



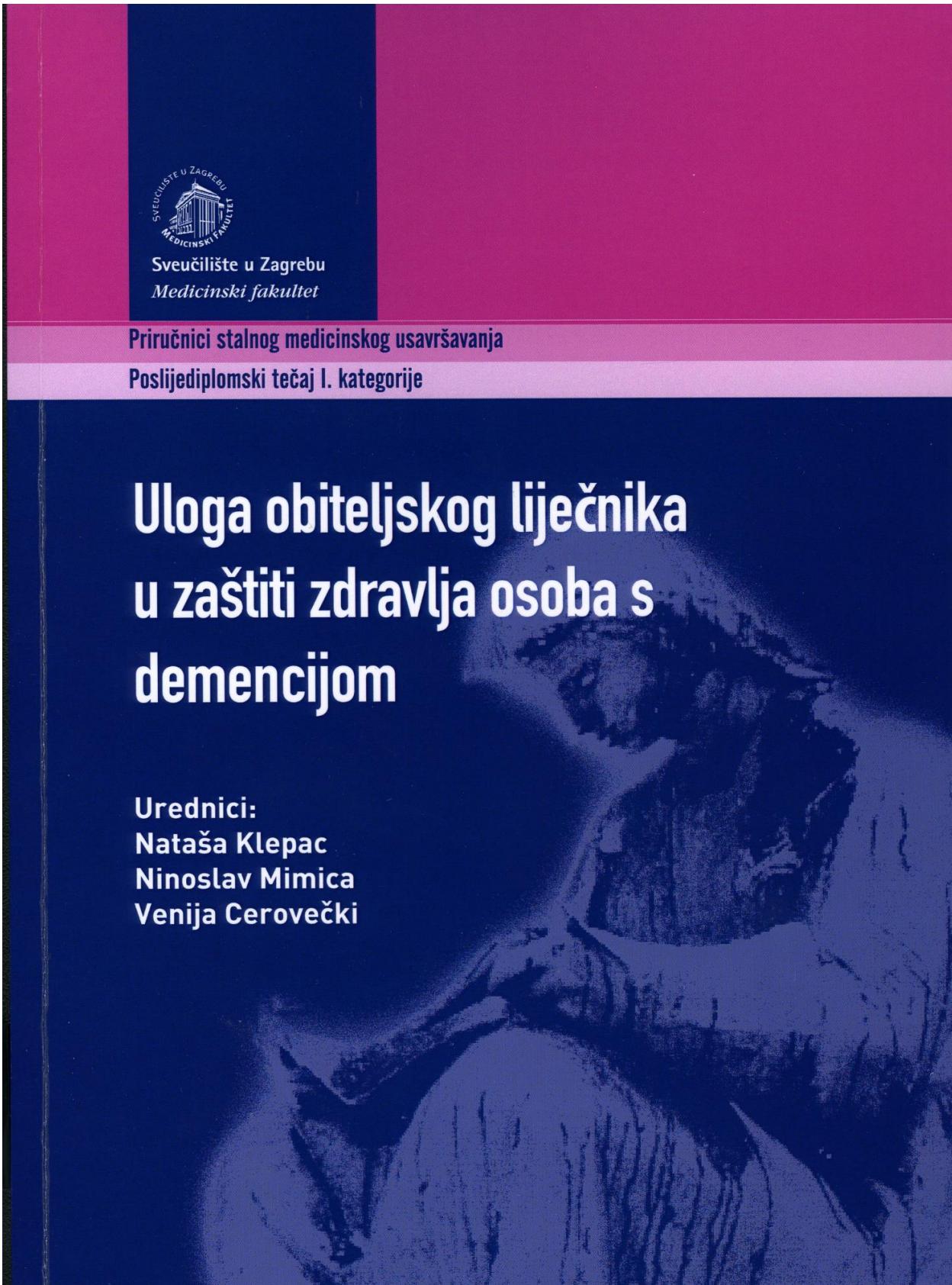
Sveučilište u Zagrebu
Medicinski fakultet

Priručnici stalnog medicinskog usavršavanja

Poslijediplomski tečaj I. kategorije

Uloga obiteljskog liječnika u zaštiti zdravlja osoba s demencijom

Urednici:
Nataša Klepac
Ninoslav Mimica
Venija Cerovečki



Što je demencija čeonog režnja i po čemu se razlikuje od Alzheimerove bolesti?

Goran Šimić

Sažetak

Demencija čeonog režnja poznatija je pod nazivom frontotemporalna demencija (FTD), a katkad se još uvijek rabi stari eponim Pickova bolest. Nakon Alzheimerove bolesti i vaskularne demencije, FTD je treći najčešći primarni uzrok sindroma demencije u osoba starijih od 65 i drugi u osoba mlađih od 65 godina starosti. Termin FTD uključuje kako sporadične tako i obiteljske slučajevе bolesti, a obuhvaćа veliku skupinu različitih poremećaja koji zbog nakupljanja patoloških oblika nekih proteina, najčešće tau i TDP-43, uzrokuju žarišnu atrofiju moždane kore čeonih i sljepoočnih režnjeva velikog mozga. Prema glavnim obilježjima kliničke slike se FTD dijeli u više podskupina, a najvažnije su ona u kojoj prevladavaju simptomi poremećenog ponašanja (ponašajna ili čeona varijanta), skupina u kojoj prevladavaju poteškoće u govoru i čitanju (jezična varijanta), te skupina u kojoj se javljaju i motorički simptomi. Simptomatologija FTD može se preklapati s Alzheimerovom bolesti (AB), što otežava postavljanje točne dijagnoze naročito u ranim stadijima bolesti. No, iako FTD i AB dijele neka zajednička obilježja, npr. javljaju se podmuklo i zatim postepeno napreduju, gubitak prostorne orientacije, vidno-prostornih i sposobnosti pamćenja nedavnih događaja su izraženiji simptomi u ranom stadiju AB, dok su neprikladno socijalno ponašanje i jezični problemi izraženiji u ranom stadiju FTD. Napredovanjem AB sve se učestalije javljaju deluzije, koje gotovo nikad nisu prisutne kod bolesnika s FTD. Nadalje, iako je dobro je poznato da većina bolesnika s AB u ranom stadiju negira spoznajno urušavanje, a u tom smislu i bolesnici s FTD uobičajeno vrlo rano gube uvid u prisutnost svoje bolesti što je jedan od temeljnih dijagnostičkih kriterija, ključna je razlika u tome što bolesnici s AB usprkos određenih promjenama u osobinama ličnosti koje nastaju zbog napredovanja bolesti ipak u većini dimenzija osobnosti još dugo zadržavaju svijest o vlastitom postojanju i premorbidna obilježja. Bolesnici s ponašajnom varijantom FTD također imaju poteškoće u prepoznavanju emocija na licima drugih osoba, dok je ta sposobnost u AB tipično sačuvana. Iako se ne radi o pravoj uzročnoj terapiji, u liječenju AB se rabe tzv. antidementivi (inhibitori acetilkolinesteraze i memantin), dok je liječenje FTD je isključivo simptomatsko (antidepresivi), a značajna poboljšanja mogu se postići i nefarmakološkim intervencijama.

Ključne riječi: Alzheimerova bolest, biološki biljezi, demencija čeonog režnja, frontotemporalna demencija, neurodegenerativne bolesti, tau protein.

