

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

Горана Б. Мандић-Стојменовић

**КЛИНИЧКЕ, ГЕНЕТСКЕ И
МОРФОЛОШКЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ
БОЛЕСНИКА СА ДЕМЕНЦИЈОМ РАНОГ
ПОЧЕТКА**

докторска дисертација

Београд, 2018

UNIVERZITET U BEOGRADU
MEDICINSKI FAKULTET

Gorana B. Mandić-Stojmenović

**KLINIČKE, GENETSKE I MORFOLOŠKE
KARAKTERISTIKE BOLESNIKA SA
DEMENCIJOM RANOG POČETKA**

doktorska disertacija

Beograd, 2018

UNIVERSITY OF BELGRADE
SCHOOL OF MEDICINE

Gorana B. Mandić-Stojmenović

**CLINICAL, GENETIC AND
MORPHOLOGICAL FEATURES OF
EARLY ONSET DEMENTIA**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2018.

Mentor: Prof. dr Elka Stefanova, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Članovi komisije za odbranu doktorske disertacije:

1. Akademik prof. dr Vladimir S. Kostić, predsednik komisije, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

2. Prof. dr Ivana Novaković, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

3. Prof. dr Marija Semnic, Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu

Datum odbrane: _____

Najveću zahvalnost dugujem Prof. Dr Elki Stefanovoj, mom mentoru, za beskrajnu podršku na profesionalnom, ali i privatnom planu. Uz Vas sam zavolela i naučila da razumem neuropsihologiju.

Posebnu zahvalnost dugujem Akademiku Prof. Dr Vladimiru Kostiću uz koga je bila velika čast profesionalno odrastati. Zahvaljujem se na privilegiji da prve korake u svetu neurologije načinim uz Vašu podršku. Učiti od Vas je od nemerljive vrednosti.

Zahvaljujem se članovima tima Centra za poremećaje pamćenja Klinike za neurologiju: dipl. psihologu Biljani Salak Đokić, dipl. psihologu Veri Ilić, VMS Sanji Radojević na podršci u našem svakodnevnom radu. Zadovoljstvo je sa vama raditi.

Zahvaljujem se članovima odeljenja za neurodegenerativne bolesti: Prof. dr Marini Svetel, Prof. dr Nataši Dragašević Mišković, Ass. dr Igoru Petroviću na bezrezervnoj stručnoj i prijateljskoj pomoći na koju sam uvek mogla da se oslonim.

Zahvaljujem se Elisi Canu i Federici Agosti na pomoći pri uzbudljivom susretu sa neuroimidžingom.

Veliku zahvalnost dugujem mojim prijateljima koji su sa mnom "rasli" na IV kliničkom odeljenju: Ass. Dr Tanja Stojković, Ass. dr Vladani Marković, Ass. dr Aleksandri Tomić, Ass. dr Milici Ječmenici Lukić, dr Nikoli Kresojeviću i dr Ivi Stanković (hronološki). Ni pod kojim okolnostima ne bih mogla zamisliti bolje kolege od njih.

Najlepše se zahvaljujem i svim ispitanicima koji su pristali da učestvuju u ovoj studiji.

Roditeljima i sestri na spremnosti da mi pomognu u svakom trenutku, na strpljenju i razumevanju.

Danilu koji život čini lepšim.

Borisu na ljubavi i večitoj podršci.

Pavlu, smislu mog života.

SAŽETAK

Uvod. Alzheimerova bolest (AB) i frontotemporalna demencija (FTD) predstavljaju dve najčešće forme degenerativnih demencija ranog početka (DRP). DRP se definiše kao demencija čiji kognitivni i/ili bihevioralni simptomi počinju pre 65. godine života. Uprkos značajnom napretku na polju neuropsihologije, neuroimidžinga, genetike, biomarkera iz cerebrospinalne tečnosti, DRP je još uvek nedovoljno prepoznat entitet čija se konačna dijagnoza često pogrešno ili prekasno postavlja predstavljajući izazov kliničarima čak i u tercijarnim centrima. Novija istraživanja ukazuju na veliku kliničku heterogenost, značajan procenat atipičnih prezentacija na početku bolesti (bihevioralni simptomi, depresija, psihotični simptomi ili neamnestički kognitivni deficiti), ali i preklapanje simptoma u okviru pojedinih entiteta spektra AB i FTD ranog početka čime se problem dijagnoze i diferencijalne dijagnoze degenerativnih DRP značajno komplikuje. Stoga, pored dobrog poznavanja kliničkih, neuropsiholoških i psihijatrijskih razlika koje proizilaze iz prirodnog toka AB i FTD, savremeni dijagnostički algoritmi teže ka uvođenju sofisticiranih, novih dijagnostičkih procedura kojima će se ubrzati postavljanje adekvatne dijagnoze, definisati subtipovi bolesti, pratiti progresija bolesti i efikasnost terapijskih tretmana.

Ciljevi. Osnovni ciljevi studije su: a) ispitivanje heterogenosti kliničkog, kognitivnog i neuropsihijatrijskog ispoljavanja spektra AB i FTD ranog početka (ABrp) i (FTDrp); b) ispitivanje učestalosti različitih izoformi apolipoproteina E (APOE) u spektru ABrp i FTDrp; c) ispitivanje obrasca nasleđivanja i mutacija u genima za amiloidni prekursorski protein (APP), presenilin 1 (PSEN1), progranulin (GRN), tau protein (MAPT), chromosome 9 open reading frame 72 (C9ORF72) u spektru ABrp; d) ispitivanje obrasca nasleđivanja i mutacija u genima za GRN, MAPT, C9ORF72, valosin-containing protein (VCP), angiogenin (ANG) u spektru FTDrp; e) ispitivanje učestalosti heksanukleotidne ekspanzije u C9ORF72 genu u grupi konsektivnih bolesnika sa degenerativnom DRP (ABrp, FTDrp, DLT); f) ispitivanje morfoloških specifičnosti mozga multimodalnim metodama magnetne rezonance (MR) u bolesnika sa amnestičkom ABrp i bihevioralnom varijantom FTD

Metode. U studiju je uključeno 207 bolesnika kojima je u periodu od 01.04.2012. do 01.04.2017. godine na Klinici za neurologiju KCS postavljena dijagnoza na osnovu važećih kriterijuma za spektar AB i FTD kao i 3 bolesnika sa DLT (za potrebe genetske pilot studije). Istraživanje jednim delom predstavlja studiju slučajeva i kontrola, a drugim delom studiju preseka. U okviru spektra ABrp i FTDrp bolesnici su podeljeni prema kliničkoj prezentaciji na početku bolesti. Za prikupljanje podataka o sociodemografskim i kliničkim karakteristikama bolesnika sa DRP, korišćen je unapred dizajniran semistrukturisani upitnik. U istraživanju je korišćena opsežna baterija testova i upitnika za procenu kognitivnog i bihevioralnog statusa bolesnika. Bolesnicima je posle pismenog pristanka uziman uzorak krvi za molekularno-genetske analize: ispitivanje profila APOE kao i postojanje mutacija u genima za APP, PSEN1, GRN, TAU, C9ORF72, a u određenim slučajevima i za VCP i ANG. Kod 62 bolesnika sa amnestičkom formom ABrp, 28 bolesnika sa FTDbv i 48 zdravih kontrolnih ispitanika pregled mozga je obavljen na MR aparatu jačine 1,5 T. Na snimcima je analizirana debljina korteksa, mikrostrukture promene bele mase i aksonalnih puteva mozga pomoću difuzionog tenzorskog imidžinga (DTI) kao i promene u funkcionalnoj povezanosti delova mozga na „sekvencama bazičnog stanja mirovanja“ (resting) sekvencama.

Rezultati: *Demografske i kliničke karakteristike:* Bolesnici iz spektra ABrp i FTDrp nisu se međusobno razlikovali po godinama starosti, godinama starosti na početku bolesti, trajanju bolesti, polu kao ni u obrazovanju. Bolesnici iz spektra ABrp imali su značajno manja dostignuća na testovima verbalnog i vizuelnog epizodičkog pamćenja, vizuoprostornih i egzekutivnih funkcija, dok su ispitanici spektra FTDrp značajno češće ispoljavali agitaciju, euforiju, apatiju, dezinhibiciju, iritabilnost, aberantno motorno ponašanje i izmene na planu ishrane. Parkinsonizam, motorne stereotipije, ataksija i disfagija su bili značajno češći u spektru FTDrp, dok je jedino u ovih ispitanika verifikovana BMN, klinička slika PSP-a i distonija. Iako je amnestička prezentacija bila najčešća forma našeg spektra ABrp, čak trećina ovih bolesnika prezentovala se atipično- posteriornom kortikalnom atrofijom, potom frontalnom varijantom i jezičkom formom AB. Bolesnici sa FTDrp očekivano su najčešće ispunjavali kriterijume za FTDbv, posle čega je sledila nfVPPA, FTD sindromi preklapanja (FTD-BMN, FTD-PSP, FTD-KBS) i PPA_{sv}. *Genetske karakteristike:* Familijarnu formu bolesti imala je trećina bolesnika sa ABrp (najveći broj ispitanika je ispunio kriterijume za amnestičku, potom frontalnu varijantu ABrp) i FTDrp (najveći broj bolesnika ispunio je kriterijume za FTDbv, potom PNFA), dok je autozomno dominantan (AD) obrazac nasleđivanja postojao u 4.7% i 7.7% probanada sa ABrp i FTDrp redom. Genetske mutacije su dokazane u 4 bolesnika sa ABrp (3.1% svih ABrp): 2 bolesnika su imala mutacije u PSEN1 genu (mutacija Tyr159Cys u egzonu 5 do sada nije objavljena), a 2 bolesnika u APP genu. Nijedan bolesnik sa ABrp nije bio nosilac mutacija u MAPT, GRN i C9ORF72 genima. Navedene mutacije su identifikovane u 7.3% ABrp ispitanika sa familijarnom ABrp (trećina ABrp bolesnika sa AD obrascem nasleđivanja) i 1.2% ispitanika bez obolelih srodnika. Bolesnici sa genetskom formom ABrp su bili značajno mlađi i

imali su veću učestalost mioklonusa i epilepsije u poređenju sa ispitanicima ABrp bez mutacije. Svi bolesnici sa genetskom ABrp prezentovali su se amnestičkom formom AB. Genske mutacije dokazane su u 10.3% bolesnika sa FTDrp. Najčešća je bila heksanukleotina ekspanzija u C9ORF72 (6.4% FTDrp bolesnika) posle čega su sa istom učestalošću sledile mutacije u GRN, VCP i ANG (1,3% FTDrp bolesnika za svaki navedeni gen). Nijedan ispitanik bolesnik nije bio nosilac mutacije u genu za MAPT. Navedene mutacije su identifikovane u 25% ispitanika sa familijarnom FTDrp (polovina FTDrp bolesnika sa AD obrascem) i 3.7% ispitanika sa sporadičnom FTDrp. Najveći broj bolesnika sa genetskom formom bolesti očekivano se prezentovao FTDbv, potom FTD-BMN sindromom preklapanja, dok je jedan bolesnik ispunio kriterijume za PNFA. Nijedan slučaj svPPA, FTD-PSP, FTD-KBS nije bio genetski posredovan. Sa druge strane, nalaz adultne forme NP bolesti (NPC1 mutacija) kao uzroka kliničkog sindroma FTDbv značajan je u razmatranju širokog genetskog spektra i diferencijalne dijagnoze kliničke FTDrp. Značajno veći broj bolesnika (75%) sa genetskom formom FTDrp imao je pozitivnu porodičnu anamnezu za demenciju u poređenju sa četvrtinom ispitanika bez mutacije. Od neuroloških simptoma i znakova izdvojila se značajno veća zastupljenost BMN u genetskoj FTDrp (četvrtina bolesnika) u odnosu na svega nekoliko procenta u bolesnika bez mutacije. Pokazana je značajna razlika u distribuciji APOE genotipova u grupi bolesnika sa ABrp i FTDrp: učestalost APOE ε2 i APOE ε3 alela bila je značajno veća u grupi bolesnika sa FTDrp ($p < 0.05$, $p < 0.01$, redom), dok je APOE ε4 alel bio značajno češći u grupi spektra ABrp ($p < 0.001$). Profil svih APOE ε alela se nije razlikovao u kontrolnoj grupi i FTDrp. U grupi bolesnika sa amnestičkom formom ABrp bilo je značajno više nosilaca APOE ε4 alela (ε4+, 47%) u poređenju sa bolesnicima koji su se prezentovali neamnestičkim simptomima (ε4+ 26%) ($p < 0.05$). *Multiparameterska MR analiza u diferencijalnoj dijagnozi ABam i FTDbv*: U poređenju sa zdravim ispitanicima, obe grupe bolesnika su pokazale sličan obrazac moždanih oštećenja uključujući prednje i zadnje regione mozga. Direktnim poređenjem dve grupe bolesnika pokazali smo sindrom-specifične MR obrasce moždanog oštećenja: u odnosu na FTDbv, ABam bolesnici su imali značajnu kortikalnu atrofiju parijetalnih i okcipitalnih režnjeva zajedno sa smanjenom FP parijeto-okcipitalnog korteksa u okviru „default mode“ mreže; sa druge strane, u poređenju sa ABam, u FTDbv bolesnika je registrovana značajnija atrofija orbitofrontalnog korteksa i temporalnog pola, kao i proširen obrazac mikrostrukturnih oštećenja BM (corpus calosum, bilateralni uncinatni fascikulus i levi gornji longitudinalni fascikulus). Random forest analizom pokazano je da su debljina korteksa levog donjeg parijetalnog girusa (preciznost 0.78, specifičnost 0.76, senzitivnost 0.83), kao i integritet BM desnog uncinatnog fascikulusa (preciznost 0.81, specifičnost 0.96, senzitivnost 0.43) bili najbolji prediktori kliničke dijagnoze. Kombinacija mera debljine korteksa i DT MRI mera omogućila je razlikovanje ABam i FTDbv sa specifičnošću od 0.76 i senzitivnošću od 0.96.

Zaključci: Trećina naših ABrp bolesnika prezentovala se atipičnim simptomima, dok se najveći broj FTDrp bolesnika očekivano se prezentovao FTDbv. Najveći broj naših slučajeva sa DRP bio je sporadičan, a AD obrazac nasleđivanja pokazan je u 4,4% ABrp i 7,7% FTDrp ispitanika. Mutacije u PSEN1 i APP genima u ABrp su retke u našoj populaciji, dok je učestalost genskih mutacija u FTDrp bila veća i to u C9ORF72 (najveći broj ispitanika), GRN, VCP i ANG genima. Uprkos tome što je iz literature dobro poznato da su MAPT mutacije jedan od najčešćih genetskih uzroka FTD, u celokupnoj kohorti naših bolesnika sa degenerativnom DRP nije idenifikovan nijedan nosilac MAPT mutacija. Pokazali smo sindrom-specifične MR obrasce moždanog oštećenja direktnim poređenjem dve grupe bolesnika: u odnosu na FTDbv, ABam bolesnici su imali značajnu kortikalnu atrofiju parijetalnih i okcipitalnih režnjeva zajedno sa smanjenom FP parijeto-okcipitalnog korteksa u okviru DMN; u poređenju sa ABam, u FTDbv bolesnika je registrovana značajnija atrofija orbitofrontalnog korteksa i temporalnog pola, kao i proširen obrazac mikrostrukturnih oštećenja BM (anteriorni, ali i posteriorni putevi BM).

Ključne reči: demencija ranog početka, alzheimerova bolest ranog početka, frontotemporalna demencija ranog početka, neuropsihološke karakteristike, neuropsihijatrijske karakteristike, genetika, moždana atrofija, multimodalna magnetna rezonanca

Naučna oblast: Medicina

Uža naučna oblast: Neurologija

UDK broj:

ABSTRACT

Introduction. Alzheimer's disease (AD) and Frontotemporal dementia (FTD) are the two most common forms of degenerative early-onset dementia (EOD). EOD is defined as a dementia syndrome with cognitive and/or behavioral symptoms before the age of 65. Despite significant advances in neuropsychology, neuroimaging, genetics and biomarkers from cerebrospinal fluid, uncertainties regarding the early and correct diagnosis of EOD even at the level of tertiary referral centres still exist. Recent studies indicate a high clinical heterogeneity, a significant percentage of atypical presentations at disease onset (behavioral symptoms, depression, psychotic symptoms or non-cognitive cognitive deficits), as well as overlap of symptoms within individual entities of the AD and FTD which further complicate early diagnosis and differential diagnosis of degenerative EOD. Therefore, in addition to a good knowledge of clinical, neuropsychological and psychiatric differences arising from the natural course of AD and FTD, new diagnostic algorithms tend to introduce sophisticated diagnostic procedures that will speed up making the adequate diagnosis, define dementia subtypes, monitor progression of the disease and the effectiveness of therapeutic treatments.

Objectives. The main objectives of the study are: a) investigating the heterogeneity of clinical, cognitive and neuropsychiatric manifestations of the early onset AD (EOAD) and FTD (EOFTD) spectrum; b) testing the frequency of the different isoforms of apolipoprotein E (APOE) in the EOAD and EOFTD spectrum c) examination of the inheritance pattern and mutations in the genes for the amyloid precursor protein (APP), presenilin 1 (PSEN1), progranulin (GRN), tau protein (MAPT), chromosome 9 open reading frame 72 (C9ORF72) in the EOAD spectrum; d) examining the inheritance pattern and mutations in the genes for GRN, MAPT, C9ORF72, valosin-containing protein (VCP), angiogenin (ANG) in the EOFTD spectrum; e) testing the frequency of hexanucleotide repeat expansion in the C9ORF72 gene in a group of consecutive patients with degenerative DRP (EOAD, EOFTD, Dementia with Lewy bodies (DLT)); f) examining the morphological specificity of the brain with multimodal magnetic resonance imaging (MR) in amnesic EOAD and the behavioral variant of FTD patients (FTDbv).

Methods. Two hundred and seven consecutive patients diagnosed according to the current clinical criteria for AD and FTD spectrum were recruited from the Neurology Clinic, Clinical Centre of Serbia from 01.04.2012. until 01.04.2017. We also included 3 patients with DLB (for the needs of the genetic pilot study). The research partly had characteristics of case-control study and partly was cross-section study. Within the spectrum of EOAD and EOFTD, patients were divided according to the clinical presentation at the disease onset. In order to collect data on sociodemographic and clinical characteristics of patients with EOD, a pre-designed semi-structured questionnaire was used. We used an extensive battery of tests and questionnaires to evaluate the cognitive and behavioral status of patients. The blood sample for molecular-genetic analysis was taken: (after the written consent) for testing of the APOE profile as well as mutations in the genes for APP, PSEN1, GRN, TAU, C9ORF72, and in certain cases for VCP and ANG. In 62 patients with amnesic EOAD, 28 patients with FTDbv and 48 healthy control subjects brain scan was performed on a 1.5 T MRI. The topographic distribution of gray matter and white matter (WM) atrophy were assessed by unconventional MRI methods: cortical thickness and diffusion tensor (DT) MRI analysis. We also investigated functional connectivity of different brain networks by resting state functional MRI (RS fMRI).

Results: *Demographic and clinical features:* EOAD and EOFTD patients did not differ in age, age at the disease onset, duration of the disease, gender and education. Patients in the EOAD spectrum had significantly lower achievements in verbal and visual episodic memory tests, visuospatial and executive functions, while patients in the EOFTD spectrum more frequently expressed agitation, euphoria, apathy, disinhibition, irritability, aberrant motor behavior and dietary changes. Parkinsonism, motor stereotyping, ataxia, and dysphagia were significantly more common in the EOFTD spectrum, while MND, clinical picture of PSP and dystonia were only seen in EOFTD patients. Although the amnesic presentation was the most common form in our EOAD spectrum, a third of these patients presented atypically- posterior cortical atrophy, following frontal variant and language form of AD. As expected, the majority of FTD patients met criteria for FTDbv, followed by non-fluent progressive aphasia (nfvPPA), FTD-overlap syndroms (FTD-BMN, FTD-PSP, FTD-CBS) and semantic variant of primary progressive aphasia (svPPA). *Genetic analysis:* In our cohort, one third of EOAD (majority of patients with amnesic and frontal variant) and EOFTD (majority of patients with FTDbv then nfvPPA) patients had familial form of dementia, while the autosomal dominant (AD) inheritance pattern existed in 4.7% and 7.7% of probands with EOAD and EOFTD, respectively. There were 4 gene mutations carriers within our EOAD cohort (3.1% of all EOAD patients): 2 patients had mutations in the PSEN1 gene (the mutation Tyr159Cys in exon 5 was reported for the first time) and 2 patients in the APP gene. The gene mutations were identified in 7.3% familial EOAD (a third of EOAD patients with AD pattern of inheritance) and in 1.2% sporadic

EOAD patients. There was no MAPT, GRN and C9ORF72 mutations carriers in our EOAD cohort. Patients with genetic form of EOAD were significantly younger and had higher incidence of myoclonus and epilepsy compared to EOAD noncarriers. All patients with genetic EOAD had amnesic presentation. Genetic mutations have been demonstrated in 10.3% of patients with EOFTD. The most frequent was the hexanucleotide expansion in C9ORF72 (6.4% of all EOFTD patients), following mutations in GRN, VCP and ANG with the same frequency of (1.3% EOFTD for each gene). No patient was a MAPT mutation carrier. The gene mutations were identified in 25% familial EOFTD (half of EOFTD patients with AD pattern of inheritance) and in 3.7% sporadic EOFTD patients. The majority of patients with genetic EOFTD presented with FTDbv, then FTD-MND overlap syndrome, while one patient met the criteria for nfvPPA. No patient with svPPA, FTD-PSP, FTD-CBS was a mutation carrier. On the other hand, the finding of adult form of Newman Pick disease (NPC1 mutation) as a cause of clinical FTDbv syndrome is important in considering a broad genetic spectrum and differential diagnosis of clinical EOFTD. 75% Patients with genetic EOFTD had significantly higher frequency (75%) of positive familial history for dementia compared to a quarter of subjects without mutation. MND was significantly more frequent in genetic EOFTD (one quarter of the patients) compared to only a few percent in non carriers. Significant difference in the distribution of APOE genotypes was shown between the EOAD and EOFTD groups of patients : the incidence of APOE ϵ 2 and APOE ϵ 3 allele was significantly higher in EOFTD ($p < 0.05$, $p < 0.01$, respectively), while APOE ϵ 4 allele was significantly more common in the EOAD spectrum ($p < 0.001$). Frequency of APOE ϵ 4 allele carriers was much higher in amnesic EOAD patients (47%) compared to EOAD patients who presented with non-amnesic symptoms (26%) ($p < 0.05$). *Multiparametric MRI in distinguishing amnesic EOAD and FTDbv*: All patients showed a distributed pattern of brain alterations relative to controls. Compared to FTDbv, amnesic EOAD patients showed bilateral inferior parietal cortical thinning and decreased default mode network functional connectivity. Compared to amnesic EOAD, FTDbv patients showed bilateral orbitofrontal and temporal cortical thinning and WM damage of the corpus callosum, bilateral uncinate fasciculus, and left superior longitudinal fasciculus. Random forest analysis revealed that left inferior parietal cortical thickness (accuracy 0.78, specificity 0.76, sensitivity 0.83) and WM integrity of the right uncinate fasciculus (accuracy 0.81, specificity 0.96, sensitivity 0.43) were the best predictors of clinical diagnosis. The combination of cortical thickness and DT MRI measures was able to distinguish patients with amnesic EOAD and FTDbv with accuracy 0.82, specificity 0.76, and sensitivity 0.96.

Conclusions: A third of our EOAD patients presented with atypical symptoms, while most of EOFTD patients as expected presented with FTDbv. The majority of our cases with EOD were sporadic (70%), and the AD pattern of inheritance was shown in 4.4% of EOAD and 7.7% of EOFTD patients.. Mutations in PSEN1 and APP genes were rare causes of EOAD in our cohort, while the gene mutations frequency in EOFTD was higher (10,3%)- mutations were identified in C9ORF72 (most patients), GRN, VCP and ANG genes. Although it is well-known that MAPT mutations are one of the most common genetic causes of FTD, no MAPT mutation carriers were identified in our cohort of patients with degenerative EOD. By direct comparison of two groups of patients we showed syndrome-specific MRI patterns of brain damage: compared to FTDbv, amnesic EOAD patients had significant cortical atrophy of the parietal and occipital lobe together with reduced FC parietal-occipital cortex within DMN; in comparison with amnesic EOAD, in FTDbv patients a significant atrophy of the orbitofrontal cortex and temporal lobe is registered, as well as an expanded pattern of microstructural damage of white matter (anterior and posterior white matter pathways).

Key words: early onset dementia, early onset Alzheimer's disease, early onset frontotemporal dementia, neuropsychological characteristics, neuropsychiatric characteristics, genetics, cerebral atrophy, multimodal magnetic resonance imaging

scientific area: medicine;

narrow area of expertise: neurology

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. Definicija demencije ranog početka (DRP).....	1
1.2. Značaj i teškoće u postavljanju dijagnoze DRP.....	1
1.3. Epidemiologija DRP.....	3
1.3.1. Prevalencija DRP.....	3
1.3.2. Incidencija DRP.....	4
1.3.3. Preživljavanje u DRP.....	4
1.3.4. Etiologija DRP.....	5
1.3.5. Faktori rizika za DRP.....	7
1.4. Kliničke, neuropsihološke i genetske karakteristike DRP.....	10
1.4.1. Klinički spektar Alzheimerove bolesti ranog početka (ABrp).....	10
1.4.1.1. Progresivna logopenička afazija.....	13
1.4.1.2. Posteriorna kortikalna atrofija.....	13
1.4.1.3. Neuropsihološki profil spektra ABrp.....	14
1.4.1.4. „Nekognitivni“ neurološki simptomi i znaci u ABrp.....	15
1.4.2. Genetske karakteristike ABrp.....	16
1.4.2.1. Genetska osnova sporadične forme AB.....	16
1.4.2.2. Familijarna forma AB.....	17
1.4.2.2.1. Klinički spektar familijarne ABrp.....	19
1.4.2.3. Razlike između familijarne i sporadične forme ABrp.....	20
1.4.3. Postavljanje dijagnoze AB.....	22
1.4.3.1. Dijagnostički kriterijumi za AB.....	22
1.4.3.2. Patofiziologija AB.....	24
1.4.3.3. Biomarkeri za AB.....	27
1.4.3.3.1. Biomarkeri taloženja beta amiloida za AB.....	27
1.4.3.3.2. Biomarkeri neurodegeneracije za AB.....	28
1.4.4. Epidemiologija i terminologija Frontotemporalne demencije (FTD)....	30
1.4.5. Klinički spektar FTD.....	31
1.4.5.1. Bihevioralna varijanta FTD (FTDbv).....	32
1.4.5.1.1. Kriterijumi za postavljanje dijagnoze FTDbv.....	32

1.4.5.1.2. Neuropsihološki profil u bolesnika sa FTDbv.....	33
1.4.5.1.3. Neuroimidžing u bolesnika sa FTDbv.....	34
1.4.5.2. Jezičke varijante FTD-Primarno progresivne afazije.....	36
1.4.5.2.1. Primarna progresivna nefluentna afazija.....	36
1.4.5.2.2. Semantička varijanta PPA.....	38
1.4.5.3. FTD sindromi preklapanja.....	40
1.4.5.3.1. FTD-Progresivna supranuklearna paraliza.....	40
1.4.5.3.2. FTD-Kortikobazalni sindrom.....	41
1.4.5.3.3 FTD-Bolest Motornog neurona.....	42
1.4.6. Genetika, klinički genetski sindromi i neuropatologija FTD.....	42
1.4.6.1. Mutacije u genu sa tau protein.....	43
1.4.6.2. Mutacije u genu za progranulin.....	43
1.4.6.3. Mutacije u genu za chromosome 9 open reading frame 72.....	44
1.4.6.4. Retki genetski uzroci FTD.....	45
1.4.6.5. Kliničko-gensko-neuropatološka korelacija u FTD.....	45
1.5. Problemi u diferencijalnoj dijagnozi FTDrp i ABrp.....	46
1.5.1. Fenokopija FTDbv.....	46
1.5.2. Diferencijalna dijagnoza FTDbv i ABrp.....	47
1.5.2.1. Multimodalni MR u diferencijalnoj dijagnozi FTDbv i ABrp.....	48
1.5.3. Diferencijalna dijagnoza FTDbv i psihijatrijskih bolesti.....	49
1.5.4. Diferencijalna dijagnoza neamnestičke ABrp.....	49
2. CILJEVI.....	51
3. MATERIJAL I METODE.....	52
3.1. Ispitanici.....	52
3.2. Analiza sociodemografskih karakteristika bolesnika.....	56
3.3. Analiza kliničkih karakteristika bolesnika.....	56
3.4. Analiza potencijalnih faktora rizika za kognitivno oštećenje.....	57
3.5. Dopunske analize u diferencijalnoj dijagnozi spektra ABrp i FTDrp.....	58
3.5.1. Određivanje nivoa biomarkera cerebrospinalne tečnosti.....	58
3.5.2. Pozitronska emisiona tomografija.....	59
3.5.3. Pregled pomoću MR.....	59

3.5.3.1. Multiparametarska MR analiza u diferencijalnoj dijagnozi ABam i FTDbv.....	60
3.6. Ispitivanje kognitivnog statusa i procena težine demencije.....	64
3.7 Ispitivanje psihijatrijskih simptoma.....	69
3.8. Molekularno-genetska dijagnostika.....	70
3.9. Statistička obrada podataka.....	76
4. REZULTATI.....	78
4.1. Demografske i kliničke karakteristike ispitanika spektra ABrp i FTDrp....	78
4.2. Karakteristike amnestičke i neamnestičke prezentacije spektra ABrp.....	86
4.3. Karakteristike bihevioralne i jezičke forme spektra FTDrp	88
4.4. Genetske karakteristike spektra ABrp i FTDrp.....	90
4.5. Multiparametarska MR analiza u diferencijalnoj dijagnozi ABam i FTDbv.....	125
5. DISKUSIJA.....	138
6. ZAKLJUČCI.....	174
7. LITERATURA.....	178

1.UVOD

1.1. Definicija demencije ranog početka

Demencija predstavlja sindrom pod kojim se podrazumeva stečen, progresivan ispad na kognitivnom planu u bar dva kognitivna domena (pažnja, pamćenje, jezik, vizuelno prostorne funkcije, egzekutivne funkcije) ili bihejvioralnom planu, dovoljno ozbiljan da remeti samostalnu funkcionalnost u aktivnostima svakodnevnog života (Batsch et al. 2012, Prince et al. 2009). Tradicionalno, demencija se smatra bolešću predominantno starijih osoba (tesna povezanost procesa neurodegeneracije i cerebrovaskularnih promena sa starenjem centralnog nervnog sistema), čija se prevalencija povećava sa godinama starosti i predstavlja rastući socijalni i ekonomski problem zahvaljujući produženju životnog veka (Ferri et al. 2005). Ipak, demencija u populaciji mladih osoba se sve više prepoznaje kao podjednako važan entitet koji pogađa radno aktivne osobe u najproduktivnijim godinama života što ima značajne psihosocijalne posledice na same bolesnike, njihove porodice i negovatelje (vanVliet et al. 2010).

Demencija ranog početka (DRP, u anglosaksonskoj literaturi „early-onset dementia“) je relativno nov entitet, koji je pre oko 15 godina zamenio raniji naziv „presenilna demencija“ i definiše se kao demencija čiji kognitivni i/ili bihejvioralni simptomi počinju pre 65. godine života (Rossor et al. 2010, Mendez 2006). Navedena starosna granica je arbitrarna, definisana na osnovu tradicionalnog i sociološkog aspekta godina penzionisanja i nema neurobiološki značaj, ali se koristi u kliničkim i epidemiološkim istraživanjima koja se bave ovom tematikom i najčešće se odnosi na grupu bolesnika od 45. do 64. godine starosti (Rossor et al. 2010, Harvey et al. 2003, Mendez 2006, Kuruppu et al. 2013). U literaturi je zastupljen i entitet demencija u mladih osoba (anglosaksonski „young-onset dementia“) koji se u najvećem broju slučajeva odnosi na sindrom demencije čiji simptomi počinju pre 45. godine života (Masellis et al. 2013, Kelley et al 2008).

1.2. Značaj i teškoće u postavljanju dijagnoze demencije ranog početka

Uprkos značajnom napretku na polju neuropsihologije, neuroimidžinga, genetike, biomarkera iz cerebrospinalne tečnosti, DRP je još uvek nedovoljno prepoznat entitet čija se konačna dijagnoza često pogrešno ili prekasno postavlja, predstavljajući izazov kliničarima čak i u tercijarnim centrima (Rossor et al. 2010, Mendez 2006,

Draper et al. 2016a). Više je razloga za to: heterogenost kliničke slike kod bolesnika sa istim patološkim promenama, najčešće zbog njihove različite distribucije u okviru centralnog nervnog sistema (CNS); fenotipska sličnost u slučajevima različitog patološkog supstrata koji je u osnovi sindroma demencije, najverovatnije uslovljena zahvaćenošću obilja neuronskih krugova; genetska heterogenost- mutacije većeg broja gena koje mogu da uzrokuju iste patološke promene; pleiotropni efekat-ista mutacija jednog gena kod različitih osoba može biti povezana sa spektrom različitih kliničkih prezentacija; alelska heterogenost- različite mutacije na istom genskom lokusu odgovorne za različite kliničke slike; varijabilnost u godinama starosti na početku bolesti u okviru i između kliničkih sindroma (Masellis et al. 2013). S obzirom da su u pitanju osobe mlađe životne dobi, porodica, a i sami bolesnici ne pomišljaju na mogućnost demencije, čime se produžava vremenski period do traženja medicinske pomoći (prosečno 2,3 godine (Draper et al. 2016a)). DRP se često prezentuje atipičnim simptomima (posebno u početnom stadijumu)- izmenama na bihevioralnom planu, depresijom (čak 65,7% bolesnika sa DRP je imalo neki oblik depresije (Rosness et al. 2010)), psihotičnim simptomima ili neamnestičkim kognitivnim deficitima, dok se poremećaj pamćenja može javiti tek u odmaklim stadijumima bolesti (Mendez 2006, Papageorgiou et al. 2009, Rosness et al. 2010, Rossor et al. 2010). Ovakva klinička slika se može razlikovati od predominantno amnestičke prezentacije u demenciji kasnog početka (DKP - početak bolesti posle 65 godine života) sa kojom su kliničari više upoznati. Međutim, čak i kada se postavi sumnja na sindrom demencije kod ovih bolesnika, dodatno otežavajući faktor je određivanje precizne dijagnoze tipa demencije (Draper et al. 2016b). Stoga se može reći da DRP predstavlja veliki dijagnostički izazov doprinoseći dugotrajnom ispitivanju bolesnika od strane lekara različitih specijalnosti ekstenzivnim dijagnostičkim procedurama, pa i značajnom kašnjenju u postavljanju dijagnoze. Srednje vreme od početka simptoma do prve dijagnoze DRP iznosi 3,2 godine, a do završne dijagoze tipa demencije 4,7 godina (Draper et al. 2016a), dok je vreme potrebno za postavljanje završne dijagnoze DKP značajno kraće i iznosi 3.1 godinu (Speechly et al. 2008). Upravo je dug vremenski period u postavljanju adekvatne dijagnoze DRP najvažniji činilac u razvoju stresa i zabrinutosti porodice i negovatelja obolelih (Svanberg et al. 2011). Prethodno iznesene činjenice ukazuju na važnost adekvatnog načina pristupanja bolesnicima sa DRP kako bi se što ranije u toku bolesti utvrdila precizna dijagnoza što je posebno od značaja za: sagledavanje prognoze i toka bolesti zajedno sa bolesnikom i porodicom; mogućnost uvođenja simptomatske, a

u retkim slučajevima i kauzalne terapije (Masellis et al. 2013, Rossor et al. 2010) čime se poboljšava kvalitet života bolesnika i sprečava neadekvatno lečenje i neželjena dejstva takve terapije; usmeravanje genetskih testiranja, u interesu članova porodice koji takođe mogu biti u riziku od razvoja bolesti ili preneti mutaciju na svoje potomke. U cilju smanjenja vremenskog perioda do utvđivanja tipa demencije u literaturi se preporučuje što ranije obraćanje referentnim specijalizovanim centrima (Centri za demencije i poremećaje pamćenja) ili specijalisti posebno zainteresovanim za oblast demencija (Masellis M et al. 2013). Dopunska ispitivanja u okviru moguće DRP su donekle ekstenzivnija od onih koji se sprovode kod DKP i uključuju: detaljnu istoriju bolesti (uključujući podatke o komorbiditetima i porodičnu anamnezu); fizikalni i neurološki pregled; detaljno neuropsihološko testiranje standardizovanim baterijama testova; procenu psihijatrijskih i bihejvioralnih simptoma; procenu funkcionalnosti; neuroimidžing (MR endokranijuma); pozitronsku tomisionu tomografiju (fluorodeoksiglukoza-PET (FDG-PET i/ili amiloidni PET); određivanje biomarkera u cerebrospinalnoj tečnosti; genetsko testiranje (Brodaty et al. 2013).

Visoka prevalencija familijarnih formi u grupi bolesnika sa DRP dovela je do identifikacije gena uzročnika i posledičnog uvida u patofiziološke mehanizame bolesti, što je bilo od velikog značaja za mnogo češće, sporadične forme DKP, ali i za razvoj potencijalnih terapijskih mogućnosti (terapija koja modifikuje tok bolesti) (Rossor et al. 2010). Netačna dijagnoza DRP može imati terapijske posledice. Na primer, bolesnici sa Alzheimerovom bolešću ranog početka (ABrp) imaju povoljan efekat na lečenje inhibitorima acetilholin-esteraze, dok se bolesnici sa frontotemporalnom demencijom (FTD) mogu pogoršati na ovu terapiju (Mendez et al. 2007).

Pored svega navedenog, DRP je takođe i dugo bila zapostavljena od strane istraživača čiji je fokus decenijama bio na mnogo češćim formama DKP (Mendez 2006, McMurtray et al. 2006).

1.3. Epidemiologija demencije ranog početka

1.3.1. Prevalencija demencije ranog početka

Većina studija prevalencije demencija fokusirana je na bolesnike starije od 60 godina. Tako, Svetska zdravstvena organizacija procenjuje da prevalencija demencije varira između 5-7% u svetskoj populaciji osoba starijih od 60 godina (World Health Organization). Sa druge strane, prevalencija DRP je niska u poređenju sa prevalencijom DKP, ali ipak značajna (Mendez 2006). Vrednost učestalosti DRP u populaciji

dementnih osoba varira u zavisnosti od studije, od 6.9% (Garre-Olmo et al. 2010) do čak 45,3% (Fujihara et al. 2004), najčešće zbog nekomparabilnosti ispitivanih starosnih grupa bolesnika i metoda ispitivanja. Prema procenama World Alzheimer's Report (Prince et al. 2009) 2-10% svih slučajeva demencije počinje pre 65. godine.

Prevalencija demencija se značajno povećava sa starenjem, odnosno udvostručava za svaki petogodišnji interval starosti u DKP, ali i u DRP (World Health Organization). Tako je 75% bolesnika sa DRP starije od 50 godina (Withall et al. 2014). Populacione studije pokazuju da prevalencija demencije u starosnoj grupi od 30. do 34. godine iznosi 4,2-13 na 100000 (Harvey et al. 2003, Ikejima et al. 2009, Kokmen et al. 1989), u grupi od 45. do 49. godine prevalencija je 24.3-77 na 100000 (Harvey et al. 2003, Ikejima et al. 2009, Kokmen et al. 1989), potom u populaciji starih od 55. do 59. godine varira od 86 do 152 na 100000 (Harvey et al. 2003, Ikejima et al. 2009, Kokmen et al. 1989) i konačno u grupi od 60. do 64. godine prevalencija demencije iznosi od 83 do 700 na 100000 (Harvey et al. 2003, Ikejima et al. 2009, Kokmen et al. 1989, Schoenberg et al. 1985).

U drugim starosnim grupama, na primer od 30. do 64. godine života, prevalencija demencije iznosi od 42 do 54 na 100000 (Williams et al. 2001, Harvey et al. 2003), a u starih od 45 do 64 godine prevalencija varira između 78 i 98.1 na 100000 (Williams et al. 2001, Harvey et al. 2003). U skladu sa ovim nalazima, Ikejima i saradnici pokazuju prevalenciju demencije u Japanu od 42,3 na 100000 u osoba starih od 20 do 64 godine, odnosno prevalenciju od 83.3 na 100000 u grupi osoba starih od 45 do 64 godine (Ikejima et al. 2009).

1.3.2. Incidencija demencije ranog početka

Incidencija DRP je slabo ispitivana u epidemiološkim studijama. Bickel i saradnici pokazali su incidencu DRP u Nemačkoj od 8,3 novih slučajeva godišnje na 100000 osoba u starosnoj grupi od 50. do 64. godine života (Bickel et al. 2006). Rezultati skorašnje studije iz Girona, Španija ukazuju na incidenciju od 22.8 slučajeva DRP na 100000 godišnje u grupi osoba starih od 45 do 64 godine (Garre-Olmo et al. 2010).

1.3.3. Preživljavanje u demenciji ranog početka

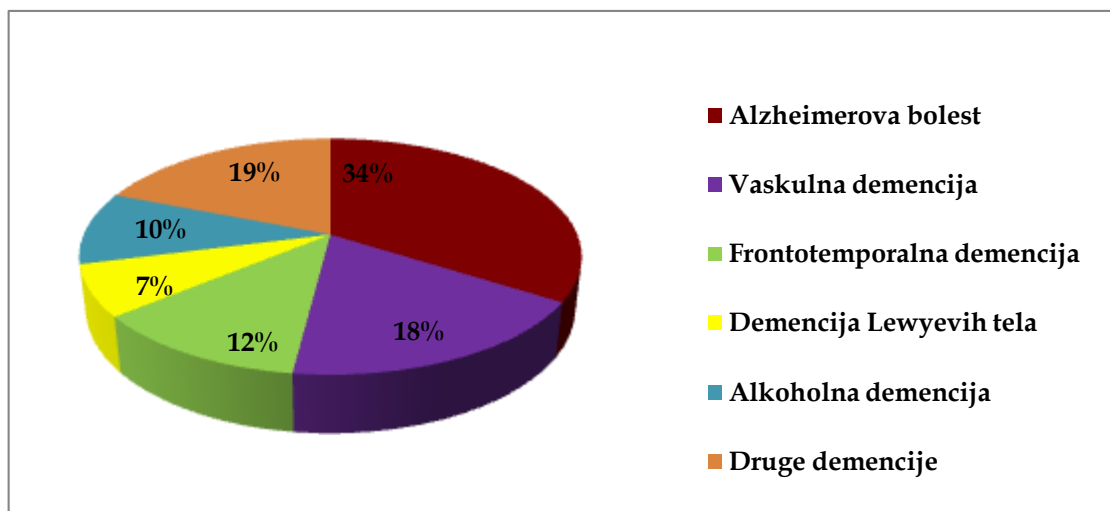
Ispitivanje preživljavanja u populaciji osoba sa DRP je veoma informativno s obzirom da se radi o mlađim bolesnicima koji ređe umiru od komorbiditeta. Kay i

saradnici ispitivali su preživljavanje u DRP (Alzheimerova bolest (AB) i vaskulna demencija) u starosnoj grupi od 45 do 64 godine. Srednje preživljavanje (za osobe oba pola) procenjeno je na 8,6 godina (što se nije razlikovalo u odnosu na isti parametar u DKP), dok je za ABRp preživljavanje iznosilo 9,6, a VaD 6 godina (Kay et al. 2000). U skladu sa ovim nalazima su bili i rezultati istraživanja Thomasa i sar., preživljavanje za ABRp 8,57 godina, a za VaD 6,1 godinu (Thomas BM et al. 1997). Srednje preživljavanje za bolesnike sa FTD iznosi oko 7-10 godina (Onyike et al 2013). Procene variraju u zavisnosti od podtipa FTD, sa najkraćim preživljavanjem u FTD-bolesti motornog neurona 2-3 godine i najdužim srednjim preživljavanjem u semantičkoj varijanti FTD oko 12 godina. Preživljavanje u bihevioralnoj varijanti FTD i progresivnoj nefluentnoj afaziji iznosi oko 9-10 godina (Onyike et al 2013).

1.3.4. Etiologija demencije sa ranim početkom

U populaciji osoba sa DRP diferencijalna dijagnoza je šira u odnosu na DKP, a veća je i mogućnost retkih formi demencija, sa napomenom da su u grupi bolesnika mlađih od 35 godina uzroci DRP uglavnom metabolički i/ili genetski (Vieira et al. 2013, Kelley et al. 2008).

Degenerativne demencije se nalaze među najčešćim uzrocima kako DKP, tako i DRP (Kurrupu et al. 2013, Rossor et al. 2010, Harvey et al. 2003, Papageorgiou et al. 2009). Tako je prema rezultatima većine dosadašnjih studija, DRP sa najvećom učestalošću (Harvey et al. 2003, Garre-Olmo et al. 2010, Shinagawa et al. 2007, Nandi et al. 2008) AB, potom slede u zavisnosti od studije, frontotemporalna demencija (FTD) ili VaD. Harvey i saradnici (Harvey et al. 2003) pokazuju da učestalost AB u populaciji bolesnika sa DRP iznosi 34%, VaD 18%, FTD 12%, alkoholne demencije 10%, demencije sa Lewievim telima (DLT) 7%, dok ostali uzroci čine 19% (Hantingtonova horea (HH), demencija u multiploj sklerozi, kortikobazalna degeneracija (KBD), demencija u Parkinsonovoj bolesti (PB), prionska bolest, demencija u okviru Daunovog sindroma i nedefinisane demencije) (Grafikon 1).



Grafikon 1. Učestalost različitih formi demencije ranog početka (prema Harvey RJ et al. 2003).

AB, iako najčešća forma DRP u većini studija (prevalencija 35 na 100000 u starosnoj grupi od 45. do 64 godine života), predstavlja oko 30% svih DRP u poređenju sa 50-75% u grupi bolesnika sa DKP, što znači da bolesnici sa DRP češće imaju „neAlzheimerove forme demencije“ (Papageorgiou et al. 2009, Rossor et al. 2010, Harvey et al. 2003, Vieira et al. 2013).

U nekoliko studija najveću učestalost među DRP imala je VaD. To su studije iz populacije Brazila, Japana i Indije (Fujihara et al. 2004, Ikejima et al. 2009, Sundar U et al. 2004) zbog čega se može spekulirati da su razlike u učestalosti tipova DRP posledica geografskih razlika istočnih i zapadnih zemalja.

Kada govorimo o neurodegenerativnim demencijama (pored AB kao najčešće forme), u najvećem broju studija, FTD po učestalosti predstavlja drugi ili treći uzrok DRP (3-26%) (Kelley BJ et al. 2008, Panegyres et al. 2007, Papageorgiou et al. 2009, Garre-Olmo et al. 2010, Shinagawa et al. 2007, Nandi et al. 2008), za kojom sledi HH (učestalost 1-16,6%) (Harvey et al. 2003, Kelley et al. 2008, Papageorgiou et al. 2009, Garre-Olmo et al. 2010). Sa druge strane, učestalost DLT (1-7%) (Garre-Olmo et al. 2010, Harvey et al. 2003) i demencije u PB (1-4%) (Garre-Olmo et al. 2010, Harvey et al. 2003) je niska među DRP, posebno u u poređenju sa DKP (Vieira et al. 2013). Ove neurodegenerativne bolesti (HH, DLT demencija u PB, kortikobazalna degeneracija) svrstavaju se u demencija plus sindrome u kojima pored kognitivnih poremećaja postoje i dodatni neurološki znaci (horea, parkinsonizam, mioklonus...) (Rossor et al. 2010).

Ostale uzroke DRP (oko 20%) čine: alkoholna demencija, demencija u okviru HIV infekcije, traumatske povrede mozga, demencija u multiploj sklerozi, kao i

demencija u okviru kliničke slike čitavog niza (uglavnom ekstremno retkih) vaskulnih, metaboličkih, toksičnih, inflamatornih, infektivnih, autoimunih, paraneoplastičnih i neoplastičnih oboljenja (Mendez 2006, Vieira et al. 2013, Rossor et al. 2010). Navedena stanja takođe se ubrajaju u demencija plus sindrome (ili sekundarne demencije) u kojima je kognitivni poremećaj udružen sa dodatnim sistemskim i/ili neurološkim znacima (Kuruppu et al. 2013, Rossor et al. 2010) čije je pažljivo sagledavanje posebno značajno zbog toga što sužava diferencijalnu dijagnozu bolesti, kao i zbog postojanja potencijalno lečivih formi demencija (npr. vaskulitis CNS-a, paraneoplastični uzroci) (Rossor et al. 2010, Maiovis et al. 2015, Vraamark Elberling 2002, Kuruppu et al. 2013). U Tabeli 1 navedena je etiološka podela DRP.

Tabela 1. Etiološka podela demencije ranog početka

DEGENERATIVNE	OSTALE SEKUNDARNE DEMENCIJE
<u>PRIMARNE</u>	Vaskulna
Alzheimerova bolest	Alkoholna
+POREMECAJ PONAŠANJA ILI JEZIKA	Infektivna
FTD- Bihevioralna varijanta	Trauma glave
FTD-Primarno progresivna afazija	Metaboličke
FTD-Semantička demencija	Autoimune
<u>SEKUNDARNE DEMENCIJE (demencija +sy)</u>	Inflamatorne
DLT; Demencija u Parkinsonovoj bolesti	Demencija u MS
Huntingtonova horea; Kortikobazalna degeneracija	Paraneoplastična i neoplastična
	Prionske demencije

FTD- Frontotemporalna demencija; DLT-Demencija sa Lewievim telima; MS-multipla skleroza

1.3.5. Faktori rizika za demenciju ranog početka

U literaturi se i dalje često nailazi na stav da su nasledni faktori najznačajniji u razvoju vaskulne i degenerativnih formi DRP (Cations M et al. 2016). U studiji Kelly-a i saradnika (Kelley BJ et al. 2008) u populaciji DRP sa početkom pre 45. godine pokazano je autozomno-dominantno (AD) nasleđivanje u čak 44% bolesnika, ali se mora napomenuti da su degenerativne demencije u tako mladoj grupi bolesnika jako retke (Harvey et al. 2003, Withall et al. 2014). Rezultati skorašnje studije ukazuju da samo 14,2% ABrp i 13,4% FTDrp bolesnika ima jasno nasleđivanje po AD tipu (Jarmolowicz et al. 2014), što je u saglasnosti sa ranijim studijama (Rohrer et al. 2009,

Wingo et al. 2012). Može se reći da se sa povećanjem godina starosti na početku bolesti procenat AD naslednih formi DRP smanjuje, posebno u “starijoj” grupi bolesnika (početak DRP od 45 do 65 godine života) koja čine većinu slučajeva DRP (Jarmolowicz et al. 2014). Stoga bi većina degenerativnih i vaskulnih slučajeva DRP mogla biti povezana sa potencijalno promenjivim faktorima rizika (FR), najverovatnije u interakciji sa genetskim, ili epigenetskim uticajem (Shema 1) (Cations et al. 2016).

Kardiovaskulane bolesti, pušenje, traumatske povrede mozga, loše obrazovanje, psihijatrijske bolesti, fizička neaktivnost, hipertenzija i gojaznost u srednjem životnom dobu, dijabetes tip II, dokazani su FR za DKP (Cations et al. 2016). Malo je epidemioloških studija čiji su polje ispitivanja potencijalno promenjivi FR u DRP. Zbog toga još uvek nije jasno da li su ovi FR povezani sa DRP, da li su isti kao i u DKP i koja bi kombinacija faktora bila najvažnija u etiopatogenezi DRP. Predpostavlja se da bi i etiološka i klinička heterogenost DRP takođe mogla biti posledica različitih FR u zavisnosti od tipa demencije, godina nastanka ili njihove interakcije.

U meta analizi epidemioloških studija o promenjivim FR u DRP (Cations et al. 2016) navedeno je da postoje dokazi da traumatska povreda glave, kardiovaskularne bolesti, stanja povezana za estrogenom kao i interakcija i kumulativni efekat multiplih FR mogu imati uticaj na razvoj nenasledne degenerativne i vaskulne DRP. Takođe, zloupotreba alkohola i psihijatrijske bolesti bi mogle biti potencijano važne u DRP, ali su potrebne potvrde longitudinalnih studija. Još uvek nedostaju dokazi da bi intelektualni kapacitet, mentalni razvoj, socioekonomski status, izlaganje teškim metalima, pušenje mogli biti FR za DRP. Kada govorimo o jasno dokazanim FR za DKP, pokazano je da hipertenzija, gojaznost i hiperholesterolemija samo kada se jave u srednjem životnom dobu doprinose razvoju demencije (Prince et al. 2014). Slično, tek dugogodišnja depresija (trajanje oko deset godina) predstavlja značajan rizik za razvoj DKP (Power et al. 2011). Predpostavlja se da upravo ovaj dugačak vremenski period delovanja FR predstavlja uzrok nekonzistentnih podataka kada su studije sa DRP u pitanju, te su potrebne detaljnije studije za poznatim vremenom nastanka pomenutih FR. Konzistentan nalaz u okviru vaskularnih FR je da prethodni moždani udar povećava rizik barem za VaD ranog početka (Heath et al. 2014).

Kao što je ranije rečeno, fokus većine studija koje su ispitivale FR za DRP bili su genetski faktori. Poslednjih godina postignut je značajan pomak u razumevanja genetike neurodegenerativnih poremećaja, posebno u okviru dve najčešće degenerativne forme DRP- AB i FTD (Jarmolowicz et al. 2014).

U osnovi etiopatogeneze AB postoji „spektar rizika“ koji čini nasleđivanje po monogenetskom (Mendelskom) tipu, genetski FR koji povećavaju verovatnoću da će se bolesti razviti kao i već pomenuti promenjivi FR (Paulsen JS et al. 2013). Smatra se da je prisustvo ε4 alela apolipoproteina E (APOE4 izoforma) na 19. hromozomu vodeći genetski FR za nastanak sporadične forme AB (Raber et al. 2004), pa tako postojanje APOEε4 alela povećava rizik za nastanak AB tri puta kod heterozigota i čak 15 puta kod homozigota (Roberts et al. 2004). Međutim, postojanje slučajeva AB bez prisustva APOE4 alela kao i zdravih starih osoba, homozigota za ovaj alel ukazuje na to da APOE4 nije ni neophodan niti dovoljan da bi uzrokovao AB (Lannfelt et al. 1994). Od tada je još 550 gena dovedeno u vezu sa sporadičnom formom AB, ali je rizik koji oni nose od razvoja bolesti značajno manji u odnosu na APOE (Bertram et al. 2008).

Do sada su opisana tri gena čije su mutacije uzročnici familijarne forme ABrp i pokazuju skoro 100%-tnu penetrantnost sa AD načinom nasleđivanja, a to su: gen za amiloidni prekursorski protein (APP) na 21. hromozomu; gen za presenilin 1 (PSEN-1) na 14. hromozomu i gen za presenilin 2 (PSEN2) na 1. hromozomu (Goate et al. 1991, Weggen et al. 2012). Iako mutacije ovih gena mogu da objasne svega oko 1-5% svih slučajeva AB (Masellis et al. 2013), njihovo otkriće nije bilo toliko značajno za kliničku identifikaciju bolesnika koliko za razumevanje mehanizma nastanka AB, mogućnost stvaranja transgenih mišjih modela AB kao i razvoj novih terapijskih mogućnosti.

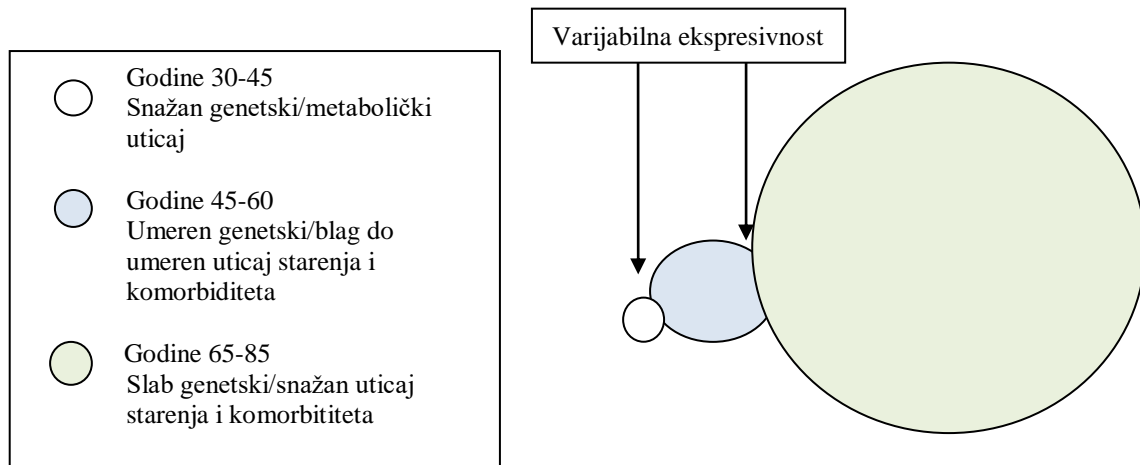
Mutacije uzročnici AD nasledne FTD opisane su u do sada u barem 7 gena : genu za progranulin (GRN); genu za tau protein (microtubule-associated protein tau (MAPT)) i genu za chromosome 9 open reading frame 72 (C9ORF72) kao najčešćim uzrocima. Ređe uzorke čine mutacije u valosin-containing protein (VCP), charged multivesicular body protein 2B (CHMP28), TAR DNA-binding protein 43 (TARDBP) i sigma nonopioid intracellular receptor 1 (SIGMAR1) (Galimberti et al. 2012).

U skorašnjoj longitudinalnoj studiji sa konsektivnim uključivanjem bolesnika (Jarmolowicz et al. 2014) (čime je smanjen broj od uključivanja bolesnika sa mogućom genetskom osnovom bolesti), u samo 14,2% ABrp i 13,4% FTDRp pokazano je jasno nasleđivanje po AD tipu. Dalje, u ovoj grupi bolesnika sa AD nasleđivanjem u 11,8% ABrp i 54,5% FTDRp dokazana je neka od gore navedenih genskih mutacija (odnosno 1,6% ukupne populacije ABrp i 7,3% ukupne populacije FTDRp sa genskim mutacijama). Ovi nalazi su u saglasnosti sa drugim studijama (Rohrer et al. 2009, Wingo et al. 2012), ukazujući da je većina slučajeva DRP sporadična ili se ne nasleđuje

na AD način, kao i da poznate genske mutacije mogu objasniti samo deo AD načina nasleđivanja.

Više o genetskim mehanizmima u ABrp i FTDrp biće navedeno u poglavlju 1.4.

Od drugih DRP važno je pomenuti AD nasleđivanje vezano za HH i cerebralnu autozomno dominantu arteriopatiju sa subkortikalnim infarktima i leukoencefalopatijom (CADASIL) (Masellis et al. 2013). Ostale genetske forme DRP su retke i nisu predmet ove disertacije, za detaljniji pregled videti referencu (Masellis et al. 2013).



Shema 1. Shematska prezentacija prevalencije demencije ranog početka i relativni doprinos etioloških mehanizama u tri različite starosne grupe. Površina krugova predstavlja prevalenciju unutar specifične starosne grupe (Prilagođeno prema Masellis et al. 2013)

1.4. Kliničke, neuropsihološke i genetske karakteristike DRP

Klinička slika i neuropsihološke karakteristike DRP uglavnom su slične odgovarajućim formama kasnog početka. Međutim, rastući je broj dokaza o kliničkoj i neuropsihološkoj heterogenosti mlađih bolesnika, posebno u ABrp (Panegyres et al. 2013) kao najčešćoj formi DRP. Takođe, kao što je već napomenuto monogenetske forme demencije su češće u DRP, te će u ovom poglavlju biti dat pregled ovih karakteristika u dve najčešće forme degenerativne demencije koje su i predmet ispitivanja ove disertacije- ABrp i FTDrp.

1.4.1. Klinički spektar Alzheimerove bolesti ranog početka

Ranije je napomenuto da je u većini studija AB najčešća forma kako DKP, tako i DRP, čija prevalencija iznosi 35 na 100000 u starosnoj grupi od 45. do 64. godine života (Harvey et al. 2003).

Klinička slika ABrp i kasnog početka (ABkp) uglavnom je slična i prezentuje se dominantno i najranije ispadom na planu epizodičkog pamćenja (Koedam EL et al. 2010), potom sa progresijom bolesti dolazi do postepenog zahvatanja ostalih kognitivnih domena (Hodges 2006). Poremećaj pamćenja je dugo, prema ranijim kriterijumima za postavljanje dijagnoze AB (McKhann et al. 1984), smatran za condition sine qua non AB. Međutim, rezultati istraživanja u protekle dve decenije ukazuju na činjenicu da čak 22-64% ABrp može imati atipičnu ili neamnestičku prezentaciju na početku bolesti (Mendez 2012a, Mendez et al. 2012b, Koedam et al. 2010). Eksperti su 2011. godine ustanovili nove National Institute on Aging and the Alzheimer's Association (NIA-AA) kriterijume, delom, kako bi obuhvatili i pomenute, atipične prezentacije AB (McKhann et al. 2011). Tom prilikom definisani su fokalni kortikalni neamnestički sindromi AB, prema kognitivnom poremećaju koji dominira kliničkom slikom na početku bolesti: vizuoprostorni, jezički i egzekutivni (McKhann et al. 2011).

Skorašnje studije pokazuju da se neamnestička prezentacija na početku bolesti javlja značajno češće u ABrp (22-64% slučajeva (Mendez 2012a)) u poređenju sa svega oko 6-12% svih slučajeva ABkp (Koedam et al. 2010, Mendez et al. 2012b).

Trenutno, spektar neamnestičke ABrp čini prilično konfuznu listu sindroma i klasifikacija (Koedam et al. 2010, Smits et al. 2012, Mendez et al. 2012b, Mendez 2017). Pojedine studije ukazuju da bi jezički ili afazički podtip (nalaz koji najčešće klinički i radiološki odgovara progresivnoj logopeničkoj afaziji (PLA)) mogao biti najčešća neamnestička prezentacija ABrp (Alladi et al. 2007, Gorno-Tempini et al. 2011), dok je u drugim istraživanjima najzastupljeniji bio biparijetalni podtip, karakterisan vizuoprostornim deficitima i ideomotornom apraksijom (Koedam et al. 2010). Neki autori navedeni biparijetalni tip ABrp svrstavaju u sindrom nazvan posteriorna kortikalna atrofija (PKA)(Alladi et al. 2007). PKA predstavlja degenerativni entitet sa predominantno vizuoperceptivnim i/ili vizuoprostornim deficitima i zahvatanjem parijetookcipitalnih regiona (Mendez et al. 2002), dok se biparijetalna disfunkcija uglavnom odnosi na dominantnu sliku apraksije i atrofiju parijetalnih režnjeva (Ross et al. 1996). Stopford CL i saradnici u svom istraživanju ističu "bihejvioralnu/disegzekutivnu" varijantu, nekada nazivanu i frontalnom varijantom AB kao najzastupljeniji podtip (Stopford et al. 2008). Zanimljiv je i nalaz studije sa patološkom potvrdom (Mathew et al. 2012), da je oko polovine bolesnika sa kliničkom slikom kortikobazalnog sindroma (progresivna apraksija ekstremiteta uz

prisustvo nekog od ekstrapiramidnih znakova) imalo patohistološke promene karakteristične za AB, što bi moglo biti osnova još jednog neamnestičkog sindroma AB. Različite kombinacije afazija, apraksija i agnozija (sindrom afazije-apraksije-agnozije) se takođe opisuju, ali još uvek ne postoji konsenzus oko grupisanja ovih podtipova (Mendez 2012a, Mendez 2017, Koedam et al. 2010).

Ako se osvrnemo na navedene podatke iz literature, čini se da se sindromi spektra neamnestičke ABrp često prepliću. Stoga je predloženo (Mendez et al. 2012b), da bi se možda različiti sindromi ABrp najbolje mogli diferencirati fokusiranjem na inicijalni, prezentujući kognitivni simptom kod ovakvih bolesnika. Tako su Mendez i saradnici (Mendez et al. 2012b) u svojoj desetogodišnjoj retrospektivnoj studiji podelili grupu bolesnika sa ABrp i ABkp u 5 podgrupa u zavisnosti od dominantnog poremećaja na početku bolesti na: amnestičku, vizuoprostornu- klinička slika konzistentna sa PKA, jezičku (čije karaktersike odgovaraju PLA), grupu sa egzekutivnom disfunkcijom (obično je teško klinički proceniti kao inicijalni simptom, a najčešće se manifestuje problemima pri rešavanju svakodnevnih problema i donošenja odluka) i podgrupu sa apraksijom ekstremiteta (bolesnici nisu ispunjavali kriterijume za kortikobazalni sindrom) kao dominirajućom karakteristikom koja je nazvana progresivna ideomotorna apraksija (PIA). Pokazali su da je 64% bolesnika sa ABrp imalo neamnestičku prezentaciju (najčeša je bila PKA), dok je u grupi ABkp ovaj procenat bio značajno manji i iznosio 12%. Takođe su bolesnici sa amnestičkom ABrp imali izraženiju atrofiju hipokampalnih struktura (kao u klasičnoj ABkp) na magnetnoj rezonanci (MR) mozga, za razliku od PLA grupe sa izraženijom atrofijom levostranih parijetalnih regiona, i PKA grupe sa atrofijom desnostranih parijetookcipitalnih regiona. Dakle, kod neamnestičke prezentacije ABrp proces degeneracije predominantno je zahvatao ne-hipokampalne, posteriorne regione neokorteksa što je bilo u korelaciji sa odgovarajućom kliničkom slikom. U istraživanju Koedama i saradnika više od trećine bolesnika sa ABrp imalo je neamnestičku prezentaciju (predominantno navedeni biparijetalni tip) u odnosu na samo 6% ABkp (Koedam EL et al. 2010).

Istraživači su predložili specifične kliničke kriterijume za PLA i PKA, sindrome koji se nalaze u spektru neamestičke ABrp.

1.4.1.1. Progresivna logopenička afazija

Kriterijumi za PLA (Gorno-Tempini et al. 2011) podrazumevaju postepen početak i progresivan tok sledećih jezičkih poremećaja: 1) otežano pronalaženje reči u spontanom govoru i imenovanju (disnomija) i 2) oštećeno ponavljanje reči i rečenica. Pored ove dve ključne karakteristike potrebno je da bolesnici ispunjavaju barem tri od sledećih dopunskih karakteristika: fonološke greške (parafazije); očuvano razumevanje za pojedinačne reči i poznavanje objekata; očuvana motorna produkcija; odsustvo pravog agramatizma. Govor ovih bolesnika je otežan, izražen u jednostavnim, ali sintaksički ispravnim rečenicama, praćen problemima u pronalaženju adekvatnih reči i čestim pauzama u govoru, dok je razumevanje i ponavljanje rečenica obično oštećeno što se objašnjava lezijama u fonološkom delu radne memorije (Henry et al. 2010). Pored jezičkih poremećaja, u PLA se opisuju lošiji skorovi na testovima epizodičkog pamćenja kao i poremećena praksija ekstremiteta (Mesulam et al. 2008), a apatija je konzistentan bihevioralni ispad kod ovih bolesnika (Rosen et al. 2006).

Mesulam M i saradnici (Mesulam et al. 2008) prvi su pokazali da je 7/11 konsekutivnih bolesnika sa PLA u osnovi imao patohistološki nalaz karakterističan za AB. Rezultati više studija publikovanih u tom periodu su bili u saglasnosti sa ovim nalazom. Naime, ispitanici sa kliničkom slikom PLA su imali (Migliaccio et al. 2009, Alladi et al. 2007, za detaljan pregled pogledati Rohrer et al. 2012) patološki nalaz u skladu sa AB ili pozitivnu Pittsburgh Compound B-Pozitronsku emisiju tomografiju (PIB-PET) koja odgovara taloženju beta amiloidnog proteina (β -amiloid). Navedeni rezultati, zajedno sa nalazom AB profila biomarkera cerebrospinalne tečnosti (CST, nizak β -amilod, visok tau protein) i veće učestalosti APOE4 izoforme u PLA doveli su do zaključka da bi ova jezička forma mogla biti deo spektra neamestičke ABrp (Henry et al. 2010). Ipak, dobro je poznato da kliničko-patološka povezanost nije apsolutna, pa su tako prikazani slučajevi PKA sa patohistološkim nalazom koji ne odgovara AB (Mesulam et al. 2008), kao i progranulinske mutacije koje leže u osnovi sindroma sličnog PLA (Henry et al. 2010).

1.4.1.2. Posteriorna kortikalna atrofija

PKA uključuje postepen početak i progresivan tok sledećih karakteristika (Mendez et al. 2002): 1) žalbe na vizuelne smetnje uz očuvanu primarnu vidnu funkciju (osim deficita u vidnom polju); 2) dokaz o predominantnom kompleksnom vizuelnom poremećaju, kao što je okulomotorna apraksija, optička ataksija, topografska

dezorijentacija, apraksija oblačenja, neglekt, konsutrukcionni poremećaji, simultagnosia, vizuelna agnozija, prozopagnozija; 3) relativno očuvano pamćenje i drugi kognitivni domeni.

Kako je u ranijim studijama pokazano da postoje dva odvojena puta (okcipito-temporalni ili ventralni; okcipito-parijetalni ili dorzalni) (Ungerleider et al. 1982), zadužena za procesiranje različitih tipova vizuelnih informacija, istraživači su preložili podelu PKA u ventralni i dorzalni podtip (McMonagle et al. 2006). Ventralni “šta” put je odgovoran za identifikaciju i prepoznavanje vizuelnih stimulusa (lica, stvari, reči...), dok nam dorzalni “gde” put daje informacije o prostornoj lokalizaciji i omogućava vizuelnu kontrolu prilikom usmeravanja pokreta hvatanja. Shodno navedenom, vizuoperceptivni i vizuospacijalni poremećaji zajedno sa elementima Balintovog (simultagnosia, optička ataksija, optička apraksija) i Gerštmanovog sindroma (akalkulija, agrafija, dezorijentacija levo-desno, agnozija prstiju) predstavljaju glavno obeležje PKA (Crutch et al. 2012), potom slede apraksija ekstremiteta, jezički poremećaji (“logopenički sindrom PKA” (Magnin et al. 2013)) i deficiti na polju radne memorije (Kas et al. 2011).

U osnovi PKA, u oko 80% slučajeva nalazi se patohistološka slika karakteristična za AB (Alladi et al. 2007, Renner et al. 2004) zbog čega je ovaj degenerativni sindrom uvršćen u spektar neamnesticke prezentacije AB (McKhann et al. 2011) (procenjuje se da oko 5% bolesnika sa AB ima PKA (Snowden JS et al. 2007). U ostalim slučajevima PKA se može javiti u okviru kliničke slike DLT, KBD, prionskih bolesti, subkortikalne glioze (Crutch et al. 2012).

Na MR mozga i FDG-PET se verifikuje atrofija, odnosno hipometabolizam parijeto-temporo-okcipitalnih regiona uz relativno očuvane strukture MTL (barem u početku bolesti) što odgovara kognitivnim simptomima ovom sindroma (Mendez 2017).

1.4.1.3. Neuropsihološki profil ABrp

Pored veće kliničke heterogenosti ABrp, u nekoliko skorašnjih studija pokazan je i različit neuropsihološki profil ABrp i ABkp. U studiji Smits LL i saradnika (Smits et al. 2012) bolesnici sa ABrp su u početnom stadijumu imali relativno očuvano epizodičko pamćenje u poređenju sa ABkp, dok su ispadi u ostalim kognitivnim domenima (jezik, pažnja, egzekutivne i vizuoprostorne funkcije) bili podjednaki u obe grupe. U istom istraživanju (Smits et al. 2012), razlike u poremećaju pamćenja između ispitivanih grupa su se izgubile u srednjem stadijumu bolesti, ali su zato bolesnici sa

ABrp imali značajno manja postignuća u domenu pažnje, vizuoprostornim i egzekutivnim funkcijama. I druge neuropsihološke studije ukazuju na niže skorove bolesnika sa ABrp u vizuoprostornom domenu (Caine et al. 2001, Caine 2004, Mendez et al. 2002, Alladi et al. 2007), na polju pažnje i egzekutivnih funkcija (Reid et al. 1996, Jacobs et al. 1994) u poređenju sa grupom ABkp. Ovakvi nalazi bi mogli biti u korelaciji sa nalazima izraženije atrofije okcipitalnih i parijetalnih (fronto-) regiona i relativno očuvanih hipokampusa u bolesnika sa ABrp (Frisoni et al. 2007). Rezultati testova senzitivnih na ispade u domenu epizodičkog pamćenja (Jakobs et al. 1994, Smits et al. 2012) su protivrečni kada su razlike u ABrp i ABkp u pitanju, moguće zbog različitih stadijuma bolesti u kojima su bili ispitanici. Međutim, relativno očuvano pamćenje u ABrp (u poređenju sa ABkp) pokazano je u početnim fazama bolesti (Smits et al. 2012). Smits i saradnici (Smits et al. 2012) nisu pronašli značajne razlike u jezičkom domenu između ABrp i ABkp, što nije u saglasnosti sa većinom ranijih rezultata iz literature (Seltzer et al. 1983, Koss et al. 1996, Chui et al. 1985). Navedene ranije studije su sprovedene pre publikovanja dijagnostičkih kriterijuma za primarno progresivnu nefluentnu afaziju (PNFA) i semantičku demenciju (SD) koje se karakterišu ranim početkom bolesti (Gorno-Tempini et al. 2011, Neary et al. 1998). Moguće je da su ovi bolesnici tada pogrešno shvaćeni kao jezički podtip AB, pa odatle i navedene razlike u istraživanjima.

Na osnovu svega navedenog, sve je više dokaza da je AB heterogeno oboljenje. Najverovatnije da godine starosti na početku bolesti- per se ne određuju kognitivni profil, već neki drugi, još uvek nepoznati genetski i/ili biološki faktori predisponiraju kako raniji početak bolesti tako i različite kliničke manifestacije AB (Smits et al. 2012). Pokazano je na primer, da je učestalost APOE4 izoforme manja u bolesnika sa neamestičkom u poređenju sa klasičnom, amestičkom formom AB, te se spekuliše da bi različit fenotip AB mogao reflektovati različite genetske karakteristike u osnovi AB (Van der Flier et al. 2006), najverovatnije u složenoj interakciji sa faktorima sredine.

1.4.1.4. “Nekognitivni” neurološki simptomi i znaci u ABrp

U najvećem broju slučajeva ABrp, neurološki nalaz je (posebno na početku bolesti) bez većih ispada, dok sa trajanjem bolesti i napredovanjem kognitivnih tegoba dolazi do obogaćivanja neurološke kliničke slike (Larner et al. 2006). Važno je napomenuti da je patološki neurološki nalaz značajno češći u fABrp (posebno fABrp sa

AD nasleđivanjem) u poređenju sa sporadičnom formom ABrp (Joshi et al. 2012) o čemu će detaljnije biti reči u poglavlju 1.4.2.3.

U studiji preseka Chen J-Y i autora (Chen et al. 1991), pokazano je da 5-10% bolesnika sa AB razvija mioklonus čija se prevalencija povećava sa trajanjem bolesti i povezan je sa povećanim rizikom od epileptičkih napada. U istoj studiji (Chen et al. 1991) pokazano je takođe da oko 50% bolesnika posle 6 godina trajanja AB razvija ekstrapiramidne simptome, posebno bradikinezu i rigiditet. Pored navedenih, u AB se može javiti i poremećaj hoda, pseudobulbarni afekat, cerebelarni ispadi i piramidni deficit (spastična parapareza) koji su kako je ranije već napomenuto češći u bolesnika sa fABrp u poređenju sa sporadičnom ABrp (Amatniek et al. 2006, Lerner et al. 2006).

1.4.2. Genetske karakteristike ABrp

Ranije je navedeno da u osnovi etiopatogeneze AB postoji „spektar rizika“ koji čine: nasleđivanje po monogenetskom (Mendelskom) tipu; genetski FR koji povećavaju verovatnoću da će se bolesti razviti, kao i promenjivi FR (o kojima je pisano u delu 1.3.5.) (Paulsen JS et al. 2013).

1.4.2.1. Genetska osnova sporadičnih formi ABrp

Odavno je pokazano da prisustvo APOE ϵ 4 alela predstavlja najvažniji genetski FR za razvoj sporadične forme AB (Raber et al. 2004). Tako se zna, da su u opštoj populaciji samo 20-25% osoba nosioci jednog ili dva ϵ 4 alela, u poređenju sa 50-65% nosilaca ovog alela u grupi obolelih od AB (Van der Flier et al. 2011). Zaključeno je takođe da prisustvo APOE ϵ 4 alela modifikuje godine početka, odnosno da nosioci jednog ApoE ϵ 4 alela razvijaju bolest 3-4 godine ranije, dok homozigoti za ovaj alel mogu oboleti 8-10 godina ranije u odnosu na one koji nisu nosioci ovog alela (Meyer et al. 1998, Blacker et al. 1997).

Još uvek nije poznat tačan mehanizam kojim APOE predisponira razvoj AB, ali se predpostavlja da APOE4 izoforma između ostalog i neadekvatno modifikuje odgovor na cerebralno oštećenje usled, na primer vaskularnih faktora rizika (Haan et al. 1999). Tako je pokazan intenzivniji inflamatorni odgovor na neuronalno oštećenje usled hipertenzije u APOE ϵ 4 nosilaca (Ophir et al. 2005), potom oštećena sinaptička plastičnost u korteksu i hipokampusu, kao i odložen atroglijalni odgovor na oštećenje kod APOE ϵ 4u poređenju sa APOE ϵ 3 miševima (Levi et al. 2005). Takođe, najveći broj naučnika se slaže da APOE oslobođen iz astrocita igra važnu ulogu u uklanjanju

beta amiloidnog proteina ($A\beta$) iz ekstracelularnog prostora moždanog parenhima pri čemu APOE4 izoforma u poređenju sa drugim izoformama uzrokuje nagomilavanje $A\beta$ smanjujući njegovo uklanjanje (DeMattos et al. 2004). U prilog ovoj teoriji ide i nalaz većeg moždanog amiloidnog „opterećenja“, kao i izraženije amiloidne angiopatije u APOE ϵ 4 nosilaca sa AB (van der Flier et al. 2011).

Međutim, postojanje slučajeva AB bez prisustva Apo ϵ 4 alela kao i zdravih starijih osoba, homozigota za ovaj alel ukazuje na to da Apo ϵ 4 nije ni neophodan niti dovoljan da bi uzrokovao AB (Lannfelt et al. 1994). Čak, nosioci jednog ili oba APOE ϵ 3 alela mogu imati raniji početak bolesti u odnosu na ϵ 4 nosioce sa ABrp (Davidson et al. 2007).

Nekoliko studija je upoređivalo neuropsihološki profil APOE ϵ 4 pozitivnih i negativnih bolesnika sa ABrp (van der Flier et al. 2011).

Nosioci ϵ 4 alela, posebno oni sa ABrp, imali su značajno manja dostignuća na testovima epizodičkog pamćenja, za razliku od ϵ 4 negativnih bolesnika sa relativno očuvanim pamćenjem i značajnijim ispadima na planu imenovanja i egzekutivnih funkcija (van der Vlies et al. 2007, Wolk et al. 2010). Pored toga, bolesnici sa neamnestičkom prezentacijom ABrp, retko su bili nosioci APOE ϵ 4 alela u poređenju sa amnestičkom formom bolesti (Snowden et al. 2007, Van der Flier et al. 2006). Posebno su homozigoti za ϵ 4 alel bili česti u bolesnika sa amnestičkom prezentacijom, dok ih gotovo nije bilo među bolesnicima sa neamnestičkim fenotipom. Pored navedenih kognitivnih razlika, APOE ϵ 4 pozitivni AB češće ispoljavaju psihijatrijske manifestacije- iluzije, agitaciju, agresivnost (Van der Flier et al. 2011).

Genome-wide association studije su ukazale da su efekti drugih potencijalnih genetskih FR (*PICALM*, *CLU*, *CRI*) na godine početka i fenotip ABrp još uvek nedovoljno jasne, ali i da mogu imati različit uticaj u odnosu na APOE (van der Flier et al. 2011).

1.4.2.2. Familijarna forma ABrp (fABrp)

Terminologija koja se odnosi na familijarnu formu ABrp (fABrp) u literaturi često može biti zbunjujuća. U većini studija termin fABrp se odnosi na AD naslednu (fABrpAD), odnosno genetsku formu bolesti. Danas je poznato više od 200 mutacija u tri gena, uzročnika fAB, koje pokazuju skoro 100%-tnu penetrantnost sa AD načinom nasleđivanja. Prva mutacija, uzročnik fABrp, identifikovana je na genu za APP na 21. hromozomu (Goate et al. 1991), a trenutno je poznato više od 30 mutacija ovog gena,

lokalizovanih na ili u blizini genskog lokusa koji kodira beta amiloidni protein ($A\beta$). Pokazano je da pomenute mutacije APP gena uzrokuju povećano stvaranje i taloženje patogenog $A\beta$ sa 42 aminokiseline ($A\beta_{42}$), koji se nalazi u osnovi senilnih plakova (SP), jedne od patoloških karakteristika AB (Gandy 2005). Godinu dana nakon pronalaženja prve mutacije gena za APP kao uzročnika fABrp, otkriveni su lokusi na 14. i 1. hromozomu, naknadno identifikovani kao geni za presenilin 1 (PSEN 1) (Van Broeckhoven et al.) i presenilin 2 (PSEN2) (Levy-Lahad et al.1995). PSEN1 i PSEN2 kodiraju dva visoko homologa, transmembranska proteina, presenilin 1 i 2 (PS1 i PS2) koji čine katalitičku komponentu multiproteinskog kompleksa γ -sekretaze, intramembranski lokalizovane proteaze neophodne u procesu enzimske razgradnje APP-a i posledičnom oslobađanju $A\beta$ (Rocchi et al. 2003). Dok mutacije u PSEN1 genu predstavljaju najčešći uzrok i odgovorne su za oko 75-80% genetski „pozitivnih“ slučajeva fAB, APP i PSEN2 mutacije su odgovorne za 20% odnosno 5% ovih slučajeva fAB (Rocchi et al. 2003).

