

# 2

## Νευροεκφυλιστικά νοσήματα που προκαλούν άνοια

Paul Rosenberg, Gregory Pontone & Chiadikaobi Onyike

### ΝΟΣΟΣ ΑΛΤΣΧΑΪΜΕΡ

#### *Κλινική εικόνα*

Η νόσος Αλτσχάιμερ (ΝΑ) ορίζεται κλινικά από τα κριτήρια που αναφέρονται στον Πίνακα 2.1. Τα πρώτα συμπτώματά της συχνά αναγνωρίζονται μόνο αναδρομικά, επειδή έχει ύπουλη έναρξη και βραδεία εξέλιξη. Η άνοια της ΝΑ είναι μια κλασική φλοιική άνοια με διαταραχές στη μνήμη (αμνησία), τον συντονισμό/επιδεξιότητα (απραξία), τον λόγο (αφασία) και την αντίληψη (αγνωσία). Παρ' ότι οι βιοδείκτες και τα διαγνωστικά τεστ γίνονται ολοένα και πιο χρήσιμα, η διάγνωση παραμένει πρωτίστως κλινική και βασίζεται σε προσεκτική λήψη ιστορικού, τη γνωστική αξιολόγηση και τον αποκλεισμό άλλων συννοσηρών ιατρικών/νευρολογικών/ψυχιατρικών καταστάσεων.

Υπάρχουν τρία γενικά στάδια εξέλιξης της ΝΑ και τρία στάδια που αντιπροσωπεύουν τη σοβαρότητα της άνοιας από τη ΝΑ (βλ. Πίνακα 2.2). Το πρώτο στάδιο, η προκλινική άνοια, είναι μια έννοια που εξυπηρετεί ερευνητικούς σκοπούς και έχει συμβάλει στη σχεδίαση μελετών πρόληψης. Τα άτομα με προκλινική άνοια έχουν βιολογικές ενδείξεις που υποδηλώνουν παρουσία παθολογίας του Αλτσχάιμερ χωρίς συμπτώματα, οπότε μπορούν να ταυτοποιηθούν μόνο με βιοδείκτες. Οι συγκεκριμένοι βιοδείκτες είναι τυπικά η απεικόνιση εναπόθεσης αμυλοειδούς με τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET) ή ο έλεγχος εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ΕΝΥ), αν και κάποιες σπάνιες γενετικές μορφές ΝΑ αντιστοιχούν επίσης σε αυτό το στάδιο. Επειδή δεν είναι ακόμη αποδεδειγμένο ότι οι βιοδείκτες ταυτοποιούν έγκυρα τα άτομα που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο, επί του παρόντος η

### ΠΙΝΑΚΑΣ 2.1 Κριτήρια για πιθανή νόσο Αλτσχάιμερ

---

Σαφής έκπτωση από το προηγούμενο επίπεδο λειτουργικότητας, βάσει ιστορικού ή/και αντικειμενικού ελέγχου
Ελλείμματα σε δύο ή περισσότερους τομείς της γνωστικής λειτουργίας
Αμνησιακή (πιο συνηθισμένη κλινική εικόνα): Έκπτωση βραχυπρόθεσμης ανάκλησης και απόκτησης νέων πληροφοριών
Μη αμνησιακή (λιγότερο συνηθισμένη κλινική εικόνα): Ελλείμματα στη γλωσσική, οπτικοχωρική ή/και εκτελεστική λειτουργία
Ύπουλη έναρξη και βαθμιαία εξέλιξη
Αποκλεισμός άλλης αιτίας κατόπιν διερεύνησης, συμπεριλαμβανομένων του delirium, εγκεφαλικού επεισοδίου, άλλων ανοιών ή μείζονος κατάθλιψης
Η βεβαιότητα της διάγνωσης αυξάνεται με: (1) τεκμηριωμένη μείωση της λειτουργικότητας (π.χ. σε μια σειρά γνωστικών δοκιμασιών)· (2) την παρουσία μεταλλάξεων που είναι γνωστό ότι προκαλούν οικογενή ΝΑ με αυτοσωματικό επικρατούν πρότυπο κληρονομικότητας· και (3) η παρουσία ενός ή περισσότερων βιοδεικτών που υποδηλώνουν διαδικασία παθολογίας ΝΑ, συμπεριλαμβανομένης της μείωσης όγκου του ιππόκαμπου στην MRI, μειωμένη πρόσληψη γλυκόζης στο FDG-PET, αυξημένη εναπόθεση αμυλοειδούς στο PET αμυλοειδούς ή/και χαρακτηριστικές μεταβολές μείωσης αμυλοειδούς βήτα και αύξησης της φωσφορυλιωμένης πρωτεΐνης ταυ στο ENY.
ΝΑ: νόσος Alzheimer· ENY: εγκεφαλονωτιαίο υγρό· FDG-PET: τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων φθοροδεοξυγλυκόζης· MRI: μαγνητική τομογραφία.