DEFINICIJA FRONTOTEMPORALNE DEMENCIJE

Demencija čeonog režnja (*frontal lobe dementia*, FLD) češće se naziva i frontotemporalna demencija (*frontotemporal dementia*, FTD). Prvi je bolest, kao i karakteristična tjelešca (Pickova tjelešca) koja su katkad uzrok te bolesti, opisao Arnold Pick 1892. godine. Stoga se više od stotinu godina bolest nazivala Pickova bolest, a još

se i danas može katkad čuti starije liječnike kako umjesto termina FTD rabe taj eponim. FTD je klinička slika, odnosno sindrom koji obuhvaćа skupinu različitih neurodegenerativnih bolesti što uzrokuju žarišnu (lobarnu) kortikalnu atrofiju čeonih i sljepoočnih režnjeva mozga, a primarna su mu obilježja otežana kognicija (nemogućnost planiranja i usredotočavanja, uporaba krivih objekata za krive zadat-

ke u krivo vrijeme), društveno neprikladno ponašanje, promjene osobnosti (impulzivnost, apatija, indiferentnost) te poteškoće u jezičnim (lingvističkim) sposobnostima. Pod zajedničkim klošobranom FTD nalaze se i sporadični i obiteljski slučajevi bolesti (Neary et al., 1998). Otprilike 40% svih oboljelih od FTD nastaju zbog nasljednih mutacija, od čega ih se oko 10% nasljeđuje autosomno dominantno (Deleon i Miller, 2018).

U okviru sindroma demencije, klinički na FTD otpada oko 3% (Andreasen et al., 1999), dok postmortalna analiza otkriva višu prevalenciju koja se, uvezši u obzir sve dobne skupine, kreće i do 8% (Stevens et al., 2002). Kad se promatra samo populacija osoba sa sindromom demencije koje su mlađe od 65 godina starosti prevalencija FTD je još viša te iznosi i do 20% (Snowden et al., 2002). Stoga je FTD po učestalosti sveukupno treći najčešći primarni uzrok sindroma demencije (nakon AB i vaskularne demencije, VaD), te drugi najčešći primarni uzrok sindroma demencije u dobi prije 65. godine života (nakon AB).

Prvi simptomi FTD obično se javljaju prije 65. godine života, u prosjeku s 57 godina (Diehl i Kurz, 2002). Prosječno vrijeme trajanja bolesti od prvih simptoma do smrti iznosi 7-9 godina (Brun i Gustafson, 1999), iako ima i bolesnika koji žive i do 20 godina nakon postavljanja dijagnoze. Simptomatologija FTD može se preklapati s Alzheimerovom bolesti (AB), što otežava postavljanje točne dijagnoze (Boban 2009; Boban et al., 2010).

PODJELA FRONTOTEMPORALNIH DEMENCIJA

Prema glavnim obilježjima kliničke slike FTD se može podijeliti na tri glavne podskupine (Boban, 2009): čeonu varijantu FTD (*frontal variant of FTD*, fvFTD), koja se još naziva i *behavioral variant of FTD*, bvFTD), progresivnu netečnu afaziju (*progressive non-fluent aphasia*, PNFA) i

semantičku demenciju (SD), koja se katkad naziva i sljepoočnom varijantom FTD (*temporal variant of FTD*, tvFTD) (Kertesz et al., 2005). Najrjeđa, četvrta podskupina FTD javlja se u bolesnika s prozopagnozijom (Evans et al., 1995).

Prema drugoj, podjednako raširenoj podjeli (npr. Bonner et al., 2010; Bhogal et al., 2013), FTD se dijeli na varijantu s dominantno poremećenim ponašanjem (bvFTD) i varijantu s dominantno poremećenim jezičnim sposobnostima koja se naziva primarna progresivna afazija (*primary progressive aphasia*, PPA). Iako su temeljne odrednice PPA dali Pick i Sérieux još krajem 19. stoljeća, zbog detaljnog opisa bolesnika i preciznijeg definiranja kliničkih kriterija, u novije se vrijeme za PPA često rabi i eponim Mesulamova bolest (Mesulam, 1982). PPA se, kao i bvFTD, nešto češće javlja prije 65. godine života, a na temelju kliničke slike se dijeli u tri podskupine: 1) semantičku varijantu PPA (svPPA) karakteriziranu anomijom (nemogućnošću imenovanja svakodnevnih objekata), gubitkom semantičkog znanja (nemogućnost razumijevanja pojedinih riječi, odnosno onoga što one predstavljaju) i tzv. površne disleksije (*surface dyslexia*, nemogućnost prepoznavanja pojedine riječi kao cjeline i povezivanja s njezinim izgovorom) zbog atrofije temporopolarne moždane kore, 2) netečnu/ agramatičnu PPA (*non-fluent/agrammatic PPA*, nvPPA) kojoj su glavna obilježja otežan govor uslijed smanjene sposobnosti stvaranja rečenica putem gramatičkih pravila (morfosintakse) i orofacialna apraksija, a katkad mogu biti prisutni i simptomi otežanog razumijevanja složenih instrukcija odnosno sledova te ponavljanje pojedinih riječi ili rečenica, odnosno vrlo rijetko mogu biti prisutni blaži simptomi anomije, te 3) logopeničnu varijantu PPA (lvPPA) karakteriziranu prvenstveno otežanim pronalaženjem riječi i imenovanjem objekata (anomijom), vrlo slabom mogućnošću ponavljanja rečenica i otežanim

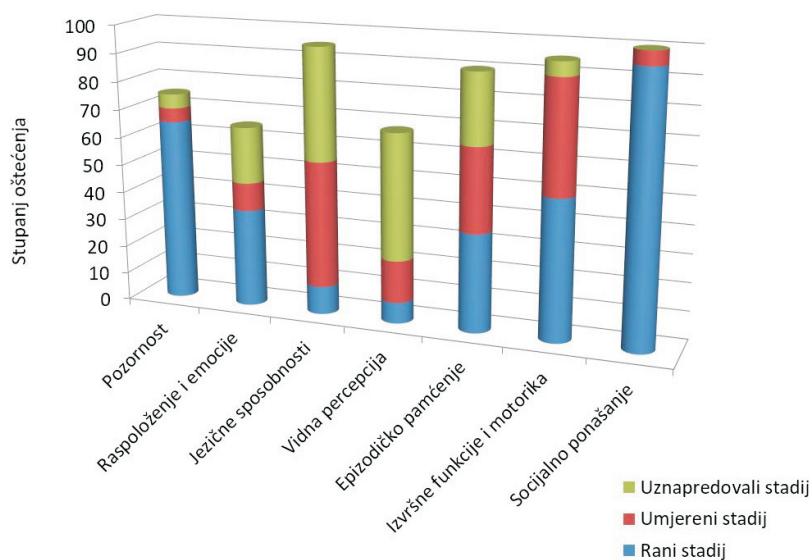
razumijevanjem složenih instrukcija (Gorno-Tempini, 2004) zbog atrofije moždane kore oko stražnjeg dijela Silvijeve brazde lijeve hemisfere i obostrano u području donjeg tjemenog režnjića. Iako još uvijek ne postoji suglasje oko točne naravi navedenih kliničkih entiteta i kriterija za njihovo prepoznavanje, ugrubo se može reći da svPPA odgovara SD, navPPA odgovara PNFA, dok lvPPA najviše sliči tvFTD, a katkad se naziva i progresivna miješana afazija (*progressive mixed aphasia*, PMA).