Većina presenilinskih mutacija predstavlja substitucije pojedinačnog nukleotida, ali su opisane i male delecije i insercije (<http://www.molgen.ua.ac.be/ADMutations>). Sedamdeset i pet procenata APP mutacija su “missense” mutacije i locirane su unutar egzona 16 i 17, blizu mesta koje je supstrat β - i γ -sekretaza, dok preostalih 25% APP mutacija čine duplikacije (<http://www.molgen.ua.ac.be/ADMutations>).

Smatra se da su mutacije APP, PSEN1 i PSEN2 gena odgovorne za veći broj različitih efekata, između ostalog i za sklonost ka povećanom stvaranju $A\beta$, posebno patogenog $A\beta_{42}$, kao i podsticanju njegovog nakupljanja, taloženja i stvaranja SP (Rocchi et al. 2003). Ipak, one mogu da objasne svega oko 1-5% svih slučajeva ABrp (Masellis et al. 2013). Iako je u ranijim radovima pokazana značajna učestalost AD obrasca nasleđivanja u DRP (Lill et al. 2011), u skorašnjoj longitudinalnoj studiji sa konsektivnim uključivanjem bolesnika (Jarmolowicz et al. 2014) (čime je smanjen bjas od uključivanja ispitanika sa mogućom genetskom osnovom bolesti), samo 14,2% ABrp imalo je jasno nasleđivanje po AD tipu (fABrpAD), a 30% bolesnika je imalo bar jednog obolelog srodnika. Od ukupnog broja fABrpAD ispitanika, u 11.8% dokazana je neka od gore navedenih genskih mutacija (odnosno 1,6% ukupne populacije ABrp imalo je gensku mutaciju). Ovi nalazi ukazuju da je oko 70% slučajeva ABrp sporadično, sa malim brojem nosilaca genskih mutacija, što je u saglasnosti sa drugim studijama (fABrpAD u 10-15% ispitanika sa ABrp) (Wingo et al. 2012), ukazujući da je

većina slučajeva ABrp sporadična ili se ne nasleđuje na AD način, kao i da poznate genske mutacije mogu objasniti samo mali deo AD načina nasleđivanja.

Međutim, iako su mutacije APP, PSEN1 i PSEN2 gena odgovorne za svega oko 1-5% svih slučajeva ABrp (Masellis et al. 2013), njihovo otkriće nije bilo toliko značajno za kliničku identifikaciju bolesnika koliko za razumevanje mehanizma nastanka AB, mogućnost stvaranja transgenih mišjih modela AB kao i razvoj novih terapijskih mogućnosti.

1.4.2.2.1. Klinički spektar familijarne ABrp sa AD obrascem nasleđivanja

Slično sporadičnoj ABrp, većina fABAD karakteriše se “šunjajućim” početkom amnestičkih simptoma, a potom sa progresijom bolesti dolazi do postepenog zahvatanja i ostalih kognitivnih domena (Hodges et al. 2006, Bateman et al. 2011). Najraniji početak bolesti javlja se upravo kod bolesnika sa fABAD, odnosno pokazana je srednja vrednost početka bolesti od 46,9 godina (u rasponu od 33 do 60 godina) (Janssen et al. 2003), sa napomenom da bolesnici sa PSEN1 mutacijom imaju raniji početak u odnosu na nosioce APP i PSEN2 mutacija (Mullan et al. 1993). Iako su neke studije pokazale raniji početak bolesti kod APOE4 pozitivnih bolesnika sa APP, PSEN1 i PSEN2 mutacijama (Ryan et al. 2016), to nije potvrđeno u metaanalizi 2014. godine (Ryman et al. 2014).

Iz literature je do sada dobro poznata kako interfamilijarna, tako i intrafamilijarna fenotipska heterogenost nosilaca pomenutih genskih mutacija (Larner et al. 2006). O interfamilijarnoj heterogenosti govorimo onda kada se nosioci iste mutacije u različitim familijama prezentuju drugačijom kliničkom slikom i/ili vremenom početka bolesti, dok interfamilijarna heterogenost označava kliničku i /ili starosnu heterogenost nosilaca mutacije u okviru iste familije. Smatra se da multipli genetski i epigenetski faktori doprinose opisanoj heterogenosti, a pokazano je i da ne postoji jasna genotipsko-fenotipska korelacija kada je mesto mutacije u pitanju. Ipak, u dve studije, mutacije lokalizovane pre kodona 200 PSEN1 gena bile su povezane sa ranijim početkom bolesti, mioklonusom i epileptičkim napadima, dok su mutacije posle kodona 200 bile vezane za kasniji početak bolesti, atipične kognitivne prezentacije i spastičnu paraparezu (Ryan et al. 2016, Shea et al. 2015).

U skorašnjoj studiji (Ryan et al. 2016) koja je obuhvatila 213 bolesnika sa fABAD (168 bolesnika sa PSEN1 mutacijama i 45 bolesnika sa APP mutacijama), PSEN1 nosioci su bili značajno mlađi u vreme početka bolesti, češće su se prezentovali

atipičnim kognitivnim simptomima i dodatnim neurološkim “nekognitivnim” znacima. Naime, bihevioralna, disegzekutivna i jezička prezentacija, kao i spasična parapareza (i ostali piramidni znaci), ekstrapiramidni i cerebelarni znaci su viđeni samo u PSEN1 nosilaca. Opisane fenotipske razlike delom mogu imati objašnjenje u različitim MR karakteristikama PSEN1 i APP nosilaca: nosioci APP mutacija imali su veće promene hipokampalnih struktura, za razliku od značajnije atrofije neokortikalnih struktura i promena u beloju masi u PSEN1 nosilaca (Scahill et al. 2013). Mioklonus i epileptički napadi su bili podjednako zastupljeni u obe ispitivane grupe, a prisustvo mioklonusa je bio predisponirajući faktor za pojavu epileptičkih napada. Najbolji primer specifičnog fenotipa povezanog sa PSEN1 mutacijama je takozvana „varijanta AB“. Ovaj sindrom koji se karakteriše DRP i spastičnom paraparezom, tipično je povezan sa različitim PSEN1 mutacijama u egzonima 8 i 9 i karakterističnim „cotton-wool“ patološkim nalazom (Wu et al. 2012). Spastična parapareza (sporo progresivan poremećaj hoda i blaga slabost nogu uz hiperrefleksiju i klonus) u najvećem broju slučajeva prethodi razvoju demencije (Verkkoniemi et al. 2001).

Mutacije u PSEN2 genu su jako redak uzrok fABAD, zbog čega su literaturni podaci oskudni, a Volga-nemački pedigree sa N141I PSEN2 mutacijom ostaje i dalje najveća i najbolje ispitana grupa (Jayadev et al. 2010). U poređenju sa nosiocima PSEN1 mutacije, PSEN2 nosioci imaju kasniji početak bolesti, relativno duže vreme trajanja bolesti i varijabilniju ekspresiju bolesti. U pomenutoj grupi opisani su epileptički napadi u 30% i halucinacije, iluzije i psihotički simptomi u 32% slučajeva (Jayadev et al. 2010).

Nosioci APP mutacija, u poređenju sa PSEN1 i PSEN2 nosiocima, ispoljavanju značajniju cerebralnu amiloidnu angiopatiju koja može voditi hemoragiji, leukoencefalopatiji pa čak i kortikalnim kalcifikacijama (Wu et al. 2012). Fenotip je uglavnom varijabilan u zavisnosti od APP mutacije i može se prezentovati cerebrovaskularnim događajima i/ili kognitivnim poremećajima, epileptičkim napadima (57%) (Wu et al. 2012).

1.4.2.3. Razlike između familijarne i sporadične forme ABPr

Neuropatološke karakteristike fAB odgovaraju onima u sporadičnoj ABPr, uključujući SP, neurofibrilarnu klubad (NFK), neuronalnu degeneraciju uz posledičnu moždanu atrofiju, ali je pokazano da su ove promene obično značajnije izražene u fABPr (Shepherd et al. 2009). Tako je na primer, fAB povezana sa značajnije

povećanim amiloidnim taloženjem (posebno u nivou cerebeluma), kao i bržim formiranjem NFK i neuronalne degeneracije (Shepherd et al. 2009). U poređenju sa sporadičnom ABrp, kod nosilaca pojedinih mutacija pokazane su specifičnosti u vidu "cotton-wool" patologije u SP (posebno u nosilaca PSEN1 mutacije, obično povezan sa specifičnim fenotipom spastične parapareze i početka bolesti pre 50. godine), izražene cerebralne amiloidne angiopatije (karakteristika APP mutacija) pa i prisustvo Lewy-jevih telašaca (neke PSEN1, PSEN2 mutacije) (Lemere et al. 1996, Shepherd et al. 2009, Wu et al. 2012). Takođe se smatra da su mehanizmi u osnovi povećanog amiloidnog cerebralnog taloženja različiti kada su ove dve forme ABrp u pitanju. Naime, kao što je već napomenuto, u fAB mutacije u APP, PSEN1 i PSEN 2 genima su odgovorne za povećano stvaranje patogenog $A\beta_{42}$ iz APP (Rocchi et al. 2003), dok se u sporadičnoj formi patološko nakupljanje $A\beta_{42}$ objašnjava njegovim smanjenim "čišćenjem" iz ekstracelularnog prostora (Mawuenyega et al. 2010). Međutim, isto je tako važno napomenuti da je pokazana neuropatološka heterogenost kod nosilaca različitih APP i PSEN1 mutacija, pa čak i varijabilna patološka ekspesija kod nosilaca jedne iste mutacije (Shepherd et al. 2009, Wu et al. 2012) što bi moglo ukazivati na to da su drugi genetski ili možda epigenetski faktori odgovorni za fenotipsku i patološku heterogenost u Fab.

Shodno navedenim specifičnostima, u nekoliko skorašnjih studija ispitivane su razlike u demografskim, kliničkim i neuropsihološkim karakteristikama između bolesnika sa sporadičnom i familijarnom formom ABrp. U studiji Joshi A-a i saradnika (Joshi et al. 2012) vršeno je poređenje kliničkih i neuropsiholoških karakteristika bolesnika sa dokazanim PSEN1 mutacijama- fABAD i bolesnika sa negativnom porodičnom anamnezom- sporadična forma. Pokazano je da je bolest značajno ranije počinjala u fABAD grupi (srednja vrednost godina starosti 42 godine), kao i da su se ovi bolesnici uglavnom prezentovali amnestičkim deficitom, dok je u grupi sa sporadičnom formom, na početku bolesti, najčešći bio vizuoprostorni ili jezički deficit. Dalje, bolesnici sa fAB su značajno češće imali glavobolje, mioklonus, poremećaj hoda i pseudobulbarni afekat u poređenju sa sporadičnom ABrp (Amatniek et al. 2006). U istoj studiji epileptički napadi nisu bili češće zastupljeni u fAB, što nije bilo u korelaciji sa ranijim studijama (Amatniek et al. 2006).

Skorašnji vodiči preporučuju testiranje na mutacije u APP, PSEN1 i PSEN2 genima u slučaju podatka o postojanju dva obolela rođaka u prvom kolenu (Goldman et al. 2011). Međutim, postoje i bolesnici sa fAB kojima nedostaje ili je porodična

anamneza nepoznata, te bi bilo dragoceno imati vodiče koji bi uputili kliničare u moguće kliničke razlike između fAB i sporadične forme ABrp bolesti. Na osnovu svega do sada iznesenog moglo bi se zaključiti da fAB počinje ranije u poređenju sa sporadičnom formom ABrp (najraniji početak bolesti imaju bolesnici sa fABAD- u 40-im godinama), ima agresivniji tok i češće je povezana sa neurološkim simptomima i znacima (epileptički napadi, mioklonus, glavobolja, ekstrapiramidni znaci, spastična parapareza, cerebrovaskularni događaji) (Balasa et al. 2011, Joshi et al. 2012). Prezentacija na početku bolesti u fAB uglavnom je amnestička (neamnestička forma opisana u 16% fABAD (Shea et al. 2015)); prezentacija u drugim kognitivnim domenima i/ili u vidu bihevioralnih simptoma sugerise sporadičnu formu ABrp, uključujući rane ispade u jezičkom, vizuoprostornom domenu, apraksiju i/ili bihevioralnu/egzekutivnu disfunkciju (Stopford et al. 2008, Larner et al. 2006, Balasa et al. 2011).

1.4.3. Postavljanje dijagnoze AB

1.4.3.1. Dijagnostički kriterijumi za AB

Eksperti iz oblasti demencija u okviru National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke (NINCDS) i Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (ADRDA) 1984. ustanovili su NINCDS-ADRDA kriterijume za postavljanje kliničke dijagnoze AB (McKhann et al. 1984). U naredne tri decenije ovi kriterijumi su bili pouzdani u dijagnostici verovatne AB sa senzitivnošću od 81% i specifičnošću od 70% (Knopman et al. 2001) i široko primenjivani u kliničkim istraživanjima. U istom periodu dolazi do značajnih, rastućih saznanja o različitim kliničkim manifestacijama, patofiziologiji AB kao i razvoja dijagnostičkih procedura i biomarkera za AB, što je u svetlu mogućnosti etiopatogenetskog lečenja (lekova koji deluju na stvaranje β -amiloidne ploče, na β i γ -sekretazni sistem i/ili $A\beta_{42}$ imunoterapija) upozorilo na važnost rane i preciznije dijagnoze kao i potrebu za revizijom kriterijuma za AB. I zaista 2011. godine od strane grupe eksperata revidirani su NINCDS-ADRDA kriterijumi za postavljanje dijagnoze AB demencije, odnosno demencije uzrokovne AB patofiziološkim procesima (NIA-AA kriterijumi, McKhann et al. 2011). U NIA-AA kriterijumima nalaze se tri ključne novine: poremećaj pamćenja više nije condition sine qua non AB; jasno su definisane neamnestičke-atipične manifestacije AB; nivo verovatnoće dijagnoze AB postavljene na osnovu kliničkih

parametara povećavaju različite dijagnostičke metode- biomarkeri za AB: nalaz na MR i PET endokranijuma, biomarkeri iz cerebrospinalne tečnosti (CST) kao i genetska testiranja (APP, PSEN1, PSEN2 videti odeljak 1.4.2.2).

Na početku postavljanja dijagnoze AB potrebno je utvrditi da li bolesnik ispunjava kriterijume za demenciju (takođe sadržani u NIA-AA, McKhann et al. 2011) koja se dijagnostikuje ukoliko kognitivni i/ili bihevioralni poremećaji: remete obavljanje poslovnih i/ili svakodnevnih aktivnosti; dovode do pada funkcionalnosti u odnosu na prethodni nivo funkcionisanja; simptomi se ne mogu objasniti delirijumom ili značajnom psihijatrijskom bolešću; kognitivni poremećaj se utvrđuje razgovorom sa negovateljem kao i neuropsihološkim testiranjem; mora postojati ispad u bar dva od sledećih kognitivnih i/ili bihevioralnih domena: pamćenje, egzekutivne, vizuoprostorne, jezičke funkcije i/ili ispad na planu ponašanja.

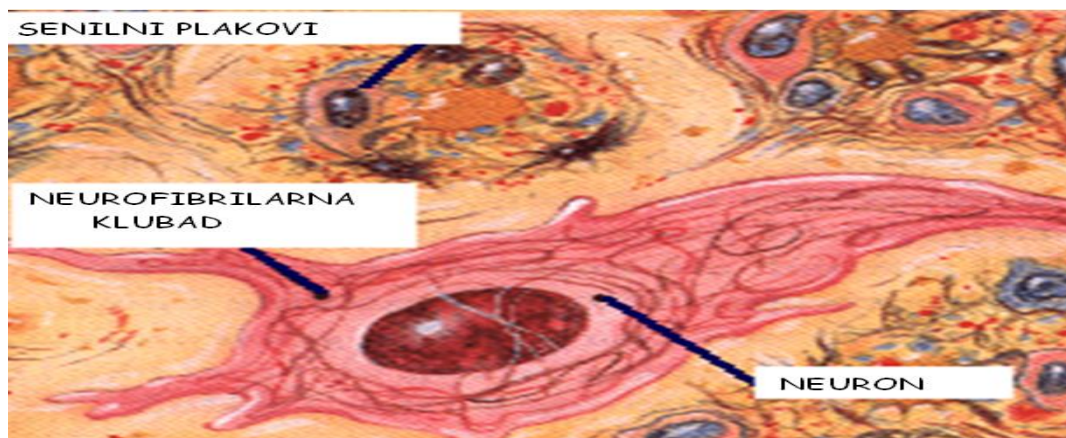
Dijagnozu verovatne AB postavljamo kada: bolesnik ispunjava kriterijume za demenciju (prethodno navedene); početak tegoba i tok bolesti je “šunjajući” i postepen tokom meseci i godina, nije nastao naglo; početni i dominantni kognitivni simptomi svrstavaju bolesnika u jednu od sledećih prezentacija: a) amnestička- dominantan problem na planu pamćenja uz ispad u bar još jednom kognitivnom domenu) i b) neamnestičke prezentacije: jezička- dominantan ispad u jezičkom domenu, karakteristike odgovaraju PLA opisanoj u odeljku 1.4.1.1.; vizuoprostorna- dominantan ispad vizuoprostornih funkcija opisan kao PKA u odeljku 1.4.1.2.; egzekutivna- dominantan ispad u procenjivanju, mišljenju, rešavanju problema... U svim neamnestičkim manifestacijama mora postojati ispad bar u još jednom kognitivnom domenu. Ukoliko se dokaže da je bolesnik sa verovatnom AB nosilac jedne od mutacija APP, PSEN1 ili PSEN2 gena onda se prema postojećim kriterijumima povećava verovatnoća da je demencija uzrokovana Alzheimerovom patologijom.

Dijagnozu moguće AB postavljamo kada na osnovu kliničke slike sumnjamo da je uzrok demencije Alzheimerova patologija, ali postoje određene atipičnosti: početak kognitivnih simptoma je nagao ili nemamo dovoljno podataka o progresivnom toku bolesti; bolesnik ispunjava gore navedene kriterijume, ali imamo dokaz o cerebrovaskularnom događaju koji je neposredno prethodio nastanku ili pogoršanju simptoma bolesti i/ili kada na imidžingu glave postoje multipli, opsežni infarkti ili značajni hiperintenziteti bele mase mozga; postojanje nekih od kliničkih karakteristika DLT; dokaz o drugoj neurološkoj bolesti i/ili ne-neurološkom komorbiditetu ili upotrebi lekova koji bi mogli imati uticaj na kognitivni pad.

Kriterijumi za moguću i verovatnu AB namenjeni su postavljanju dijagnoze u svakodnevnom, kliničkom radu sa bolesnicima, dok se treći entitet- moguća i verovatna AB sa potvrdom o AB patofiziološkom procesu koriste za naučna istraživanja. Pre nego što bude više reči o najvažnijim biomarkerima u dijagnostici AB, ukratko ćemo se osvrnuti na patogenetske mehanizme koji vode razvoju AB.

1.4.3.2 Patofiziologija AB

Nekoliko patogenetskih mehanizama dovodi do histopatoloških lezija karakterističnih za AB: nakupljanje i taloženje $A\beta$ sa stvaranjem senilnih plakova (SP)- ekstracelularne lezije sastavljene od centralno lokalizovanog acelularnog materijala čiji je glavna komponenta protein $A\beta_{42}$ nastao proteolizom iz APP (Glennner et al. 1984); hiperfosforilacija tau proteina i formiranje neurofibrilarnih klubadi (NFK)- intracelularni, upareni filamenata helikoidne strukture, u čijoj su osnovi abnormalni agregati hiperfosforilisanog tau proteina (Kosik 1990); inflamatorni procesi, oksidativni stres, mitohondrijalna i neurovaskularna disfunkcija (Slika 1).

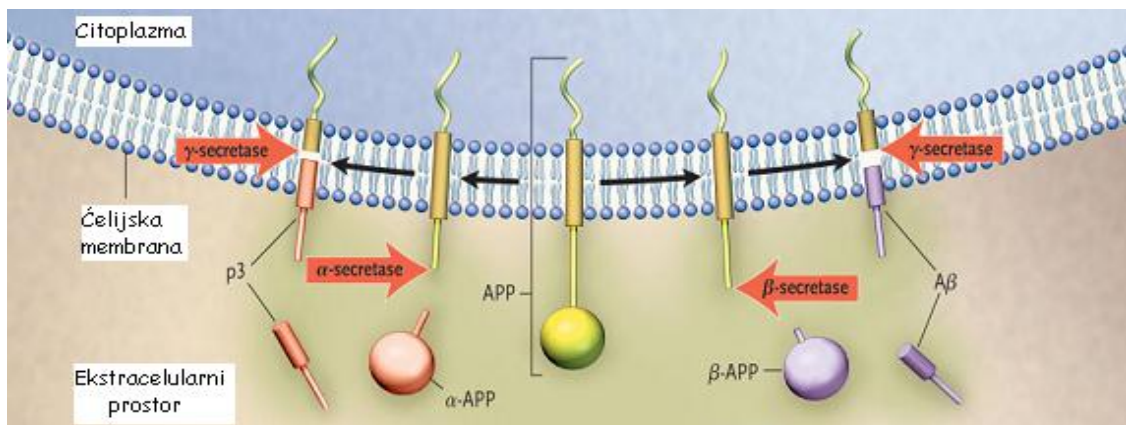


Slika 1. Shematski prikaz SP i NFK

$A\beta$ je prvi put opisan pre više od 20 godina nakon što je izolovan iz menigealnih krvnih sudova obolelih od AB (Glennner et al. 1984). U kasnijim istraživanjima izolovan je protein čijom enzimskom razgradnjom nastaje $A\beta$, nazvan amiloidni prekursor protein (APP), dok je gen za ovaj protein lociran na 21. hromozomu (Tanzi et al. 1987). Ubrzo zatim otkrivena je i prva mutacija uzročnik AB na genu za APP, kao što je već prethodno navedeno (Goate et al. 1991). APP je transmembranski glikoprotein čija funkcija još uvek nije u potpunosti jasna, ali istraživanja upućuju na njegovu moguću

ulogu u inhibiciji serin proteaze, ćelijskoj adheziji kao i na neka neuroprotektivna svojstva (Maccioni et al. 2001). Enzimi koji učestvuju u razgradnji APP pripadaju grupi proteaza nazvanih ϵ -, β -, γ - sekretaza. γ -sekretaza je intramembranski proteazni kompleks sastavljen od više komponenti, između ostalih i presenilina koji čini aktivno mesto ovog enzima (Gandy 2005). Mutacije gena za preseniline (1 i 2) su, kao što je već pomenuto, odgovorne za više od 80% slučajeva FABAD (Rocchi et al 2003).

Poznata su dva puta razgradnje ovog prekursorskog proteina (Hardy et al. 2002). β -sekretaza zaseca APP nešto pre domena $A\beta$, oslobađajući β sAPP fragment koji se u daljem toku enzimski obrađuje γ -sekretazom čime se konačno stvara $A\beta$. U toku ovog procesa nastaju dve izoforme $A\beta$, sastavljene od 40 i 42 aminokiseline ($A\beta_{40}$ i $A\beta_{42}$) pri čemu $A\beta_{42}$ predstavlja patogeniju formu sa velikom sklonošću ka nagomilavanju, zbog čega je ovaj put i nazvan amiloidogenim (Slika 2). Neamiloidogeni put podrazumeva razgradnju APP enzimskom aktivnošću ϵ -sekretaze koja zaseca APP u domenu $A\beta$, čime se sprečava njegovo stvaranje i posledično nakupljanje (Slika 2).



Slika 2. Amiloidogeni i neamiloidogeni put razgradnje APP

Gotovo istovremeno sa identifikacijom $A\beta$, utvrđeno je da se NFK sastoje od abnormalnog, hiperfosforilisanog tau proteina (Grundke et al. 1986). Tau je moždani fosfoprotein lokalizovan u neuronalnim aksonima, gde je vezan za mikrotubule održavajući njihovu stabilnost, što je važno za aksonalni transport i funkciju (Goedert et al. 1989). Gen za ovaj protein lokalizovan je na 17. hromozomu, a zbog alternativnog spajanja tau mRNA postoji 6 izoformi ovog proteina (Goedert et al. 1989). U hiperfosforilisanom stanju tau protein gubi sposobnost vezivanja za tubulin aksonalnih mikrotubula čime je njihova stabilnost ugrožena. Pokazano je da količina NFK u AB korelira sa neuronalnom degeneracijom kao i sa poremećajem kognitivne funkcije

(Giannakopoulos et al. 2003). Rezultati istraživanja Braaka i Braaka (Braak et Braak 2001) sugerišu da se u moždanom tkivu u AB NFK razvijaju predvidljivim redosledom počevši od entorinalnog korteksa, šireći se zatim u druge oblasti mozga što se koristi za postmortalno određivanje stadijuma AB.

Otkrivanje mutacija APP, PSEN1 i PSEN2 gena kao uzročnika FAB dovelo je do zaključka da bi upravo nagomilavanje A β moglo inicirati dalje patogenetske mehanizme AB, uključujući i hiperfosforilaciju tau proteina sa formiranjem NFK. Ipak, ne može se sa sigurnošću ne može reći da li je zaista ovo nagomilavanje A β ključno za započinjanje procesa neurodegeneracije ili neki drugi događaj istovremeno podstiče formiranje SP i NFK kao dva paralelna procesa.

Prema amiloidnoj kaskadnoj hipotezi, inicijalni centralni događaj u nastanku AB je nagomilavanje A β (Hardy et al. 2002) koje dalje utiče na sve ostale procese uključujući i formiranje NFK. Nekoliko važnih činjenica govori u prilog ovoj hipotezi. Neke od mutacija gena koji kodira tau protein uzrokuju FTD (Poorkaj et al. 1998) demenciju koja se karakteriše izraženim taloženjem tau proteina u NFK, ali bez stvaranja SP. Dakle, čak i izrazit poremećaj metabolizma tau proteina, odnosno opšte formiranje NFK koje vodi intenzivnoj neurodegeneraciji nije dovoljan da indukuje stvaranje amiloidnih plakova. Potom, kod transgenih miševa koji pojačano ekspimiraju mutirani humani APP i tau protein dolazi do intenzivnijeg stvaranja klubadi u poređenju sa miševima koji pojačano ekspimiraju samo tau protein, dok se broj nastalih amiloidnih plakova ne menja (Lewis J 2001), čime je pokazan uticaj poremećenog metabolizma APP na tau metabolizam i stvaranje NFK u procesu patogenetske kaskade AB. Ipak, iako amiloidna kaskadna hipoteza nudi dosta čvrstih dokaza o patogenezi AB, najčešći prigovor ovoj hipotezi je da količina amiloidnih plakova u moždanom tkivu ne korelira sa stepenom kognitivnog oštećenja, a protiv ove teorije govori i postojanje zdravih, kognitivno očuvanih starih osoba sa izrazito rasprostranjenim amiloidnim plakovima (Davis et al. 1999). Prisustvo amiloidnih plakova može biti neophodno za započinjanje, ali ne i održavanje procesa neurodegeneracije čemu idu u prilog i skorašnji izveštaji da se količina SP merena in vivo imidžingom ne menja sa pogoršanjem kognitivne funkcije u AB (Engler et al. 2006). Neurotoksičnost je prvobitno pripisivana fibrilarnim formama A β nataloženim u SP, ali novija istraživanja ukazuju da bi rastvoljivi A β oligomeri, a ne nerastvorljive amiloidne fibrile mogli biti odgovorni za sinaptičnu disfunkciju i demenciju u bolesnika sa AB. A β oligomeri specifično se vezuju za sinapse u diferenciranim hipokampalnim ćelijskim kulturama

(Klein et al. 2004) što je potkrepljeno činjenicom da su oni snažni inhibitori hipokampalne longterm potencijacije koja se nalazi u osnovi sinaptičke plastičnosti i pamćenja (Walsh et al. 2002), a terapijske intervencije koje snižavaju nivo rastvorljivih oligomera ili onemogućavaju A β nagomilavanje, bez da remete količinu plakova poboljšavaju kognitivni deficit u animalnim modelima (Lee et al. 2006).

1.4.3.3. Biomarkeri za Alzheimerovu bolest

Kriterijumi za potencijalne biomarkere postavljeni su od strane internacionalne konsenzus grupe za molekularne i biohemijske markere AB, 1998. Godine (Ronald and Nancy regan 1998). Prema ovom vodiču biomarker bi trebalo da detektuje osnovne neuropatofiziološke procese bolesti i da njegova vrednost bude dokazana u neuropatološki potvrđenim slučajevima. Senzitivnost biomarkera za otkrivanje AB trebalo bi da iznosi više od 80% kao i njegova specifičnost u razlikovanju AB od drugih vrsta demencija.

Iako trenutno ne postoji nijedan dovoljno specifičan i senzitivian biomarker za postavljanje dijagnoze AB, kao najbolji kandidati u istraživanjima u protekle tri decenije izdvajaju se: a) veličina atrofije na MR mozga; b) ispitivanje metabolizma glukoze i beta amiloidnih depozita pomoću PET-a i c) određivanje A β_{42} , ukupnog tau (T-tau) kao i fosforilisanog tau proteina (P-tau) u CST (Scheltens P et al. 2016). Kao što je već rečeno, navedeni biomarkeri su uvršćeni u najnovije kriterijume za AB (McKhann et al. 2011), a njihov patološki nalaz povećava verovatnoću da se u osnovi bolesti nalazi AB patofiziološki proces.

Biomarkere za AB možemo podeliti na: biomarkere depozicije ili taloženja A β -niske koncentracije A β_{42} u CST i pozitivan amiloidni PET i biomarkere neurodegeneracije- povišene koncentracije ukupnog tau (T-tau) i hiperfosforilisanog tau proteina (P-tau) u CST; hipometabolizam glukoze viđen FDG-PET-om u predominantno posteriornim moždanim regionima; nalaz karakterističnog obrasca atrofije strukturnom MR mozga (Jack CR et al. 2010).

1.4.3.3.1. Biomarkeri taloženja A β za AB

U većini objavljenih studija (Scheltens P et al. 2016, Jack CR et al. 2010) pokazano je da su vrednosti A β_{42} u CST do 50% niže kod obolelih od AB u odnosu na kontrolnu grupu zdravih starih osoba, a istraživanja sa patohistološkom potvrdom AB

ukazuju na značajnu korelaciju između niskih vrednosti $A\beta_{42}$ u CST i velikog broja amiloidnih plakova u hipokampusu i neokortikalnim strukturama (Strozyk et al. 2003). Sa druge strane, pokazana je značajna povezanost između vezivanja Pittsburgh komponentne B (PiB) i nataloženog fibrilarnog $A\beta$ (parenhim ili KS) u skoro svih bolesnika kojima je rađen zaživotni PiB-PET i autopsija (Ikonovic et al. 2008) (Slika 3). Važno je napomenuti da između patološki niskih koncentracija $A\beta_{42}$ u CST i pozitivnog PiB amiloidnog imidžinga postoji gotovo 100%-tna konkordanca, što je pokazano u AB bolesnika kojima su rađene obe dijagnostičke metode. Ovaj dokaz snažno podržava činjenicu da su niske vrednosti $A\beta_{42}$ u CST i amiloidni imidžing validni biomarkeri amiloidnog opterećenja u AB.

1.4.3.3.2. Biomarkeri neurodegeneracije za AB

Vrednosti T-tau u CST najverovatnije označavaju intenzitet opšteg neuronalnog oštećenja čemu u prilog idu posebno visoke vrednosti ovog markera u CST obolelih od Creutzfeldt-Jakobs-ove bolesti (CJB) i stanju posle akutnog moždanog udara koja se karakterišu intenzivnim neuronalnim propadanjem. Iako se smatra da vrednosti P-tau u CST odlikavaju stepen fosforilacije tau proteina i da bi mogle biti specifičniji indikator za AB, koncentracije i T-tau i P-tau su povišene u AB (Scheltens et al. 2016. Jack CR et al. 2010). Visoke vrednosti T-tau nisu specifične za AB, ali koreliraju sa stepenom težine bolesti- više koncentracije indikuju veće kognitivno oštećenje u zdravih starih osoba, preko bolesnika sa blagim kognitivnim poremećajem (BKP) do AB (Shaw et al. 2009). Takođe, T-tau koncentracije u CST koreliju sa nalazom NFK na autopsiji bolesnika sa AB (Jack CR et al. 2010).

FDG-PET se koristi kao mera moždanog metabolizma glukoze, koji iako uključuje mnoge neuronalne i glijalne funkcije, značajno korelira sa merama sinaptičke aktivnosti (Rocher et al. 2003), odnosno sniženo FDG-PET preuzimanje predstavlja indikator poremećene sinaptičke funkcije. FDG-PET studije u bolesnika sa AB pokazuju specifičan topografski obrazac sniženog metabolizma glukoze u distribuciji parijeto-temporalnih regiona, posteriornog cinguluma i prekuneusa (Jagust et al. 2007). Izraženije smanjene FDG preuzimanja korelira sa značajnijim kognitivnim oštećenjem i to kako kod kognitivno očuvanih osoba, tako i u BKP i AB (Minoshina et al. 1997). U kognitivno očuvanih starih osoba pokazana je korelacija smanjenog FDG-PET preuzimanja, sniženog $A\beta_{42}$ i povišenog T-tau proteina u CST (Petrie et al. 2009).

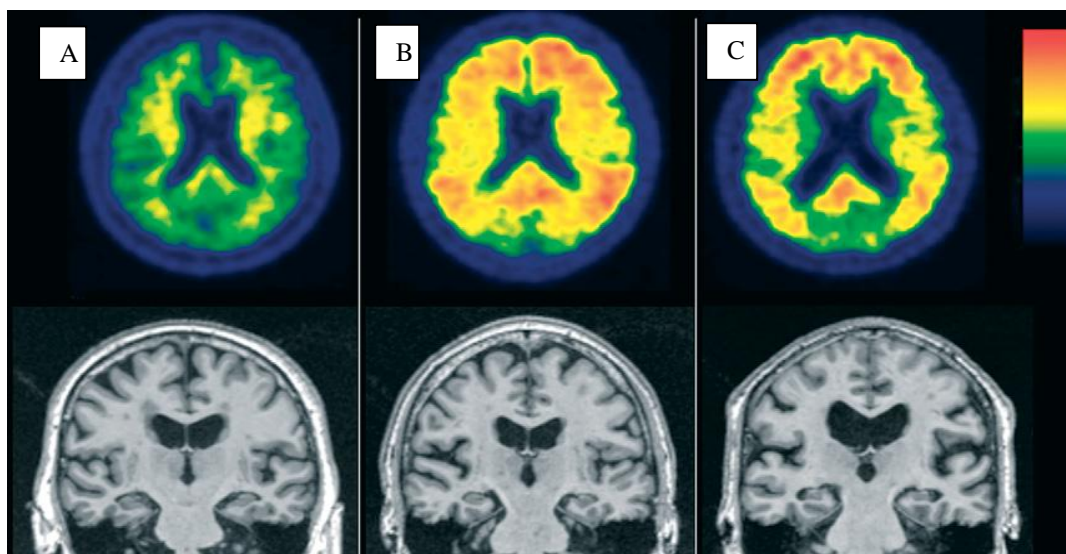
Zajedno, navedeni podaci ukazuju da je FDG-PET validni indikator sinaptičke disfunkcije koja prati neurodegeneraciju u AB.

Strukturna MR omogućava procenu cerebralne atrofije, uzrokovane gubitkom neurona i sinapsi (Jack CR et al. 2010). Volumetrijske ili metode zasnovane na voxelima pokazuju snažnu korelaciju između stepena moždane atrofije i stepena kognitivnog oštećenja u starih nedementnih osoba i AB, a stepen progresije moždane atrofije odgovara progresiji u kognitivnom oštećenju (Fox et al. 1999). Atrofija mozga na MR nije specifična za AB, ali su stepen i topografska distribucija atrofije na MR tesno povezani sa Braakovim neuropatološkim stadijumima određenim prema redosledu formiranja NFK (prvo se javljaju u nivou struktura medijalnog temporalnog lobusa (MTL)-hipokampus i entorinalni korteks, potom se šire u asocijativne neokortikalne strukture (Braak et Braak 1991)).

Od strane Jack i autora (Jack CR et al. 2010) predložen je hipotetički model dinamike biomarkera u patogenetskoj kaskadi AB. Naime, oko 20-40% kognitivno očuvanih starijih osoba ima značajno taloženje $A\beta$ dokazano smanjenom koncentracijom $A\beta_{42}$ u CST ili PET amiloidnim imidžingom (Shaw et al. 2009). Ovi nalazi su u korelaciji sa autopsijskim nalazima velikog amiloidnog opterećenja (dovoljnog da ispuni kriterijume za AB) u sličnom procentu nedementnih starih osoba (Savva et al. 2009). Navedeni rezultati podržavaju hipotezu da biomarkeri amiloidnog taloženja postaju patološki pre razvoja klinički manifestne bolesti, možda čak i dve decenije ranije. U prilog ovoj pretpostavci ide i podatak da se koncentracija $A\beta_{42}$ u CST kao i količina amiloida na amiloidnom PETu (Jack CR et al. 2009) ne menjaju značajno u daljem toku bolesti, odnosno dostižu plato i ne koreliraju sa kognitivnim oštećenjem, (Jack CR et al. 2010) (Slika 3).

Postoje dokazi da su MR, FDG-PET i tau u CST već izmenjeni u stadijumu BKP koji prethodi AB (Jack CR et al. 2010), s tim što se smatra da se karakteristični patološki obrazac sniženog FDG-PET metabolizma javlja najranije u toku bolesti, pre kognitivnih simptoma (Jagust et al. 2006). Međutim, za razliku od biomarkera amiloidnog taloženja, biomarkeri neurodegeneracije koreliraju sa stepenom kognitivnog oštećenja. Preciznije, pokazano je da je povišena koncentracija T-tau u CST snažno povezana sa težinom kognitivnog oštećenja u BKP i početnim stadijumima AB, a da u daljoj progresiji u srednje i terminalne stadijume AB ova povezanost slabi (Bowman et

al. 2007). Suprotno ovome, nalaz atrofije na MR mozga korelira sa kognitivnim simptomima do krajnjih stadijuma AB (Vemuri et al. 2009).



Slika 3. (A) Kognitivno očuvana osoba bez amiloidnih depozita na PET amiloidnom imidžingu i bez MR znakova moždane atrofije (B) Kognitivno očuvana osoba bez MR znakova moždane atrofije, ali sa značajnim beta amiloidnim taloženjem na PET amiloidnom imidžingu (C) Bolesnik sa klinički dijagnostikovanom AB, pozitivnim PET amiloidnim imidžingom i atrofijom na MR mozga (Jack CR et al. 2010)

Kao što je i ranije navedeno patološki nalaz navedenih biomarkera povećava verovatnoću da se u osnovi bolesti nalazi Alzheimerova patologija.

1.4.4. Epidemiologija i terminologija Frontotemporalne demencije

FTD se smatra drugom najčešćom degenerativnom formom DPR (posle AB) (Knopman et al. 2011). Procenjeno je da je prevalencija FTD najveća u populaciji osoba starosti od 45.- 64. godine i u ovoj starosnoj grupi iznosi 15-22 na 100000, s tim što se oko 10% slučajeva FTD javlja pre 45. godine, odnosno oko 30% slučajeva FTD počinje posle 65. godine (Knopman et al. 2011). Takođe, predpostavlja se da je prevalencija FTD potcenjena s obzirom na neprepoznavanje i/ili pogrešno postavljanje dijagnoze (Finger 2016, Knopman et al. 2011).

Najčešća klinička prezentacija FTD je bihevioralna varijanta FTD (FTDbv) koja čini preko 50% slučajeva patološki potvrđenih FTD. FTD se javlja kod osoba oba pola sa podjednakom učestalošću (Knopman et al. 2011, Hogan et al. 2016).

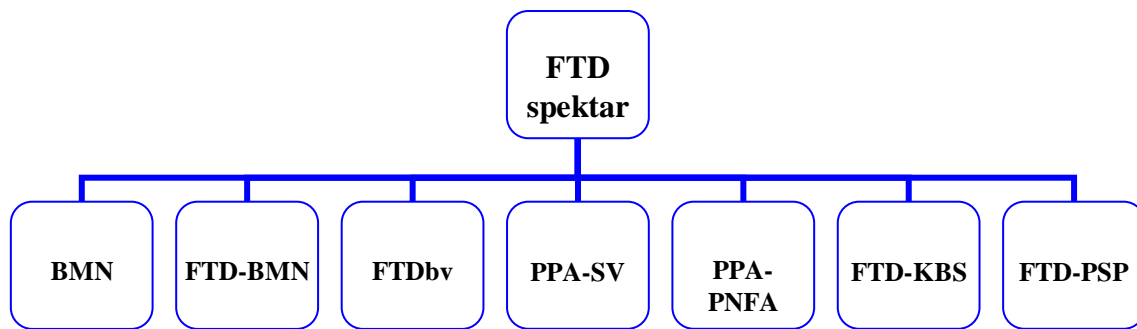
Terminologija FTD koja se koristi u literaturi često je veoma zbunjujuća i značajno se menjala od prvog opisa bolesnika sa progresivnim jezičkim poremećajem i

atrofijom levog superiornog temporalnog girusa, datog od strane Picka (Pick 1892). Histopatološki nalaz argirofilnih neuronalnih citoplazmatskih inkluzija (kasnije nazvanih Pikova telašca) zapravo je opisao Alzheimer (Alzheimer 1991), a koncept FTD je dala holandska grupa autora (Gans et al. 1925). Do 1956. godine postalo je jasno da se u osnovi samo oko 20% kliničkih FTD nalazi Pikova patologija (Escourolle 1958), a potom su kasnije studije potvrdile prisustvo različitog histopatološkog nalaza u osnovi kliničkih FTD (Mann D et al 1993). Istorijski termin za FTDbv, Pikova bolest, danas se odnosi samo na slučajeve FTD koji u osnovi imaju dokazanu Pikovu patologiju.

Važno je napomenuti da termin FTD predstavlja klinički heterogenu grupu progresivnih neurodegenerativnih bolesti koje predominantno vode izmenama na planu ponašanja, jezičkih, egzekutivnih i/ili motornih funkcija nastalih na terenu atrofije frontalnih i/ili temporalnih regiona (Woollacott et al. 2016, Olney et al. 2017). Sa druge strane, termin frontotemporalna lobarna degeneracija (FTDL) se odnosi na bolesnike koji se prezentuju kliničkom slikom iz spektra FTD, a nosioci su neke od poznatih genskih mutacija- uzročnika FTD i/ili koji imaju potvrdu FTD-karakterističnog patohistološkog nalaza (dobijenog biopsijom ili autopsijom) (Finger 2016).

1.4.5. Klinički spektar FTD

FTD čini spektar neurodegenerativnih poremećaja u kojem razlikujemo dva glavna podtipa: FTDbv sa inicijalnim i dominirajućim ispadima na planu ponašanja, u socijalnim interakcijama i egzekutivnom disfunkcijom; i jezičku varijantu- tipove primarno progresivne afazije (PPA) u kojima preovlađuju ispadi u domenu jezičkih funkcija (Woollacott et al. 2016). Bolesnici kako sa sporadičnim tako i genetskim navedenim formama FTD mogu razviti motorne poremećaje (pre, posle ili istovremeno sa bihejvioralnim/kognitivnim poremećajima) u vidu bolesti motornog neurona (BMN) ili atipičnog parkinsonizma (AP)- progresivne supranuklearne paralize (PSP) i kortikobazalnog sindroma (KBS), što sve zajedno čini spektar FTD (Shema 2)



Shema 2. Klinički spektar FTD

BMN-bolest motornog neurona; FTDbv-bihejvioralna varijanta FTD; PPA-primarno progresivna afazija; PPA-SV- semantička varijanta; PNFA-primarna nefluentna afazija; KBS-kortikobazalni sindrom; PSP-progresivna supranuklearna paraliza

1.4.5.1. Bihejvioralna varijanta FTD (FTDbv)

FTDbv kao najčešća forma FTD (oko 50% bolesnika sa FTD) definiše se postepenim početkom i progresivnim izmenama na planu ponašanja, emocija i egzekutivnih funkcija uz relativno očuvane vizuoprostorne funkcije i epizodičko pamćenje na početku bolesti (Rascovsky et al. 2011, Woollacott et al. 2016, Finger 2016). Navedene izmene najčešće podrazumevaju dezinhibiciju, gubitak empatije i apatiju, a mogu se javiti i hiperoralnost, izmene u navikama vezanih za ishranu, perseverativno ili kompulzivno ponašanje, dok se egzekutivna disfunkcija ogleda u otežanom svakodnevnom funkcionisanju, problemima u domenu planiranja... (Rascovsky et al. 2011, Woollacott et al. 2016, Finger 2016). Porodica često prijavljuje bolesnikove “probleme sa pamćenjem” što najčešće reflektuje njihovu percepciju bolesnikovog izmenjenog nivoa svakodnevnog i personalnog funkcionisanja, pre nego prave probleme u domenu pamćenja, često vodeći do postavljanja pogrešne dijagnoze AB. Takođe, inicijalne predominantne izmene na planu ponašanja često mogu zavarati kliničare i usmeriti ih u pravcu neke od psihijatrijskih dijagnoza što sve značajno produžava vreme do postavljanja tačne dijagnoze (Woolley et al. 2011).

1.4.5.1.1. Kriterijumi za postavljanje dijagnoze FTDbv

Poslednji dijagnostički kriterijumi za FTDbv (Rascovsky et al. 2011) dati su od strane FTD Konzorcijuma kako bi se sažele glavne bihejvioralne karakteristike ovog podtipa i ukazalo na najčešće očuvano epizodičko pamćenje, barem u početku bolesti uz očekivanu egzekutivnu disfunkciju. Navedeni kriterijumi za moguću FTDbv podrazumevaju pa bolesnik mora da ispunjava bilo koje tri od šest ključnih kliničkih

karakteristika: 5 bihevioralnih (dezinhibicija, apatija, gubitak empatije, stereotipno ili kompulsivno ponašanje ili izmene na planu ishrane) i jednu kognitivnu (predominantna egzekutivna disfunkcija verifikovana neuropsihološkim testiranjem) (Tabela 2).

Dezinhibicija se može manifestovati na različite načine, uključujući otkrivanje ličnih informacija ili bliskost sa nepoznatim osobama (npr. medicinske informacije, finansije..), povećana seksualna želja ili komentari, gubitak manira, neadekvatni komentari, impulsivnost i nepromišljene aktivnosti... (Woollacott et al. 2016, Finger 2016, Olney et al. 2017).

Apatija je česta rana bihevioralna karakteristika i podrazumeva gubitak interesovanja, energije za ciljem vođene aktivnosti. Javlja se povlačenje sa poslovnih funkcija, familijarnih aktivnosti, hobija... Gubitak empatije se ogleda u bolesnikovoj indiferentnosti čak i prema ozbiljnim problemima (npr. medicinskim) bliskih osoba (Woollacott et al. 2016, Finger 2016, Olney et al. 2017).

Perseverativno, kompulzivno ili stereotipno ponašanje takođe može biti jedna od bihevioralnih karakteristika u FTDbv i to kao jednostavno repetitivno motorno ponašanje tipa udaranja rukama, lizanja usana ili pak kompleksno- sakupljanje stvari, premeštanje stvari ili šetanje po kući bez cilja (Woollacott et al. 2016, Finger 2016, Olney et al. 2017).

Hiperoralnost i značajne promene na planu ishrane su još jedna od karakteristika FTDbv. Vrlo je karakteristično insistiranje na jelu samo jedne vrste hrane, na primer slatkiša. Takođe se često dešava da bolesnici jedu bez prestanka, dok se u kasnijim fazama bolesti može javiti oralna eksploracija ili čak jedenje nejestivih predmeta (Woollacott et al. 2016, Finger 2016, Olney et al. 2017).

1.4.5.1.2. Neuropsihološki profil u bolesnika sa FTDbv

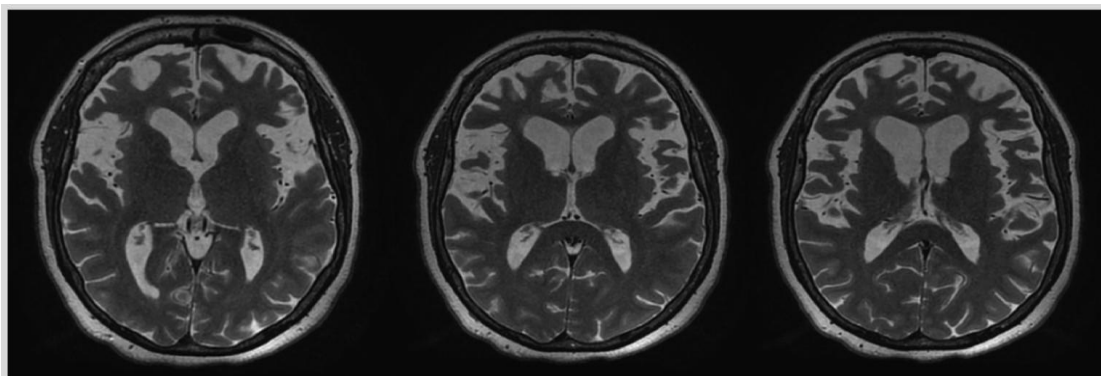
Neuropsihološko testiranje bolesnika sa FTDbv u najvećem broju slučajeva ukazuje na egzekutivnu disfunkciju uz relativno očuvano epizodičko pamćenje i vizuoprostorne funkcije, barem u početku bolesti (Tabela 2) (Rascovsky et al. 2011, Hornberger M et al. 2012). U poređenju sa bolesnicima obolelih od AB, bolesnici sa FTDbv pokazuju bolje skorove na testovima verbalnog i vizuelnog epizodičkog pamćenja uz očuvanu rekogniciju. Za razliku od ovog nalaza, u najvećem broju studija nije pokazana razlika u spontanom prisećanju verbalnog i neverbalnog materijala između ove dve ispitivane grupe (Glosser G et al. 2002, Hornberger M et al. 2012). Ovakav rezultat kod FTDbv bolesnika se najverovatnije može objasniti teškoćama na

nivou frontalno-zavisnih memorijskih funkcija (kakvo je i prizivanje upamćenog materijala) pre nego pravim amnestičkim (hipokampalnim) poremećajima (Hornberger et al. 2012, Glosser G et al. 2002). U prilog ovoj teoriji ide i nalaz neuroimidžing studija u kojima je pokazana povezanost između oštećenog prizivanja upamćenog materijala i atrofije prefrontalnih, predominantno orbitofrontalnih regiona u bolesnika sa FTDbv (Hornberger et al. 2012, Kramer et al. 2005).

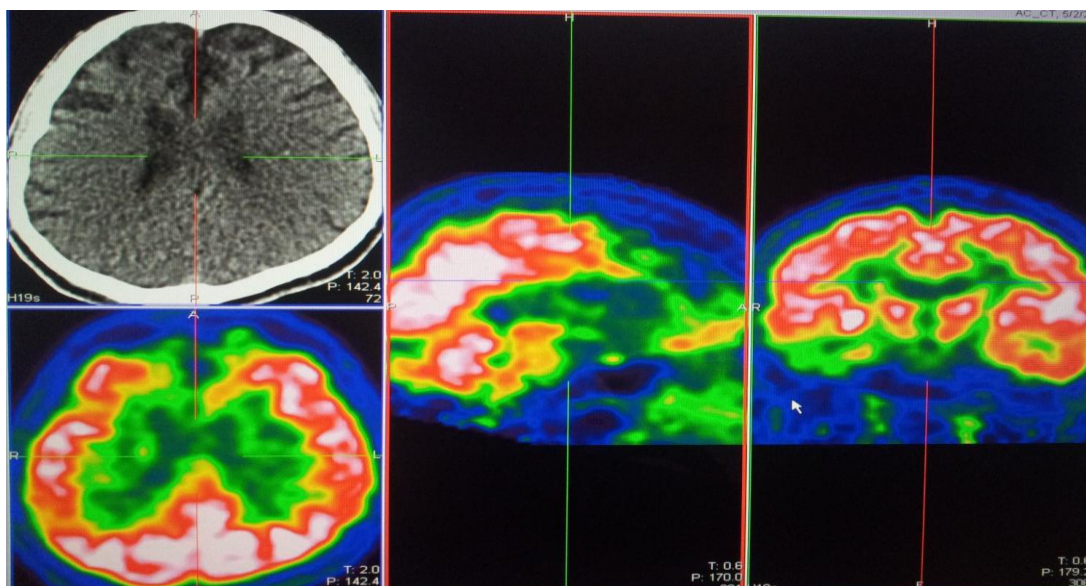
FTDbv može biti udružena sa kliničkom slikom parkinsonizma, manifestacijama PSP, KBD i BMN o čemu će biti reči u odeljku o sindromima preklapanja.

1.4.5.1.3. Neuroimidžing u bolesnika sa FTDbv

Frontalna i/ili anteriorna temporalna atrofija na strukturnom (MR ili KT) neuroimidžingu (Slika 4) odnosno hipometabolizam/hipoperfuzija u ovim regionima na PET (Slika 5) ili SPECT mozga dalje podržavaju kliničku dijagnozu FTDbv, odnosno ovakav nalaz uz ispunjene kliničke kriterijume omogućava postavljanje dijagnoze FTDbv na nivou verovatne (Tabela 2) (Rascovsky K et al 2011). Obrazac atrofije može varirati u zavisnosti od prisustva određenih genskih mutacija. Bolesnici sa heksanukleotidnim ponovcima u C9ORF72 genu karakterišu se atrofijom dominantno frontalnih regiona (u manjoj meri atrofija može zahvatiti prednje temporalne, parijetalne, okcipitalne regione, cerebelum i talamus); kod nosilaca mutacije u genu koji kodira za tau protein (MAPT) atrofija je najizraženija u prednjim temporalnim regionima, dok bolesnici sa mutacijom u genu za progranulin (GRN) pokazuju temporalnu, insularnu i parijetalnu atrofiju (Whitwell JL et al. 2012, Finger 2016). Obrazac frontalnog ili prednjeg temporalnog hipometabolizma uz očuvane parijetalne regione na FDG-PET-u ima dijagnostičku verovatnoću od 90% u razlikovanju FTDbv i AB (Foster et al. 2007).



Slika 4. T2 aksijalna sekvenca MR mozga: značajna obostrana frontotemporaln kortikalna atrofija u bolesnika sa sporadičnom FTDbv (Finger 2016)



Slika 5. FDG-PET mozga našeg bolesnika sa sporadičnom FTDbv: izraženo sniženje metabolizma glukoze u frontotemporalnim regionima, izraženije sa desne strane

Definitivna FTDbv se može uspostaviti dokazivanjem mutacije u odgovarajućim genima ili postmortalno neuropatološkom potvrdom (videti odeljak 1.4.6.)

Pokazano je da navedeni dijagnostički kriterijumi (Rascovsky et al. 2011) imaju senzitivnost od 85-95% i specifičnost od 82% za dijagnozu moguće FTDbv, odnosno 75-85% senzitivnosti i 95% specifičnosti za verovatnu FTDbv (Harris JM et al 2013).

Tabela 2. Dijagnostički kriterijumi za FTDbv (Rascovsky K et al. 2011)

Sledeći simptom mora biti ispunjen

I Neurodegenerativna bolest

A. Progresivno pogoršanje na planu ponašanja i/ili kognicije

II Moguća FTDbv (Tri od bihevioralnih/kognitivnih simptoma koji slede mora biti ispunjeno):

A. Rana dezinhibicija u ponašanju (jedan od sledećih simptoma mora biti prisutan)

- A.1. Socijalno neprimereno ponašanje
- A.2. Gubitak manira
- A.3. Impulsivno, nepromišljeno ponašanje

B. Rana apatija ili inercija (jedan od sledećih simptoma mora biti prisutan)

- B.1. Apatija
- B.2. Inercija

C. Rani gubitak saosećanja ili empatije (jedan od sledećih simptoma mora biti prisutan)

- C.1. Smanjen odgovor na potrebe i osećanja drugih
- C.2. Smanjen socijalni interes i toplina

<p>D. Rano perseverativno, stereotipno kompulzivno ponašanje (jedan od sledećih simptoma mora biti prisutan)</p> <p>D.1. Jednostavni repetitivni pokreti</p> <p>D.2. Kompleksno kompulzivno ili ritualno ponašanje</p> <p>D.3. Govorne stereotipije</p> <p>E. Hiperoralnost i izmene u ishrani (jedan od sledećih simptoma mora biti prisutan)</p> <p>E.1. Izmena u izboru hrane</p> <p>E.2. Unošenje velike količine hrane, pojačana potreba za cigaretama i alkoholom</p> <p>E.3. Oralna konzumacija i jelo nejestivih objekata</p> <p>F. Neuropsihološki profil: Egzekutivna disfunkcij uz relativno pošteđeno pamćenje i vizuoprostorne funkcije na početku bolesti (svi simptomi moraju biti prisutni)</p> <p>F.1. Egzekutivna disfunkcija</p> <p>F.2. Relativno očuvano epizodičko pamćenje</p> <p>F.3. Relativno očuvne vizuoprostorne funkcije</p>
<p>III Verovatna FTD (svi sledeći simptomi moraju biti ispunjeni)</p> <p>A. Ispunjeni kriterijumi za moguću FTDbv</p> <p>B. Postoji značajan pad u funkcionanosti</p> <p>C. Rezultat imidžinga u skladu sa dijagnozom FTDbv (jedan kriterijum mora biti ispunjen)</p> <p>C.1. Frontalna i/ili anteriorna temporalna atrofija na MR ili KT glave</p> <p>C.2. Frontalna i/ili anteriorna temporalna hipoperfuzija ili hipometabolizam na SPECT ili PET glave</p>
<p>IV FTDbv sa definitivnom FTLD patologijom (kriterijum A i/ili kriterijum B i/ili kriterijum C)</p> <p>A. Ispunjeva kriterijume za moguću ili verovatnu FTDbv</p> <p>B. Histopatološki dokaz FTLD patologije dobijen biopsijom ili autopsijom</p> <p>C. Potvrđena poznata genska mutacija</p>

1.4.5.2. Jezičke varijante FTD-Primarno progresivne afazije

Primarno progresivne afazije (PPA) predstavljaju neurodegenerativne sindrome u kojima su poremećaji jezičkih funkcija prezentujući i predominantni simptom. Inicijalno Mesulam je podelio PPA na semantičku varijantu PPA (PPAsv) i progresivnu nefluentnu afaziju (PNFA) (Mesulam 2001). Treći tip PPA je opisan od strane Gorno-Tempini i autora (Gorno-Tempini et al. 2004a) kao progresivna logopenička afazija (PLA), a najnoviji kriterijumi za PPA (Gorno-Tempini et al. 2011) uključuju PPAsv, PNFA i PLA. PLA se sve više dovodi u vezu sa AB, kako je i ranije navedeno u odeljku 1.4.1.1. u kome su i navedene karakteristike ovog neurodegenerativnog sindroma. Druga dva tipa PPA, PNFA i PPAsv se smatraju delom spektra FTD i predominantno su povezani sa neuropatologijom FTD.

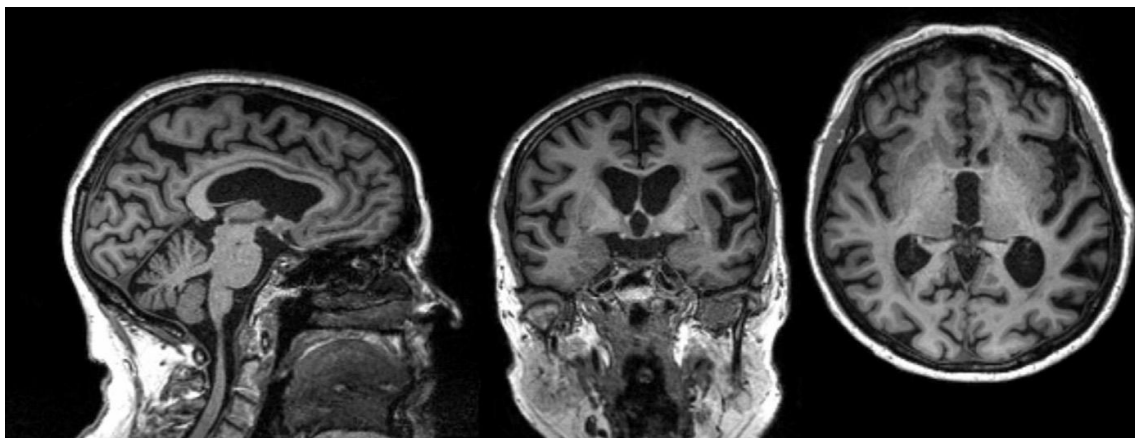
1.4.5.2.1. Primarno progresivna nefluentna afazija (PNFA)

PNFA čini oko 25% spektra FTD, a karakteriše se nefluentnim, agramatičnim govorom sa teškoćama u pronalaženju adekvatne reči i imenovanju. Gramatične greške

se obično uočavaju u svakodnevnom govoru uz izostavljanje veznika, nastavaka imenica i glagola- “telegrafski govor” (Woollacott et al. 2016). Takođe, ovi bolesnici mogu demonstrirati apraksiju govora, definisanu kao poremećeno motorno planiranje govora koje se manifestuje artikulacionim teškoćama i orofacijalnim ponavljanim pokretima sa ciljem da se reč pravilno izgovori (Finger 2016). Iako je razumevanje generalno očuvano u ranijim stadijumima bolesti, česti su problemi u razumevanju gramatički kompleksnih rečenica. Kriterijumi za postavljanje kliničke (moguće) dijagnoze PNFA (Gorno-Tempini et al. 2011) dati su u Tabeli 3.

Neuropsihološkim testiranjem verifikuje se dominantan problem imenovanja uz očuvano semantičko znanje. Egzekutivna disfunkcija može postojati uz relativno očuvano epizodičko pamćenje i vizuoprostorne funkcije (Gorno-Tempini et al. 2004a).

Na strukturnoj MR mozga kod PNFA bolesnika karakteristična je leva posteriorna frontoinsularna atrofija (Slika 6), odnosno hipoperfuzija/hipometabolizam glukoze u istom regionu na SPECT-u/FDG-PET-u mozga. Ovakav imidžing nalaz uz ispunjene kliničke kriterijume omogućava dijagnozu PNFA na nivou verovatne (Gorno-Tempini et al. 2011, Olney et al. 2016). Definitivna PNFA se može postaviti dokazivanjem mutacije u odgovarajućim genima ili postmortalno neuropatološkom potvrdom (videti odeljak 1.4.6.)



Slika 6. Sagitalna, koronarna i aksijalna T1 sekvenca strukturne MR: predominantno levostrana frontoinsularna atrofija kod pacijentkinje sa PNFA (Olney et al. 2016)

Bolesnici koji se prezentuju kliničkom slikom PNFA često razvijaju suptilne znake parkinsonizma (bradikineza, rigor) koji sa trajanjem bolesti mogu dobiti motorne manifestacije PSP ili KBS. Opisuju se takođe i motorni elementi BMN udruženi sa PNFA (Woollacott et al. 2016).

Tabela 3. Kriterijumi za postavljanje kliničke dijagnoze PNFA (Gorno-Tempini et al. 2011)

Jedna od dve glavne karakteristike mora biti ispunjena: 1. Agramatizam 2. Apraksija govora
Tri od 4 podržavajuće karakteristike moraju biti ispunjene: 1. Razumevanje pojedinačnih reči 2. Razumevanje značenja reči 3. Otežano razumevanje složenih odnosa u kompleksnim rečenicama 4. Oštećeno ponavljanje

1.4.5.2.2. Semantička varijanta PPA (PPAsv)

PPAsv je najčešće sporadični, neurodegenerativni sindrom koji čini oko 20% svih slučajeva FTD spektra (Woollacott et al. 2016). Gubitak značenja reči, odnosno gubitak semantičnog znanja za objekte i reči, predstavlja glavnu kliničku karakteristiku PPAsv (Mesulam 2001). S obzirom na atrofiju dominantog anteriornog temporalnog pola javlja se anomija u pisanom i govornom jeziku, kao i oštećeno razumevanje za pojedinačne reči (npr. jedan od naših bolesnika sa PPAsv u toku neuropsihološkog testiranja je upitao „Šta je to datum?“). Na početku bolesti, govor u PPAsv se može opisati kao fluentan, sa čestim cirkumlokutornim frazama (bolesnici opisuju ono što žele da imenuju, npr. „stvar sa papirima iz koje se čita“ za knjigu) i semantičkim parazafijama (pogrešna upotreba reči iz iste kategorije, npr. jabuka umesto pomorandže). Vremenom govor postaje „prazan“, neodređen ili se dešava da žargon izrazi zamenjuju specifične imenice i glagole, a bolesnici gube sposobnost za razumevanje čak i za pojedinačne reči (Finger 2016).

U neuropsihološkom testiranju dominira konfrontaciona anomija i oštećeno razumevanje za pojedinačne reči, čak i na početku bolesti. Za razliku od bolesnika sa PNFA, u PPAsv ponavljnje je očuvano, ne javlja se apraksija govora, dok sintaksa i gramatika ostaju relativno očuvane (Woollacott et al. 2016, Finger 2016).

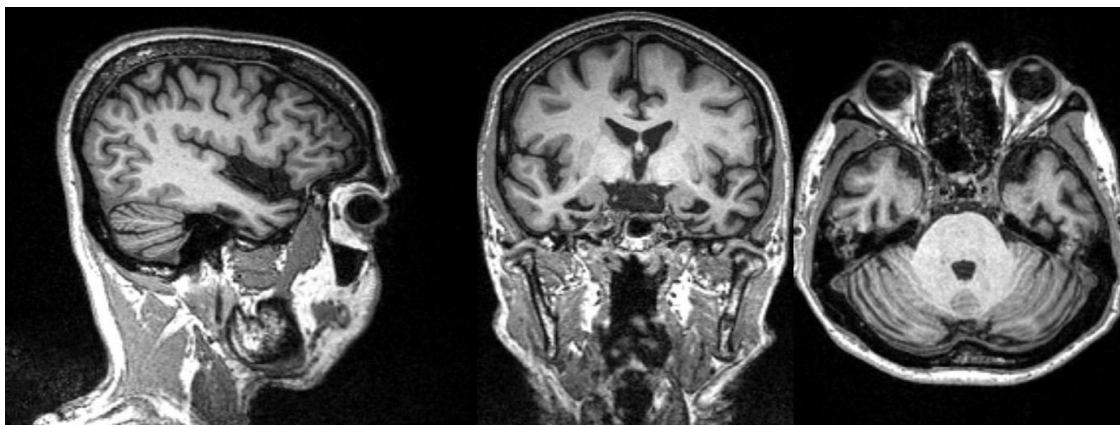
Kriterijumi za postavljanje kliničke dijagnoze PPAsv se nalaze u Tabeli 4.

Tabela 4. Kriterijumi za postavljanje kliničke dijagnoze PPAsv

Obe glavne karakteristike moraju biti ispunjene: 1. Oštećeno imenovanje 2. Gubitak značenja reči
Tri od 4 podržavajuće karakteristike moraju biti ispunjene:

1. Oštećeno razumevanje reči sa niskom frekvencom
2. Disleksija/dizgrafija
3. Očuvano ponavljanje
4. Očuvana motorna/gramatička produkcija

Atrofija dominantnog prednjeg temporalnog regiona na strukturnoj MR (Slika 7) odnosno hipoperfuzija/hipometabolizam glukoze u istom regionu na SPECT-u/FDG-PET-u mozga predstavljaju glavno imidžing obeležje PPAsv. Ovakav imidžing nalaz uz ispunjene kliničke kriterijume omogućava dijagnozu PPAsv na nivou verovatne (Gorno-Tempini et al. 2011, Olney et al. 2016).



Slika 7. Sagitalna, koronarna i aksijalna sekvenca strukturne MR: levostrana temporalna atrofiya kod bolesnika sa kliničkom slikom PPAsv (Olney et al. 2016)

Sa progresijom bolesti (verovatno zahvatanjem desnog temporalnog regiona i veza sa orbitofrontalnim korteksom) većina bolesnika sa PPAsv razvija bihevioralne promene koje je u odmaklim stadijumima bolesti teško razlikovati od FTDbv. Obično se opisuju opsesivnost, mentalna rigidnost, izmene u ishrani, kompulzivne radnje i kompleksne repetitivne aktivnosti (Snowden et al. 2001). Važno je napomenuti da u bolesnika sa atrofijom desnog temporalnog regiona dominiraju bihevioralni ispadi uz nekada samo suptilne jezičke ispade, posebno na početku bolesti. Glavna diferencirajuća karakteristika ovih bolesnika u odnosu sa FTDbv je rana prozopagnozija u desnostranoj PPAsv zbog zahvatanja vizuelnih asocijativnih regiona (Joubert et al. 2006).

Parkinsonizam ili elementi kliničke slike PSP i KBD se značajno ređe javljaju u PPAsv u poređenju sa PNFA i FTDbv (Woollacoatt et al. 2016).

1.4.5.3. FTD sindromi preklapanja

FTDbv, PNFA i PPA_{sv} mogu biti udružene sa elementima kliničke slike PSP, KBS i BMN kada govorimo o FTD sindromima preklapanja.

1.4.5.3.1. FTD-Progresivna supranuklearna paraliza

Iako je originalno PSP klasifikovan u parkinsonizmus plus sindrome, u skorije vreme uključen je i u FTD spektar bolesti, što je bazirano na prisustvu simptoma frontalnog režnja i tau (3R izoforma) patologije u ovih bolesnika (Finger 2016, Olsey et al. 2017). U oko 20% PSP bolesnika, frontalna simptomatologija (bihevioralne promene i/ili jezički poremećaji) prethodne ranoj posturalnoj nestabilnosti i/ili poremećaju vertikalnog pogleda. Najčešći bihevioralni poremećaji uključuju apatiju, dezinhibiciju, anksioznost, stereotipno ili repetitivno ponašanje, a ove simptome razvija oko 30% bolesnika sa PSP-om (Kobylecki et al. 2015). PSP se može prezentovati primarnom apraksijom govora, PNFA ili se navedeni simptomi javljaju u toku progresije bolesti (Kobylecki et al. 2015). Williams and Lee (Williams and Lee 2009) su preložili dalju klasifikaciju PSPa (Tabela 5).

Tabela 5. Klinička prezentacija Progresivne supranuklearne paralize

Richardson sindrom- klasični PSP-RS: rana posturalna nestabilnost, poremećaj vertikalnog pogleda, aksijalna rigidnost vrata i trupa, kognitivni poremećaji, simetrični parkinsonizam koji ne reaguje na terapiju levodopom:
PSP-Parkinsonizam (PSP-P): slične kliničke karakteristike kao i u PSP-RS uz izraženiju sliku parkinsonog sindroma koji u manjoj meri može reagovati na terapiju Levodopom
Akinezija sa freezingom u hodu
Primarna progresivna apraksija govora
PSP-PNFA
PSP-FTDbv
PSP-cerebelarna ataksija
PSP-KBS

PSP-progresivna supranuklearna paraliza; PNFA-progresivna nefluentna afazija; FTDbv-frontotemporalna demencija bihevioralna varijanta; KBS-kortikobazalni sindrom

U neuropsihološkom nalazu PSP dominira egzekutivna disfunkcija i oštećena verbalna fluentnost uz relativno očuvano epizodičko pamćenje (Finger 2016).

Strukturna MR može pokazati atrofiju mezencefalona koja se na sagitalnim preseccima vidi kao “znak kolibrija”, dok FTD-PET ukazuje na hipometabolizam frontalnih regiona, kaudatusa, mezencefalona i talamusa (Boeve 2012).

1.4.5.3.2. FTD-kortikobazalni sindrom

Kortikobazalna degeneracija (KBD) predstavlja progresivni neurodegenerativni sindrom koji zahvata frontalni, parijetalni korteks i bazalne ganglije, povezan sa patologijom 4R tau izoforme (Olney et al. 2016). Izraz kortikobazalni sindrom (KBS) koristimo u slučajevima kliničkih manifestacija KBD bez histopatološke potvrde, s obzirom da prezentacija KBS može biti udružena sa neuropatologijom AD, FTD, PSP, KBD, DLT i retko prionskim bolestima (Lee et al. 2011). Kliničke karakteristike KBS uključuju asimetričnu prezentaciju dva motora simptoma: rigiditet/akinezija, distonija ili mioklonus ekstremiteta, kao i ispad u barem dve više kortikalne funkcije: orobukalna ili apraksija ekstremiteta, oštećenje kortikanog senzibiliteta, fenomen „tuđeg ekstremiteta“ (Armstrong et al. 2013). Kao i u slučaju PSP, bolesnici sa KBS se mogu prezentovati bihevioralnim simptomima (opisanim u FTDbv), jezičkim poremećajima (PNFA ili apraksija govora) ili se ove tegobe javljaju u kasnijem toku bolesti (Finger 2016). Opisuje se i prezentacija bolesti simptomima parijetalnog režnja- apraksijom i vizuoprostornim deficitima. Motorni poremećaji mogu nedostajati u oko 50% bolesnika u vreme nastanka kognitivnih deficita, iako ih sa progresijom bolesti uglavnom svi razvijaju (Foster 2016). U skorije vreme predloženo je 5 fenotipskih prezentacija KBD (Tabela 6) (Armstrong et al. 2013)

Tabela 6. Klinički fenotopovi povezani sa patologijom KBD

Verovatni KBS
Mogući KBS
KBS-PSP
KBS-PNFA
KBS-FTDbv

KBS-kortikobazalni sindrom; PSP-progresivna supranuklearna paraliza; PNFA-progresivna nefluentna afazija

Neuropsihološki nalaz varira u zavisnosti od gore navedenih podtipova KBS, a najveći broj bolesnika ispoljava egzekutivnu i vizuoprostornu disfunkciju (Finger 2016). Strukturna MR u KBD može pokazati asimetričnu fronto-parijetalnu atrofiju (Armstrong et al. 2013).

Bolesnici sa FTD mogu razviti elemente parkinsonizma (bradikineza, rigiditet, tremor i/ili posturalnu nestabilnost) koji nisu konzistentni sa specifičnim sindromima kakvi su PSP ili KBS, kada postavljamo dijagnozu FTD sa parkinsonizmom. Parkinsonizam se viđa u oko 20% bolesnika, dok verovatno veći procenat razvija ove znake u kasnijim fazama bolesti (Woollacott et al. 2017).

1.4.5.3.3. FTD-bolest motornog neurona

Smatra se da se u oko 15% bolesnika sa FTD (FTDbv i PNFA, izuzetno retko PPAsv) i do 30% bolesnika sa BMN razvija preklapanje između ova dva sindroma (Lomen-Hoerth 2011). Od svih fenotipova BMN, u ovom sindromu preklapanja najčešća je amiotrofična lateralna skleroza (ALS), ali se retko opisuju i slučajevi oštećenja donjeg (primarna muskularna atrofija) ili gornjeg motornog neurona (primarna lateralna skleroza) (Devenney et al. 2015). Pojava halucinacija i iluzija je mnogo češća u FTD-BMN, posebno kod bolesnika sa heksanukleoidnom ekspanzijom u C9ORF72 genu (videti odeljak 1.4.6.), najčešćim uzrokom familijarne FTD-BMN (Renton et al. 2011, DeJesus-Hernandez et al. 2011).

1.4.6. Genetika, klinički genetski sindromi i neuropatologija FTD

Više od polovine slučajeva FTD je sporadično, a oko 40% bolesnika ima pozitivnu porodičnu anamnezu za demenciju, psihijatrijske bolesti ili motorne simptome (Woollacoatt et al. 2016). U skorašnjoj studiji (Jarmolowicz et al. 2014) pokazano je jasno nasleđivanje po AD tipu u 13,4% slučajeva FTDrp (što je u saglasnosti sa nalazima drugih studija o 10-15% bolesnika sa nasleđivanjem po AD tipu (Rohrer et al. 2009)) od kojih je u 54,5% FTDrp dokazana jedna od poznatih genskih mutacija. Prema podacima iz literature sindrom preklapanja FTD-BMN je nasledan u najvećem broju slučajeva, dok je PPAsv najređe nasledna forma FTD (Goldman et al. 2005). FTDbv je značajno češće nasledna u odnosu na PPA (PNFA je najčešće nasledna jezička forma FTD) (Rohrer et al. 2009). Opisani su i retki nasledni slučajevi KBS, dok je PSP izuzetno retko povezan sa mutacijama gena za FTD (Finger 2016).

U literaturi je opisano nekoliko gena čije su mutacije povezane sa razvojem oko 50% AD naslednih FTD, od čega je najveći broj slučajeva uzrokovan mutacijama u genima za progranulin (GRN), tau protein (MAPT), chromosome 9 open reading frame 72 (C9ORF72). Ređe uzorke čine mutacije u valosin-containing protein (VCP), charged multivesicular body protein 2B (CHMP28), fused in sarcoma (FUS), TAR DNA-binding protein 43 (TARDP), transmembrane protein 106B (TMEM106B), sigma nonopioid intracellular receptor 1 (SIGMAR1) i angiogenin (ANG) genima (Galimberti et al. 2012).

1.4.6.1. Mutacije u genu za tau protein

Do sada je opisano oko 55 mutacija u MAPT genu na 17. hromozomu. Srednja vrednost godina početka bolesti u nosilaca MAPT mutacije je ispod 50 godina starosti (raspon je od 20. do 80. godine), što je manje u poređenju sa istim parametrom u nosilaca GRN i C9ORF72 mutacija (Snowden et al. 2015).

Tipična klinička slika FTD uzrokovane MAPT mutacijama je FTDbv sa ili bez parkinsonizma, sa ili bez jezičkih poremećaja (uobičajeno blagi semantički deficit) (Snowden et al. 2015). Ipak, s obzirom na činjenicu da je korelacija između kliničkih manifestacija i genskih mutacija slaba, bolesnici se mogu prezentovati širokim spektrom kliničke slike: parkinsonizam (bradikineza, rigiditet, posturalna nestabilnost, loš odgovor na levodopu) izolovan ili u sklopu kliničke slike FTDbv, obično na početku bolesti; klinička slika KBS-ili izuzetno retko PSP-a (Siuda et al. 2014); piramidni znaci, posturalni tremor, mioklonus, distonija; u retkim slučajevima slika BMN (Woollacott et al. 2016). Karakteristične bihevioralne izmene u nosilaca MAPT mutacija su dezinhibicija, opsesivnost i stereotipno repetitivno ponašanje, dok su apatija i neuropsihijatrijska prezentacija (psihotične manifestacije) manje učestali u poređenju sa GRN i C9ORF72 nosiocima (Snowden et al. 2015). Takođe se opisuju i retki slučajevi PNFA, PNFA-KBS i PPA_{sv}. U bolesnika sa R400W MAPT mutacijom opisan je i značajan amnestički deficit udružen sa hipokampalnom atrofijom (Woollacott et al. 2016)

1.4.6.2. Mutacije u genu za progranulin

Trenutno su opisane 82 patogene mutacije u GRN genu na 17. hromozomu. Srednja vrednost godina početka bolesti je između 59 i 65 godina (35-89 godina) (Snowden et al. 2015). Klinička slika je varijabilna, a identifikovane mutacije slabo koreliraju sa kliničkim sindromom. Ipak, najčešća prezentacija je FTDbv, posle koje po učestalosti slede PPA (Le Ber et al. 2008). Bolesnici sa FTDbv i GRN mutacijama mogu imati sve opisane bihevioralne karakteristike sporadične FTDbv (odjeljak 1.4.5.1.) sa apatijom i socijalnim povlačenjem kao dominirajućim, dok su neuropsihijatrijske manifestacije česte (iluzije, halucinacije, ritualno ponašanje) (Snowden et al. 2015).

Zanimljivo je da se između 10 i 30% bolesnika može prezentovati amnestičkim sindromom (Le Ber et al. 2008). Ono što razlikuje GRN nosioce od nosilaca C9ORF72 i MAPT mutacija jeste čest rani ili pak izolovani jezički poremećaj (oko 10% bolesnika

ima PPA, obično PNFA ili nespecifični ispad na planu jezika). Ekstrapiramidni poremećaji se javljaju u oko 40-60% bolesnika, kao asimetrični parkinsonizam ili tipična KBS klinička slika, a parkinsonizam se obično javlja u odmaklijim fazama bolesti (Siuda et al. 2014). BMN je izuzetno retko uzrokovana GRN mutacijama (Woollacott et al. 2016).

