudności w nauce szkolnej, również powinny zostać uwzględnione. Szczególną uwagę należy zwrócić na występowanie w rodzinie pacjenta zaburzeń psychicznych, które mogą być nigdy nierozpoznanymi chorobami neurodegeneracyjnymi.

Ocena przesiewowa i badanie neuropsychologiczne z wykorzystaniem zalecanych narzędzi diagnozy i różnicowania, w tym również metod oceny poznania społecznego, są pomocne na wczesnym etapie otępienia w przebiegu BvFTD. Zastosowanie metod diagnostycznych ma na celu zapobieganie wrażeniu diagnosty oraz zweryfikowanie istnienia np. zaburzeń pamięci czy apraksji, które zazwyczaj są zdominowane przez zaburzenia zachowania u pacjentów z BvFTD.

Strukturalne i nuklearne badania neuroobrazowe, ocena biomarkerów z krwi i płynu mózgowo-rdzeniowego oraz badanie genetyczne przy potwierdzonej rodzinności stanowią uzupełnienie danych klinicznych.

Szczególnie ważną rolę w diagnozie BvFTD odgrywa badanie psychiatryczne, ponieważ deficyty funkcji wykonawczych i problemy w zachowaniu mogą występować także w przypadku zaburzeń psychicznych. Warto podkreślić, że większość pacjentów z BvFTD nie spełnia wszystkich kryteriów diagnostycznych DSM-5 dla żadnego z zaburzeń psychicznych.

Oświadczenie

Autorki nie zgłaszają konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

1. Barczak A. Otępienie czołowo-skroniowe. W: Otępienie w praktyce. Gabryelewicz T, Barczak A, Barcikowska M (red.). Termedia Wydawnictwa Medyczne, Poznań 2018; 141-177.
2. Boutoleau-Bretonnière C, Evrard C, Hardouin JB i wsp. DAPHNE: A New Tool for the Assessment of the Behavioral Variant of Frontotemporal Dementia. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra* 2015; 5: 503-516.
3. Coleman KKL, Coleman BL, MacKinley JD i wsp. Association between Montreal Cognitive Assessment Sub-Item Scores and corresponding Cognitive Test Performance in

- patients with frontotemporal dementia and related disorders. *Dement Geriatr Cogn Dis* 2017; 43: 170-179.
4. Dubois B, Slachevsky A, Litvan I i wsp. The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology* 2000; 55: 1621-1626.
 5. Ducharme S, Pearl-Dowler L, Gossink F i wsp. The frontotemporal dementia versus primary psychiatric disorder (FTD versus PPD) checklist: a bedside clinical tool to identify behavioral variant FTD in patients with late-onset behavioral changes. *J Alzheimers Dis* 2019; 67: 113-124.
 6. Finger EC. Frontotemporal dementias. *Continuum (Minneapolis)* 2016; 22: 464-489.
 7. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12: 189-198.
 8. Harciarek M, Sitek EJ, Barczak A. Dementias and the frontal lobes. W: *Executive Functions in Health and Disease*. Goldberg E (red.). Academic Press, Elsevier, London 2017; 445-486.
 9. Hsieh S, Schubert S, Hoon C i wsp. Validation of the Adenbrooke's Cognitive Examination III in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2013; 36: 242-250.
 10. Johnen A, Bertoux M. Psychological and cognitive markers of behavioral variant frontotemporal dementia – a clinical neuropsychologist's view on diagnostic criteria and beyond. *Front Neurol* 2019; 10: 594.
 11. Kansal K, Mareddy M, Sloane KL i wsp. Survival in frontotemporal dementia phenotypes: a meta-analysis. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2016; 41: 109-122.
 12. Katisko K, Cajanus A, Korhonen T i wsp. Prodromal and early bvFTD: evaluating clinical features and current biomarkers. *Front Neurosci* 2019; 13: 658.
 13. Kertesz A, Nadkarni N, Davidson W i wsp. The Frontal Behavioral Inventory in the differential diagnosis of frontotemporal dementia. *J Int Neuropsychol Soc* 2000; 6: 460-468.
 14. Knopman DS, Weintraub S, Pankratz VS. Language and behavior domains enhance the value of the clinical dementia rating scale. *Alzheimers Dement* 2011; 7: 293-299.
 15. Korhonen T, Katisko K, Cajanus A i wsp. Comparison of prodromal symptoms of patients with behavioral variant frontotemporal dementia and Alzheimer disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2020; 49: 98-106.
 16. Kryteria diagnostyczne zaburzeń psychicznych. DSM-5. Gątecki P, Pilecki M, Rymaszewska J, Szulc A, Sidorowicz S, Wiórka J (red.). Edra Urban & Partner, Wrocław 2018.
 17. Kuklińska M, Sitek E, Brockhius B i wsp. Wariant behawioralny otępienia czołowo-skroniowego- wybrane problemy w diagnostyce w neuropsychiatrii. *Aktual Neurol* 2020; 2: 71-81.
 18. Lanata SC, Miller BL. The behavioural variant frontotemporal dementia (bvFTD) syndrome in psychiatry. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016; 87: 501-511.
 19. Mioshi E, Flanagan E, Knopman D. Detecting clinical change with the CDR-FTLD: differences between FTLD and AD dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 2017; 32: 977-982.
 20. Nasreddine Z, Phillips N, Bedirian V i wsp. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53: 695-699.
 21. Narożańska E, Sitek EJ. Otępienie czołowo-skroniowe. W: *Rozpoznawanie i leczenie otępień*. Gabryelewicz T, Barczak A, Barcikowska M (red.). Wydawnictwo Medyczne Termedia, Poznań 2021; 167-175.
 22. Olney NT, Spina S, Miller BL. Frontotemporal dementia. *Neurol Clin* 2017; 35: 339-374.
 23. Peplonska B, Berdyski M, Mandacka M i wsp. TREM2 variants in neurodegenerative disorders in the Polish population. Homozygosity and compound heterozygosity in FTD patients. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2018; 19: 407-412.
 24. Pressman PS, Matlock D, Ducharme S. Distinguishing behavioral variant frontotemporal dementia from primary psychiatric disorders: a review of recently published consensus recommendations from the Neuropsychiatric International Consortium for Frontotemporal Dementia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2021; 33: 152-156.
 25. Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D i wsp. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain* 2011; 134: 2456-2477.
 26. Royall DR, Cordes JA, Polk M. CLOX: an executive clock drawing task. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64: 588-594.
 27. Sitek EJ, Barczak A, Harciarek M. Neuropsychological assessment and differential diagnosis in young-onset dementias. *Psychiatr Clin North Am* 2015; 38: 265-279.
 28. Sitek EJ, Barczak A, Senderecka M. Zastosowanie jakościowej analizy profilu wykonania skali ACE-III w diagnostyce różnicowej chorób otępiennych. *Aktual Neurol* 2017; 17: 34-41.
 29. Snowden JS, Harris JM, Saxon JA i wsp. Naming and conceptual understanding in frontotemporal dementia. *Cortex* 2019; 120: 22-35.
 30. Young JJ, Lavakumar M, Tampi D i wsp. Frontotemporal dementia: latest evidence and clinical implications. *Ther Adv Psychopharmacol* 2018; 8: 33-48.
 31. Woollacott IO, Rohrer JD. The clinical spectrum of sporadic and familial forms of frontotemporal dementia. *J Neurochem* 2016; 138 Suppl 1: 6-31.