Peta podskupina u obje podjele FTD obuhvaća onaj dio FTD spektra u kojem se pored promjena u ponašanju (bvFTD) i jezičnim sposobnostima (PNFA/PPA), vide i simptomi poremećaja motoričkih sposobnosti. U tu skupinu spadaju: 1) amiotrofična lateralna skleroza (ALS, još i Lou Gehrigova bolest) kod koje dolazi do slabljenja i gubitka mišića zbog bolesti gornjeg i/ili donjeg motoneurona, 2) kortikobazalni sindrom (CBS) kod kojega dolazi do degeneracije kako moždane kore tako i bazalnih ganglija pa bolest karakteriziraju parkinsonizam, apraksiju, afaziju, te gubitak koordinacije i povиšeni mišićni tonus, katkad i sindrom tude ruke (*alien hand*

syndrome) te 3) progresivna supranuklearna kljenut (PSP, još i Steele-Richardson-Olszewski sindrom) koja je karakterizirana povećanim mišićnim tonusom, gubitkom ravnoteže i stava tijela s posljedičnim poteškoćama hodanja i bulbomotorike.

NEUROPSIHOLOŠKI PROFIL PONAŠAJNE VARIJANTE FRONTOTEMPORALNE DEMENCije I RAZLIKE NASPRAM ALZHEIMEROVE BOLESTI

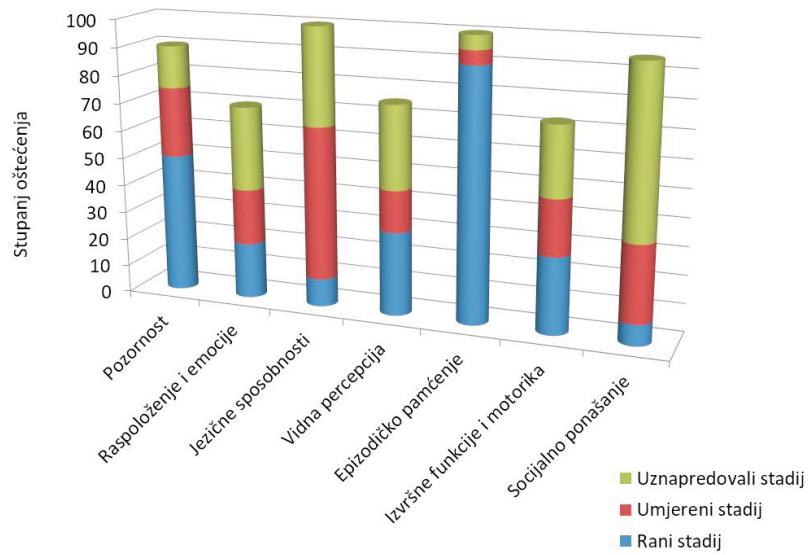
Najčešća klinička slika FTD je fvFTD, a karakteriziraju je disinhibicija i neprimjereni socijalno ponašanje, kao i gubitak uvida. Bolesnik nije svjestan svojeg lošeg ponašanja. Izvođenje svakodnevnih radnji je sve više otežano, a čak i kada ih bolesnik izvršava, bilo kakva sitnica ga može lako u tome omesti. Često se vidi i gubitak empatije i emocionalna otupjelost, pa i prema članovima obitelji i prijateljima (Gustafsson, 1999). Iako tipično počinje podmuklo i napreduje postupno, po čemu je slična AB, neke spoznajne domene što su uobičajeno rano zahvaćene u AB zbog predilekcije pa-



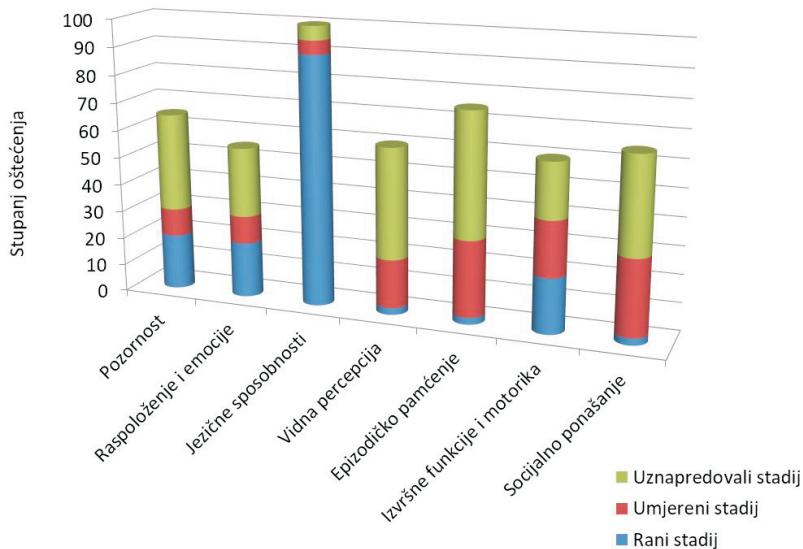
Slika 1. Neuropsihološki profil ponašajne varijante frontotemporalne demencije (bvFTD). Shema napravljena i modificirana prema Weintraub et al., 2012.

toloških promjena za hipokampalnu formaciju (zbog čega ju se naziva i hipokampalnom demencijom, Ball et al., 1985), npr. epizodičko deklarativno pamćenja, prostorna orijentacija i vidno-prostorne sposobnosti (Šimić et al., 1997) često nisu oštećene u ranom stadiju FTD (Slika 1, usporedi sa Slikom 2 i Slikom 3). Ipak, ponекад smetnje pamćenja mogu biti izražene i u ranom stadiju bolesti, zbog čega diferencijalna dijagnoza naspram AB može biti otežana (Pasquier et al., 1999). I u FTD se mogu pojaviti simptomi tjeskobe i depresivnosti, ali su manje učestali nego u AB (Gustafson, 1999). To je posljedica činjenice da su u AB rano zahvaćene i serotonergičke jezgre u moždanom deblu, na pose *nucleus raphe dorsalis* (Šimić et al., 2009). Zbog toga se u najmanje petine bolesnika s AB i prije kognitivnog urušavanja mogu uočiti poremećaji u raspoloženju, emocionalnom doživljavanju (s verbalnom, a katkad i fizičkom agresivnošću), apetitu (i oralnom testu tolerancije na glukozu koji "maskira" vrijednosti amiloida u plazmi – Oh et al., 2015), ciklusu budnosti i spavanja (s karakterističnom agitiranošću u sumrak – *sundowning confusion*) i drugi tzv. po-

našajni i psihološki simptomi demencije (*behavioral and psychological symptoms of dementia*, BPSD) (Šimić et al., 2009, 2017). S napredovanjem bolesti sve u FTD je više gubi spontanost, inicijativa i motivacija, a izraženija je apatija te stereotipno i utilicijsko ponašanje (nesvesna potreba da se predmet unutar vidnog polja ili dohvata ruke uzme i koristi, što npr. često uključuje prekomjerno jedenje slatkisa, pijenje alkoholnih pića ili pak pušenje cigareta). Za razliku od toga, većina osoba u ranom stadiju AB imaju očuvane socijalne vještine (Pasquier, 2005). U skladu s tim je i nalaz da bolesnici s AB u tijeku bolesti tipično imaju dugo očuvanu sposobnost prepoznavanja emocija na licima drugih osoba, što nije slučaj s fvFTD (Lavenu et al., 1999; Lavenu i Pasquier, 2005). Također, iako je dobro je poznato da većina bolesnika s AB u ranom stadiju nije svjesna vlastite bolesti (anozognozija) te negiraju spoznajno urušavanje, a u tom smislu i bolesnici s FTD uobičajeno vrlo rano gube uvid u prisutnost svoje bolesti što je jedan od temeljnih dijagnostičkih kriterija, istraživanja su potvrđila da se jedna od ključnih razlika sastoji u tome što bolesnici s AB unatoč određenih



Slika 2. Neuropsihološki profil Alzheimerove bolesti (AB). Shema napravljena i modificirana prema Weintraub et al., 2012.