1.4.6.3. Mutacije u genu za chromosome 9 open reading frame 72

Dve grupe autora su 2011. godine identifikovale su ekspanziju heksanukleotidnih ponovaka u nekodirajućem regionu C9ORF72 gena na 9. hromozomu kao uzročnike sindroma FTD (DeJesus-Hernandez et al., Renton et al. 2011). Zdrave osobe, bez mutacije obično imaju 2-20 heksanukleotidnih ponovaka na svakom alelu C9ORF72 gena. Zaključak najvećeg broja studija je da jasno patološke mutacije imaju od nekoliko stotina do nekoliko hiljada ponovaka. Iako još uvek u potpunosti nije poznat najmanji patogeni broj ponovaka, najveći broj istraživača smatra da je to više od 30 (Beck et al. 2013, Wollacott et al. 2016).

Tipična klinička prezentacija u C9ORF72 nosilaca je bvFTD, BMN ili sindrom FTD-BMN preklapanja. Jezički poremećaji su značajno ređi u poređenju sa MAPT i GRN nosiocima (Snowden et al. 2012). Sa druge strane, slično FTD udruženoj sa MAPT i GRN mutacijama, amnestički deficit može biti dominantna i rana karakteristika u C9ORF72 nosilaca (Mahoney et al. 2012), što dodatno doprinosi konfuziji u postavljanju dijagnoze. Psihijatrijske prezentacije su česte (Mahoney et al. 2012, Snowden et al. 2015, Woolacott et al. 2016), a uključuju iluzije, vizuelne, auditivne ili taktilne halucinacije, izraženu agitaciju i anksioznost, moguće zbog izmenjene telesne šeme usled oštećenja kortiko-talamo-cerebelarne mreže (Woolacott et al. 2016). U studiji od 38 bolesnika sa FTD ili FTD-BMN i dokazanom C9ORF72 ekspanzijom, 38% bolesnika je imalo značajne psihotične karakteristike na početku bolesti (Snowden et al. 2012). Parkinsonizam, najčešće kao simetrični akinetsko rigidni sindrom se javlja u do jedne trećine bolesnika (Woolacott et al. 2016). Svi tipovi BMN povezani su sa C9ORF72 ekspanzijom, a najčešći oblik je ALS koji se po kliničkim karakteristikama ne može razlikovati od sporadične forme (Snowden et al. 2013).

Zanimljivo je da se pored FTD-BMN, u osnovi različitih degenerativnih bolesti (PB, KBD, sindromi ataksije, sindrom sličan HH, prionske bolesti, AB) može nalaziti C9ORF72 heksanukleotidna ekspanzija, naglašavajući na taj način potencijalnu značajnost ove ekspanzije u procesu neurodegeneracije (Beck et al. 2013).

1.4.6.4. Retki genetski uzroci spektra FTD

Retko AD oboljenje sa "inclusion body myositis", Padžetovom bolešću i FTD (najčešće FTDbv) povezano je sa mutacijom u genu za VCP na 9. hromozomu. Mutacije ovog gena retko daju izolovanu kliničku sliku FTD (Van der Zee et al. 2009).

Mutacije u CHMB2B genu se uglavnom prezentuju kliničkom slikom FTDbv, dok je prezentacija BMN (sa i bez FTD) češće vezana za mutacije FUS i TARDBP gena (Woolacott et al. 2016). Ostale genske mutacije (TMEM106B, SIGMAR1, TBK1, ANG) su izuzetno retki uzroci bolesti iz FTD spektra.

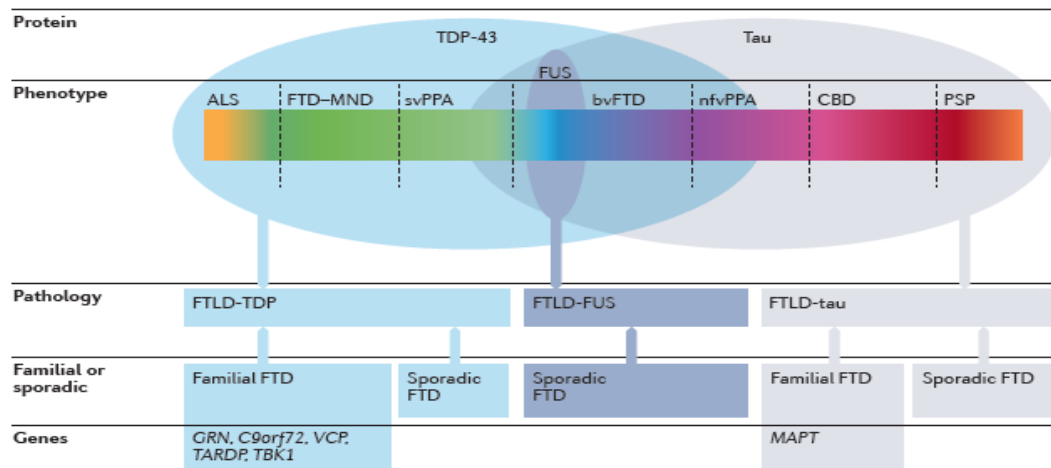
1.4.6.5. Kliničko-genetsko-histopatološka korelacija u frontotemporalnoj lobarnoj degeneraciji

Rečeno je već da se termin frontotemporalna lobarna degeneracija (FTLD) odnosi na bolesnike koji se prezentuju kliničkom slikom iz spektra FTD, a nosioci su neke od poznatih genskih mutacija- uzročnika FTD i/ili koji imaju potvrdu FTD-karakterističnog patohistološkog nalaza (dobijenog biopsijom ili autopsijom) (Finger 2016). Trenutna klasifikacija FTDL histopatoloških podtipova bazirana je na imunohistohemijskom bojenju za specifične intracelularne proteinske inkluzije: FTLD-tau, FTLD-TDP, FTLD-FUS, FTLD-UPS (Meeter et al. 2017, Olney et al. 2017).

U osnovi FTLD-tau patologije nalaze se agregati hiperfosforilisanog tau proteina, a neurodegenerativne bolesti sa ovakvim patološkim nalazom nazivamo i tauopatijama. Alternativna inkluzija egzona 10 dovodi do stvaranja 3R ili 4R (3 odnosno 4 vezujuća domena) izoformi tau proteina. Pikova bolest se danas smatra formom FTD kod koje su dokazana Pikova telašca- inkluzije sastavljene predominantno od 3R izoforme tau proteina, dok su KBD i PSP 4R tauopatije (Olney et al. 2017) FTLD-tau patologiju viđamo u sporadičnoj FTDbv i PNFA, FTD uzrokovanoj MAPT mutacijama, KBD, PSP, dok su tau inkluzije retke u bolesnika sa PPA_{sv} (Neumann et al. 2009, Finger 2016) (Slika 8).

Preko 50% tau negativnih FTLD bolesnika ima FTLD ubikvitin pozitivne inkluzije (FTLD-U) (Bigio 2013). U 80-95% slučajeva FTLD-U inkluzije se sastoje od agregata transactive response (TAR) DNA vezujućeg proteina 43D (FTLD-TDP-43) ili TDP-43 negativnih, a FUS (inkluzije sastavljene od fused in sarcoma proteina) pozitivnih inkluzija (FTLD-FUS). FTLD-TDP-43 patologija se viđa kod bolesnika sa PPA_{sv}, FTD-BMN, FTDbv, kao i u nosilaca C9ORF72, GRN i VCP mutacija (Meeter

et al. 2017) (Slika 8). FTLD-FUS patologija je povezana sa ranijim početkom FTD, izraženim neuropsihijatrijskim manifestacijama i bržim tokom bolesti (Neumann et al. 2009). Retki slučajevi FTLD se karakterišu ubikvitin pozitivnim inkluzijama bez imunoreaktivnosti za FUS i TDP-43 (nazvane FTLD-UPS) (Meeter et al. 2017). Takođe, iz literature su poznati i FTD slučajevi bez histopatološki dokazanih inkluzija (DHDH) (Foster 2016).



Slika 8. Klinički, patološki i genetski spektar FTD. Genetske forme FTD imaju predvidljivu patologiju: GRN, VCP, C9ORF72 mutacije rezultuju TDP-43 patologijom, dok MAPT mutacije karakteriše tau patologija. Za sporadične forme FTD spektra patologija može biti varijabilna. FTDbv-bihejvioralna varijanta FTD; ALS-amiotrofična lateralna skleroza; MND-bolest motornog neurona;PPA-primarno progresivna afazija;svPPA- semantička varijanta PPA; nfvPPA-primarna nefluentna afazija; KBD-kortikobazalna degeneracija; PSP-progresivna supranuklearna paraliza; TDP-43- transactive response (TAR) DNA vezujućeg proteina 43D (Meeter et al. 2017).

1.5. Problemi u diferencijalnoj dijagnozi FTDrp i ABrp

Uprkos značajnom napretku na polju neuropsihologije, neuroimidžinga, genetike, biomarkera iz cerebrospinalne tečnosti (o čeku je bilo govora u prethodnim odeljcima), još uvek se konačna zaživotna dijagnoza DRP pogrešno ili prekasno postavlja, predstavljajući izazov kliničarima čak i u tercijarnim centrima (Rossor et al. 2010, Mendez 2006, Draper et al. 2016a).

1.5.1. FTDbv fenokopija

Postavljanje precizne dijagnoze FTDbv (najčešće forme FTD spektra) na osnovu kliničkih parametara može predstavljati izazov u više slučajeva. Prvi slučaj je tkz. „sindrom FTDbv fenokopije“ (Kipps et al. 2010). Bolesnici sa ovim sindromom ispunjavaju kliničke kriterijume za moguću FTDbv, ali ne pokazuju progresivno

smanjenje funkcionalnosti, ponavljana neuropsihološka testiranja ne beleže pad u kognitivnim funkcijama, nemaju promene na neuroimidžingu, a dodatno je zbunjujuće što su opisani i slučajevi FTDbv fenokopija uzrokovani C9ORF72 ekspanzijom (Hopkins et al. 2016). Smatra se da bi ponavljanje neuropsihološkog testiranja kao i neuroimidžinga (MR i FDG-PET glave) na svakih 12 meseci pomoglo u diferenciranju prave FTDbv od FTDbv fenokopije (Kipps et al. 2010). Uzrok FTDbv fenokopije nije jasan i verovatno je heterogen: u nekim slučajevima je to atipična, spora forma FTDbv što se dokazuje nalazom FTLD patologije; predpostavke da bi mogao biti dekompenzovani poremećaj ličnosti ili subklinički poremećaj iz spektra autizma (Kipps et al. 2010).

1.5.2. Diferencijalna dijagnoza FTDbv i ABrp

Sledeća forma koja je diferencijalno-dijagnostički problem u odnosu na FTDbv je frontalna ili “bihejvioralna/disegzekutivna” varijanta AB, opisana i u revidiranim kriterijumima za AB (McKHann et al. 2011) kako je navedeno u odeljku 1.4.3.1. Teškoće u razlikovanju FTDbv i ove forme AB ilustruje nalaz studije da je 52% bolesnika sa patološki ili biomarkerima potvrđenom “bihejvioralnom/disegzekutivnom” varijantom AB ispunjavalo kliničke kriterijume za moguću FTDbv (Ossenkoppele et al. 2015). Sa druge strane, u literaturi je sve više prikaza slučajeva histopatološki dokazanih FTDbv, kod kojih je u kliničkoj slici dominiralo oštećenje epizodičkog pamćenja (Hornberger et al. 2012) što dodatno otežava postavljanje definitivne zaživotne dijagnoze tipa demencije. Tako je u bolesnika sa MAPT, GRN i C9ORF72 mutacijama opisan značajan procenat FTD bolesnika sa izraženim amnestičkim deficitom (Wollacott et al. 2016, Le Ber et al. 2008, Mahoney et al. 2012). Za sada nije u potpunosti jasan činilac koji određuje dominirajuću kliničku sliku i šta doprinosi amnestičkom deficitu u FTDbv. Spekuliše se da bi u pitanju mogla biti mešovita patologija FTD i AB, zahvaćenost anteriornog hipokampusa u FTDbv (Hopkins et al. 2016), a postojeći nalazi ukazuju na povezanost ozbiljnog amnestičkog deficita na početku bolesti u FTDbv bolesnika i histopatološkog nalaza specifičnih TDP-43 inkluzija (Graham et al. 2005), ali su svakako potrebna dalja ispitivanja u ovoj oblasti. Ipak, uprkos kliničkim sličnostima FTDbv i navedenim formama ABrp ovi bolesnici imaju različite MR obrasce atrofije, sa izraženom bilateralnom temporoparijetalnom i ograničenom frontalnom atrofijom u bolesnika sa AB (Ossenkoppele et al. 2015). Takođe, obrazac frontalnog ili prednjeg temporalnog hipometabolizma uz očuvane

parijetalne regione na FDG-PET-u u FTDbv ima dijagnostičku verovatnoću od 90% u razlikovanju FTDbv i AB (Foster et al. 2007). Dalje, biomarkeri iz CST ($A\beta_{42}$, T-tau, P-tau) pomažu u diferenciranju FTD od AB sa senzitivnošću od 77%-80% i specifičnošću od 90-95% (Ewers et al. 2015).

Međutim, FDG-PET kao i određivanje navedenih biomarkera neurodegeneracije u CST u rutinskom kliničkom radu predstavljaju privilegiju samo malog broja centara zbog visoke cene samih procedura. Stoga se smatra da bi MR, kao jedno od najdostupnijih dijagnostičkih oruđa, mogla biti obećavajuća u detektovanju različitih strukturalnih i funkcionalnih obrazaca moždanog oštećenja u FTDbv i ABrp.

1.5.2.1. Multiparametarska MR u diferenciranju FTDbv i ABrp

Volumetrijske, kao i studije u kojima je rađeno merenje debljine korteksa (“cortical thickness”), konzistentno pokazuju veći stepen atrofije korteksa u posteriornim parijetalnim regionima bolesnika sa ABrp, odnosno u fronto-insulo-strijatalnim delovima u FTDbv, što korelira sa predominantnim kognitivnim oštećenjima u ove dve grupe bolesnika (Rabinovici et al. 2007).

Difuziona tenzorska MR (engleski „diffusion tensor“, skraćeno DT MR), kojom je moguće mapirati oštećene puteve bele mase (BM) i tako imati indirektan uvid u mikrostrukturalna oštećenja i u naizgled normalnoj BM, potencijalno predstavlja korisno dijagnostičko sredstvo u diferencijalnoj dijagnozi ABrp i FTDbv. Rezultati velikog broja DT studija ukazali su na veću i širu zahvaćenost BM u FTDbv u poređenju sa ABrp (Lu et al. 2014, Moller et al. 2015).

Funkcionalna MR mozga (fMR) između ostalog omogućava i analizu funkcionalne povezanosti (FP) u stanju mirovanja- resting state (RS) fMR. Naime, u stanju mirovanja (fMR, bez kognitivnih zadataka tokom snimanja) pokazana je spontana aktivnost između funkcionalno povezanih moždanih regiona (Greicius et al. 2003). U AB, atrofija i β -amiloidno taloženje predominantno zahvataju moždane strukture koji čine takozvanu “default mode network” (DMN)-posteriorni cingulum/prekuneus, lateralni parijetalni korteks, medijalni temporalni lobus (MTL) i medijalni frontani korteks. Navedeni regioni se aktiviraju tokom “kognitivnog mirovanja”, a prestaju da budu aktivirani tokom kognitivnih zadataka (Greicius et al. 2003). Izmenjen obrazac FP u okviru DMN u AB je konzistentan nalaz u RS fMR studijama (Zhang et al. 2010). Sa druge strane, kod bolesnika sa FTDbv, u većini studija (Filippi et al. 2013) pokazana je redukovana FP u okviru velike tkz. “salience” mreže

koja obuhvata prednji cingulum, orbitofrontalnoinsularni korteks i subkortiklane strukture, a koja je povezana sa obradom socijalno-emocionalno relevantnih informacija. U direktnom poređenju ABrp i FTDbv, RS fMRI nalazi ukazuju na divergentni obrazac smanjene FP u okviru DMN i salience mreže (Filippi et al. 2013).

1.5.3. Diferencijalna dijagnoza FTDbv i psihijatrijskih bolesti

Teškoćama u postavljanju adekvatne dijagnoze FTDbv doprinose i psihijatrijske manifestacije koje se opisuju u sporadičnoj FTDbv, a mogu biti i jedini simptom familijarne FTDbv (posebno u nosilaca C9ORF72 i GRN, kako je ranije navedeno) (Woolacott et al. 2016). U radu koji je obuhvatio 751 slučaj FTD u 199 publikacija od 1950. do 2007. godine, 6% bolesnika se prezentovalo simptomima shizofrenije, bipolarnog poremećaja, psihotične depresije i drugih psihotičnih poremećaja, a njih 98% je bilo mlađe od 60 godina (Velakoulis et al. 2009). U još jednoj studiji koja je obuhvatila veliki broj neurodegenerativnih bolesti uključujući FTDbv, PNFA, PPA_{sv}, PSP, KBS, AB i ALS, oko 30% bolesnika je inicijalno dobilo psihijatrijsku dijagnozu (uglavnom depresiju). Najveći broj ovih bolesnika je naknadno dijagnostikovao kao FTDbv (50%), potom PPA_s i AB (Wooley et al. 2011). Upravo nedostatak kognitivnih ili neuroloških karakteristika na početku bolesti kao i preplitanje između ranih FTDbv simptoma (gubitak uvida, izražena apatija, opsesivno ili kompuzivno ponašanje, prejedanje...) i psihijatrijskih manifestacija (bipolarni poremećaj, shizofrenija i psihotični simptomi) vodi pogrešnim psihijatrijskim dijagnozama kod osoba sa neurodegenerativnim bolestima. Preporuke su stoga da kada imamo sledeće bolesnike treba biti posebno oprezan u postupku postavljanja dijagnoze: mlađi bolesnici sa "kasnijim početkom neuropsihijatrijskih manifestacija nego uobičajeno"; atipične ili izražene bihevioralne karakteristike; podatak o većem broju rođaka sa značajnom psihijatrijskom bolešću. U pomenutim slučajevima potrebno je uraditi neurološki pregled, neuropsihološko testiranje i MR snimanje glave, uzeti detaljne podatke o porodičnoj anamnezi (Wollacott et al. 2016).

1.5.4. Diferencijalna dijagnoza neamnestičke ABrp

Ranije je napomenuto da se neamnestička prezentacija na početku bolesti javlja značajno češće u ABrp (22-64% slučajeva (Mendez 2012a, Mendez 2017)) u poređenju sa svega oko 6-12% svih slučajeva ABkp (Koedam et al. 2010, Mendez et al. 2012b). Predloženo je čak da se ove neamnestičke, atipične forme (opisane u odeljku 1.4.1.)

nazivaju „tip 2 AB“ ne samo zbog različite kognitivne prezentacije, već i zbog manje učestalosti APOE4 izoforme i drugačijeg obrasca atrofije na MR mozga (dominantna zahvaćenog posteriornih regiona uz manju atrofiju MTL) u poređenju sa amnestičkom formom AB (Mendez 2017). Posebno PKA može predstavljati dijagnostički izazov s obzirom da se najčešće radi o bolesnicima koji imaju dominantno vizoprostorne probleme uz očuvano pamćenje i uvid barem u početku bolesti, što često vodi pogrešnim oftalmološkim dijagnozama kod bolesnika sa atipičnom formom AB. Do preklapanja FTD i AB dolazi i kada je u pitanju druga atipična varijanta ABrp, PLA. Naime, iako je po poslednjim kriterijumima PLA klasifikovana kao deo FTD spektra (Gorno-Tempini et al. 2011), sve je više dokaza da se u najvećem broju slučajeva u osnovi ovog sindroma nalazi patologija AB kako je i opisano u odeljku 1.4.1.1.

2. CILJEVI

1. Poređenje demografskih (pol, godine starosti, godine početka bolesti, trajanje bolesti, godine obrazovanja, vreme od početka simptoma do prvog javljanja lekaru, vreme od prvog javljanja lekaru do dijagnoze demencije, kao i vreme do dijagnoze tipa demencije) i kliničkih karakteristika (neurološki nalaz, kognitivni i neuropsihijatrijski profil) bolesnika sa ABrp i FTDrp

2. Spektar ABrp: ispitivanje i poređenje demografskih (pol, godine starosti, godine početka bolesti, trajanje bolesti, godine obrazovanja, vreme od početka simptoma do prvog javljanja lekaru, vreme od prvog javljanja lekaru do dijagnoze demencije, kao i vreme do dijagnoze tipa demencije) i kliničkih karakteristika (neurološki nalaz i neuropsihijatrijski profil) bolesnika sa amnestičkom i neamnestičkim prezentacijama (posteriorna kortikalna atrofija, frontalna varijanta, jezička varijanta) ABrp

3. Spektar FTDrp: ispitivanje i poređenje demografskih (pol, godine starosti, godine početka bolesti, trajanje bolesti, godine obrazovanja, vreme od početka simptoma do prvog javljanja lekaru, vreme od prvog javljanja lekaru do dijagnoze demencije, kao i vreme do dijagnoze tipa demencije) i kliničkih karakteristika (neurološki nalaz i neuropsihijatrijski profil) bolesnika iz spektra FTDrp

4. Ispitivanje genetskog profila (izoforme APOE, mutacije u PSEN1, APP, MAPT, GRN, C9ORF72 genima) i obrasca nasleđivanja u grupi bolesnika sa ABrp

5. Ispitivanje genetskog profila (izoforme APOE, mutacije u MAPT, GRN, C9ORF72, VCP, ANG genima) i obrasca nasleđivanja u grupi bolesnika sa FTDrp

6. Ispitivanje učestalosti heksanukleotidne ekspanzije u C9ORF72 genu u grupi konsektivnih bolesnika sa degenerativnom DRP (ABrp, FTDrp, DLT)

7. Ispitivanje morfoloških specifičnosti mozga MR metodom bolesnika sa amnestičkom ABrp i FTDbv: globalne i regionalne promene u sivoj i beloju masi, mikrostrukturne promene bele mase i aksonalnih puteva, kao i funkcionalne povezanosti regiona mozga pomoću strukturnih i funkcionalnih MR metoda.

3. MATERIJAL I METODE

3.1. Ispitanici

Eksperimentalnu grupu činili su konsekutivni bolesnici kojima je u periodu od 01.04.2012. do 01.04.2017. godine na Klinici za neurologiju KCS postavljena dijagnoza iz spektra ABrp i FTDrp, kao dve najčešće forme degenerativne DRP, kao i bolesnici sa dijagnozom DLT ranog početka (za potrebe genetske pilot studije kako je objašnjeno dalje u tekstu).

U periodu od 01.04.2012. do 01.04.2017. godine u Centru za poremećaje pamćenja i demenciju Klinike za neurologiju KCS ambulantno je pregledano 265 bolesnika upućenih pod sumnjom na DRP. Bolesnici su dobili detaljna objašnjenja o ispitivanjima u kojima bi učestvovali u toku hospitalizacije u dnevnoj bolnici ili stacionarno na Odeljenju za neurodegenerativne bolesti. Svim bolesnicima urađen je fizikalni i neurološki pregled, detaljno neuropsihološko testiranje (opisano dalje u odeljku Materijal i metode), standardne laboratorijske analize krvi (biohemijske analize, krvna slika), nivo vitamina B12 i TPHA u serumu, nivo hormona štitaste žlezde, ultrazvučni pregled krvnih sudova vrata i glave, kao i kompjuterizovana tomografija (KT) ili standardna MR glave. U pojedinim slučajevima rađene su imunoserološke analize krvi, elektroencefalografija kao i ispitivanje CST (citobiohemijski pregled, TPHA, izoelektrično fokusiranje). Navedena ispitivanja urađena su u cilju isključivanja drugih uzroka demencije. Potom su za svakog bolesnika razmatrani unapred određeni uključujući i isključujući kriterijumi:

Kriterijumi za uključenje u studiju

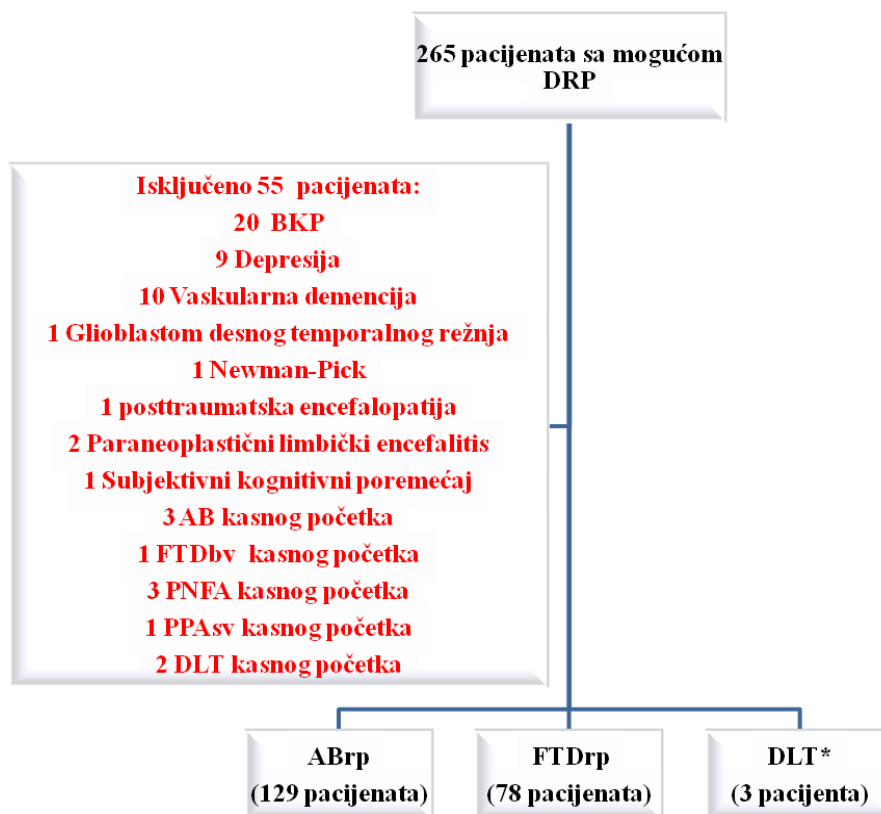
- Ispunjeni važeći kriterijumi za spektar ABrp i FTDrp (McKhann et al. 2011, Rascovsky et al. 2011, Gorno-Tempini et al. 2011), kao i DLT (McKeith IG 2006)
- Bolesnici u svim stadijumima navedenih formi demencije (studija preseka)
- Početak bolesti pre ili u 65. godini života

Kriterijumi za isključenje iz studije

- Početak bolesti posle 65. godine
- Ispunjeni kriterijumi za postavljanje dijagnoze vaskulne demencije (Roman GC et al. 1993)

- Ispunjeni kriterijumi za postavljanje dijagnoze drugog neurodegenerativnog oboljenja (bolesnici koji imaju ekstrapiramidne ili znake bolesti motornog neurona u okviru ispunjenih kriterijuma za ABrp FTDrp ili DLT su uključivani u studiju prema važećim kriterijumima (McKhann et al. 2011, Rascovsky et al. 2011, Gorno-Tempini et al. 2011, McKeith IG 2006)
- Drugi uzroci DRP (infektivne ili imunski posredovane bolesti CNS, traumatske lezije mozga, zloupotreba alkohola, paraneoplastični i neoplastični procesi CNS...)
- Ispunjeni kriterijumi za psihijatrijske bolesti
- Neregulisani metabolički poremećaji i vitaminske deficijencije (deficijencija vitamina B12, neležena hipo-ili hipertireoza, renalna ili hepatična insuficijencija)

Na osnovu navedenog, 55 bolesnika nije ispunilo kriterijume za ulazak u studiju: 20 bolesnika ispunjavalo je važeće kriterijume (Albert et al. 2011) za blagi kognitivni poremećaj (BKP); 9 bolesnika nije ispunjavalo kriterijume za demenciju, a ispunjavalo je kriterijume za depresiju (ICD10 1990) (World Health Organisation 1992); 10 bolesnika je ispunjavalo kriterijume za vaskularnu demenciju (Roman GC et al. 1993); jednoj pacijentkinji je postavljena dijagnoza glioblastoma desnog temporalnog režnja; na osnovu genetskog testiranja jednoj pacijentkinji je postavljena dijagnoza Newman-Pickove bolesti; kod jednog bolesnika je postavljena dijagnoza posttraumatske encefalopatije; 2 bolesnika su imala radipno progresivnu demenciju usled paraneoplastičnog limbičkog encefalitisa; kod jednog bolesnika nije pokazan kognitivni deficit, niti je ispunjavao kriterijume za neurološku bolest- subjektivni poremećaj pamćenja; 3 bolesnika su ispunjavala kriterijume verovatne ABkp (McKhann et al. 2011); jedan pacijent je imao dijagnozu verovatne FTDbv kasnog početka (Rascovsky et al 2011); 4 bolesnika su ispunjavala kriterijume za jezičke varijante FTD kasnog početka (Gorno-Tempini et al. 2011), a 2 bolesnika su imala verovatnu DLT kasnog početka (McKeith IG 2006) (Shema 3).



Shema 3. Bolesnici koji su pod sumnjom na demenciju ranog početka (DRP) ispitivani na Klinici za neurologiju od 01.04.2012. do 01.04.2017. godine.

*Za potrebe pilot studije u kojoj je ispitivana učestalost heksanukleotidne ekspanzije u C9ORF72 genu u konsekutivnih bolesnika sa DRP, uključeno je 3 bolesnika sa verovatnom DLT

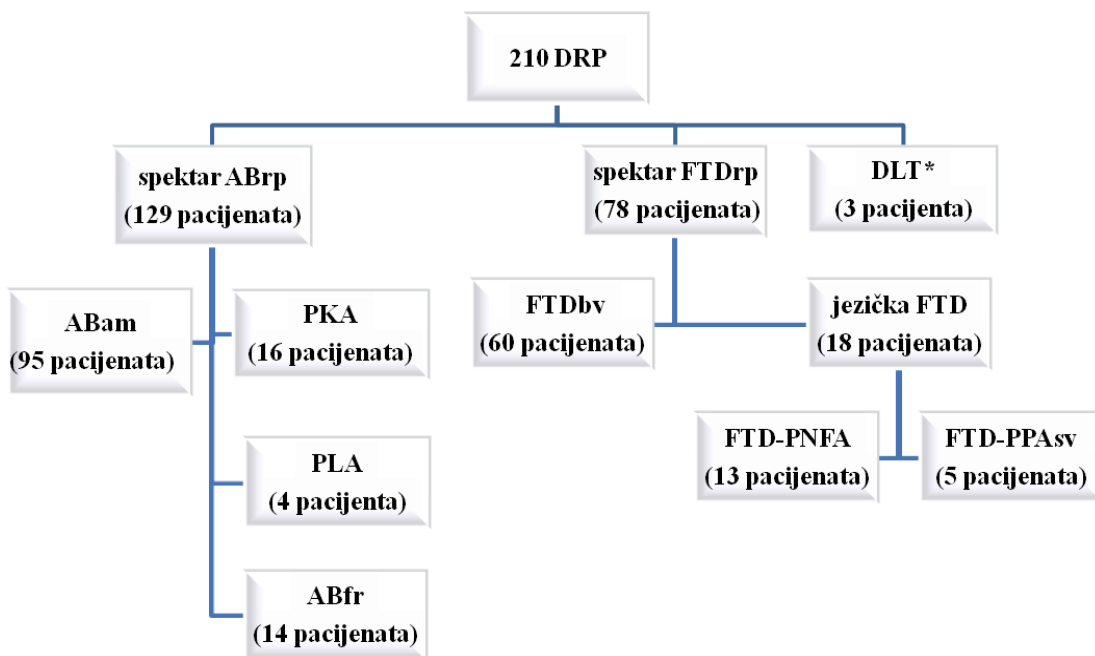
BKP- Blagi kognitivni poremećaj; ABrp- Alzheimerova bolest ranog početka; Frontotemporalna demencija ranog početka; FTDbv-bihevioralna varijanta FTD; PNFA- progresivna nefluentna afazija; PPAsv-primarno progresivna afazija semantička varijanta; DLT-Demencija sa Lewievim telima

Ispitivanu grupu konačno je činilo 207 bolesnika sa dijagnozama iz spektra ABrp (McKhann et al. 2011) i FTDrp (Rascovsky et al. 2011, Gorno-Tempini et al. 2011), kao i 3 bolesnika sa verovatnom DLT ranog početka (McKeith IG 2006) (Bolesnici sa DLT su uključeni u ispitivanje za potrebe pilot studije ispitivanja učestalosti heksanukleotidne ekspanzije u C9ORF72 genu u konsekutivnih bolesnika sa DRP, odeljak 3.8.4.1) (Shema 3).

Kod svih bolesnika iz spektra ABrp, prema važećim kriterijumima (McKhann et al. 2011), dijagnoza AB je bila na nivou verovatne. Na osnovu dominantnog prezentujućeg simptoma, kao i nalaza na neuropsihološkom testiranju, bolesnici sa ABrp (ukupno 129 bolesnika) podeljeni su u četiri grupe: grupu u kojoj je dominirao poremećaj epizodičkog pamćenja- amnestička forma (ABam, 95 bolesnika); bolesnici kod kojih je u početku bolesti preovladavao vizuoprostorni deficit i/ili apraksija uz relativno očuvano pamćenje- posteriorna kortikalna atrofija (PKA, 16 bolesnika); ukoliko su se bolesnici prezentovali predominantno otežanim funkcionisanjem u

svakodnevnim aktivnostima, dizegzekutivošću i/ili bihejvioralnim simptomima uz relativno očuvano epizodičko pamćenje, svrstani su u frontalnu varijantu AB (ABfr, 14 bolesnika); dok su bolesnici sa predominantno jezičkim poremećajem konzistentnim sa logopeničkom afazijom svrstani u grupu progresivne logopeničke afazije (PLA, 4 bolesnika) (McKhann et al. 2011) (Shema 4).

Bolesnici sa FTD (ukupno 78 bolesnika) podeljeni su prema važećim kriterijumima na: FTDbv (60 bolesnika) (Rascovsky et al. 2011) i jezičke varijante: PNFA (13 bolesnika) i PPA_{sv} (5 bolesnika) (Gorno-Tempini et al. 2011) (Shema 4) Bolesnici sa FTDbv i jezičkim FTD varijantama su dalje bili podeljeni u zavisnosti od kliničkog neurološkog nalaza (sindromi preklapanja). U grupi bolesnika sa FTDbv: 4 bolesnika je ispunilo kriterijume za FTDbv-PSP; jedan bolesnik je imao FTDbv-KBS sindrom preklapanja, dok su 3 bolesnika imala FTDbv-BMN. Kada su u pitanju bolesnici sa jezičkim varijantama FTD: 2 bolesnika su imala PNFA-KBS, dok je po jedan bolesnik ispunio kriterijume za PNFA-BMN i PNFA-PSP.



Shema 4. Bolesnici uključeni u studiju

*Za potrebe pilot studije u kojoj je ispitivana učestalost heksanukleotidne ekspanzije u C9ORF72 genu u konsektivnih bolesnika sa DRP, uključeno je 3 bolesnika sa verovatnom DLT

ABrp- Alzheimerova bolest ranog početka; ABam- amnestička forma AB; PKA-posteriorna kortikalna atrofija; PLA-progresivna logopenička afazija; ABfr-frontalna varijanta AB; FTDrp-Frontotemporalna demencija ranog početka; FTDbv-bihejvioralna varijanta FTD; PNFA- progresivna nefluentna afazija; PPA_{sv}-primarno progresivna afazija semantička varijanta; DLT-Demencija sa Lewievim telima

Istraživanje je podeljeno u više celina i jednim delom predstavlja studiju slučajeva i kontrola, a drugim delom studiju preseka.

Svi ispitanici su potpisali informisani pristanak o učešću u studiji (u slučaju odmaklih stadijuma demencije, pristanak je potpisivala osoba koja vodi računa o bolesniku (negovatelj)). Istraživanje je odobreno od strane Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu.

3.2. Analiza sociodemografskih karakteristika bolesnika

Nakon strukturisanog razgovora sa ispitanikom i članovima njegove uže porodice ili negovateljem, lekar je za svakog bolesnika popunjavao prethodno definisani opšti upitnik. Na ovaj način dobijeni su sociodemografski podaci o bolesniku: pol, starost, obrazovanje, podaci o zanimanju bolesnika. Pored toga, u razgovoru sa negovateljima dobijeni su značajni podaci o samoj bolesti: starost na početku bolesti (definisana kao godine starosti kada su progresivni kognitivni, bihejvioralni i/ili motorni simptomi prvi put primećeni od strane negovatelja), trajanje bolesti do momenta ispitivanja na Klinici za neurologiju, dominantni simptomi na početku bolesti (prema prezentujućim simptomima na početku bolesti bolesnici iz spektra ABrp su podeljeni u 4 grupe kako je ranije navedeno, Shema 4).

Uzeti su detaljni podaci o postojanju simptoma demencije, bihejvioralnih i/ili psihijatrijskih poremećaja u srodnika, kao i godine starosti srodnika na početku bolesti (pre ili posle 65. godine života), a potom je porodična anamneza skorovana prema Goldman skoru (Goldman et al. 2005) na sledeći način: 1- tri obolela srodnika u dve generacije; 2- tri obolela srodnika bez zadovoljavanja kriterijuma o AD načinu nasleđivanja; 3- jedan oboleli srodnik čiji su simptomi počeli pre 65. godine života; 3.5- jedan oboleli srodnik čiji su se simptomi javili posle 65. godine života; 4- porodična anamneza koja ne ispunjava prethodne kriterijume, nepoznata ili negativna.

Takođe, negovatelji su upitani za vremenski period koji je protekao od početka simptoma do prvog javljanja lekaru. Zabeleženo je potom i vreme od prvog javljanja lekaru do postavljenje dijagnoze demencije, kao i vreme do dijagnoze konačnog tipa demencije.

3.3. Analiza kliničkih karakteristika bolesnika

Svi bolesnici su detaljno pregledani od strane neurologa, a potom je za svakog bolesnika zabeleženo postojanje sledećih neuroloških znakova: parkinsonizam

(bradikineza, rigor); elementi PSP-a (pareza vertikalnog pogleda/usporenost sakada u vertikalnom pravcu, rana posturalna nestabilnost, parkinsonizam); elementi KBS (asimetrična prezentacija rigiditeta/akinezije, distonije ili mioklonusa ekstremiteta, kao i ispad u barem dve više kortikalne funkcije: orobukalna ili apraksija ekstremiteta, oštećenje kortikanog senzibiliteta, fenomen „tuđeg ekstremiteta“); dezinhibicioni fenomeni (refleks pućenja, palmomentalni refleks i/ili refleks hvatanja); tremor; mioklonus; distonija; horea; elementi BMN (znaci oštećenja centralnog i perifernog motornog neurona); ataksija; motorne stereotipije; disfagija; prisustvo piramidnog deficita. Takođe, za sve bolesnike je uzet podatak o postojanju dijagnoze epilepsije.

3.4 Analiza potencijalnih faktora rizika za kognitivno oštećenje

U našoj studiji kod svih bolesnika analizirani su faktori rizika za koje je poznato da mogu doprineti kognitivnom oštećenju.

Tireoidni status određivan je metodom karbonilmetaloimunoeseja (CMIA). Referentne vrednosti naše laboratorije su 0,89-2,44 nmol/l za T3 (trijodtironin), 2,63-5,7 pmol/l za FT3 (slobodni trijodtironin), 62,7-150,8 nmol/l za T4 (tiroksin), 9,0-19,1 pmol/l za FT4 (slobodni tiroksin) i 0,35-4,94 mU/l za TSH (tireoidni stimulišući hormon).

Nivo vitamina B12 u serumu određivan je metodom elektrohemiluminiscentnog imunoeseja (ECLIA). Referentne vrednosti za B12 naše laboratorije iznose 189-883 pg/ml.

TPHA (Treponema pallidum Hemagglutination Assay) u serumu je određivan metodom aglutinacije.

Svim bolesnicima potom su urađeni krvna slika, biohemijske analize sa lipidogramom i glikemijom naše. Nivo triglicerida u serumu određivan je spektrofotometrijski, a referentne vrednosti naše laboratorije su manje od 1,7 mmol/l. Nivoi ukupnog holesterola, LDL (low density lipoprotein) i HDL (high density lipoprotein) holesterola određivani su spektrofotometrijski, a referentne vrednosti naše laboratorije su do 5,2 mmol/l za ukupan holesterol, do 3,4 mmol/l za LDL i više od 1,00 mmol/l za HDL. Referentna vrednost glikemije u našoj laboratoriji je do 3,5- 5,9 mmol/L.

Pored obavljenih analiza negovatelj i bolesnici su upitani o postojanju vaskularnih faktora rizika: poremećaj štitne žlezde; dijabetesa melitusa i načinu regulisanja glikemije (oralni antidijabetici ili insulinski preparati); hipertenzije i

uzimanja antihipertenziva; hiperlipidemije i eventualne terapije hipolipemicima; o upotrebi duvana, dužini pušačkog staža i broju cigareta koje konzumiraju u toku jednog dana. Takođe su upitani o eventualnoj zloupotrebi alkohola.

Od strane eksperta kod svih bolesnika je urađen ultrasonografski pregled magistralnih krvnih sudova vrata i velikih krvnih sudova mozga aparatom ProSound Alpha 10 proizvođača Aloka, Japan. Na ekstrakranijalnom pregledu magistralnih arterija vrata merene su maksimalna sistolna i krajnja dijastolna brzina protoka, određivana je veličina intimo-medijalnog kompleksa i registrovano postojanje strukturnih abnormalnosti krvnih sudova vrata, uključujući plakove. Na transkranijalnom dopler pregledu analizirane su srednje brzine protoka nad arterijama Willisovog poligona i indeksi pulsatilnosti.

Takođe je svaki bolesnik upitan o eventualnim traumama glave.

Radi isključenja strukturnih lezija mozga kao uzroka kognitivnog oštećenja, kod najvećeg broja bolesnika urađena je standardna MR mozga (T1, T2, FLAIR sekvence) na aparatu jačine 1,5 T (Philips Medical Systems, Achieva). U slučajevima kada MR nije mogla biti učinjena (prisustvo metalnog stranog tela ili pejsmejкера, klaustrofobija, uznemirenost, odbijanje pregleda) urađena je kompjuterizovana tomografija (KT) mozga.

U pojedinim slučajevima analizirani su i određeni imunoserološki parametri. Antinuklearna IgG antitela (ANA) i antineutrofilna citoplazmatska IgG antitela (ANCA) određivana su metodom indirektno imunofluorescencije (IIF). Nivo antikardiolipinskih antitela meren je metodom ELISA (*enzymelink immunosorbent assay*) sa referentnim vrednostima manjim od 10 U/ml za IgG antitela i manjim od 7 U/ml za IgM antitela.

3.5. Dopunske analize u diferencijalnoj dijagnozi spektra ABrp i FTDrp

U cilju veće preciznosti naše kliničke dijagnoze, kao i diferencijalne dijagnoze između spektra ABrp i FTDrp, u slučajevima gde je to bilo moguće, određivani su biomarkeri neurodegeneracije iz CST (A β 42, T-tau i P-tau protein), vršeno je snimanje pozitronske emisije tomografije fluodeoksiglukozom (18F) (FDG-PET), kao i multiparametarska MR analiza (postprocesing strukturna i funkcionalna MR).

3.5.1. Određivanje nivoa biomarkera cerebrospinalne tečnosti

Od 207 bolesnika, 42 bolesnika je odbilo da im se uradi lumbalna punkcija (LP) u cilju uzimanja uzoraka CST radi analize biomarkera, a kod 7 bolesnika nije bilo

moгуće uraditi LP (izražene degenerativne promene lumbosakralnog dela kičmenog stuba).

Kontrolnu grupu je činilo 26 ispitanika koji su bili hospitalizovani na Institutu za ortopedsku hirurgiju i traumatologiju Kliničkog centra Srbije zbog manje ortopedske intervencije u spinalnoj anesteziji. Kod svih kontrolnih subjekata je isključeno prisustvo psihijatrijske, neurološke, maligne ili sistemske bolesti.

LP je rađena u prepodnevnim časovima od 10 do 12 h (pre davanja spinalne anestezije u kontrolnoj grupi zdravih), u sedećem položaju, nakon prethodnog 30-to minutnog sedenja. Uzorci CST (3 ml) uzimani su u polipropilenske epruvete (kako bi se izbegla apsorpcija $A\beta_{42}$) (Schoonenboom et al. 2005). Najkasnije dva sata od uzimanja, uzorci likvora su centrifugirani tokom deset minuta na 4°C, a potom je supernatant čuvan na -80°C do dalje analize.

Za određivanje $A\beta_{42}$, T-tau i P-tau u CST korišćeni su enzimski imunotestovi sa čvrstom fazom (tzv. „sendvič“ ELISA) Innostest $A\beta_{42}$, Innostest hTAU-Ag, i Innostest Phospho-tau (_{181P}) proizvođača Innogenetics, Belgija. Kod određivanja T-tau u testu se koriste antitela koja detektuju sve izoforma ovog proteina (Vandermeeren et al. 1993); za određivanje $A\beta_{42}$ u imunotestu je prisutno antitelo koje se specifično vezuje samo za formu $A\beta$ od 42 amino kiseline (Vanderstichele et al. 1988), dok je antitelo koje se koristi za određivanje P-tau proteina specifično za oblik tau proteina koji je fosforilisan na 181. aminokiselinskom ostatku - treonin 181 (P-tau 181) (Vanmechelen et al. 2000). Istraživači koji su određivali nivoe biomarkera u CST nisu imali podatke o tome da li ispitanik pripada eksperimentalnoj ili kontrolnoj grupi.

3.5.2. Pozitronska emisiona tomografija

U 161 bolesnika urađeno je FDG-PET snimanje na PET skener aparatu nuklearne medicine Poliklinike KCS od strane iskusnog radiologa koji nije bio upoznat sa dijagnozama bolesnika. U preostalih 49 bolesnika snimanje nije moglo biti urađeno zbog nesaradnje bolesnika ili iz tehničkih razloga (nedostatak radiofarmaka u trenutku ispitivanja). Snimanje je rađeno u jutarnjim časovima, a bolesnicima je bilo navedeno da dan pre snimanja ne smeju da konzimiraju slatku hranu.

3.5.3. Pregled pomoću MR

Kako je najveći broj naših bolesnika ispunjavao kriterijume za ABam i FTDbv, a s obzirom na navedeno kliničko i neuropsihološko preklapanje, kao i diferencijalno-

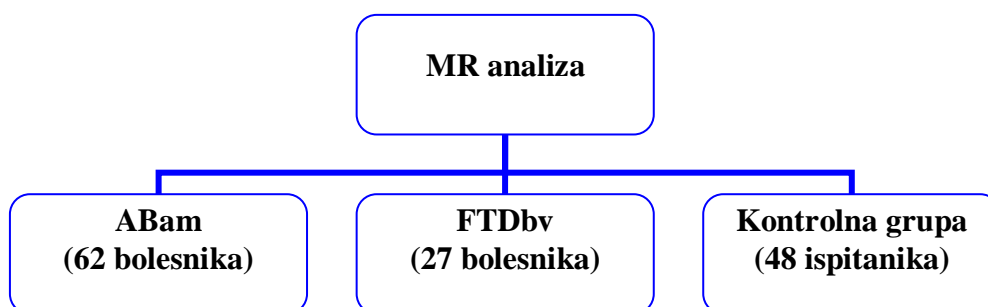
dijagnostičke poteškoće kada su ove dve forme DRP u pitanju, upravo je u ove dve grupe bolesnika urađena dopunska multiparametarska (postprocesing strukturne i funkcionalne MR) MR analiza.

3.5.3.1. Multiparametarska MR analiza u diferencijalnoj dijagnozi ABam i FTDbv

Od 95 bolesnika sa ABam, kod 17 bolesnika nije urađena MR (5 bolesnika sa metalnim stranim telom, 2 bolesnika sa pejsmejkerom, 8 bolesnika je bilo motorno agitirano, dok su 2 bolesnika odbila snimanje zbog klaustrofobije). Nakon pregleda učinjenih snimaka, isključeno je još 16 bolesnika zbog prisustva artefakata i tehničke neispravnosti tako da je konačnu analiziranu ABam grupu činilo 62 bolesnika. Od 78 bolesnika sa FTDbv, kod 30 bolesnika nije urađena MR (13 bolesnika je odbilo da uradi snimanje, 3 bolesnika su prijavila metalno strano telo, jedan bolesnik je imao pejsmejker, a 13 bolesnika je bilo motorno agitirano). Nakon pregleda učinjenih snimaka, isključen je još 21 pacijent zbog prisustva artefakata i tehničke neispravnosti tako da je konačnu analiziranu FTDbv grupu činilo 27 bolesnika. Bolesnici sa ABam i FTDbv se nisu međusobno razlikovali po godinama početka kao ni trajanju bolesti. Klinička dijagnoza je (u slučajevima u kojima je bilo moguće) potvrđena pomoću FTD-PET snimanja (38 ABam i 24 FTDbv bolesnika) i/ili biomarkerima CST (24 ABam i 9FTDbv bolesnika).

Kontrolna grupa bila je sastavljena od 48 zdravih ispitanika uparenih po polu i starosti sa bolesnicima.

Konačna grupa ispitanika koja je ušla u analizu nalazi se na Shemi 5.



Shema 5. Ispitanici koji su ušli u MR analizu

3.5.3.1.1. Tehnički parametri MR

U navedenom broju ispitanika pregled mozga je obavljen na aparatu jačine 1,5 T (Philips Medical Systems, Achieva). Primenjene su sledeće sekvence MR:

1. Dual-echo (DE) spin-echo (SE) sa sledećim parametrima: vreme repeticije (TR) 3125 ms, vreme eha (TE) 20/100 ms, dužina eho voza 6, broj aksijalnih preseka 44, debljina preseka 3 mm, veličina matrice 256×247, polje snimanja (FOV) 240 mm²;

2. Trodimenzionalna (3D) T1- weighted TFE (Turbo field echo) sekvenca sa smerom faze anteriorno-posteriorno i sledećim parametrima: TR 7,34 ms, TE 3,398 ms, flip angle 8°, veličina matrice 256×256×180, FOV 256×256 mm²;

3. Pulsed gradient SE single shot echo-planar sekvenca sa sledećim parametrima: TR 6715 ms, TE 86 ms, FA 90°, veličina matrice 112×110, FOV 224x220 mm², broj susednih aksijalnih preseka 50, debljina preseka 2,6 mm; korišćeni su difuziono-kodirani gradijenti primenjeni u 65 nekolinearnih pravaca (b faktor 1000 s/mm², sedam preseka).

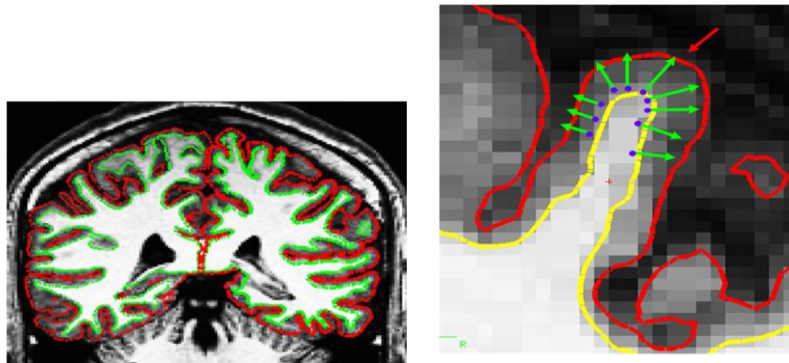
4. Gradient-echo (GRE) echo planar sekvenca za RS fMR sa sledećim parametrima: TR 3000 ms, TE 35 ms, flip angle 90°, veličina matrice 128×128, FOV = 240×240 mm²; debljina preseka 4 mm, 200 setova 30 susednih aksijalnih preseka. Ukupno vreme akvizicije za RS fMR iznosilo je oko 12 minuta. Tokom snimanja, ispitanicima je rečeno da se ne pomeraju i da drže oči zatvorene.

Analiza snimaka (post-processing) rađena je na Naučnom institutu „*San Raffaele*“ u Milanu, od strane jednog iskusnog analitičara koji nije imao podatke o ispitanicima, njihovim kliničkim i kognitivnim karakteristikama.

3.5.3.1.2. Određivanje debljine korteksa (cortical thickness)

Kortikalna rekonstrukcija i procena debljine korteksa urađena je na 3D T1-weighted TFE sekvenci uz pomoć programa za analizu slika FreeSurfer, verzija 5.3 (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>) (Fischl et al. 2000). Posle registracije na Talairach space i normalizacije intenziteta, izvršeno je automatsko uklanjanje ekstracerebralnih struktura, cerebeluma i moždanog stabla, a potom je na snimcima detaljno provereno eventualno postojanje grešaka ove automatske procedure. Strukture mozga su zatim segmentovane na belu, sivu masu i CST, cerebelarne hemisfere su odvojene, kao i subkortikalni od kortikalnih regiona. Potom je automatski, prateći gradijent intenziteta, određena granica bele i sive mase kao i sive mase i CST (prijalna površina), Slika 9

(Dale et al. 1999). Rezultati navedene segmentacije su detaljno vizuelno pregledani, a tamo gde je bilo potrebe i manuelno korigovani dodavanjem kontrolnih tačaka. Cerebralni korteks je prema strukturama girusa i sulkusa podeljen na 34 regiona po hemisferi, kako je opisano od strane Desikan autora (Desikan et al. 2006). Konačno, debljina korteksa je procenjena kao prosečna najmanja razdaljina između granice sa belom masom i pijačne površine.



Slika 9. Merenje debljine korteksa na 3D1 T1-weighted TFE MR sekvenci- obrada u FreeSurfer programu; crvena linija označava pijačnu površinu sive mase, dok zelena i žuta linija označava granicu bele i sive mase mozga

3.5.3.1.3. Difuziona tenzorska MR (DT MR)

Ispitivanje mikrostrukture bele mase (BM) rađeno je na DTI sekvencama.

Snimci dobijeni na difuzionoj sekvenci korigovani su pomoću ranije opisanog algoritma (Rohde et al. 2004, white.stanford.edu/newlm/index.php/DTI_Preprocessing#dti) kako bi se eliminisale distorzije usled vrtložnih struja i pokreta glave. Ovaj korak podrazumevao je šest parametara za korekciju trodimenzionalnih pokreta krutog tela i 8 parametara za ograničeno nelinearno uvrtnje, baziranih na modelu očekivanih distorzija usled vrtložnih struja. Slike su potom transformisane u MNI prostor. Šest akvizicija sa različitom orijentacijom difuzionog gradijenta je spojeno u jednu sliku.

Difuzioni tenzor procenjivan je vokal po voksel korišćenjem softvera DTIfit toolbox, koji je deo FMRIB Diffusion Toolbox u sklopu FSLv4.1.7 (www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/). Na ovaj način dobijena je mapa srednje difuzivnosti (mean diffusivity, MD) i frakcione anizotropije (fractional anisotropy, FA). Takođe su računane i mape aksijalne difuzivnosti (axD) i radijalne difuzivnosti (radD) (Basser et al. 1996).

Za DT analizu na više ispitanika primenjavana je verzija 1.2 softvera Tract-based spatial statistics (TBSS) (www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/tbss/index.html). Zapremine FA bile su podešene prema standardizovanom prostoru. Kao ciljani standardizovani prostor izabrana je slika FMRI58 FA. Potom je korišćena nelinearna transformacija kojom je FA svakog ispitanika mapirana na ciljanu sliku pomoću FNIRT. Slika je potom transformisana u standardni prostor MNI 152. Ista transformacija je korišćena za prenos mape FA svakog ispitanika na mapu standardizovanog prostora. Usrednjena slika FA je kreirana poravnanjem slika svih subjekata čime je formiran skelet FA koji reprezentuje puteve BM u celoj grupi ispitanika (Smith et al. 2006). Kao prag pri formiranju skeleta FA, korišćena je vrednost FA od 0,2 kako bi se izbegli vokseli sa niskim FA vrednostima, za koje se smatra da uključuju SM ili CST. Pojedinačni podaci o MD, FA, axD, radD projektovani su na zajedničke skelete.

Za identifikaciju puteva BM- traktografija (cingulum, corpus calosum (CC) ceo trakt, kao i delovi- koleno, telo i splenium), korišćena su dva atlasa iz softvera FSL (fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/data/atlas-descriptions.html): Johns Hopkins University WM tractography atlas i ICBM-DTI WM labels atlas (Canu E et al. 2015).

3.5.3.1.4. Resting state funkcionalna povezanost (FP)

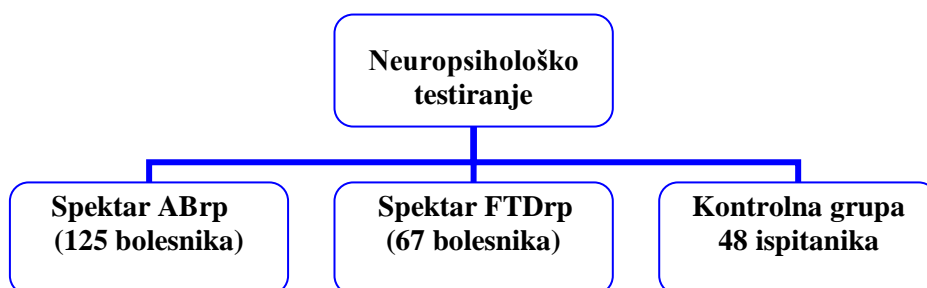
Analiza “Resting state”FP uz pomoć fMRI rađena je uz pomoć FSL (FSLv5.0). Preprocessing je rađen uz pomoć FEAT (Jenkinson et al. 2012) i uključeno je: uravnotežavanje signala, korekcija za pokrete glave, globalna 4D srednja normalizacija intenziteta, prostorno “smekšavanje” (5 mm FWHM). Primenili smo potom ICA-AROMA (Independent Component Analysis-based Automatic Removal Of Motion Artifacts) (Pruim et al. 2015) u cilju identifikacije nezavisnih komponenti (NK) koji predstavljaju artefakte usled pomeranja, a potom su isti uklonjeni iz fMR podataka putem linerane regresije. Rezultujući fMR podaci su potom filtrirani (cut of frekvence 0.01 Hz), ko-registrovani na 3D T1 weighted TFE slike ispitanika i transformisani u MNI152 standardni prostor sa 4 mm izotropskom rezolucijom uz pomoć nelinerane registracije kroz FNIRT (Andersson et al., 2007). fMR podaci su potom analizirani uz pomoć MELODIC (Multivariate Exploratory Linear Optimized Decomposition into Independent Components) (Beckmann et al. 2005).

3.6 Ispitivanje kognitivnog statusa i procena težine demencije

U našem istraživanju korišćena je opsežna baterija klasičnih neuropsiholoških testova koji su primenjivani od strane utreniranog ispitivača u dva uzastopna dana u jutarnjim časovima.

Dva ispitanika su odbila da učestvuju u neuropsihološkom testiranju (oba sa dijagnozom FTDbv), dok je 14 ispitanika (2 bolesnika sa PNFA, 1 bolesnik sa PPA_{sv}, 6 bolesnika sa FTDbv, 1 ispitanik sa logopeničkom afazijom, 2 bolesnika sa AB_{am}, 1 sa AB_{fr} i jedan sa PKA) bilo u odmaklim stadijumima demencije te kod njih nije bilo moguće uraditi testiranje. Kontrolnu grupu je činilo istih 48 zdravih ispitanika kojima je rađena i MR mozga (odjeljak 3.5.3.1.)

Konačna grupa testiranih ispitanika je prikazana na Shemi 6.



Shema 6. Ispitanici kojima je rađeno neuropsihološko testiranje

Neuropsihološko testiranje je u proseku trajalo dva sata, ali je svaki ispitanik imao mogućnost da u određenom trenutku od ispitivača zatraži pauzu od pola sata. Kod ispitanika su primenjivani testovi za ispitivanje globalnog kognitivnog funkcionisanja, procenu pažnje, pamćenja, vizuospacijalnih, egzekutivnih i jezičkih funkcija (Tabela 7).

Tabela 7. Neuropsihološki testovi primenjivani za ispitivanje pojedinih kognitivnih funkcija

Globalno kognitivno funkcionisanje
Mini Mental test (engl. Mini Mental State Examination, MMSE)
Baterija za testiranje funkcija frontalnog režnja (engl. Frontal Assessment Battery at bedside, FAB)
Montrealaska procena kognitivnih funkcija (engl. Montreal Cognitive Assessment, MoCA)
Revidirana Adenbrukova skala za procenu kognitivnih funkcija (engl. Addenbrooke's Cognitive Examination, ACE-R)
Matisova skala za procenu demencije (engl. Mattis Dementia rating scale, DRS)
Pamćenje

Rejov test učenja liste reči (engl. Rey Auditory Verbal Learning Task, RAVLT)
Test spontanog i potpomognutnog verbalnog prisećanja(engl. Free and Cue Selective Reminding Test, FCSRT)
Wechslerova skala pamćenja (engl. Wechsler Memory Scale, WMS): suptest crtanja figura (prisećanje)
Pažnja
Test trasiranja puta A (engl. Trail Making Test A, TMT-A)
Wechslerova skala pamćenja (engl. Wechsler Memory Scale, WMS): suptest ponavljanje brojeva-verbalni raspon unapred
Wechslerov individualni test inteligencije (engl. Wechsler Adult Intelligence Scale, WAIS): suptest šifra
Egzekutivne funkcije
Test fonemske fluentnosti (FF)
Test kategorijalne fluentnosti (KF)
Wechslerova skala pamćenja (engl. Wechsler Memory Scale, WMS): suptest ponavljanje brojeva-verbalni raspon unazad
Test ređanja brojeva (engl. Digit ordering test, DOT)
Stroop-ov test (ST)
Jezičke funkcije
Bostonski test imenovanja (engl. Boston Naming Test, BNT)
Bostonski dijagnostički test za afazije (engl. Boston Diagnostic Aphasia Examination Test, BDAE)-suptestovi ponavljanje rečenica male i velike verovatnoće, kompleksni ideacioni material, nalozi
Vizuprostorne funkcije
Huperov test složene vizuelne organizacije (engl. Hooper Visual Organization Test, HVOT)
Test crtanja sata (TCS)
Revidirana Adenbrukova skala za procenu kognitivnih funkcija (engl. Addenbrooke's Cognitive Examination, (ACE-R): suptest vizuprostorne funkcije

3.6.1. Skale za globalnu procenu kognitivnog statusa

U globalnoj proceni kognitivnog statusa ispitanika primenjivani su sledeći testovi: Mini-Mental test (engl. Mini Mental State Examination, MMSE) (Folstein et al, 1975), baterija za testiranje funkcija frontalnog režnja (engl. Frontal Assessment Battery at bedside, FAB) (Dubois et al. 2000), Montrealska procena kognitivnih funkcija (engl. Montreal Cognitive Assessment, MoCA) (Nasreddine et al. 2005), revidirana verzija Adenbrukovog testa (engl. Addenbrooke's Cognitive Examination, ACE-R) (Mioshi et al. 2006) kao i Matisova skala za procenu demencije (engl. Mattis Dementia rating scale, DRS) (Mattis 1998).

MMSE je prvobitno osmišljen kao test za procenu težine demencije, ali se kao jednostavan i kratak test, koristi veoma često i u drugim oboljenjima u neurologiji i psihijatriji, za brzu orijentaciju o kognitivnom statusu bolesnika. FAB predstavlja kratak test koji se često primenjuje kao sredstvo za skrining frontalne disfunkcije. Sastoji se od 6 pitanja: sličnosti (konceptualizacija), fonemska fluentnost (mentalna fleksibilnost), motorna serija (programiranje), konfliktne instrukcije (reagovanje na ometanje) „kreni-stani” (inhibitorna kontrola), refleks hvatanja (nezavisnost od uticaja okoline). MoCA je test primarno validiran za procenu blagog kognitivnog poremećaja. U našoj studiji je smatrano da je skor manji od 26 patološki, jer je ranije pokazano da granična vrednost od 26 od ukupno 30 poena ima senzitivnost od 90 % i specifičnost od 87 % u postavljanju dijagnoze blagog kognitivnog poremećaja (Nasreddine et al. 2005). ACE-R je validan skrining test za procenu demencije, senzitivan i na ranu kognitivnu disfunkciju. Maksimalan broj poena je 100 i dobija se sabiranjem podskorova za svaku od ispitivanih funkcija- pažnja i orijentacija, pamćenje, fluentnost, jezičke i vizuoprostorne funkcije. DRS skala je originalno osmišljena za prospektivne studije u demencijama i ispituje širok spektar kognitivnih sposobnosti, putem određenog broja manje zahtevnih pitanja. Pitanja su grupisana u 5 domena: pažnja, inicijacija, konstrukcija, konceptualizacija, pamćenje. Primena DRS skale se naročito savetuje za poređenje bolesnika sa različitim formama demencija.

3.6.2. Ispitivanje verbalnog i vizuelnog pamćenja

Za ispitivanje verbalnog pamćenja korišćeni su testovi: Rejov test učenja liste reči (engl. Rey Auditory Verbal Learning Task, RAVLT) (Rey 1964) i Test spontanog i potpomognutnog verbalnog prisećanja (engl. Free and Cue Selective Reminding Test, FCSRT) (Grober and Buschke, 1987). RAVLT je u našem istraživanju korišćen za ispitivanje neposrednog upamćivanja određivanjem ukupnog skora svih pet ponavljanja liste reči, potom skora spontanog odloženog prisećanja posle 30 minuta kao i za ispitivanje prepoznavanja reči. RAVLT je osetljiv na oštećenja leve (dominantne) hemisfere. Pri tome, kod bolesnika sa temporalnom lezijom uočava se pad na svim skorovima, dok je kod bolesnika sa frontalnom lezijom, prepoznavanje očuvano u odnosu na spontano prisećanje. FCSRT test je korišćen takođe za ispitivanje spontanog neposrednog upamćivanja određivanjem ukupnog skora sva 3 ponavljanja liste reči, spontanog odloženog prisećanja posle 30 minuta, kao i za ispitivanje prepoznavanja reči.

Za razliku od RAVLT testa, u FCSRT testu procenjivali smo i sematičkim ključem pomognuto neposredno upamćivanje (određeno ukupnim skorom sva 3 ponavljanja liste reči), kao i sematičkim ključem pomognuto odloženo prisećanje posle 30 minuta. Semantički ključ pomaže u prisećanju u poremećajima pamćenja frontalnog tipa (oštećena strategija učenja), dok je u slučaju hipokampalnog oštećenja (kada ne dolazi do konsolidacije) ponuđeni semantički ključ bez efekta.

Vizuelno pamćenje procenjivano je suptestom Wechslerova skala pamćenja (engl. Wechsler Memory Scale, WMS):, u kojem su ispitanici crtali 4 figure neposredno posle 10 sekundi gledanja u crteže, kao i odloženim crtanjem posle 30 minuta. Kao i pri kopiranju figure, u prisećanje su uključene obe hemisfere.

3.6.3. Ispitivanje pažnje

Za ispitivanje pažnje u studiji su korišćeni Test trasiranja puta A (engl. Trail Making Test A, TMT-A) (Reitan et Wolfson 1993) te suptestovi ponavljanje brojeva-verbalni raspon unapred i šifra iz WMS skale (Wechsler 1987). TMT-A procenjuje uglavnom pažnju, odnosno koncentraciju, ali i vizuelno opažanje, vizuosprostornu procenu i vizuomotorne sposobnosti. Skor na TMT-A predstavlja vreme u sekundama za koje se kompletira zadatak. Testom ponavljanja brojeva- verbalni raspon unapred meri se verbalna pažnja i neposredno verbalno upamćivanje te je on osetljiviji na oštećenje leve hemisfere, nego desne ili na difuznu leziju. Test Šifra spada u testove pažnje, ali je za njegovo rešavanje neophodna i manuelna spretnost, oštrina vida i vizuomotorna koordinacija. Iako se smatra da ovaj test nema veliki lokalizacioni značaj, prilikom njegovog rešavanja se uočava povišen metabolizam glukoze u zadnjim delovima mozga, više sa desne strane.

3.6.4. Ispitivanje egzekutivnih funkcija

Egzekutivne funkcije su ispitivane primenom testa *fonemske fluentnosti* (FF) (Lezak 1983), testa *kategorijalne fluentnosti* (KF) (Goodglass et Kaplan 1983), *supresta WMS ponavljanje brojeva- verbalni raspon unazad*, *Test ređanja brojeva* (engl. *Digit ordering test*, DOT) (Cooper et al. 1991) i *Stroop testa* (ST, tačni odgovori) (Sajjadi et al. 2013). FF test meri fonemsku fluentnost, tj. produkciju pojedinačnih reči na zadato slovo (u srpskom jeziku S, K i L) u toku jednog minuta, kao i verbalno divergentno mišljenje. Test je prvenstveno osetljiv na disfunkciju leve velikomoždane hemisfere.

Korišćen je i test KF, koji podrazumeva nabrojanje životinja u toku jednog minuta, a preuzet je iz Bostonskog dijagnostički test za afazije (engl. Boston Diagnostic Aphasia Examination Test, BDAE) (Goodglass et Kaplan 1983). Ovim testom se meri kategorijalna fluentnost, odnosno verbalno divergentno mišljenje. Stroop test (ST) je odličan test za ispitivanje mentalne fleksibilnosti i rigidnosti kao funkcije dorzolateralnog prefrontalnog korteksa i prednjeg cinguluma. Naime, ovaj test se bazira na sposobnosti najvećeg broja ljudi da brže i automatski čita reči u poređenju sa imenovanjem boja. Stroop efekat se zasniva na efektu “ometanja” koje ima automatsko procesuiranje reči na mentalno zahtevniji zadatak imenovanja boja. U našem istraživanju smo koristili deo testa u kome bolesnici moraju da navedu boju kojom je ime neke druge boje napisano (npr. zelenom bojom je napisana reč plava). U toku 45 sekundi beležili smo tačne odgovore.

3.6.5. Ispitivanje jezičkih funkcija

Za ispitivanje jezičkih funkcija korišćen je Bostonski test imenovanja (Boston Naming Test, BNT) (Kaplan et al. 1978) kao i suptestovi iz BDAE (ponavljanje rečenica male i velike verovatnoće; kompleksni ideacioni material i nalozi (Goodglass et Kaplan 1983). BNT se koristi u proceni konfrontacionog imenovanja, dragocen je u otkrivanju anomalije, ali zavisi i od očuvanosti vizuelne percepcije. BDAE predstavlja neuropsihološku bateriju testova kojim se procenjuju jezičke funkcije u svim aspektima (spontani govor, pisanje, ponavljanje, razumevanje).

3.6.6. Ispitivanje vizuoprostornih funkcija

Vizuoprostorne funkcije ispitivane su Huperov test složene vizuelne organizacije (engl. Hooper Visual Organization Test, HVOT) (Hooper 1958), testom crtanja sata (TCS) (Mioshi et al. 2006) i suptestom vizuoprostorne funkcije iz ACE-R (Mioshi et al. 2006). HVOT je test vizuelne organizacije slika isečenih na delove. Primena testa traje 10 do 15 minuta i on nema lokalizacionu vrednost. TCS je test koji se kao i MMSE često koristi u kognitivnom skriningu zbog toga što omogućava brz uvid u više kognitivnih domena /egzekutivne, vizuoprostorne funkcije, razumevanje, pamćenje/.

3.6.7. Procena težine demencije

Težina bolesti, odnosno stadijum demencije kod svih bolesnika određen je Skalom za kliničku procenu demencije (engl. Clinical Dementia Rating Scale, CDR) (Morris et al. 1993). CDR skala je jedan od najčešće korišćenih instrumenata za procenu

težine demencije. Procenjuje se 6 kognitivnih domena (pamćenje; orijentacija; sposobnost rasuđivanja i rešavanja problema; funkcionisanje u svakodnevnim aktivnostima i kod kuće; sposobnost vođenja računa o sebi) kroz semi-strukturisani intervju koji ispitivač vodi prvo sa negovateljem potom i sa bolesnikom. Svaka ispitana kognitivna kategorija se skoruje od 0 (bez kognitivnog poremećaja) do 3 (težak kognitivni poremećaj). CDR se može izraziti globalnim skorom (GS) ili ukupnim zbirom ispitivanih kategorija (engl. sum of boxes, SB). Globalni CDR skor može biti od 0 do 3 gde je 0 bez kognitivnog poremećaja; 0.5 blagi kognitivni poremećaj, 1 početna demencija; 2 demencija srednjeg stepena; 3 izražena demencija. CDR-SB zbir može iznositi od 0-18. U svakom slučaju što je skor veći, stepen demencije je izraženiji.

Stepen funkcionalne onesposobljenosti procenjivan je kod svih bolesnika kroz razgovor sa negovateljem kroz Skalu za procenu aktivnosti svakodnevnog života (engl. Activities of Daily Living Scale, ADL) (Galasko et al. 1997), gde je maksimalan skor 78. Što je skor veći veća je samostalnost u obavljanju svakodnevnih aktivnosti.

3.7 Ispitivanje psihijatrijskih simptoma

U našem istraživanju ispitivali smo anksioznost, depresiju i apatiju dole navedenim skalama. S obzirom da skale popunjava ispitivač na osnovu intervju sa bolesnikom, urađene su samo kod bolesnika koji su bili dovoljno kognitivno očuvani da adekvatno odgovore na postavljena pitanja (MMSE ≥ 10). Pedeset i četiri bolesnika je imalo MMSE ≤ 9 (26 bolesnika sa ABam, 4 sa PKA, 1 sa logopeničkom afazijom, 4 sa ABfr, 14 bolesnika sa FTDbv, 4 sa PNFA, 1 bolesnik sa PPA_{sv}), a skale nisu urađene ni kod 4 bolesnika sa FTDbv koji su odbili ispitivanje, kao i kod 2 bolesnika sa PPA_{sv}, jednog sa logopeničkom afazijom, jednog sa PNFA zbog predominantno jezičkih poremećaja i otežanog razumevanja postavljenih pitanja. Konačnu grupu ispitivanih činilo je 94 bolesnika iz spektra AB_{rp} i 51 bolesnika iz spektra FTDrp.

Kontrolnu grupu je činilo istih 48 zdravih ispitanika kojima je rađena i MR mozga kao i neuropsihološko testiranje (odjeljak 3.5.3.1., 3.6.)

3.7.1. Procena anksioznosti

Prisustvo anksioznosti kod bolesnika ispitivano je upotrebom Hamiltonove skale za procenu anksioznosti (HAMA) (Hamilton 1959). Skalu popunjava ispitivač (utrenirani lekar) na osnovu intervju sa bolesnikom prema 14 predviđenih simptoma koji se skoruju od 0 (nije prisutno) do 4 (izraženo prisutno). Ukupan skor se kreće od 0 do 56, pri čemu su bolesnici okarakterisani kao anksiozni u slučaju skora ≥ 13 .

3.7.2. Procena depresivnosti

Prisustvo depresivnosti ispitivano je pomoću Hamiltonove skale za procenu depresije sa 21 pitanjem (HAMD) (Hamilton 1960). HAMD testiranje, u vidu strukturisanog intervjua, sprovedeno je od strane obučenog lekara. Skor na HAMD skali veći od 17 smatran je pokazateljem postojanja depresivnosti.

3.7.3. Procena apatije

Procena apatije obavljena je upotrebom Modifikovane skale za procenu apatije (AS, od engleskih reči Apathy Scale) (Starkstein et al. 1992) sa 14 pitanja. Prema preporukama bolesnicima klasifikovani kao apatični ukoliko je skor bio ≥ 14 .

3.7.4. Neuropsihijatrijski upitnik

Za detaljniju procenu prisustva psihijatrijskih simptoma u našim grupama ispitanika, korišćen je Neuropsihijatrijski upitnik (NPI Neuropsychiatric Inventory) (Cummings et al. 1994). NPI je prvobitno bio definisan i razvijen za primenu kod bolesnika sa Alchajmerovom bolešću i drugim oblicima demencije, ali uz pokazanu korist u proceni bihevioralnih poremećaja i u drugim stanjima i bolestima. Podrazumeva skorovanje učestalosti, intenziteta i stresa negovatelja kroz deset bihevioralnih i dva neurovegetativna domena: sumanute ideje, halucinacije, agitiranost, depresija, anksioznost, euforija, apatija, dezinhibovanost, iritabilnost, poremećaj motorne aktivnosti + poremećaj spavanja i poremećaj ishrane i apetita. Svaki domen se skoruje od 0 do 12 i sa ukupnim skorom u rasponu od 0 do 120. Skorovanje je zasnovano na intervjuu sa negovateljem i njegovoj proceni prisustva navedenih simptoma kod obolelog. NPI je urađen za sve ispitivane bolesnike.

3.8. Molekularno-genetska dijagnostika

Kao biološki materijal korišćena je periferna krv uzorkovana od svih ispitivanih bolesnika tokom hospitalizacije na Klinici za neurologiju. Uzimano je po 5 ml krvi, a kao antikoagulans je korišćen natrijum-citrat u koncentraciji 0,38 % (w/v). Uzorci su do finalne analize čuvani na -20°C . DNK je izolovana iz krvi neposredno pred molekularno-genetsku analizu.

3.8.1. Izolovanje genomske DNK iz limfocita periferne krvi

Genomska DNK je izolovana upotrebom *QIAamp DNA mini kita* (*QIAGEN*, Nemačka) po uputstvu proizvođača. *QIAamp DNA mini kit* je namenjen za brzu izolaciju ukupne DNK (genomska, viralna, mitohondrijalna) iz pune krvi, plazme, seruma, taloga leukocita, kostne srži, drugih telesnih tečnosti, kultivisanih ćelija, tkiva i forenzičkih uzoraka. Nakon izolacije, dobijena DNK je dovoljno kvalitetna da se može koristiti za PCR i *Southern blot* metodu. Ako se kao početni materijal koristi puna krv, očekivani prinos iz 200 μ l krvi je oko 6 μ g ukupne DNK.

Pri izolaciji DNK iz pune krvi, prvo su lizirani limfociti puferom za lizu u prisustvu proteinaze K. Lizat je zatim centrifugiranjem propušten kroz *Mini spin* kolonice pri čemu se DNK vezala za silikonsku membranu kolonice, a ostale komponente ćelija prošle su kroz nju. Zatim je odgovarajućim puferima vršeno dodatno ispiranje DNK od proteina i drugih agenasa koji bi potencijalno mogli da inhibišu PCR reakciju. Prečišćena DNK je na kraju eluirana sa membrane u odgovarajućem puferu ili redestilovanoj vodi. Kvalitet i količina izolovane DNK su određivani spektrofotometrijom, koja se zasniva na merenju količine svetlosti koju neka supstanca apsorbuje na određenoj talasnoj dužini. Količina apsorbovane svetlosti odgovara koncentraciji ispitivane supstance. Nukleinske kiseline apsorbuju na 260 nm i koncentracija DNK je računata prema odgovarajućoj formuli. Čistoća uzorka DNK na spektrofotometru je određivana pomoću apsorbance izmerene na talasnim dužinama od 230, 280 i 340 nm. Na 230 nm apsorbuju fenolatni anjon, tiocijanat i peptidi, na 280 nm apsorbuju fenol i proteini, dok apsorbancija na 330 nm i više ukazuje na prisustvo čestica u rastvoru koje rasejavaju svetlost u vidljivom spektru (npr. soli). U našem istraživanju merenja su vršena na spektrofotometru *BioPhotometer Plus* (*Eppendorf*, Nemačka u plastičnim kivetama *Uvette* (*Eppendorf*, Nemačka).

3.8.2. Detekcija tačkastih mutacija, malih insercija i delecija

Detekcija tačkastih mutacija, kao i malih insercija i delecija je vršena metodom direktnog sekvenciranja, koje se smatra „zlatnim standardom“ za ovakvu vrstu analiza. Ovom metodom se utvrđuje tačan redosled nukleotida u molekulu DNK i bazirana je na metodi terminacije sinteze lanca DNK. Postupci koji prethode direktnom sekvenciranju su amplifikacija DNK regiona od interesa, a zatim provera i prečišćavanje amplifikata.

3.8.2.1. Amplifikacija DNK regiona od interesa

Reakcija lančane polimerizacije (eng. *Polymerase Chain Reaction* – PCR) je metoda koja predstavlja *in vitro* amplifikaciju određene, unapred definisane sekvence DNK i koja se zasniva na procesu replikacije molekula DNK (Mullis et al. 1986). Ono što definiše sekvencu koja se amplifikuje su sintetisane jednolančane oligonukleotidne sekvence (uzvodni i nizvodni prajmeri). Prajmeri su komplementarni krajevima DNK sekvence koja se amplifikuje i međusobno su suprotne orijentacije, tako da su krajevi umnoženog fragmenta definisani 5'- krajevima prajmera. Druga komponenta neophodna za uspešnu PCR reakciju je termostabina DNK polimeraza koja je izolovana iz Archaea *Thermus aquaticus* (*Taq* polimeraza).

PCR-om dolazi do eksponencijalne amplifikacije DNK tako što se reakcija sastoji od ponavljanja ciklusa koji obuhvataju denaturaciju DNK, hibridizaciju prajmera sa matricom (eng. „*aniling*“) i elongaciju tj. ekstenziju hibridizovanih prajmera katalizovanu polimerazom.

Aparati koji su korišćeni za PCR amplifikaciju su GeneAmp® PCR System 9700 ili Veriti (proizvođač *Life Sciences*, USA). Posle završetka PCR reakcije amplifikati su skladišteni na 4°C do dalje analize.

3.8.2.2. Provera PCR amplifikacije i pročišćavanje PCR produkata

U kojoj meri je amplifikacija željenih fragmenata bila uspešna i sa kolikim prinosom proveravano je primenom horizontalne elektroforeze na agaroznom gelu. Genralni princip na kome se zasniva ovo elektroforetsko razdvajanje je da naelektrisane čestice različite mase, pod uticajem električnog polja, prelaze različite putanje u agaroznom gelu, za isto vreme. Ovom metodom je vršeno razdvajanje fragmenata DNK na osnovu njihove dužine, a u opsegu od 80 do 200 bp. Dužina DNK fragmenta je određivana na osnovu komercijalnog markera koji se sastoji većege broja DNK fragmenata poznatih dužina, a koji se nanosi na agarozni gel kao jedan od uzoraka.