ιδέα του προκλινικού σταδίου είναι μια υπόθεση που ακόμη δοκιμάζεται. Το δεύτερο στάδιο, η ήπια γνωστική διαταραχή (MCI), αφορά σε άτομα που αναφέρουν ότι έχουν προβλήματα μνήμης (χαρακτηρίζονται ως υποκειμενικά προβλήματα) ή που παρουσιάζουν αντικειμενικές ενδείξεις κάποιας γνωστικής έκπτωσης αλλά εξακολουθούν να κινούνται στο συνηθισμένο επίπεδο λειτουργικότητάς τους ή κοντά σε αυτό. Η MCI είναι ομάδα κινδύνου και όχι διάγνωση. Ανάλογα με τον τρόπο που ορίζεται η MCI, η πλειονότητα –αλλά όχι το σύνολο– των ατόμων με MCI θα εμφανίσουν περαιτέρω επιδείνωση σε άνοια. Το 25%-40% των ατόμων με MCI δεν παρουσιάζουν επιδείνωση σε άνοια, και οι περισσότεροι δεν έχουν κάποια ασθένεια του εγκεφάλου. Τα άτομα με MCI συνήθως έχουν επίγνωση των συμπτωμάτων τους και αγωνιούν πολύ για την πρόληψη της εξέλιξης.

Από τη στιγμή που οι άνθρωποι θα εμφανίσουν λειτουργικά ελλείμματα από γνωστικά προβλήματα, ταξινομούνται ως ασθενείς με άνοια ΝΑ. Η συγκεκριμένη ταξινόμηση μπορεί να χωριστεί περαιτέρω σε «ήπια», «μέτρια» και «σοβαρή». Στην ήπια ΝΑ κυριαρχεί η έκπτωση της μνήμης. Σε ορισμένα άτομα υπάρχουν επίσης μεταβολές στην προσωπικότητα και ήπια διαταραχή

ΠΙΝΑΚΑΣ 2.2 Στάδια της νόσου Αλτσχάιμερ

Στάδιο	Ορισμός	Σχόλια
Πρόκλινικό	Ασυμπτωματική διάγνωση για ερευνητικούς σκοπούς	Ορίζεται μόνο για ΝΑ (μέχρι στιγμής)
MCI	Υποκειμενικά/αντικειμενικά γνωστικά προβλήματα Λειτουργικότητα: «Μια χαρά» Κλινική εικόνα: «Καλή, αλλά με επιφυλάξεις»	Τα συμπτώματα γίνονται εμφανή μόνο από το ιστορικό Ζουν ανεξάρτητα
Ήπια	Ελλείμματα ως προς τη λειτουργικότητα στις IADL Ανεξάρτητοι στις ADL MMSE 18-26 Λόγος/ευπραξία ακέραια Συχνά προβλήματα εκτελεστικής λειτουργίας	Φαίνονται φυσιολογικοί στον τυχαίο παρατηρητή Η ανεξαρτησία απειλείται ή παύει
Μέτρια	Έναρξη εμφάνισης ελλειμμάτων στον λόγο και την ευπραξία Οι ADL ποικίλλουν MMSE 10-18	Προσοχή στην οδήγηση και λοιπά θέματα ασφάλειας Μπορεί να δείχνουν εν πρώτοις «φυσιολογικοί», αλλά όχι σε μια πιο αναλυτική συνέντευξη Ζουν με την οικογένεια ή σε δομές υποστηριζόμενης διαβίωσης
Σοβαρή	MMSE <10 Ελλείμματα στον λόγο και την ευπραξία, αγνωσία Εξάρτηση από άλλους ως προς τις ADL	Προφανώς με έκπτωση λειτουργιών Συχνά σε ιδρύματα