Slika 3. Neuropsihološki profil jezične varijante frontotemporalne demencije (navPPA/PNFA). Shema napravljena i modificirana prema Weintraub et al., 2012.

promjena u osobinama ličnosti koje nastaju zbog napredovanja bolesti ipak u većini dimenzija zadržavaju svijest o vlastitom postojanju i premorbidnu osobnost, što nije slučaj u osoba s fvFTD (npr. Rankin et al., 2005). U nekim osoba s fvFTD prevladava inaktivnost, a u drugih nemir, a katkad se oba obilježja mogu izmjenjivati u istog bolesnika. U uznapredovalom stadiju bolesti vide se i teška apatija i ekstrapiramidni simptomi, dok je nalaz halucinacija i deluzija izuzetno rijedak. Za detaljnju analizu razlika u rezultatima neuropsiholoških testova i ponašanju između FTD i AD upućujem čitatelja na nedavnu meta-analizu autorica Mathias i Morphett (Mathias i Morphett, 2014).

Karakterističan nalaz fvFTD dobiven slikovnim prikazom pomoću magnetske rezonancije (*magnetic resonance imaging, MRI*) je obostrano simetrična atrofija moždane kore čeonog režnja, iako su opisani i slučajevi s asimetričnim obrascima atrofije u kojima su prvenstveno zahvaćeni desni čeoni ili desni sljepoočni režanj (Bhogal et al., 2013).

NEUROPSIHOLOŠKI PROFIL I SLIKOVNI PRIKAZ JEZIČNE VARIJANTE FRONTOTEMPORALNE DEMENCIJE

PNFA/navPPA obično započinje smetnjama govora, a pridružuju im se nakon varijabilnog razdoblja od otprilike 8-12 godina i drugi simptomi oštećenja čeonog režnja s nastankom sindroma demencije i potpunim gubitkom sposobnosti govora (mutizmom). U početnom stadiju bolesti gubitka tečnosti govora bolesnici obično postaju svjesni prije drugih ljudi s kojima dolaze u dodir. Zbog oštećenja prednjeg, motoričkog centra za lingvističke sposobnosti (Brocinog područja, Brodmannove areje 44 i 45), nastupa prednja ili Brocina afazija koja je karakterizirana tzv. telegrafskim govorom. To znači da bolesnik ima poteškoće u slaganju riječi u rečenicu i artikulaciji rečenica, pa govor sporo, a taj govor je obično popraćeno gramatičkim i fonološkim greškama. Ipak, za razliku od stražnje (Wernickeove) afazije, bolesnik s PNFA/navPPA smisleno prenosi vlastite ideje i ono što je naumio reći. Zbog toga mu nije potrebna pomoć drugih osoba sve

do kasnog stadija bolesti kada nastupa demencija. Karakterističan nalaz dobiven sličkovnim prikazom pomoću MRI je atrofija moždane kore u području oko lateralne brazde (*sulcus lateralis Sylvii*) lijeve hemisfere, no nalazi mogu biti vrlo heterogeni: od urednog nalaza do opsežne atrofije lijeve hemisfere, globalne atrofije te obostrane atrofije čeonog režnja (Schroeter et al., 2007).

Mjerenjem oštećenja P300 evociranog potencijala (*event-related potentials, ERP*) nad lijevim čeonim, središnjim i tjemenim odvodima, tj. nad zahvaćenim područjima lijeve hemisfere, mogu se bolesnici s PNFA/navPPA otkriti relativno rano u tijeku bolesti (Onofrij et al., 1994; Šimić et al., 1999). Kako je kolinergički sustav najvažniji za stvaranje i modulaciju i amplitude i latencije P300 potencijala, neuroanatomska i neuropatološka istraživanja upućuju kako bi za nastanak PNFA (PPA) ključnu ulogu mogao imati subputaminalni dio (*n. subputaminalis, NSP*) bazalne jezgre (*n. basalis Meynerti, NBM*) (Šimić et al., 1999; Boban et al., 2006). U prilog toj pretpostavci govore sljedeći nalazi: NSP je evidentno bolje razvijena u lijevoj hemisferi dešnjaka, napose u rostralnoj i anterointermedijalnoj razini (Šimić et al., 1999), kolinergička vlakna NSP idu kroz vanjsku čahuru bijele tvari (*capsula externa*) prema donjem čeonom režnjiću gdje se nalazi Brocino motoričko područje za govor (Šimić et al., 1999), NSP ima najnaprednija filogenetska i citogenetska svojstva u odnosu na druge dijelove NBM (Šimić et al., 1999) te najdugotrajniji razvoj od svih magnocelularnih nakupina kolinergičkih neurona (Kračun i Rösner, 1986). Usporedba s drugim primatima potvrđila je navedene pretpostavke o specifičnosti NSP za mozak čovjeka budući da su jedino u mozgu čimpanze nađeni rasa-suti pojedinačni neuroni koji odgovaraju NSP u čovjeka (Raghanti et al., 2011). Sve te spoznaje ukazuju da je NSP specifična za čovjeka te povezana s kortikalnim po-

dručjem za govor (Šimić et al., 1999). Shodno tome, patološke promjene mogu imati važnu ulogu u nastanku PNFA/navPPA (Šimić et al., 1999; Boban et al., 2006).

Glavno obilježje SD/svPPA je progresivni gubitak semantičkog znanja, što uključuje poznavanje značenja pojedinih riječi, svima poznatih činjenica i svakodnevnih objekata. Budući da je govor tih bolesnika tečan uobičajeno ispitivanje takvih bolesnika pomoću Mini-testa mentalnog stanja (*Mini-Mental State Examination, MMSE*, Boban et al., 2012) može dovesti do lažno-negativnog rezultata, a problemi u komunikaciji mogu proći nezamijećeni budući da bolesnik nadomješta riječi koje mu nedostaju onima koje se inače češće koriste, a mogu zvučati primjeren kontekstu (npr. umjesto "penkala", reći će "olovka", a kasnije u tijeku bolesti "pisalo"). Zbog navedenog problema, neki bolesnici gubitak semantičkog znanja referiraju kao "problem s pamćenjem", no detaljnim će se ispitivanjem ustanoviti kako se radi o "gubitku pamćenja za značenje pojmova", a ne gubitku pamćenja za događaje koje je u tih bolesnika uobičajeno očuvano. Gubitak semantičkog znanja je i obilježje AB, no kod AB se javlja tek u kasnijim stadijima bolesti, uobičajeno tek nakon što je već nastalo oštećenje epizodičkog deklarativnog pamćenja. Karakterističan radiološki nalaz je asimetrična atrofija sljepoočnog režnja velikog mozga izraženija u lijevoj hemisferi. Tipično se vidi atrofija prednjeg dijela donje sljepoočne vijuge koja na koronalnom presjeku ima oblik noža ("knife-edge") te također i fuziformne vijuge (Bhogal et al., 2013).