Kao matrica za sekvenciranje se koriste produkti dobijeni PCR reakcijama opisanim u predhodnim poglavljima. Osim PCR produkata u rastvoru se nalaze i neugrađeni nukleotidi i prajmeri koji mogu nepovoljno da utiču na rezultate sekvenciranja, te je pre korišćenja PCR produkta za reakciju sekvenciranja potrebno prečistiti i odstraniti neželjene nukleotide i prajmere. U ovom istraživanju je primenjivano enzimsko prečišćavanje i korišćena su dva enzima: egzonukleaza, označena kao *Exonuclease I* (proizvođač

Fermentas, Nemačka) i alkalna fosfataza, označena kao *Fast alkaline phosphatase* (proizvođač *Fermentas*, Nemačka).

3.8.2.3. Direktno sekvenciranje

Metod direktnog sekvenciranja koji je primenjen u ovom istraživanju se naziva *Dye-terminator* sekvenciranja, a u reakciji se koriste dideoksiribonukleozid trifosfati obeleženi različitim fluorescentnim bojama. Za izvođenje reakcije su potrebni matrica, DNK polimeraza, jedan prajmer, kao i smeša 2'- deoksiribonukleotid-trifosfata (dATP, dGTP, dCTP i dTTP). Pored toga, u Sangerovoj metodi u reakciju se dodaje i jedan od 2',3'- dideoksiribonukleotid-trifosfata (ddATP, ddGTP, ddCTP ili ddTTP), dok se kod *Dye-terminator* sekvenciranja dodaje smeša ovih nukleotida koji su fluorescentno obeleženi različitim bojama.

Tokom reakcije sekvenciranja vrši se sinteza novog lanca DNK sve dok se umesto 2'- deoksiribonukleotida ne ugradi 2',3'- dideoksiribonukleotid. Nakon ugradnje 2',3'- dideoksiribonukleotida, sinteza se prekida jer ovaj nukleotid nema 3' hidroksilnu grupu, tako da se ne može vezati sledeći nukleotid. Na taj način se dobija DNK fragment koji na svom 3' kraju ima fluorescentno obeleženi 2',3'- dideoksiribonukleotid. Kao produkt reakcije sekvenciranja dobija se smeša ovih fragmenata različitih dužina. PCR produkt čiju sekvencu želimo da analiziramo je korišćen kao matrica, dok je kao prajmer upotrebljavan jedan od para prajmera koji su služili i za PCR reakciju. Ostale komponente potrebne za reakciju sekvenciranja su sadržane u optimalnim koncentracijama u komercijalnom kompletu pod nazivom *BigDye® Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit* (proizvođač *Life Technologies*, SAD).

Reakcija je pripremana na ledu, a vršena u aparatima koji su korišćeni i za PCR amplifikaciju i prečišćavanje PCR produkta, *GeneAmp® PCR System 9700* ili *Veriti* (proizvođač *Life Sciences*, USA). Produkti reakcije sekvenciranja su skladišteni na na 4°C u mraku.

3.8.2.3.1 Kapilarna elektroforeza

Razdvajanje fragmenata dobijenih direktnim sekvenciranjem vrši se kapilarnom elektroforezom koja predstavlja visokosenzitivnu metodu, zasnovanu na principu tradicionalnih gel elektroforetskih metoda, ali u tankoj staklenoj kapilari ispunjenoj polimerom. Ovo je metoda visoke rezolucije koja omogućava razdvajanje i fragmenata čija je razlika u dužini svega jedan bazni par. Vizuelizacija se vrši pomoću ekscitacije

fluorescentnih boja na 3' kraju DNK fragmenta i detekcijom emitovane svetlosti koja je karakteristične talasne dužine za svaku boju.

Detekcija i primarna obrada rezultata su sprovedene na automatskom sekvenatoru ABI3500 (proizvođač *Life Technologies*, SAD). Ovaj aparat predstavlja sistem za elektroforezu koja se obavlja potpuno automatski od uzimanja uzoraka do primarne analize rezultata i može se primenjivati za analizu sekvenciranja kao i fragmentnu analizu.

3.8.2.3.2. Analiza sekvenci

Automatski sekvenator ABI3500 je opremljen softverom za analizu DNK sekvenci pod nazivom Sequencing Analysis verzija 5.4. (proizvođač *Life Technologies – Applied Biosystems*, SAD). Ovaj softver je korišćen samo za vizuelnu proveru stepena uspešnosti elektroforeze. Za detaljniju analizu korišćen je softver Sequencher 4.10.1 Demo (proizvođač *Gene Codes Corporation*, SAD) koji ima mogućnost poređenja velikog broja sekvenci i njihovo grupisanje u klastere ukoliko ispunjavaju zadate nivoe podudarnosti. Takođe, moguće je učitati u formi tekstualnog fajla referentnu sekvencu sa kojom bi se vršilo poređenje sekvenci dobijenih kapilarnom elektroforezom. Referentne sekvence za svaki analizirani egzon su preuzimane sa Ensemble baze podataka (<http://www.ensembl.org/index.html>). Softver je ukazivao na svako postojanje neslaganja u redosledu nukleotida između referentne i analizirane sekvence, ali je u analizi svake sekvence primenjivana i subjektivna, vizuelna metoda. Sve detektovene promene su pretraživane u nekoliko baza podataka kako bi se utvrdilo da li su već opisane u literaturi i kakav je njihov uticaj na nastanak bolesti. Dve baze u kojima je vršena pretraga su HGMD (eng. *The Human Gene Mutation Database*, URL: <http://www.hgmd.org>) kao i AD&FTDMDB (eng. *Alzheimer's disease and Frontotemporal Dementia Mutation Database*, URL: <http://www.molgen.vib-ua.be>) (Cruts et al. 2012).

3.8.2.3.3. In silico analiza

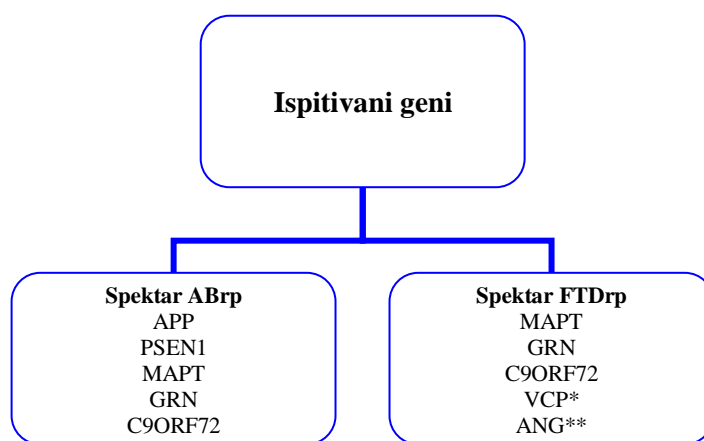
Potencijalna patogenost do sada neopisanih mutacija je bila testirana *in silico* analizom primenom dostupnih predikcionih softvera koji ispituju efekat mutacija na proteinskom nivou. Primenjeni softveri su slobodno dostupni na internetu, (MutationTaster (Schwarz et al. 2014), PROVEAN(Choi et al. 2012).

3.8.2.4. Ispitivani geni u našem istraživanju

U našem istraživanju sekvence egzona APP (egzoni 16 i 17), PSEN1 (egzoni 3–12), MAPT (egzoni 1, 9, 10, 11, 12, 13) i GRN (egzoni 0–12) gena, kao i sekvence

susednih introna ampifikovane su gore opisanom PCR metodom korišćenjem navedenih prajmera (Goate et al. 1991, Cruts et al. 1998, Baker et al. 1999). Svaki PCR produkt je potom sekvenciran istim uzvodnim i nizvodnim prajmerima (kako je objašnjeno u prethodnim poglavljima) na Applied Biosystems *BigDye® Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit* (proizvođač *Life Technologies, SAD*) kao i ABI3500 (Applied Biosystems) genetskom analizatoru prema uputstvima proizvođača.

Bolesnicima iz spektra ABrp urađeno je testiranje na APP i PSEN1 mutacije. Testiranje na mutacije u MAPT i GRN genu učinjeno je u svih ispitivanih bolesnika, dok su svi bolesnici iz FTD spektra testirani na mutacije u VCP i ANG genu (Shema 7).



Shema 7. Ispitivani geni u spektrima ABrp i FTDrp

*samo kod FTD bolesnika za koje je dobijen podatak o autozomno- dominantnom načinu nasleđivanja

**samo kod bolesnika sa FTD-BMN sindromom preklapajna

3.8.3. Određivanje APOE genotipa

U konačnu analizu (iz tehničkih razloga) uključeno je 120 ABrp i 76 bolesnika sa FTDrp. U cilju determinacije APOE genotipa, dva polimorfizma pojedinačnih nukleotida (*rs429358* i *rs7412*) su analizirana na aparatu *ABI 7500 Real Time PCR System (Applied Biosystems)* primenom komercijalnog *TaqMan SNP Genotyping* eseja istog proizvođača. Svaka genotipska forma je razlikovana jedinstvenim HhaI fragmentima čime je omogućeno dobijanje nedvosmislenog rezultat svih homozigotskih i heterozigotskih kombinacija.

3.8.4. Testiranje ispitanika na C9ORF72 heksanukleotidnu ekspanziju

Svi ispitivani bolesnici testirani su na postojanje heksanukleotidne ekspanzije u C9ORF72 genu (Shema 7).

Delove DNK sa ekspaniranim heksanukleotidnim GGGGCC ponovcima smo amplifikovali PCR metodom koristeći prethodno objavljene prajmere komplementarne ponovcima (ponovci-prajmeriPCR (rpPCR) (DeJesus-Hernandez et al. 2011) . Potom su svi uzorci pregledani na potencijalnu ekspanziju *C9ORF72* GGGGCC ponovaka uz pomoć rpPCR (DeJesus-Hernandez et al. 2011, Renton et al. 2011) . Analiza dužine fragmenta urađena je ABI 3500 genetskim analizatorom (*Applied Biosystems, USA*) i *ABI GeneMapper v4.1 (Applied Biosystems)*. Potom, su rpPCR produkti separisani na agarozu i detektovani Southern blott tehnikom u cilju postizanja sigurnosti da broj ponovaka prelazi trenutno prihvaćenu granicu od više od 30 ponovaka (za detalje videti Kostić et al. 2014)

3.8.4.1. Genetska pilot studija

U okviru genetskog ispitivanja DRP, urađena je i pilot studija “Učestalost heksanukleotidne ekspanzije u *C9ORF72* genu u populaciji osoba sa DRP“. Ovom studijom obuhvaćeno je 117 konsektivnih bolesnika iz spektra ABrp, FTDrp i DLT, koji su u periodu od aprila 2012. do aprila 2014. godine hospitalno ispitivani na Klinici za neurologiju (uključujući i isključujući kriterijumi odgovaraju navedenim u odeljku 3.1., a analiza sociodemografskih, kliničkih karakteristika i dopunskih ispitivanja su navedena u odeljcima 3.2., 3.3., 3.4., 3.5., 3.6., 3.7.). Kriterijumi za verovatnu ABrp su bili ispunjeni u šezdeset i jednog bolesnika (52,1%), od toga 54 bolesnika sa ABam, a 7 bolesnika sa ABfr (McKhann et al. 2011), 4 bolesnika (3,4%) je imalo PKA (Mendez et al. 2002), a tri bolesnika (2,6%) je ispunjavalo kriterijume za DLT (McKeith 2006). Preostalih 49 bolesnika je prema kriterijumima svrstano u spektar FTDrp: 23 bolesnika (19,7%)sa FTDbv (Rascovsky et al. 2011), 12 bolesnika (10,3%) sa PNFA (Gorno-Tempini et al. 2011), 4 bolesnika sa PPAsv (Gorno-Tempini et al. 2011), 4 bolesnika (3,4%) sa preklapanjem FTD-BMN (3 bolesnika sa FTDbv i jedan bolesnik sa PNFA) (Brooks BR et al. 2000) i 4 bolesnika (3,4%) sa preklapanjem FTDbv-PSP (Williams et al 2009). Bolesnici sa PLA (2 bolesnika 1,7%) su tada prema važećim kriterijumima svrstani u spektar FTD (Gorno-Tempini et al. 2011).

3.9. Statistička obrada podataka

Statistička obrada podataka je vršena u programu SPSS verzija 16.0 (*SPSS Inc, Čikago, Illinois, SAD*). Sve ispitivane varijable su prvo analizirane pomoću Kolmogorov-Smirnov testa da bi se utvrdilo da li se distribuišu po normalnoj raspodeli. Od parametara deskriptivne statistike korišćeni su proporcija, srednja vrednost i standardna devijacija (SD).

Za poređenje nominalnih i ordinalnih varijabli između dve ili tri grupe ispitanika korišćen je χ^2 test ili Fisherov test tačne verovatnoće u zavisnosti od dimenzija tablice kontigencije i broja očekivanih slučajeva u tablici. Značajnost razlike kontinuiranih neparametarskih varijabli između dve grupe ispitanika je ispitivana pomoću Mann-Whitneyevog U testa, a razlika kontinuiranih parametarskih varijabli pomoću Studentovog t testa. Za poređenje tri grupe ispitanika korišćena je parametarska ANOVA sa *post hoc* analizom (Bonferronijeva korekcija) ili neparametarska ANOVA (Kruskal-Wallis), u zavisnosti od toga da li su podaci bili distribuisani po normalnoj raspodeli.

Korelacije dvaju varijabli su ispitivane Spearmanovim koeficijentom korelacije ranga.

Mere debljine korteksa, kao i mere DT MRI traktografije BM između grupa poređene su metodom ANOVE.

Za poređenje rezultata dobijenih pomoću TBSS-a korišćen je softver za interferenciju zasnovanu na permutaciji koji služi za neparametarsku pragovnu statističku analizu, a deo je FMRIB softverske biblioteke (FSL) (Nichols et al. 2002). Broj permutacija je podešen na 5000 (Nichols et al. 2002). DTI vrednosti na skeletu bele mase poređene su među dvema grupama pomoću t testa zasnovanog na permutaciji uz korekciju za starost ispitanika.

Među-grupne analize RS-fMRI izvršene su dual-regression tehnikom implementiranom u FSL (Filippini et al. 2009), a za poređenje rezultata dobijenih MELODIC-om korišćen je softver za interferenciju zasnovanu na permutaciji koji služi za neparametarsku pragovnu statističku analizu, a deo je FMRIB softverske biblioteke (FSL) (Nichols et al. 2002).

Korelacije između MR mera (debljina korteksa, mere DR MRI i FP), kognitivnih testova i nivoa proteina CST procenjene su Spearmanovim Rho koeficijentom korelacije.

Pristup Random forest primenjen je u procenjivanju MR mera koje najbolje predviđaju kliničku dijagnozu (AB vs FTDbv) (Breiman, 2001).

Nivo značajnosti za sve statističke analize bio je 0,05 za statistički značajnu razliku i 0,01 za visoko statistički značajnu razliku. Za analizu podataka dobijenih pomoću MR, izvršena je korekcija statističke značajnosti za višestruka poređenja pomoću metode family-wise error.

4. REZULTATI

4.1. Demografske i kliničke karakteristike ispitanika spektra ABrp i FTDrp

U našem istraživanju učestvovalo je 129 bolesnika sa dijagnozom iz spektra ABrp i 78 bolesnika sa dijagnozom iz spektra FTDrp.

4.1.1. Demografske karakteristike ispitanika iz spektra ABrp i FTDrp

Detaljni demografski podaci bolesnika naše kohorte prikazani su u Tabeli 8.

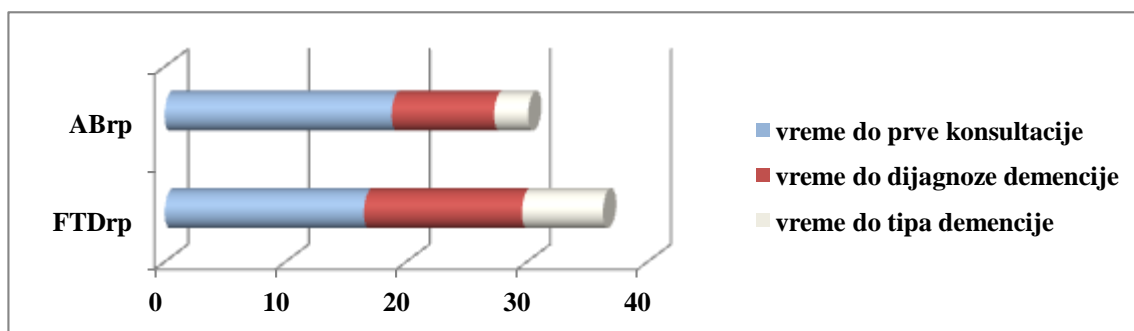
Tabela 8. Demografske karakteristike ispitanika ABrp i FTDrp spektra

	ABrp	FTDrp	p
N	129	78	
Starost (godine)	60.4 ± 5.0	59.8 ± 6.8	1.00
Starost na početku bolesti (godine)	56.9 ± 4.8	56.0 ± 7.2	0.28
Trajanje bolesti (godine)	3.5 ± 1.5	3.8 ± 2.4	0.27
Obrazovanje (godine)	11.6 ± 2.9	12.1 ± 3.1	0.58
Pol (ženski)	78 (60%)	38 (49%)	0.14
CDR- SB	10.3±5.0	7.1±5.5	<0.001
CDR-GS	1.8±0.9	1.4±0.9	<0.001
ADŽ	41.6±19.03	49.5±22.7	=0.008
Vreme do lekara (meseci)	18.9 ± 11.6	16.5 ± 11.6	>0.05
Vreme od lekara do dijagnoze demencije (meseci)	8.5 ± 8.9	13.1 ± 15.7	<0.01
Vreme od dijagnoze demencije do tipa demencije (meseci)	2.8 ± 5.6	6.7 ± 10.2	=0.001

CDR-SB- Skala za kliničku procenu demencije suma boksova; CDR-GS - Skala za kliničku procenu demencije suma boksova globalni skor; ADŽ- skala aktivnosti dnevnog života

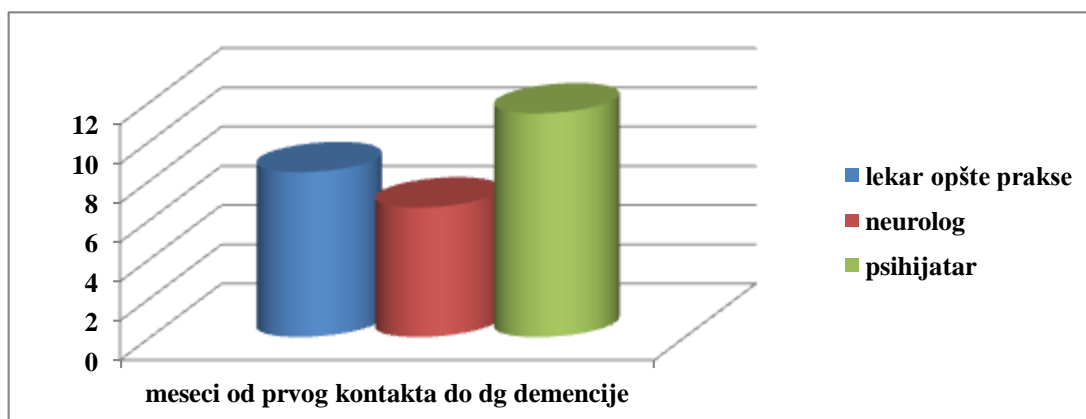
Bolesnici iz spektra ABrp i FTDrp se nisu međusobno razlikovali po godinama starosti, starosti na početku bolesti, trajanju bolesti, polu kao ni u obrazovanju ($p > 0.05$). Ispitanici se nisu razlikovali u vremenu do prvog javljanja lekaru ($p > 0.05$), ali je vreme od prvog kontakta sa lekarom do dijagnoze demencije ($p < 0.01$), kao i vreme do postavljanja dijagnoze tipa demencije ($p = 0.001$) bilo značajno duže u bolesnika FTDrp spektra (Tabela 8, Grafikon 2). Iako se bolesnici nisu razlikovali u vremenu trajanja

bolesti od početka simptoma, ispitanici u spektru ABrp su imali više skorove na CDR-GS i CDR-SB ($p < 0.001$), odnosno težu kliničku sliku demencije (tabela 8, Grafikon 2).



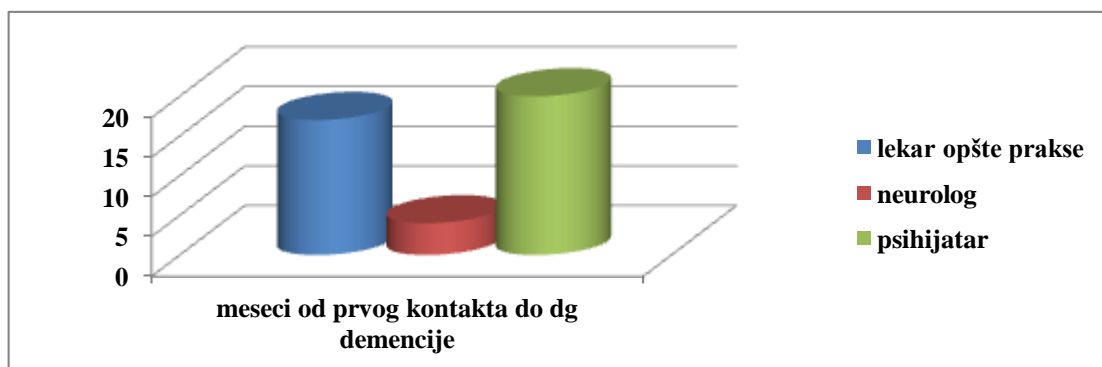
Grafikon 2. Tip demencije, vreme do prve konsultacije i dijagnoza demencije (srednja vrednost, meseci)

U spektru ABrp pokazan je trend ($p=0.07$) u dužini vremena od prvog kontakta sa lekarom do postavljanja dijagnoze demencije u zavisnosti od prvog kontaktiranog specijaliste, pa su tako bolesnici najranije dijagnostikovani (4.2 ± 7.7 meseci) ukoliko je bolesnika prvo pregledao neurolog (Grafikon 3). (8.4 ± 7.9 OP, 11.4 ± 10 P)



Grafikon 3. Prvi kontaktirani specijalista- vreme (meseci) od prvog kontanta sa lekarom do dijagnoze demencije ABrp

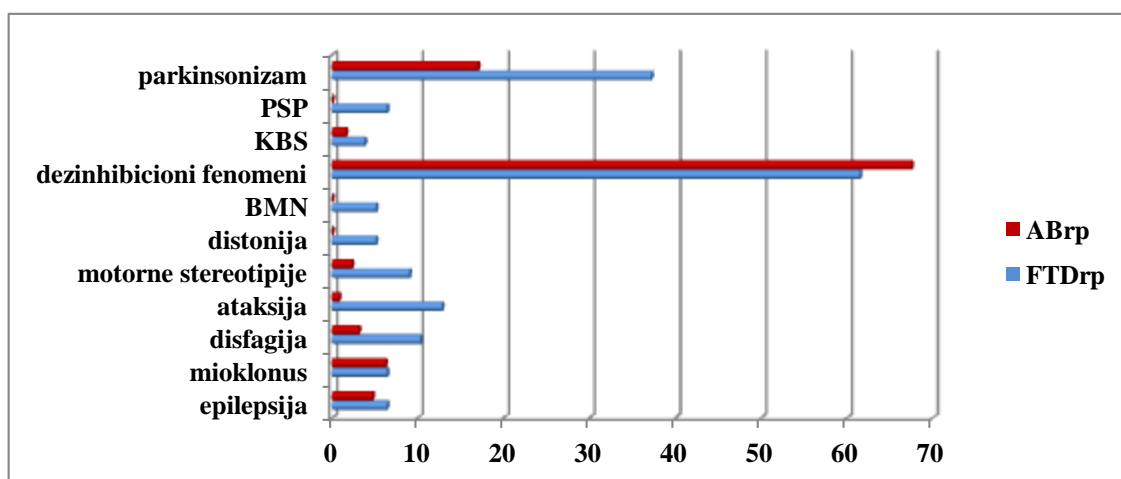
Sa druge strane, u spektru FTDrp vreme do postavljanja dijagnoze demencije je bilo značajno kraće ($p=0.0009$) ukoliko je prvi kontaktiran specijalista bio neurolog (4.7 ± 5.1 meseci) u poređenju sa lekarom opšte prakse (17.3 ± 20.9 meseci) ili psihijatrom (20.1 ± 13.0 meseci) (Grafikon 4).



Grafikon 4. Prvi kontaktirani specijalista- vreme (meseci) od prvog kontanta sa lekarom do dijagnoze demencije FTDrp

4.1.2. Kliničke karakteristike spektra ABrp i FTDrp

Učestalost parkinsonizma (37.2% FTDrp vs 17.1% ABrp, $p=0.001$), kliničke slike PSP-a (6.4% FTDrp vs 0% ABrp, $p=0.004$), distonije (5.3% FTDrp vs 0% ABrp, $p=0.02$), BMN (5.1% FTDrp vs 0% ABrp, $p=0.009$), motornih stereotipija (9.1% FTDrp vs 2.3% ABrp, $p=0.03$), ataksije (12.8% FTDrp vs 0.8% ABrp, $p < 0.001$), disfagije (10.3% FTDrp vs 3.1% ABrp, $p=0.03$) bila je značajno veća u spektru FTDrp, uz napomenu da je klinička slika PSPa, BMN i distonije opservirana samo u FTDrp ispitanika. Bolesnici ove dve grupe se nisu značajno razlikovali u učestalosti KBS, dezinhibicionih fenomena, mioklonusa i epilepsije ($p > 0.05$) (Grafikon 5).



Grafikon 5. Učestalost (%) neuroloških simptoma i znakova u spektru ABrp i FTDrp

4.1.3. Neuropsihološke karakteristike spektra ABrp i FTDrp

Ispitanici spektra ABrp i FTDrp su u odnosu na kontrolnu grupu zdravih imali značajno manja dostignuća ($p < 0.001$) u testovima za procenu globalne kognicije kao i u primenjenim neuropsihološkim testovima za sve kognitive domene (rezultati nisu prikazani).

Iako se bolesnici u spektru ABrp i FTDrp nisu razlikovali u dužini trajanja simptoma bolesti, ispitanici sa ABrp su imali značajno lošija dostignuća na testovima koji procenjuju globalnu kogniciju, svim korišćenim testovima za procenu epizodičkog verbalnog i vizuelnog pamćenja, testovima za procenu vizuoprostornih funkcija, kao i u većini testova koje procenjuju egzekutivne funkcije i pažnju (Tabela 9). Bolesnici spektra ABrp i FTDrp se nisu značajno razlikovali ($p > 0.05$) u testovima za procenu fluentnosti, kao ni u svim aspektima jezičkih funkcija (imenovanje, ponavljanje, razumevanje) (Tabela 9).

Tabela 9. Neuropsihološke karakteristike spektra ABrp i FTDrp

	ABrp	FTDrp	P
<i>Globalna kognicija</i>			
MMSE	14.0 ± 6.5	18.1 ± 9.6	<0.001
ACE-R, ukupan skor	40.4 ± 20.8	52.0 ± 30.7	=0.002
MoCA	9.1±6.1	14.6±9.6	<0.001
<i>Pamćenje</i>			
RAVLT, Tren. prisećanje	11.9 ± 9.4	20.4 ± 15.1	<0.001
RAVLT, Odl. prisećanje	0.5 ± 1.4	3.2 ± 5.9	<0.001
RAVLT, Prepoznavanje	6.4 ±5.5	11.1 ± 3.8	<0.001
FCSRT, Tren. spon.prisećanje	2.9 ± 4.5	8.7 ± 8.9	<0.001
FCSRT, Tren. prisećanje suges.	7.2 ± 9.2	17.6 ± 16.6	<0.001
FCSRT, Odl. spon. prisećanje	0.5 ± 1.8	2.6 ± 3.3	<0.001
FCSRT, Odl. prisećanje suges.	2.2 ± 3.6	6.5 ±6.4	<0.001
FCSRT, Prepoznavanje	5.7 ± 6.0	8.5 ± 7.0	=0.007
ACE-R, suprest pamćenje	6.88±5.2	11.2±8.7	<0.001
WMS Figura, Tren. prisećanje	6.2 ± 10.4	21.6 ± 16.1	<0.001
WMS Figure, Odl. Prisećanje	0.1 ± 0.9	8.8 ± 12.7	<0.001

<i>Egzekutivne funkcije i pažnja</i>			
ACE-R, supptest pažnja	7.9±4.2	10.7±6.3	<0.001
FF	11.6 ± 9.5	10.3 ± 9.6	1
KF	6.2 ± 4.8	7.5 ± 6.1	>0.05
Brojevi unapred	4.1±2.8	5.0±3.4	>0.05
Brojevi unazad	1.7 ± 1.9	2.9 ± 2.8	==0.002
Raspon brojeva	0.7 ± 1.5	1.9 ± 2.2	=0.01
Šifra	1.3 ± 5.3	10.2 ± 12.8	=0.01
Stroop, tačni odgovori	5.8 ±8.1	12.9 ±13.7	<0.001
TMT A	128.7±66.4	85.7±33.4	<0.001
<i>Jezičke funkcije</i>			
ACE-R, supptest jezičkih funkcija	15.5±7.8	16.2±9.0	=1
Boston naming test	27.3 ± 16.8	27.6 ± 19.4	=1
BDAE, Ponav. jedn. rečenica	5.3 ± 2.7	5.3 ± 3.2	>0.05
BDAE, Ponav. komple. Rečenica	4.0 ± 2.6	4.8 ± 3.2	>0.05
BDAE, razumevanje (rečenice. i priče)	4.6 ± 3.7	6.0 ±5.0	>0.05
BDAE, razumevanje (nalozi)	8.0 ± 5.0	9.3 ±6.1	>0.05
<i>Vizuoprostorne karakteristike</i>			
ACE-R, supptest vizuoprostorne	6.5 ± 4.5	10.3 ± 5.6	<0.001
HVOT	5.4 ± 5.7	8.2 ± 7.3	=0.006
Test crtanja sata	1.2 ± 1.1	2.7 ± 1.9	<0.001

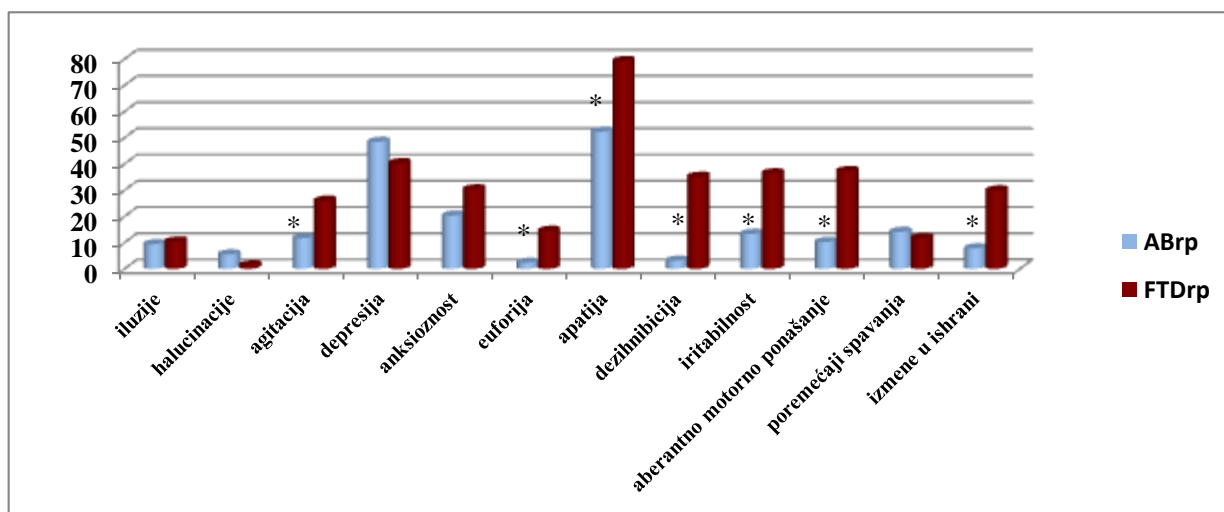
MoCA=Montrealska procena kognitivnih funkcija; ACE-R=Revidirana Adenbrukova skala za procenu kognitivnih funkcija; MMSE= Mini mental test; WMS- Wechslerova skala pamćenja; RAVLT- Rejov test učenja liste reči; FCSRT- test spontanog i potpomognutnog verbalnog prisećanja; FF- test fonemske fluentnosti; KF-test kategorijalne fluentnosti; BDAE- Bostonski dijagnostički test za afazije; HVOT- Huperov test složene vizuelne organizacije

4.1.4. Psihijatrijske karakteristike spektra ABrp i FTDrp

U ABrp spektru pokazana je značajna povezanost ($\rho=0.312$; $p<0.001$) između težine bihejvioralnih i psihijatrijskih simptoma merene NPI skorom i stadijuma demencije merenog CDR-SB, dok u FTDrp spektru nismo pokazali povezanost NPI skora i stadijuma demencije ($\rho=0.120$; $p>0.05$).

Bolesnici spektra FTDrp su imali značajno veći stepen bihejvioralnih poremećaja merenih ukupnim NPI skorom (ukupan NPI skor 25.5 ± 19.3 FTDrp vs 10.4 ± 11.1 ABrp, $p < 0.001$), i u značajno većem procentu ispoljavali su agitaciju (26% FTDrp vs 11.7% ABrp, $p=0.009$), euforiju (14.6% FTDrp vs 2.3% ABrp, $p=0.001$), apatiju (79.2% FTDrp vs 53.2% ABrp, $p < 0.001$), dezinhibiciju (35.1% FTDrp vs 3.1% ABrp, $p < 0.001$), iritabilnost (FTDrp 36.4% vs ABrp 13.3%, $p<0.001$), aberantno motorno ponašanje (37.3% FTDrp vs 10.2% ABrp, $p<0.001$) i izmene na planu ishrane

(29.9% FTDrp vs 7.8% ABrp, $p < 0.001$) (Grafikon 4). Učestalost bolesnika sa iluzijama, halucinacijama, anksioznošću, depresijom i poremećajima spavanja se nije značajno razlikovala u spektru ABrp i FTDrp ($p > 0.05$) (Grafikon 6).



*razlika je statistički visoko značajna ($p \leq 0.001$)

Grafikon 6. Učestalost (%) psihijatrijskih i bihevioralnih simptoma u spektru ABrp i FTDrp

Ispitanici FTDrp spektra su u odnosu na ABrp su imali značajno više NPI skorove za „frontalne“ bihevioralne simptome- apatiju (7 ± 4.2 FTDrp vs 3 ± 3.5 ABrp, $p < 0.00001$), dezinhibiciju (2.7 ± 4.0 FTDrp vs 0.2 ± 1.2 ABrp, $p < 0.00001$), aberatno motorno ponašanje (2.7 ± 4.1 FTDrp vs 0.6 ± 2.0 ABrp, $p < 0.00001$), izmene na planu ishrane (2.3 ± 3.8 FTDrp vs 0.4 ± 1.5 ABrp, $p < 0.00001$), kao i iritabilnost (2.5 ± 3.8 FTDrp vs 0.5 ± 1.8 ABrp, $p < 0.00001$) i agitaciju (1.9 ± 3.5 FTDrp vs 0.7 ± 1.9 ABrp, $p = 0.0019$), dok je euforiju ispoljavao samo jedan ispitanik sa ABrp te nismo računali razliku u NPI skoru za ovaj poremećaj. Ispitanici FTDrp i ABrp se nisu razlikovali ($p > 0.05$) u skorovima za depresiju (2.5 ± 3.4 FTDrp vs 2.7 ± 3.2 ABrp) i anksioznost (1.4 ± 2.5 FTDrp vs 1.1 ± 2.3 ABrp).

4.1.5. Karakteristike bolesnika ABrp i FTDrp spektra u ranom i kasnom stadijumu

Potom smo podelili bolesnike ABrp i FTDrp spektra prema težini demencije na rani (CDR-GS 0.5 i 1) i kasni stadijum (CDR-GS 2 i 3).

Bolesnici u ranom i kasnom stadijumu ABrp se nisu razlikovali ($p > 0.05$) u godinama starosti, obrazovanju i polu. Ispitanici u kasnijem stadijumu ABrp imali su duže trajanje simptoma bolesti uz niže skorove na testovima globalnog kognitivnog

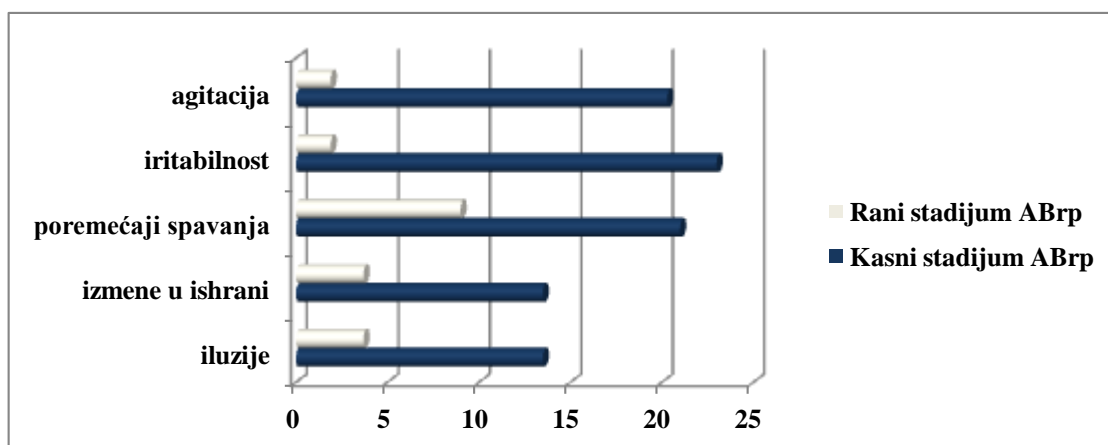
funkcionisanja ($p < 0.00001$) i veći stepen ($p = 0.01$) bihevioralnih izmena merenih ukupnim NPI skorom u odnosu na ispitanike u ranom stadijumu ABrp (Tabela 10). Učestalost dezinhibicionih fenomena je bila značajno veća u kasnijem stadijumu ABrp ($p < 0.0001$), dok je učestalost parkinsonizma kao najčešćeg motornog simptoma u ABrp takođe bila veća u kasnijem stadijumu, ali ova razlika nije dostigla statističku značajnost ($p > 0.05$) (Tabela 10).

Tabela 10. Ispitanici u ranom i kasnom stadijumu ABrp

	rani ABrp	kasni ABrp	p
N	55	74	
Starost (godine)	60.2±4.7	60.5 ± 5.2	p>0.05
Trajanje bolesti (godine)	2.8 ± 1.2	4.1 ± 1.5	p<0.00001
Obrazovanje (godine)	11.8±2.8	11.1±3.6	p>0.05
Pol (ženski)	33 (60%)	45 (61%)	p>0.05
MMSE	19.4±4.0	10.1±5.0	p<0.00001
Test crtanja sata	1.8±1.3	0.7±0.6	p<0.00001
ACE-R	57.1±14.2	27.8±15.6	p<0.00001
NPI skor	7.7±8.4	12.5±12.4	p=0.01
Parkinsonizam	7 (12.8%)	15 (20%)	p>0.05
Dezinhibicioni fenomeni	25 (45%)	62 (84)	p<0.00001

ACE-R=Revidirana Adenbrukova skala za procenu kognitivnih funkcija; MMSE= Mini mental test; NPI-neuropsihijatrijski upitnik

U kasnom stadijumu ABrp pokazali smo značajno veću učestalost agitacije ($p = 0.002$) i iritabilnosti ($p < 0.001$), kao i trend ka većoj učestalosti poremećaja spavanja ($p = 0.057$), izmena u ishrani ($p = 0.07$) i iluzija ($p = 0.07$) u poređenju sa ispitanicima u ranom stadijumu ABrp (Grafikon 7). Nismo pokazali značajne razlike u učestalosti ($p > 0.05$) depresije, anksioznosti, euforije, apatije, aberantnog motornog ponašanja između bolesnika u ranom i kasnom stadijumu ABrp, dok je mali broj bolesnika ispoljavao halucinacije, euforiju i dezinhibiciju u oba stadijuma te ove vrednosti nismo uzeli u analizu (rezultati nisu prikazani).



Grafikon 7. Učestalost bihevioralnih i psihijatrijskih simptoma u ranom i kasnom stadijumu ABRp (prikazane su značajne razlike i trend ka značajnosti)

Bolesnici u ranom i kasnom stadijumu FTDrp se nisu razlikovali ($p > 0.05$) po obrazovanju i polu. Ispitanici u kasnijem stadijumu FTDrp su bili mlađi ($p = 0.03$), imali su duže trajanje simptoma bolesti ($p = 0.0004$) uz niže skorove na testovima globalnog kognitivnog funkcionisanja ($p < 0.00001$) dok se nisu razlikovali u stepenu ($p > 0.05$) bihevioralnih izmena merenih ukupnim NPI skorom u odnosu na ispitanike u ranom stadijumu FTDrp (Tabela 11). Učestalosti dezinhibicionih fenomena ($p = 0.02$) i motornih stereotipija ($p < 0.05$) su bile značajno veće u kasnijem stadijumu FTDrp, dok je učestalost parkinsonizma kao najčešćeg motornog simptoma u FTDrp takođe bila veća u kasnijem stadijumu, ali ova razlika nije dostigla statističku značajnost ($p > 0.05$) (Tabela 11).

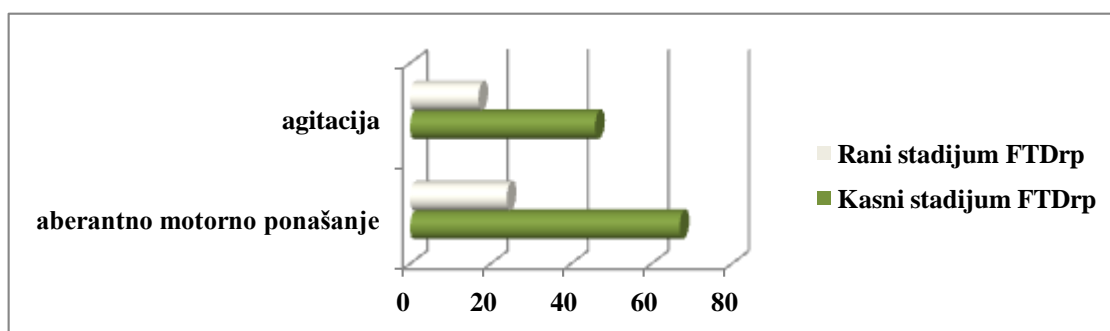
Tabela 11. Ispitanici u ranom i kasnom stadijumu FTDrp

	rana FTDrp	kasna FTDrp	p
N	25	53	
Starost (godine)	61.0±5.9	57.5 ± 8.1	p=0.03
Trajanje bolesti (godine)	3.2 ± 1.2	5.1 ± 1.5	p=0.0004
Obrazovanje (godine)	12.4±3.0	11.6.±3.4	p>0.05
Pol (ženski)	14 (56%)	24 (45%)	p>0.05
MMSE	22.6±7.0	8.3±7.4	p<0.00001
Test crtanja sata	3.4±1.5	1.1±1.6	p<0.00001
ACE-R	65.8±22.8	22.2±23.7	p<0.00001
NPI skor	23.2±19.7	30.5±17.8	p>0.05

Parkinsonizam	17 (32.0%)	12 (48%)	p>0.05
Motorne stereotipije	2 (3.8%)	5 (20%)	p<0.05
Dezinhibicioni fenomeni	20 (80%)	28 (53%)	p=0.02

ACE-R=Revidirana Adenbrukova skala za procenu kognitivnih funkcija; MMSE= Mini mental test; NPI-neuropsihijatrijski upitnik

Učestalost agitacije ($p=0.007$) i aberantnog motornog ponašanja ($p<0.0001$) je bila značajno veća u kasnom stadijumu FTDrp (Grafikon 8), dok se učestalosti ostalih psihijatrijskih i bihevioralnih simptoma (iluzije, halucinacije, depresija, anksioznost, apatija, iritabilnost, euforija, dezinhibicija, poremećaji spavanja i apetita) nisu razlikovale ($p>0.05$) u ranom i kasnom stadijumu FTDrp.

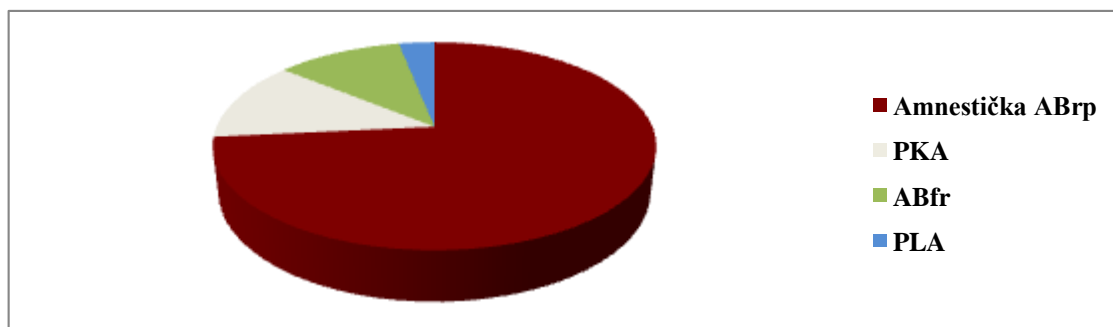


Grafikon 8. Učestalost bihevioralnih i psihijatrijskih simptoma u ranom i kasnom stadijumu FTDrp (prikazane su značajne razlike)

Zanimljivo je da je ukupni NPI skor bolesnika u ranom stadijumu FTDrp bio značajno veći od ovog skora u bolesnika u ranom ($p<0.00001$), ali i kasnom stadijumu ABrp ($p=0.0003$).

4.2. Karakteristike bolesnika spektra ABrp

U našem istraživanju od 129 ispitanika spektra ABrp, 95 (73%) se prezentovalo ispadima na planu epizodičkog pamćenja (amnestička prezentacija), dok je 34 bolesnika (27%) imalo nemanestičku prezentaciju AB: u 16 ispitanika (12.4% svih ispitanika sa ABrp) na početku bolesti preovladavao je vizuoprostorni deficit i/ili apraksija uz relativno očuvano pamćenje i svrstani su u sindrom PKA; 14 ispitanika (10.9% svih ABrp ispitanika) je prema dominantnim simptomima u vidu otežanog funkcionisanja u svakodnevnim aktivnostima, dizegzekutivnosti i/ili bihevioralnim simptomima svrstano je u ABfr, dok su se 4 ispitanika (3.1% svih ABrp) prezentovala jezičkim poremećajem konzistentnim sa logopeničkom afazijom (PLA) (Grafikon 9).



PKA-posteriorna kortikalna atrofija; ABfr- frontalna varijanta AB; PLA-progresivna logopenička afazija
Grafikon 9. Klinički spektar ABrp

Bolesnici sa amnestičkom i neamnestičkom prezentacijom se nisu razlikovali u godinama starosti, godinama na početku bolesti, trajanju bolesti, polu, kao ni u obrazovanju ($p > 0.05$) (Tabela 12). Ispitanici se nisu razlikovali u vremenu do prvog javljanja lekaru, kao i u vremenu od prvog javljanja do dijagnoze demencije ($p > 0.05$), ali je zato vreme do postavljanja definitivnog tipa demencije bilo značajno duže u bolesnika sa neamnestičkom ABrp ($p < 0.001$)

Tabela 12 Demografske karakteristike bolesnika sa amnestičkom i neamnestičkom ABrp

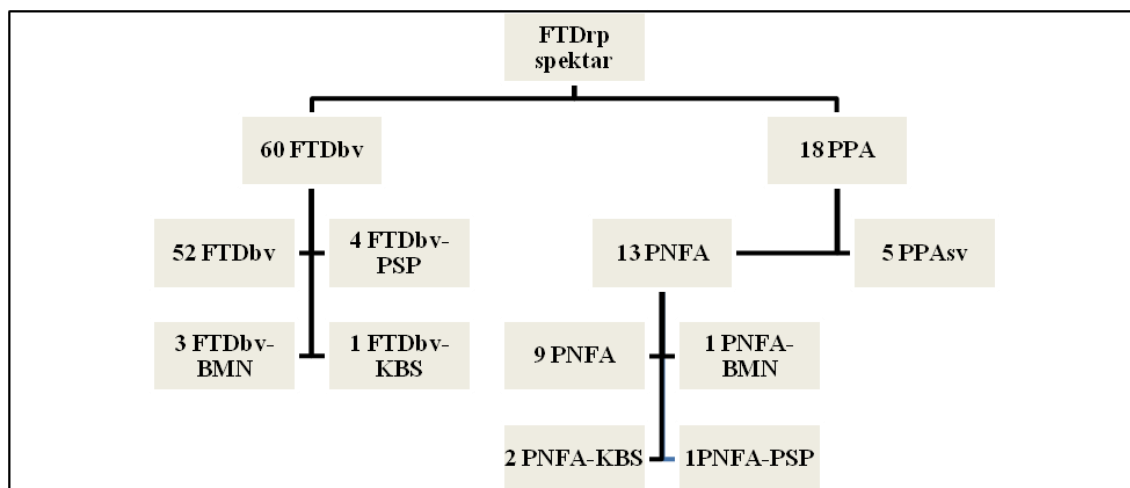
	ABam	neamnestička AB	p
N	97	32	
Starost (godine)	60.7 ± 5.0	59.3 ± 5.0	>0.05
Starost na početku bolesti (godine)	57.3 ± 4.7	55.7 ± 4.8	>0.05
Trajanje bolesti (godine)	3.5 ± 1.5	3.6 ± 1.6	>0.05
Obrazovanje (godine)	11.3 ± 2.8	12.4 ± 2.8	>0.05
Pol (ženski)	59 (61%)	20 (62%)	>0.05
Vreme do lekara (meseći)	19.9 ± 11.6	16.5 ± 11.6	>0.05
Vreme od lekara do dijagnoze demencije (meseći)	7.8 ± 8.3	10.4 ± 10.1	>0.05
Vreme od dijagnoze demencije do tipa demencije (meseći)	1.6 ± 2.2	6.3 ± 9.7	<0.001

Bolesnici obe forme ABrp se nisu značajno razlikovali u učestalosti neuroloških simptoma i znakova (parkinsonizam, KBS, mioklonus, epilepsija, dezinhibicioni fenomeni, motorne stereotipije, ataksije, disfagija).

Značajna razlika nije pokazana ni u NPI skorovima koji određuju intenzitet bihevioralnih simptoma ($p>0.05$), kao ni u učestalosti pojedinih bihevioralnih i psihijatrijskih simptoma između dve forme ABrp (rezultati nisu prikazani).

4.3. Karakteristike bolesnika spektra FTDrp

Najveći broj naših bolesnika FTDrp spektra ispunilo je kriterijume za FTDbv (60 bolesnika, 77%), dok je 18 bolesnika (23%) imalo nalaz konzistentan sa jezičkim varijantama (PPA): PNFA (13 bolesnika, 17% svih FTDrp ispitanika) i PPA_{sv} (5 bolesnika, 6% svih FTDrp ispitanika) (Shema 8). Bolesnici sa FTDbv i jezičkim FTDrp varijantama su dalje podeljeni u zavisnosti od neurološkog nalaza (sindromi preklapanja). U grupi bolesnika sa FTDbv: 4 bolesnika je ispunilo kriterijume za FTDbv-PSP; jedan bolesnik je imao FTDbv-KBS sindrom preklapanja, dok su 3 bolesnika imala FTDbv-BMN. Kada su u pitanju bolesnici sa jezičkim varijantama FTDrp: 2 bolesnika su imala PNFA-KBS, dok su je jedan bolesnik ispunio kriterijume za PNFA-BMN i PNFA-PSP. (Shema 8).



FTDrp-Frontotemporalna demencija ranog početka; FTDbv-bihevioralna varijanta FTDrp; PNFA-progresivna ne fluentna afazija; PPA_{sv}-primarno progresivna afazija semantička varijanta; PSP-progresivna supranuklearna paraliza; KBS-kortikobazalni sindrom; BMN- bolest morosnog neurona

Shema 8. Klinički spektar FTDrp

Bolesnici sa FTDbv su bili značajno mlađi na početku bolesti ($p=0.047$), kao i u trenutku ispitivanja ($p=0.035$) u odnosu na ispitanike sa PPA, dok se ove dve grupe bolesnika nisu razlikovale u trajanju simptoma bolesti, polu, obrazovanju, stadijumu demencije (merenu CDR) ($p>0.05$) (Tabela 11). Ispitanici se nisu razlikovali u vremenu do prvog javljanja lekaru, kao i u vremenu od prvog javljanja do dijagnoze demencije

($p>0.05$), dok je razlika u vremenu do postavljanja definitivnog tipa demencije dostigla graničnu značajnost ($p=0.056$) (Tabela 13).

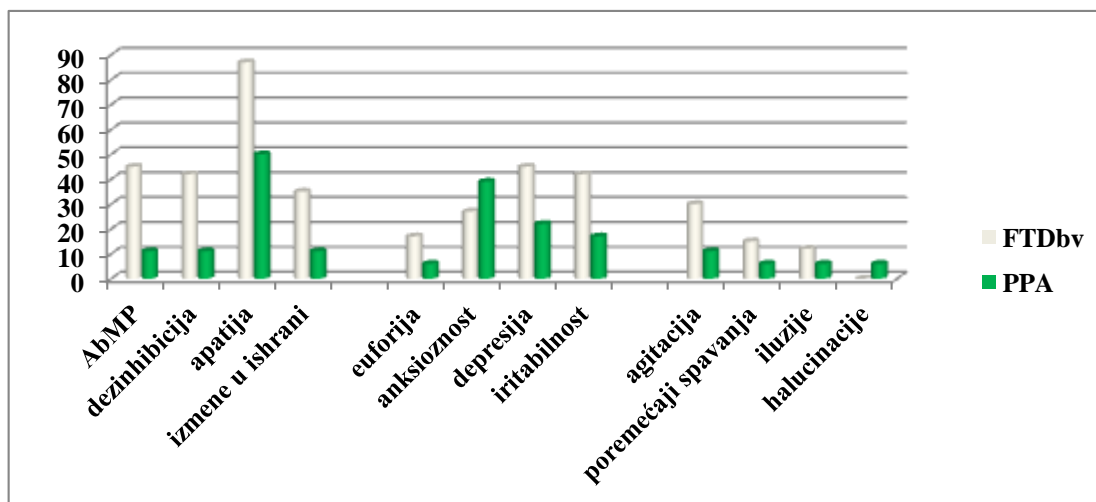
Tabela 13. Demografske karakteristike bolesnika sa bihevioralnom i jezičkom FTDrp

	FTDbv	PPA	p
N	60	18	
Starost (godine)	58.9 ± 7.0	62.5 ± 5.9	=0.035
Starost na početku bolesti (godine)	55.2 ± 7.4	58.6 ± 5.8	=0.047
Trajanje bolesti (godine)	3.8 ± 2.4	3.9 ± 2.2	>0.05
Obrazovanje (godine)	12.3 ± 3.1	11.4 ± 3.2	>0.05
Pol (ženski)	28 (47%)	10 (56%)	>0.05
CDR-SB	1.4±0.9	1.1± 0.9	>0.05
CDR-GS	7.4 ± 5.5	6 ± 5.3	>0.05
Vreme do lekara (meseci)	17.7 ± 11.6	12.6 ± 11.6	>0.05
Vreme od lekara do dijagnoze demencije (meseci)	11.9 ± 12.5	17.1 ± 23.2	>0.05
Vreme od dijagnoze demencije do tipa demencije (meseci)	8.0 ± 11.1	2.4 ± 4.0	=0.056

CDR-SB- Skala za kliničku procenu demencije suma boksova; CDR-GS - Skala za kliničku procenu demencije suma boksova globalni skor

Učestalost parkinsonizma, kliničke slike PSP-a, KBS, BMN, ataksije, disfagije, distonije, mioklonusa, epilepsije, motornih stereotipija nije se razlikovala ($p>0.05$) između dve ispitivane grupe FTDrp spektra (rezultati nisu prikazani).

Ispitanici sa FTDbv su imali značajno veći stepen bihevioralnih izmena merenih NPI skalom u poređenju sa PPA (ukupan NPI skor FTDbv 29.6 ± 17.5 vs PPA 11.8 ± 19.3 , $p<0.0001$). Učestalost „frontalnih“ simptoma- apatije ($p<0.001$), aberantnog motornog ponašanja ($p=0.001$) i dezinhibicije ($p=0.002$) je bila značajno veća u FTDrp u odnosu na PPA ispitanike, a pokazan je i trend ($p=0.07$) značajno veće učestalosti izmena na planu ishrane u FTDrp bolesnika (Grafikon 10). Učestalost simptoma poremećaja „raspoloženja“- eufrije, depresije, anksioznosti, iritabilnosti se nije razlikovala ($p>0.05$) u ispitanim grupama spektra FTDrp uz napomenu da je učestalost bolesnika sa anksioznošću bila veća u PPA grupi. FTDbv i PPA ispitanici se nisu razlikovali u učestalosti psihotičnih simptoma- iluzija, halucinacija, agitacije, kao i poremećaja spavanja ($p>0.05$) (Grafikon 10).



AbMP-aberantno motorno ponašanje; FTDbv-bihevioralna varijanta FTD; PPA- primarno progresivna afazija

Grafikon 10. Učestalost (%) psihijatrijskih i bihevioralnih simptoma u spektru FTDRp

Dve ispitane grupe FTDRp su se značajno razlikovale u ukupanom broju bihevioralnih simptoma ($p=0.0003$): u FTDbv grupi ispitanici su u proseku ispoljavali 4.45 (± 2.3), dok su u PPA grupi prosečno ispoljavali 1.83 (± 2.5) simptoma. U grupi bolesnika sa FTDbv 10% bolesnika imalo je 2 ili manje simptoma sa NPI skale u poređenju sa 72% PPA ispitanika ($p<0.05$), dok je pet i više simptoma imalo 11% PPA i 36% FTDbv bolesnika ($p=0.03$).

4.4. Genetske karakteristike spektra ABrp i FTDRp

Ispitali smo obrazac nasleđivanja, APOE genotip, kao i postojanje mutacija u APP, PSEN1, MAPT, GRN, VCP, C9ORF72, ANG genima u spektru ABrp i FTDRp.

4.4.1. Obrazac nasleđivanja u spektru ABrp i FTDRp

Ispitanici spektra ABrp kao i FTDRp podeljeni su prema Modifikovanom Goldman skoru porodične anamneze (Tabela 14).

Tabela 14. Klasifikacija porodične anamneze po Modifikovanom Goldman skoru u spektru ABrp i FTDRp

Alzheimerova bolest ranog početka (n=129)		
	N	%
Pozitivna porodična anamneza	41	31.8
Klasifikacija porodične anamneze po Modifikovanom Goldman skoru		

1	6	4.7
2	0	0
3	9	7
3.5	26	20.2
4	88	68.2
Pacijenti sa genskim mutacijama*	4	3.1
Frontotemporalna demencija ranog početka (n=78)		
Pozitivna porodična anamneza	24	30.8
Klasifikacija porodične anamneze po Modifikovanom Goldman skoru		
1	6	7.7
2	0	0
3	12	15.4
3.5	6	7.7
4	54	69.2
Pacijenti sa genskim mutacijama**	8	10.3

*mutacije u PSEN1 i APP genu **mutacije u GRN, C9ORF72, VCP i ANG genu

Autozomno dominantan (AD) obrazac nasleđivanja (Goldman skor 1) pokazan je u 4.7% bolesnika spektra ABrp i u 7,7% bolesnika spektra FTDrp, razlika u učestalosti AD obrasca nasleđivanja između ispitivanih grupa nije dostigla statističku značajnost ($p > 0.05$).

Pokazano je da je 9% ABrp, odnosno 15,4 % FTDrp imalo jednog srodnika u prvom kolenu obolelog od demencije pre 65 godine života (Goldman skor 3), razlika u učestalosti nije dostigla statističku značajnost ($p > 0.05$). Sa druge strane, značajno više bolesnika ($p = 0.016$) sa ABrp (20.2%) imalo je jednog srodnika u prvom kolenu obolelog od demencije posle 65. godine života (Goldman skor 3.5) u poređenju sa grupom FTDrp (7,7 %).

Na kraju, nije pokazana značajna razlika ($p > 0.05$) u broju ispitanika sa barem jednim srodnikom obolelim od demencije (familijarna forma, Goldman skorovi 1;2;3;3.5) u grupi bolesnika sa ABrp (31.8%) i FTDrp (30.8), dok većina bolesnika u obe grupe nije imala srodnike obolele od demencije (Goldman skor 4: ABrp 68,2%, FTDrp 69,2%) (Tabela 14).

4.4.1.1. Familijarna forma u spektru ABrp

Kao što je već naglašeno u uvodu, terminologija koja se odnosi na familijarnu formu ABrp (fABrp) se u većini studija odnosi na AD naslednu fABrp (fABrpAD), odnosno onu formu bolesti koja u osnovi ima neku od mutacija u poznatim genima. U našem istraživanju termin familijarna ABrp korist ćemo za bolesnike koje imaju barem jednog obolelog srodnika u prvom kolenu (Goldman skor 1-3.5), dok ćemo termin genetska ABrp koristiti za bolesnike koji imaju dokazane genetske mutacije.

Tabela 15. Klasifikacija porodične anamneze po Modifikovanom Goldman skoru u spektru ABrp

	Modifikovani Goldman skor n (%)						ukupno (n)
	1	2	3	3.5	4	skor 1-3.5	
ABam	5 (5.3)	0 (0)	7 (7.4)	20 (21.1)	63 (66.4)	32 (33.6)	95
PKA	0 (0)	0 (0)	2 (12.5)	1 (6.3)	13 (81.2)	3 (18.8)	16
ABfr	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (35.7)	9 (64.3)	5 (35.7)	14
PLA	1 (25%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (75%)	1 (25)	4

ABam-amnestička forma AB; PKA- posteriorna kortikalna atrofija; ABfr- frontalna varijanta AB; PLA- progresivna logopenička afazija

U grupi bolesnika sa ABam i ABfr identifikovana je najveća učestalost bolesnika sa pozitivnom porodičnom anamnezom (ABam- 32 bolesnika, 33,6% sa Goldman skorovima od 1 do 3.5; ABfr- 5 bolesnika, 35,7% sa Goldman skorovima od 1 do 3.5) (Tabela 15). Takođe, u obe navedene forme najveća je bila učestalost bolesnika koji su imali barem jednog srodnika obolelog posle 65. godine (Goldman 3.5), dok je AD obrazac nasleđivanja pokazan u 5,3% bolesnika sa ABam. Najmanja učestalost pozitivne porodične anamneze pokazana je u dve atipične forme AB, PKA (18,8%) i PLA (25%).

Bolesnici sa familijarnom i sporadičnom formom ABrp nisu se međusobno razlikovali ($p>0.05$) u godinama na početku bolesti, starosti, distribuciji po polu, trajanju bolesti od početka simptoma kao i u težini demencije (mereno CDR-SB, CDR-GS i ADŽ). Srednja vrednost godina starosti na početku bolesti je bila 56.59 i 57.58 u sporadičnoj i familijarnoj formi, redom. Učestalost amnestičke i neamnestičke forme ABrp nije se razlikovala u sporadičnoj i familijarnoj ABrp ($p>0.05$) (Tabela 16).

Tabela 16. Sociodemografske karakteristike bolesnika sa familijarnom i sporadičnom ABrp

Varijabla	Kategorija	Grupa (srednja vrednost \pm SD ili %)		P
		sporadična	familijarna	
N		88 (68.2)	41 (31.8)	
Pol	Ž	54 (61.4)	23 (56.1)	>0.05
	M	34 (38.6)	18 (43.9)	
Dijagnoza	ABam	63 (71.6)	32 (78.0)	>0.05
	Neamnestička AB	25 (28.4)	9 (22.0)	
starost (godine)		60.02 \pm 4.73	60.95 \pm 5.55	>0.05
starost na početku bolesti (godine)		56.59 \pm 4.59	57.58 \pm 5.16	>0.05
trajanje bolesti (godine)		3.44 \pm 1.60	3.68 \pm 1.41	>0.05
obrazovanje (godine)		11.77 \pm 2.80	11.20 \pm 2.98	>0.05
CDR-SB		10.38 \pm 5.31	10.14 \pm 4.62	>0.05
CDR-GS		1.85 \pm 0.88	1.74 \pm 0.82	>0.05
ADŽ		40.75 \pm 20.04	43.02 \pm 16.76	>0.05

ABam-amnestička forma; CDR-SB- Skala za kliničku procenu demencije suma boksova; CDR-GS - Skala za kliničku procenu demencije suma boksova globalni skor; ADŽ- skala aktivnosti dnevnog života

Bolesnici sa familijarnom i sporadičnom ABrp nisu se razlikovali ni u jednoj kliničkoj, kognitivnoj ni neuropsihijatrijskoj karakteristici ($p > 0.05$), rezultati nisu prikazani.

4.4.1.2. Familijarna forma u spektru FTDrp

U grupi bolesnika sa FTDbv identifikovana je najveća učestalost bolesnika sa pozitivnom porodičnom anamnezom (22 bolesnika, 36,6% sa Goldman skorovima od 1 do 3.5): nasleđivanje po AD obrascu (Goldman skor 1) pokazano je u 8.3% bolesnika, dok je petina FTDbv bolesnika imala jednog srodnika u prvom kolenu obolelog od demencije pre 65 godine života (Goldman skor 3). Sa druge strane, identifikovali smo samo dva familijarna slučaja (11,1%) u PPA grupi od kojih su oba ispunila kriterijume za PNFA (18.2% slučajeva PNFA). Nijedan bolesnik sa PPA-sv nije imao obolele srodnike (Tabela 17).

Tabela 17. Klasifikacija porodične anamneze po Modifikovanom Goldman skoru u spektru FTDrp

	Modifikovani Goldman skor n (%)					skor 1-3.5	ukupno (n)
	1	2	3	3.5	4		
FTDbv	5 (8.3)	0 (0)	12 (20)	5 (8.3)	38 (63.4)	22 (36.6)	60
PNFA	1 (9.1)	0 (0)	0 (0)	1 (9.1)	11 (81.8)	2 (18.2)	13
PPA-sv	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (100)	0 (0)	5

FTDbv-bihejvioralna varijanta FTD; PNFA- progresivna nefluentna afazija; PPA-sv- semnatička varijanta primarno progresivne afazije

Bolesnici sa familijarnom i sporadičnom formom FTDrp nisu se međusobno razlikovali ($p>0.05$) u godinama na početku bolesti, starosti, trajanju bolesti od početka simptoma kao i u težini demencije (mereno CDR-SB, CDR-GS i ADŽ). Srednja vrednost godina starosti na početku bolesti je bila 56.07 i 55.75 u sporadičnoj i familijarnoj formi, redom. U familijarnoj FTDrp pokazana je značajno veća učestalost osoba ženskog pola (66,7%), za razliku od značajno veće učestalosti muškaraca u sporadičnoj FTD (59.3%) ($p=0.031$). FTDbv je bila značajno najčešća forma u obe grupe FTDrp (0.045), familijarnoj (91.7%) i sporadičnoj (70.04%), dok je dijagnoza PPA postavljena u 8.3% i 29.06% familijarne i sporadične FTDrp redom (Tabela 18). Nijedan od PPA bolesnika u familijarnoj FTDrp nije ispunio kriterijume za PPA-sv.

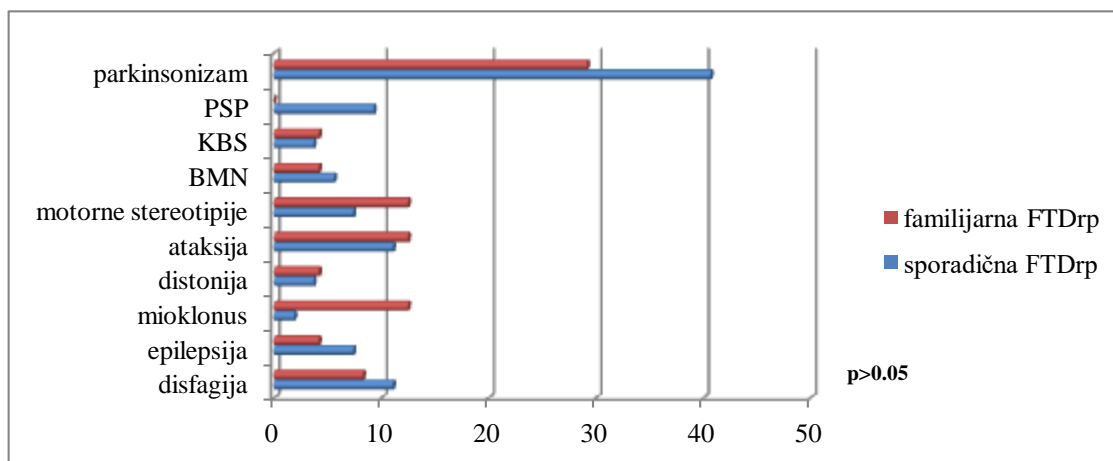
Tabela 18. Sociodemografske karakteristike bolesnika sa familijarnom i sporadičnom FTDrp

Varijabla	Kategorija	Grupa (srednja vrednost \pm SD ili %)		P
		sporadična	familijarna	
N		54 (69.2)	24 (30.8)	
Pol	Ž	22 (40.7)	16 (66.7)	0.031
	M	32 (59.3)	8 (33.3)	
Dijagnoza	FTDbv	38 (70.04)	22 (91.7)	0.045
	PPA	16 (29.06)	2 (8.3)	
starost (godine)		59.57 \pm 6.73	60.25 \pm 7.12	>0.05
starost na početku bolesti (godine)		56.07 \pm 7.13	55.75 \pm 7.54	>0.05
trajanje bolesti (godine)		3.51 \pm 2.23	4.52 \pm 2.63	>0.05
obrazovanje (godine)		12.48 \pm 2.47	11.29 \pm 4.15	>0.05
CDR-SB		6.70 \pm 5.30	7.94 \pm 5.91	>0.05
CDR-GS		1.29 \pm 0.86	1.52 \pm 0.94	>0.05
ADŽ		49.69 \pm 22.89	48.92 \pm 22.73	>0.05

FTDbv- bihejvioralna FTD; PPA- primarno progresivna afazija; CDR-SB- Skala za kliničku procenu demencije suma boksova; CDR-GS - Skala za kliničku procenu demencije suma boksova globalni skor; ADŽ- skala aktivnosti dnevnog života

Iako razlika u učestalosti nije dostigla nivo značajnosti ni za jedan ispitivani entitet kliničke slike ($p>0.05$) (Grafikon 11), pokazana je veća učestalost parkinsonizma u bolesnika sa sporadičnom FTDrp (40.7%) u odnosu na familijarnu FTDrp (29.2%) kao i elementa kliničke slike PSPa (9.3% sporadičnih bolesnika, nijedan bolesnik u

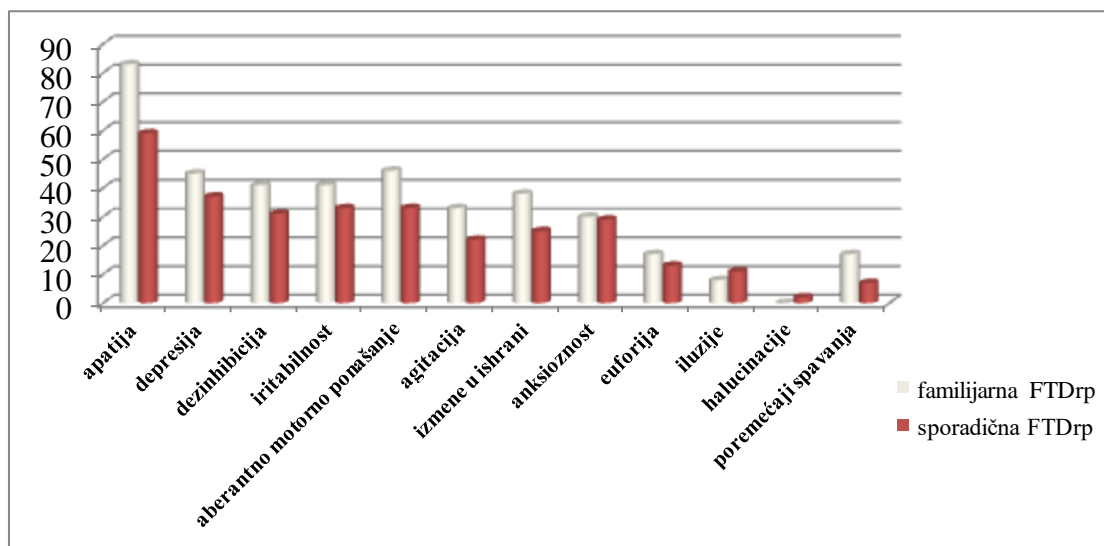
familijarnoj FTDrp). Sa druge strane ataksija hoda, motorne stereotipije i mioklonus su bili češći u familijarnoj FTDrp.



PSP-progresivna supranuklearna paraliza; KBS-kortikobazalni sindrom; BMN- bolest motornog neurona
Grafikon 11. Kliničke karakteristike sporadične i familijarne FTDrp

U bolesnika sa familijarnom i sporadičnom FTDrp nisu pokazane značajne razlike u skorovima primenjenih neuropsiholoških testova, odnosno bolesnici se nisu razlikovali u dostignućima po svim kognitivnim domenima ($p>0.05$), rezultati nisu prikazani.

Bolesnici sa familijarnom FTDrp su imali značajno veći stepen bihejvioralnih izmena merenih NPI skalom (ukupan NPI skor 32.28 ± 19.41 familijarne odnosno 22.32 ± 18.61 sporadične FTDrp, $p=0.03$). Najčešći bihejvioralni simptomi u obe ispitane grupe bile su: apatija (83% familijarnih i 59% sporadičnih slučajeva FTDrp, $p<0.05$), depresija (45% familijarnih i 37% sporadičnih slučajeva FTDrp $p>0.05$), dezinhibicija (41.7% familijarnih i 31.5% sporadičnih slučajeva FTDrp $p>0.05$), iritabilnost (41.7% familijarnih i 33.3% sporadičnih slučajeva FTDrp $p>0.05$), aberantno motorno ponašanje (45.8% familijarnih i 33.3% sporadičnih slučajeva FTDrp $p>0.05$), dok su bolesnici obe grupe najređe ispoljavali iluzije i halucinacije ($p>0.05$) (Grafikon 12) .



$p < 0.05$ apatija; $p > 0.05$ ostali bihevioralni simptomi

Grafikon 12. Učestalost (%) bihevioralnih simptoma u familijarnoj i sporadičnoj FTDrp (NPI-neuropsihijatrijski upitnik)

4.4.1.3. Obrazac nasleđivanja u nosilaca genskih mutacija

Genske mutacije su dokazane u 4 bolesnika sa ABrp (3.1%): 2 bolesnika su bila nosioci mutacija u PSEN1 genu, a 2 bolesnika u APP genu (detaljno u poglavlju 4.4.2.).

Od 41 bolesnika sa familijarnom ABrp, 3 bolesnika (7.3%) je imalo neku od ispitanih genskih mutacija: dva bolesnika kod kojih je pokazan AD obrazac nasleđivanja (33,3% Goldman skor 1) su imala APP mutaciju, odnosno preostalih 66,7% bolesnika sa AD obrascem nasleđivanja nisu bili nosioci mutacija (Tabela 19). Jedan nosilac PSEN1 mutacije je imao srodnika obolelog od demencije pre 65. godine života (11,1% ukupnog broja ABrp ispitanika sa Goldman skorom 3), dok drugi nosilac PSEN 1 nije imao obolele srodnike (Goldman skor 4, 1,2% ukupnog broja ispitanika sa sporadičnom ABrp) (Tabela 19).

Genske mutacije su dokazane u 8 bolesnika sa FTDrp (10,3%): 5 bolesnika je imalo patološku heksanukleotidnu ekspanziju u C9ORF72 genu, 1 bolesnik je imao mutaciju u GRN genu, 1 bolesnik u VCP genu i jedan u ANG genu (detaljno u poglavlju 4.4.3.).

Od 24 FTDrp bolesnika sa familijarnom FTDrp, 6 bolesnika (25%) je imalo neku od ispitivanih genskih mutacija: od ukupnog broja ispitanika FTDrp sa AD obrascem nasleđivanja, 3 bolesnika (50%) bila su nosioci mutacija: jedan bolesnik sa GRN, 1 bolesnik sa VCP i 1 bolesnik sa C9ORF72 mutacijom, odnosno preostalih 50% bolesnika sa AD obrascem nasleđivanja nisu bili nosioci mutacije (Tabela 19). Tri

nosioca C9ORF72 mutacije imala su po jednog srodnika obolelog od demencije pre 65. godine života (25% ukupnog broja FTDRp ispitanika sa Goldman skorom 3), dok četvrti nosilac C9ORF72 kao i nosilac ANG mutacije nisu imali obolele srodnike (Goldman skor 4, 3,7% ukupnog broja FTDRp ispitanika sa sporadičnom FTDRp) (Tabela 19).

Tabela 19. Modifikovani Goldman skor u nosilaca mutacije u ABrp i FTDRp spektru

Alzheimerova bolest- Modifikovani Goldman skor					
	1	2	3	3.5	4
Nosioci mutacije N (%)	2*(33.3)	0 (0)	1**(11.1)	0 (0)	1**(1.2)
bez mutacije N (%)	4 (66.7)	0 (0)	8 (88.9)	26 (100)	87 (98.8)
Ukupno	6	0	9	26	88
Frontotemporalna demencija- Modifikovani Goldman skor					
	1	2	3	3.5	4
Nosioci mutacije N (%)	3 ^a (50)	0 (0)	3 ^b (25)	0 (0)	2 ^c (3.7)
bez mutacije N (%)	3 (50)	0 (0)	9 (75)	6 (100)	52 (96.3)
Ukupno	6	0	12	6	54

*APP mutacije; **PSEN1 mutacija; ^anosioci mutacija u GRN, VCP i C9ORF72 genima; ^bnosioci mutacije u C9ORF72 genu; ^cnosioci mutacija u C9ORF72 i ANG genima

Dakle, AD obrazac nasleđivanja imalo je 4.7% bolesnika spektra ABrp i 7,7% bolesnika spektra FTDRp. Od ukupnog broja bolesnika sa AD obrascem nasleđivanja, 33,3% bolesnika sa ABrp, odnosno 50% bolesnika sa FTDRp su bili nosioci genskih mutacija.

4.4.2. Mutacije i polimorfizmi u ispitivanim genima

U grupi bolesnika sa ABrp rađeno je genetsko ispitivanje na prisustvo mutacija u PSEN1, APP i MAPT i C9orf92 genima, dok su u grupi bolesnika sa FTDRp ispitivane potencijalne mutacije u GRN, MAPT, C9ORF72, VCP i ANG genima (Shema 7).

4.4.2.1. Genetska forma ABrp

Genske mutacije su dokazane u 4 bolesnika sa ABrp (3.1%): 2 bolesnika su imala mutacije u PSEN1 genu, a 2 bolesnika u APP genu.

Bolesnici sa genetskom formom ABrp su bili značajno mlađi ($p < 0.01$) na početku bolesti, kao i u trenutku ispitivanja u odnosu na bolesnike koji nisu bili nosioci mutacije (Tabela 20).

ABrp bolesnici sa i bez mutacije nisu se međusobno razlikovali u trajanju i težini (CDR-SB, CDR-GS, ADŽ) demencije, obrazovanju, distribuciji po polu, učestalosti pozitivne porodične anamneza vremenu do prvog kontakta sa lekarom, vremenu od prvog kontakta sa lekarom do dijagnoze demencije, kao i vremenu od postavljanja dijagnoze demencije do konačnog tipa demencije (Tabela 20).

Tabela 20. Sociodemografske karakteristike ispitanika sa genetskom formom ABrp

	genetska ABrp	ABrp bez muacije	P
N	4	125	
Starost (godine)	50.00 ± 8.12	61.61 ± 4.70	<0.01
Starost na početku bolesti (godine)	47.25 ± 6.85	57.17 ± 4.40	<0.01
Trajanje bolesti (godine)	2.75 ± 1.50	3.53 ± 1.53	>0.05
CDR-SB	10.13 ± 3.12	10.27 ± 5.08	>0.05
CDR-GS	1.75 ± 0.50	1.81 ± 0.87	>0.05
ADŽ	34.50 ± 13.7	41.84 ± 19.18	>0.05
Obrazovanje (godine)	12.00 ± 0.00	11.55 ± 2.91	>0.05
Pol (Ž)	3 (75%)	75 (62%)	>0.05
Pozitivna porodična anamneza	3 (75%)	38(31%)	>0.05
Vreme do lekara (meseći)	11.25 ± 7.76	19.13 ± 11.68	>0.05
Vreme od lekara do dijagnoze demencije (meseći)	8.75 ± 4.42	8.48 ± 8.96	>0.05
Vreme od dijagnoze demencije do tipa demencije (meseći)	3.25 ± 4.50	2.76 ± 5.66	>0.05

ADŽ- skala aktivnosti dnevnog života; CDR-SB- Skala za kliničku procenu demencije suma boksova; CDR-GS - Skala za kliničku procenu demencije suma boksova globalni skor

Bolesnici sa APP mutacijama su bili mlađi na početku bolesti (44 ± 9.9) u poređenju sa nosiocima PSEN1 mutacije (50.5 ± 0.7), ali ova razlika nije dostigla statističku značajnost ($p > 0.05$).