ΝΑ: νόσος Αλτσχάιμερ· ADL: βασικές δραστηριότητες καθημερινής ζωής· IADL: σύνθετες δραστηριότητες καθημερινής ζωής· MMSE: Σύντομη Δοκιμασία Εκτίμησης Νοητικής Κατάστασης

των εκτελεστικών λειτουργιών. Παρουσιάζονται διαταραχές στις σύνθετες δραστηριότητες της καθημερινής ζωής (IADL) (π.χ. στη συμπλήρωση επιταγών, τα ψώνια, τον προγραμματισμό και την προετοιμασία των γευμάτων), αλλά απουσιάζουν ή υπάρχουν ελάχιστα προβλήματα στις βασικές δραστηριότητες της καθημερινής ζωής (ADL) (δηλαδή ντύσιμο, πλύσιμο, τουαλέτα, μετακίνηση με τις συγκοινωνίες και περπάτημα). Οι ασθενείς με ήπια ΝΑ μπορεί να συνεχίσουν να ζουν ανεξάρτητα, αλλά συνήθως χρειάζονται υποστήριξη για να καλύπτουν τα γνωστικά τους ελλείμματα. Τα μέλη της οικογένειας ή άλλοι φροντιστές αναλαμβάνουν συχνά την πληρωμή λογαριασμών, τον οικονομικό προγραμματισμό, τη φροντίδα του σπιτιού, τις αγορές και την οργάνωση των γευμάτων. Στη μέτρια ΝΑ, οι ασθενείς αναπτύσσουν

σημαντικές διαταραχές στον λόγο, την ικανότητα εκτέλεσης καθημερινών δραστηριοτήτων και την αναγνώριση προσώπων, τόπων και καταστάσεων. Η λειτουργικότητα εξασθενεί σε σημείο που οι σύνθετες δραστηριότητες της καθημερινής ζωής, όπως αγορές, πληρωμή λογαριασμών ή μαγείρεμα, πρέπει να τελούνται υπό επίβλεψη. Οι ασθενείς με μέτρια ΝΑ σπάνια ζουν ανεξάρτητα και συνήθως διαμένουν με την οικογένεια ή σε δομές υποστηριζόμενης διαβίωσης. Στη σοβαρή ΝΑ, η μνήμη, η επικοινωνία, η ευπραξία και η αναγνώριση προσώπων εξασθενούν αξιοσημείωτα. Εμφανίζονται προβλήματα στις βασικές ικανότητες, όπως στο περπάτημα και την τουαλέτα. Οι περισσότεροι άνθρωποι που βρίσκονται στο τρίτο στάδιο χρειάζονται σημαντική βοήθεια σε βασικές καθημερινές δραστηριότητες, όπως στο πλύσιμο, το ντύσιμο και τη μετακίνηση. Οι περισσότεροι εξαρτώνται πλήρως από άλλα πρόσωπα για όλες τις βασικές καθημερινές δραστηριότητες, και πολλοί ζουν σε δομές υποστηριζόμενης διαβίωσης ή εξειδικευμένες νοσηλευτικές εγκαταστάσεις ή «οίκους φροντίδας», επειδή οι οικογένειές τους αδυνατούν να τους προσφέρουν το απαραίτητο επίπεδο φροντίδας.

Οι ασθενείς με ΝΑ εμφανίζουν ποικιλία μη γνωστικών διαταραχών συμπεριφοράς, που επηρεάζουν περίπου το 60% αυτών οποιαδήποτε στιγμή και το 90% καθ' όλη την εξέλιξη της νόσου. Το ευρύ αυτό φάσμα συμπτωμάτων παρουσιάζεται συνοπτικά στον Πίνακα 2.3.