KLINIČKI DIJAGNOSTIČKI KRITERIJI ZA FRONTOTEMPORALNE DEMENCIJE

Dijagnoza FTD se za života temelji na kliničkim kriterijima (Neary et al., 1998), dok se definitivna dijagnoza potvrđuje isključivo temeljem histopatološkog nala-

za dobivenog obdukcijom. Prema Nearyjevim kriterijima za postavljanje dijagnoze fvFTD bolesnik bi morao imati sljedeća dijagnostička obilježja: 1) podmukao početak uz postepeno napredovanje simptoma, 2) rani gubitak kontrole vlastitog ponašanja, 3) rana emocionalna indiferentnost prema drugima uz gubitak uvida. Podupiruća dijagnostička obilježja su: 4) poremećaj temeljnih higijenskih navika, 5) izostanak mentalne fleksibilnosti, 6) rastresenost i motorički nemir, impulzivnost, laka mogućnost distrakcije i nedosljednost 7) hiperoralnost i promjene u prehrambenim navikama, 8) perseveracija, 9) stereotipno i perseveracijsko ponašanje, 10) utilizacijsko ponašanje. Afektivni simptomi mogu osim emocionalne otupjelosti uključivati gubitak empatije, depresivnost, tjeskobu, prekomjernu sentimentalnost, suicidalne misli, deluzije, hipohondrijazu, bizarre somatske preokupacije, amimiju.

Neke od karakterističnih promjena govora i jezika kod jezične varijante FTD su: 1) progresivni izostanak spontanosti i ekonomičnosti govora sa smanjenom produkcijom govora), 2) stereotipan govor, 3) eholalija i perserveracija, 5) mutizam. Dodatnu važnost imaju i fizikalni znakovi koji upućuju na postojanje primitivnih refleksa, inkontinencije, znakova parkinsonizma (akinezije, rigidnosti i tremora), nizak i nestabilan krvni tlak, kao i nalazi značajno nižih rezultata prilikom izvođenja testova za čeoni režanj (Stroop test, Wisconsin test sortiranja karata, testovi odgodenog odgovora, itd.), uredan elektroencefalogramski nalaz usprkos klinički evidentnom sindromu demencije, te nalaz atrofije čeonog i/ili sljepoočnog režnja dobiven pomoću slikovnog prikaza strukture (kompjutorizirana tomografija, *computerized tomography* – CT, MRI) ili aktivnosti čeonog režnja (SPECT, PET, funkcionalna MRI - fMRI).

Glavni dijagnostički kriteriji za SD/ svPPA su: 1) podmukao početak i postepena progresija, 2) tečan i prazan govor, 3) gubitak značenja riječi koji se očituje ne-

sposobnošću imenovanja objekata i razumijevanja govora, 4) semantičke parafazije i perceptualne smetnje (prozopagnozija, asocijativna agnozija), 5) očuvano ponavljanje riječi, čitanje na glas, pisanje po diktatu, perceptualno povezivanje i preslikavanje. Pomoći dijagnostički kriteriji uključuju potiskivanje govora, neuobičajenu upotrebu riječi, površnu disleksiju i disgrafiju, te izostanak fonemske parafazije i očuvanu sposobnost računanja.

Podupirući kriteriji za sve podskupine FTD uključuju početak bolesti prije 65. godine života, pozitivnu obiteljsku anamnezu za slične smetnje rođaka u prvom koljenu, kao i prisutnost bolesti donjem motoneuronu (bulbarne paralize, atrofije i gubitka mišića, fascikulacija).

NEUROPATHOLOGIJA FRONTOTEMPORALNE DEMENCIJE

Frontotemporalna lobarna degeneracija (FTLD) naziv je za neuropatološki supstrat većine FTD. FTLD je patološki i genetički heterogena skupina poremećaja koji se dijele u različite tipove u zavisnosti od proteina koji se pretežno akumuliraju u stanicama mozga. Najvažniji tip FTLD naziva se FTLD-tau, budući da se u tom tipu FTLD u neuronima i gliji stanicama nakupljaju patološki tau proteini. Taj tip uključuje nekoliko različitih podtipova tauopatija od kojih je većina (do 60%, Rohrer et al., 2015) sporadična - FTD, PSP, CBS, bolest argirofilnih tjelešaca (*argyrophilic grain disease*, AgD), globularna glijalna tauopatija (*globular glial tauopathy*, GGT), te demencija nastala isključivo zbog neurofibrilarnih promjena (tzv. demencija zbog neurofibrilarnih snopica, *neurofibrillary tangles dementia*, NFTD ili PART, *primary age-related tauopathy*) i druge (Šimić et al., 2016), a manji dio (oko 35%) su obiteljske (npr. podtipovi koji nastaju uslijed mutacija *MAPT* (*Microtubule-Associated Protein Tau*) gena koji kodira protein tau, FTLD-TDP (*transactive response DNA binding-protein*) podtipova

A-D koji predstavljaju mutacije *TARDBP* gena za TDP-43, *PGRN* gena za progranulin, *VCP* gena za protein koji sadrži valozin (*Valosin-Containing Protein*), te *C9ORF72* gena, zatim FTLD-FUS (mutacije *FUS* gena, od *fused-in-sarcoma*), FTLD-UPS (od *Ubiquitin Proteasome System*) i još neki rjeđi oblici) (MacKenzie et al., 2010; Šimić et al., 2017). Preostali tipovi čine manju skupinu FTLD kod kojih se radi o mutacijama i nakupljanju drugih proteina od kojih se sastoje unutarstanične nakupine (Lashley et al., 2015).

RAZLIKE U KLINIČKOJ SLICI U NASLJEDNIM OBLICIMA FRONTOTEMPORALNE DEMENCIJE

Mutacije *MAPT* gena tipično dovode do frontotemporalne demencije s parkinsonizmom (FTDP-17), gdje klinička slika obuhvaća izolirane promjene ponašanja i osobnosti, inicijalne ekstrapiramidne simptome (što upućuje na PSP ili CBD) ili kombinaciju jednog i drugoga (istovremene promjene ponašanja i ekstrapiramidni sindrom). Za razliku od *MAPT* mutacija koje najčešće dovode do FTDP-17, *PGRN* mutacije rezultiraju reduciranim izraženošću progranulina i s time povezano nakupljanje ubikvitin-pozitivnih TDP-43 unutarstaničnih inkluzija, te proizvode još veću heterogenost kliničke slike koja obuhvaća CBS, PNFA i bvFTD. Štoviše, neki bolesnici imaju kliničku sliku amnestičkog poremećaja koji može jako sličiti inicijalnoj AB, odnosno logopeničnoj afaziji (lvPPA/tvFTD).

BIOLOŠKI BILJEZI FRONTOTEMPORALNE DEMENCIJE

Vrijednosti ukupnih i fosforiliranih tau proteina u cerebrospinalnoj tekućini (likvoru) značajno su veće u skupini bolesnika s AB nego u skupini bolesnika s FTD (Hampel i Teipel, 2004; Boban, 2009; Boban et al., 2010), pri čemu se u odnosu na ukupne tau proteine pomoću fosforiliranih tau proteina (npr. p-tau₁₉₉, p-tau₂₃₁ i drugih) može značajno pouzdanije razli-

kovati AB od FTD. Iako ni jedan od poznatih bioloških biljega ne zadovoljava kriterije idealnoga (tj. osjetljivost i specifičnost veću od 85%), uporabom kombinacije vrijednosti npr. koncentracija ukupnih tau proteina i p-tau₁₉₉ iz likvora u jednom je istraživanju postignuta točna klasifikacija 88% bolesnika s FTD (Boban et al., 2010).