Dva bolesnika sa genetskom ABrp (oba nosioca PSEN1 mutacija) su u toku bolesti razvila miokloničke trzajeve. Takođe, u dva bolesnika sa genetskom formom

(jedan sa APP mutacijom i jedan sa PSEN1 mutacijom) javili su se epileptički napadi (Tabela 22). Učestalost mioklonusa i epilepsije je bila značajno veća ($p < 0.05$) u nosioca mutacija (50%) u poređenju sa ABrp bolesnicima bez mutacije (epilepsija 3%, mioklonus 5%), iako se dužina trajanja bolesti nije značajno razlikovala između ove dve grupe ispitanika. Učestalost ostalih neuroloških znakova i simptoma se nije značajno razlikovala između dve navedene forme ABrp: jedan bolesnik sa genetskom formom je imao disfagiju, a jedan znake lezije CMN (Tabela 21).

Tabela 21. Kliničke karakteristike bolesnika sa genetskom formom ABrp

Mioklonus ^a N(%)	2 (50%)
Epilepsija ^b N(%)	2 (50%)
Disfagija N(%)	1 (25%)
Znaci lezije CMN N(%)	1 (25%)

^abolesnici sa PSEN1 mutacijom^bjedan bolesnik sa APP i jedan sa PSEN1 mutacijom;CMN-centralni motorni neuron

Svi bolesnici sa genetskom ABrp prezentovali su se ABam (100%), a ova forma AB bolesti imala je najveću učestalost i u bolesnika bez mutacije (72.8%). U nosioca mutacije kao i bolesnika bez mutacije nisu pokazane značajne razlike u skorovima primenjenih neuropsiholoških testova, odnosno bolesnici se nisu razlikovali u dostignućima po svim kognitivnim domenima ($p > 0.05$), rezultati nisu prikazani. Nije bilo značajne razlike u ukupnim NPI skorovima, kao ni razlike u učestalosti pojedinačnih bihevioralnih simptoma (NPI subtestova) između dve ispitivane grupe ABrp bolesnika, rezultati nisu prikazani.

Na kraju smo uporedili demografske, kliničke, kognitivne i neuropsihijatrijske karakteristike bolesnika sa genetskom formom ADrp i bolesnika sa familijarnom ADrp bez mutacije. Bolesnici sa genetskom formom su bili značajno mlađi ($p < 0.001$) na početku bolesti (genetska 47.25 ± 6.85 familijarna forma 58.16 ± 3.73), kao i u vreme ispitivanja ($p < 0.001$) (genetska 50.00 ± 8.12 , familijarna forma 61.87 ± 4.00). Bolesnici sa genetskom formom ABrp su imale značajno veću ($p < 0.05$) učestalost mioklonusa (50%) i epilepsije (50%) u poređenju sa ispitanicima sa familijarnom ABrp bez mutacije (2.7% za oba entiteta). Ispitanici sa genetskom ABrp i familijarnom ABrp bez mutacije nisu se značajno razlikovali ni u jednom drugom parametru sociodemografskih i kliničkih karakteristika, kognitivnog funkcionisanja kao i učestalosti i težini neuropsihijatrijskih simptoma ($p > 0.05$) (rezultati nisu prikazani).

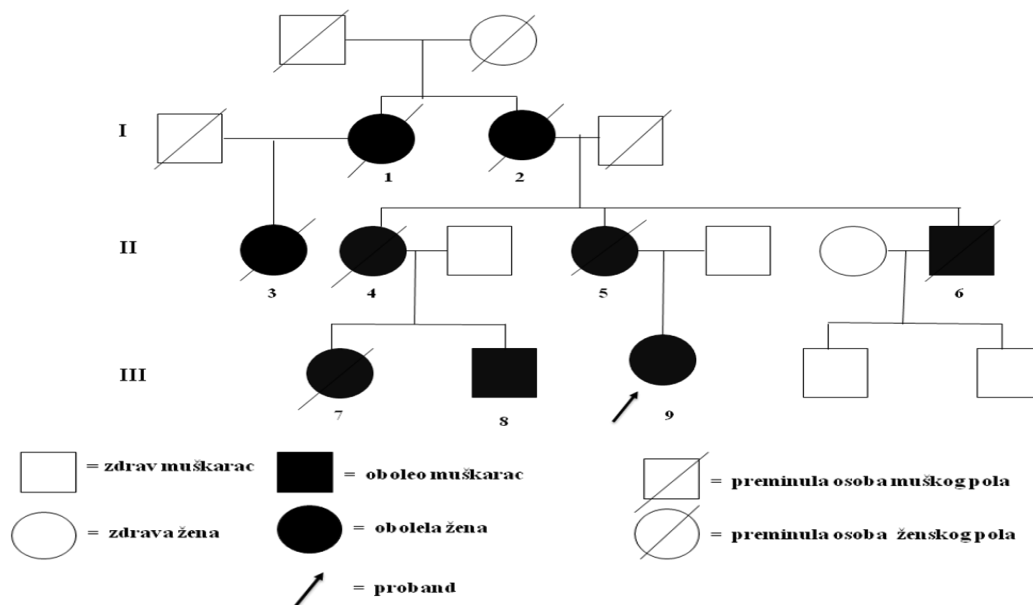
4.4.2.1.1. Nosioци APP mutacija

U dva bolesnika sa ABrp dokazane su mutacije u APP genu (1.6% svih bolesnika sa ABrp).

Bolesnica 1 je bila nosilac heterozigotne C→T mutacije na poziciji 2208 DNK, dovodeći do supstitucije treonina (T) izoleucinom (I) na kodonu 714, u egzonu 17 APP gena (T714I, numerišući prema APP770 izoformi). Ova mutacija kodira region APP proteina koji zaseca γ -sekretaza i prvi put je opisana u austrijskoj porodici (Kumar-Singh K et al. 2000).

Bolest je počela u 37. godini života teškoćama u upamćivanju novih događaja. Samo nekoliko meseci kasnije javljaju se izmene na bihevioralnom planu- agitacija, povlačenje u sebe kao i generalizovani toničko-klonički epileptički napadi. Sve navedene tegobe dovode do pada samostalnosti u svakodnevnim aktivnostima. Kliničke, genetske i imidžing karakteristike su prikazane u Tabeli 22.

Porodična anamneza (Shema 9): Baka po majci (I 2, shema 8) je postala zaboravna u 30. godini, preminula je u 35. godini života. Bakina sestra (I 1, shema 8), kao i njena ćerka (II 3) bile su zaboravne polovinom čevrte decenije, preminule su oko 40. godine života. Ujak naše bolesnice (II 6, shema 8) je zbog progresivnog zaboravljanja, lošeg raspoloženja i konfabulacija koje su počele u 42. godini života, ispitivan na Klinici za neurologiju KCS. U neurološkom nalazu (7 godina od početka tegoba) postojao je simetričan parkinsonizam (rigor i bradikineza), mioklonički trzajevi i izraženo pojačani refleksi (do klonusa na donjim ekstremitetima) uz obostrano atipičan plantarni odgovor. Postavljena je dijagnoza ABrp, a bolesnik je preminuo godinu dana kasnije, u 50. godini života. Majka (II 5) i tetka (II 4) naše bolesnice su imale progresivnu zaboravnost uz izraženu agitaciju, epileptičke napade i miokloničke trzajeve i preminule oko 4-5 godina od početka bolesti (u 45., odnosno 50. godini života). Brat (III 8) i sestra (III 7) od tetke su oboleli od demencije oko 40. godine života, sestra je preminula 4 godine od početka tegoba (bez drugih podataka o kliničkoj slici demencije).



Shema 9. Porodično stablo bolesnika 1, nosioca Thr714Ile mutacije u egzonu 17 APP gena

Tabela 22. Kliničke, genetske i imidžing karakteristike bolesnika sa APP mutacijama

	Bolesnik 1 (ž, 40 g)	Bolesnik 2 (m, 59 g)
Starost na početku bolesti (g)	37	50
Trajanje bolesti (g)	3	9
Inicijalni simptomi	Zaboravljanje za nove događaje, potom bihevioralne izmene: agitacija, povlačenje u sebe, GTK napadi. MMSE na inicijalnoj viziti 20/30 (predominantan ispad u domenu epizodičkog pamćenja i vizuoprostornih funkcija)	Zaboravljanje udruženo sa gubitkom interesovanja za hobije. Četiri godine posle prvih simptoma MMSE 16/30 (ispad u multiplim kognitivnim domenima)
Dalji tok bolesti	Tok bolesti od 3 godine: u potpunosti zavisi od drugih u obavljanju svakodnevnih aktivnosti, potrebna je pomoć u oblačenju i obavljanju lične higijene	Tok bolesti od 5 godina posle inicijalnog pregleda: u potpunosti zavisi od drugih u obavljanju svakodnevnih aktivnosti, potrebna je pomoć u oblačenju i obavljanju lične higijene
Neurološki nalaz na kraju praćenja bolesnika	Pozitivan refleks pućenja i palmomentalni refleks. MMSE 3/30.	Netestabilan, mutističan, pozitivni palmomentalni i refleks pućenja, disfagija

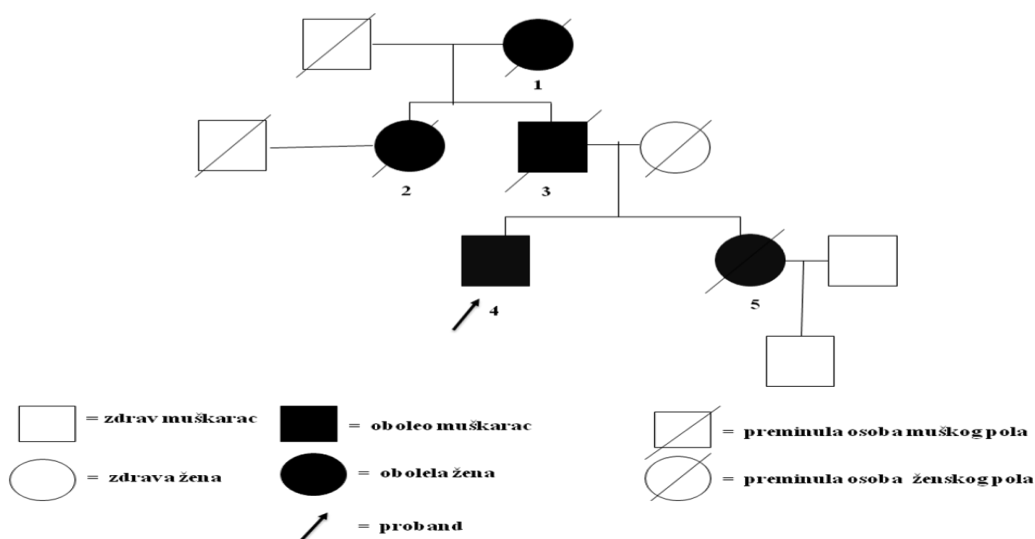
Imidžing nalazi	FDG-PET mozga: zone sniženog metabolizma glukoze parijetotemporalno obostrano, posteriorni cingulum, u manjoj meri frontalno MR mozga: kortikalna predominantno parijetotemporalna atrofija	FDG-PET mozga: zone sniženog metabolizma glukoze parijetotemporalno obostrano, posteriorni cingulum,
Genetske karakteristike:	APOE E3/E3 APP: p.Thr714Ile egzon 17	APOE E3/E4 APP: p.Val717Ile egzon 17
Porodična anamneza:	Shema 8	Shema 9

MMSE-Mini mental test; KT-kompjuterizovana tomografija; MR-magnetna rezonanca; FDG-PET-fluodeoksi glukoza pozitronska emisiona tomografija

Kod bolesnika 2 dokazana je G→A mutacija dovodeći do supstitucije valina (Val) izoleucinom (Ile) na kodonu 717, u egzonu 17 APP gena (Val717Ile). Ova mutacija je nazvana „Londonska“ mutacija i ranije je opisana u literaturi (Murrell JR et 2000, Wallon D et al. 2012)

Bolest je počela u 50. godini života teškoćama u upamćivanju novih događaja, potom i gubitkom interesovanja za hobije. U daljem toku bolesti dolazi do progresije kognitivnih tegoba i pada samostalnosti u svakodnevnim aktivnostima. Kliničke, genetske i imidžing karakteristike bolesnika 2 su prikazane u Tabeli 22.

Porodična anamneza (Shema 10): Baka po ocu (1, Shema 10) je imala demenciju koja je počela u 65. godini (navode da je bila zaboravna, bez drugih podataka) preminula u 70. godini. Otac (3, shema 10) se lečio od depresije, imao je suicidalne ideje potom kognitivne tegobe preminuo je u 61. godini, dok je kod tetke (2) bila postavljena dijagnoza Alzhemerove bolesti, preminula je u 70. godini. Rođena sestra (5) je inicijalno lečena psihijatrijski (shvaćena kao depresija) posle čega razvija probleme na planu pamćenja i progresivan kognitivni pad, preminula je u 61. godini života.



Shema 10. Porodično stablo bolesnika 2, nosioca Val717Ile mutacije u egzonu 17 APP gena

4.4.2.1.2. Nosioci PSEN1 mutacija

U dva bolesnika sa ABrp dokazane su mutacije u PSEN1 genu (1.6% svih bolesnika sa ABrp).

Bolesnica 1 je nosilac T→C mutacije koja uzrokuje supstituciju metionina (Met) treoninom (Thr) na kodonu 139, u egzonu 5 PSEN1 gena (Met139Thr). Ova mutacija je ranije opisana u dve španske i jednoj francuskoj porodici (Campion D et al. 1999, Lleó A et al. 2002).

Bolest je počela u 51. godini života zaboravljanjem za nove događaje, nezainteresovanošću za svakodnevne aktivnosti i posao, bezvoljnošću. U daljem toku javljaju se problemi na planu pronalaženja adekvatne reči u govoru i imenovanju. Četiri godine od inicijalnog pregleda na našoj klinici, javili su se GTK napadi i mioklonus, mutistična, a nekoliko meseci kasnije bolesnica je preminula u 58. godini života. Majci bolesnice postavljena je dijagnoza Alzheimerove bolesti u 65. godini života, preminula je 5 godina kasnije. Kliničke, genetske i imidžing karakteristike su navedene u Tabeli 23.

Tabela 23. Kliničke, genetske i imidžing karakteristike bolesnika sa PSEN1 mutacijama

	Bolesnik 1 (ž, 58 g)	Bolesnik 2 (ž, 55g)
Starost na početku bolesti (g)	51	50
Trajanje bolesti (g)	7	5

Inicijalni simptomi	Zaboravljanje za nove događaje, nezainteresovanost, bezvoljnost, problem sa imenovanjem i nalaženjem adekvatne reči MMSE na inicijalnoj viziti 21/30 (predominantan ispad u domenu epizodičkog pamćenja, egzekutivne funkcije, , konfontacionog imenovanja i kategorijalne flunetnosti)	Zaboravljanje za nove događaje. MMSE na inicijalnoj viziti 18/30 (predominantan ispad u domenu epizodičkog pamćenja i vizuoprostornih funkcija)
Dalji tok bolesti	Tok bolesti od 4 godine posle inicijalnog pregleda: mioklonus, GTK napadi, mutistična. Preminula posle nekoliko meseci.	Tok bolesti od 3 godine posle inicijalnog pregleda: u potpunosti zavisi od drugih u obavljanju svakodnevnih aktivnosti, netestabilna, mioklonički trzajevi. Preminula posle nekoliko meseci.
Neurološki nalaz na kraju praćenja bolesnika	Pozitivan refleks pućenja i palmomentalni refleks, mutistična, paratonija, pojačani refleksi, mioklonički trzajevi	Mutistična, pozitivni palmomentalni refleks i refleks pućenja, paratonija, mioklonički trzajevi
Imidžing nalazi	FDG-PET mozga: zone sniženog metabolizma glukoze parijetotemporalno obostrano, posteriorni cingulum, u manjoj meri frontalno MR mozga: kortikalna predominantno parijetotemporalna atrofija	FDG-PET mozga: zone sniženog metabolizma glukoze parijetotemporalno obostrano, posteriorni cingulum
Genetske karakteristike:	APOE E3/E3 PSEN1: p.Met139Thr egzon 5	APOE E3/E4 PSEN1: p.Tyr159Cys egzon 5
Porodična anamneza:	majka je imala AB sa početkom u 65. Godini	negativna za demencije i psihijatrijske bolesti

MMSE-Mini mental test; KT-kompjuterizovana tomografija; MR-magnetna rezonanca; FDG-PET-fluodeoksi glukoza pozitronska emisiona tomografija

Pokazano je da je bolesnica 2 nosilac tačkaste mutacije koja uzrokuje supstituciju tirozina (Tyr) cisteinom (Cys) na kodonu 159, u egzonu 5 PSEN1 gena (Tyr159Cys). Ova mutacija do sada nije opisana u literaturi, kao ni u najvećoj bazi AD&FTD Mutation Database (www.molgen.ua.ac.be), a *in silico* analiza (Schwarz JM et al. 2014) je predvidela da se radi o patogenoj mutaciji. Bolest je počela u 50. godini zaboravljanjem za nove događaje. U daljem toku bolesti dolazi do progresivnog kognitivnog pada, miokloničkih trzajeva, a bolesnica je preminula u 55. godini života, pet godina nakon početka tegoba. Porodična anamneza je negativna za demencije i psihijatrijske bolesti (Tabela 23).

U tabeli 24 dat je sumiran prikaz mutacija APP i PSEN1 mutacija u našoj kohorti bolesnika sa ABrp.

Tabela 24. Detektovane mutacije u kohorti bolesnika sa ABrp

Promena Aminokiseline	Promena nukleotida	Egzon	APOE	Godine početka	Klinička slika	Porodična anamneza
APP gen						
p.Thr714Ile	c.2141C>T	17	E3/E3	37	amnestička	Familijarna
p.Val717Ile	c.2149G>A	17	E3/E4	50	amnestička	Familijarna
PSEN1 gen						
p.Met139Thr	c.416T>C	5	E3/E3	51	amnestička	Familijarna
p.Tyr159Cys*	c.476A>T	5	E3/E4	50	amnestička	Sporadična

* mutacija do sada nije opisana u literaturi

4.4.2.2. Genetska forma FTDrp

Genske mutacije su dokazane u 8 bolesnika sa FTDrp (10,3%): 5 bolesnika je imalo patološku heksanukleotidnu ekspanziju u C9ORF72 genu, 1 bolesnik je imao mutaciju u GRN genu, 1 bolesnik u VCP genu i jedan u ANG genu.

Nije pokazana značajna razlika ($p>0.05$) u starosti na početku bolesti, starosti u trenutku ispitivanja i obrazovanju između bolesnika sa genetskom formom i FTDrp bolesnika bez mutacije (Tabela 25).

Iako se bolesnici nisu razlikovali u vremenu trajanja bolesti od početka simptoma, ispitanici sa genetskom formom FTDrp su imali više skorove na CDR-GS i CDR-SB ($p<0.05$), odnosno težu kliničku sliku demencije. Ispitanici su se razlikovali i u distribuciji po polu ($p<0.01$, svi ispitanici sa genetskom formom su bili ženskog pola u poređenju sa 43% žena u bolesnika bez mutacije), kao i u učestalosti pozitivne porodične anamneze ($p<0.01$, veća učestalost je zabeležena u genetskoj formi FTDrp), Tabela 25.

Bolesnici FTDrp sa i bez mutacije nisu se razlikovali u vremenu do prvog kontakta sa lekarom, vremenu od prvog kontakta sa lekarom do dijagnoze demencije, kao i vremenu od postavljanja dijagnoze demencije do konačnog tipa demencije.

Tabela 25. Sociodemografske karakteristike genetske FTDrp

	genetska FTDrp	FTDrp bez mutacije	P
N	8	70	
Starost (godine)	56.38 ± 9.20	60.17 ± 6.50	>0.05

Starost na početku bolesti (godine)	53.13 ± 9.94	56.30 ± 7.06	>0.05
Trajanje bolesti (godine)	3.25 ± 2.12	3.87 ± 2.42	>0.05
CDR-SB	11.50 ± 6.05	6.58 ± 5.23	<0.05
CDR-GS	2.13 ± 0.84	1.27 ± 0.85	<0.05
ADŽ	36.13 ± 26.22	50.97 ± 21.96	>0.05
Obrazovanje (godine)	10.50 ± 5.21	12.30 ± 2.77	>0.05
Pol (Ž)	8 (100%)	30 (43%)	<0.01*
Pozitivna porodična anamneza	6 (75%)	18 (25.0%)	<0.01*
Vreme do lekara (meseci)	15.57 ± 9.22	16.60 ± 11.89	>0.05
Vreme od lekara do dijagnoze demencije (meseci)	6.71 ± 13.06	13.82 ± 15.94	>0.05
Vreme od dijagnoze demencije do tipa demencije (meseci)	4.00 ± 9.27	6.98 ± 10.27	>0.05

* χ^2 test; ADŽ- skala aktivnosti dnevnog života; CDR-SB- Skala za kliničku procenu demencije suma boksova; CDR-GS - Skala za kliničku procenu demencije suma boksova globalni skor

Parkinsonizam, ataksija, disfagija su bili češći u FTDrp bolesnika bez mutacije. Elementi atipičnog parkinsonizma (PSP i KBS), distonija, motorne stereotipije, tremor, mioklonus i epilepsija zabeleženi su samo u FTDrp ispitanika bez mutacije, ali razlike u učestalosti ovih nalaza nisu dostigle statističku značajnost ($p > 0.05$) (Tabela 26). Horea je zabeležena u jednog pacijenta sa genetskom formom, dok je BMN bila značajno češće zastupljena u genetskoj formi FTDrp ($p < 0.01$) (Tabela 26).

Tabela 26. Kliničke karakteristike genetske FTDrp

	genetska FTDrp	FTDrp bez mutacije	P
N	8	70	
parkinsonizam	2 (25%)	27 (39%)	>0.05
elementi PSP	0 (0%)	6 (7%)	>0.05
elementi KBS	0 (0%)	3 (4%)	>0.05
dezinhibicioni fenomeni	5 (62.5%)	52 (74%)	=0.058
Horea	1 (12.5%)	0 (0%)	>0.05
Distonija	0 (0%)	4 (6%)	>0.05
bolest motornog neurona	2 (25%)	2 (3%)	<0.01

motorne stereotipije	0 (0%)	7 (10%)	>0.05
Ataksija	1 (12,5%)	8 (11.4%)	>0.05
Tremor	0 (0%)	3 (4%)	>0.05
Disfagija	1 (12.5%)	7 (10%)	>0.05
Mioklonus	0 (0%)	6 (7%)	>0.05
Epilepsija	0 (0%)	5 (7%)	>0.05

KBS-kortikobazalni sindrom; PSP-progresivna supranuklerana paraliza

Iako se bolesnici nisu razlikovali u dužini trajanja bolesti od početka simptoma, ispitanici sa genetskom formom FTDrp su imali značajno lošija postignuća kako u testovima za procenu globalnog kognitivnog funkcionisanja, tako i u svim ispitanim kognitivnim domenima (Tabela 27).

Tabela 27. Neuropsihološke karakteristike genetske forme FTDrp

	genetska FTDrp	FTDrp bez mutacije	P
N	8	59	
<i>Globalna kognicija</i>			
MMSE	12.00 ± 9.78	18.81 ± 9.40	<0.05
ACE-R ukupni skor	28.38 ± 26.75	54.79 ± 30.08	<0.05
MDRS ukupni skor	39.25 ± 39.94	88.20 ± 46.86	=0.01
MoCa	4.86 ± 5.55	15.61 ± 9.40	<0.001
<i>Pamćenje</i>			
RAVLT, tren. prisećanje ukupno	7.00 ± 9.47	21.42 ± 15.02	<0.01
RAVLT, prepoznavanje	6.00 ± 7.51	8.29 ± 5.99	>0.05
WMS Figura, Tren. prisećanje	5.57 ± 7.23	23.36 ± 15.86	<0.01
WMS Figure, Odl. Prisećanje	1.00 ± 1.92	9.66 ± 13.13	<0.01
<i>Egzekutivne funkcije i pažnja</i>			
FF	1.88 ± 2.70	11.34 ± 9.67	<0.01
KF	1.50 ± 1.69	8.19 ± 6.1	<0.01
WMS-brojevi unazad	0.57 ± 1.13	3.16 ± 2.88	<0.05
WMS-brojevi unapred	1.86 ± 2.04	5.41 ± 3.37	<0.01
Stroop	1.14 ± 3.02	14.56 ± 13.87	<0.05
<i>Jezičke funkcije</i>			

Bostonski test imenovanja	13.38±15.06	30.12±19.00	<0.05
<i>Vizuoprostorne funkcije</i>			
HOVT	1.5±2.06	9.04±7.32	<0.01
Test crtanja sata	1.13 ± 1.25	2.84 ± 1.91	<0.05

MMSE= Mini mental test; ACE-R=Revidirana Adenbrukova skala za procenu kognitivnih funkcija;MDRS= Matisova skala za procenu demencije; MoCA=Montrealska procena kognitivnih funkcija; RAVLT= Rejov test učenja liste reči; WMS =Wechslerova skala pamćenja: supstest crtanja figura; HOVT= Huperov test složene vizuelne organizacije; FF=Test fonemske fluentnosti; KF=Test kategorijalne fluentnosti

Nisu pokazane značajne razlike u skorovima primenjenih psihijatrijskih skala, kao ni učestalosti depresivnih, anksioznih i apatičnih bolesnika između nosioca mutacije i bolesnika FTDrp bez mutacije ($p>0.05$). Potom, između dve navedene grupe bolesnika nije bilo značajne razlike u ukupnim NPI skorovima koji određuju intenzitet bihevioralnih simptoma ($p>0.05$). Najčešće bihevioralne izmene u obe ispitane grupe bile su: apatija (88% u nosilaca mutacije i 80% bez mutacije), depresija (50% u nosilaca mutacije i 40% bez mutacije), dezinhibicija (25% u nosilaca mutacije i 35% bez mutacije), iritabilnost (37.5% u nosilaca mutacije i 35.7% bez mutacije), aberantno motorno ponašanje (62.5% familijarnih i 32.9% bez mutacije), dok su bolesnici obe grupe najređe ispoljavali iluzije (12.5% u nosilaca mutacije i 10% bez mutacije) i halucinacije (nijedan bolesnik sa genetskom formom i jedan bolesnik bez mutacije). Razlika u učestalosti navedenih bihevioralnih poremećaja između dve ispitivane grupe FTDrp bolesnika nije dostigla statističku značajnost ($p>0.05$).

Na kraju smo uporedili demografske, kliničke, kognitivne i neuropsihijatrijske karakteristike bolesnika sa genetskom formom FTDrp i bolesnika sa familijarnom FTDrp bez mutacije. Iako su bolesnici sa genetskom formom bili mlađi na početku bolesti (genetska 53.12 ± 7.94 familijarna forma 55.72 ± 7.78), kao i u vreme ispitivanja (genetska 56.38 ± 9.19 , familijarna forma 60.37 ± 7.21) razlika nije bila statistički značajna ($p>0.05$). U obe navedene grupe pokazana je veća učestalost osoba ženskog pola (100% genetska FTDrp odnosno 55% u familijarnoj FTDrp) s tim što je razlika u ovoj učestalosti dostigla značajnost ($p=0.03$). Ispitanici sa genetskom FTDrp i familijarnom FTDrp bez mutacije nisu se značajno razlikovali ni u jednom parametru kliničke slike, kognitivnog funkcionisanja kao i učestalosti i težini neuropsihijatrijskih simptoma ($p>0.05$) (rezultati nisu prikazani).

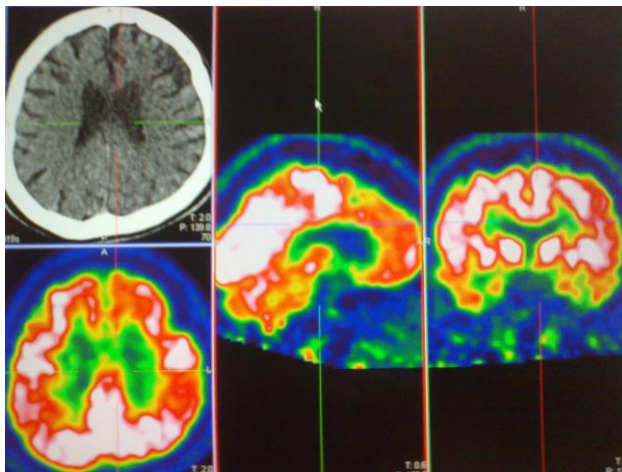
U pet bolesnika sa genetskom formom FTD postavljena je dijagnoza FTDbv (4 bolesnika sa C9ORF72 heksanukleotidnom ekspanzijom, jedan bolesnik sa VPC

mutacijom), dva bolesnika su imala sindrom preklapanja FTDbv-BMN (1 bolesnik sa C9ORF72 heksanukleotidnom ekspanzijom i jedan sa ANG mutacijom), dok je jedan bolesnik ispunio kriterijume za PNFA (PRN mutacija). U našoj kohorti nije identifikovan nijedan nosilac mutacije u genu za MAPT.

4.4.2.2.1. Nosioci mutacija i polimorfizmi u genu za GRN

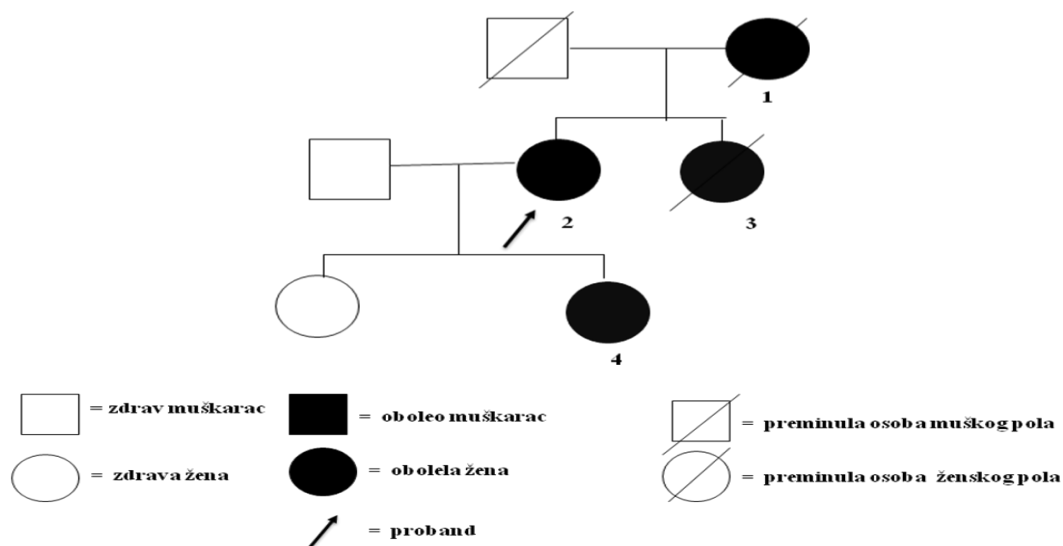
Jedna bolesnica (1.28% svih bolesnika sa FTDrp, odnosno 4,16% familijarne FTDrp) je bila nosilac tačkaste mutacije (g.2923C>T) Arg418X u egzonu 10 GRN gena. Ova mutacija je do sada opisana u 5 familija (Yu CE et al. 2010).

Bolest je počela u 64. godini života problemima u vidu otežanog govora siromašnog u imenicama, teškoćama u pronalaženju adekvatne reči, fonemskim parafazijama. U nalazu na inicijalnoj viziti verifikovan je neflentan govor, disgrafija, agramatizam, fonemske parafazije, narušena prozodija uz diskalkuliju. Sa progresijom bolesti javljaju se i problemi na planu razumevanja kompleksnog sadržaja. Nalaz MR i PET endokranijuma (Slika 10) ukazao je na asimetričnu kortikalnu atrofiju frontotemporoparijetalnih regiona (izraženije sa leve strane), odnosno zone sniženog metabolizma glukoze u istim kortikalnim regionima. Postavljena je dijagnoza PNFA.



Slika 10. FDG-PET glave:
asimetrično sniženje metabolizma
glukoze (izraženija sa leve strane)
frontotemporoparijetalnih regiona

Porodična anamneza: majka bolesnice (1, shema 11) imala je slične tegobe sa početkom u 64. godini (preminula je u 68. godini), dok je rođena sestra (2, shema 11) obolela u 52. godini života (i kod sestre je postavljena dijagnoza PNFA, preminula u 57. godini života). Kćerka bolesnice (4, shema 11) od 58. godine ispoljava otežan, neflentan govor sa fonemskim parafazijama.



Shema 11. Porodično stablo nosioca tačkaste mutacije Arg418X u egzonu 10 GRN gena

U jednog bolesnika pokazana je tačkasta mutacija (g.352G>A) Val77Ile u egzonu 2 GRN gena čija patogenetska priroda nije u potpunosti jasna, a prijavljena je u literaturi kao polimorfizam (Yu CE et al. 2010). U ovog bolesnika tegobe su počele u 61. godini života izmenama na planu ponašanja u vidu kompulzivnog kupovanja hrane, apatije, gubitka empatije kada je postavljena dijagnoza FTDbv. U daljem toku bolesti dolazi do razvoja pareze vertikalnog pogleda, simetričnog parkinsonizma i posturalne nestabilnosti, odnosno kliničke slike sindroma preklapanja FTDbv-PSP. Porodična anamneza je bila negativna za demenciju, psihijatrijske bolesti i parkinsonizam.

4.4.2.2.1. Pilot studija učestalosti heksanukleoidne ekspanzije u C9ORF72 genu u populaciji osoba sa DRP

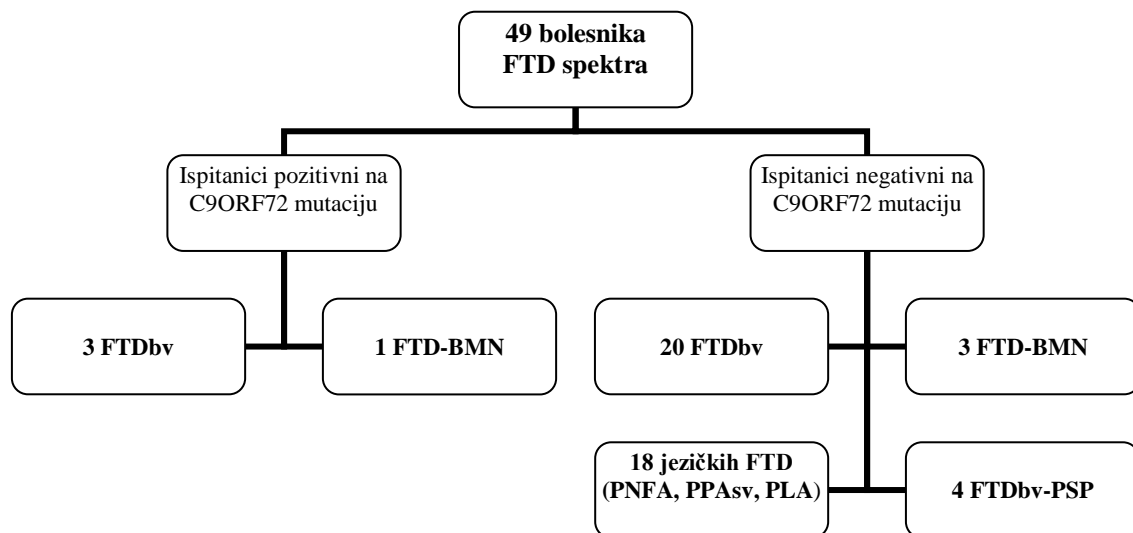
U tabeli 28 navedene su sociodemografske i kliničke karakteristike bolesnika ove pilot studije.

Tabela 28. Sociodemografske i kliničke karakteristike 117 bolesnika sa demencijom ranog početka

Ženski:muški pol	66:51
Starost (godine)*	60.5 ± 7.0
Obrazovanje (godine)*	11.5 ± 3.2
Starost na početku bolesti (godine)*	56.8 ± 7.2
Trajanje bolesti (godine)*	3.7 ± 1.9
MMSE skor*	16.3 ± 8.3
Pozitivna porodična anamneza [#]	39 (33,3%)
Motorne karakteristike [#]	
Bolest motornog neurona	4 (3,4%)
Parkinsonizam	21 (17,9%)
Horeički pokreti	5 (4,7%)
Motorne stereotipije	4 (3,4%)

*vrednosti predstavljene kao srednja vrednost ± SD; [#]vrednosti predstavljaju broj bolesnika sa procentom u zagradi; MMSE: Mini-Mental State Examination

C9ORF72 heksanukleotidna ekspanzija identifikovana je u četiri od 117 bolesnika sa DRP (3,4%) (Tabela 29). Sva četiri bolesnika su prethodno prema kliničkim karakteristikama svrstana u FTD spektar (četiri od 49 bolesnika FTD spektra; 8,2%): tri bolesnika su ispunila kriterijume za dijagnozu FTDbv (Rascovsky et al. 2011), a jedan bolesnik je imao FTD-BMN sindrom preklapanja (Shema 12). Prema tome, C9ORF72 heksanukleotidna ekspanzija je bila prisutna u 3 od 23 bolesnika sa FTDbv (13%), kao i kod jednog od 4 bolesnika sa FTD-BMN (25%) (Tabela 29 i Shema 12).



Shema 12. Bolesnici iz spektra Frontotemporalne demencije (FTD): FTDbv-bihejvioralna varijanta FTD; BMN-bolest motornog neurona; PNFA-progresivna nefluentna afazija; PPAsv-sematička varijanta primarno progresivne afazije; PLA-progresivna logopenička afazija; PSP-progresivna supranuklearna paraliza

U skorije vreme, Akimoto i saradnici (Akimoto et al. 2014) su pokazali značajne razlike u rezultatima genotipizacije za ekspanziju GGGGCC ponovaka. Stoga, za njihovu detekciju kombinovali smo „amplicon-length“ analizu i „repeat-primed“ PCR kao preporučeni minimum u istraživačkim uslovima, što je bilo praćeno Southern blot analizom „repeat-primed“ PCR produkata.

Deset od 23 bolesnika sa dijagnozom FTDbv (37%) imalo je barem jednog rođaka u prvom kolenu obolelog od demencije, neurodegenerativnih ili psihijatrijskih bolesti. Među ovim bolesnicima sa pozitivnom porodičnom anamnezom bila su i naša tri nosioca mutacije sa dijagnozom FTDbv (Tabela 29 i Shema 12). Međutim, nijedan od četiri bolesnika sa FTD-BMN sindromom preklapanja, uključujući i Bolesnika 4 (Tabela 29) kod koga je identifikovana C9ORF72 heksanukleotidna ekspanzija (C9+), nije imao pozitivnu porodičnu anamnezu za demenciju ili BMN.

Kliničke karakteristike naših C9+ bolesnika su date u Tabeli 29. Bolesnik 3 je u inicijalnoj fazi bolesti prethodno prikazan kao fenokopija HH (Kostić et al. 2014).

U pilot studiji nije bilo nosilaca C9ORF72 mutacije u bolesnika sa DRP prethodno klinički dijagnostikovanih kao PNFA, PPA_{sv}, PLA, FTDbv-PSP, DLT,PKA iliABrp.

Tabela 29. Kliničke i imidžing karakteristike bolesnika sa C9ORF72 heksnukleotidnom ekspanzijom

	Bolesnik 1 (ž,70 g)	Bolesnik 2 (ž,54 g)	Bolesnik 3 (ž,53 g)	Bolesnik 4 (ž,43 g)
Starost na početku bolesti (g)	64	50	53	41
Trajanje bolesti (g)	6	4	4	2
Inicijalni simptomi	Bihevioralne izmene: apatija, gubitak empatije i interesovanja za svakodnevne aktivnosti (prestala je sa čišćenjem kuće, kuvanjem, ne vodi računa o ličnoj higijeni).	Zaboravljanje udruženo sa gubitkom interesovanja za svakodnevne aktivnosti i posao. Godinu dana posle prvih simptoma MMSE 24/30(blag ispad u egzekutivnom domenu)	Blaga generalizovana horea, bezrazložni strah, zaboravljanje,uzimanje veće količine hrane, dizatrija, MMSE 27/30	Problemi sa izgovaranjem reči i gutanjem
Dalji tok bolesti	Tok bolesti od 6 godina: ekstremna apatija,indiferentna i prema svojoj deci/unucima, potreba za bezciljnim šetanjem. Epizode verbalne agresije i bizarnih radnji (npr. Izlaženje iz kuće kroz prozor).	Tok bolesti od 4 godine: izražen gubitak empatije, prestala da vodi računa o ličnoj higijeni, dezinhibicija. U poslednje dve godine počela da krade i sakuplja stvari iz kontejnera.	Tok bolesti od 2 godine: apatija, socijalni neglect, gubitak empatije, kleptomanija. Nerazumljiv govor, najverovatnije usled oro-buko-lingvalnih diskinezija	Tok bolesti od 6 meseci: izmene ličnosti i socijalni neglect,poremećaj pamćenja,epizode agitacije i halucinacija. Umerena slabost ekstremiteta sa progresijom dizatrije/disfagije
Neurološki nalaz na kraju praćenja bolesnika	Pozitivan refleks pućenja i palmomentalni refleks. MMSE 7/30.	MMSE 17/24	Generalizovana horea sa izraženim oro-buko-lingvalnim diskinezijama.Motorna imperzistencija (genetsko testiranje na HH negativno). Pozitivni dezinhibicioni fenomeni. MMSE 19/30.	Izražena agitacija i nesaradnja pri pregledu. Nerazumljiv govor.Umerena spastičnakvadripareza,pojačani refleksi obostrani znak Babinskog. ENMG odgovara BMN.
Imidžing nalazi	KT mozga: kortikalna atrofija MR mozga: nije urađena, prisustvo metalnom stranog tela	MR mozga: Kortikalna predominantno FT atrofija (Slika). FDG-PET mozga: obostrano, dominantno levostrano sniženje metabolizma glukoze FT korteksa (Slika 17).	MR mozga: nije urađen zbog uznemirenosti.FDG-PET mozga: obostrano sniženje metabolizma glukoze FTP korteksa, strijatuma, talamusa, moždanog stabla (Slika 17)	MR mozga: diskretno asimetrična predominantnoFT kortikalna atrofija. (Slika 17).

Porodična anamneza:	Brat je bolovao od nespecifične psihijatrijske bolesti (anamneza o halucinacijama i iluzijama); izvršio suicid u 68. Godini	Majka ja imala nespecifičnu demenciju sa psihijatrijskim simptomima (vizuelne halucinacije i agitacija); preminula 5 godina od početka simptoma. Brat etiličar za izmenama u ponašanju.	Majka je imala nespecifičnu formu demencije (početak <65 godine).	Negativna.
---------------------	---	---	---	------------

Skraćenice: MMSE-Mini mental test; HH-Hantingtonova horea; BMN-bolest motornog neurona; KT-kompjuterizovana tomografija; MR-magnetna rezonanca; FDG-PET-fluodeoksi glukoza pozitronska emisiona tomografija; FT-frontotemporalni region; FTP-frontotemporoparijetalni region

4.4.2.2.2. Ispitivanje učestalosti heksanukleotidne ekspanzije C9ORF72 gena u ispitivanim spektrima ABrp i FTDrp

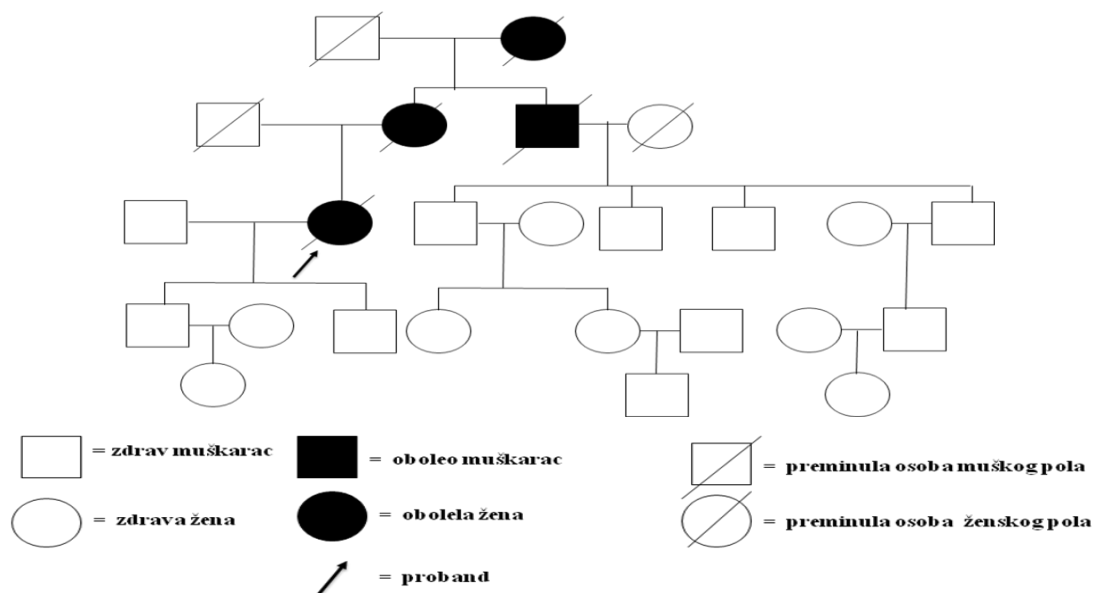
Ispitivanje učestalosti heksanukleotidne ekspanzije u C9ORF72 genu urađeno je (posle gore navedene pilot studije) i u svih 129 ispitivanih bolesnika iz spektra ABrp kao i 78 bolesnika iz spektra FTD.

Demografske karakteristike ispitanika su navedene u tabeli 8, podaci o porodičnoj anamnezi u tabeli 14, dok su kliničke karakteristike predstavljene na grafikonu 5.

C9ORF72 heksanukleotidna ekspanzija identifikovana je u pet od 207 bolesnika sa ABrp i FTDrp (2,4%) (Tabela 29 (bolesnici 1-4), shema 13 (bolesnik 5)). Svih pet bolesnika je prethodno prema kliničkim karakteristikama svrstano u FTD spektar (pet od 78 bolesnika FTD spektra; 6,4%): četiri bolesnika su ispunila kriterijume za dijagnozu FTDbv (Rascovsky et al. 2011), a jedan bolesnik je imao FTD-BMN sindrom preklapanja. Dakle, u ispitanim spektrima, C9ORF72 heksanukleotidna ekspanzija je bila prisutna u 4 od 60 bolesnika sa FTDbv (7%) i u jednog od 4 bolesnika sa FTD-BMN (25%). Svi C9+ bolesnici su bili ženskog pola.

Dvadeset i dva od 60 bolesnika sa dijagnozom FTDbv imalo je familijarnu formu bolesti, a među ovim bolesnicima bila su i naša četiri nosioca mutacije sa dijagnozom FTDbv (18,2% familijarne FTDbv, Tabela 29, Shema 13). Kako je ranije navedeno, bolesnik sa FTD-BMN preklapanjem (Tabela 29) kod koga je identifikovana C9+ ekspanzija, nije imao pozitivnu porodičnu anamnezu za demenciju ili BMN.

Kliničke karakteristike C9+ bolesnika (1-4) date su u Tabeli 29. Bolesnica 5 (FTDbv) prvi put se javila na pregled u našu ustanovu u 53. godini života. Prema rečima sina, bolest je počela 4 godine ranije (49. godina života) izmenama na planu ponašanja u vidu nezainteresovanosti za svakodnevne aktivnosti, apatije, gubitka empatije. U daljem toku bolesti javlja se stalna potreba za jelom, socijalno neadekvatno ponašanje kao i stereotipne radnje u vidu šetanja po kući bez jasnog cilja. Navedene tegobe dovode do značajne narušenosti samostalnog funkcionisanja u svakodnevnim aktivnostima. Rodbina je negirala psihotične simptome. Neurološkim pregledom viđeni su znaci parkinsonizma i pozitivni dezinhibicioni fenomeni. Dobijen je podatak da je baka po majci imala izmene u ponašanju (apatija, gubitak empatije, agitacija) koje su počele u 65. godini života, a preminula je četiri godine kasnije. Majka i ujak su takođe imali slične tegobe oko 60. godine, uz napomenu da je majka imala i vizuelne halucinacije. Oba srodnika preminula su pre 65. godine života (Shema 13). Bolesnica je preminula godinu dana po ispitivanju na našem odeljenju, u 54. godini života.



Shema 13. Porodično stablo bolesnika 5, nosioca patološke heksanukleotidne ekspanzije u C9ORF72 genu

Kao ni u pilot studiji, ni u celokupnoj ispitanoj populaciji nije bilo nosilaca C9ORF72 mutacije u bolesnika prethodno klinički dijagnostikovanih kao PNFA, PPA_{sv}, PLA, FTDbv-PSP, PKA ili ABrp.

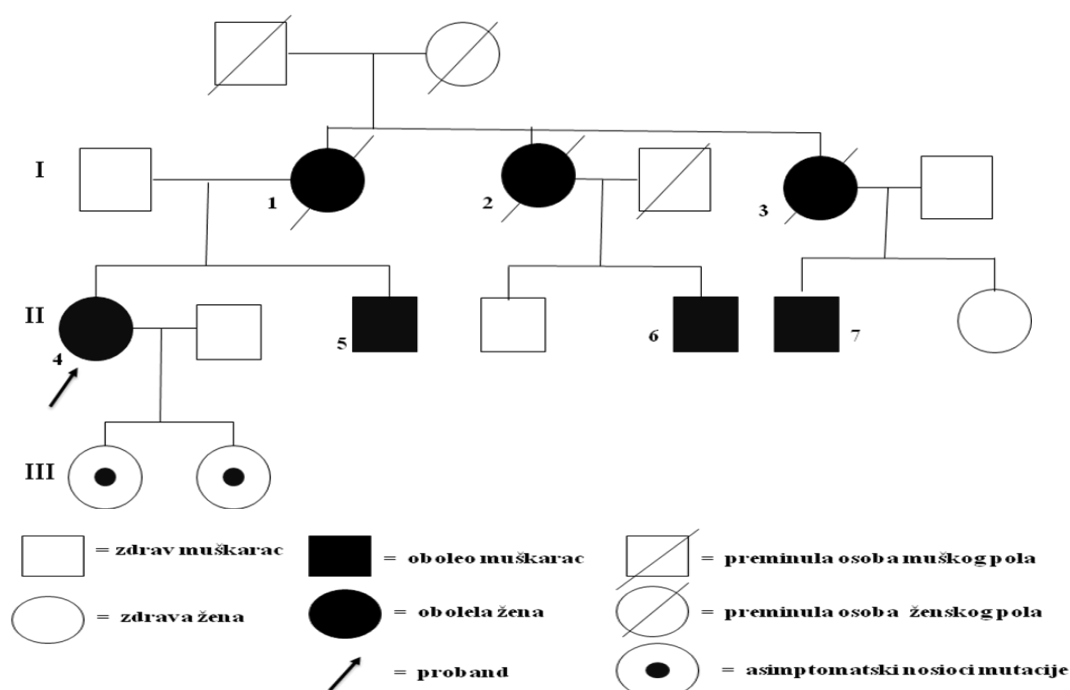
4.4.2.2.3. Nosioci mutacije u genu za VCP

Pacijenkinja stara 56 godina (1.3% svih bolesnika sa FTDrp, odnosno 4,2% familjarne FTDrp) čiji su simptomi počeli dominantno na planu ponašanja bila je nosilac tačkaste mutacije c.469G>A koja dovodi do supstitucije glicina (Gly) argininom (Arg) na kodonu 157, u egzonu 5 VCP gena (Gly157Arg). Ova mutacija je do sada opisana u dve porodice (Djamshidian et al. 2009, Stojkovic T et al. 2009).

Bolest je počela u 55. godini života u vidu apatije, zapuštanja lične higijene, počela je da jede velike količine hrane, manja efikasnost u svakodnevnim aktivnostima. Porodica primećuje da ponekad meša slova u rečima. Zbog ovih tegoba prestala je da radi. U neurološkom nalazu tada su zabeleženi pozitivni dehinhibicioni fenomeni, fonemske parafazije i paragrafije, dok je neuropsihološkim testiranjem verifikovan ispad predominantno u egzekutivnom i jezičkom domenu. MR i PET glave ukazuju na izraženu atrofiju, odnosno sniženje metabolizma glukoze u frontotemporalnim regionima. Postavljena je dijagnoza FTDbv. S obzirom da je navedena mutacija, kao i ostale u genu za VCP, pored FTDbv povezane i sa kliničkom slikom inclusion body

mioapije (IMP) urađen je EMG koji je bio uredan, a pacijentkinja klinički nije imala znakove miopatije.

Porodična anamneza (Shema14): majka bolesnice (II1), kao i obe tetke (I2 i I3) su imale slične tegobe na planu ponašanja sa početkom oko 50., a preminule su do 55. godine života. Rođeni brat (II4), kao i dva brata od tetaka (II5 i II6) ispoljavali su značajne izmene ponašanja sa početkom oko 45. godine života. Ćerkama naše bolesnice (III, stare 25 i 32 godina, bez tegoba) je na sopstveni zahtev rađeno genetsko testiranje i pokazano je da su obe za sada asimptomatski nosioci iste mutacije.

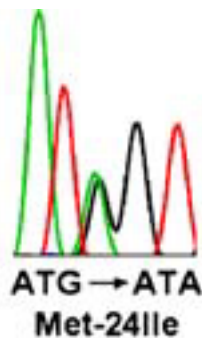


Shema 14. Porodično stablo nosioca tačkaste mutacije Gly157Arg u egzonu 5 VCP gena

4.4.2.2.4. Nosioci mutacija u ANG genu

U bolesnice (1.28% svih bolesnika sa FTDrp, odnosno 1.9% sporadične FTDrp) sa FTDbv-BMN sindromom preklapanja dokazana je od ranije poznata mutacija u ANG genu na 14. hromozomu (chr14:21161726G>A; g.9355G > A) koja dovodi do supstutucije metionina izoleucinom (M(-24)I) u signalnom peptidu (Slika 11) (Conforti et al. 2007). Mutacije u ANG genu (uključujući i mutaciju koji nosi naša bolesnica) uglavnom se vezuju za kliničku sliku sporadične i familijarne BMN (Greenway et al. 2006), a do sada je objavljeno svega nekoliko slučajeva sindroma preklapanja FTD-BMN (Gellera et al 2008).

Bolest je počela u 48. godini života izmenama na planu ponašanja u vidu gubitka empatije, agitacije, paranoidnih ideja, kao i otežanim govorom zbog čega je inicijalno hospitalizovana na psihijatrijskom odeljenju regionalnog centra. U narednih nekoliko meseci javlja se disfagija, a u neurološkom nalazu postojala je izražena dizartrija, na GE i DE hipotrofije distalnog rasporeda, MTR pojačani obostrano uz obostrani znak Babinskog. EMNG analiza odgovarala je BMN. Urađeno je PET snimanje glave čiji je nalaz ukazao na hipometabolizam frontemporalnih regiona, na osnovu čega je postavljena dijagnoza FTDbv-BMN sindroma preklapanja. Porodična anamneza je bila negativna za neurološke i psihijatrijske bolesti.



Slika 11. Mutacija u Ang genu na 14. hromozomu: chr14:21161726G>A; g.9355G > A); (M(-24)I

U tabeli 30 dat je sumiran prikaz genskih mutacija u našoj kohorti bolesnika sa FTDrp.

Tabela 30. Genske mutacije u kohorti bolesnika sa FTDrp

Mutacija	Broj nosilaca	Klinička slika	Porodična Anamneza
GRN gen			
Arg418X (c.1252C>T) Egzon 10	1	PNFA	Familijarna
VCP gen			
Gly157Arg (c.469G>C) Egzon 5	1	FTDbv	Familijarna
ANG gen			
chr14:21161726G>A (M(-24)I)	1	FTDbv-BMN	Sporadična
C9ORF72 gen			
Heksanukleotidna GGGGCC ekspanzija u nekodirajućem regionu gena	5	4 FTDbv 1 FTDbv-BMN	Familijarne Sporadična

GRN- progranulin; VCP- ANG- angiogenin; FTDbv-bihejvioralna varijanta FTD

4.4.3. APOE genotip u spektru ABRp i FTDrp

U ovom delu istraživanja učestvovalo je 120 bolesnika iz spektra ABRp i 76 bolesnika iz spektra FTDrp.

4.4.3.1 Distribucija APOE genotipova u spektru ABrp i FTDrp

Učestalost APOE genotipova u obe ispitivane grupe prezentovana je u Tabeli 31. Pokazana je značajna razlika ($p < 0.001$) u distribuciji APOE genotipova u grupi bolesnika sa ABrp i FTDrp (Tabela 31).

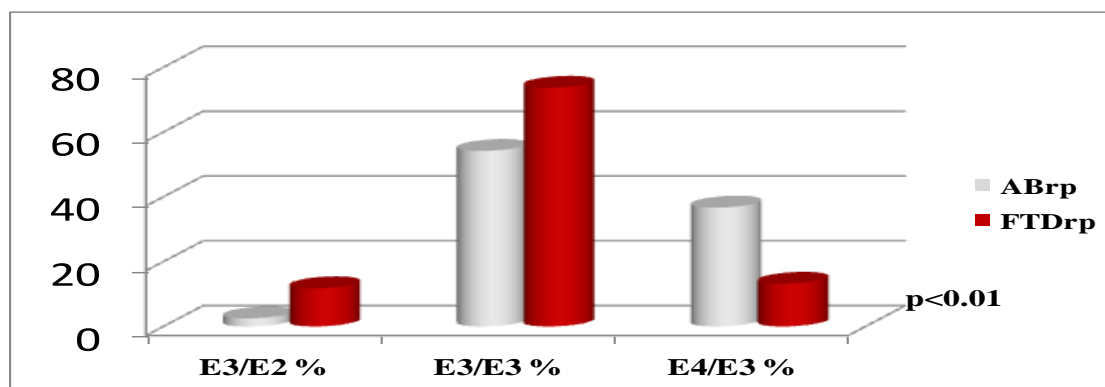
Tabela 31. Distribucija APOE genotipova u spektru ABrp i FTDrp

	ABrp		FTDrp	
	N	%	N	%
E2/E2	0	0.0	0	0.0
E3/E2	3	2.5	9	11.8
E3/E3	65	54.2	56	73.7
E4/E2	1	0.8	0	0.0
E4/E3	44	36.7	10	13.2
E4/E4	7	5.8	1	1.3
Ukupno	120	100	76	100

$\chi^2 = 23.918$ $p < 0.001$

ABrp-Alzheimerova bolest ranog početka; FTDrp-frontotemporalna demencija ranog početka

Genotip E3/E3 imao je najveću učestalost u obe ispitivane grupe (ABrp 54,2% vs FTDrp 73,3%), ali je bio značajno zastupljeniji u grupi bolesnika sa FTDrp ($p < 0.01$, Grafikon 13). Drugi po učestalosti u obe grupe izdvojio se E4/E3 genotip (ABrp 36,7% vs FTDrp 13,2%), s tim što je ovaj genotip bio značajno češći u bolesnika sa ABrp ($p < 0.01$, Grafikon 13). Statističku značajnost je dostigla i razlika učestalosti E3/E2 genotipa koji je bio zastupljeniji u FTDrp bolesnika ($p < 0.01$, Grafikon 13). Učestalost homozigota za $\epsilon 4$ alel nije se značajno razlikovala u ispitivanim grupama ($p > 0.05$).

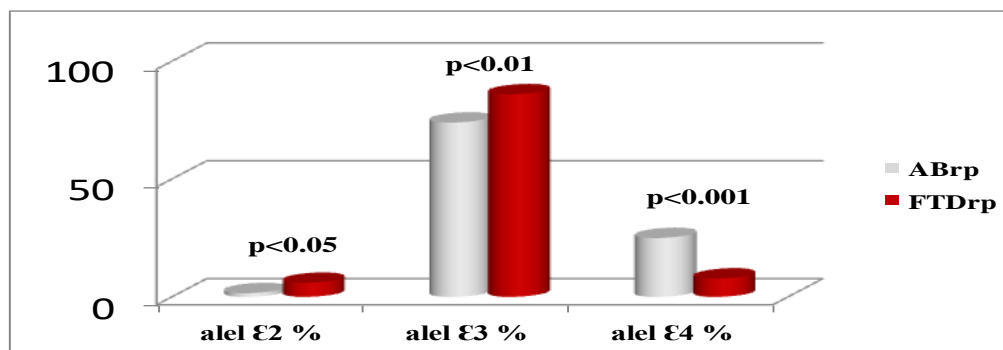


ABrp-Alzheimerova bolest ranog početka; FTDrp-frontotemporalna demencija ranog početka

Grafikon 13. Distribucija APOE genotipova u ABrp i FTDrp (prikazane su statistički značajne razlike)

4.4.3.2. Učestalost alela APOE gena u spektru ABrp i FTDrp

Učestalost APOE $\epsilon 2$ i APOE $\epsilon 3$ alela bila je značajno veća u grupi bolesnika sa FTDrp ($p < 0.05$, $p < 0.01$, redom), dok je APOE $\epsilon 4$ alel bio značajno češći u grupi spektra ABrp ($p < 0.001$) (Grafikon 14).



ABrp-Alzheimerova bolest ranog početka; FTDrp-frontotemporalna demencija ranog početka
Grafikon 14. Učestalost alela APOE gena u spektru ABrp i FTDrp

Potom smo uporedili učestalosti APOE alela u našim grupama sa ABrp i FTDrp i kontrolnoj grupi zdravih (94 penzionisanih profesora Univerziteta u Beogradu) iz istraživanja Maksimović i autora (Maksimović et al. 2013) kako bi videli da li se distribucija učestalosti APOE alela bolesnika razlikuje u odnosu na našu zdravu populaciju. Nije pokazana značajna razlika u distribuciji $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ i $\epsilon 4$ alela između grupe kontrolnih ispitanika i bolesnika iz FTDrp spektra ($p > 0.05$). Bolesnici spektra ABrp imali su značajno veću učestalost $\epsilon 4$ alela ($p < 0.0001$), istovremeno uz manju učestalost $\epsilon 2$ i $\epsilon 3$ alela u poređenju sa kontrolnim ispitanicima ($p < 0.01$) (Tabela 32).

Tabela 32. Učestalost alela APOE gena u ABrp, FTDrp i KG*

	ABrp	FTDrp	KG*	ABrp vs KG	FTDrp vs KG
$\epsilon 2$	0.017	0.059	0.0797	$p < 0.01$	$p > 0.05$
$\epsilon 3$	0.737	0.862	0.8457	$p < 0.01$	$p > 0.05$
$\epsilon 4$	0.246	0.079	0.0744	$p < 0.0001$	$p > 0.05$

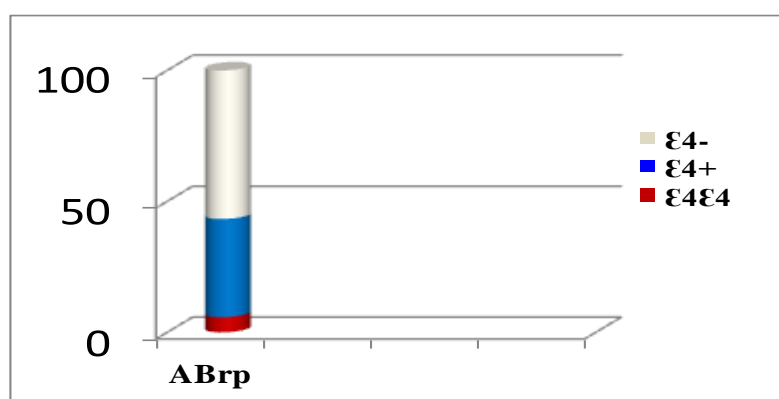
ABrp-Alzheimerova bolest ranog početka; FTDrp-frontotemporalna demencija ranog početka

*KG- kontrolna grupa, Maksimović et al, 2013

4.4.3.3. APOE4 genotip u grupi bolesnika sa ABrp

Kako je prisustvo $\epsilon 4$ alela APOE najvažniji genetski faktor rizika za nastanak sporadične forme AB, u grupi bolesnika sa ABrp ispitali smo razlike u učestalosti APOE4 genotipa u amnestičkoj i neamnestičkoj prezentaciji ABrp kao i sociodemografske, kliničke, neuropsihološke i psihijatrijske karakteristike bolesnika-nosilaca APOE4 genotipa.

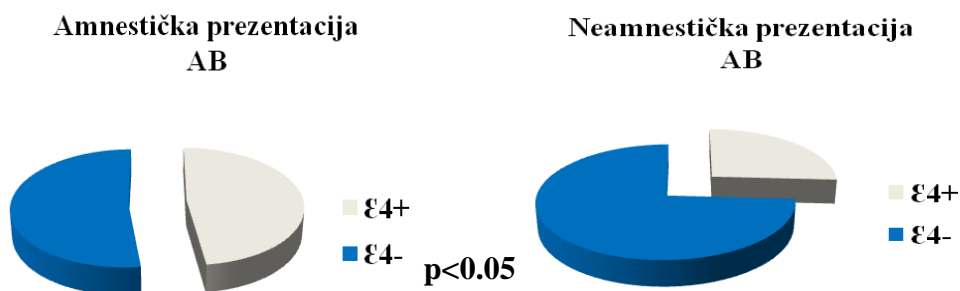
U grupi ABrp, bilo je 68 (56,7%) APOE $\epsilon 4$ negativnih ($\epsilon 4^-$) bolesnika, 45 (37,5%) heterozigota za $\epsilon 4$ alel ($\epsilon 4^+$), kao i 7 (5,8%) homozigota za $\epsilon 4$ alel ($\epsilon 4\epsilon 4$). Dakle, u grupi bolesnika sa ABrp, 43,3% ispitanika je imalo barem jedan $\epsilon 4$ alel (APOE4 genotip). Na grafikonu 15 prikazana je distribucija učestalosti $\epsilon 4$ alela u grupi bolesnika sa ABrp.



Grafikon 15. Distribucija učestalosti (%) APOE $\epsilon 4$ alela u ABrp

4.4.3.3.1. Učestalost APOE $\epsilon 4$ alela u amnestičkoj i neamnestičkoj prezentaciji ABrp

U grupi bolesnika sa amnestičkom formom ABrp bilo je značajno više nosilaca APOE $\epsilon 4$ alela ($\epsilon 4^+$, 47%) u poređenju sa bolesnicima koji su se prezentovali neamnestičkim simptomima ($\epsilon 4^+$ 26%) ($p < 0.05$) Grafikon 16.



Grafikon 16. APOE $\epsilon 4$ nosioci u amnestičkoj i neamnestičkoj prezentaciji ABrp

4.4.3.3.2. Sociodemografske karakteristike $\epsilon 4$ + nosilaca u grupi ABrp

U tabeli 33 prikazane su sociodemografske karakteristike ispitanika sa ABrp, nosilaca APOE $\epsilon 4$ alela ($\epsilon 4+$), kao i bolesnika koji nisu bili nosioci ovog alela ($\epsilon 4-$).

Tabela 33. Sociodemografske karakteristike APOE $\epsilon 4+$ i $\epsilon 4-$ ABrp bolesnika

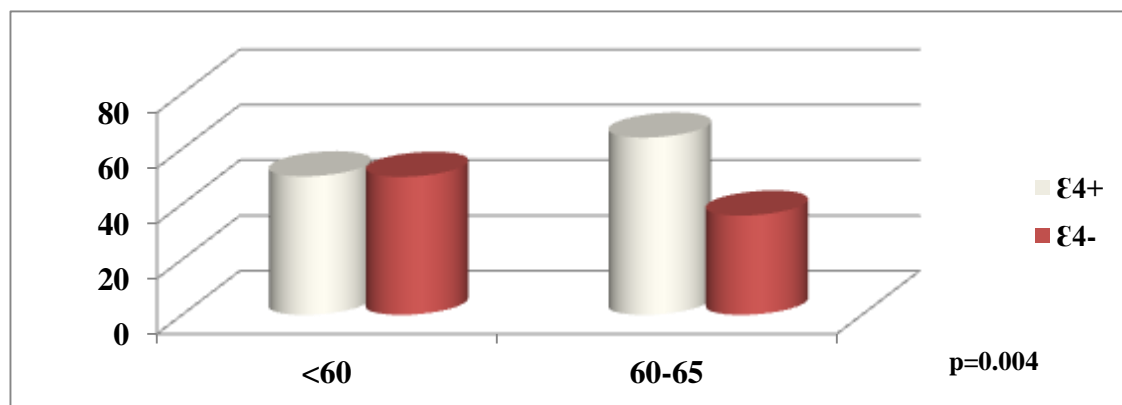
	ABrp $\epsilon 4-$	ABrp $\epsilon 4+$	P
N	68	52	
Starost (godine)	59.32± 5.21	61.61 ± 4.70	<0.05
Starost na početku bolesti (godine)	55.81 ± 4.88	58.00 ± 4.51	<0.05
Trajanje bolesti (godine)	3.52 ± 1.48	3.61 ± 1.54	>0.05
CDR-SB	10.98 ± 4.73	10.09 ± 5.03	>0.05
CDR-GS	1.89 ± 0.84	1.80 ± 0.84	>0.05
ADŽ	39.16 ± 19.07	42.08 ± 18.49	>0.05
Obrazovanje (godine)	11.43 ± 2.9	11.51 ± 3.1	>0.05
Pozitivna porodična anamneza	32%	31%	>0.05*
Vreme do lekara (meseci)	17.80 ± 11.53	20.06 ± 12.08	>0.05
Vreme od lekara do dijagnoze demencije (meseci)	9.07 ± 8.68	7.96 ± 9.45	>0.05
Vreme od dijagnoze demencije do tipa demencije (meseci)	2.61 ± 4.80	3.37 ± 6.97	>0.05

* χ^2 test; ADŽ- aktivnosti dnevnog života; CDR-GS- Clinical dementia rating skala globalni skor; CDR-SB- Clinical dementia rating skala suma boksova

U grupi bolesnika sa ABrp, $\epsilon 4+$ nosioci su bili značajno stariji ($p < 0.05$) na početku bolesti (58.00 ± 4.51) u odnosu na $\epsilon 4-$ bolesnike (55.81 ± 4.88). Rezultat se nije značajno promenio ni kada su iz analize isključeni bolesnici sa dokazanim mutacijama (2 bolesnika sa PSEN1 mutacijama i 2 bolesnika sa APP mutacijama), dakle u grupi bolesnika sa sporadičnom ABrp: $\epsilon 4+$ ($n = 50$; 58.2 ± 4.35) vs $\epsilon 4-$ ($n = 66$; 56.21 ± 4.33), ($p < 0.05$). $\epsilon 4+$ bolesnici su takođe bili stariji ($p < 0.05$) u trenutku ispitivanja u odnosu na $\epsilon 4-$, a navedene dve grupe se nisu razlikovale u dužini trajanja i težini bolesti (CDR-GS, CDR-SB i ADŽ skale), kao ni po obrazovanju. ($p > 0.05$). U grupi bolesnika sa ABrp nije pokazana značajna razlika u distribuciji po polu između $\epsilon 4+$ i $\epsilon 4-$ ispitanika ($p > 0.05$). Oko trećine ispitanika, kako u $\epsilon 4+$ grupi (31%), tako i u $\epsilon 4-$ grupi (32%) imalo je familijarnu formu bolesti Ova razlika nije bila statistički značajna ($p > 0.05$), a

rezultat nije promjenjen ni kada su iz analize isključeni bolesnici sa potvrđenim genskim mutacijama, kako je i gore navedeno (Tabela 33). Nije pokazana značajna razlika u vremenu do javljanja prvom lekaru, vremenu od prvog lekara do dijagnoze demencije, kao i vremenu od postavljanja djagnoze demencije do konačnog tipa demenije između $\epsilon 4+$ i $\epsilon 4-$ bolesnika iz spektra ABrp ($p>0.05$) (Tabela 33).

Potom smo podelili $\epsilon 4+$ bolesnike u odnosu na godine početka bolesti- pre 60. i 60.- 65. godine (Grafikon 14). Značajno više nosilaca barem jednog $\epsilon 4$ alela ($p=0.004$) bilo je u grupi bolesnika kod kojih je bolest počela između 60. i 65. godine života (64%) u odnosu na grupu sa ranijim početkom bolesti (50%). (Grafikon 17).



Grafikon 17. Učestalost $\epsilon 4$ alela u ABrp u zavisnosti od godina početka bolesti

4.4.3.3.2.1 Sociodemografske karakteristike heterozigota i homozigota za APOE $\epsilon 4$ alel u ABrp

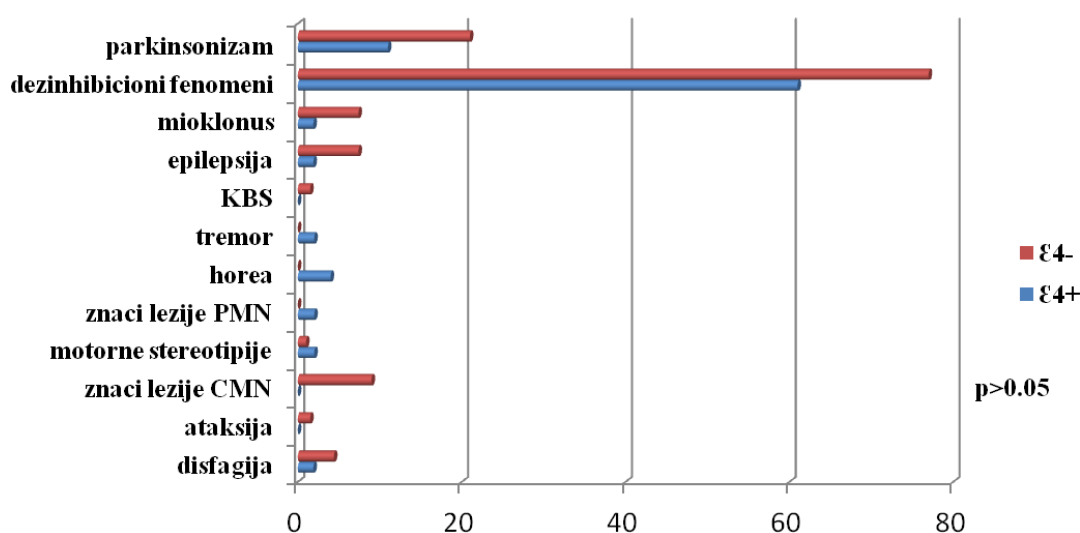
Potom smo podelili $\epsilon 4+$ bolesnike sa ABrp na homozigote i heterozigote za APOE $\epsilon 4$ alel (Grafikon 15).

Nije pokazana statistički značajna razlika u godinama starosti, godinama na početku bolesti, trajanju i težini bolesti, obrazovanju, vremenu do javljanja prvom lekaru, vremenu od prvog lekara do dijagnoze demencije, kao i vremenu od postavljanja djagnoze demencije do konačnog tipa demenije između homozigota i heterozigota za APOE $\epsilon 4$ alel u ABrp grupi ($p>0.05$). Takođe, distribucija $\epsilon 4$ homozigota i heterozigota se nije razlikovala po polu, ni po učestalosti pozitivne porodične anamneze ($p>0.05$) (rezultati nisu prikazani).

4.4.3.3. Kliničke karakteristike APOE ε4 + nosilaca u grupi ABrp

Parkinsonizam je bio češći u bolesnika sa ABrp koji nisu bili nosioci ε4 alela (ε4-, 21%) u poređenju sa nosiocima ε4 alela (ε4+, 11%), ali ova razlika nije dostigla statističku značajnost ($p>0.05$). Pokazan je trend veće učestalosti ($p=0.058$) dezinhibicionih fenomena u ε4- (77%) u odnosu na ε4+ (61%) bolesnike (Grafikon18).

Znaci KBS (unilateralni rigor, mioklonus, agrafestezija), ataksija, disfagija, znaci lezije CMN, mioklonus i epilepsija su u većem procentu verifikovani u ε4- ispitanika, dok nijedan ε4+ ispitanik nije imao znake KBS, znake lezije CMN i ataksiju, a samo po jedan ε4+ bolesnik je imao epilepsiju, mioklonus i disfagiju (Grafikon 18). Samo je razlika u učestalosti znakova lezije CMN dostigla statističku značajnost ($p<0.05$) između ε4- i ε4+ ispitanika. Sa druge strane, tremor, horea i znaci lezije perifernog motornog neurona bili su prisutni samo u ε4+ ispitanika, što nije dostiglo statističku značajnost (Grafikon 18).



Grafikon 18. Kliničke karakteristike ABrp ε4+ i ε4- bolesnika (%)

U obe ispitivane grupe bolesnika sa ABrp, nije bilo ispitanika sa kliničkom slikom konzistentnom za PSP ili BMN, distonijom.

4.4.3.3.4. Neuropsihološke karakteristike APOE ε4 + nosilaca u grupi ABrp

Gotovo trećina APO ε4- bolesnika prezentovala se neamestičkim simptomima (30%) u odnosu 13.5% APO ε4 + ispitanika ($p<0.05$). Ipak nisu pokazane značajne razlike u skorovima primenjenih neuropsiholoških testova, odnosno bolesnici se nisu

razlikovali u dostignućima po svim kognitivnim domenima ($p > 0.05$), rezultati nisu prikazani.

4.4.4.3.5. Psihijatrijska simptomatologija APOE $\epsilon 4$ + nosilaca u grupi ABrp

U $\epsilon 4+$ i $\epsilon 4-$ ABrp bolesnika sa nisu pokazane značajne razlike u skorovima primenjenih psihijatrijskih skali, a takođe nije bilo značajne razlike u učestalosti depresivnih, anksioznih i apatičnih bolesnika između ove dve grupe ispitanika ($p > 0.05$). Nije pokazana značajna razlika u ukupnim NPI skorovima, dok su $\epsilon 4-$ bolesnici u značajno ($p < 0.05$) u većem procentu (16.2%) imali aberantno motorno ponašanje (NPI subtest) u odnosu $\epsilon 4+$ (3.8%). Takođe je uočen trend ($p = 0.085$) ka većoj učestalosti iluzija u $\epsilon 4+$ (15.4%) u poređenju sa $\epsilon 4-$ (5.9%) (rezultati nisu prikazani).

4.5. Multiparameterska MR analiza u diferencijalnoj dijagnozi ABam i FTDbv

U ovoj analizi učestvovalo je 62 bolesnika sa ABam, 27 bolesnika sa FTDbv i 48 zdravih kontrola (ZK).

4.5.1. Demografske i kliničke karakteristike ispitanika

Osnovne demografske i kliničke karakteristike bolesnika sa ABam i FTDbv kao i ZK, uključenih u analizu nalaza na MR date su u Tabeli 34.

Tabela 34. Demografske i kliničke karakteristike bolesnika i kontrolne grupe zdravih

	ABam	FTDbv	ZK	p ABam vs ZK	p FTDbv vs ZK	p ABam vs FTDbv
N	62	27	48			
Starost u vreme MR (godine)	59.7 ± 4.1 (50–67)	57.7 ± 8.1 (39–70)	57.4 ± 6.3 (49–70)	0.13	1.00	0.41
Starost na početku bolesti (godine)	56.2 ± 4.1 (47–65)	53.9 ± 8.6 (32–65)	-	-	-	0.19
Trajanje bolesti (godine)	3.6 ± 1.3 (1–7)	3.8 ± 3.0 (1–13)	-	-	-	0.76
Obrazovanje (godine)	12.0 ± 2.6 (8–16)	12.3 ± 2.8 (4–18)	13.3 ± 2.8 (8–18)	0.07	0.49	1.00
Pol (ženski)	37 (60%)	11 (41%)	31 (65%)	0.69	0.06	0.11
CDR	1.8 ± 0.8 (1–3)	1.3 ± 0.6 (0–2)	-	-	-	<0.001
CDR (SB)	12.0 ± 4.9 (5–18)	5.6 ± 3.7 (0–11)	-	-	-	<0.001
ADŽ	41.2 ± 18.9 (4–70)	57.0 ± 14.7 (4–78)	-	-	-	<0.001
CST, A β ₄₂ *	419 ± 100 (154–556)	1091 ± 228 (728–1499)	-	-	-	<0.001
CST, T-tau*	567 ± 274 (83–1289)	248 ± 104 (78–380)	-	-	-	<0.001
CST, P-tau*	82 ± 36 (20–156)	50 ± 21 (21–80)	-	-	-	0.01

Vrednosti predstavljene kao srednja vrednost \pm SD (opseg) ili učestalost (%). P vrednosti se odnose na ANOVA modele, praćenu post-hoc „pairwise“ poređenja. Skarećanice: $A\beta_{42}$, β amiloidni protein sa 42 aminokiseline; T-tau- ukupni tau protein; P-tau- fosforilisani tau protein; ADŽ- aktivnosti dnevnog života; CDR- Klinička skala demencije; CDR-SB- suma boksova; CST- cerebros spinalna tečnost; MR- magnetna rezonanca

* Vrednosti dostupne za 24 ABam (39%) i 9 FTDbv (33%). CST patološke vrednosti: < 563 ng/L (nanogram/L, vrednosti ispod su patološke); T-tau > 244.7 (ng/L) i P-tau > 83.4 ng/L (vrednosti iznad se smatraju patološkim)

Bolesnici sa ABam, FTDbv kao i zdrave kontrole bili su dobro upareni po polu, godinama obrazovanja i starosti u vreme MR snimanja ($p > 0,05$). Pored toga, bolesnici sa ABam i FTDbv se nisu razlikovali u godinama starosti na početku bolesti kao i trajanju bolesti ($p > 0.05$). Grupa bolesnika sa ABam imala je više skorove na CDR skali uporedo sa nižim skorovima na skali ADŽ u poređenju sa FTDbv (< 0.001) (Tabela 34).