Η κατάθλιψη, η διέγερση, η επιθετικότητα, η απάθεια, οι παραληρητικές ιδέες, οι ψευδαισθήσεις και οι διαταραχές ύπνου είναι οι πιο συχνές από αυτές. Οι παραληρητικές ιδέες και οι παρανοήσεις εμφανίζονται στο 30%-40% των ασθενών με ΝΑ σε κάποια στιγμή κατά τη διάρκεια της νόσου. Ψευδαισθήσεις έχουν το 10%-25% των ασθενών. Αυτές πιο συχνά είναι οπτικές, αλλά εμφανίζονται επίσης ακουστικές ψευδαισθήσεις, που μπορεί να επιφέρουν δυσφορία. Οι παραληρητικές ιδέες και οι ψευδαισθήσεις διαφέρουν από αυτές που παρατηρούνται στη σχιζοφρένεια. Στη ΝΑ, οι παραληρητικές ιδέες είναι μάλλον περιγεγραμμένες (δηλαδή όχι περίπλοκες) – παραδείγματος χάριν, η βεβαιότητα των πασχόντων ότι κάποιος τους κλέβει τα χρήματα είναι συνηθισμένη. Σπανίως οι ασθενείς αυτοί δίνουν πολύπλοκες εξηγήσεις για το πώς το γνωρίζουν και γιατί συμβαίνει. Οι παραληρητικές ιδέες και οι ψευδαισθήσεις ενδέχεται να οδηγήσουν σε προβληματικές συμπεριφορές, όπως επίθεση σε άλλους, οχύρωση σε ένα δωμάτιο, απόκρυψη πραγμάτων ή άρνηση τροφής.

Στα αρχικά στάδια της ΝΑ, τα νευρολογικά συμπτώματα περιορίζονται σε γνωστικές διαταραχές. Είναι όμως πολύ συχνά σε σοβαρή ΝΑ και περιλαμβάνουν αύξηση αντανακλαστικών, απρακτική βλάβη και παρουσία

ΠΙΝΑΚΑΣ 2.3 Συμπεριφορικά συμπτώματα στη νόσο Αλτσχάιμερ

Στάδιο	Σχόλια
Παραληρητικές ιδέες	Ψευδείς πεποιθήσεις, συχνά αποτέλεσμα των ολισθημάτων μνήμης
Ψευδαισθήσεις	Συνηθέστερα οπτικές παρά ακουστικές
Διέγερση	Πολλές παραλλαγές, που όμως σχεδόν πάντα συνοδεύονται από συναισθηματική δυσφορία
Επιθετικότητα	Η σωματική επιθετικότητα που στρέφεται εναντίον άλλων τείνει να είναι το μεγαλύτερο πρόβλημα για τους φροντιστές και τους εργαζόμενους στις δομές μακροχρόνιας φροντίδας
Δυσφορία (θλίψη)	Συχνά δακρύζουν χωρίς προφανή αιτία
Άγχος	Συχνά διάχυτο και άσχετο με εύλογες ανησυχίες
Χαρά/ευφορία	Σχετικά ασυνήθιστη
Απάθεια/αδιαφορία	Συνδυασμός γνωστικών συμπτωμάτων και συμπτωμάτων διάθεσης, που έχει ως αποτέλεσμα έλλειψη κινήτρων και ενδιαφέροντος
Άρση αναστολών	Μπορεί να κάνει αγενή σχόλια, να αφήνει σεξουαλικά υπονοούμενα ή να γδύνεται
Ευερεθιστότητα/αστάθεια	Εκρήξεις θυμού, απρόσμενα και ανεξέλεγκτα ξεσπάσματα
Αποκλίνουσες διαταραχές της κινητικότητας	Περιπλάνηση, καταναγκαστικές συμπεριφορές
Διαταραχές ύπνου	Πιθανώς αποτέλεσμα διαταραχής κερκάρδιου ρυθμού, καθώς και σωματικών παθήσεων ή χορήγησης φαρμάκων
Διαταραχές όρεξης και λήψης τροφής	Οι περισσότεροι ασθενείς με νόσο Αλτσχάιμερ χάνουν την όρεξή τους για φαγητό και παρουσιάζουν μείωση βάρους στο σοβαρό στάδιο
Παρεκκλίνουσα εκφορά του λόγου	Βάζει τις φωνές, καλεί άλλους, ικετεύει, παρακαλεί

Πηγή: Προσαρμοσμένο από: Neuropsychiatric Inventory, Clinician Version.