Razine Aβ₄₂ u likvoru osoba s FTD su u prosjeku manje u odnosu na zdrave kontrole, ali isto tako u prosjeku veće u odnosu na AB (Llorens et al., 2016). Omjer Aβ_{42/40} značajno je povećan u FTD u odnosu na AB i zdrave kontrole (Pijnenburg et al., 2007; Babić Leko et al., 2016). Pritom treba znati da su, baš kao i u AB, u bolesnika s FTD niže razine Aβ₄₂ u likvoru povezane s lošijim kognitivnim statusom i slabijim izvršnim funkcijama (Koedam et al., 2013; Babić et al., 2014).

Zaključno, u odnosu na neke relativno rijetke primarne uzroke sindroma demencije kao što je npr. Creutzfeldt-Jakobova bolest, gdje je pomoću bioloških biljega iz likvora i na temelju kliničke slike relativno jednostavno postaviti točnu dijagnozu, te u slučajevima kad je potrebno razlikovati jesu li primarni uzrok sindroma demencije vaskularne promjene ili AB, gdje su biološki biljezi u likvoru od velike pomoći (npr. Kiđemet-Piskač et al., 2018), u slučajevima demencije nastalim zbog FTD te bolesti Lewyjevih tjelešaca i pogotovo zbog njihovih kombinacija, još uvjek nisu otkriveni pouzdani biološki biljezi u tjelesnim tekućinama, uključujući likvor, pomoću kojih bi bilo moguće postaviti potpuno vjerodstojnu zaživotnu dijagnozu. Najvažniji razlog za to je heterogenost patologije koja uzorkuje FTD. Na primjer, detaljna Grossmanova neuropatološka studija na 145 bolesnika s jezičnom varijantom FTD pokazala je da je: 1) kod svPPA/SD u 69% bolesnika uzrok je bila FTLD-TDP, u 25% AB, te u 6% FTLD-tau, 2) kod lvPPA/tvFTD u 50% slučajeva uzrok je bila AB, u 38% FTLD-TDP, te u 12%

FTLD-tau te 3) kod navPPA/PNFA u 52% slučajeva uzrok je bila FTLD-tau, u 25% AB, u 19% FTLD-TDP 19%, a 4% je ostalo nerazjašnjeno (Grossman, 2010). Slični rezultati dobiveni su i retrospektivnom neuropatološkom analizom Rohrera i suradnika: od 95 ispitanika s FTD njih 48 (51%) imalo je FTLD-TDP, 42 (44%) FTLD-tau, a 5 (5%) FUS-pozitivne patološke intracellularne inkluzije (FTLD-FUS) (Rohrer et al., 2011). Također je dobro poznato kako kod PSP i CBS prevladava tau patologija (Šimić et al., 2016), dok se kod najčešćeg oblika FTD – bvFTD u otprilike 45% slučajeva radi o FTLD-TDP, a u oko 40% slučajeva o FTLD-tau (Bhogal et al., 2013).

SPEKTAR FRONTOTEMPORALNE DEMENCIJE I AMIOTROFIČNE LATERALNE SKLEROZE

Mutacije *C9ORF72* gena na kromosomu 9 su nedavno otkrivene kao zajednički genetski uzrok i FTD i ALS te najčešći uzrok FTD-ALS. Pojedinačno su otprilike tri puta češći uzrok obiteljske ALS nego svi ostali uzroci zajedno. Povezanost FTD i ALS je prvi put naznačena 2006. godine, a 2011. godine je dokazano kako se mutacija sastoji od ponavljaćeg heksanukleotida GGGGCC koji se nalazi u nekodirajućem dijelu *C9ORF72* gena (u promotorskom području bitnom za nastanak druge od triju varijanti glasničke RNA, što odgovara poziciji prvog introna prve i treće varijante) (DeJesus-Hernandez et al., 2011; Renton et al., 2011; Wen et al., 2017). Danas je poznato kako osim *C9ORF72* gena, na nastanak FTD-ALS imaju još utjecaj i mutacije mnogih drugih gena, od kojih na stranu FTD fenotipa više “naginju” *MAPT* i *GRN* (*PGRN*) na kromosomu 17, *SHMP2B* na kromosomu 3, *TMEM106B* na kromosomu 7, *VCP* na kromosomu 9, *FUS* na kromosomu 16, dok na ALS fenotip više utječu mutacije *TARDBP* na kromosomu 1, *OPTN* na kromosomu 10, *ATXN2* na kromosomu 12, *VAPB* na kromosomu 20, *SOD1* na kromosomu 21 i *UBQLN* na X kromosomu.

ZAKLJUČCI

Zahvaljujući novootkrivenim genetskim i histopatološkim bilježima u posljednjih se desetak godina dramatično unaprijedilo razumijevanje molekularnih uzroka i neurobioloških kliničkih korelata FTD. Nažalost, uzročno liječenje još uvijek nije moguće. Ipak, brojna su istraživanja pokazala da se poboljšanje simptomatologije može postići i nefarmakološkim intervencijama (Young et al., 2018). U malom je broju studija potvrđeno poboljšanje simptoma poremećenog ponašanja uporabom selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotoninina (*selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI), a psihostimulansi mogu pomoći kod disinhibicije i apatijs (Young et al., 2018). Memantin i inhibitori acetilkolinesteraze nisu pokazali učinkovitost u smanjenju bilo kojeg simptoma FTD. U tretmanu agitnosti i psihoze se mogu koristiti i antipsihotici, ali moguće nuspojave i druga ograničenja njihove uporabe im ograničavaju širu primjenu. Iako su navedene trenutne mogućnosti tretmana slabe, smatra se kako će najnovija otkrića povezana s razumijevanjem nastanka FTD dovesti do otkrića spojeva koji će omogućiti primjereno farmakološko liječenje bolesti.

Literatura

1. Andreasen, N., Blennow, K., Sjödin, C., Winblad, B., Svärdsudd, K., Prevalence and incidence of clinically diagnosed memory impairments in a geographically defined general population in Sweden. *The Piteå Dementia Project. Neuroepidemiology*, 1999, 18, 144-155 DOI: 10.1159/000026206 (PubMed: 10202268).
2. Babić, M., Švob Štrac, D., Mück-Šeler, D., Pivac, N., Stanić, G., Hof, P.R., Šimić, G., Update on the core and developing cerebrospinal fluid biomarkers for Alzheimer's disease. *Croatian Medical Journal*, 2014, 55, 347-365 DOI: 10.3325/cmj.2014.55.347 (PubMed: 25165049).
3. Babić Leko, M., Borovečki, F., Dejanović, N., Hof, P.R., Šimić, G., Predictive value of cerebrospinal fluid visinin-like protein-1 le-