4.5.2. Profil biomarkera cerebros spinalne tečnosti kod ispitivanih bolesnika

U okviru ove studije, kod 33 bolesnika je urađena analiza CST. Pokazane su značajno niže vrednosti $A\beta_{42}$ (< 0.001), zajedno sa višim vrednostima T-tau (< 0.001) i P-tau (0.01) kod bolesnika sa ABam u poređenju sa FTDbv (Tabela 34).

4.5.3. Kognitivne i bihejvioralne karakteristike ispitanika

Rezultati kognitivnih testova podeljenih po kognitivnim domenima, kao i skorovi na skalama koje procenjuju bihejvioralne karakteristike ispitanika nalaze se u Tabeli 35.

Tabela 35. Kognitivne i bihejvioralne karakteristike ispitanika

	ZK	Abam	FTDbv	p ABam vs ZK	p FTDbv vs ZK	p ABam vs FTDbv
<i>Globalna kognicija</i>						
MMSE	29.8 \pm 0.6 (28-30)	14.9 \pm 6.2 (0-27)	22.5 \pm 6.2 (10-30)	<0.001	<0.001	<0.001
ACE-R, ukupan skor	97.2 \pm 2.5 (89-100)	42.0 \pm 19.4 (0-80)	65.9 \pm 22.5 (18-96)	<0.001	<0.001	<0.001
FAB	-	6.2 \pm 3.9 (0-15)	9.3 \pm 4.8 (2-16)	-	-	0.003
<i>Pamćenje</i>						
Brojevi unapred	8.5 \pm 2.2 (5-12)	4.5 \pm 2.5 (0-10)	6.5 \pm 2.5 (2-10)	<0.001	0.01	0.001
RAVLT, Tren. Prisećanje	46.7 \pm 9.8 (28-64)	12.3 \pm 9.4 (0-37)	26.8 \pm 10.5 (0-53)	<0.001	<0.001	<0.001
RAVLT, Odl. Prisećanje	9.7 \pm 2.5 (5-13)	0.3 \pm 0.9 (0-5)	4.4 \pm 2.9 (0-10)	<0.001	<0.001	<0.001
RAVLT, Prepoznavanje	14.2 \pm 1.4 (11-15)	6.5 \pm 5.6 (0-15)	11.6 \pm 4.0 (0-15)	<0.001	0.12	<0.001
FCSRT, Tren. spon.prisećanje	27.0 \pm 7.0 (8-38)	3.0 \pm 4.0 (0-17)	14.1 \pm 8.0 (0-30)	<0.001	<0.001	<0.001

FCSRT, Tren. prisećanje suges.	41.5 ± 6.0 (23-48)	7.2 ± 8.3 (0-33)	27.9 ± 15.4 (0-46)	<0.001	<0.001	<0.001
FCSRT, Odl. spon. prisećanje	10.9 ± 2.6 (4-14)	0.4 ± 1.1 (0-6)	4.2 ± 3.2 (0-10)	<0.001	<0.001	<0.001
FCSRT, Odl. prisećanje suges.	15.3 ± 1.2 (12-16)	1.8 ± 3.0 (0-13)	10.6 ± 5.5 (0-16)	<0.001	<0.001	<0.001
FCSRT, Prepoznavanje	15.9 ± 0.4 (14-16)	5.4 ± 5.8 (0-16)	12.8 ± 4.9 (0-16)	<0.001	0.08	<0.001
WMS Figura, Tren. prisećanje	-	8.2 ± 12.5 (0-38)	26.2 ± 13.9 (0-41)	-	-	<0.001
WMS Figure, Odl. Prisećanje	-	0.2 ± 1.0 (0-7)	13.2 ± 15.9 (0-40)	-	-	<0.001
<i>Egzekutivne funkcije i pažnja</i>						
Fonemska fluentnost	40.9 ± 9.0 (20-56)	11.8 ± 10.2 (0-53)	15.0 ± 10.2 (1-35)	<0.001	<0.001	0.52
Kategorijalna Fluentnost	20.6 ± 4.3 (12-30)	5.8 ± 4.03 (0-18)	9.9 ± 4.8 (0-19)	<0.001	<0.001	<0.001
Brojevi unazad	6.7 ± 2.1 (2-11)	1.8 ± 1.8 (0-6)	3.7 ± 2.7 (0-11)	<0.001	<0.001	0.001
Raspon brojeva	7.8 ± 2.6 (4-12)	0.9 ± 1.3 (0-6)	2.9 ± 2.9 (0-11)	<0.001	<0.001	<0.001
Šifra	-	1.8 ± 4.8 (0-22)	14.1 ± 14.1 (0-38)	-	-	<0.001
Stroop, tačni odgovori	38.9 ± 12.4 (19-67)	5.9 ± 7.5 (0-30)	17.8 ± 14.9 (0-46)	<0.001	<0.001	<0.001
<i>Jezičke funkcije</i>						
Boston naming test	53.2 ± 4.5 (40-60)	29.5 ± 16.0 (0-57)	34.4 ± 12.9 (9-56)	<0.001	<0.001	0.35
BDAE, Ponav. jedn. rečenica	-	5.7 ± 2.3 (0-8)	6.8 ± 2.0 (0-8)	-	-	0.04
BDAE, Ponav. komple. Rečenica	-	4.5 ± 2.5 (0-8)	6.1 ± 2.4 (0-8)	-	-	0.01
BDAE, razumevanje (rečenice. i priče)	-	5.0 ± 3.7 (0-12)	8.0 ± 4.6 (0-12)	-	-	0.01
BDAE, razumevanje (nalozi)	-	9.1 ± 4.8 (0-15)	12.5 ± 3.5 (5-15)	-	-	0.001
<i>Vizuoprostorne karakteristike</i>						
ACE-R, VP	15.8 ± 0.4 (15-16)	7.3 ± 4.6 (0-16)	12.0 ± 4.0 (2-16)	<0.001	0.02	0.002
HVOT	24.0 ± 3.1 (17-30)	4.1 ± 5.1 (0-17)	10.5 ± 6.7 (2-21)	<0.001	<0.001	0.01
Test crtanja sata	5 ± 0	1.4 ± 1.3 (0-5)	3.1 ± 1.7 (1-5)	<0.001	<0.001-	<0.001
BDAE, telesna šema	-	15.2 ± 4.8 (0-18)	17.4 ± 1.5 (12-18)	-	-	0.001
BDAE, D/L orijentacija	-	1.2 ± 0.9 (0-2)	1.8 ± 0.6 (0-2)	-	-	0.001
<i>Psihijatrijske skale</i>						
NPI	-	10.7 ± 10.3 (0-43)	33.9 ± 19.8 (8-78)	-	-	<0.001
NPI, negovatelj	-	4.5 ± 4.0 (0-16)	13.2 ± 7.2 (3-30)	-	-	<0.001
HARS	3.3 ± 3.3 (0-10)	4.6 ± 2.9 (0-12)	5.4 ± 4.3 (0-17)	0.31	0.10	1.00
HDRS	3.0 ± 4.1	4.2 ± 4.0	5.8 ± 4.9	0.65	0.07	0.58

	(0-15)	(0-16)	(0-21)			
Skala apatije	1.4 ± 3.0	13.2 ± 7.4	17.2 ± 9.4	<0.001	<0.001	0.11
	(0-15)	(2-28)	(4-39)			

Vrednosti predstavljene kao srednja vrednost ± SD (opseg) ili učestalost (%). p vrednosti se odnose na ANOVA modele, praćenu post-hoc „pairwise“ poređenja. Skraćenice: ACE-R= Revidirana Adenbrukova skala za procenu kognitivnih funkcija; BDAE= Bostonski dijagnostički test za afazije; FAB= Baterija za testiranje funkcija frontalnog režnja; FCSRT= Test spontanog i potpomognutnog verbalnog prisećanja; HARS= Hamiltonova skala za procenu anksioznosti; HDRS= Hamiltonova skala za procenu depresije; HVOT=Hooper Huperov test složene vizuelne organizacije; MMSE= Mini Mental Test; NPI= Neuropsihijatrijski Upitnik; RAVLT= Rejov test učenja liste reči; WMS= Wechslerova skala pamćenja; VP= Vizuoprostorno. D/L= desno/levo orijentacija

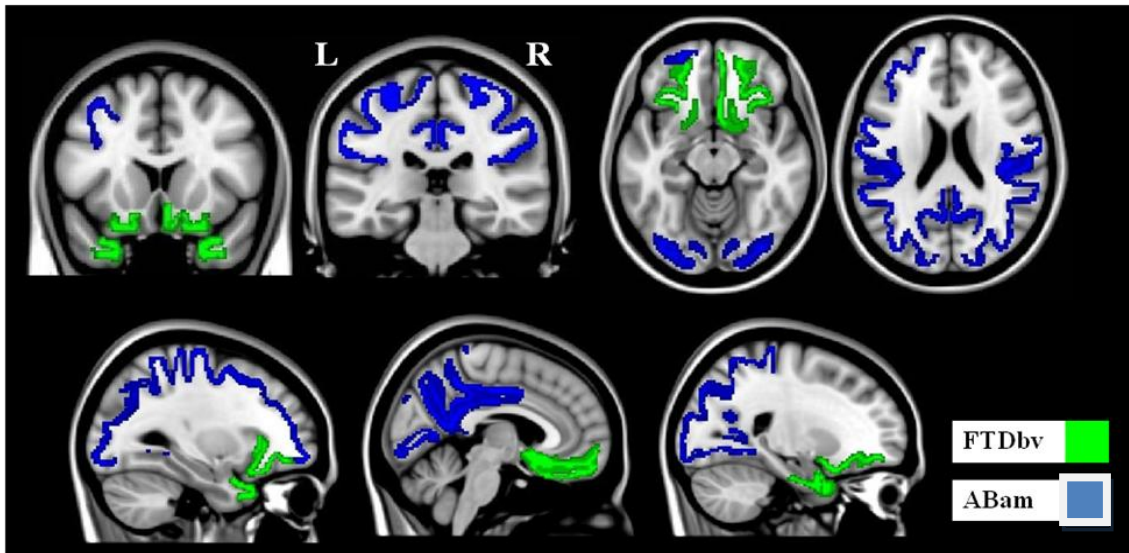
U poređenju sa kontrolnom grupom zdravih, obe grupe bolesnika su imale značajno lošija postignuća u svim kognitivnim testovima, osim u domenu prepoznavanja na oba testa verbalnog pamćenja (RAVLT i FCSRT), gde se FTDbv i zdrave kontrole nisu razlikovale (Tabela 35). U odnosu na zdrave ispitanike, svi bolesnici su takođe imali više skorove na skali apatije (Tabela 35). Bolesnici sa ABam su imali veće ispade u svim kognitivnim testovima u poređenju sa FTDbv, dok je prema podacima dobijenim od negovatelja (NPI, Tabela 35) grupa sa FTDbv imala viši stepen bihevioralnih poremećaja u odnosu na ABam grupu. Specifično, negovatelji su u FTDbv bolesnika prijavili više skorove za apatiju (<0.001), dezinhibiciju (<0.001), hiperoralnost i izmene u ishrani (<0.001), iritabilnost (<0.001), aberatno motorno ponašanje (<0.001), agitaciju (p= 0.004) i euforiju (<0.001) u poređenju sa ABam.

4.5.4. Određivanje debljine korteksa (DK)

Određivanjem DK pokazan je širi obrazac atrofije korteksa (uključujući sve moždane režnjeve) u obe grupe bolesnika u poređenju sa zdravim kontrolama.

U odnosu na FTDbv, ABam bolesnici su imali izraženiju atrofiju korteksa u predelu precuneusa, posteriornog cinguluma, superiornog i inferiornog parijetalnog, supramarginalnog, postcentralnog i lingvalnog girusa, kao i obostranog lateralnog okcipitalnog, levog srednjeg frontalnog girusa (Slika 12).

Sa druge strane, u FTDbv bolesnika u poređenju sa ABam, registrovana je izraženija atrofija korteksa u predelu lateralnog orbitofrontalnog girusa, temporalnih polova obostrano, desnog medijalnog orbitofrontalnog girusa i desnog entorinalnog korteksa (Slika 12).



Slika 12. Rezultati određivanja debljine korteksa. Regionalni obrasci atrofije korteksa kod bolesnika sa ABam u poređenju sa FTDbv bolesnicima (plava boja) i vice versa (zeleno boja). Rezultati su prikazani u koronarnoj, aksijalnoj i sagitalnoj ravni prema standardnom atlasu mozga Montrealskog neurološkog instituta (Montreal Neurological Institute), koristeći radiološku konvenciju da leva strana slike predstavlja desnu polovinu mozga. U analizi je primenjivan nivo značajnosti $p < 0,05$ korigovan za multipla poređenja pomoću familywise error statističke metode kako bi se izbegla greška prvog reda, odnosno lažno pozitivan rezultat.

4.5.5. Mikrostrukturne lezije bele mase: Tract based spatial statistics

U obe grupe bolesnika pokazan je širi obrazac mikrostrukturnih oštećenja BM (uključujući prednje i posteriorne regione) u odnosu na kontrolnu grupu zdravih (Slika 13).

U poređenju sa FTDbv, u bolesnika sa ABam pokazana je viša axD u spleniumu corpora callosa (CC) i desnom posteriornom cingulumu (Slika 14).

Sa druge strane, kod FTDbv bolesnika registrovano je smanjenje FA i povećanje radD u većini asocijativnih puteva BM, uključujući oba fasciculus longitudinalis superior i inferiora, oba fasciculusa uncinatusa i levog anteriornog cingulumu (Slika 14). Redukcija FA i povećanje radD nađeni su i duž celog CC (uglavnom u predelu kolena CC)- glavnog komisuralnog puta, a zahvaćena su bila i brojna komisuralna vlakna- obe capsulae internae i externae (Slika 14). Povećanje MD i axD u FTDbv grupi u odnosu na ABam, pokazano je gotovo u istim regijama u kojima je registrovano smanjenje FA i povećanje radD.

4.5.6. Mikrostrukturne lezije bele mase: Traktografija

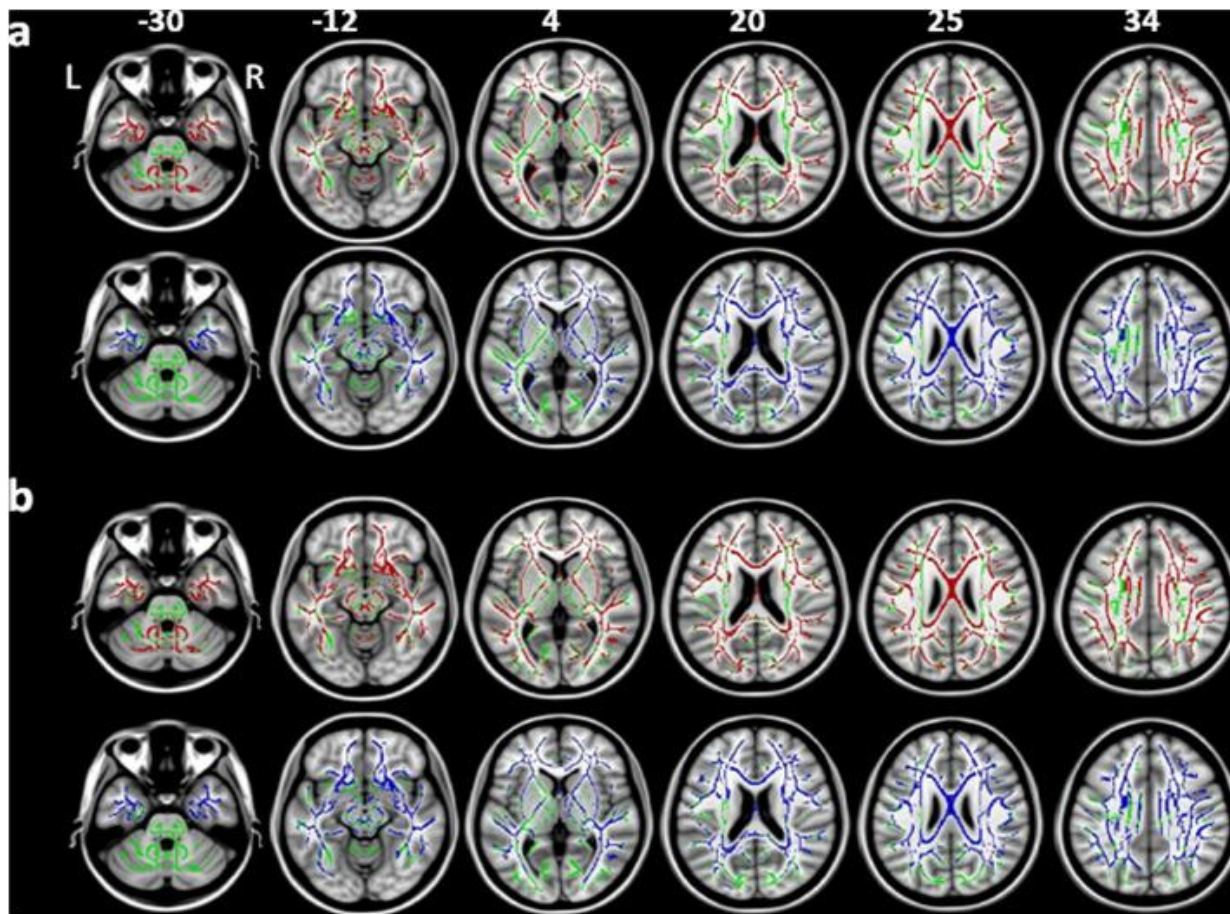
Kao i u rezultatima TBSS-a, u obe grupe bolesnika pokazan je širi obrazac oštećenja BM u svim ispitanim traktovima (CC, cingulum, fasciculus longitudinalis

superior i inferior, kortikospinalni trakt, uncinatni fasciculus) u odnosu na kontrolnu grupu zdravih.

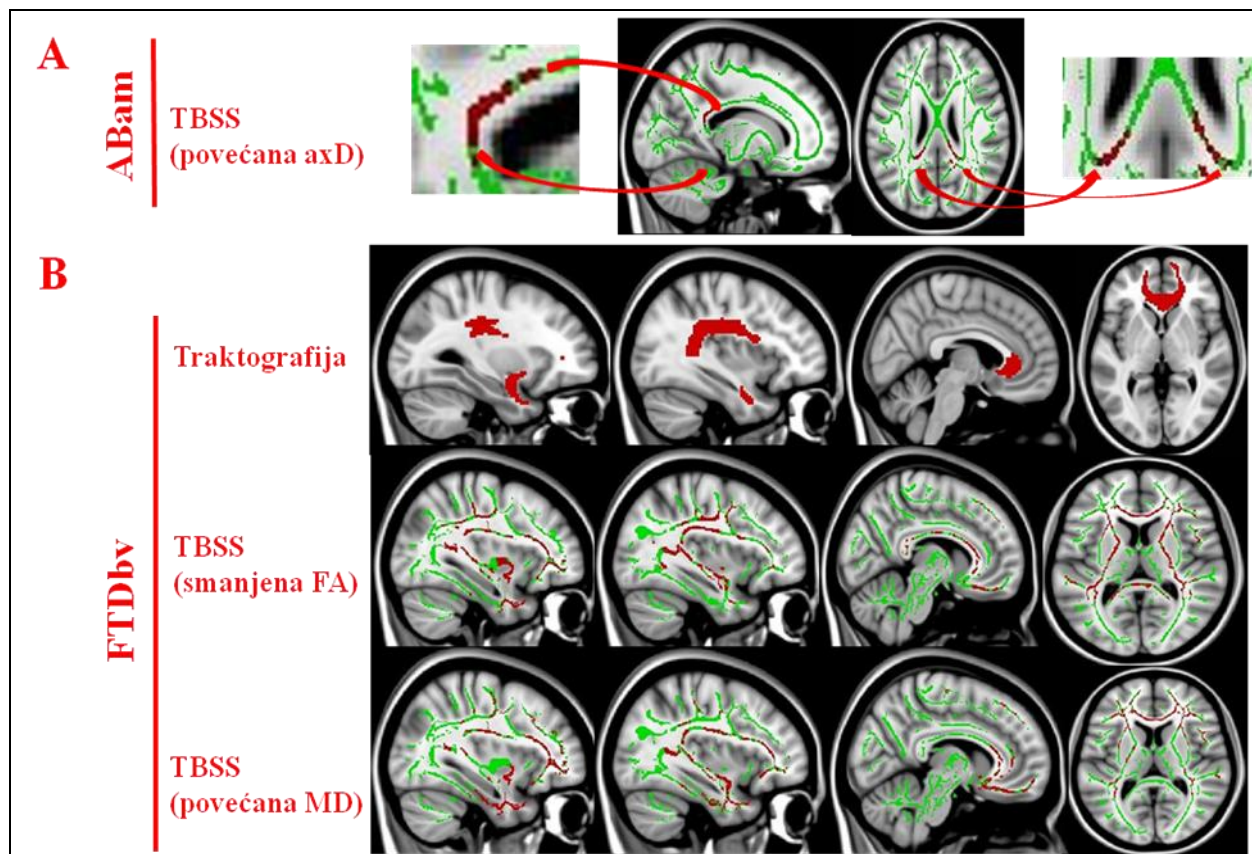
U FTDbv bolesnika je u poređenju sa ABam registrovano značajnije oštećenje BM u predelu kolena CC, obostrano fasciculosa uncinatusa kao i levog fasciculosa longitudinalisa superior (Slika 14).

4.5.7. Resting state funkcionalna povezanost

U okviru “default mode network” (DMN) u bolesnika sa ABam pokazana je smanjena FP u regionima precuneusa obostrano i desnog kalkarinog korteksa u poređenju sa zdravim ispitanicima, odnosno obostranom kalkarinom i levom posteriornom cingulatnom korteksu, levom prekuneusu i desnom kuneusu u odnosu na FTDbv (Slika 15). Nisu pokazane značajne grupne razlike u drugim ispitivanim RS mrežama.



Slika 13. Difuzni tenzorski MR imidžing. Rezultati Tract-Based Spatial Statistics (TBSS): (A) ABam u poređenju sa zdravim kontrolama i (B) FTDbv u poređenju sa zdravim kontrolama. Prikazane su značajne razlike u FA (crveno) i MD (plavo). Rezultati su transformisani u skelet bele mase (zeleno) i prikazani na aksijalnim presecima standardnog mozga prema MNI. U analizi je primenjivan nivo značajnosti $p < 0,05$ korigovan za multipla poređenja (familywise error).



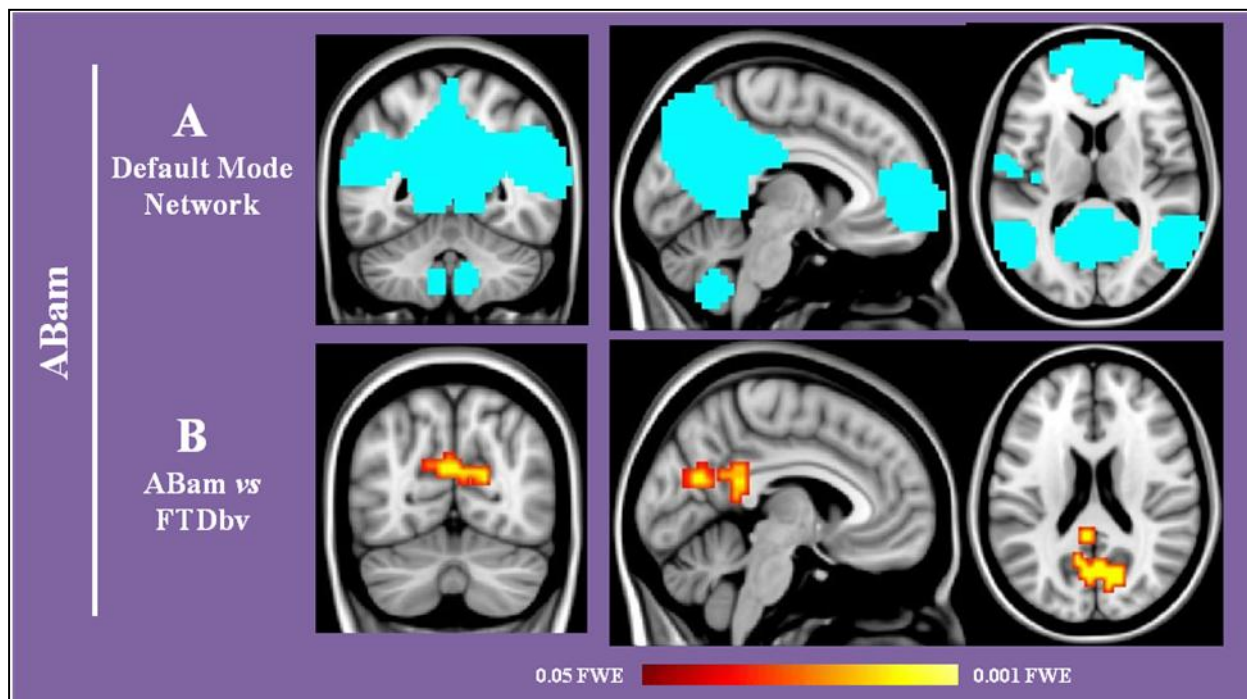
Slika 14. Difuzni tenzorski MR imidžing.

A) Rezultati Tract-Based Spatial Statistics (TBSS) u ABam u poređenju sa slučajevima FTDbv. Značajni vokseli su uvećani radi boljeg viđenja.

B) Traktografija i TBSS u FTDbv bolesnika u odnosu na slučajeve sa ABam.

Rezultati TBSSa su pokazani crvenom bojom ((frakciona anizotropija (FA), srednja difuzibilnost (MD) i aksijalna difuzibilnost (axD)), transformisani u skelet bele mase (zeleno) i prikazani na sagitalnim i aksijalnim presecima standardnog mozga prema MNI (korišćen je nivo značajnosti $p < 0.05$ korigovan za multipla poređenja na nivou klastera- opcija threshold-free cluster).

Putevi BM u kojima je pokazano oštećenje difuzionog MR tenzora prikazani su crvenom bojom prema MNI standardnog mozga, videti u tekstu (nivo značajnosti $p < 0.05$, false discovery rate- korekcija za multipla poređenja).



Slika 15. Rezultati Resting state funkcionalne povezanosti.

A) Prostorna mapa Default mode network (DMN) pokazana je svetlo plavom bojom prema MNI standardnog mozga

B) Regioni snižene DMN FP u ABam u poređenju sa FTDbv. Rezultati su prikazani na koronarnom, sagitalnom i aksijalnom preseku standardnog mozga prema MNI (nivo značajnosti $p < 0.05$, false discovery rate- korekcija za multipla poređenja). Spektar boja označava p

4.5.8. Povezanost nalaza na MR sa neuropsihološkim i bihevioralnim promjenama

Pri poređenju brojnih neuropsiholoških nalaza sa rezultatima dobijenim pomoću MR izdvojila se samo pozitivna korelacija između Z skora testova egzekutivnih funkcija i debljine fronto-parijetalnih kortikalnih regiona, kao i između Z skora testova verbalnog pamćenja i debljine parijeto-temporalnih kortikalnih regiona, oba nalaza samo u bolesnika sa ABam. Druge značajne korelacije nisu pokazane.

4.5.9. MR analiza u razlikovanju ABam i FTDbv

Na shemi 15, odvojeno su pokazani rezultati random forest analize za mere debljine korteksa (DK) i traktografije (za svaki MR modalitet navedeno je po 5 MR varijabli koje najbolje diferenciraju ABam i FTDbv („normalized variable importance“)).

Među merama DK, najveću sposobnost diskriminacije u diferenciranju ABam i FTDbv imala je debljina levog inferiornog parijetalnog girusa, za kojim su sledile DK desnog temporalnog pola, istmusa levog cinguluma, desnog inferiornog parijetalnog girusa i desnog precuneusa (Shema 15). Uzete u obzir zajedno, sve navedene mere DK omogućile su razlikovanje ispitivanih grupa bolesnika sa visokom preciznošću, specifičnošću i senzitivnošću (Tabela 41).

Najveću sposobnost u razlikovanju ABam i FTDbv kada su putevi BM u pitanju (traktografija), imale su vrednosti axD u predelu desnog uncinatnog fasciculusa, potom radD, MD i FA istog puta BM kao i FA u predelu kolena CC (Shema 15). Zajedno uzete, sve mere traktografije BM pokazale su sposobnost u diferenciranju ispitivanih grupa bolesnika sa visokom preciznošću i specifičnošću, ali niskom senzitivnošću (Tabela 41)

Dalje, model u kome je kombinovano 5 najboljih mera DK kao i 5 najboljih DTI MR mera pokazao je visoku preciznost, specifičnost i senzitivnost u razlikovanju ABam i FTDbv (Tabela 41).

Na kraju, kada su sve najbolje MR varijable uvedene u random forest analizu, najveću sposobnost u razlikovanja dve ispitivane grupe bolesnika imala je DK levog inferiornog parijetalnog girusa (Normalized Variable Importance [NVI]=100.0), za kojim su sledili desni temporalni pol (NVI=82.5), desni precuneus (NVI=75.8), istmus levog cinguluma (NVI=60.9), levi superiorni parijetalni girus (NVI=60.9).

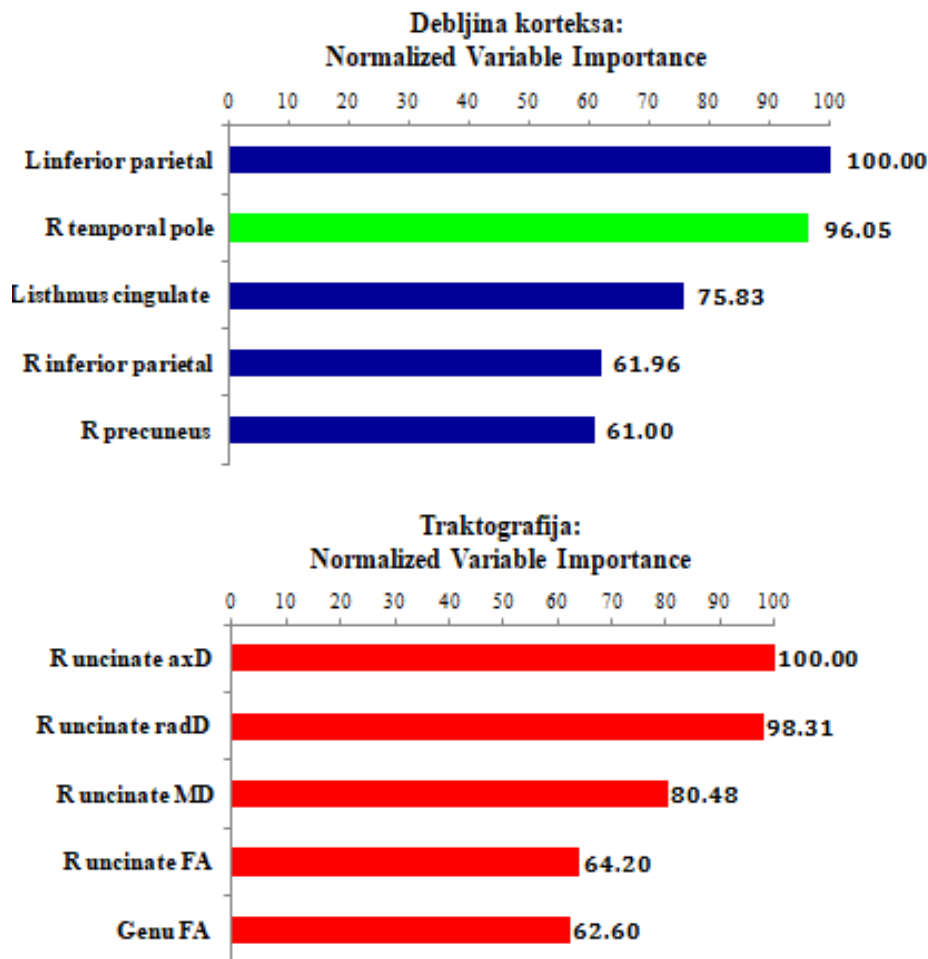
4.5.10. MR analiza poduzorka bolesnika kod kojih je urađena analiza biomarkera iz CST i/ili PET snimanje glave

Obrazac mikrostrukturnih oštećenja BM i nalaz resting state FP se preklapao sa obrascem dobijenim na celom uzorku bolesnika, što je bilo konzistentno kroz sva poređenja.

U poređenju sa FTDbv, bolesnici sa ABam su dodatno imali izraženiju atrofiju levog srednjeg i transverzalnog temporalnog girusa, levog prekuneusa i precentralnog girusa.

Pored rezultata dobijenih na celom uzorku, analizom traktografije pokazano je povećanje axD spleniuma CC u ABam u odnosu na FTDbv, kao i povećana MD u kolenu CC u obrnutom poređenju. Random forest analizom su u poduzorku bolesnika sa biomarkerima obuhvaćene i ove dodatne značajne varijable, rezultati su dati u tabeli 39 u poređenju sa podacima dobijenih iz celog ispitanog uzorka.

Pokazano je povećanje senzitivnosti i specifičnosti MR mera mikrostrukturnih oštećenja BM kao i preciznosti i specifičnosti kombinovanog modela (5 najboljih mera DK kao i 5 najboljih DTI MR mera) u diferenciranju ABam i FTDbv u poduzorku bolesnika čija je dijagnoza odgovarajućeg tipa demencije potvrđena biomarkerima (Tabela 36).



Shema 15. Random forest analiza. Normalized variable importance za 5 najboljih MR varijabli u razlikovanju ABam i FTDbv. A) Mere debljine korteksa (plavo: veća atrofija korteksa u ABam u odnosu na FTDbv; zeleno: veća atrofija korteksa u FTDbv u poređenju sa ABam) i B) Mere traktografije (crveno: svi navedeni regioni su imali veća mikrostrukturna oštećenja BM u FTDbv u odnosu na ABam. Detaljnije objašnjeno u tekstu.

Tabela 36. Random forest analiza i značaj najboljih MR varijabli u razlikovanju ABam i FTDbv bolesnika

Ukupni uzorak					Poduzorak bolesnika sa biomarkerima				
Model	RF				Model				
DK	NVI	Preciznost	Specifičnost	Senzitivnost	DK	NVI	Preciznost	Specifičnost	Senzitivnost
L inferiorni parijetalni	100	0.78	0.76	0.83	L inferiorni parijetalni	100	0.66	0.72	0.64
D temporalni pol	96.05	-	-	-	D prekuneus	57.2	-	-	-
L cingulati istmus	75.83	-	-	-	L cingulati istmus	51.4	-	-	-
D inferiorni parijetalni	61.96	-	-	-	D inferiorni parijetalni	18.7	-	-	-
D precuneus	61.00	-	-	-	D superiorni parijetalni	11.0	-	-	-
Zajedno 5 mera DK	-	0.82	0.80	0.87	Zajedno 5 mera DK	-	0.83	0.83	0.80
Traktografija BM					Traktografija BM				
D uncinatni fasc, axD	100.0	0.81	0.96	0.43	D uncinatni fasc, radD	100	0.72	0.74	0.67
D uncinatni fasc, radD	98.31	-	-	-	L uncinatni fasc, axD	84	-	-	-
D uncinatni fasc, MD	80.48	-	-	-	D uncinatni fasc, MD	64.6	-	-	-
D uncinatni fasc, FA	64.20	-	-	-	D uncinatni fasc, FA	26.7	-	-	-
Koleno CC, FA	64.20	-	-	-	D uncinatni fasc, axD	22.4	-	-	-
Zajedno 5 mera BM	-	0.81	0.89	0.61	Zajedno 5 mera BM	-	0.89	0.92	0.81
5 mera DK+ 5 mera BM	-	0.82	0.76	0.96	5 mera DK+ 5 mera BM	-	0.97	0.90	0.95
DK+ traktografija BM					DK+ traktografija BM				
L inferiorni parijetalni	100	0.78	0.76	0.83	L inferiorni parijetalni	100	0.66	0.72	0.64
D temporalni pol	82.5	-	-	-	D prekuneus	63.0			
D prekuneus	75.8	-	-	-	L cingulati istmus	61.4			
L cingulati istmus	60.9	-	-	-	D inferiorni parijetalni	26.7			
L superiorni parijetalni	60.9	-	-	-	D superiorni parijetalni	22.4			
Svih 5 MR mera	-	0.84	0.79	0.81	Svih 5 MR mera	-	0.83	0.83	0.80

Skrtaćenice: axD = aksijalna difuzibilnost; BM= bela masa; CC = corpus callosum; DK = debljina korteksa; D=desno; FA = frakcionalna anizotropija; L= levo; MD =srednja difuzibilnost; NVINormalized Variable Importance; radD= radijalna difuzibilnost; RF = Random Forest

5. DISKUSIJA

Istraživanje je obuhvatilo analizu 207 konsekutivnih bolesnika iz spektra ABrp i FTDrp kao dve najčešće forme degenerativne DRP, kao i 3 bolesnika sa dijagnozom DLT ranog početka (za potrebe genetske pilot studije) koji su ambulantno ili hospitalno ispitani na Klinici za neurologiju KCS. Karakter ustanove u kome je istraživanje sprovedeno nosi izvesne specifičnosti koje je potrebno izneti pre detaljne analize naših rezultata. S obzirom da u zdravstvenim ustanovama tercijanog karaktera, a posebno u našem Centru za poremećaje pamćenja i demencije postoji tendencija grupisanja bolesnika sa DRP, istraživanjem je obuhvaćen veliki broj konsekutivnih bolesnika različitog stadijuma i karakteristika bolesti, od kojih je najveći broj praćen duži niz godina što je omogućilo redovne evaluacije, a samim tim i povećalo preciznost postavljenih dijagnoza.

Glavno ograničenje našeg istraživanja bilo bi izostanak histopatološke potvrde odgovarajuće dijagnoze degenerativne DRP. Međutim, studije koje su se bavile kliničko-patološkim korelacijama u AB (McKhann et al. 2011) i FTD (Gorno-Tempini et al. 2011, Rascovsky et al. 2011) ukazuju da je pouzdanost kliničke dijagnoze, naročito za bolesnike evaluirane od strane neurologa sa posebnim treningom u oblasti demencija, zadovoljavajuća. Primenom novih kriterijuma za postavljanje dijagnoze AB (McKhann et al. 2011) i FTD (Rascovsky et al. 2011, Gorno-Tempini et al. 2011) utvrđeno je da je u svih bolesnika sa DRP postavljena dijagnoza bila na nivou verovatne, a verovatnoću i preciznost dijagnoze dodatno su povećavali nalazi biomarkera u CST i/ili FDG-PET glave (specifična patofiziološka potvrda neurodegenerativnog procesa) koji su bili dostupni u velikom broju ispitanika (preko 70%). Drugo važno ograničenje ovog istraživanja bilo bi korišćenje heteroanamnestičkih podataka o dominantnim simptomima na početku bolesti što je važno s obzirom da su našu kohortu činili konsekutivni bolesnici, u različitim stadijumima bolesti, te smo se u značajnoj meri (posebno u ispitanika u terminalnim fazama bolesti kada neuropsihološko testiranje nije od značaja u diferencijalnoj dijagnozi) oslanjali na ove informacije. Takođe, heteroanamnestičke podatke smo koristili i u ispitivanju porodične anamneze. Adekvatno uzimanje podataka o porodičnoj anamnezi je problem prepoznat i aktuelan u novijoj literaturi i odnosi se na nepostojanje uniformne definicije pozitivne porodične anamneze, kao i oslanjanje na heteropodatke (bez adekvatnog pregleda ili uvida u dokumentaciju obolelih srodnika), posebno u svetlu saznanja o heterogenosti kliničkog ispoljavanja nosioca genskih mutacija, čak i u

okviru istih porodica (Byrne et al. 2012b). Pouzdanost porodične anamneze u bolesnika sa demencijom predstavlja veliki izazov, posebno u diferenciranju AB i FTD u srodnika, što vodi mogućnosti precenjivanja ili potcenjivanja učestalosti familijarnih formi demencije (Turner MR et al. 2017). U cilju dobijanja što preciznijih podataka, prilikom svakog kontrolnog pregleda vršena je provera podataka, kao i konsultovanje više članova porodice.

Prvi cilj ovog istraživanja bio je utvrđivanje kliničkih karakteristika spektra ABrp i FTDrp. Iako se bolesnici sa ABrp i FTDrp nisu razlikovali u godinama starosti, godinama na početku bolesti, dužini trajanja simptoma bolesti i obrazovanju, ispitanici sa ABrp su imali težu kliničku sliku demencije i lošija dostignuća na neuropsihološkim testovima za razliku od ispitanika spektra FTDrp sa većim stepenom težine bihevioralnih poremećaja i većom učestalošću neuroloških simptoma i znakova (parkinsonizam, motorne stereotipije, ataksija, disfagija, BMN, klinička slika PSP-a, distonija). Takođe, u ABrp spektru pokazali smo značajnu povezanost između težine bihevioralnih simptoma i stadijuma demencije dok je povezanost ovih varijabli izostala u FTDrp ispitanika. Zanimljivo je da je vreme od prvog kontakta sa lekarom do dijagnoze demencije, kao i vreme do postavljanja dijagnoze tipa demencije bilo značajno duže u bolesnika FTDrp spektra u poređenju sa ABrp bolesnicima. Pokazali smo da je vremenski period od prvog lekarskog kontakta do dijagnoze demencije FTDrp značajno kraći ukoliko je prvi kontaktirani specijalista bio neurolog u odnosu na lekare opšte prakse i psihijatre, dok smo u spektru ABrp pokazali trend u značajnosti navedene razlike.

Iako je amnestička prezentacija bila najčešća forma našeg spektra ABrp, čak trećina ovih bolesnika prezentovala se atipično- posteriornom kortikalnom atrofijom, potom frontalnom varijantom i jezičkom formom AB. Pokazali smo da je vreme do postavljanja dijagnoze definitivnog tipa demencije bilo značajno duže u ispitanika sa neamnestičkom prezentacijom bolesti. Bolesnici sa FTDrp očekivano su najčešće ispunjavali kriterijume za FTDbv, posle čega je sledila PNFA, FTD sindromi preklapanja (FTD-BMN, FTD-PSP, FTD-KBS) i PPA_{sv}. U našem istraživanju, ispitanici sa FTDbv su u odnosu na PPA bolesnike bili značajno mlađi na početku bolesti i u trenutku ispitivanja uporedo sa značajno većim stepenom bihevioralnih izmena i većom učestalošću „frontalnih“ bihevioralnih simptoma- apatije, aberantnog motornog ponašanja, dezinhibicije, izmena na planu ishrane.

Drugi cilj našeg istraživanja je bio ispitivanje obrasca nasleđivanja i genetskih karakteristika ABrp i FTDrp spektra. Familijarnu formu imala je trećina naših bolesnika sa ABrp i FTDrp, odnosno većinu (70%) su činili sporadični slučajevi. AD obrazac nasleđivanja pokazan je u samo malom broju familija ispitanih bolesnika (4.7% svih ABrp i 7.7% svih FTDrp), a trećina ovih ABrp, odnosno polovina FTDrp bolesnika bila je genetski posredovana. Naši bolesnici sa ADrp su u odnosu na FTDrp imali značajno veću učestalost srodnika obolelih od demencije posle 65. godine. Amnestička AB je bila najčešća forma kako u sporadičnoj, tako i u familijarnoj ABrp. Najveća učestalost familijarne forme u atipičnoj AB zabeležena je u ABfr.

Pokazali smo da su patološke mutacije u APP i PSEN1 genima u našoj kohorti ABrp retke (3.1% svih ABrp), dok nijedan ABrp bolesnik nije bio nosilac mutacije u C9ORF72, GRN i TAU genima. U jednog bolesnika identifikovana je do sada neobjavljena patogena tačkasta mutacija (Tyr159Cys, egzon 5) u PSEN1 genu. Svi ispitanici sa genetskom ABrp prezentovali su se amnestičkom formom bolesti, bili su značajno mlađi na početku bolesti uz značajno veću učestalost mioklonusa i epilepsije u poređenju sa ABrp bolesnicima bez mutacije.

U spektru FTDrp, značajno veća učestalost familijarnih slučajeva pokazana je u ispitanika sa FTDbv (36% bolesnika sa FTDbv) u odnosu na grupu sa PPA (11.1%), od kojih su svi ispunili kriterijume za PNFA. Nijedan bolesnik sa PPA sv nije imao obolele srodnike. U ispitanika sa familijarnom FTDrp bilo je značajno više žena, za razliku od značajno veće učestalosti muškaraca u sporadičnoj FTDrp. Iako se ispitanici sa familijarnom i sporadičnom FTDrp nisu razlikovali u dužini trajanja bolesti i globalnom kognitivnom funkcionisanju, bolesnici sa familijarnom FTDrp su imali značajno veći stepen bihevioralnih izmena. Najčešći bihevioralni simptomi u obe ispitane grupe bili su apatija, depresija, dezinhibicija, iritabilnost i aberantno motorno ponašanje, dok su bolesnici najređe ispoljavali iluzije i halucinacije.

Patogene genske mutacije identifikovane su u 10% bolesnika našeg spektra FTDrp i to u C9ORF72 (6.4% svih ispitanika sa FTDrp) i GRN (1.3% svih ispitanika sa FTDrp), ali i u VCP (1.3% svih ispitanika sa FTDrp) i ANG (1.3% svih ispitanika sa FTDrp) koji predstavljaju retke genske uzroke FTD. Uprkos tome što je iz literature dobro poznato da su MAPT mutacije jedan on najčešćih genetskih uzroka FTD, u celokupnoj kohorti naših bolesnika sa degenerativnom DRP nije idenktifikovan nijedan nosilac MAPT mutacija. Najveći broj bolesnika sa genetskom formom bolesti očekivano se prezentovao FTDbv (87,5%, nosioci C9ORF72 i VPC mutacija), u okviru

koje je i FTDbv-BMN sindrom preklapanja (nosioci C9ORF72 i ANG mutacija), dok je bolesnik sa mutacijom u GRN genu ispunio kriterijume za PNFA (12.5%). Nijedan slučaj svPPA, FTD-PSP, FTD-KBS nije bio genetski posredovan. Značajno veći broj bolesnika sa genetskom formom FTDrp (75%) imao je pozitivnu porodičnu anamnezu za neurodegenerativno oboljenje u poređenju sa 25% bolesnika bez dokazanih mutacija. Od neuroloških simptoma i znakova izdvojila se značajno veća zastupljenost BMN u genetskoj FTDrp (četvrtina bolesnika) u odnosu na svega nekoliko procenata u sporadičnoj FTD. Iako se bolesnici nisu razlikovali u dužini trajanja bolesti, ispitanici sa genetskom formom FTDrp su imali značajno lošija postignuća u svim kognitivnim domenima kao i teži stepen demencije (meren CDR skalom).

Ispitivanjem distribucije APOE genotipova pokazali smo da su APO E3/E3 i E4/E3 genotipovi imali najveću učestalost u obe ispitivane grupe, s tim što je E3/E3 genotip bio značajno zastupljeniji u grupi bolesnika sa FTDrp, dok su ispitanici iz spektra ABrp sa značajno većom učestalošću bili nosioci E4/E3 genotipa. Očekivano, učestalost APOE E2 i APOE E3 alela bila je značajno veća u grupi bolesnika sa FTDrp, dok je APOE E4 alel bio značajno češći u grupi spektra ABrp. U bolesnika sa amnestičkom prezentacijom ABrp bilo je značajno više nosilaca APOE E4 alela u poređenju sa bolesnicima koji su se prezentovali neamnestičkim simptomima na osnovu čega možemo spekulirati da prisustvo E4 alela APOE gena moguće predisponira amnestičku formu ABrp. Iako je u AB kasnog početka jasno pokazan čak i dozna zavisni efekat E4 alela na raniji početak bolesti, u našoj kohorti ABrp, E4+ bolesnici su bili značajno stariji na početku bolesti u poređenju sa E4- ispitanicima. Pokazali smo zatim veću učestalost parkinsonizma, mioklonusa, epilepsije, ataksije, disfagije, kao i aberantnog motornog ponašanja u ABrp ispitanika bez E4 alela u poređenju sa E4+ bolesnicima.

Treći cilj ove studije je bio ispitivanje morfoloških specifičnosti mozga MR metodom u bolesnika sa amnestičkom ABrp i FTDbv. Multiparametarskom MR analizom pokazali smo sindrom-specifične MR obrasce moždanog oštećenja direktnim poređenjem dve grupe bolesnika: u odnosu na FTDbv, ABam bolesnici su imali značajnu kortikalnu atrofiju parijetalnih i okcipitalnih režnjeva zajedno sa smanjenom FP parijeto-okcipitalnog korteksa u okviru DMN; u poređenju sa ABam, u FTDbv bolesnika je registrovana značajnija atrofija orbitofrontalnog korteksa i temporalnog pola, kao i proširen obrazac mikrostrukturnih oštećenja BM (anteriorni, ali i posteriorni putevi BM).

Rezultati random forest analize ukazuju da bi DK inferiornog parijetalnog girusa i integritet BM desnog fasciculusa uncinatusa (najviše zahvaćeni u ABam i FTDbv, redom) mogli biti najbolji prediktori kliničke dijagnoze. Konačno, model u kome su kombinovani najbolji prediktori oštećenja sive i BM pokazao je visoku preciznost, specifičnost i senzitivnost u razlikovanju ABam i FTDbv.

U prvom delu studije ispitivali smo demografske i kliničke karakteristike spektra ABrp i FTDrp. Naše dve grupe bolesnika se nisu razlikovale u demografskim karakteristikama (godinama starosti, godinama na početku bolesti, dužini trajanja simptoma bolesti i obrazovanju), ali su ispitanici sa ABrp imali lošija dostignuća na testovima verbalnog i vizuelnog epizodičkog pamćenja, vizuoprostornih i egzekutivnih funkcija što je uzrokovalo i težu kliničku sliku demencije, kao i narušeniju funkcionalnost u svakodnevnim aktivnostima (merenu CDR skorom i ADL skalom, redom). Sa druge strane, ispitanici spektra FTDrp su ispoljavali veći stepen težine većine bihevioralnih poremećaja uz veću učestalost apatije, dezinhibicije, iritabilnosti, aberantnog motornog ponašanja, izmena na planu ishrane, agitacije i euforije. Navedene neuropsihološke i bihevioralne razlike odražavaju specifičan obrazac neurodegenerativnih promena u ispitivanim demencijama ranog početka koji je i pokazan u većem broju neurovizuelizacionih ispitivanja. Naime, u studijama koje su poredile razlike između ABrp i ABkp (Kaiser et al. 2012), kao i ABrp i FTDbv (Du et al. 2007, Rabinovici et al. 2007) ukazano je na značajniji stepen atrofije, hipometabolizma i hipoperfuzije u parijetalnim kortikalnim regionima bolesnika sa ABrp što korelira sa dominantnim ispadima u domenu „prizivanja“ upamćenog materijala u okviru epizodičkog pamćenja, vizuoprostornih, i egzekutivnih funkcija (parijetalne projekcije u frontalne režnjeve) (Gottlieb 2007). Istovremeno, u odnosu na ABrp, u bolesnika sa FTDbv pokazana je veća atrofija prednjih temporalnih kortikalnih regiona i prednjeg cingluma uz izraženije i difuznije oštećenje integriteta BM frontalnih i temporalnih regiona (Du et al. 2007, Rabinovici et al. 2007, Zhang et al. 2009). Ovakvi nalazi idu u prilog našim, kao i rezultatima drugih studija o većem stepenu i učestalosti bihevioralnih poremećaja u FTDbv bolesnika u poređenju sa ABrp (Levy et al. 1996, Lu et al. 2014).

Bolesnici u kasnom stadijumu ABrp su imali veći ukupni NPI skor u odnosu na ispitanike u ranom stadijumu, dok se težina bihevioralnih simptoma nije razlikovala po stadijumima FTDrp, što odgovara nalazima Kazui i autora (Kazui et al. 2016). Takođe, ukupni NPI skor u ranom stadijumu FTDrp je bio veći u odnosu na bolesnike u ranom,

tako i u kasnom stadijumu ABrp. Ovakvi nalazi govore u prilog značajnom stepenu bihevioralnih poremećaja već na samom početku bolesti FTDrp, dok se sa težinom bolesti povećava učestalost pojedinih simptoma, kao što je to pokazano za agitaciju i aberantno motorno ponašanje u našem i istraživanju japanskih autora (Kazui et al. 2016).

Slično prethodnim izveštajima, i naši podaci ukazuju na specifičan obrazac neuropsihijatrijskih poremećaja u FTD u odnosu na AB (Levy et al. 1996, Barber et al. 1995, Kazui et al. 2016). Naime, pokazali smo da su apatija, dezinhibicija, hiperoralnost i aberantno motorno ponašanje najčešći bihevioralni poremećaji u ispitanika sa FTDrp, pri čemu značajno češći uz veće NPI skorove za svaki navedeni poddomen u odnosu na AB. U skladu sa drugim studijama koje su koristile NPI skalu (Levy et al. 1996, Banks S et al. 2008, Kazui et al. 2016), apatija se izdvojila kao najznačajniji poremećaj u obe grupe bolesnika. Iako je dobro poznato sa apatija može biti posledica lezija u multiplim regionima mozga (prefrontalni korteks, bazalne ganglije, talamus), nekoliko vizuelizacionih studija u degenerativnim demencijama ukazalo je na značajnu povezanost apatije sa atrofijom i hipometabolizmom medijalnog frontalnog korteksa (dominantno prednji cingulum) (Rosen et al. 2005, Sarazin et al. 2003). Zanimljivo je da je upravo atrofija ovog regiona mozga takođe povezana i sa dezinhibicijom i aberantnim motornim ponašanjem u bolesnika sa FTD, i to baš u domenu prednjeg cinguluma (Rosen et al. 2005), zbog čega ovu grupu neuropsihijatrijskih poremećaja u literaturi nazivaju „frontalnim“ simptomima. Učestalost i težina “frontalnih” simptoma su se pored toga izdvojili i kao dragoceni u razlikovanju FTDbv i PPA, kao što je pokazano i u prethodnim izveštajima (Banks S et al. 2008). Studije ukazuju da su depresija i anksioznost poremećaji koji dominiraju ranom fazom PPA, dok se potom sa progresijom neurodegeneracije u okolne kortikalne i subkortikalne regione (dominantno frontalni režanj), bihevioralni poremećaji u PPA obogaćuju (Banks et al. 2008, Whitwell et al. 2004). U skladu sa navedenim nalazima možemo objasniti sličnu učestalost ostalih bihevioralnih simptoma u našim grupama FTDbv i PPA, kao što su agitacija, iritabilnost, euforija i poremećaji spavanja.

Promene na planu raspoloženja (depresija, anksioznost) ne mogu biti od pomoći u distinkciji AB i FTD, kao i FTDbv i PPA (Levy et al. 1996, Barber et al. 1995, Banks et al. 2008), kako je bilo i u našem istraživanju. Smatra se da su ovi bihevioralni poremećaji u bolesnika sa AB, kao i PPA, (posebno u početnom stadijumu bolesti) posledica još uvek očuvanog uvida u simptome bolesti, pa je čak njihova učestalost i/ili

težina u pojedinim studijama bila veća u AB i PPA u odnosu na bolesnike sa FTDbv (Banks et al. 2008). U našoj studiji bolesnici sa AB su češće su ispoljavali depresiju, a PPA anksioznost u odnosu na FTDbv, ali ova razlika nije dostigla statističku značajnost.

Konačno, pozitivni psihijatrijski simptomi, poput halucinacija i iluzija su se retko javljali kod naših bolesnika oba spektra što je rezultat koji odgovara većini prethodnih nalaza (Banks et al. 2008, Hirono et al. 1999). Ovi simptomi su češće deo kliničkog spektra sinukleopatija i nastaju kao posledica složene međugre samog neurodegenerativnog procesa i primene dopaminergičke terapije (Aarsland et al 2001).

U skladu sa rezultatima skorašnje studije (Draper et al. 2016), pokazali smo da je vreme od prvog kontakta sa lekarom do dijagnoze demencije, kao i vreme do postavljanja dijagnoze tipa demencije bilo značajno duže u bolesnika FTDrp spektra u poređenju sa ABrp. Takođe, vremenski period od prvog lekarskog kontakta do dijagnoze demencije FTDrp je bio značajno kraći ukoliko je prvi kontaktirani specijalista bio neurolog u odnosu na lekare opšte prakse i psihijatre, što nije pokazano u našem spektru ABrp. Vremenski period do postavljanja dijagnoze neamnestičke ABrp je bio duži u odnosu na amnestičku ABrp. Ovakvi nalazi ukazuju da postavljanje pravovremene i adekvatne dijagnoze FTDrp, kao i atipičnih formi ABrp i dalje predstavlja značajan izazov (Rossor et al. 2010), posebno među specijalistima koji nisu neurolozi.

Iako je amnestička prezentacija bila najčešća forma našeg spektra ABrp, čak trećina ovih bolesnika prezentovala se atipično- posteriornom kortikalnom atrofijom, potom frontalnom varijantom i jezičkom formom AB konzistentnom sa PLA što je značajno kada se uzme u obzir da se u AB kasnog početka atipične prezentacije opisuju u svega 6-12% slučajeva (Koedam et al. 2010, Mendez et al. 2012b, Mendez et al. 2016). Naš nalaz odgovara rezultatima drugih grupa da se 22 do 66% bolesnika sa ABrp prezentuje atipično (Mendez et al. 2012b, Alladi et al. 2007, Koedam et al. 2010). Navedeni nalazi odražavaju pokazane razlike u kognitivnim ispadima i obrascu kortikalne atrofije bolesnika sa ABrp i ABkp, barem na početku bolesti. Naime, pokazano je da ispitanici sa ABrp imaju bolja dostignuća na testovima rekognicije kao i semantičke memorije uz lošije rezultate egzekutivnih i vizuospcijalnih funkcija u poređenju sa ABkp (Mendez et al. 2017). Ovakvi kognitivni ispadi koreliraju sa značajnijom neokortikalnom atrofijom (posebno parijetotemporalnih, odnosno parijetookcipitalnih regiona) na MR mozga u ABrp u odnosu na izraženiju hipokampalnu atrofiju u ABkp ispitanika (Mendez et al. 2017). Dakle, kod

neamnesticke prezentacije ABrp proces degeneracije predominantno zahvata nehipokampalne, posteriorne regione neokorteksa što je u korelaciji sa odgovarajućom kliničkom slikom (Mendez et al. 2017).

Konzistentno sa nalazima drugih grupa (Finger 2016, Olsey et al. 2017), u našoj studiji bolesnici sa FTDrp su najčešće ispunjavali kriterijume za FTDbv (77%), dok je 23% imalo nalaz konzistentan sa jezičkim varijantama (PPA): PNFA (17% cele kohorte FTDrp) i PPA_{sv} (6% cele kohorte FTDrp). Od navedenih ispitanika sa FTDrp, 6.4% je imalo FTD-PSP, 5.3% FTD-BMN, a 4% FTD-KBS sindrom preklapanja. Naš nalaz ukazuje na dopunske neurološke znake (atipični parkinsonizam i BMN) koji mogu dominirati kliničkom slikom i predstavljaju važan deo spektra FTD.

Važan cilj našeg istraživanja bio je i određivanje obrasca nasleđivanja u ispitivanim spektrima ABrp i FTDrp. U našoj grupi ispitanika pozitivnu porodičnu anamnezu (barem jednog srodnika u prvom kolenu obolelog od demencije) imalo je 31,8% bolesnika sa ABrp i 30,8% bolesnika sa FTDrp što je u saglasnosti sa rezultatima skorašnjih studija sa konsekutivnim uključivanjem bolesnika sa ABrp i FTDrp (Jarmolowicz et al. 2014, Blauwendraat C et al. 2017), dok su Rohrer i autori (Rohrer et al. 2009) takođe koristeći Goldman skor pokazali nešto veću učestalost obolelih srodnika u FTDrp (40,1%). Obrazac nasleđivanja je varirao od AD nasleđivanja do postojanja samo jednog obolelog srodnika. U našoj kohorti, AD obrazac nasleđivanja (Goldman skor 1) utvrđen je samo u 4,7% i 7,7% familija ispitanika sa ABrp i FTDrp, redom. Ovakav nalaz ide u prilog rezultatima drugih studija u kojima je pokazano da se većina degenerativnih DRP ne nasleđuje po AD obrascu, odnosno da se ovaj način nasleđivanja sreće u svega 10-15% slučajeva (Jarmolowicz et al. 2014, Rohrer et al. 2009, Bekris et al. 2010, Wingo et al. 2012, Goldman et al. 2005). Međutim, revijalni pregledi koji se bave ovom temom prijavljuju značajno veću učestalost AD načina nasleđivanja u bolesnika sa DRP (Paulson H et al. 2011, Lill CM et al. 2011). Ovaj kontraverzni nalaz mogao bi biti objašnjen pristrasnim regrutovanjem ispitanika kod kojih postoji sumnja da se radi o familijarnoj formi bolesti. Sa druge strane, u naše istraživanje uključeni su konsekutivni bolesnici sa DRP koji su upućivani na Kliniku za neurologiju, kao referentan centar za poremećaje pamćenja i demenciju. Prednost našeg istraživanja bila bi u tome što su bolesnici upućivani bez obzira na potencijalni uzrok demencije, čime je smanjena pristrasnost uključivanja samo DRP sa genetskom predispozicijom. Ispitanici su dolazili na redovne kontrole (dva puta godišnje), podaci o porodičnoj anamnezi su sakupljeni i dopunjeni tokom praćenja, a potom skorovani

prema modifikovanom Goldman skoru. Međutim, treba napomenuti da ovi podaci zavise isključivo od informacija dobijenih od negovatelja, koje mogu biti neobjektivne, netačne ili nepoznate te se može spekulirati da bi procenat familijarne DRP u našem istraživanju mogao biti i veći. Bolesnici sa ABrp i FTDrp nisu se značajno razlikovali u procentu obolelih rođaka mlađih od 65 godina (Goldman skor 3), dok su bolesnici sa ABrp imali značajno veći broj obolelih srodnika čiji su simptomi bolesti počeli posle 65 godine života (Goldman skor 3.5) što se može objasniti činjenicom da prevalencija AB raste eksponencijalno za svaki petogodišnji interval starosti posle 65. godine (Harvey et al. 2003), dok je prevalencija FTD najveća u starosnoj grupi od 45. do 65. godine života (Knopman et al. 2011).

Uprkos tome što su svi bolesnici testirani na postojanje mutacija u velikom broju gena (čak i u onima koje su redak uzrok degenerativnih demencija, kao što su VCP u FTDrp bolesnika sa AD načinom nasleđivanja i ANG gen u bolesnika sa FTD-BMN sindromom preklapanja), samo je 3.1% ukupne populacije ABrp, odnosno 10.3% FTDrp imalo dokazane genske mutacije pri čemu je učestalost nosilaca mutacije očekivano bila veća među ispitanicima sa familijarnom formom bolesti, 7.3% ABrp i 25% FTDrp, redom. Svi oboleli srodnici naših bolesnika sa genetskom formom DRP razvili su simptome bolesti pre 65. godine života što ide u prilog zaključku da patogene mutacije između ostalog dovode i do ranijeg početka degenerativnih demencija (Jarmolowich et al. 2014). Od ukupnog broja bolesnika sa AD obrascem nasleđivanja, 33,3% bolesnika sa ABrp, odnosno 50% bolesnika sa FTDrp bili su nosioci genskih mutacija. Naši rezultati su vrlo slični nalazima skorašnje longitudinalne studije koja je uključila konsektivne bolesnike sa ABrp i FTDrp (Jarmolowicz et al. 2014). Naime, u ovoj studiji 1,6% ukupne populacije ABrp i 7,3% populacije sa FTDrp imalo je neku od genskih mutacija, odnosno 11,8% ABrp i 54,5% FTDrp slučajeva sa AD obrascem nasleđivanja bilo je objašnjeno mutacijama ispitanih gena. U drugim studijama, procenat patogenih mutacija u osnovi AD ABrp varira od 11.8 do 71% (Lleo et al. 2002, Wallon et al. 2012, Janssen et al. 2003). Možemo spekulirati da bi procenat genskih mutacija u ABrp bolesnika sa AD obrascem nasleđivanja bio veći da je u našem istraživanju rađeno testiranje i na PSEN2 mutacije, kao i ispitivanje na duplikacije u APP genu. Međutim, PSEN2 mutacije predstavljaju najređi uzrok AD nasledne AB uz napomenu da nosioci ovih mutacija imaju kasniji početak bolesti (Jayadev et al. 2010), dok duplikacije čine manji procenat (25%) svih mutacija u APP genu. Smatra se da se jedan broj AD nasledne AB koje u osnovi nemaju mutacije poznatih gena može

objasniti varijacijama u broju kopija (CNV) submikroskopskih DNK segmenata (Wallon et al. 2012). Moguće je da CNV imaju veliki doprinos u genskoj varijabilnosti: mogu uticati na ekspresiju gena i fenotipsku varijabilnost, a u skorašnjoj studiji pokazana je značajna povezanost između CNV u CR1 genu i povećanog rizika za AB (Brouwers et al. 2012). U većini studija, a u skladu sa našim rezultatima, pokazano je da se oko 40-50% AD naslednih FTDrp može objasniti mutacijom nekog od poznatih gena (Pan et al. 2013, Warren et al. 2013). Dakle, pokazali smo da se većina slučajeva ABRp i FTDrp ne nasleđuje na AD način, a poznate genske mutacije mogu objasniti samo deo AD naslednih degenerativnih DRP.

Sa druge strane, u skorašnjoj studiji nemačke grupe (Blauwendraat C et al. 2018) u koju je uključen 121 konsektivni bolesnik sa FTD, svim ispitanicima negativnim na najčešće genetske uzroke FTD (C9ORF72, MAPT, GRN) rađeno je opsežno testiranje na mutacije u 94 gena prethodno povezanih sa FTD-ALS i drugim degenerativnim demencijama. Ovakvim metodološkim pristupom čak 19% bolesnika sa FTD nosilo je neku od mutacija, na osnovu čega autori zaključuju da ispitivanje učestalosti genetski posredovanih FTD na malom broju gena, odnosno bez skrininga svih gena povezanih sa degenerativnim demencijama ne omogućuje reprezentativnu i adekvatnu procenu genetske „širine“ kliničke FTD (Blauwendraat C et al. 2017). Stoga, iako su u našoj kohorti FTDrp kod bolesnika negativnih na C9ORF72, MAPT i GRN dokazane mutacije u VCP i ANG genima, možemo spekulirati da bi učestalost genetske FTDrp mogla biti veća što bi moglo objasniti i manju učestalost nosilaca mutacija u našoj sporadičnoj FTDrp (3,7%) u poređenju sa 11% genetski posredovane sporadične FTD u radu nemačke grupe (sličnog spektra genetskih mutacija kao u familijarnoj FTD) (Blauwendraat C et al. 2018). Negativna porodična anamneza u nosilaca mutacija mogla bi se objasniti smrću srodnika pre početka simptoma bolesti, neprepoznavanjem degenerativnih bolesti u srodnika i posebno, nepotpunom penetracijom genskih mutacija koja je prijavljena gotovo za sve gene povezane za spektrom FTD (Blauwendraat C et al. 2018). Sve navedeno ukazuje na važnost širokog genetskog skrininga naprednim tehnikama (npr. sekvenciranje celog genoma, ispitivanje gena RNA, nekodirajućih regija introna...), čak i u naizgled sporadičnim formama degenerativnih demencija (Bettens K et al. 2013, Turner MR et al 2017). Ipak, za sada je ova mogućnost u najvećem broju centara ograničena te se zbog male verovatnoće dobijanja pozitivnog nalaza (Loy et al. 2014), još uvek nejasnog procenta genske penetrantnosti,

kao i izlaganja porodica velikom stresu tokom iščekivanja rezultata, genetsko testiranje ne preporučuje u sporadičnim slučajevima ABrp i FTDrp (Bocchetta et al. 2016).

U saglasnosti sa rezultatima drugih grupa (Jarmolowicz et al. 2014) ABam je bila najzastupljenija forma, kako u familijarnoj (78.0%), tako i sporadičnoj ABrp (71.6%). Dijagnoza atipične ABrp je postavljena u 22% familijarne i 28.4% sporadične ABrp. U literaturi nema mnogo podataka o obrascu nasleđivanja i porodičnoj anamnezi u atipičnim formama AB. Najveća učestalost familijarne forme u atipičnoj AB zabeležena je u ABfr (35.7%). Ovakav nalaz je u saglasnosti sa studijom Fernandez-Calvo i saradnika (Fernandez-Calvo et al. 2013) u kojoj je učestalost pozitivne porodične anamneze u ABfr bila čak značajno veća (69%) od istog parametra u tipičnoj, amnestičkoj AB (40%). U prilog značajnom uticaju genetskih faktora u ABfr idu i rezultati skorašnje studije Wallon-a i saradnika koji prijavljuju 8 familija sa PSEN1 mutacijama i inicijalnom prezentacijom konzistentnom sa ABfr (Wallon et al. 2012). U našoj kohorti bolesnika sa PKA nije zabeležen AD obrazac nasleđivanja, a svega 18% ispitanika imalo je pozitivnu porodičnu anamnezu, dok je demencija u svih obolelih srodnika počela posle 65. godine starosti. Naš nalaz ide u prilog podacima iz literature da je AD nasleđivanje u ovoj atipičnoj prezentaciji AB retko, kao i da obično ovi bolesnici nemaju obolele srodnike (Tang-Wai et al. 2004). PLA se najčešće smatra sporadičnom atipičnom formom AB u kojoj oko 10-20% bolesnika ima obolele srodnike (Goldman et al. 2005, Rohrer et al. 2009), čemu u prilog idu i naši rezultati (25% familijarne forme PLA).

Bolesnici naše kohorte sa familijarnom i sporadičnom ABrp nisu se međusobno razlikovali u ni u jednom sociodemografskom, kliničkom, kognitivnom kao ni neuropsihijatrijskom parametru. Međutim, bolesnici sa genetskom ABrp su bili značajno mlađi na početku bolesti (47.25 ± 6.85) u odnosu na ABrp ispitanike bez mutacije (57.17 ± 4.40), kao i one sa familijarnom ABrp koji nisu nosioci mutacije što je u saglasnosti sa zaključcima velikog broja istraživanja (Joshi et al. 2012, Jarmolowicz et al. 2014, Ryan et al. 2016 Lleo et al. 2002). Upravo se raniji početak bolesti u genetskoj AB smatra najznačajnijom karakteristikom u razlikovanju genetske ABrp od AB u čijoj osnovi nisu mutacije poznatih gena. Ovakav nalaz nije iznenađujući s obzirom da je efekt mutacija APP, PSEN1 i PSEN2 gena povećano stvaranje i taloženje patogenog A β sa 42 aminokiseline (A β ₄₂), koji se nalazi u osnovi senilnih plakova (SP) (Ryan et al. 2010). Najraniji početak bolesti beleži se u familijama sa mutacijama u PSEN1 genu i obično je u opsegu od 35. do 55. godine starosti. U APP nosilaca početak

bolesti je nešto kasniji (od 40. do 60. godine), dok se najkasniji početak simptoma vezuje za PSEN2 mutacije (od 40. do 70. godine) (Ryan et al. 2010, Ryan et al. 2016). Iako je starost na početku bolesti bila u opsegu gore navedenih za familije sa APP i PSEN1 mutacijama, u našoj kohorti su bolesnici sa APP mutacijama bili mlađi na početku bolesti (44 ± 9.9) u poređenju sa nosiocima PSEN1 mutacije (50.5 ± 0.7). Moguće da je ovakav naš rezultat posledica malog broja dokazanih nosilaca mutacija, ali ga takođe možemo komentarisati u skladu sa patogenetskim efektom jedne od APP mutacija (T714I) identifikovane u naše bolesnice. Naime, u studiji De Jonghe i saradnika (De Jonghe et al. 2001) na kulturama embrionalnih ćelija bubrega analiziran je molekularni efekat serije klinički verifikovanih mutacija u APP genu, između ostalog i T714I mutacije koja kodira region APP proteina gde γ -sekretaza ostvaruje svoju enzimsku aktivnost (Kumar-Singh K et al. 2000). Pokazano je da je patološki efekat ove mutacije značajno najviši porast odnosa $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ (8.3 puta), što korelira sa najagresivnijim kliničkim tokom i najranijim početkom bolesti (oko 34. godine) u nosilaca ove mutacija u poređenju sa nosiocima drugih APP mutacija (De Jonghe et al. 2001). Ovo je ujedino bio i prvi jasan dokaz inverzne korelacije između odnosa $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ i godina početka bolesti u nosilaca APP mutacije, a samim tim i snažna podrška amiloidne kaskadne hipoteze. U naše bolesnice nosioca T714I mutacije prvi simptomi bolesti javili su se u 37. godini što ide u prilog gore navedenim nalazima.

Svi nosioci mutacija inicijalno su prema kliničkim karakteristikama svrstani u ABam čime smo potvrdili nalaze drugih grupa da je prezentacija na početku bolesti genetske AB uglavnom amnestička (neamnestička forma opisana je u oko 10-16% genetske AB i to u PSEN1 nosilaca) (Ryan et al. 2016, Shea et al. 2015, Joshi et al. 2012). U našoj kohorti AB_{rp} koju su činili konsekutivni bolesnici u različitim fazama bolesti pokazan je sličan profil kognitivnih ispada i psihijatrijskih simptoma u nosilaca i ispitanika bez mutacije te je moguće da bi suptilnije razlike u kognitivnom funkcionisanju i učestalosti bihevioralnih poremećaja bile primećene u inicijalnoj fazi bolesti.

Pored toga što genetsku AB karakteriše značajno raniji početak bolesti i predominantno amnestička prezentacija bolesti, pokazana je takođe i veća učestalost "atipičnih" neuroloških simptoma i znakova u poređenju sa ispitanicima bez poznatih mutacija. Naši nosioci mutacija imali su značajno veću učestalost mioklonusa i epilepsije što je čest nalaz i u istraživanjima drugih grupa (Ryan et al. 2016, Joshi et al. 2012, Ryan et al. 2010). Nešto ređe se opisuju i ekstrapiramidni znaci i cerebelarna

ataksija (Ryan et al. 2010), ali učestalost ovih znakova se nije značajno razlikovala u našim grupama ABrp. Ryan i saradnici (Ryan et al. 2016) su ukazali na specifičnosti ispoljavanja PSEN1 i APP mutacija na velikom broju familija sa genetskom AD ABrp. PSEN1 nosioci su bili značajno mlađi u vreme početka bolesti, češće su se prezentovali atipičnim kognitivnim simptomima i dodatnim neurološkim “nekognitivnim” znacima. Naime, bihevioralna, disegzekutivna i jezička prezentacija, kao i spasična parapareza (i ostali piramidni znaci), ekstrapiramidni i cerebelarni znaci su viđeni samo u PSEN1 nosilac, dok su mioklonus i epileptički napadi su bili podjednako zastupljeni u obe ispitivane grupe. Iako je pokazano da ne postoji jasna genotipsko-fenotipska korelacija kada je mesto mutacije u pitanju, rezultati dve studije pokazuju da su mutacije lokalizovane pre kodona 200 PSEN1 gena bile povezane sa ranijim početkom bolesti, mioklonusom i epileptičkim napadima, dok su mutacije posle kodona 200 bile vezane za kasniji početak bolesti, atipične kognitivne prezentacije i spastičnu paraparezu (Ryan et al. 2016, Shea et al. 2015). Zaista, oba naša nosioca mutacija u PSEN1 genu lokalizovanim pre kodona 200 (p.Met139Thr; p.Tyr159Cys) razvila su bolest u 50. godini, rano u toku bolesti ispoljila su mioklonus, dok je bolesnik sa p.Met139Thr mutacijom imao i rane epileptičke napade.

U našoj kohorti bolesnika sa ABrp pokazali smo da su mutacije u APP i PSEN1 genima retke (3.1% svih bolesnika sa ABrp) što je u skladu sa prijavljenom učestalošću u većini populacija (1-5% svih ABrp) (Masellis et al. 2013, Lleo et al. 2002). Učestalost PSEN1, PSEN2 i APP mutacija varira između studija što je najverovatnije posledica samih strategija regrutovanja bolesnika (posebno definicija pozitivne porodične anamneze), ali i specifičnosti samih populacija. Tako su PSEN1 mutacije češće u Velikoj Britaniji, Francuskoj i Holandiji, dok su veoma retke u geografski izolovanim područjima, Finskoj i Sardiniji (Kruger J et al. 2012). U našoj kohorti ABrp, trećina ispitanika sa AD načinom nasleđivanja imala je neku od mutacija. Učestalost mutacija u sporadičnoj ABrp iznosila je 1.2%, dok je u familijarnoj formi u kojoj nije pokazan AD obrazac nasleđivanja bilo 3% nosilaca. Ovakva raspodela učestalosti nosilaca mutacija u različitim formama ABrp je u saglasnosti sa nalazima istraživanja u kojoj je ispitivana frekvencija APP i PSEN mutacija u španskoj populaciji bolesnika sa ABrp (Lleo et al. 2002). Iako je pokazano da mutacije u PSEN1 genu predstavljaju najčešći uzrok (75-80% genetskih AB), a da su APP mutacije odgovorne za oko 20% ovih slučajeva (Rocchi et al. 2003), u našoj kohorti genetske ABrp učestalost nosilaca APP i PSEN1

mutacija bila je ista (50%). Nijedan naš ABrp bolesnik nije bio nosilac mutacija u C9ORF72, GRN i TAU genima.

Identifikovali smo dva bolesnika, (1.6% svih ABrp, 33.3% sa AD načinom nasleđivanja) nosioca mutacija u genu za APP. Oba bolesnika potiču iz familija u kojima je pokazan AD način nasleđivanja demencije.

Bolesnica 1 je nosilac heterozigotne tačkaste C→T mutacije na poziciji 2208 DNK, dovodeći do supstitucije treonina (T) izoleucinom (I) na kodonu 714, u egzonu 17 APP gena. Ova mutacija kodira region APP proteina koji zaseca γ -sekretaza i prvi put je opisana u austrijskoj porodici (Kumar-Singh K et al. 2000). Kao što je već rečeno, na molekularnom nivou je pokazan patološki efekat ove mutacije u vidu značajno najvišeg porasta odnosa A β 42/A β 40 (8.3 puta), što korelira sa najagresivnijim kliničkim tokom i najranijim početkom bolesti u nosilaca ove mutacija u poređenju sa nosiocima drugih APP mutacija (De Jonghe et al. 2001, Kumar-Singh K et al. 2000). Naime, srednje vreme početka bolesti u prvoj opisanoj familiji iznosilo je 34 godine (Kumar-Singh K et al. 2000), a u drugoj porodici svi oboleli su razvili simptome u tridesetim godinama (Edwards-Lee et al. 2005). Proband u našoj familiji je oboleo u 37. godini života, a srednje vreme starosti u vreme početka simptoma svih obolelih ove familije je iznosilo 38 godina. Pored početka bolesti u četvrtoj deceniji, karakterističnu kliničku sliku u nosilaca ove mutacije čine rapidno progresivan tok, rani poremećaji na planu epizodičkog pamćenja i bihevioralne izmene, mioklonus, epileptički napadi, parkinsonizam, spasticitet, što je sve bilo u saglasnosti sa širokom paletom neuroloških, neuropsiholoških i psihijatrijskih simptoma u našoj familiji. Već smo napomenuli da je se prisustvo „atipičnih“ simptoma i znakova uz raniji početak bolesti mnogo češće javlja u porodica sa PSEN1 mutacijama (Ryan et al. 2016) što T714I mutaciju čini specifičnom u odnosu na ostale APP mutacije.

Kod bolesnika 2 dokazana je G→A mutacija dovodeći do supstitucije valina (Val) izoleucinom (Ile) na kodonu 717, u egzonu 17 APP gena (Val717Ile). Ova mutacija je nazvana „Londonska“ mutacija i ranije je opisana u literaturi (Murrell JR et al. 2000, Wallon D et al. 2012). Klinička slika koja karakteriše nosioce ove mutacije se uglavnom ne razlikuje od sporadične AB sa postepenim početkom predominantno amnestičkih problema i sporoprogresivnim tokom (Jiao et al. 2014) što je i bio slučaj u našeg probanda. Zanimljivo je da je zbog izraženih bihevioralnih promena na početku bolesti, kod sestre i oca našeg bolesnika inicijalno postavljena dijagnoza depresije posle

čega su usledili kognitivni poremećaji. Ovakav tok bolesti opisan je i u nosilaca iste mutacije u kineskoj porodici (Jiao et al. 2014).

Identifikovali smo dva bolesnika, (1.6% svih ABrp) nosioca mutacija u genu za PSEN1. Ni u jednoj porodici nije zabeleženo AD nasleđivanje: majka bolesnica 1 je imala demenciju ranog početka (3% familijarne forme u kojoj nije pokazan AD obrazac nasleđivanja), dok bolesnik 2 nije imao obolele srodnike (1.2% sporadične ABrp).