μετωπιαίων αντανακλαστικών (σύλληψης και απομόζησης). Μερικοί ασθενείς αναπτύσσουν παρκινσονικά συμπτώματα, δηλαδή βραδύτητα κινήσεων και δυσκαμψία. Αιφνίδιες ακούσιες μυϊκές κινήσεις των άκρων, του κορμού ή της κεφαλής, που ονομάζονται *μυοκλονίες*, εμφανίζονται στο 15% των ασθενών, ενώ στο 10% προκαλούνται επιληπτικές κρίσεις. Οι ασθενείς συχνά αντιμετωπίζουν δυσκολία στο περπάτημα λόγω απραξίας βάδισης, κακής ισορροπίας και απώλειας της φυσικής τους κατάστασης. Ο συντονισμός των λεπτών κινήσεων σταδιακά εκπίπτει. Οι επιληπτικές κρίσεις

εμφανίζονται συχνότερα σε προϊούσα νόσο και οι ασθενείς συχνά χάνουν βάρος λόγω απώλειας της όρεξης. Σε πολύ προχωρημένα στάδια της ΝΑ, οι ασθενείς συνήθως καταλήγουν να χάνουν τον έλεγχο των σφιγκτήρων και παραμένουν ακίνητοι, ενώ πολλοί εμφανίζουν προβλήματα στην κατάποση. Στα προχωρημένα αυτά στάδια, ή πριν το τελικό, πολλοί ασθενείς μένουν κατάκοιτοι. Η έντονη δυσκαμψία (ακαμψία) είναι συχνή, όπως και η διάχυτη αύξηση των αντανακλαστικών, η σπαστικότητα και η αδυναμία κατάποσης.

Η νόσος Αλτσχάιμερ διαρκεί κατά μέσο όρο 8-10 χρόνια, αλλά έχουν αναφερθεί και επιβεβαιωθεί παθολογοανατομικά περιπτώσεις διάρκειας μόλις 2 ετών όσο και 22 ετών. Για πολλούς ασθενείς, η διάγνωση γίνεται αφού έχουν προηγηθεί συμπτώματα επί 2 ή 3 χρόνια. Η εμπιστοσύνη στην κλινική διάγνωση βάσει των κριτηρίων του Πίνακα 2.2 είναι υψηλή. Σε περισσότερους από το 90% των ασθενών που πληρούν αυτά τα κριτήρια διαπιστώνεται κατά τη νεκροψία ότι έχουν τις χαρακτηριστικές για τη νόσο αλλοιώσεις του εγκεφάλου. Η επιδείνωση είναι συνήθως σταθερή, και για τους περισσότερους ασθενείς ο ρυθμός φαίνεται να παραμένει σταθερός, εντούτοις ο ρυθμός εξέλιξης μπορεί να ποικίλλει. Ορισμένες μελέτες διαπιστώνουν επιτάχυνση της έκπτωσης στο μεσαίο στάδιο και βραδύτερο ρυθμό έκπτωσης στο πρώιμο και το προχωρημένο, όμως αυτό μπορεί να οφείλεται στον τρόπο μέτρησής της και στο γεγονός ότι ορισμένα συμπτώματα (π.χ. η διαταραχή στον λόγο) είναι πιο επιβαρυντικά. Καταβάλλονται εντατικές προσπάθειες για την ανάπτυξη βιολογικών εξετάσεων που θα μπορούν να διαγιγνώσκουν με ακρίβεια την άνοια.