- vels for Alzheimer's disease early detection and differential diagnosis in patients with mild cognitive impairment. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2016, 50, 765-778, DOI: 10.3233/JAD-150705 (PubMed: 26836160).
4. Ball, M.J., Fisman, M., Hachinski, V., Blume, W., Fox, A., Kral, V.A., Kirshen, A.J., Fox, H., Merskey, H., A new definition of Alzheimer's disease: a hippocampal dementia. *Lancet*, 1985, 1 (8419), 14-16 (PubMed: 2856948).
 5. Boban, M. Vrijenost određivanja ukupnog i fosforiliranog tau proteina iz likvora u diferencijalnoj dijagnozi sindroma demencije. Disertacija. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, 2009.
 6. Boban, M., Kostović, I., Šimić, G., Nucleus subputaminalis: neglected part of the basal nucleus of Meynert. *Brain*, 2006, 129, E42.1-E42.2, DOI: 10.1093/brain/awl025 (PubMed: 16543395).
 7. Boban, M., Maložić, B., Mimica, N., Vuković, S., Zrilić, I., Hof, P.R., Šimić, G., The reliability and validity of the mini-mental state examination in the elderly Croatian population. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 2012, 33, 385-392, DOI: 10.1159/000339596 (PubMed: 22814030).
 8. Boban, M., Šarac, H., Mimica, N., Mladinov, M., Süßmair, C., Ackl, N., Bader, B., Huzak, M., Danek, A., Hof, P.R., Šimić, G., CSF tau proteins in differential diagnosis of dementia. *Translational Neuroscience*, 2010, 1, 43-48, DOI: 10.2478/v10134-010-0013-z.
 9. Bonner, M.F., Ash, S., Grossman, M., The new classification of primary progressive aphasia into semantic, logopenic, or non-fluent/agrammatic variants. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 2010, 10, 484-490, DOI: 10.1007/s11910-010-0140-4 (PubMed: 20809401).
 10. Bhogal, P., Mahoney, C., Graeme-Baker, S., Roy, A., Shah, S., Fraioli, F., Cowley, P., Jäger, H.R., The common dementias: a pictorial review. *European Radiology*, 2013, 23, 3405-3417, DOI: 10.1007/s00330-013-3005-9 (PubMed: 24081643).
 11. Brun, A., Gustafson L. Clinical and pathological aspects of frontotemporal dementia. U: Miller, B.L., Cummings, J.L. (ur.) *The human frontal lobes: functions and disorders*. Guilford Press: New York, 1999, pp. 349-369.
 12. DeJesus-Hernandez, M., MacKenzie, I.R., Boeve, B.F., Boxer, A.L., Baker, M., Rutherford, N.J. et al., Expanded GGGGCC hexanucleotide repeat in noncoding region of C9ORF72 causes chromosome 9-linked FTD and ALS. *Neuron*, 2011, 72, 245-256, DOI: 10.1016/j.neuron.2011.09.011 (PubMed: 21944778).
 13. Deleon, J., Miller, B.L., Frontotemporal dementia. *Handbook of Clinical Neurology*, 2018, 148, 409-430, DOI: 10.1016/B978-0-444-64076-5.00027-2 (PubMed: 29478591).
 14. Diehl, J., Kurz, A., Frontotemporal dementia: patient characteristics, cognition, and behavior. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 2002, 17, 914-918, DOI: 10.1002/gps.709 (PubMed: 12325050).
 15. Evans, J.J., Heggs, A.J., Antoun, N., Hodges, J.R. Progressive prosopagnosia associated with selective right temporal lobe atrophy. A new syndrome? *Brain*, 1995, 118, 1-13. DOI: 10.1093/brain/118.1.1 (PubMed: 7894996).
 16. Gorno-Tempini, M.L., Dronkers, N.F., Rankin, K.P., Ogar, J.M., Phengrasamy, L., Rosen, H.J., Johnson, J.K., Weiner, M.W., Miller, B.L., Cognition and anatomy in three variants of primary progressive aphasia. *Annals of Neurology* 2004, 55, 335-346, DOI: 10.1002/ana.10825 (PubMed: 14991811)
 17. Grossman M., Primary progressive aphasia: clinicopathological correlations. *Nature Reviews Neurology*, 2010, 6, 88-97, DOI: 10.1038/nrneurol.2009.216 (PubMed: 20139998).
 18. Gustafson, L. Clinical picture of frontal lobe degeneration of non-Alzheimer type. *Dementia* 1993, 4, 143-148. (PubMed: 8401782).
 19. Hampel, H., Teipel, S.J., Total and phosphorylated tau proteins: evaluation as core biomarker candidates in frontotemporal dementia. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 2004, 17, 350-354, DOI: 10.1159/000077170 (PubMed: 15178952).
 20. Kertesz, A., McMonagle, P., Blair, M., Davidson, W., Munoz, D.G. The evolution and pathology of frontotemporal dementia. *Brain* 2005, 128, 1996-2005, DOI: 10.1093/brain/awh598 (PubMed: 16033782).
 21. Kidemet-Piskač, S., Babić Leko, M., Blažeković, A., Langer Horvat, L., Klepac, N., Sonicki, Z., Kolenc, D., Hof, P.R., Boban, M., Mimica, N., Borovečki, F., Šimić,

- G., Evaluation of cerebrospinal fluid phosphorylated tau231 as a biomarker in the differential diagnosis of Alzheimer's disease and vascular dementia. *CNS Neuroscience and Therapeutics*, 2018, DOI: 10.1111/cns.12814 (PubMed: 29453935).
22. Koedam, E.L., van der Vlies, A.E., van der Flier, W.M., Verwey, N.A., Koene, T., Scheltens, P., Blankenstein, M.A., Pijnenburg, Y.A., Cognitive correlates of cerebrospinal fluid biomarkers in frontotemporal dementia. *Alzheimer's & Dementia* 2013, 9, 269-275, DOI: 10.1016/j.jalz.2011.12.007 (PubMed:22846628).
 23. Kračun, I., Rösner, H., Early cytoarchitectonic development of the anlage of the basal nucleus of Meynert in the human fetus. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 1986, 4, 143-149 (PubMed: 3455579).
 24. Lashley, T., Rohrer, J.D., Mead, S., Revesz, T., Review: un update on clinical, genetic and pathological aspects of frontotemporal lobar degenerations. *Neuropathology Applied Neurobiology* 2015, 41, 858-881, DOI: 10.1111/nan.12250 (PubMed: 26041104).
 25. Lavenue, I., Pasquier, F., Lebert, F., Petit, H., Van der Linden, M., Perception of emotion in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 1999, 13, 96-101 (PubMed: 10372953).
 26. Lavenue, I., Pasquier, F., Perception of emotion on faces in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease: a longitudinal study. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 2005, 19, 37-41, DOI: 10.1159/000080969 (PubMed: 15383744).
 27. Llorens, F., Schmitz, M., Ferrer, I., Zerr, I., CSF biomarkers in neurodegenerative and vascular dementias. *Progress in Neurobiology* 2016, 138-140: 36-53, DOI: 10.1016/j.pneurobio.2016.03.003 (PubMed: 27016008).
 28. MacKenzie, I.R.A., Neumann, M., Bigio, E.H., Cairns, N.J., Alafuzoff, I., Kril, J., et al., Nomenclature and nosology for neuropathological subtypes of frontotemporal lobar degeneration: an update. *Acta Neuropathologica*, 2010, 119, 1-4, DOI: 10.1007/s00401-009-0612-2 (PubMed: 19924424).
 29. Mathias, J.L., Morphett, K., Neurobehavioral differences between Alzheimer's disease and frontotemporal dementia: a meta-analysis. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 2010, 32, 682-698, DOI: 10.1080/13803390903427414 (PubMed: 20063255).
 30. Mesulam, M.M., Slowly progressive aphasia without generalized dementia. *Annals of Neurology* 1982, 11, 592-598, DOI: 10.1002/ana.410110607 (PubMed: 7114808).
 31. Neary, D., Snowden, J.S., Gustafson, L., Passant, U., Stuss, D., Black, S., Freedman, M., Kertesz, A., Robert, P.H., Albert, M., Boone, K., Miller, B.L., Cummings, J., Benson, D.F., Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology* 1998, 51, 1546-1554. (PubMed: 9855500).
 32. Oh, E.S., Marano, C.M., Leoutsakos, J.M., Lee, R.W., Rissman, R.A., Smith, G.S., Craft, S., Lyketsos, C.G., Oral glucose tolerance testing to modulate plasma amyloid levels: a novel biomarker. *Alzheimers Dementia*, 2015, 1, 311-315, DOI: 10.1016/j.jad.2015.06.002 (PubMed: 26413562).
 33. Onofrj, M., Fulgente, T., Malatesta, G., Locatelli, T., Focal abnormalities of P3 RRP's unveiled in patients with cortical lesions and primary progressive aphasia by average reference recordings. *Brain Topography*, 1994, 6, 311-322 (PubMed: 7946930).
 34. Pasquier, F., Lebert, F., Lavenue, I., Guillarme, B. The clinical picture of frontotemporal dementia: diagnosis and follow-up. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 1999, 10 (Suppl. 1), 10-14, DOI: 10.1159/000051206 (PubMed: 10436334).
 35. Pasquier, F., Telling the difference between frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Current Opinion in Psychiatry*, 2005, 18, 628-632, DOI: 10.1097/01.yco.0000185988.05741.2a (PubMed: 16639086).
 36. Pijnenburg, Y.A., Janssen, J.C., Schoonenboom, N.S., Petzold, A., Mulder, C., Stigbrand, T., Norgren, N., Heijst, H., Hack, C.E., Scheltens, P., Teunissen, C.E., CSF neurofilaments in frontotemporal dementia compared with early onset Alzheimer's disease and controls. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 2007, 23, 225-230, DOI: 10.1159/000099473 (PubMed: 17290105).
 37. Raghanti, M.A., Šimić, G., Watson, S., Stimpson, C.D., Hof, P.R., Sherwood, C.C., Comparative analysis of the nucleus basalis of Meynert among primates. *Neuroscience*,