Bolesnica 1 je nosilac T→C mutacije koja uzrokuje supstituciju metionina (Met) treoninom (Thr) na kodonu 139, u egzonu 5 PSEN1 gena (Met139Thr). Ova mutacija je ranije opisana u dve španske i jednoj francuskoj porodici (Campion D et al. 1999, Lleó A et al. 2002) u kojima je klinička slika odgovarala tipičnoj amnestičkoj AB. Početak bolesti u našeg probanda je odgovarao opisanom, ali uz razvoj miokloničkih trzajeva i GTK napada.

Pokazano je da je bolesnica 2 nosilac tačkaste mutacije koja uzrokuje supstituciju tirozina (Tyr) cisteinom (Cys) na kodonu 159, u egzonu 5 PSEN1 gena (Tyr159Cys). Ova mutacija do sada nije opisana u literaturi, kao ni u najvećoj bazi AD&FTD Mutation Database (www.molgen.ua.ac.be), a *in silico* analiza (Schwarz JM et al. 2014) je predvidela da se radi o patogenoj mutaciji. Klinička prezentacija je bila amnestička u 50. godini života uz kasniji razvoj miokloničkih trzajeva. Porodična anamneza za demenciju i druge neurodegenerativne bolesti je bila negativna. PSEN1 mutacije su i ranije opisivane u sporadičnim slučajevima, kao de novo mutacije (Lleo et al. 2002).

Potrebno je naglasiti značajnu fenotipsku heterogenost kako između porodica koje dele istu mutaciju, tako i u obolelih nosilaca u okviru iste porodice što se smatra uticajem multiplih genetskih i epigenetskih faktora, a opisani su i slučajevi somatskog mozaicizma vezani za PSEN1 mutacije (Ryan et al. 2010).

U saglasnosti sa nalazima drugih grupa (Rohrer et al. 2009, Capozzo R et al. 2017, Blauwendraat C et al. 2017), FTDbv je bila najzastupljenija forma, kako u familijarnoj (92%), tako i sporadičnoj FTDrp (72%). Dijagnoza PPA je postavljena u 8% familijarne i 28% sporadične FTDrp. Svi bolesnici sa familijarnom PPA ispunili su kriterijume za PNFA, dok nijedan bolesnik sa PPA_{sv} nije imao obolele srodnike. Naši rezultati u potpunosti odgovaraju podacima iz literature da je FTDbv nasledna u najvećem broju slučajeva, PPA_{sv} najčešće sporadična, a PNFA najčešća nasledna jezička forma FTD (Goldman et al. 2005, Rohrer et al. 2009).

U familijarnoj FTDrp pokazali smo značajno veću učestalost osoba ženskog pola, uporedo sa značajno većom učestalošću muškaraca u sporadičnoj FTDrp. Ovakav rezultat smo dobili i pri poređenju genetske forme FTDrp (100% osoba ženskog pola) kako sa svim FTDrp ispitanicima bez mutacije (43% žena), tako i sa onima koji su imali familijarnu FTDrp, ali nisu bili nosioci mutacije (55% žena). Naši nalazi idu u prilog rezultatima skorašnje studije italijanskih autora (Capozzo et al. 2017), dok u drugim studijama nije nađena razlika u učestalosti po polu u familijarnoj, genetskoj i sporadičnoj FTD (Piguet O et al. 2004, Rohrer et al. 2009, Jarmolowicz et al. 2014).

Bolesnici naše kohorte sa familijarnom i sporadičnom FTDrp nisu se međusobno razlikovali u starosti na početku bolesti. Još je zanimljivije da nismo pokazali razliku u istom parametru kada smo uporedili genetsku FTDrp i sve FTDrp ispitanike bez mutacije, kao i one sa familijarnom FTDrp koji nisu nosioci mutacije. Ovakav nalaz se razlikuje od značajno ranijeg početka bolesti u genetski posredovanoj ABrp (Jarmolowicz et al. 2014), što je pokazano i u našem istraživanju. Približno ista starost na početku bolesti u različitim formama FTDrp (genetskoj, familijarnoj, sporadičnoj) pokazana je u velikom broju istraživanja (Piguet O et al. 2004, Capozzo et al. 2017, Houlden et al. 1999). Ovakvi nalazi bi mogli sugerisati na uticaj jednog ili više gena na godine početka bolesti. Naime, u genetski posredovanoj formi FTDrp, doprinos bi se mogao ogledati kroz specifične efekte mutacija odgovarajućih gena (MAPT, GRN, C9ORF72). Sa druge strane, u ispitanika bez dokazanih mutacija mehanizam bi mogao biti oligogenetski (Piguet et al. 2004), u smislu da bi faktore rizika predstavljao mali broj alela na nekoliko odgovarajućih gena čiji bi zajednički uticaj doveo do sličnog efekta kao u nosilaca patogenih mutacija. Pojedinačno, ovi aleli ne bi bili neophodni ni dovoljni za razvoj bolesti, a variranje u godinama starosti na početku bolesti u svim formama FTD bi odražavalo njihove dozne efekte i doprinos bolesti.

U skladu sa rezultatima prethodno publikovanih studija (Blauwendraat C et al. 2017, Jarmolowicz et al. 2014, Rohrer et al. 2009), značajno veći broj naših bolesnika sa genetskom formom FTDrp (75%) imao je pozitivnu porodičnu anamnezu za demenciju u odnosu na grupu bolesnika bez dokazanih mutacija (25%).

Pokazali smo potom da nijedna klinička karakteristika nije mogla jasno da razlikuje familijarnu od sporadične FTDrp što odgovara rezultatima drugih grupa (Piguet et al. 2004, Capozzo et al. 2017), dok je BMN imala značajno veću učestalost u genetskoj FTD (25%) u odnosu na bolesnike koje nisu nosioci mutacija (3%). Iako bi očekivali da je parkinsonizam češći u bolesnika sa genetskom ili familijarnom FTDrp,

učestalost ovog ekstrapiramidnog sindroma se nije razlikovala između naših bolesnika sa sporadičnom i familijarnom FTDrp, kao ni između nosilaca genskih mutacija i bolesnika bez mutacije. Takođe, klinička slika koja odgovara PSP-u viđena je samo u bolesnika koji nisu bili nosioci patogenih mutacija. Možemo spekulirati da nepostojanje MAPT mutacija u našoj FTD kohorti, kao i identifikovanje samog jednog bolesnika nosioca GRN mutacije (geni najčešće povezani sa familijarnom formom FTD-parkinsonizam i PSP) može objasniti ovakav rezultat. Međutim, u istraživanjima drugih grupa takođe nije pokazana razlika u učestalosti parkinsonizma između genetskih (MAPT i GRN nosioci), familijarnih i sporadičnih formi FTDa (Piguet et al. 2004, Seelaar H et al. 2008) čime se može zaključiti da parkinsonizam nije klinička karakteristika koja bi mogla pomoći u diferenciranju sporadične, familijarne i genetske FTD. Ni druge kliničke karakteristike (ataksija hoda, BMN, disfagija, tremor, horea, distonija, motorne stereotipije, epilepsija) nisu bile dovoljno pouzadane u razlikovanju familijarne i sporadične FTDrp, ali smo pokazali da je učestalost BMN bila značajno veća u nosilaca mutacija u odnosu na ispitanike bez mutacije. Oba bolesnika sa genetski posredovanim FTD-BMN sindromom preklapanja (50% bolesnika sa FTD-BMN, mutacije u C9ORF72 i ANG genima) nisu imala obolele srodnike. Naš nalaz time ukazuje na važnost genetskog testiranja u FTD bolesnika sa kliničkom slikom BMN čak i u slučaju negativne porodične anamneze, sa posebnim osvrtom na mogućnost heksanukleotidne ekspanzije u C9ORF72 genu kao najčešćeg uzroka FTD-BMN sindroma preklapanja (14-50%) (Majounie et al. 2012). Zanimljiv je i nalaz blage generalizovane horee udružene sa izraženim orobukolikvalnim diskinezijama u nosioca patološke C9ORF72 mutacije, koji je od strane naše grupe publikovan kao mogući genetski uzrok fenokopije HH (Kostić et al 2014).

Rezultati kognitivnog testiranja takođe nisu bili pouzdani u razlikovanju sporadične i familijarne forme FTDrp. Sa druge strane, nosioci mutacija su u odnosu na ispitanike bez mutacije imali značajno lošija dostignuća u svim kognitivnim domenima uz teži stepen demencije uprkos tome što se ove grupe nisu razlikovale u trajanju simptoma bolesti. Na osnovu ovih nalaza možemo spekulirati da bi jedan od efekata patogenih mutacija mogla i brža progresija bolesti (Woollacott et al 2016). Bolesnici sa familijarnom FTDrp imali su značajno veći stepen bihevioralnih izmena zajedno sa značajno većom učestalošću apatije (83%) u odnosu na sporadičnu FTDrp (59%). Apatija je u našem istraživanju bila najčešći psihijatrijski simptom uz depresiju, dezinhibiciju, iritabilnost i aberantno motorno ponašanje, dok su najmanju učestalost

imali psihotični simptomi iluzije i halucinacije što je u saglasnosti sa rezultatima drugih grupa (Capozzo et al. 2017, Piguet et al. 2004, Robert et al. 2008). Ispitanici sa genetskom FTDRp imali su sličan profil i učestalost bihevioralnih poremećaja kao i oni bez mutacije. Potrebno je napomenuti da su našu FTD kohortu činili konsekutivni bolesnici u različitim fazama bolesti te je moguće da bi suptilnije razlike u kognitivnom funkcionisanju i učestalosti bihevioralnih poremećaja bile primećene u inicijalnoj fazi bolesti. Međutim, nalazi studija koji su ispitivali bolesnike sa FTDRp u inicijalnoj fazi su različiti. Capozzo i saradnici (Capozzo et al. 2017) zaključuju da se psihijatrijski profil sporadične i familijarne FTDRp ne razlikuje, dok Piguet i saradnici (Piguet et al. 2004) ukazuju na veću učestalost apatije u ispitanika bez mutacije u poređenju sa nosiocima MAPT mutacije. U svakom slučaju, naši rezultati govore u prilog tome da ne postoji specifičan kognitivni ili bihevioralni profil na osnovu kojeg bi pouzdano mogli razlikovati sporadičnu od familijarne, kao i genetski posredovane FTD.

U našoj kohorti bolesnika sa FTDRp dokazali smo postojanje patogenih mutacija u 8 bolesnika (10.3% svih bolesnika sa FTDRp: 7.7% su bili nosioci mutacija u genima najčešće povezanim sa FTD- GRN, C9ORF72, a 2.6% je imalo retke genske uzroke FTD- VCP i ANG). Očekivano je u familijarnoj FTDRp bilo više nosilaca mutacija (25%) u odnosu na sporadičnu FTDRp (3.7%). Iako su u skorije vreme u literaturi objavljeni slučajevi bolesnika koji su istovremeno bili nosioci heksanukleotidne C9ORF72 ekspanzije i mutacija u drugim genima (GRN, MAPT, FUS) (Van Blitterswijk et al. 2013b), u našoj FTDRp kohorti nije identifikovan nijedan takav bolesnik. Postojanje više od dve genske mutacije u istog bolesnika je retko (manje od 2% slučajeva u navedenoj studiji), ali može izmeniti kliničku prezentaciju, kao na primer godine početka bolesti (Van Blitterswijk et al. 2013b).

U pet bolesnika sa genetskom formom FTD postavljena je dijagnoza FTDbv (četiri bolesnika sa C9ORF72 heksanukleotidnom ekspanzijom, jedan bolesnik sa VPC mutacijom), dva bolesnika su imala sindrom preklapanja FTDbv-BMN (jedan bolesnik sa C9ORF72 heksanukleotidnom ekspanzijom i jedan sa ANG mutacijom), dok je jedan bolesnik ispunio kriterijume za PNFA (GRN mutacija) (Tabela 30). Nijedan naš slučaj PPA_{sv}, FTD-PSP i FTD-KBS sindroma preklapanja nije bio genetski posredovan.

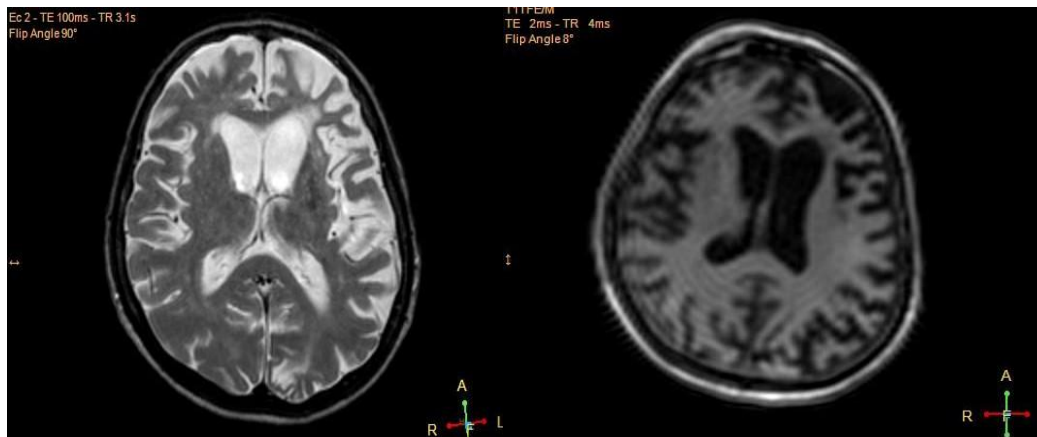
Učestalosti patološke C9ORF72 ekspanzije (6.4% svih FTDRp), kao i GRN mutacije (1.3% svih FTDRp) bile su u saglasnosti sa frekvencama u evropskim populacijama FTD, 6-12% za C9ORF72 i 1-15% za GRN (Blauwendraat et al. 2018, Majounie et al. 2012, Byrne et al. 2012, Rohrer et al. 2009, Goldman et al. 2005,

Gijselinck et al. 2008). Zanimljivo je da u našoj kohorti ispitanih bolesnika sa FTDrp nije identifikovan nijedan nosilac MAPT mutacije. Iz literature je poznato da pojedine MAPT mutacije mogu biti povezane sa poremećajem epizodičkog pamćenja kao dominantnom kliničkom slikom zbog čega se ovi bolesnici greškom mogu dijagnostikovati kao ABrp (Tolboom et al. 2010). Međutim, ni u našoj kohorti ABrp nije bilo nosilaca MAPT mutacija. Učestalost MAPT mutacija varira u različitim evropskim populacijama: od 0% u švedskoj i finskoj (Fabre et al. 2001, Kaivorinne et al. 2008), preko 9% u engleskoj (Rohrer et al. 2009) do 17.8 % u holandskoj kohorti FTD bolesnika (Rizzu et al. 1999). Naši nalazi dodatno ukazuju na značajne razlike u učestalosti MAPT mutacija u zavisnosti od ispitivane evropske populacije što treba uzeti u obzir u planiranju epidemioloških, opservacionih kao i studija koji se bave potencijalnom terapijom FTD. Navedene varijacije u učestalosti bi delom mogle biti posledica razlika u regrutovanju bolesnika, kao i tipova studija. Iako je frekvencija očigledno veća u familijarnoj formi, velika učestalost MAPT mutacija u Francuskoj i Holandiji (Dumanchin et al. 1998, Rizzu et al. 1999) smatra se posledicom mutacije „osnivača“ (eng. founder) mutacije.

U našoj kohorti FTDrp identifikovana je jedna bolesnica nosilac tačkaste patogene mutacije (g.2923C>T) Arg418X u egzonu 10 GRN gena. U pitanju je „nonsense“ mutacija koja uzrokuje stvaranje prevremenog stop kodona, što kao i kod ostalih patogenih mutacija u GRN genu vodi stvaranju mutiranih mRNA transkripta i konačno rezultuje haploinsuficijencijom (Cruts et al. 2006a). Slično MAPT mutacijama, prevalencija patogenih GRN mutacija varira u zavisnosti od ispitivane populacije od 1 do 15% svih slučajeva sa FTD (Blauwendraat et al. 2018, Majounie et al. 2012, Byrne et al. 2012, Rohrer et al. 2009, Goldman et al. 2005), ali i do 26% u familijarnim formama (Cruts et al. 2006b). U nekoliko drugih studija iz Francuske, Italije, Holandije, Belgije, Finske prijavljena je niža učestalost, 1-5% u neselektovanoj grupi FTD i 4-10% familijarne FTD (Cruts et al. 2006a, Borroni et al. 2008, Bronner et al. 2007, Gijselinck et al. 2008, Kruger et al. 2009), što odgovara našoj učestalosti od 1,3% odnosno 4,2%, redom. Nemačka grupa (Schlachetzki JC et al. 2009) u svojoj studiji sa 79 konsekutivnih FTD bolesnika (u našem istraživanju bilo je 78 FTD ispitanika) identifikovala je dva nosioca GRN mutacija (3%), od kojih je jedan bio nosilac iste mutacije (g.2923C>T) Arg418X, kao i naša bolesnica. Smatra se da su razlike u prijavljenim frekvencama posledica različitog regrutovanja bolesnika, etničkih varijacija, kao i efekta „osnivača“ (eng. founder).

Mutacija (g.2923C>T) Arg418X (GRN) je do sada opisana u 5 familija (Yu CE et al. 2010). Srednja vrednost godina početka bolesti u kanadskoj porodici opisanoj od strane Bakera i saradnika iznosila je 60 godina, što je slično kao u naše bolesnice (64 godine) i u bolesnika prijavljenog u nemačkoj grupi (58 godina) (Schlachetzki JC et al. 2009), dok je u američkoj porodici srednja vrednost početka bolesti bila značajno manja, 49 godina (Gass et al. 2006). Većina nosilaca GRN mutacija se prezentuje FTDbv u kojoj dominira apatija i socijalno povlačenje (Woollancott et al. 2016), ali se opisuje i jezička prezentacija konzistentna sa dijagnozom PNFA (Yu et al. 2010) koja je postavljena i u naše bolesnice. Američka grupa prijavljuje jezičku prezentaciju u nosilaca g.2923C>T Arg418X mutacije, dok je u nemačkoj grupi (Schlachetzki JC et al. 2009) bolesnik ispunio kriterijume za FTDbv (Gass et al. 2006). Značajne varijacije u godinama početka bolesti prijavljene su u porodicama nosilaca GRN mutacija, npr. od 35. do 75 (Leverenz et al. 2007) ili od 35. do 85. (Bruni et al. 2007). Majka naše bolesnice se prezentovala ispadima u jezičkom domenu u 64. godini, rođena sestra u 52. godini, dok ćerka bolesnice od 48 godine ispoljava otežan nevolentan govor (Shema). Sve navedeno ide u prilog nalazu da se ista mutacija u bolesnika iz različitih, ali i istih porodica može prezentovati različitim fenotipom i godinama starosti na početku bolesti (Schlachetzki JC et al. 2009). Predpostavljajući da su GRN mutacije uvek „null“ mutacije (dovode do gubitka funkcije proteina) i uniformno vode haploinsuficijenciji, drugi za sada nepoznati genetski, epigenetski ili sredinski faktori moraju biti odgovori za ovu varijabilnost unutar i između porodica.

U poređenju sa relativno simetričnom kortikalnom atrofijom u MAPT i C9ORF72 nosilaca, karakterističan nalaz na MR glave za GRN mutacije predstavlja asimetričnu frontotemporalnu kortikalnu atrofiju (Rohrer et al. 2010), često sa atrofijom parijetalnih regiona, što korelira sa češćim vizuprostornim deficitima, diskalkulijom, asimetričnom apraksijom i kliničkom slikom KBS. Nalaz na MR glave naše pacijentkinje bio je karakterističan za nosioce GRN mutacija i ukazivao je na asimetričnu levostranu frontotemporalnu kortikalnu atrofiju (Slika 16), dok je u kliničkoj slici postojao nevolentan govor, disgrafija, agramatizam, fonemske parafazije, narušena prozodija uz diskalkuliju i narušene vizuoprostorne funkcije.



Slika 16. MR mozga- T2 i T1 aksijalne sekvence bolesnika sa GRN mutacijom- asimetrična (izraženija sa leve strane) atrofija frontotemporoparijetalnih regiona

U jednog bolesnika pokazana je tačkasta mutacija (g.352G>A) Val77Ile u egzonu 2 GRN gena čija patogenetska priroda nije u potpunosti jasna, a prijavljena je u literaturi kao polimorfizam (Yu CE et al. 2010). Ovaj bolesnik nije imao obolele srodnike, a razvio je kliničku sliku koja odgovara FTDbv-PSP sindromu preklapanja što se izuzetno retko povezuje sa FTLT-DP-43 patologijom koja je najčešće u osnovi progranulinskih mutacija i polimorfizama (Woollancott et al. 2016).

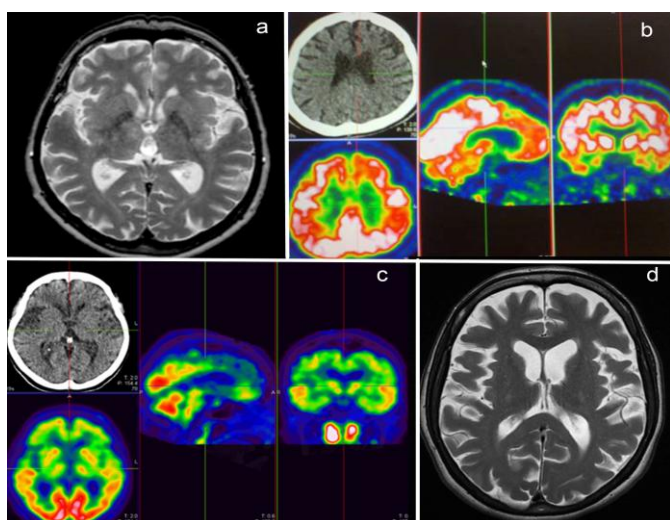
Pilot studija, a potom i studija na svim ispitanicima, predstavlja prvi izveštaj o ulozi C9ORF72 heksanukleotidne ekspanzije u srpskih bolesnika sa ABrp i FTDrp. Ispitali smo 210 konsektivnih bolesnika sa DRP i identifikovali 5 (2,4%) C9+ ispitanika. Potrebno je napomenuti da su ekspanzije detektovane iz DNK krvi, zbog čega bi uzimajući u obzir pokazanu somatsku heterogenost za ekspandirane C9ORF72 alele, učestalost nosilaca mutacije u našoj studiji mogla biti podcenjena (Van Blitterswijk et al. 2013a).

Kliničke fenotipove naših C9+ bolesnika predstavljali su bihejvioralni i psihijatrijski poremećaji (FTDbv, četiri bolesnika) ili sindrom preklapanja FTDbv i BMN (Bolesnik 4, Tabela 29), što je u saglasnosti da prethodnim zapažanjima da je oko 90% C9+ bolesnika povezano sa kliničkim prezentacijama FTDbv, BMN ili FTDBM preklapanjem (Majounie et al. 2012). Smatra se da je ova mutacija jedan od najčešćih genetskih uzročnika kako sporadične (2%-6%) i familijarne (15%-48%) FTDbv i sporadične (4%-8%) i familijarne BMN (23%-50%), tako i sindroma preklapanja (FTDBM 14-50%) (Majounie et al. 2012, Byrne et al. 2012). Ovim nalazima idu u prilog i rezultati naše kohorte u kojoj su C9+ ispitanici činili 8,3% svih bolesnika sa FTDbv i

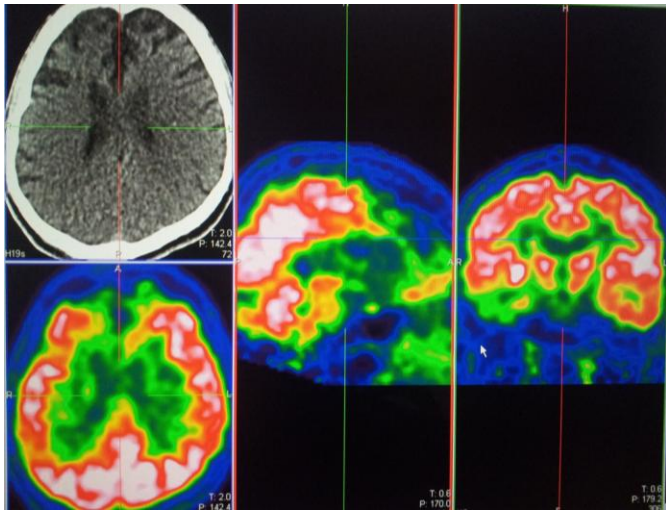
25% sa FTD-BMN preklapanjem (jedan od četiri bolesnika, svi sporadični), a učestalost se povećala na 19% C9+ ispitanika u bolesnika sa familijarnom FTDbv.

Srednja vrednost godina starosti na početku bolesti u naših C9+ bolesnika (51 godina) bila je u prethodno opisanom opsegu (30-76) (DeJesus-Hernandez et al. 2011, Byrne et al. 2012). Neadekvatno ponašanje udruženo sa apatijom, gubitkom interesovanja i empatije dominiralo je kliničkom slikom rane faze bolesti u četiri od pet naših bolesnika, dok se jedino Pacijet 4 sa FTDbv-BMN preklapanjem prezentovao ranim vizuelnim halucinacijama i agitacijom. Ovi nalazi nisu bili u saglasnosti sa prethodnim zapažanjima da se C9+ nosioci sa kliničkom slikom FTDbv češće prezentuju agitacijom, za razliku od bolesnika sa FTDbv u čijoj osnovi leži GRN mutacija, kod kojih je apatija dominantan psihijatrijski simptom (Van Langenhove et al. 2013). U skladu sa prethodnim studijama (Ticozzi et al. 2014), C9ORF72 heksanukleotidna ekspanzija nije identifikovana kod bolesnika sa drugim formama demencije (AB, FTD-PSP, DLT, jezičke forme FTDa).

Naši ograničeni neuroimidžing rezultati išli su u prilog nalazima iz literature o uglavnom simetričnoj atrofiji frontotemporalnih režnjeva (izuzetak su Bolesnik 4 i bolesnik 5 koji su imali diskretnu asimetriju na MR i PET mozga) i insule (Slika 17 i 18). Atrofija je bila relativno difuzno raspoređena, pa su tako pored anteriornih regiona bili zahvaćeni i posteriorni delovi (Slika 17), kao i talamus i cerebelum (Yokoyama et al. 2012).



Slika 17. MR mozga- T2 aksijalne sekvence bolesnika 2 (a) i 4 (d); FDG-PET slike mozga bolesnika 2 (b) i 3(c); za detalje videti tabelu 12



Slika 18. FDG-PET slike mozga bolesnika 5: zone izraženo sniženog metabolizma glukoze u prednjim partijama hemisfera, frontotemporalno obostrano, više desno

Visoka prevalencija psihijatrijskih simptoma (posebno iluzija i halucinacija) pokazana je u C9+ bolesnika u poređenju sa sporadičnom formom FTD (Mahoney et al. 2012, Galimberti et al. 2013, Rohrer et al. 2015). U velikim serijama, 28-56% C9+ bolesnika imalo je halucinacije i iluzije u poređenju sa 4-18% bolesnika bez C9ORF72 heksanukleotidne ekspanzije (Rohrer et al. 2015). Psihoteične manifestacije i opsesivno-kompulzivni poremećaj su bili česti simptomi na početku bolesti u ovih bolesnika (Rohrer et al. 2015, Snowden JS et al. 2012). Kod našeg Bolesnika 4, halucinacije i agitacija su se razvili već u prvih 6 meseci trajanja bolesti, dok su se Bolesnici 2 i 3 između ostalog prezentovali i kleptomanijom. Takođe, od strane negovatelja dobijeni su podaci o šest obolelih rođaka (u četiri porodice) u prvom kolenu i jednom obolelom rođaku u drugom kolenu. Petoro od njih je ispoljavalo psihijatrijsku simptomatologiju (Tabela 29, Shema 13): u dva slučaja u pitanju su bile halucinacije sa iluzijama (brat Bolesnika 1, koji je izvršio suicid; majka Bolesnika 5) ili agitacija (majka Bolesnika 2; baka bolesnika 5), dok je u anamnezi brata Bolesnika 2 postojao podatak o etilizimu i „izraženim“ problemima na planu ponašanja. Smatra se da bi talamička i cerebelarna patologija, relativno jedinstvene za C9+ slučajeve sa FTDbv, mogle biti povezane sa opisanim psihijatrijskim simptomima (Mahoney et al. 2012).

U dva od pet naših C9⁺ bolesnika prijavljeni su rani problemi na planu pamćenja („zaboravnost“). Zaista, ova atipična karakteristika je opisana kao prezentujući simptom u nekih C9+ slučajeva FTD, što je vodilo inicijalnoj dijagnozi AB (Rohrer et al. 2015). Ipak, rani problemi u domenu epizodičkog pamćenja nisu specifični za ekspanziju u C9ORF72 genu, s obzirom da su opisani i u nosilaca MAPT i GRN mutacija (Rohrer et

al. 2015). Poremećaj pamćenja u nosilaca C9ORF72 mutacije mogao bi korelativno biti sa atrofijskom posteriornom cingulatnog girusa i parijetalnih regiona (Rohrer et al. 2015).

Različite forme poremećaja pokreta mogu biti deo kliničke slike u ovim slučajevima (bradikineza, atipični parkinsonizam, horea, ataksija, apraksija) (Galimberri et al. 2013). Među našim bolesnicima, Bolesnik 3 je pored blage generalizovane horee, razvio i izražene oro-buko-lingvalne diskinezije. Zanimljivo je da su Hensman Moss i autori (Hensman Moss et al. 2014) takođe prikazali jednog bolesnika sa perioralnom horeom i C9ORF72 mutacijom. Bolesnik 2 i bolesnik 5 su u neurološkom nalazu ispoljavali znake simetrične bradikineze i rigora. Parkinsonizam se često opisuje kao deo kliničke slike u C9+ bolesnika sa FTD fenotipom u vidu simetričnog akinetsko-rigidnog sindroma, nekada uz otežan hod i posturalni ili akcioni tremor, ali se jako retko javlja bez istovremene FTD i ALS simptomatologije, kao PB, DLT, MSA i KBS (Rohrer et al. 2015).

Bolesnik 4 je imao bulbarni početak BMN sa kasnijim razvojem spastične slabosti u svim ekstremitetima. Inicijalno, rezultati studija su sugerisali da bi bulbarni početak mogao biti češći u C9+ povezanim sa BMN i FTD-BMN (Snowden et al. 2013), iako ovakav nalaz nije potvrđen u svim studijama (Byrne et al. 2012).

Dakle, može se zaključiti da nosioce C9+ mutacije karakteriše značajna heterogenost u kliničkim prezentacijama, čak i u okviru istih porodica (Van Mossevelde et al. 2017a). Ovakva fenotipska heterogenost sugerira postojanje genetskog modifikujućeg faktora u bolestima povezanih sa C9ORF72 genom, a u skladu sa ostalim bolestima nukleotidnih ponovaka, osnova varijabilne ekspresije bolesti mogla bi biti dužina G4C2 ponovaka. Međutim, u nekoliko studija nije pokazana korelacija između dužine C9ORF72 ponovaka i kliničke prezentacije (FTD ili BMN), a takođe čini se da dužina ponovaka ne određuje bulbarni ili spinalni početak bolesti u okviru BMN (Dols-Icardo et al. 2014). Anticipacija je dobro poznat fenomen u bolestima uzrokovanih ekspanzijom ponovaka, dinamičkom mutacijom u kojoj su kopije DNK ponovaka nestabilne i podložne promeni veličine prilikom transmisije na sledeću generaciju. Klinički, u nekoliko bolesti ekspanzije ponovaka opisan je raniji početak bolesti u sukcesivnim generacijama što je obično praćeno i težom kliničkom slikom (pozitivna korelacija između broja ponovaka i težine kliničke slike) (Savić Pavićević D et al. 2013). S obzirom da je heksanukleotidna ekspanzija C9ORF72 gena obično velika (nekoliko hiljada ponovaka) otežano je eksperimentalno ispitivanje anticipacije u ovim bolestima. Rezultati skorašnje studije Van Mossevelde i saradnika (Van Mossevelde et

al. 2017b) ukazuju na postojanje anticipacije u bolestima povezanih sa C9ORF72 mutacijom u smislu ranijeg početka bolesti u sukcesivnim generacijama što, za razliku od drugih bolesti ponovaka, nije praćeno težom kliničkom slikom. U našem istraživanju, početak bolesti u Bolesnika 2 i Bolesnika 3 je bio u 50. odnosno 53. godini života, dok su im majke obolele oko 60. godine. Takođe, bolesnik 5 je oboleo u 49. godini, majka i ujak su oboleli oko 60., a baka u 65. godini. Naši nalazi mogli bi ići u prilog navedenom istraživanju o postojanju anticipacije, odnosno ranijeg početka bolesti u narednim generacijama u bolesnika sa C9ORF72 mutacijom. Iako su u našem istraživanju (Bolesnik 2,3 i 5) oboleli srodnici u prethodnim generacijama bili ženskog pola (majke i baka), u literaturi nije pokazan uticaj pola srodnika na fenomen anticipacije (Van Mossevelde et al. 2017, Chio et al. 2012).

U bolesnika sa FTDrp negativnih na najčešće genetske uzroke FTD (C9ORF72, GRN i MAPT), a sa AD načinom nasleđivanja dopunjeno je testiranje na VCP mutacije, dok je kod bolesnika sa FTD-BMN sindromom preklapanja rađeno testiranje na ANG mutacije. Mutacije u ovi genima spadaju u retke genetske uzroke FTD.

U našoj kohorti bolesnika sa DRP, jedna bolesnica sa FTDbv-BMN sindromom preklapanja (1.3% bolesnika iz spektra FTDrp, odnosno 25% bolesnika sa FTDbv-BMN) bila je nosilac mutacije (chr14:21161726G>A; g.9355G>A) u genu za ANG. Ova mutacija dovodi do supstitucije metionina izoleucinom (M(-24)I) u signalnom peptidu i do sada je u literaturi opisana u dva slučaja sporadične ALS, oba u italijanskoj populaciji- "italijanska mutacija" (Conforti et al. 2007, Gellera et al 2008). Prvi put je opisana u bolesnika starog 68. godina sa kliničkim znacima oštećenja CMN i PMN na gornjim ekstremitetima (Conforti et al. 2007), dok je drugi bolesnik oboleo u 62. godini života, ali podaci o prvom zahvaćenom regionu nisu bili poznati (Gellera et al 2008). Nijedan od navedenih bolesnika nije ispoljavao simptomatologiju karakterističnu za FTD, za razliku od naše bolesnice koja se u 48. godini života prezentovala izmenama na bihevioralnom planu posle čega je usledio bulbarni početak BMN. Dakle, ovo je prvi prikaz bolesnika nosioca navedene mutacije u ANG genu koji je razvio FTDbv-BMN sindrom preklapanja. Kao i u prethodna sva objavljena slučaja, ni kod naše bolesnice nije bilo srodnika obolelih od demencije ili BMN. Sve više dokaza podržava hipotezu o značaju faktora angiogeneze u patogenezi ALS. Naime, pokazano je da je protein angiogenin (pripada superfamiliji ribonukelaza A) pored uloge u neovaskularizaciji važan i kao faktor neuroprotekcije (Conforti et al. 2008). Angiogenin je detektovan u motornim neuronima prednjih rogova, kao i krvnim sudovima kičmene moždine što

ukazuje na njegov značaj u motornom sistemu. Takođe, povećana ekspresija ovog proteina u hipoksičnim i ekcitosičnim uslovima u in vitro uslovima je direktno povezana sa povećanim prezivljavanjem motornih nerurona, dok je mutirani angiogenin potencirao neuronalno propadanje citotoksičnim efektom (Kieran et al 2005). Podaci o histopatološkom nalazu nosioca ANG mutacija su oskudni. Rezultati dve studije ukazuju da neurohistopatološki nalaz nije uniforman, s obzirom na različit nalaz histopatologije u dva nosioca različitih mutacija u ovom genu. U prvoj studiji pokazano je prisustvo TDP-43 neuronalnih i glijanih inkluzija, dok su u drugoj karakterističan nalaz predstavljale eozinofilne neurolane intranuklearne inkluzije u hipokampusu (Kirby et al. 2013). Smatra se da je oko 2,3% slučajeva familijarne i 1% sporadične ALS uzrokovano mutacijama u ovom genu (Gellera et al 2008). U literaturi nema mnogo podataka o kliničkom fenotipu nosioca ANG mutacije. Greenway (Greenway et al. 2006) prijavljuje da su nosioci ANG mutacija u njegovoj kohorti ispoljavali kliničku sliku tipične sporadične ili familijarne ALS sa srednjom vrednošću početka bolesti od 56 godina, iako je učestalost bulbarnog početka bolesti, kako je počela bolest i kod naše bolesnice, bila viša od očekivane (60%). Međutim, u kohorti od 737 italijanskih bolesnika sa ALS-om pokazana je široka fenotipska varijabilnost (Gellera et al 2008). Tako je u ovoj studiji 78% nosilaca imalo početak bolesti na ekstremitetima, dok se preostalih 22% prezentovalo bulbarnom formom, a pokazani su i slučajevi inicijalno dijagnostikovani kao primarna lateralna skleroza. Takođe, dva bolesnika su u kasnijem toku bolesti razvila simptome konzistentne sa FTD, a pored navedenih, objavljeno je još svega nekoliko slučajeva nosilaca ANG mutacije sa FTD-BMN sindromom preklapanja (Gellera et al 2008, van Es et al. 2009). S obzirom da je u malom broju publikovanih slučajeva pokazana segregacija dva ili više obolelih srodnika (Greenway et al, 2008), stepen penetrantnosti mutacija ANG gena još uvek ostaje nepoznat, te su u tom smislu potrebna dalja ispitivanja.

U našoj kohorti FTDrp, identifikovana je jedna bolesnica (1.3% svih bolesnika sa FTDrp, odnosno 4,2% familijarne FTDrp) nosilac tačkaste patogene mutacije c.469G>A koja dovodi do supstitucije glicina (Gly) argininom (Arg) na kodonu 157, u egzonu 5 VCP gena (Gly157Arg). Pokazano je da je upravo egzon 5 vulnerabilno mesto VCP gena gde većina mutacija dovode do supstitucije arginina drugom aminokiselinom (Djamshidian et al. 2009). VCP gen je lokalizovan na 9. hromozomu i kodira za protein iz familije ATP-aza koje učestvuju u većem broju intraćelijskih aktivnosti. Danas je poznato 19 mutacija u VCP genu (Crust et al. 2012) koje se najverovatnije nasleđuju

AD obrascem, sa različitom penetracijom i velikom varijabilnošću u kliničkoj prezentaciji čak i u okviru iste porodice (Spina et al. 2013). Prvi slučajevi FTD uzrokovane mutacijama VCP gena opisani su uz trijas kliničke slike: “inclusion body” miopatija, Padžetova bolest i FTD (IBMPFD) koja se prezentovala bihevioralnim poremećajima u vidu agitacije, apatije sa čestim vizuelnim ili auditivnim halucinacijama (Kimonis et al. 2000). Bolest obično počinje miopatijom u 4. deceniji (90% nosilaca VCP mutacija) sa posledičnim kognitivnim i/ili bihevioralnim promenama konzistentnim za FTD u pedesetim godinama (oko trećine ovih ispitanika) i Padžetovom bolešću (45% ispitanika) (Woollancoot et al. 2016). Samo manji broj bolesnika (oko 12%) u kliničkoj slici ispolji kompletan trijas (Wang et al. 2004), dok se veoma retko nosioci mutacija prezentuju kliničkom slikom izolovane FTD (Shi et al. 2016). Najveći broj ispitanika razvije FTDbv, iako su opisani i rani semantički kao i drugi nespecifični jezički poremećaji, kao i BMN sa ili bez FTD (Woollancoot et al. 2016). Mutacija (Gly157Arg) koja je identifikovana u naše bolesnice do sada je opisana u dve porodice (Djamshidian et al. 2009, Stojkovic T et al. 2009). Svi nosioci mutacije u prvoj porodici (Djamshidian et al. 2009) imali su barem dva klasična znaka bolesti, dok su dva bolesnika ispunila kriterijume za kompletan trijas IBMPFD, a prosečno vreme početka bolesti bilo je 49 godina. U drugoj porodici oboleli srodnici prezentovali su se IBMP, bez klinički manifestne FTD (Stojkovic T et al. 2009). Prvi simptomi bolesti u našeg nosioca ove VCP mutacije javili su se u 55. godini života u vidu apatije, povećanog apetita, potom problemima na planu govora (fonemske parafazije i paragrafije, oštećeno imenovanje). Naša bolesnica nije imala klinički ni EMNG nalaz miopatije, kao ni znake Padžetove bolesti. Dakle, ovo je prvi prikaz bolesnika sa Gly157Arg mutacijom u VCP genu koji se prezentovao izolovano simptomima FTD. Srednja vrednost starosti na početku bolesti u našoj familiji sa VCP mutacijom (Shema 14) iznosila je 49. godina, pri čemu su se svi oboleli prezentovali bihevioralnim simptomima uz trajanje bolesti od 5-6 godina. Naši rezultati su u saglasnosti sa podacima iz literature da je srednja vrednost početka simptoma FTD u pedesetim godinama uz trajanje bolesti od 6 godina (Stojkovic et al. 2009). Takođe, naš nalaz ide u prilog velikoj varijabilnosti kliničke prezentacije (Spina et al. 2013, Djamshidian et al. 2009), čak i u nosilaca istih VCP mutacija (Stojkovic T et al. 2009).

Na kraju, zanimljivo je prokomentarisati slučaj bolesnice koja je ispunjavala kliničke kriterijume za FTDbv sa početkom simptoma u 54. godini života. U daljem toku bolesti klinička slika se obogaćuje diskretnim znacima parkinsonizma (obostrana

bradikineza), lakom ataksijom ekstremiteta, izraženo ataksičnim hodom, katapleksijom kao i parezom vertikalnog pogleda. Sindrom ataksije i pareze vertikalnog pogleda, kao i podaci o katapleksiji i bihevioralnim izmenama na početku bolesti usmerio nas je ka dijagnozi moguće adultne Newman Pick-ove bolesti tip C (NP) što je i potvrđeno genetskom analizom mutacije u NPC1 genu. Patofiziološki efekat NPC1 mutacije predstavlja abnormalni intracelularni transport holesterola predominantno u lizozomima (Vanier 2010). Zanimljivo je da Blauwendraat i saradnici (Blauwendraat et al. 2018) u skorašnjoj studiji prijavljuju mutaciju u CTSF genu (uzročnik adultne neuronalne ceroidne lipofuscinoze) kao redak genetski uzrok kliničke FTD. Ova dva nalaza značajano doprinose rastućem broju dokaza o poremećajima lizozomalnih puteva kao važnog „igrača“ u molekularnoj arhitekturi FTD. Takođe, iako je naša bolesnica potom isključena iz kohorte FTDrp bolesnika (Shema 3), nalaz adultne forme NP bolesti kao uzroka kliničkog sindroma FTDbv je značajan u razmatranju širokog genetskog spektra i diferencijalne dijagnoze kliničke FTDrp. Prikaz uobičajenih i retkih genskih uzroka kliničkog sindroma FTD u našem istraživanju doprinosi uvidu u komplikovanu molekularnu patofiziologiju FTD. Naši i slični rezultati iz literature (Blauwendraat et al. 2018) ukazuju na širok genski uticaj ne samo u dobro poznatim putevima vezanim za FTD (npr. TDP-43 patologija u GRN, C9ORF72, VCP nosilaca), nego i u širokoj paleti drugih puteva, npr. mitohondrijalnoj (CHCHD10), amiloidnoj (PSEN1, PSEN2), lizozomskim poremećajima (NPC1, CTSF) čime se može spekulirati da klinička FTD predstavlja krajnji rezultat osetljivosti frontotemporalnih neuronalnih mreža na različite genske poremećaje.

Dakle, pokazali smo da su u ABrp monogenetski uzroci retki (3.1%), čak i u familijama sa više obolelih srodnika te bi kao što je preporučeno genetsko testiranje trebalo raditi u slučajevima postojanja AD obrasca nasleđivanja ili podatka o barem dva obolela srodnika u prvom kolenu (Goldman et al. 2011). Sa druge strane, monogenetski uzroci FTDrp su češći (10.3%) čime bi naši rezultati mogli ukazivati na važnost genetskog testiranja u svih bolesnika FTDrp, čak i u sporadičnim slučajevima (posebno ako u kliničkoj slici postoji FTD-BMN sindrom preklapanja).

Jedan od ciljeva našeg istraživanja bilo je i ispitivanje profila APOE genotipa i alela u ABrp i FTDrp spektrima. U našoj kohorti APO E3/E3 i E4/E3 genotipovi imali su najveću učestalost u obe ispitane grupe bolesnika, s tim što je E3/E3 genotip bio značajno zastupljeniji u grupi bolesnika sa FTDrp, dok su ispitanici iz spektra ABrp sa

značajno većom učestalošću bili nosioci E4/E3 genotipa. Ovakav profil genotipova u AB i FTD odgovara nalazima drugih grupa (Geschwind et al. 1998, Farrer et al. 1997).

U našoj populaciji APOE E4 alel je bio značajno češći u spektru ABrp (26%) u poređenju sa FTDRp (7.9%) i kontrolnom grupom (7.5%). Takođe, u spektru ABrp bilo je značajno više nosilaca barem jednog E4 alela (E4+) (43.5%) u odnosu na 15% ispitanika kako u FTDRp, tako i u kontrolnoj grupi. Nalaz tri puta veće učestalosti E4 alela u ispitanika sa ABrp nego u kontrolnoj grupi zdravih je konzistentan sa rezultatima prethodno objavljenih studija (Sando et al. 2008, Farrer et al. 1997, Houlden et al. 1998) i sugerise da bi posedovanje APOEE4 alela moglo povećavati rizik od razvoja AB pre 65. godine, kao što je to pokazano u ABkp (Farrer et al. 1997).

Rezultati ostalih grupa o povezanosti FTD i APOE4 E4 statusa su nekonzistentni. Značajno veća učestalost E4+ u FTD ispitanika u poređenju sa kontrolnom grupom je prijavljena u pojedinim, (Fabre et al. 2001, Gustafson et al. 1997), ali ne svim istraživanjima (Geschwind et al. 1998) što bi značilo da uticaj APOEE4 alela u patogenezi FTD još uvek ostaje nepoznat.

Navedene učestalosti E4+ ispitanika u našoj kohorti ABrp su niže u odnosu na većinu ispitanih populacija, te je tako u velikoj metaanalizi (Farrer et al. 1997) na osobama bele rase u AB pokazana učestalost E4 alela i APOE 4 genotipa od 36.5% odnosno 60%, a u kontrolnoj grupi zdravih 13.7 i 25.7% redom. Ovakav nalaz bi mogli komentarisati u skladu sa rezultatima nekoliko studija u kojima je pokazana najveća učestalost E4+ u AB bolesnika sa početkom bolesti od 60. do 69. godine i tendencijom pada ove učestalosti pre 60. i posle 70. godine (Bickeboller et al. 1997, Davidson et al. 2007). U našoj kohorti ABrp bolesnika kod kojih je rađena APOE analiza (120 bolesnika), samo trećina (32%) je imala početak bolesti posle 60. godine, te možemo spekulirati da bi učestalost E4+ nosilaca ipak bila veća da samo imali više bolesnika u navedenoj starosnoj grupi. Naime, Bickeboller i saradnici (Bickeboller et al. 1997) u studiji koja je obuhvatila 417 bolesnika sa AB (od toga je 134 bolesnika imalo početak bolesti pre 60. godine) i 1020 kontrolnih subjekata, prijavljuju najveći rizik za razvoj AB u E4+ starih između 60 i 69 godina (OR 4.1), dok je rizik bio manji u mlađih od 60. godina (OR 1.9) i opadao sa godinama starosti posle 69. godine. Sličan nalaz objavljuju i Davidson i saradnici (Davidson et al. 2007) u svojoj studiji u kojoj je učestalost E4+ nosilaca bila najveća u grupi bolesnika sa početkom bolesti od 60. do 69. godine. Iako je naša ABrp grupa bila manja, potvrdili smo da je učestalost E4+ nosilaca značajno veća u grupi bolesnika sa početkom bolesti od 60. do 65. godine (24/39, 64%) u

poređenju sa ispitanicima koji su oboleli pre 60. godine (27/54), 50%) čime bi naši rezultati mogli ići u prilog gore navedenim studijama da APOE ϵ 4 alel ostvaruje najveći efekat u AB ispitanika sa početkom bolesti između 60. i 65 godine, a da je učestalost ovog alela niža u ispitanika koji su oboleli pre 60. godine. Sa druge strane u studijama koje su ispitivale učestalost ϵ 4 alela u ABrp i ABkp nisu pokazane navedene razlike, najverovatnije zbog uzimanja konvencionalne granice od 65. godina (Corder et al. 1994).

Iako je od ranije poznato da su godine početka bolesti u ABkp pod dozno zavisnim uticajem ϵ 4 alela (Meyer et al. 1998) (gde prisustvo jednog alela snižava godine početka za oko tri godine), u našoj studiji ovaj efekat nije pokazan. Naime, nosioci ϵ 4 alela su čak bili značajno stariji na početku bolesti (58.00 ± 4.51) u odnosu na ϵ 4- ispitanike (55.81 ± 4.88), a rezultat se nije promenio i kada smo iz analize isključili nosioce APP i PSEN mutacija. Ovakvi rezultati prikazani su prethodno od strane više grupa (Davidson et al. 2007, Sando et al. 2008) i sugerišu uticaj drugih genetskih ili epigenetskih faktora na godine početka bolesti u ABrp. Pokazali smo zatim da je u grupi bolesnika sa amnestičkom formom ABrp bilo značajno više nosilaca APOE ϵ 4 alela (ϵ 4+, 47%) u poređenju sa bolesnicima koji su se prezentovali neamnestičkim simptomima (ϵ 4+ 26%) čime smo potvrdili nalaze većeg broja prethodno publikovanih studija (Snowden et al. 2007, Van der Flier et al. 2006, Schott et al. 2006). Ovakvi klinički nalazi su u saglasnosti sa rezultatima neuroimidžing ispitivanjima o značajnijim patološkim promenama na nivou medijalnog temporalnog lobusa (MTL) i njegovih struktura (ključnih za epizodično pamćenje) u ϵ 4 nosilaca. Tako su studije sa pozitronskom emisionom tomografijom (PET)¹⁴C-PiB pokazale da osobe koje su nosioci APOE ϵ 4 alela imaju mnogo veći stepen taloženja β -amiloida u temporalnim i frontalnim kortikalnim strukturama, u odnosu na pacijente bez ovog APOE alela (Drzezga et al. 2009). Ovome u prilog ide i nalaz sniženog metabolizma glukoze (FDG-PET) u medijalnim temporalnim regionima ϵ 4 nosilaca, za razliku od dominantno sniženog metabolizma glukoze u posteriornim (parijeto-temporalnim) strukturama ϵ 4 negativnih bolesnika (Hirono et al. 2002). Studije sa strukturnim imidžingom (MR) takođe potvrđuju gore navedene nalaze o značajnijoj atrofiji MTL u ϵ 4 nosilaca na početku bolesti (Geroldi et al. 2002). Rezultati svih navedenih studija, kao i našeg istraživanja idu u prilog tome da klinička prezentacija bolesnika sa AB, između ostalog, može zavisiti od prisustva APOE ϵ 4 alela, odnosno da prisustvo APOE ϵ 4 predisponira amnestičku formu bolesti (van der Flier et al. 2011). Takođe, genome-wide association

studije su ukazale da su efekti drugih potencijalnih genetskih FR (*PICALM*, *CLU*, *CRI*) na godine početka i fenotip ABrp još uvek nedovoljno jasne, ali i da mogu imati različiti uticaj u odnosu na APOE (van der Flier et al. 2011).

S obzirom da su našu kohortu činili konsekutivni bolesnici u različitim stadijumima bolesti, nije pokazana razlika u skorovima po kognitivnim domenima između $\epsilon 4+$ i $\epsilon 4-$ ispitanika. U skladu sa gore navedenim podacima, na početku bolesti, $\epsilon 4+$ bolesnici pokazuju značajno manja dostignućima u domenu epizodičkog pamćenja, za razliku od $\epsilon 4$ negativnih bolesnika sa relativno očuvanim pamćenjem i značajnijim ispadima na planu imenovanja i egzekutivnih funkcija (van der Vlies et al. 2007, Wolk et al. 2010). Veća učestalost kao i raniji početak parkinsonizma, mioklonusa i epileptičkih napada uz brži kognitivni pad na godišnjem nivou pokazan je u $\epsilon 4-$ u poređenju sa $\epsilon 4+$ ispitanicima (Van der Flier et al. 2011, Stern et al. 1997) i to posebno u grupi bolesnika sa ABrp. Navedeni parametri kliničke slike su u literaturi uzeti kao pokazatelji brže progresije i agresivnijeg toka bolesti u $\epsilon 4-$ bolesnika sa ABrp, s obzirom da je dokazana značajna prognostička vrednost mioklonusa i parkinsonizma za mortalitet u AB (Stern et al. 1997). Naši $\epsilon 4-$ bolesnici su imali veću učestalost parkinsonizma, mioklonusa, epileptičkih napada, disfagije i znakova KBS, što iako nije dostiglo statističku značajnost može ukazivati na agresivniji tok bolesti, posebno što se $\epsilon 4-$ i $\epsilon 4+$ ispitanici nisu razlikovali u dužini trajanja simptoma bolesti. Takođe, $\epsilon 4-$ ispitanici su imali značajno veću učestalost aberantnog motornog ponašanja, što dodatno može ići u prilog bržoj progresiji bolesti u obolelih bez $\epsilon 4$ alela.

U poređenju sa dosadašnjom literaturom naši neuroimaging nalazi izdvajaju se kombinacijom različitih MR modaliteta u ispitivanju lezija sive i bele mase u najčešćim formama demencije sa ranim početkom. Takođe, izdvaja ih i primena random forest analize u ispitivanju najboljih MR prediktora in vivo dijagnoze ABam i FTDbv, na nivou pojedinačnog bolesnika.

U poređenju sa zdravim ispitanicima, obe grupe bolesnika su pokazale značajne ispade u svim kognitivnim domenima, kao i sličan obrazac moždanih oštećenja uključujući prednje i zadnje regione mozga. Direktnim poređenjem dve grupe bolesnika pokazali smo sindrom-specifične MR obrasce moždanog oštećenja: u odnosu na FTDbv, ABam bolesnici su imali značajnu kortikalnu atrofiju parijetalnih i okcipitalnih režnjeva zajedno sa smanjenom FP parijeto-okcipitalnog korteksa u okviru DMN; sa druge strane, u poređenju sa ABam, u FTDbv bolesnika je registrovana značajnija atrofija orbitofrontalnog korteksa i temporalnog pola, kao i proširen obrazac

mikrostrukturnih oštećenja BM (anteriorni, ali i posteriorni putevi BM). Dalje, rezultati random forest analize ukazuju da bi DK inferiornog parijetalnog girusa i integritet BM desnog fasciculusa uncinatusa (najviše zahvaćeni u ABam i FTDbv, redom) mogli biti najbolji prediktori kliničke dijagnoze. Konačno, model u kome su kombinovani najbolji prediktori oštećenja sive i BM pokazao je visoku preciznost (0,82), specifičnost (0.76) i senzitivnost (0.96) u razlikovanju ABam i FTDbv.

Iako je u grupi bolesnika sa ABam registrovan širok obrazac kognitivnih poremećaja, parijetalni režanj se izdvojio kao region koji je najviše zahvaćen u odnosu na FTDbv. Rezultati prethodnih studija u ispitivanju atrofije korteksa i mikrostrukturnih lezija BM (Canu et al. 2013, Frisoni et al. 2007), amiloidnih depozita i hipometabolizma glukoze (Ossenkoppele et al. 2012) takođe ukazuju na značajnu zahvaćenost parijetalnih regiona u ABrp. Ovaj region je uključen u kontrolu nekoliko kognitivnih domena, uključujući komponentu „prizivanja“ upamćenog materijala u okviru epizodičkog pamćenja, vizuoprostorne, kao i egzekutivne funkcije (parijetalne projekcije u frontalne režnjeve) (Gottlieb 2007). Sa druge strane, atrofija desnog temporalnog pola koja je bila izraženija u FTDbv bolesnika, dobro reflektuje značajnije bihevioralne izmene u poređenju sa ABam. Zaista, iz literature je poznato da je degeneracija desnog temporalnog pola povezana sa izmenama ličnosti, socijalno neadekvatnim ponašanjem, gubitkom empatije kao i kompulsivnim unošenjem hrane (Gorno-Tempini et al. 2004b). Nekoliko studija u kojima je vršeno poređenje obrazaca atrofije sive mase između bolesnika sa AB i FTDbv pokazalo je značajnije oštećenje prekuneusa i lateralnog parijetalnog korteksa u AB, odnosno temporalnog pola i prednjeg cinguluma u FTDbv (Du et al. 2007, Rabinovici et al. 2007). Važno je napomenuti da stepen atrofije medijalnih temporalnih lobusa (MTL) nije bio od pomoći u razlikovanju dva navedena klinička sindroma, s obzirom da je atrofija ovog regiona pokazana u obe grupe bolesnika u poređenju sa zdravim ispitanicima. Naš nalaz podržava prethodne zaključke da je mera atrofije MTL dobar marker u razlikovanju AB od zdravih starih osoba (Dubois et al. 2014, McKhann et al. 2011), ali je manje efikasna u diferencijaciji AB i FTDbv (de Souza et al. 2013).

U skladu sa zaključcima prethodnih studija (Moller et al. 2015, Kuceyeski et al. 2012) i u našem istraživanju oštećenje frontalnih puteva BM bila je najpreciznija mera u razlikovanju FTDbv od slučajeva AB, pri čemu je axD bio najbolji DT MR parametar u potvrdi diferencijalne dijagnoze (Moller et al. 2015). Detaljnije, DT MR mere predela uncinatnog fasciculusa i kolena CC pokazali su se kao najbolji prediktori kliničke

dijagnoze FTDBv u odnosu na AB. Opsežnije zahvatanje BM u FTDBv u poređenju sa AB registrovano je i u više neuroimidžing studija (Lu et al. 2014, Moller et al. 2015, Mahoney et al. 2014, Zhang et al. 2009), a u skladu sa nalazima ovih istraživanja bili su i naši rezultati značajnijih mikrostrukturnih oštećenja BM u FTDBv bolesnika i to u regionima u kojima se proces mijelinizacije najkasnije završava (zaključno sa frontalnim režnjevima). Posebno je bio interesantan nalaz oštećenja CC u obe grupe bolesnika u poređenju sa zdravim kontrolama, uz razlikovanje zahvaćenih regiona CC po ispitivanim grupama bolesnika. Naime, oštećenje u predelu kolena CC bilo je izraženije u FTDBv, za razliku od grupe sa ABam gde se kao najviše zahvaćen region izdvojio splenium CC, što je bilo u saglasnosti sa prethodnim neuroimidžing studijama (mera DK, DTI MR) (Walterfang et al. 2014, Lu et al. 2014, Moller et al. 2015, Mahoney et al. 2014, Zhang et al. 2009) ukazujući da bi regionalni obrazac oštećenja CC mogao pomoći u razlikovanju dve najčešće degenerativne demencije ranog početka. Rezultati DT MR studija pokazuju da je degeneracija BM izraženija u FTDBv u poređenju sa AB. Predpostavlja se da bi možda različit patološki nalaz (amiloid, tau, TDP-43) u osnovi ovih bolesti mogao biti odgovoran za navedene promene BM. Značajnija oštećenja BM potencijalno bi reflektovala izraženu tau/TDP patologiju u glijalnim ćelijama i poremećen aksonalni transport u slučajevima FTLT, što konačno može rezultovati aksonalnom degeneracijom (Agosta et al. 2015, Brettschneider et al. 2014). Šira rasprostranjenost oštećenja BM u FTLT mogla bi isto tako biti posledica distalne propagacije patoloških promena (npr difuzija patoloških proteina) počev od regiona u blizini atrofične sive mase (Hardy et al. 2012). Takođe, predpostavljeno je da stepen opterećenja lezijama BM zavisi od tipa FTLT patologije u osnovi, pa je tako veće oštećenje BM pokazano u bolesnika sa tau u poređenju sa TDP-43 patologijom (McMillan et al. 2013). Nekoliko neuroimidžing studija potvrdilo je izraženija mikrostrukturna oštećenja BM u FTLT-tau u odnosu na FTLT-TDP slučajeve (Agosta et al. 2015, McMillan et al. 2013, Spinelli et al. 2017). U našem istraživanju nismo bili u mogućnosti da ispitujemo obrasce oštećenja BM u zavisnosti od FTLT patologije zbog nedostatka patoloških dijagnoza naših bolesnika.

U grupi bolesnika sa biomarkerima potvrđenom (biomarkeri neurodegeneracije CST i/ili FDG-PET nalaz endokranijuma) kliničkom dijagnozom odgovarajućeg tipa demencije, povećane su bile senzitivnost i specifičnost modela mikrostrukturnih oštećenja BM (detaljnije videti odeljak 4.8.10.), kao i preciznost kombinovanog modela (mere DK i DT mere BM) u diferencijalnoj dijagnozi FTDBv i ABrp. Ovakav nalaz

dobijen u poduzorku bolesnika čija je dijagnoza postavljena sa većom dijagnostičkom preciznošću (McKhann et al. 2011, Rascovsky et al. 2011) podržava jačinu naših rezultata, kao i njihovu primenljivost u kliničkom uzorku.

Smanjena FP parijetalnog korteksa u okviru DMN mreže registrovana je u grupi bolesnika sa ABrp u odnosu na zdrave ispitanike i FTDbv, što je bilo u saglasnosti sa ranijim nalazima u klasičnoj AB kasnog početka (ABkp) (Zhou et al. 2010). Ovakav rezultat ukazuje da, nezavisno od godina starosti na početku bolesti, smanjena FP u parijetalnim regionima ostaje karakterističan nalaz za AB. U literaturi je takođe pokazano da bolesnici sa ABrp u odnosu na ABkp pokazuju funkcionalne abnormalnosti i u okcipitalnim regionima, što delom može objasniti veće i ranije ispade na vizuoprostornom planu u ABrp (Snowden et al. 2007). U našoj grupi sa ABrp nije registrovano oštećenje FP u “ne-DMN” mrežama, što nije bilo u saglasnosti sa rezultatima skorašnjih studija (Lehmann et al. 2015). Moguće objašnjenje ovakvog nalaza bilo bi kraće trajanje bolesti u naših ABrp bolesnika (3.6 ± 1.3 godina) u poređenju sa istim parametrom u navedenoj studiji (5.8 ± 3.5 godina) (Lehmann et al. 2015). Potom, neočekivano, u bolesnika sa FTDbv nismo pokazali smanjenu FP u anterionim regionima “salience” mreže (Zhou et al. 2010, Filippi et al. 2013). Navedena diskrepanca najverovatnije nije uzrokovana kliničkim karakteristikama odgovarajućih kohorti bolesnika (slučajevi FTDbv u svim studijama su bili sličnih karakteristika), već bi mogla biti posledica aparata MR različite jačine (u našoj studiji snimanje je vršeno na MR aparatu jačine 1,5 T, dok je u drugim studijama (Zhou et al. 2010, Filippi et al. 2013) korišćen MR aparat od 3 T). Uzevši u obzir sve navedeno, nalaz izraženih mikrostrukturnih promena BM zajedno sa nedostatkom promena u FP kod naših bolesnika sa FTDbv, mogao bi sugerisati da strukturne promene prethode funkcionalnim ispadima (Schmidt et al. 2014). Ipak, važno je napomenuti da samo longitudinalno praćenje većih kohorti bolesnika može rasvetliti vremensku povezanost strukturnih i funkcionalnih promena.

Diskriminacionom analizom prilikom kombinovanja mera MR pokazano je da su varijable sive mase najbolji prediktori kliničke dijagnoze. Ovakav nalaz nije konzistentan u svim studijama. Naime, u pojedinim istraživanjima (Moller et al. 2015, McMillan et al. 2012) kombinacija MR mera sive i bele mase je bila najbolja u klasifikaciji bolesnika. Nasuprot tome, u studiji Kuceyesk-og i saradinka (Kuceyesk et al. 2012) MR mere BM su se izdvojile kao najpreciznije u diferencijalnoj dijagnozi ABrp i FTDrp. Diskrepanca između nalaza prethodno pomenutih studija (Moller et al.

2015, McMillan et al. 2012, Kuceyesk et al. 2012) i naših rezultata mogla bi biti posledica različite kliničke populacije (u prethodnim studijama nisu svi bolesnici sa AB pripadali grupi ranog početka i/ili su slučajevi sa FTDbv bili uključeni u veću, klinički heterogeniju FTD grupu (Moller et al. 2015, McMillan et al. 2012, Kuceyesk et al. 2012)), MR aparata, tipa analize (npr. volumetrijska metoda versus mera debljine korteksa) ili samih statističkih analiza. Naša studija sugerše da bi u slučaju homogenih populacija bolesnika u početnom ili srednjem stadijumu ABrp i FTDbv, mere sive mase mogle biti superiorne u diferencijalnoj dijagnozi navedenih grupa demencija u odnosu na druge MR modalitete.

U interpretaciji naših rezultata trebalo bi u obzir uzeti nekoliko metodoloških mana. Važan nedostatak naše studije bio bi nedostatak patohistološke potvrde kliničke dijagnoze koja je bila naš zlatni standard. Ipak, svi bolesnici su prošli detaljno neurološko, neopsihološko ispitivanje i sagledani su multidisciplinarno uključujući i neurologe specijalizovane za oblast demencija. Pored toga, verovatnoća kliničke dijagnoze bila je povećana (McKhann et al. 2011, Rascovsky et al. 2011) nalazom biomarkera (CST i/ili FDG-PET) u preko 80% slučajeva. Takođe, zbog nedostatka postmortalnog patohistološkog nalaza nismo bili u mogućnosti da ispitamo potencijalno različite obrasce moždanog oštećenja u FTDbv bolesnika u zavisnosti od tipa patologije u osnovi (FTDL-tau ili FTLD-TDP patologija). Kao drugo, nismo uključili atipične forme AB, kao što je na primer frontalna varijanta. Treće, za razliku od MR, in vivo imidžing sa PET radioligandima omogućuje ispitivanje za bolest specifičnih markera neurodegeneracije (Villemagne et al. 2017). Ipak, oko 30% zdravih starih osoba ima značajno kortikalno amiloidno opterećenje (Rowe et al. 2010), a značaj tau imidžinga u diferencijalnoj dijagnozi različitih tauopatija kao i specifičnost vezivanja za tau za sada ostaje još uvek nedovoljno ispitana. Na kraju ligandi za TDP-43 do danas nisu dostupni U tom kontekstu, napredne MR tehnike mogu značajno doprineti u neinvazivnom ispitivanju demencija. Takođe, potrebno je uložiti i više truda u određivanju pragovnih vrednosti koje bi omogućile primenjivost odgovarajućih MR modela u svakodnevnoj kliničkoj praksi i to na pojedinačnim bolesnicima.

6. ZAKLJUČCI

Zaključci proistekli iz ovog istraživanja rezultat su pionirskog istraživanja degenerativnih demencija sa ranim početkom u našoj zemlji, sprovedenog na najvećoj kohorti konsekutivnih bolesnika u regionu.

1. U našoj studiji ispitanici sa ABrp su imali težu kliničku sliku demencije i lošija dostignuća na neuropsihološkim testovima za razliku od ispitanika spektra FTDrp sa većim stepenom težine i učestalosti bihejvioralnih poremećaja što odražava specifičan obrazac neurodegenerativnih promena u ispitivanim demencijama ranog početka. U ABrp spektru pokazali smo značajnu povezanost između težine bihejvioralnih simptoma i stadijuma demencije dok je povezanost ovih varijabli izostala u FTDrp ispitanika. Ovim nalazima ukazali smo na značaj spektra bihejvioralnih simptoma u postavljanju rane dijagnoze FTDrp, odnosno „neAlzheimerovih“ demencija, posebno usled nedostatka karakterističnih kognitivnih ispada na početku bolesti. Takođe, ukazali smo na značajan intenzitet bihejvioralnih poremećaja već u ranom stadijumu FTDrp, za razliku od postepenog i progresivanog razvoja ovih simptoma u ABrp.

2. Vreme od prvog kontakta sa lekarom do dijagnoze demencije, kao i vreme do postavljanja dijagnoze tipa demencije bilo značajno duže u bolesnika FTDrp spektra u poređenju sa ABrp bolesnicima. Pokazali smo da je vremenski period od prvog lekarskog kontakta do dijagnoze demencije FTDrp značajno kraći ukoliko je prvi kontaktirani specijalista bio neurolog u odnosu na lekare opšte prakse i psihijatre. Ovakvi nalazi ukazuju da su „neAlzheimerove“ demencije kao što je FTD još uvek nedovoljno prepoznat entitet, te bi edukacija lekara ostalih specijalnosti, posebno lekara opšte prakse i psihijatara mogla dovesti do podizanja svesti i ranijeg postavljanja adekvatne dijagnoze DRP.

3. Iako je amnestička prezentacija bila najčešća forma našeg spektra ABrp, čak trećina ovih bolesnika prezentovala se atipično- posteriornom kortikalnom atrofijom, potom frontalnom varijantom i jezičkom formom AB. Pokazali smo da je vreme do postavljanja dijagnoze definitivnog tipa demencije bilo značajno duže u ispitanika sa neamnestičkom prezentacijom bolesti. Ukazali smo time da je jedna od važnih kliničkih specifičnosti ABrp upravo češći početak bolesti atipičnim, neamnestičkim simptomima u poređenju sa uglavnom amnestičkom AB kasnog početka. Nedostatak saznanja o atipičnim prezentacijama ABrp vodi značajnom odlaganju u postavljanju adekvatne

dijagnoze i tipa demencije što nameće potrebu za edukovanjem lekara o heterogenosti kliničkog ispoljavanja, odnosno postojanja spektra ABrp.

4. Bolesnici sa FTDrp su najčešće ispunjavali kriterijume za FTDbv (77%), dok je 23% imalo nalaz konzistentan sa jezičkim varijantama (PPA): PNFA (17% cele kohorte FTDrp) i PPA_{sv} (6% cele kohorte FTDrp). Od navedenih ispitanika sa FTDrp, 6.4% je imalo FTD-PSP, 5.3% FTD-BMN, a 4% FTD-KBS sindrom preklapanja. Naš nalaz ukazuje na dopunske neurološke znake (atipični parkinsonizam i BMN) koji mogu dominirati kliničkom slikom i predstavljaju važan deo spektra FTD.

5. Familijarnu formu bolesti imala je trećina bolesnika iz spektra ABrp. Nasleđivanje po AD obrazcu pokazano je u 4.7% ispitanika celokupne kohorte ABrp, a trećina ovih ABrp bila je genetski posredovana.

6. Pokazali smo da su patološke mutacije u APP i PSEN1 genima u našoj kohorti ABrp retke (3,1% svih ABrp), dok nijedan ABrp bolesnik nije bio nosilac mutacije u C9ORF72, GRN i TAU genima. U jednog bolesnika identifikovana je do sada neobjavljena patogena tačkasta mutacija (Tyr159Cys, egzon 5) u PSEN1 genu.

7. Ispitanici sa genetskom ABrp su bili značajno mlađi na početku bolesti uz značajno veću učestalost „atipičnih“ znakova- mioklonusa i epilepsije u poređenju sa ABrp bolesnicima bez dokazane mutacije.

8. Familijarnu formu bolesti imala je trećina bolesnika sa FTDrp. Nasleđivanje po AD obrazcu pokazano je u 7,7% ispitanika celokupne kohorte FTDrp, a polovina ovih FTDrp bila je genetski posredovana. Naši rezultati potvrdili su da je FTDbv nasledna u najvećem broju slučajeva, PPA_{sv} najčešće sporadična, a PNFA najčešća nasledna jezička forma FTD

9. Patogene genske mutacije identifikovane su u 10.3% bolesnika našeg spektra FTDrp (7.7% su bili nosioci mutacija u genima najčešće povezanim sa FTD- GRN, C9ORF72, a 2.6% je imalo retke genske FTD uzroke- mutacije VCP i ANG gena). Navedene mutacije su identifikovane u 25% ispitanika sa familijarnom FTDrp i 3.7% ispitanika sa sporadičnom FTDrp. Najčešća je bila heksanukleotina ekspanzija u C9ORF72 (6.4% FTDrp bolesnika), posle čega su sa istom učestalošću sledile mutacije u GRN, VCP i ANG (1,3% FTDrp bolesnika za svaki navedeni gen). Uprkos tome što je iz literature dobro poznato da su MAPT mutacije jedan on najčešćih genetskih uzroka FTD, u celokupnoj kohorti naših bolesnika sa degenerativnom DRP nije identifikovan nijedan nosilac MAPT mutacija.

10. Najveći broj bolesnika sa genetskom formom bolesti se prezentovao FTDbv (nosioci C9ORF72 i VPC mutacija), potom FTD-BMN sindromom preklapanja (nosioci C9ORF72 i ANG mutacija), dok je bolesnik sa mutacijom u GRN genu ispunio kriterijume za PNFA. Nijedan slučaj svPPA, FTD-PSP, FTD-KBS nije bio genetski posredovan.

11. Značajno veći broj bolesnika sa genetskom formom FTDrp imao je pozitivnu porodičnu anamnezu za demencije (75%) u poređenju sa četvrtinom ispitanika bez mutacije. Od neuroloških simptoma i znakova izdvojila se značajno veća zastupljenost BMN u genetskoj FTDrp (četvrtina bolesnika) u odnosu na svega nekoliko procenta u bolesnika bez mutacije. Naši nalazi ukazuju na značaj genetskog testiranja u bolesnika sa familijarnom formom FTDrp, kao i onih koji u kliničkoj slici između ostalog ispoljavaju i BMN (poseban osvrt na heksanukleotidnu ekspanziju u C9ORF72 genu).

12. U našem istraživanju pokazano je da se većina slučajeva ABrp i FTDrp ne nasleđuje na AD način, kao i da poznate genske mutacije mogu objasniti samo deo AD načina nasleđivanja.

13. Pokazali smo da su u ABrp monogenetski uzroci retki (3.1%), čak i u familijama sa više obolelih srodnika te bi kao što je preporučeno genetsko testiranje trebalo raditi u slučajevima postojanja AD obrasca nasleđivanja ili podatka o barem dva obolela srodnika u prvom kolenu. Sa druge strane, monogenetski uzroci FTDrp su češći (10.3%) čime bi naši rezultati mogli ukazivati na važnost genetskog testiranja u svih bolesnika FTDrp, čak i u sporadičnim slučajevima (posebno ako u kliničkoj slici postoji FTD-BMN sindrom preklapanja).

14. Ispitivanjem distribucije APOE genotipova pokazali smo da su ispitanici iz spektra ABrp sa značajno većom učestalošću bili nosioci E4/E3 genotipa kao i E4 alela u odnosu na kontrolnu grupu zdravih i FTDrp. Ovakav nalaz sugerise da bi posedovanje APOEE4 alela moglo povećavati rizik i od razvoja AB pre 65. godine, kao što je to pokazano u AB kasnog početka.

15. U bolesnika sa amnestičkom prezentacijom ABrp bilo je je značajno više nosilaca APOE E4 alela u poređenju sa bolesnicima koji su se prezentovali neamnestičkim simptomima čime smo pokazali smo da prisustvo E4 alela APOE gena moguće predisponira amnestičku formu ABrp .

16. Iako je u AB kasnog početka jasno pokazan čak i dozno zavisni efekat E4 alela na raniji početak bolesti, u našoj kohorti ABrp E4+ bolesnici su bili značajno stariji na početku bolesti u poređenju sa E4- ispitanicima. Na osnovu ovih rezultata može se

spekulirati da prisustvo $\epsilon 4$ alela u bolesnika sa ABrp nema jasan efekat na godine početka bolesti za razliku od AB kasnog početka.

17. Multiparametarskom MR analizom pokazali smo da su najčešće forme ABrp- amnestička AB i FTDrp- bihevioralna varijanta imale sličan obrazac moždanih oštećenja uključujući prednje i zadnje regione mozga u poređenju sa zdravim kontrolnim ispitanicima.

18. Pokazali smo sindrom-specifične MR obrasce moždanog oštećenja direktnim poređenjem dve grupe bolesnika: u odnosu na FTDbv, ABam bolesnici su imali značajnu kortikalnu atrofiju parijetalnih i okcipitalnih režnjeva zajedno sa smanjenom FP parijeto-okcipitalnog korteksa u okviru DMN; u poređenju sa ABam, u FTDbv bolesnika je registrovana značajnija atrofija orbitofrontalnog korteksa i prednjeg temporalnog pola, kao i proširen obrazac mikrostrukturnih oštećenja BM (anteriorni, ali i posteriorni putevi BM). Rezultati specifične statističke analize u diferenciranju ABrp i FTDrp (random forest analiza) izdvajaju DK inferiornog parijetalnog girusa i integritet BM desnog fasciculusa uncinatusa (najviše zahvaćeni u ABam i FTDbv, redom) kao najbolje prediktore kliničke dijagnoze. Ovakav nalaz ukazuje na značaj naprednih MR tehnika u in vivo diferencijalnoj dijagnozi degenerativnih DRP, posebno u svetlu saznanja o čestim preklapanjima kognitivnih i bihevioralnih simptoma u ovim formama demencija.

7. LITERATURA

- Aarsland D, Litvan I, Larsen JP. Neuropsychiatric symptoms of patients with progressive supranuclear palsy and Parkinson's disease. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci* 2001;13:42–9.
- Agosta F, Galantucci S, Magnani G, Marcone A, Martinelli D, Antonietta Volonte, M et al. MRI signatures of the frontotemporal lobar degeneration continuum. *Hum Brain Mapp* 2015;36:2602–14.
- Akimoto C, Volk AE, van Blitterswijk M, Van den Broeck M, Leblond CS, Lumbroso S et al. A blind international study on the reliability of genetic testing for GGGGCC-repeat expansions in C9ORF72 reveals a marked differences in results among 14 laboratories. *J Med Genet* 2014;51(6):419-24.
- Alladi S, Xuereb J, Bak T, Nestor P, Knibb J, Patterson K, Hodges JR. Focal cortical presentations of Alzheimer's disease. *Brain* 2007;130(10):2636-45.
- Alzheimer A. Über eigenartige Krankheitsfälle des späteren Alters. *Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie* 1911;4:356–85.
- Amatniek JC, Hauser WA, DelCastillo-Castaneda C, Jacobs DM, Marder K, Bell K et al. Incidence and predictors of seizures in patients with Alzheimer's disease. *Epilepsia* 2006; 47(5):867–72.
- Andersson JL, Jenkinson M, Smith S. Non-linear registration, aka spatial normalisation. In: Technical Report. FMRIB Centre, 2007 Oxford, United Kingdom.
- Armstrong MJ, Litvan I, Lang AE, Bak TH, Bhatia KP, Borroni B et al. Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. *Neurology* 2013;80(5):496-503.
- Baizabal-Carvallo JF, Jankovic J. Parkinsonism, movement disorders and genetics in frontotemporal dementia. *Nat Rev Neurol* 2016;12(3):175-85
- Baker M, Litvan I, Houlden H, Adamson J, Dickson D, Pérez-Tur J et al. Association of an extended haplotype in the tau gene with Progressive Supranuclear Palsy. *Hum Mol Genet* 1999;4:711 –5.
- Balasa M, Gelpi E, Antonell A, Rey MJ, Sánchez-Valle R, Molinuevo JL et al. Clinical features and APOE genotype of pathologically proven early-onset Alzheimer disease. *Neurology*. 2011;76(20):1720-5.
- Banks SJ, Weintraub S. Neuropsychiatric symptoms in behavioral variant frontotemporal dementia and primary progressive aphasia. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2008 ;21(2):133-41.

- Barber R, Snowden JS, Craufurd D. Frontotemporal dementia and Alzheimer's disease: retrospective differentiation using information from informants. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1995;59:61–70.
- Barber R. *The Genetics of Alzheimer's Disease Scientifica (Cairo) 2012; 2012:*
- Bassar PJ, Pierpaoli C. Microstructural and physiological features of tissues elucidated by quantitative-diffusion-tensor MRI. *J Magn Reson B* 1996;111(2):209-19.
- Bateman RJ, Aisen PS, De Strooper B, Fox NC, Lemere CA, Ringman JM et al. Autosomal-dominant Alzheimer's disease: a review and proposal for the prevention of Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther* 2011;3(1):1.
- Batsch N, Mittelman M: *World Alzheimer's Report 2012 – Overcoming the Stigma of Dementia*. London: Alzheimer's Disease International; 2012.
- Beck J, Poulter M, Hensman D Rohrer JD, Mahoney CJ, Adamson G et al. Large C9ORF72 hexanucleotide repeat expansions are seen in multiple neurodegenerative syndromes and are more frequent than expected in the UK population. *Am J Hum Genet* 2013; 92(3):345–53.
- Beckmann CF, DeLuca M, Devlin JT, Smith SM. Investigations into restingstate connectivity using independent component analysis. 2005 *Philos. Trans. R. Soc. Lond.*
- Bekris LM, Yu CE, Bird TD, Tsuang DW. Genetics of Alzheimer disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2010;23:213-7.
- Bertram L, Tanzi RE. Thirty years of Alzheimer's disease genetics: the implications of systemic meta-analyses. *Nat Rev Neurosci.* 2008;9(10):768-78.
- Bettens K, Sleegers K, Van Broeckhoven C. Genetic insights in Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2013;12(1):92-104.
- Bickeboller H, Campion D, Brice A, Amouyel P, Hannequin D, Didierjean O, et al. Apolipoprotein E and Alzheimer disease: genotype specific risks by age and sex. *Am J Hum Genet* 1997; 60: 436–9.
- Bickel H, Bürger K, Hampel H Schreiber Y, Sonntag A, Wiegele B et al. Presenile dementia in memory clinics incidence rates and clinical features. *Nervenarzt* 2006;77(9):1079-85.
- Bigio EH. Making the diagnosis of frontotemporal lobar degeneration. *Arch Pathol Lab Med* 2013;137(3):314-25.