### *Επιδημιολογία*

Ο επιπολασμός της ΝΑ εξαρτάται από την ηλικία. Στις Ηνωμένες Πολιτείες, εκτιμάται ότι το 8%-12% των ατόμων ηλικίας 65 ετών και άνω νοσούν. Ο επιπολασμός αυξάνεται με την ηλικία, σε ποσοστό 8%-10% για άτομα ηλικίας 75 ετών και άνω, 20%-25% για άτομα ηλικίας 85 ετών και άνω, και 40%-50% για άτομα άνω των 90 ετών. Οι εκτιμήσεις είναι σταθερές σε όλες σχεδόν τις φυλετικές και πολιτισμικές ομάδες. Η επίπτωση (ποσοστό νέων περιπτώσεων ανά έτος) της ΝΑ στην ηλικία των 65 ετών είναι περίπου 0,25% ετησίως, και διπλασιάζεται κάθε 5 χρόνια· έτσι, η συχνότητα εμφάνισης είναι 1% ετησίως στην ηλικία των 75 ετών και πλησιάζει το 4% στην ηλικία των 85. Αν και η επίπτωση εξακολουθεί να αυξάνεται στη δέκατη δεκαετία της ζωής, δεν είναι σαφές αν αυτό εξηγείται από τη συνεχή αύξηση της παθολογίας της ΝΑ, από την επιπέδωση της επίπτωσης της ΝΑ συνυπολογιζομέ-

νων άλλων αιτίων (κυρίως της αγγειακής άνοιας και της άνοιας με σωματία Lewy) ή από την αυξανόμενη επίπτωση διαφόρων άλλων διακριτών διαταραχών (μεταξύ αυτών, της ιπποκάμειας σκλήρυνσης και της πρωτοπαθούς –σχετιζόμενης με την ηλικία– ταυτοπάθειας.

### *Παθολογία, αιτιολογία και βιοδείκτες*

Η παθολογία της ΝΑ έχει δύο εξέχοντα χαρακτηριστικά, τα οποία περιέγραψε ο δρ Alois Alzheimer το 1906 και το 1907. Κατά πρώτον, υπάρχουν εξωκυτταρικές εναποθέσεις που ονομάζονται *νευριτικές* ή *γεροντικές* *πλάκες*. Αυτές περιέχουν μια πρωτεΐνη που αποτελείται κυρίως από βήτα-αμυλοειδές, το θραύσμα μιας πρωτεΐνης που υπάρχει στις μεμβράνες όλων των νευρικών κυττάρων (νευρώνες), γνωστής ως πρόδρομη πρωτεΐνη του αμυλοειδούς (APP). Ο τρόπος με τον οποίο η APP μετατρέπεται σε βήτα-αμυλοειδές έχει προσδιοριστεί και είναι πιθανό να οδηγήσει σε θεραπείες ή πρόληψη. Η εν λόγω πρωτεΐνη μπορεί να απεικονιστεί σε μικροσκόπιο, επειδή στη χρώση εμφανίζει ένα χαρακτηριστικό μοτίβο.

Το δεύτερο στοιχείο της παθολογίας του εγκεφάλου είναι οι ενδοκυτταριοί *νευροϊνιαδικοί σωροί*, οι οποίοι επίσης είναι μια πρωτεΐνη που αποτελείται κυρίως από υπερφωσφορυλιωμένη ταυ. Η πρωτεΐνη αυτή συνήθως συνδέει κομμάτια του μικροσωληνίσκου, δομές που αποτελούν τον κυτταροσκελετό ή τον σκελετό του κάθε κυττάρου. Οι ακριβείς τρόποι με τους οποίους αναπτύσσονται οι νευριτικοί σωροί δεν είναι γνωστοί, αλλά είναι σαφές ότι τούτο συμβαίνει αφού αρχίσουν να σχηματίζονται οι πλάκες.