- 2011, 184, 1-15, DOI: 10.1016/j.neuroscience.2011.04.008 (PubMed: 21504783).
38. Rankin, K.P., Baldwin, E., Pace-Savitsky, C., Kramer, J.H., Miller, B.L., Self awareness and personality change in dementia. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 2005, 76, 632-639, DOI: 10.1136/jnnp.2004.042879 (PubMed: 15834018).
 39. Renton, A.E., Majounie, E., Waite, A., Simón-Sánchez, J., Rollinson, S., Gibbs, J.R., et al., A hexanucleotide repeat expansion in C9ORF72 is the cause of chromosome 9p21-linked ALS-FTD. *Neuron*, 2011, 72, 257-268, DOI: 10.1016/j.neuron.2011.09.010 (PubMed: 21944779).
 40. Rohrer, J.D., Lashley, T., Schott, J.M., Warren, J.E., Mead, S., Isaacs, A.M., et al., Clinical and neuroanatomical signatures of tissue pathology in frontotemporal lobar degeneration. *Brain*, 2011, 134, 2565-2581, DOI: 10.1093/brain/awr198 (PubMed: 21908872).
 41. Rohrer, J.D., Nicholas, J.M., Cash, D.M., van Swieten, J., Doppler, E., Jiskoot, L., et al., Presymptomatic cognitive and neuroanatomical changes in genetic frontotemporal dementia in the Genetic Frontotemporal Dementia Initiative (GENFI). *Lancet Neurology* 2015, 14, 253-262, DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70324-2 (PubMed: 25662776).
 42. Schroeter, M.L., Raczka, K., Neumann, J., Yves von Cramon, D., Towards a nosology for frontotemporal lobar degeneration – a meta-analysis involving 267 subjects. *Neuroimage*, 2007, 36, 497-510, DOI: 10.1016/j.neuroimage.2007.03.024 (PubMed: 17478101).
 43. Snowden, J.S., Neary, D., Mann, D.M.A., Frontotemporal dementia. *British Journal of Psychiatry* 180, 2, 140-143, DOI: 10.1192/bjps.180.2.140 (PubMed: 11823324)
 44. Stevens, T., Livingston, G., Kitchen, G., Manela, M., Walker, Z., Katona, C., Islington study of dementia subtypes in the community. *British Journal of Psychiatry* 2002, 180, 270-276, DOI: 10.1192/bjps.180.3.270 (PubMed: 11872521).
 45. Šimić, G., Kostović, I., Winblad, B., Bogdanović, N., Volume and number of neurons of the human hippocampal formation in normal aging and Alzheimer's disease. *Journal of Comparative Neurology*, 1997, 379, 482-494 (PubMed: 9067838).
 46. Šimić, G., Mrzljak, L., Fučić, A., Winblad, B., Lovrić, H., Kostović, I., Nucleus subputaminalis (Ayala): the still disregarded magnocellular component of the basal forebrain may be human specific and connected with the cortical speech area. *Neuroscience*, 1999, 89, 73-89 (PubMed: 10051218).
 47. Šimić, G., Stanić, G., Mladinov, M., Jovanov-Milošević, N., Kostović, I., Hof, P.R., Does Alzheimer's disease begin in the brainstem? *Neuropathology Applied Neurobiology*, 2009, 35, 532-554, DOI: 10.1111/j.1365-2990.2009.01038.x (PubMed: 19682326).
 48. Šimić, G.; Babić Leko, M.; Wray, S.; Harrington, C.; Delalle, I.; Jovanov-Milošević, N.; Bažadona, D.; Buée, L.; de Silva, R.; Di Giovanni, G.; Wischik, C.; Hof, P.R., Tau protein hyperphosphorylation and aggregation in Alzheimer's disease and other tauopathies, and possible neuroprotective strategies. *Biomolecules* 2016, 6, 6; DOI: 10.3390/biom6010006 (PubMed: 26751493).
 49. Šimić, G.; Babić Leko, M.; Wray, S.; Harrington, C.; Delalle, I.; Jovanov-Milošević, N.; Bažadona, D.; Buée, L.; de Silva, R.; Di Giovanni, G.; Wischik, C.; Hof, P.R., Monoaminergic pathology in Alzheimer's disease. *Progress in Neurobiology* 2017, 151, 101-138, DOI: 10.1016/j.pneurobio.2016.04.001 (PubMed: 28084356).
 50. Young, J.J., Lavakumar, M., Tampi, D., Balachandran, S., Tampi, R.R., Frontotemporal dementia: latest evidence and clinical implications. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, 2018, 8, 33-48, DOI: 10.1177/2045125317739818 (PubMed: 29344342).
 51. Weintraub, S., Wicklund, A.H., Salmon, D.P., The neuropsychological profile of Alzheimer disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2012, 2, a006171, DOI: 10.1101/cshperspect.a006171 (PubMed: 22474609).
 52. Wen, X., Tan, W., Westergard, T., Krishnamurthy, K., Markandaiah, S.S., Shi, Y., et al., Antisense proline-arginine RAN dipeptides linked to C9ORF71-ALS/FTD form toxic nuclear aggregates that initiate in vitro and in vivo neuronal death. *Neuron*, 2014, 84, 1213-1225, DOI: 10.1016/j.neuron.2014.12.010 (PubMed: 25521377).