- Blacker D, Haines JL, Rodes L, Terwedow H, Go RC, Harrell LE, Perry RT, Bassett SS, Chase G, Meyers D, Albert MS, Tanzi R.. ApoE-4 and age at onset of Alzheimer's disease: the NIMH genetics initiative. *Neurology* 1997;48(1):139–47.
- Blauwendraat C, Wilke C, Simón-Sánchez J, Jansen IE, Reifschneider A, Capell A, et al. The wide genetic landscape of clinical frontotemporal dementia: systematic combined sequencing of 121 consecutive subjects. *Genet Med* 2018;20(2):240-9.
- Bocchetta M, Mega A, Bernardic L, Di Mariad E, Benussie L, Binettif G et al. Genetic Counseling and Testing for Alzheimer's Disease and Frontotemporal Lobar Degeneration: An Italian Consensus Protocol. *Journal of Alzheimer's Disease* 2016;51: 277–91.
- Boeve BF. Progressive supranuclear palsy. *Parkinsonism Relat Disord* 2012;18(suppl 1):S192-4.
- Borroni B, Archetti S, Alberici A, Agosti C, Gennarelli M, Bigni B, et al. Progranulin genetic variations in frontotemporal lobar degeneration: evidence for low mutation frequency in an Italian clinical series. *Neurogenetics* 2008;9:197–205.
- Bouwman FH, van der Flier WM, Schoonenboom NS, van Elk EJ, Kok A, Rijmen F et al. Longitudinal changes of CSF biomarkers in memory clinic patients. *Neurology* 2007;69(10):1006–11.
- Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol* 1991;82(4):239-59.
- Breiman L. Random forests. *Mach Learn* 2001;45:5–32.
- Brettschneider J, Del Tredici K, Irwin DJ, Grossman M, Robinson JL, Toledo JB et al. Sequential distribution of pTDP-43 pathology in behavioral variant frontotemporal
- Brodaty H, Connors M, Pond D, Cumming A, Creasey H. Dementia: essentials of assessment and care planning. *Medicine Today* 2013;14(5):18–27.
- Bronner IF, Rizzu P, Seelaar H, van Mil SE, Anar B, Azmani A, Kaat LD, Rosso S, Heutink P, van Swieten JC. Progranulin mutations in Dutch familial frontotemporal lobar degeneration. *Eur J Hum Genet* 2007; 15:369–74.
- Brooks BR, Miller RG, Swash M, Munsat TL; World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases: El Escorial revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2000;1(5):293-9.

- Brouwers N, Van Cauwenberghe C, Engelborghs S et al. Alzheimer risk associated with a copy number variation in the complement receptor 1 increasing C3b/C4b binding sites. *Molecular Psychiatry* 2012;17:223–33.
- Bruni AC, Momeni P, Bernardi L, Tomaino C, Frangipane F, Elder J et al. Heterogeneity within a large kindred with frontotemporal dementia: a novel progranulin mutation. *Neurology* 2007;69:140–7
- Byrne S, Elamin M, Bede P, et al. Absence of consensus in diagnostic criteria for
- Byrne S, Elamin M, Bede P, Shatunov A, Walsh C, Corr B et al. Cognitive and clinical characteristics of patients with amyotrophic lateral sclerosis carrying a C9ORF72 repeat expansion: a population-based cohort study. *Lancet Neurol* 2012;11(3):232–40.
- Caine D, Hodges JR. Heterogeneity of semantic and visuospatial deficits in early Alzheimer's disease. *Neuropsychology* 2001;15(2):155-64.
- Caine D. Posterior cortical atrophy: a review of the literature. *Neurocase* 2004;10(5): 382-5.
- Campion D, Dumanchin C, Hannequin D, Dubois B, Belliard S, Puel M, et al. Early-onset autosomal dominant Alzheimer disease: prevalence, genetic heterogeneity, and mutation spectrum. *Am J Hum Genet.* 1999;65(3):664-70.
- Canu E, Agosta F, Spinelli EG, Magnani G, Marcone A, Scola E et al. White matter microstructural damage in Alzheimer's disease at different ages of onset. *Neurobiol Aging* 2013;34(10):2331–40.
- Canu E, Kostic M, Agosta F, Munjiza A., Ferraro PM, Pesic D et al. Brain structural abnormalities in patients with major depression with or without generalized anxiety disorder comorbidity. *J Neurol* 2015; 262(5):1255–65.
- Capozzo R, Sassi C, Hammer MB, Arcuti S, Zecca C, Barulli MR et al. Clinical and genetic analyses of familial and sporadic frontotemporal dementia patients in Southern Italy. *Alzheimers Dement* 2017;13(8):858-69.
- Cations M, Withall A, Low LF, Draper B. What is the role of modifiable environmental and lifestyle risk factors in young onset dementia? *Eur J Epidemiol* 2016;31(2):107-24.
- Chen J-Y, Stern Y, Sano M, Mayeux R. Cumulative risk of developing extrapyramidal signs, psychosis or myoclonus in the course of Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1991;48(11):1141–3.

- Chiò A, Borghero G, Restagno G, Mora G, Drepper C, Traynor BJ, et al. Clinical characteristics of patients with familial amyotrophic lateral sclerosis carrying the pathogenic GGGGCC hexanucleotide repeat expansion of C9ORF72. *Brain* 2012;135(Pt 3):784-93.
- Choi Y, Sims GE, Murphy S, Miller JR, Chan AP. Predicting the functional effect of amino acid substitutions and indels. *PLoS One* 2012;7(10):e46688.
- Chui HC, Teng EL, Henderson VW, Moy AC. Clinical subtypes of dementia of the Alzheimer type. *Neurology* 1985;35(11):1544-50.
- Conforti FL, Sprovieri T, Mazzei R, Ungaro C, La Bella V, Tessitore A, et al. A novel Angiogenin gene mutation in a sporadic patient with amyotrophic lateral sclerosis from southern Italy. *Neuromuscul Disord* 2008;18(1):68-70.
- Cooper JA, Sagar HJ, Jordan N, Harvey NS, Sullivan EV. Cognitive impairment in early, untreated Parkinson's disease and its relationship to motor disability. *Brain* 1991; 114(Pt. 5):2095–122.
- Corder EH, Saunders AM, Risch NJ, Strittmatter WJ, Schmechel D, Gaskell PC, et al.
- Crutch SJ, Lehmann M, Schott JM, Rabinovici GD, Rossor MN, Fox NC. Posterior cortical atrophy. *Lancet Neurol* 2012;11(2):170–8.
- Cruts M, Gijssels I, van der Zee J, Engelborghs S, Wils H, Pirici D et al. Null mutations in progranulin cause ubiquitin-positive frontotemporal dementia linked to chromosome 17q21. *Nature* 2006a; 442:920–4.
- Cruts M, Kumar-Singh S, Van Broeckhoven C. Progranulin mutations in ubiquitin-positive frontotemporal dementia linked to chromosome 17q21. *Curr Alzheimer Res* 2006b;3:485–91.
- Cruts M, Theuns J, Van Broeckhoven C. Locus-specific mutation databases for neurodegenerative brain diseases. *Hum Mutat* 2012;33(9):134.
- Cruts M, van Duijn CM, Backhovens H, Van den Broeck M, Wehnert A, Serneels S et al. Estimation of the genetic contribution of presenilin-1 and -2 mutations in a population-based study of presenile Alzheimer disease. *Hum Mol Genet* 1998;7:43–51.
- Cummings JL et al. The Neuropsychiatric Inventory: Comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* 1994;44:2308–14.
- Dale AM, Fischl B, Sereno MI. Cortical surface-based analysis I. Segmentation and surface reconstruction. *NeuroImage* 1999;9(9):179–194.

- Davidson Y, Gibbons L, Pritchard A, Hardicre J, Wren J, Stopford C et al. Apolipoprotein E ϵ 4 allele frequency and age at onset of Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007;23(1):60–6.
- Davis DG, Schmitt FA, Wekstein DR, Markesbery WR. Alzheimer neuropathologic alterations in aged cognitively normal subjects. *J Neuropathol Exp Neurol* 1999;58(4): 376–88.
- de Souza LC, Chupin M, Bertoux M, Lehericy S, Dubois B, Lamari F et al. Is hippocampal volume a good marker to differentiate Alzheimer's disease from frontotemporal dementia? *J. Alzheimers Dis* 2013;36: 57–66.
- De Jonghe C, Esselens C, Kumar-Singh S, Craessaerts K, Serneels S, Checler F, et al. Pathogenic APP mutations near the gamma-secretase cleavage site differentially affect Abeta secretion and APP C-terminal fragment stability. *Hum Mol Genet* 2001;10(16):1665-71.
- DeJesus-Hernandez M, Mackenzie IR, Boeve BF, Boxer AL, Baker M, Rutherford NJ et al. Expanded GGGGCC hexanucleotide repeat in noncoding region of C9ORF72 causes chromosome 9p-linked FTD and ALS. *Neuron* 2011;72(2):245-56.
- DeMattos RB, Cirrito JR, Parsadanian M, May PC, O'Dell MA, Taylor JW, et al. ApoE and clusterin cooperatively suppress Abeta levels and deposition: evidence that ApoE regulates extracellular Abeta metabolism in vivo. *Neuron* 2004;41(2):193-202.
- dementia (bvFTD). *Acta Neuropathol* 2014;127(3): 423–39.
- dementia in people under the age of 65 years. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 2003;74(9):1206-9.
- Desikan RS, Segonne F, Fischl B, Quinn BT, Dickerson BC, Blacker D et al. An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *NeuroImage* 2006; 31(3):968–80.
- Devenney E, Vucic S, Hodges JR, Kiernan MC. Motor neuron disease-frontotemporal dementia: a clinical continuum. *Expert Rev Neurother* 2015;15(5):509–22.
- Djamshidian A, Schaefer J, Haubenberger D, Stogmann E, Zimprich F, Auff E, et al. A novel mutation in the VCP gene (G157R) in a german family with inclusion-body myopathy with paget disease of bone and frontotemporal dementia. *Muscle Nerve* 2009;39:389-91.
- Dols-Icardo O, Garcia-Redondo A, Rojas-Garcia R, Sanchez-Valle R, Noguera A, Gomez-Tortosa E, et al.: Characterization of the repeat expansion size in C9ORF72 in

amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. *Hum Mol Genet* 2014; 23:749-54.

- Draper B, Cations M, White F, Trollor J, Loy C, Brodaty H et al. Time to diagnosis in young-onset dementia and its determinants: the INSPIRED study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2016a;31(11):1217-24.
- Draper B, Withal A. Young onset dementia. *Intern Med J* 2016b;46(7):779-86.
- Drzezga A, Grimmer T, Henriksen G, et al. Effect of APOE genotype on amyloid plaque load and gray matter volume in Alzheimer disease. *Neurology* 2009;72:1487-94.
- Du AT, Schuff N, Kramer JH, Rosen HJ, Gorno-Tempini ML, Rankin K et al. Different regional patterns of cortical thinning in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Brain* 2007;130(Pt 4):1159-66.
- Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Hampel H, Molinuevo, JL, Blennow, K, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol* 2014;1(6):614-29.
- Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B. The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology* 2000;55:1621-6.
- Dumanchin C, Camuzat A, Campion D, Verpillat P, Hannequin D, Dubois B et al. Segregation of a missense mutation in the microtubule-associated protein tau gene with familial frontotemporal dementia and parkinsonism. *Hum Mol Genet* 1998;7:1825-9.
- Edwards-Lee T, J. Ringman M, Chung J, et al. An African American family with early-onset Alzheimer disease and an APP (T714I mutacija). *Neurology* 2005;64:377.
- Engler H, Forsberg A, Almkvist O, Blomquist G, Larsson E, Savitcheva I et al. Two-year follow up of amyloid deposition in patients with Alzheimer's disease. *Brain* 2006;129(11):2856-66.
- Escourolle R. La maladie de Pick. Etude critique d'ensemble et synth_ese anatomoclinique. R. Foulon, Paris 1958.
- Ewers M, Mattsson N, Minthon L, Molinuevo JL, Antonell A, Popp J et al. CSF biomarkers for the differential diagnosis of Alzheimer's disease. A largescale international multicenter study. *Alzheimer's Dement* 2015;11(11):1306-15.
- Examination Revised (ACE-R): a brief cognitive test battery for dementia screening. *Int J Geriatr Psychiatry* 2006;21:1078-85.
- Fabre SF, Forsell C, Viitanen M, Sjöogren M, Wallin A, Blennow K, et al. Clinic-based cases with frontotemporal dementia show increased cerebrospinal fluid tau and high

apolipoprotein E epsilon4 frequency, but no tau gene mutations. *Exp Neurol* 2001;168:413–8.

familial neurodegenerative diseases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012b;83:365–7.

- Farrer LA, Cupples LA, Haines JL, Hyman B, Kukull WA, Mayeux R, et al. Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis. APOE and Alzheimer Disease Meta Analysis Consortium. *JAMA* 1997, 278(16):1349-1356.
- Fernández-Calvo B, Ramos F, Menezes de Lucena V. Frontal variant of Alzheimer's disease and typical Alzheimer's disease: A comparative study. *Anales de psicología* 2013;29:293-300
- Ferri CP, Prince M, Brayne C, Brodaty H, Fratiglioni L, Ganguli M et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet* 2005;366(9503):2112–7.
- Filippi M, Agosta F, Scola E, Canu E, Magnani G, Marcone A et al. Functional network connectivity in the behavioral variant of frontotemporal dementia. *Cortex* 2013;49(9):2389–401.
- Filippini N, MacIntosh BJ, Hough MG, Goodwin GM, Frisoni GB, Smith SM et al. Distinct patterns of brain activity in young carriers of the APOE-epsilon4 allele. *Proc Natl Acad Sci U SA* 2009;106:7209–14.
- Finger EC. Frontotemporal Dementias. *Continuum (Minneapolis Minn)*. 2016;22(2 Dementia):464-89.
- Fischl B, Dale AM. Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97(20):11050–55.
- 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(3);12:189–98.
- Foster NL, Heidebrink JL, Clark CM, Jagust WJ, Arnold SE, Barbas NR et al. FDG-PET improves accuracy in distinguishing frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Brain* 2007;130(10):2616-35.
- Fox NC, Scahill RI, Crum WR, Rossor MN. Correlation between rates of brain atrophy and cognitive decline in AD. *Neurology* 1999;52(8): 1687–9.
- Frisoni GB, Pievani M, Testa C, Sabbatoli F, Bresciani L, Bonetti M, Beltramello A, Hayashi KM, Toga AW, Thompson PM. The topography of grey matter involvement in early and late onset Alzheimer's disease. *Brain* 2007;130(Pt 3):720-30.

- Fujihara S, Brucki SMD, Rocha MSG, Carvalho AA, Piccolo AC. Prevalence of Presenile Dementia in a Tertiary Outpatient Clinic. *Arq Neuropsiquiatr* 2004;62(3-A):592-5.
- Galasko D, Bennett D, Sano M, et al. An inventory to assess activities of daily living for clinical trials in Alzheimer's disease. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. 1997;11(suppl 2): S33-9.
- Galimberti D, Fenoglio C, Serpente M, Villa C, Bonsi R, Arighi A et al. Autosomal dominant frontotemporal lobar degeneration due to the C9ORF72 hexanucleotide repeat expansion: late-onset psychotic clinical presentation. *Biol Psychiatry* 2013;74(5):384-91.
- Galimberti D, Scarpini E. Genetics of frontotemporal lobar degeneration. *Front Neurol* 2012;3:52.
- Gandy S. The role of cerebral amyloid beta accumulation in common forms of Alzheimer disease. *J Clin Invest* 2005;115(5):1121-9.
- Gans A. De Ziekten van Pick en van Alzheimer. *Ned Tijdschr Geneesk* 1925; 68:1953.
- Garre-Olmo J, Genís Batlle D, del Mar Fernández M, Marquez Daniel F, de Eugenio Huélamo R, Casadevall T et al. Incidence and subtypes of early-onset dementia in a geographically defined general population. *Neurology* 2010;75(14):1249-55.
- Gass J, Cannon A, Mackenzie IR, Boeve B, Baker M, Adamson J, et al. Mutations in progranulin are a major cause of ubiquitin-positive frontotemporal lobar degeneration. *Hum Mol Genet* 2006;15:2988– 3001.
- Gellera C, Colombrita C, Ticozzi N, Castellotti B, Bragato C, Ratti A, et al. Identification of new ANG gene mutations in a large cohort of Italian patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Neurogenetics* 2008;9(1):33–40.
- Geroldi C, Pihlajamaki M, Laakso MP, et al. APOE-ε4 is associated with less frontal and more medial temporal lobe atrophy in AD. *Neurology* 1999;53:1825–32.
- Geschwind D, Karrim J, Nelson SF, Miller B. The apolipoprotein E epsilon4 allele is not a significant risk factor for frontotemporal dementia. *Ann Neurol*. 1998; 44:134–8.
- Giannakopoulos P, Herrmann FR, Bussiere T, Bouras C, Kovari E, Perl DP et al. Tangle and neuron numbers, but not amyloid load, predict cognitive status in Alzheimer's disease. *Neurology* 2003;60(9):1495-5000.

- Gijselinck I, Van Broeckhoven C, Cruts M. Granulin mutations associated with frontotemporal lobar degeneration and related disorders: an update. *Hum Mutat* 2008;29:1373–86.
- Glenner GG, Wong CW. Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. *Biochem Biophys Res Commun* 1984;16;120(3):885-90.
- Glosser G, Gallo JL, Clark CM, Grossman M. Memory encoding and retrieval in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Neuropsychology* 2002;16(2): 190–6.
- Goate A, Chartier-Harlin MC, Mullan M, Brown J, Crawford F et al. Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease. *Nature* 1991;349(6311):704-6.
- Goedert M, Spillantini MG, Potier MC, Ulrich J, Crowther RA. Cloning and sequencing of the cDNA encoding an isoform of microtubule-associated protein tau containing four tandem repeats: differential expression of tau protein mRNAs in human brain. *EMBO J* 1989;8(2):393-9.
- Goldman JS, Farmer JM, Wood EM, Johnson JK, Boxer A, Neuhaus J et al. Comparison of family histories in FTLTD subtypes and related tauopathies. *Neurology* 2005;65(11):1817–9.
- Goldman JS, Hahn SE, Catania JW, LaRusse-Eckert S, Butso MB, Rumbaugh M et al. Genetic counseling and testing for Alzheimer disease: joint practice guidelines of the American College of Medical Genetics and the National Society of Genetic Counselors. *Genet Med* 2011;13(6):597–605.
- Goodglass H, Kaplan E. *The assessment of aphasia and related disorders*. Philadelphia:
- Gorno-Tempini ML, Dronkers NF, Rankin KP, Ogar JM, Phengrasamy L, Rosen HJ et al. Cognition and anatomy in three variants of primary progressive aphasia. *Ann Neurol* 2004a;55(3):335–46.
- Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, Kertesz A, Mendez M, Cappa SF, et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology* 2011;76(11):1006-14.
- Gorno-Tempini ML, Rankin KP, Woolley JD, Rosen, HJ, Phengrasamy L, Miller BL. Cognitive and behavioral profile in a case of right anterior temporal lobe neurodegeneration. *Cortex* 2004b; 40:631–44.

- Gottlieb J. From thought to action: the parietal cortex as a bridge between perception, action, and cognition. *Neuron* 2007;53(1):9–16.
- Graham A, Davies R, Xuereb J, Halliday G, Kril J, Creasey H et al. Pathologically proven frontotemporal dementia presenting with severe amnesia. *Brain* 2005;128(3):597–605.
- Greenway MJ, Andersen PM, Russ C, Ennis S, Cashman S, Donaghy C, et al. ANG mutations segregate with familial and ‘sporadic’ amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Genet* 2006;38(4):411–413.
- Greicius MD, Krasnow B, Reiss AL, Menon V. Functional connectivity in the resting brain: A network analysis of the default mode hypothesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100(1):253–8.
- Grober E, Buschke H. Genuine memory deficits in dementia. *Dev Neuropsychol* 1978; 3:13–36.
- Grundke-Iqbal I, Iqbal K, Tung YC, Quinlan M, Wisniewski HM, Binder LI. Abnormal phosphorylation of the microtubule-associated protein τ (tau) in Alzheimer cytoskeletal pathology. *Proc Natl Acad Sci* 1986;83(13):4913-7.
- Gustafson L, Abrahamson M, Grubb A, Nilsson K, Fex G. Apolipoprotein-E genotyping in Alzheimer’s disease and frontotemporal dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1997; 8:240–4.
- Haan MN, Shemanski L, Jagust WJ, Manolio TA, Kuller L. The role of APOE epsilon4 in modulating effects of other risk factors for cognitive decline in elderly persons. *JAMA* 1999;282(1):40-6.
- Hamilton M. Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A). *J Med* 1959; 61:81–2.
- Hamilton MC. Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D). *Redloc* 1960;23:56–62.
- Hardy J, Revesz T. The spread of neurodegenerative disease. *N Engl J Med* 2012;366(22):2126–8.
- Hardy J, Selkoe DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer’s disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science* 2002;297(5580):353-6.
- Harris JM, Gall C, Thompson JC, Richardson AM, Neary D, du Plessis D et al. Sensitivity and specificity of FTDC criteria for behavioral variant frontotemporal dementia. *Neurology* 2013;80(10):1881–7.
- Harvey RJ, Skelton-Robinson M, Rossor MN. The prevalence and causes of

- Heath CA, Mercer SW, Guthrie B. Vascular comorbidities in younger people with dementia: a cross-sectional populationbased study of 616 245 middle-aged people in Scotland. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;86(9):959–64.
- Henry ML, Gorno-Tempini ML. The logopenic variant of primary progressive aphasia. *Curr Opin Neurol.* 2010 Dec;23(6):633-7.
- Hensman Moss DJ, Poulter M, Beck J, Hehir J, Polke JM, Campbell T et al. C9ORF72 expansions are the most common genetic cause of Huntington disease phenocopies. *Neurology* 2014;82(19):292-9.
- Hirono N, Hashimoto M, Yasuda M, et al. The effect of APOE ε4 allele on cerebral glucose metabolism in AD is a function of age at onset. *Neurology* 2002; 58: 743–50.
- Hirono N, Mori E, Tanimukai S, Kazui H, Hashimoto M, Hanihara T, et al. Distinctive neurobehavioral features among neurodegenerative dementias. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences* 1999;11(4):498–503.
- Hodges JR, Davies RR, Xuereb JH, Casey B, Broe M, Bak TH, et al. Clinicopathological correlates in frontotemporal dementia. *Ann Neurol* 2004;56:399-406.
- Hodges JR. Alzheimer’s centennial legacy: origins, landmarks and the current status of knowledge concerning cognitive aspects. *Brain* 2006;129(11):2811-22.
- Hogan DB, Jetté N, Fiest KM, Roberts JI, Pearson D, Smith EE, Roach P, Kirk A, Pringsheim T, Maxwell CJ. The Prevalence and Incidence of Frontotemporal Dementia: a Systematic Review. *Can J Neurol Sci.* 2016;43 (Suppl 1):S96-109.
- Hooper HE. *The Hooper Visual Organization Test: manual.* Beverly Hills: WesternPsychological Services 1958.
- Hopkins SA, Chan D. Key emerging issues in frontotemporal dementia. *J Neurol* 2016;263(2):407-13.
- Hornberger M, Piguet O. Episodic memory in frontotemporal dementia: a critical review. *Brain* 2012;135(3):678-92.
- Houlden H, Baker M, Adamson J, et al. Frequency of tau mutations in three series of non-Alzheimer’s degenerative dementia. *Ann Neurol* 1999;46:243–8.
- Houlden H, Crook R, Backhovens H, Prihar G, Baker M, Hutton M, et al. ApoE genotype is a risk factor in nonpresenilin earlyonset Alzheimer’s disease families. *Am J Med Genet* 1998; 81: 117–121.

- Ikejima C, Yasuno F, Mizukami K, Sasaki M, Tanimukai S, Asada T. Prevalence and causes of early-onset dementia in Japan: a population-based study. *Stroke* 2009;40(8):2709-14.
- Ikonovic MD, Klunk WE, Abrahamson EE, Mathis CA, Price JC, Tsopelas ND et al. Post-mortem correlates of in vivo PiB-PET amyloid imaging in a typical case of Alzheimer's disease. *Brain* 2008;131(6):1630–45.
- Jack CR Jr, Knopman DS, Jagust WJ, Shaw LM, Aisen PS, Weiner MW et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol* 2010;9(1):119-28.
- Jack CR Jr, Lowe VJ, Weigand SD, Wiste HJ, Senjem ML, Knopman DS, et al. Serial PIB and MRI in normal, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: implications for sequence of pathological events in Alzheimer's disease. *Brain* 2009;132(Pt-5):1355–65.
- Jacobs D, Sano M, Marder K, Bell K, Bylsma F, Lafleche G, Albert M, Brandt J, Stern Y. Age at onset of Alzheimer's disease: Relation to pattern of cognitive dysfunction and rate of decline. *Neurology* 1994;44:1215-20.
- Jagust W, Gitcho A, Sun F, Kuczynski B, Mungas D, Haan M. Brain imaging evidence of preclinical Alzheimer's disease in normal aging. *Ann Neurol* 2006; 59(4):673–81.
- Jagust W, Reed B, Mungas D, Ellis W, Decarli C. What does fluorodeoxyglucose PET imaging add to a clinical diagnosis of dementia? *Neurology* 2007;69(9):871–7.
- Janssen JC, Beck JA, Campbell TA, Dickinson A, Fox NC, Harvey RJ et al. Early onset familial Alzheimer's disease: mutation frequency in 31 families. *Neurology* 2003;60(2):235-9.
- Jarmolowicz AI, Chen H-Y, Panegyres PK. The Patterns of inheritance in early-onset dementia Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 2014;30(3):299–306.
- Jayadev S, Leverenz JB, Steinbart E, Stahl J, Klunk W, Yu CE et al. Alzheimer's disease phenotypes and genotypes associated with mutations in presenilin 2. *Brain* 2010;133(5):1143-54.
- Jenkinson M, Beckmann CF, Behrens TE, Woolrich MW, Smith SM. *Fsl. NeuroImage* 2012;62(2):782–90.
- Jiao B, Tang B, Liu X, Xu J, Wang Y, Zhou L, et al. Mutational analysis in early-onset familial Alzheimer's disease in Mainland China. *Neurobiol Aging* 2014;35(8):1957.e1-6.

- Joshi A, Ringman JM, Lee AS, Juarez KO, Mendez MF. Comparison of clinical characteristics between familial and non-familial early onset Alzheimer's disease. *J Neurol* 2012;259(10):2182-8.
- Joubert S, Felician O, Barbeau E, Ranjeva J P, Christophe M, Didic M et al. The right temporal lobe variant of frontotemporal dementia: cognitive and neuroanatomical profile of three patients. *J Neurol* 2006; 253(11):1447–58.
- Kaiser NC, Melrose RJ, Liu C, Sultzer DL, Jimenez E, Su M, et al. Neuropsychological and neuroimaging markers in early versus late-onset Alzheimer's disease. *Am J Alzheimers Dis Other Demen.* 2012;27(7):520-9.
- Kaivorinne AL, Kruger J, Kuivaniemi K, et al. Role of MAPT mutations and haplotype in frontotemporal lobar degeneration in Northern Finland. *BMC Neurol* 2008;8:48.
- Kaplan EF, Goodglass H, Weintraub S. *The Boston Naming Test.* Boston: E. Kaplan, H. Goodglass, 1978.
- Kas A, de Souza LC, Samri D, Bartolomeo P, Lacomblez L, Kalafat M. Neural correlates of cognitive impairment in posterior cortical atrophy. *Brain* 2011; 134(5):1464–78.
- Kay DW, Forster DP, Newens AJ. Long- term survival, place of death, and death certification in clinically diagnosed pre-senile dementia in northern England: follow- up after 8-12 years. *Br J Psychiatry* 2000;177:156-62.
- Kazui H, Yoshiyama K, Kanemoto H, Suzuki Y, Sato S, Hashimoto M, et al. Differences of Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia in Disease Severity in Four Major Dementias. *PLoS One* 2016; 11(8): e016109.
- Kelley BJ, Boeve BF, Josephs KA. Young-onset dementia: demographic and etiologic characteristics of 235 patients. *Arch Neurol* 2008;65(11):1502–8.
- Kieran D, et al. The effects of angiogenin on motor neuron degeneration. *Amyotroph Lateral Scler* 2005;6(Suppl 1):42–5.
- Kimonis V, Kovach M, Waggoner B et al. Clinical and molecular studies in a unique family with autosomal dominant limb-girdle muscular dystrophy and Paget disease of bone. *Genet Med* 2000;2:232–41.
- Kipps CM, Hodges JR, Hornberger M. Nonprogressive behavioural frontotemporal dementia: recent developments and clinical implications of the “bvFTD phenocopy syndrome”. *Curr Opin Neurol* 2010;23(6):628–32.

- Kirby J, Highley JR, Cox L, Goodall EF, Hewitt C, Hartley JA et al. Lack of unique neuropathology in amyotrophic lateral sclerosis associated with p.K54E angiogenin(ANG) mutation. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2013 ;39(5):562-71.
- Klein WL, Stine WB Jr, Teplow DB. Small assemblies of unmodified amyloid beta-protein are the proximate neurotoxin in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2004;25(5):569–80.
- Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, Chuit H, Corey-Bloom J, Relkin N et al. Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). *Neurology* 2001;56(9):1143–53.
- Knopman DS, Roberts RO. Estimating the number of persons with frontotemporal lobar degeneration in the US population. *J Mol Neurosci* 2011;45(3):330-5.
- Kobylecki C, Jones M, Thompson JC, Richardson AM, Neary D, Mann DM et al. Cognitive-behavioural features of progressive supranuclear palsy syndrome overlap with frontotemporal dementia. *J Neurol* 2015;262(4):916-22.
- Koedam EL, Lauffer V, van der Vlies AE, van der Flier WM, Scheltens P, Pijnenburg YA. Early-versus late-onset Alzheimer's disease: more than age alone. *J Alzheimers Dis* 2010;19(4):1401-8.
- Koedam EL, Pijnenburg YA, Deeg DJ, van der Flier WM, Scheltens P, Pijnenburg YA. Early-onset dementia is associated with higher mortality. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008;26(4):147-52.
- Kokmen E, Beard CM, Offord KP, Kurland LT. Prevalence of Medically diagnosed dementia. *Neurology* 1989;39(6):773-6.
- Kosik KS. Tau protein and Alzheimer's disease. *Curr Opin Cell Biol* 1990;2 (1):101- 4.
- Koss E, Edland S, Fillenbaum G, Mohs R, Clark C, GalaskoD, Morris JC. Clinical and neuropsychological differences between patients with earlier and later onset of Alzheimer's disease:ACERADanalysis, Part XII. *Neurology* 1996;46(1):136-41.
- Kostic V, Dobricic V, Stankovic I, Ralic V, Stefanova E. C9orf72 expansion as a possible genetic cause of Huntington disease phenocopy syndrome. *J Neurol* 2014; 261:1917–21.
- Kostić VS, Dobričić V, Stanković I, Ralić V, Stefanova E. C9ORF72 expansion as a possible genetic cause of Huntington disease phenocopy syndrome. *J Neurol* 2014;261(10):1917-21.

- Kramer JH, Rosen HJ, Du AT, Schuff N, Hollnagel C, Weiner MW et al. Dissociations in hippocampal and frontal contributions to episodic memory performance. *Neuropsychology* 2005;19(6):799–805.
- Kruger J, Kaivorinne AL, Udd B, Majamaa K, Remes AM. Low prevalence of progranulin mutations in Finnish patients with frontotemporal lobar degeneration. *Eur J Neurol* 2009;18:27–30.
- Krüger J, Moilanen V, Majamaa K, Remes AM. Molecular genetic analysis of the APP, PSEN1, and PSEN2 genes in Finnish patients with early-onset Alzheimer disease and frontotemporal lobar degeneration. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2012;26(3):272-6.
- Kuceyeski A, Zhang, Y, Raj A 2012. Linking white matter integrity loss to associated cortical regions using structural connectivity information in Alzheimer's disease and fronto-temporal dementia: the loss in connectivity (LoCo) score. *NeuroImage* 2012; 61(4):1311–23.
- Kumar-Singh K, De Jonghe C, Cruts M, Kleinert R, Wang R, Mercken M, et al. Non fibrillar diffuse amyloid deposition due to A β 42-secretase site mutation points to an essential role for N-truncated A β 42 in Alzheimer's disease. *Hum Mol Genet* 2000;9(18):2589–98.
- Kuruppu DK, Matthews BR. Young-onset dementia. *Semin Neurol* 2013;33(4):365-85.
- Kyung Park H, Chung SJ. New Perspective on Parkinsonism in Frontotemporal Lobar Degeneration *Journal of Movement Disorders* 2013;6:1-8.
- Lannfelt L, Bogdanovic N, Appelgren H, Axelman K, Lilius L, Hansson G, Schenk D, Hardy J, Winblad B.. Amyloid precursor protein mutation causes Alzheimer's disease in a Swedish family. *Neurosci Lett* 1994;168(1-2):254-6.
- Larner AJ, Doran M. Clinical phenotypic heterogeneity of Alzheimer's disease associated with mutations of the presenilin-1 gene. *J Neurol* 2006; 253(2):139–58.
- Le Ber I, Camuzat A, Hannequin D, Pasquier F, Guedj E, Rovelet-Lecrux A et al. Phenotype variability in progranulin mutation carriers: a clinical, neuropsychological, imaging and genetic study. *Brain* 2008 ;131(3):732–46.
- Lee EB, Leng LZ, Zhang B, Kwong L, Trojanowski JQ, Abel T et al. Targeting amyloid-beta peptide (A β) oligomers by passive immunization with a conformation-

selective monoclonal antibody improves learning and memory in Abeta precursor protein (APP) transgenic mice. *J Biol Chem* 2006;281(7):4292–9.

- Lee SE, Rabinovici GD, Mayo MC, Wilson SM, Seeley WW, DeArmond SJ et al. Clinicopathological correlations in corticobasal degeneration. *Ann Neurol* 2011;70(2):327–40.
- Lehmann M, Madison C, Ghosh PM, Miller ZA, Greicius MD, Kramer JH et al. Loss of functional connectivity is greater outside the default mode network in nonfamilial early-onset Alzheimer's disease variants. *Neurobiol Aging* 2015;36(10):2678–86.
- Lemere CA, Lopera F, Kosik KS, Lendon CL, Ossa J, Saido TC et al. The E280A presenilin 1 Alzheimer mutation produces increased A beta 42 deposition and severe cerebellar pathology. *Nat Med* 1996;2(10):1146–50.
- Leverenz JB, Yu CE, Montine TJ, Steinbart E, Bekris LM, Zabetian C et al. A novel progranulin mutation associated with variable clinical presentation and tau, TDP43 and alpha-synuclein pathology. *Brain* 2007;130:1360–74.
- Levi O, Jongen-Relo AL, Feldon J, Michaelson DM. Brain area- and isoform-specific inhibition of synaptic plasticity by apoE4. *J Neurol Sci* 2005; 229-230:241-48.
- Levy ML, Miller BL, Cummings JL, Fairbanks LA, Craig A. Alzheimer disease and frontotemporal dementias. Behavioral distinctions. *Arch Neurol* 1996;53:687–690.
- Levy-Lahad E, Wasco W, Poorkaj P, Romano DM, Oshima J, Pettigell et al. Candidate gene for the chromosome 1 familial Alzheimer's disease locus. *Science* 1995 Aug 18;269(5226):973-7.
- Lewis J, Dickson DW, Lin WL, Chisholm L, Corral A, Jones G et al. Enhanced neurofibrillary degeneration in transgenic mice expressing mutant tau and APP. *Science* 2001;293(5534):1487-91.
- Lezak MD. Neuropsychological assessment. New York: Oxford University Press, 1983.
- Lill CM, Bertram L. Towards unveiling the genetics of neurodegenerative diseases. *Semin Neurol* 2011;31(5):531-41.
- Lleó A, Blesa R, Queralt R, et al. Frequency of mutations in the presenilin and amyloid precursor protein genes in early-onset Alzheimer disease in Spain. *Arch Neurol* 2002;59:1759-63.
- Lleó A, Blesa R, Queralt R, Ezquerra M, Molinuevo JL, Peña-Casanova J, et al. Frequency of mutations in the presenilin and amyloid precursor protein genes in early-onset Alzheimer disease in Spain. *Arch Neurol* 2002;59(11):1759-63.

- Lomen-Hoerth C. Clinical phenomenology and neuroimaging correlates in ALS-FTD. *J Mol Neurosci* 2011;45(3):656–62.
- Loy CT, Schofield PR, Turner AM, Kwok JB. Genetics of dementia. *Lancet* 2014; 383: 828-40.
- Lu PH, Lee GJ, Shapira J, Jimenez E, Mather MJ, Thompson PM et al . Regional differences in white matter breakdown between frontotemporal dementia and early-onset Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2014;39(2):261-9.
- Lu PH, Lee GJ, Shapira J, Jimenez E, Mather MJ, Thompson PM. Regional differences in white matter breakdown between frontotemporal dementia and early-onset Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2014;39(2):261–9.
- Maccioni RB, Munoz JP, Barbeito L. The molecular basis of Alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders. *Arch Med Res* 2001;32(5):367-81.
- Magnin E, Sylvestre G, Lenoir F, Dariel E, Bonnet L, Chopard G et al. Logopenic syndrome in posterior cortical atrophy. *J Neurol* 2013;260(2):528–33.
- Mahoney CJ, Beck J, Rohrer JD, Lashley T, Mok K, Shakespeare T et al. Frontotemporal dementia with the C9ORF72 hexanucleotide repeat expansion: clinical, neuroanatomical and neuropathological features. *Brain* 2012;135(3):736–50.
- Mahoney CJ, Ridgway GR, Malone IB, Downey LE, Beck J, Kinnunen KM et al. Profiles of white matter tract pathology in frontotemporal dementia. *Hum Brain Mapp* 2014;35(8):4163–79.
- Maiovis P, Ioannidis P, Konstantinopoulou E, Karacostas D. Early onset degenerative dementias: demographic characteristics and etiologic classification in a tertiary referral center. *Acta Neurol Belg* 2015;115(1):27-31.
- Maksimovic N, Novakovic I, Ralic V, Stefanova E. Distribution of Apolipoprotein E gene polymorphism in students and in high educated elderly from Serbia. *Genetika* 2013;45(3):865-72.
- Mann D, South P, Snowden J, Neary D. Dementia of frontal lobe type: neuropathology and immunohistochemistry. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993;56(6):605–14.
- Marie T Vanier. Niemann-Pick disease type C. *Orphanet J Rare Dis* 2010;5:16
- Masellis M, Sherborn K, Neto PR, Sadovnick DA, Hsiung GR, Black SE et al. Early-onset dementias: diagnostic and aetiological considerations. *Alzheimers Res Ther* 2013;5(Suppl 1):S7.

- Mathew R, Bak TH, Hodges JR. Diagnostic criteria for corticobasal syndrome: a comparative study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83(4):405-10.
- Mattis S. Dementia Rating Scale. Resour Inc Odessa, F.L Psychol. Assess (1988).
- Mawuenyega KG, Sigurdson W, Ovod V, Munsell L, Kasten T, Morris JC et al. Decreased clearance of CNS beta-amyloid in Alzheimer's disease. *Science* 2010;330(6012):1774.
- McKeith IG. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the Consortium on DLB International Workshop. *J Alzheimers Dis* 2006; 9(suppl3):417-23.
- McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984;34(7):939-44.
- McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR Jr, Kawas CH et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011;7(3):263-9.
- McMillan CT, Brun C, Siddiqui S, Churgin M, Libon D, Yushkevich P et al. White matter imaging contributes to the multimodal diagnosis of frontotemporal lobar degeneration. *Neurology* 2012;78(22):1761-8.
- McMillan CT, Irwin DJ, Avants BB, Powers J, Cook PA, Toledo JB et al. White matter imaging helps dissociate tau from TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84(9):949-55.
- McMonagle P, Deering F, Berliner Y, Kertesz A. The cognitive profile of posterior cortical atrophy. *Neurology* 2006; 66(3):331-8.
- McMurtray A, Christine D, Clark D, Farag E, Mendez M. Early onset dementia: Frequency and causes in comparison to late onset dementia. *Dementia Geriatric Cogn Disord* 2006;21(2):59-64.
- Meeter LH, Kaat LD, Rohrer JD, van Swieten JC. Imaging and fluid biomarkers in frontotemporal dementia. *Nat Rev Neurol* 2017;13(7):406-19.

- Mendez M. The accurate diagnosis of early-onset dementia. *Int J Psychiatry Med* 2006;36(4):401–12.
- Mendez MF, Ghajaranian M, Perryman KM. Posterior cortical atrophy: clinical characteristics and differences compared to Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2002;14(1):33-40.
- Mendez MF, Lee AS, Joshi A, Shapira JS. Nonamnestic presentations of early-onset Alzheimer's disease. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 2012b;27(6):413-20.
- Mendez MF, Shapira JS, McMurtray A, Licht E. Behavioral worsening on donepezil in patients with frontotemporal dementia. *American Journal of Geriatric Psychiatry* 2007;15(1):84-7.
- Mendez MF. Early-Onset Alzheimer Disease. *Neurol Clin* 2017;35(2):263-81.
- Mendez MF. Early-onset Alzheimer's disease: nonamnestic subtypes and type 2 AD. *Arch Med Res*. 2012a;43(8):677-85.
- Mesulam M, Wicklund A, Johnson N, Rogalski E, Léger GC, Rademaker A, Weintraub S, Bigio EH. Alzheimer and frontotemporal pathology in subsets of primary progressive aphasia. *Ann.Neurol*. 2008; 63(6):709–719.
- Mesulam MM. Primary progressive aphasia. *Ann Neurol* 2001;49(4):425–32.
- Meyer MR, Tschanz JT, Norton MC, Welsh-Bohmer KA, Steffens DC, Wyse BW, Breitner JC. APOE genotype predicts when--not whether--one is predisposed to develop Alzheimer disease. *Nat Genet* 1998;19(4):321–2.
- Migliaccio R, Agosta F, Rascovsky K, Karydas A, Bonasera S, Rabinovici GD, Miller BL, Gorno-Tempini ML. Clinical syndromes associated with posterior atrophy: early age at onset AD spectrum. *Neurology* 2009;73(19):1571–78.
- Minoshima S, Giordani B, Berent S, Frey KA, Foster NL, Kuhl DE. Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1997;42(1):85–94.
- Mioshi E, Dawson K, Mitchell J, Arnold R, Hodges JR. The Addenbrooke's Cognitive
- Moller C, Hafkemeijer A, Pijnenburg YA, Rombouts SA, van der Grond J, Dopper E et al. Joint assessment of white matter integrity, cortical and subcortical atrophy to distinguish AD from behavioral variant FTD: a two-center study. *Neuroimage Clin* 2015;9:418–29.
- Morris JC. The Clinical Dementia Rating (CDR): Current version and scoring rules. *Neurology* 1993;43:2412-14.

- Mullan M, Houlden H, Crawford F, Kennedy A, Rogues P, Rossor M. Age-of-onset in familial early-onset Alzheimers-disease correlates with genetic etiology. *Am J Med Genet* 1993;48(3):129-30.
- Mullis K, Faloona F, Scharf S, Saiki R, Horn G, Erlich H. Specific enzymatic amplification of DNA in vitro: the polymerase chain reaction. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 1986;51(Pt 1):263-73.
- Murrell JR, Hake AM, Quaid KA, Farlow MR, Ghetti B. Early-onset Alzheimer disease caused by a new mutation (V717L) in the amyloid precursor protein gene. *Arch. Neurol* 2000;57:885-7.
- Nandi SP, Biswas A, Pal S, Basu S, Senapati AK, Das SK. Clinical profile of young onset dementia: A study from Eastern India. *Neurol Asia* 2008;13:103-8.
- Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* 2005;53(4):695-9.
- Neary D, Snowden JS, Gustafson L, Passant U, Stuss D, Black S, Freedman M, Kertesz A, Robert PH, Albert M, Boone K, Miller BL, Cummings J, Benson DF. Frontotemporal lobar degeneration: A consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology* 1998; 51(6):1546-54.
- Neumann M, Tolnay M, Mackenzie IR. The molecular basis of frontotemporal dementia. *Expert Rev Mol Med* 2009;11:e23.
- Nichols TE, Holmes AP. Nonparametric permutation tests for functional neuroimaging: a primer with examples. *Hum Brain Mapp* 2002;15:1-25.
- Olney NT, Spina S, Miller BL. Frontotemporal Dementia. *Neurol Clin* 2017;35(2):339-74.
- Onyike CU, Diehl-Schmid J. The epidemiology of frontotemporal dementia. *Int Rev Psychiatry* 2013;25(2):130-7.
- Ophir G, Amariglio N, Jacob-Hirsch J, Elkon R, Rechavi G, Michaelson DM. Apolipoprotein E4 enhances brain inflammation by modulation of the NF-kappaB signaling cascade. *Neurobiol Dis* 2005; 20(3):709-18.
- Ossenkoppele R, Zwan MD, Tolboom N, van Assema DM, Adriaanse SF, Kloet RW et al. Amyloid burden and metabolic function in early-onset Alzheimer's disease: parietal lobe involvement. *Brain* 2012;135(Pt 7):2115–25.

- Ossenkoppele R, Pijnenburg YAL, Perry DC, Cohn-Sheehy BI, Scheltens NM, Vogel JW et al. The behavioural/dysexecutive variant of Alzheimer's disease: clinical, neuroimaging and pathological features. *Brain* 2015;138(Pt 9):2732-49.
- Pan XD, Chen XC. Clinic, neuropathology and molecular genetics of frontotemporal dementia: a mini-review. *Transl Neurodegener* 2013;2(1):8.
- Panegyres P, Huei-Yang C. Differences between early and late onset Alzheimer's disease. *Am J Neurodegener Dis* 2013;2(4):300-6.
- Panegyres PK, Frencham K. Course and causes of suspected dementia in young adults: a longitudinal study. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 2007;22(1):48-56.
- Papageorgiou SG, Kontaxis T, Bonakis A, Kalfaakis N, Vassilopoulos D. Frequency and causes of early-onset dementia in a tertiary referral center in Athens. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2009;23(4):347-51.
- Paulsen JS, Nance M, Kim JI, Carlozzi NE, Panegyres PK et al. A review of quality of life after predictive testing for and earlier identification of neurodegenerative diseases. *Progress in Neurobiology* 2013;110:2-28.
- Paulson H, Igo I. Genetics of dementia. *Semin Neurol*. 2011;31(5):449-60.
- Petrie EC, Cross DJ, Galasko D, Schellenberg GD, Raskind MA, Peskind ER, et al. Preclinical evidence of Alzheimer changes: convergent cerebrospinal fluid biomarker and fluorodeoxyglucose positron emission tomography findings. *Arch Neurol* 2009; 66(5):632-7.
- Pick A. Über die Beziehungen der senilen Hirnatrophie zur Aphasie. *Prager Med Wochenschr* 1892;17:165-7.
- Piguet O, Brooks WS, Halliday GM, Schofield PR, Stanford PM, Kwok JB, et al.
- Poorkaj P, Bird TD, Wijsman E, Nemens E, Garruto RM, Anderson L et al. Tau is a candidate gene for chromosome 17 frontotemporal dementia. *Ann Neurol* 1998;43(6):815-25.
- Power MC, Weuve J, Gagne JJ, McQueen MB, Viswanathan A, Blacker D. The association between blood pressure and incident Alzheimer disease: a systematic review and meta-analysis. *Epidemiology* 2011;22(5):646-59.
- Prince M, Albanese E, Guerchet M, et al. World Alzheimer Report 2014: dementia and risk reduction, an analysis of protective and modifiable factors. *Alzheimer's Disease International* 2014.

- Prince M, Jackson J: World Alzheimer's Report 2009. London: Alzheimer's Disease International; 2009.
Protective effect of apolipoprotein E type 2 allele for late onset Alzheimer's disease. *Nat Genet* 1994; 7: 180–4.
- Pruim RH, Mennes M, van Rooij D, Llera A, Buitelaar JK, Beckmann CF. ICA-AROMA: a robust ICA-based strategy for removing motion artifacts from fMRI data. *NeuroImage* 2015;112:267–77.
- Raber J, Huang Y, Ashford JW. ApoE genotype accounts for the vast majority of AD risk and AD pathology. *Neurobiol Aging* 2004;25(5):641-50.
- Rabinovici GD, Seeley WW, Kim EJ, Gorno-Tempini, ML, Rascovsky K, Pagliaro TA et al. Distinct MRI atrophy patterns in autopsy-proven Alzheimer's disease and frontotemporal lobar degeneration. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 2007;22(6):474–88.
- Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, Mendez MF, Kramer JH, Neuhaus J et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain* 2011;134(pt 9):2456-77.
- Reid W, Broe G, Creasey H, Grayson D, McCusker E, Bennett H et al. Age at onset and pattern of neuropsychological impairment in mild early-stage Alzheimer disease. A study of a community-based population. *Arch Neurol* 1996;53:1056-61.
- Reitan RM, Wolfson D. The Halstead-Reitan Neuropsychological Test Battery: Theory
- Renner JA, Burns JM, Hou CE, McKeel DW Jr, Storandt M, Morris JC. Progressive posterior cortical dysfunction: a clinicopathologic series. *Neurology* 2004;63(7):1175–80.
- Renton AE, Majounie E, Waite A, Simón-Sánchez J, Rollinson S, Gibbs JR. A hexanucleotide repeat expansion in C9ORF72 is the cause of chromosome 9p21-linked ALS-FTD. *Neuron* 2011;72(2):257-68.
- Rey A. L'examen Clinique en psychologie. Paris: Presses Universitaires de France, 1964.
- Rizzu P, Van Swieten JC, Joosse M, et al. High prevalence of mutations in the microtubule-associated protein tau in a population study of frontotemporal dementia in the Netherlands. *Am J Hum Genet* 1999;64: 414–21.

- Robert PH, Clairet S, Benoit M, et al. The apathy inventory: assessment of apathy and awareness in Alzheimer's disease, Parkinson's disease and mild cognitive impairment. *Int J Geriatr Psychiatry* 2002;17:1099–105
- Roberts JS, Barber M, Brown TM, Cupples LA, Farrer LA, LaRusse SA et al. Who seeks genetic susceptibility Testing for Alzheimer's disease? Findings from a multisite, randomized clinical trial. *Genet Med.* 2004;6(4):197-203.
- Rocchi A, Pellegrini S, Siciliano G, Murri L. Causative and susceptibility genes for Alzheimer's disease: a review. *Brain Res Bull* 2003;61(1):1-24.
- Rocher AB, Chapon F, Blaizot X, Baron JC, Chavoix C. Resting-state brain glucose utilization as measured by PET is directly related to regional synaptophysin levels: a study in baboons. *Neuroimage* 2003;20(3):1894-8.
- Rohde GK, Barnett AS, Basser PJ, Marengo S, Pierpaoli C. Comprehensive approach for correction of motion and distortion in diffusion-weighted MRI. *Magn Reson Med* 2004;51(1):103-14.
- Rohrer JD, Guerreiro R, Vandrovцова J, Uphill J, Reiman D, Beck J, Isaacs AM, Authier A, Ferrari R, Fox NC, Mackenzie IR, Warren JD, de Silva R, Holton J, Revesz T, Hardy J, Mead S, Rossor MN. The heritability and genetics of frontotemporal lobar degeneration. *Neurology* 2009;73(18):1451–6.
- Rohrer JD, Isaacs AM, Mizielińska S, Mead S, Lashley T, Wray S et al. C9ORF72 expansions in frontotemporal dementia and amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet Neuro* 2015;14(3):291-301.
- Rohrer JD, Rossor MN, Warren JD. Alzheimer's pathology in primary progressive aphasia. *Neurobiol Aging* 2012;33(4):744-52.
- Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, Cummings JL, Masdeu JC, Garcia JH et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology* 1993;43(2):250-60.
- Rosen H, Allison S, Schauer G, Gorno-Tempini M, Weiner M, Miller B et al. Neuroanatomical correlates of behavioural disorders in dementia. *Brain* 2005;128(11):2612–25.
- Rosen HJ, Allison SC, Ogar JM, Amici S, Rose K, Dronkers N, Miller BL, Gorno-Tempini ML. Behavioral features in semantic dementia vs other forms of progressive aphasias. *Neurology* 2006;67(10):1752–56.

- Rosness TA, Barca ML, Engedal K. Occurrence of depression and its correlates in early onset dementia patients. *Int J Geriatr Psychiatry* 2010;25(7):704–11.
- Ross SJ, Graham N, Stuart-Green L, Prins M, Xuereb J, Patterson K, Hodges JR. Progressive biparietal atrophy: an atypical presentation of Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;61(4):388-95.
- Rossor MN, Fox NC, Mummery CJ, Schott JM, Warren JD. The diagnosis of young-onset dementia. *Lancet Neurol* 2010;9(8):793–806.
- Rowe CC, Ellis KA, Rimajova M., Bourgeat P., Pike KE, Jones G et al. Amyloid imaging results from the Australian imaging, biomarkers and lifestyle (AIBL) study of aging. *Neurobiol Aging* 2010;31(8):1275–83.
- Ryan NS, Nicholas JM, Weston PS, Liang Y, Lashley T, Guerreiro R et al. Clinical phenotype and genetic associations in autosomal dominant familial Alzheimer's disease: a case series. *Lancet Neurol* 2016;15(13):1326-35.
- Ryan NS, Rossor MN. Correlating familial Alzheimer's disease gene mutations with clinical phenotype. *Biomark Med* 2010;4(1):99-112
- Ryman DC, Acosta-Baena N, Aisen PS, Bird T, Danek A, Fox NC et al. Symptom onset in autosomal dominant Alzheimer disease: a systematic review and meta-analysis. *Neurology* 2014;83(3):253–60.
- Sajjadi SA, Acosta-Cabronero J, Patterson K, Diaz-de-Grenu LZ, Williams GB, Nestor PJ. Diffusion tensor magnetic resonance imaging for single subject diagnosis in neurodegenerative diseases. *Brain* 2013;136:2253–61.
- Sando SB, Melquist S, Cannon A, Hutton ML, Sletvold O, Saltvedt I, et al. APOE epsilon 4 lowers age at onset and is a high risk factor for Alzheimer's disease; a case control study from central Norway. *BMC Neurol* 2008 16;8:9.
- Sarazin M, Michon A, Pillon B, Samson Y, Canuto A, Gold G, et al. Metabolic correlates of behavioural and affective disturbances in frontal lobe pathologies. *J Neurol* 2003;250:827–33.
- Savić Pavićević D, Miladinović J, Brkušanić M, Šviković S, Djurica S, Brajušković G et al. Molecular genetics and genetic testing in myotonic dystrophy type 1. *Biomed Res Int* 2013;2013:391821.
- Savva GM, Wharton SB, Ince PG, Forster G, Matthews FE, Brayne C. Age, neuropathology, and dementia. *N Engl J Med* 2009;360(22):2302–9.

- Scahill RI, Ridgway GR, Bartlett JW, Barnes J, Ryan NS, Mead S et al. Genetic influences on atrophy patterns in familial Alzheimer's disease: a comparison of *APP* and *PSEN1* mutations. *J Alzheimers Dis* 2013;35(1):199–212.
- Scheltens P, Blennow K, Breteler MM, de Strooper B, Frisoni GB, Salloway S et al. Alzheimer's disease. *Lancet* 2016;388(10043):505-17.
- Schlachetzki JC, Schmidtke K, Beckervordersandforth J, Borozdin W, Wilhelm C, Hüll M et al. Frequency of progranulin mutations in a German cohort of 79 frontotemporal dementia patients. *J Neurol* 2009;256(12):2043-51.
- Schmidt R, Verstraete E, de Reus MA, Veldink JH, van den Berg LH, van den Heuvel MP. Correlation between structural and functional connectivity impairment in amyotrophic lateral sclerosis. *Hum Brain Mapp* 2014;35(9):4386–95.
- Schoenberg BS, Anderson DW, Haerer AF. Severe dementia. Prevalence and clinical features in a biracial US population. *Arch Neurol* 1985;42(8):740-3.
- Schoonenboom NS, Mulder C, Vanderstichele H, Van Elk EJ, Kok A, Van Kamp GJ et al. Effects of processing and storage conditions on amyloid beta (1-42) and tau concentration in cerebrospinal fluid: implications for use in clinical practice. *Clin Chem* 2005;51(1):189-95.
- Schott JM, Ridha BH, Crutch SJ, et al. Apolipoprotein E genotype modifies the phenotype of Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2006; 63: 155–6.
- Schwarz JM, Cooper DN, Schuelke M, Seelow D. MutationTaster2: mutation prediction for the deep-sequencing age. *Nat Methods* 2014;11(4):361-2.
- Seelaar H, Kamphorst W, Rosso SM, Azmani A, Masdjedi R, de Koning I, et al. Distinct genetic forms of frontotemporal dementia. *Neurology* 2008;71:1220-6.
- Seltzer B, Sherwin I. A comparison of clinical features in early- and late-onset primary degenerative dementia. One entity or two? *Arch Neurol* 1983;40(3):143-6.
- Shaw LM, Vanderstichele H, Knapik-Czajka M, Clark CM, Aisen PS, Petersen R et al; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Cerebrospinal fluid biomarker signature in Alzheimer's disease neuroimaging initiative subjects. *Ann Neurol* 2009; 65(4):403–13.
- Shea YF, Chu LW, Chan AO, Ha J, Li Y, Song YQ. A systematic review of familial Alzheimer's disease: Differences in presentation of clinical features among three mutated genes and potential ethnic differences. *J Formos Med Assoc* 2015;115(2):67–75.

- Shepherd C, McCann H, Halliday GM. Variations in the neuropathology of familial Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol* 2009;118(1):37-52.
- Shi Z, Liu S, Xiang L et al. Frontotemporal dementia related gene mutations in clinical dementia patients from a Chinese population. *J Hum Genet* 2016;61:1003–8.
- Shinagawa S, Ikeda M, Toyota Y, Matsumoto T, Matsumoto N, Mori T et al. Frequency and Clinical Characteristics of Early-Onset Dementia in Consecutive Patients in a Memory Clinic. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007;24(1):42-7.
Similar early clinical presentations in familial and non-familial frontotemporal dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75(12):1743-5.
- Siuda J, Fujioka S, Wszolek ZK. Parkinsonian syndrome in familial frontotemporal dementia. *Parkinsonism Relat. Disord* 2014; 20(9):957–64.
- Smith SM, Jenkinson M, Johansen-Berg H, Rueckert D, Nichols TE, Mackay CE et al. Tract-based spatial statistics: voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *Neuroimage* 2006;31(4):1487-1505.
- Smits LL, Pijnenburg YA, Koedam EL, van der Vlies AE, Reuling IE, Koene T, Teunissen CE, Scheltens P, van der Flier WM. Early onset Alzheimer's disease is associated with a distinct neuropsychological profile. *J Alzheimers Dis* 2012;30(1):101-8.
- Snowden JS, Adams J, Harris J, Thompson JC, Rollinson S, Richardson A, Jones M, Neary D, Mann DM, Pickering-Brown S. Distinct clinical and pathological phenotypes in frontotemporal dementia associated with MAPT, PGRN and C9ORF72 mutations. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2015;16(7-8):497–505.
- Snowden JS, Bathgate D, Varma A, Blackshaw A, Gibbons ZC, Neary D. Distinct behavioural profiles in frontotemporal dementia and semantic dementia. *J Neurol Neurosurg. Psychiatry* 2001;70(3),323–32.
- Snowden JS, Harris J, Richardson A, Rollinson S, Thompson JC, Neary D, Mann DM, Pickering-Brown S. Frontotemporal dementia with amyotrophic lateral sclerosis: a clinical comparison of patients with and without repeat expansions in C9ORF72. *Amyotroph. Lateral Scler. Frontotemporal Degener* 2013;14(3):172–6.
- Snowden JS, Rollinson S, Thompson JC, Harris JM, Stopford CL, Richardson AM et al. Distinct clinical and pathological characteristics of frontotemporal dementia associated with C9ORF72 mutations. *Brain* 2012;135(Pt-3):693–708.

- Snowden JS, Stopford CL, Julien CL, Thompson JC, Davidson Y, Gibbons L et al. Cognitive phenotypes in Alzheimer's disease and genetic risk. *Cortex* 2007;43(7):835–45.
- Speechly CM, Bridges-Webb C, Passmore E. The pathway to dementia diagnosis. *Med J Aust* 2008;189(9): 487–9.
- Spina S, Van Laar A, Murrell J, et al. Phenotypic variability in three families with valosin-containing protein mutation. *Eur J Neurol* 2013;20:251–8.
- Spinelli EG, Mandelli ML, Miller ZA, Santos-Santos MA, Wilson SM, Agosta F et al. Typical and atypical pathology in primary progressive aphasia variants. *Ann Neurol* 2017;81(3):430–3.
- Starkstein SE et al. Reliability, validity, and clinical correlates of apathy in Parkinson's disease. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci* 1992;4:134–9.
- Stern Y, Brandt J, Albert M, Jacobs DM, Liu X, Bell K, et al. The absence of an apolipoprotein epsilon4 allele is associated with a more aggressive form of Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1997;41(5):615-20.
- Stojkovic T, Hammouda el H, Richard P, López de Munain A, Ruiz-Martinez J, Camaño P, et al. Clinical outcome in 19 French and Spanish patients with valosin-containing protein myopathy associated with Paget's disease of bone and frontotemporal dementia. *Neuromuscul Disord* 2009;19(5):316-23.
- Stopford CL, Snowden JS, Thompson JC, Neary D. Variability in cognitive presentation of Alzheimer's disease. *Cortex* 2008;44(2):185-95.
- Strozyk D, Blennow K, White LR, Launer LJ. CSF A β 42 levels correlate with amyloid-neuropathology in a population-based autopsy study. *Neurology* 2003;60(4):652-6.
- Sundar U, Sharama A, Yeolekar ME. Presenile Dementia-Etiology. Clinical Profile and Treatment Response at Four Month Follow up. *J Assoc Physicians India* 2004;52:953-8.
- Svanberg E, Spector A, Scott J. The impact of young onset dementia on the family: a literature review. *Int Psychogeriatrics* 2011;23(4):356–71.
- Tang-Wai DF, Graff-Radford NR, Boeve BF, Dickson DW, Parisi JE, Crook R, Caselli RJ, Knopman DS, Petersen RC. Clinical, genetic, and neuropathologic characteristics of posterior cortical atrophy. *Neurology* 2004;63(7):1168-74.

- Tanzi RE, Gusella JF, Watkins PC, Bruns GA, St George-Hyslop P, Van Keuren ML et al. Amyloid beta protein gene: cDNA, mRNA distribution, and genetic linkage near the Alzheimer locus. *Science* 1987;235(4791):880-4.
- The Ronald and Nancy Reagan Research Institute of the Alzheimer's Association and the National Institute on Aging Working Group. Consensus report of the Working Group on: Molecular and Biochemical Markers of Alzheimer's Disease. *Neurobiol Aging* 1998;19(2):109-16.
- Thomas BM, McGonigal G, McQuade CA, Starr JM, Whalley LJ. Survival in Early Onset Dementia Effects of Urbanization and Socio-Economic Deprivation. *Neuroepidemiology* 1997;16(3):134-40.
- Ticozzi N, Tiloca C, Calini D, Gagliardi S, Altieri A, Colombrita C et al. C9ORF72 repeat expansions are restricted to the ALS-FTD spectrum. *Neurobiol Aging* 2014; 35: 936.e13-936.e17.
- Tolboom N, Koedam EL, Schott J M, et al. Dementia mimicking Alzheimer's disease Owing to a tau mutation: CSF and PET findings. *Alzheimer Dis. Assoc Disord* 2010;24:303–7.
- Turner MR, Al-Chalabi A, Chio A, Hardiman O, Kiernan MC, Rohrer JD, et al. Genetic screening in sporadic ALS and FTD. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017;88(12):1042-4
- Ungerleider L, Mishkin M. Two cortical visual systems. In: Ingle, DJ. Goodale, MA. Mansfield, RJW., editors. *Analysis of Motor Behavior*. Cambridge: MIT Press;1982:549-86.
- Van Blitterswijk M, Baker MC, DeJesus-Hernandez M, et al. C9ORF72 repeat expansions in cases with previously identified pathogenic mutations. *Neurology* 2013b;81(15):1332-41.
- Van Blitterswijk M, DeJesus-Hernandez M, Niemantsverdriet E, Murray ME, Heckman MG, Diehl NN, et al. Association between repeat sizes and clinical and pathological characteristics in carriers of C9ORF72 repeat expansions (Xpansize-72): a cross-sectional cohort study. *Lancet Neurol* 2013a; 12: 978–88.
- Van Broeckhoven C, Backhovens H, Cruts M, De Winter G, Bruyland M, Cras P, et al. Mapping of the gene predisposing to early onset Alzheimer's disease to chromosome 14q24.3. *Nat Genet* 1992;2(4):335-9.

- van der Flier WM, Schoonenboom SN, Pijnenburg YA, Fox NC, Scheltens P. The effect of APOE genotype on clinical phenotype in Alzheimer disease. *Neurology* 2006;67(3):526-7.
- van der Flier WM, Pijnenburg YA, Fox NC, Scheltens P. Early-onset versus late-onset Alzheimer's disease: the case of the missing APOE ϵ 4 allele. *Lancet Neurol* 2011;10(3):280-8.
- van der Vlies AE, Pijnenburg YA, Koene T, Klein M, Kok A, Scheltens P et al. Cognitive impairment in Alzheimer's disease is modified by APOE genotype. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007;24(2):98–103.
- van der Zee J, Pirici D, Van Langenhove T, Engelborghs S, Vandenberghe R, Hoffmann M et al. Clinical heterogeneity in 3 unrelated families linked to VCP p.Arg159His. *Neurology* 2009;73(8):626–32.
- van Es MA, Diekstra FP, Veldink JH, Baas F, Bourque PR, Schelhaas HJ, et al. A case of ALS-FTD in a large FALS pedigree with a K17I ANG mutation. *Neurology* 2009;72:287-8.
- Van Langenhove T, van der Zee J, Gijssels I, Gijssels I, Engelborghs S, Vandenberghe R et al. Distinct clinical characteristics of C9ORF72 expansion carriers compared with GRN, MAPT, and nonmutation carriers in a Flanders-Belgian FTL cohort. *JAMA Neurol* 2013;70(3):365-73.
- Van Mossevelde S, van der Zee J, Cruts M, Van Broeckhoven C. Relationship between C9ORF72 repeat size and clinical phenotype. *Curr Opin Genet Dev* 2017a;44:117-24.
- Van Mossevelde S, van der Zee J, Gijssels I, Sleegers K, De Bleeker J, Sieben A, et al. Clinical Evidence of Disease Anticipation in Families Segregating a C9ORF72 Repeat Expansion. Belgian Neurology (BELNEU) Consortium. *JAMA Neurol* 2017b 1;74(4):445-52.
- van Vliet D, de Vugt ME, Bakker C, Koopmans RT, Verhey FR. Impact of early onset dementia on caregivers: a review. *Int J Geriatr Psychiatry* 2010;25(11):1091–100.
- Vandermeeren M, Mercken M, Vanmechelen E, Six J, Van de Voorde A, Martin JJ et al. Detection of tau proteins in normal and Alzheimer's disease cerebrospinal fluid with a sensitive sandwich enzyme-linked immunosorbent assay. *J Neurochem* 1993;61(5):1828-34.
- Vanderstichele H, Blenow K, Wallin A, Andreasen N, Buyse M, Van de Voorde A et al. Development of a specific diagnostic test for measurement of β -amyloid(1-42) in CSF.

In: A. Fisher, I. Hanin and M. Yoshida (Eds). Alzheimer's disease and Parkinson's diseases. Plenum Press, New York, 1988, 773-8.

- Vanmechelen E, Vanderstichele H, Davidsson, Van Kercshaver, Van Der Perre B, Sjogren M et al. Quantification of tau phosphorylated at threonine 181 in human cerebrospinal fluid: a sandwich ELISA with a synthetic phosphopeptide for standardization. *Neurosci Lett* 2000;285(1):49–52.
- Velakoulis D, Walterfang M, Mocellin R, Pantelis C, McLean C. Frontotemporal dementia presenting as schizophrenia-like psychosis in young people: clinicopathological series and review of cases. *Br J Psychiatry* 2009;194:298–305.
- Vemuri P, Wiste HJ, Weigand SD, Shaw LM, Trojanowski JQ, Weiner M et al; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative.. MRI and CSF biomarkers in normal, MCI, and AD subjects: predicting future clinical change. *Neurology* 2009;73(4): 294–301.
- Verkkoniemi A, Kalimo H, Paetau A, Somer M, Iwatsubo T, Hardy J et al. Variant Alzheimer disease with spastic paraparesis: neuropathological phenotype. *J Neuropathol Exp Neurol* 2001;60(5):483-92.
- Vieira RT, Caixeta L, Machado S, Silva AC, Nardi AE, Arias-Carrión O et al. Epidemiology of early-onset dementia: a review of the literature. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2013;9:88-95.
- Villemagne VL, Dore V, Bourgeat P, Burnham SC, Laws S, Salvado O, et al. Abeta-amyloid and tau imaging in dementia. *Semin Nucl Med* 2017;47(1):75–88
- Vraamark Elberling TV, Stokholm J, Høgh P, Waldemar G. Diagnostic profile of young and middle-aged memory clinic patients. *Neurology* 2002;59(15):1259-62.
- Wallon D, Rousseau S, Rovelet-Lecrux A, Quillard-Muraine M, Guyant-Maréchal L, Martinaud O, et al; collaborators of GMAJ project. The French series of autosomal dominant early onset Alzheimer's disease cases: mutation spectrum and cerebrospinal fluid biomarkers. *J Alzheimers Dis* 2012;30(4):847-56.
- Walsh DM, Klyubin I, Fadeeva JV, Cullen WK, Anwyl R, Wolfe MS et al. Naturally secreted oligomers of amyloid beta protein potently inhibit hippocampal long-term potentiation in vivo. *Nature* 2002;416(6880):535–9.

- Walterfang M, Luders E, Looi JC, Rajagopalan P, Velakoulis D, Thompson PM, et al. Shape analysis of the corpus callosum in Alzheimer's disease and frontotemporal lobar degeneration subtypes. *J Alzheimers Dis* 2014;40(4):897–906.
- Wang Q, Song C, Li CC. Molecular perspectives on p97-VCP: progress in understanding its structure and diverse biological functions. *J Struct Biol* 2004;146:44 – 57.
- Warren JD, Rohrer JD, Rossor MN. Clinical review. Frontotemporal dementia. *BMJ*. 2013;347:f4827.
- Wechsler D. Wechsler Memory Scale-revised Manual. The Psychological Corporation, San Antonio, 1987.
- Weggen S, Beher D. Molecular consequences of amyloid precursor protein and presenilin mutations causing autosomal dominant Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther* 2012;4(2):9.
- Whitwell JL, Anderson VM, Scihill RI, Rossor MN, Fox NC. Longitudinal patterns of regional change on volumetric MRI in frontotemporal lobar degeneration. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004;17:307–310
- Whitwell JL, Weigand SD, Boeve BF, Senjem ML, Gunter JL, DeJesus-Hernandez M et al. Neuroimaging signatures of frontotemporal dementia genetics: C9ORF72, tau, progranulin and sporadics. *Brain* 2012;135(pt 3):794-806.
- Williams DR, Lees AJ. Progressive supranuclear palsy: clinicopathological concepts and diagnostic challenges. *Lancet Neurol* 2009;8(3):270–9.
- Williams T, Dearden AM, Cameron IH. From pillar post- a study of younger with dementia. *Psychiatr Bull* 2001;25:384-7.
- Wingo TS, Lah JJ, Levey AI, Cutler DJ. Autosomal recessive causes likely in early-onset Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2012;69(1):59–64.
- Withall A, Draper B, Seeher K, Brodaty H. The prevalence and causes of younger onset dementia in Easter Sydney, Australia. *Int Psychogeriatrics* 2014;26(12):1955–65.
- Wolk DA, Dickerson BC. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Apolipoprotein E (APOE) genotype has dissociable effects on memory and attentional executive network function in Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;107(22):10256–61.

- Woollacott IO, Rohrer JD. The clinical spectrum of sporadic and familial forms of frontotemporal dementia. *J Neurochem* 2016;138 (Suppl 1):6-31.
- Woolley JD, Khan BK, Murthy NK, Miller BL, Rankin KP. The diagnostic challenge of psychiatric symptoms in neurodegenerative disease: rates of and risk factors for prior psychiatric diagnosis in patients with early neurodegenerative disease. *J Clin Psychiatry* 2011;72(2):126–33.
- World Health Organization, The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: Clinical descriptions and diagnostic guidelines. 1992; World Health Organization, Geneva.
- World Health Organization: Dementia: A Public Health Priority. Geneva: World Health Organization; 2012. 8.
- Wu L, Rosa-Neto P, Hsiung GY, Sadovnick AD, Masellis M, Black SE et al. Early-onset familial Alzheimer's disease (EOFAD). *Can J Neurol Sci* 2012;39(4):436-45.
- Yokoyama JS, Rosen HJ. Neuroimaging features of C9ORF72 expansion. *Alzheimer Res Ther* 2012;4:45.
- Yu CE, Bird TD, Bekris LM, Montine TJ, Leverenz JB, Steinbart E, et al. The spectrum of mutations in progranulin: a collaborative study screening 545 cases of neurodegeneration. *Arch Neurol*. 2010;67(2):161-70.
- Zhang HY, Wang SJ, Liu B, Ma ZL, Yang M, Zhang ZJ, et al. Resting brain connectivity. Changes during the progress of Alzheimer disease. *Radiology* 2010; 256(2):598-606.
- Zhang Y, Schuff N, Du AT, Rosen H J, Kramer JH, Gorno-Tempini ML, et al. White matter damage in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease measured by diffusion MRI. *Brain* 2009;132(Pt 9):2579–92.
- Zhou J, Greicius MD, Gennatas ED, Growdon ME, Jang JY, Rabinovici GD, et al. Divergent network connectivity changes in behavioural variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Brain* 2010;133(Pt 5):1352–67.

LISTA SKRAĆENICA

ABkp- Alzheimerova bolest kasnog početka
ABrp- Alzheimerova bolest ranog početka
ACE-R- Revidirana Adenbrukova skala za procenu kognitivnih funkcija
AD- autozomno dominantno
ADL- Skala za procenu aktivnosti svakodnevnog života
ANG- angiogenin
APOE- apolipoprotein E
APP- amiloidni prekursorski protein
BDAE- Bostonski dijagnostički test za afazije
BMN- bolest motornog neurona
BNT- Bostonski test imenovanja
C9ORF72- chromosome 9 open reading frame 72
CDR- Skala za kliničku procenu demencije
CHMP28- charged multivesicular body protein 2B
CNS-centralni nervni sistem
CST- cerebrospinalna tečnost
DK- debljina korteksa
DKP-demencija kasnog početka
DLT- demencija sa Lewievim telima
DMN-default mode network
DOT- Test ređanja brojeva
DRP-demencija ranog početka
DRS- Matisova skala za procenu demencije
DT- difuzioni tenzor
FAB- Baterija za testiranje funkcija frontalnog režnja
fAB- familijarna Alzheimerova bolest
FCSRT- Test spontanog i potpomognutnog verbalnog prisećanja
FF- Test fonemske fluentnosti
FP- funkcionalna poveznost
FR- faktor rizika
FTDbv- bihejvioralna varijanta Frontotemporalne demencije
FTDrp- Frontotemporalna demencija ranog početka
FTLD- frontotemporalna lobarna degeneracija
GRN- progranulin
HAMA- Hamiltonova skala za procenu anksioznosti
HDRS- Hamiltonova skala za procenu depresije
HH-Hantingtonova horea
HVOT- Huperov test složene vizuelne organizacije
KBD-kotikobazalna degeneracija

KBS- kortikobazalni sindrom
KF- Test kategorijalne fluentnosti
MAPT- microtubule-associated protein tau
MMSE- Mini mental test
MoCA- Montrealska procena kognitivnih funkcija
MR- magnetna rezonanca
MTL-medijski temporalni lobus
NFK- neurofibrilarna klubad
NIA-AA- National Institute on Aging and the Alzheimer's Association
PB- Parkinsonova bolest
PET- pozitronska emisiona tomografija
PKA- posteriorna kortikalna atrofija
PLA- progresivna logopenička afazija
PNFA- progresivna nefluentna afazija
PPA- primarno progresivna afazija
PSEN- presenilin
PSP- progresivna supranulearna paraliza
RAVLT- Rejov test učenja liste reči
RS- resting state
SIGMAR1- sigma nonopioid intracellular receptor 1
ST- Stroop-ov test
TARDP- TAR DNA-binding protein 43
TBSS- Tract-based spatial statistics
TCS- Test crtanja sata
TMT-A- Test trasiranja puta A, engl. Trail Making Test A
VaD-vaskulna demencija
VCP- valosin-containing protein
WAIS- Wechslerov individualni test inteligencije
WMS- Wechslerova skala pamćenja

BIOGRAFIJA KANDIDATA

Gorana Mandić-Stojmenović je rođena 06.februara 1980. godine u Beogradu.

Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu upisala je 1998. godine, a diplomirala 2005. godine sa prosečnom ocenom 9.63. Bila je stipendista Fonda za razvoj naučnog i umetničkog podmladka, kao i stipendista Ministarstva nauke Republike Srbije.

Na Klinici za neurologiju Kliničkog Centra Srbije zaposlena je od 2006. godine, a specijalistički ispit položila je 2013. godine od kada i obavlja dužnosti specijaliste neurologije na Odeljenju za neurodegenerativne bolesti i u Centru za poremećaje pamćenja. Od 2015. godine zaposlena je i na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu u zvanju kliničkog asistenta.

2010. godine odbranila je završni akademski specijalistički rad pod nazivom "Određivanje koncentracije β -amiloida sa 42 aminokiseline, ukupnog i fosforilisanog tau proteina u cerebrospinalnoj tečnosti kod bolesnika sa Alzheimerovom bolešću" pod mentorstvom Prof. dr Elke Stefanove.

Tokom 2008. i 2009. godine kao stipendista fondacije „Prof. Dr Risto Bokonjić“ usavršavala se u oblasti demencija u Alzheimer Centru Vrije Univerziteta u Amsterdamu čiji je rukovodilac Prof. Dr Ph. Scheltens. Tokom 2015. godine usavršavala se iz oblasti MR postprocesing tehnika u neurodegenerativnim bolestima u San Raffaele bolnici u Milanu pod rukovodstvom Prof. Dr Massima Filippija.

Od 2008. godine učestvuje kao istraživač-saradnik na projektima Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije iz oblasti neurodegenerativnih bolesti.

Autor je i koautor većeg broja radova objavljenih u naučnim časopisima koji se citiraju na *PubMed*-u. Imala je usmene i poster prezentacije na domaćim i stranim kongresima, kao i predavanja u okviru programa kontinuirane medicinske edukacije Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu.

Prilog 1.

Izjava o autorstvu

Potpisana Gorana Mandić-Stojmenović

broj upisa NE-5132/17

Izjavljujem

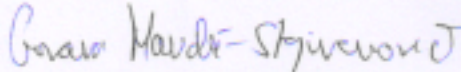
da je doktorska disertacija pod naslovom

Kliničke, genetske i morfološke karakteristike bolesnika sa demencijom ranog početka

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio/la autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 25.06.2018.


Gorana Mandić-Stojmenović

Prilog 2.

Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

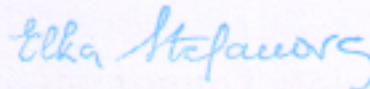
Ime i prezime autora Gorana Mandić-Stojmenović

Broj upisa NE-5132/17

Studijski program Neurologija

Naslov rada: **Kliničke, genetske i morfološke karakteristike bolesnika sa demencijom ranog početka**

Mentor: Prof. dr Elka Stefanova



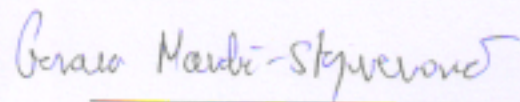
izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu**.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 25.06.2018.



Prilog 3.

Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

Kliničke, genetske i morfološke karakteristike bolesnika sa demencijom ranog početka

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim priložima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo
2. Autorstvo - nekomercijalno
3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade
4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima
5. Autorstvo – bez prerade
6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na poleđini lista).

Potpis doktoranda

U Beogradu, 25.06.2018.

Gerard Mardić-Stojanović

1. **Autorstvo** - Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence, čak i u komercijalne svrhe. Ovo je najslobodnija od svih licenci.
2. **Autorstvo – nekomercijalno**. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.
3. **Autorstvo - nekomercijalno – bez prerade**. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela. U odnosu na sve ostale licence, ovom licencom se ograničava najveći obim prava korišćenja dela.
4. **Autorstvo - nekomercijalno – deliti pod istim uslovima**. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada.
5. **Autorstvo – bez prerade**. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.
6. **Autorstvo - deliti pod istim uslovima**. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada. Slična je softverskim licencama, odnosno licencama otvorenog koda.