Ένα άλλο σημαντικό εύρημα στην παθολογία της ΝΑ είναι η εκτεταμένη απώλεια νευρώνων. Στα αρχικά στάδια της νόσου, αυτό είναι πιο εμφανές στις ενδορρινικές και ιπποκάμπειες περιοχές των κροταφικών λοβών. Καθώς η νόσος εξελίσσεται, εξαπλώνεται σε ολόκληρη την κροταφική περιοχή και τις βρεγματικές περιοχές. Απώλεια κυττάρων σε διαφορετικό βαθμό ανιχνεύεται επίσης στους μετωπιαίους λοβούς, στις υποφλοιώδεις δομές, όπως στον βασικό πυρήνα του Meynert (κύρια πηγή της ακετυλοχολίνης του εγκεφάλου), αλλά και σε βαθύτερες δομές, όπως ο υπομέλας τόπος (κύρια πηγή νορεπινεφρίνης του εγκεφάλου) και οι πυρήνες ραφής (κύρια πηγή της σεροτονίνης του εγκεφάλου). Αυτή η εκτεταμένη απώλεια νευρώνων ευθύνεται για την ατροφική ή συρρικνωμένη εικόνα του εγκεφάλου κατά τη νεκροψία.

Η κατανομή της νευροπαθολογίας βοηθά στην εξήγηση του κλινικού συνδρόμου. Οι νευριτικές πλάκες και οι νευροϊνδιακοί σωροί στον ιππόκα-



μπο και στον ενδορρινικό φλοιό ευθύνονται για την έκπτωση της μνήμης. Η παθολογία του κροταφικού λοβού εξηγεί την υπερίσχυση των διαταραχών λόγου, ενώ η απώλεια κυττάρων στους βρεγματικούς λοβούς οδηγεί σε οπτικοχωρικές διαταραχές. Η απώλεια νευρώνων σε υποφλοιώδεις πυρήνες, όπως στον υπομέλανα τόπο και τους πυρήνες ραφής, μπορεί να οδηγήσει σε ψευδαισθήσεις, παραληρητικές ιδέες και διαταραχή στη ρύθμιση της διάθεσης.

Το αίτιο της νευροπαθολογίας και ο μηχανισμός με τον οποίο αυτή εξαπλώνεται δεν είναι γνωστά, ωστόσο η κληρονομικότητα παίζει σημαντικό ρόλο στην αιτιότητα της νόσου. Περίπου το 2% των περιπτώσεων κληρονομείται με αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα, με αποτέλεσμα να επηρεάζεται κατά μέσο όρο το 50% των ατόμων ανά γενιά. Τα τρία αυτοσωματικά επικρατούντα γονίδια βρίσκονται στα χρωμοσώματα 21 (το γονίδιο APP), 1 (το γονίδιο της πρεσενιλίνης-2) και 14 (το γονίδιο της πρεσενιλίνης-1). Η λειτουργία αυτών των γονιδίων είναι άγνωστη. Επιπλέον, το αλληλόμορφο γονίδιο ε4 της απολιποπρωτεΐνης E (APOE), το οποίο βρίσκεται στο χρωμόσωμα 19, επηρεάζει τον κίνδυνο εμφάνισης AD. Αυτό το αλληλόμορφο φαίνεται να προκαλεί την έναρξη της ΝΑ κατά μέσο όρο 5 χρόνια νωρίτερα, ίσως καθιστώντας πιο δύσκολη για τον οργανισμό την αφαίρεση του ανεπιθύμητου βήτα-αμυλοειδούς. Τα τελευταία χρόνια έχουν εντοπιστεί περισσότερα από 20 ακόμη υποψήφια γονίδια, τα περισσότερα από τα οποία προσθέτουν ένα μικρό ποσοστό κληρονομικού κινδύνου στην AD, αλλά τουλάχιστον ένα από αυτά φαίνεται να είναι προστατευτικό. Είναι πιθανό να ανακαλυφθούν περισσότερα γονίδια στο μέλλον, καθώς ολοένα και μεγαλύτερα δείγματα γίνονται διαθέσιμα, όμως η συμβολή οποιουδήποτε από αυτά τα γονίδια είναι μικρότερη από 1%.

Πολλά από αυτά τα προσφάτως αναγνωρισμένα γονίδια εμπλέκονται στον σχηματισμό και τη συντήρηση συνάψεων, την κυτταρική σηματοδότηση και τη φλεγμονή. Υπάρχουν ελπίδες ότι η μελέτη τους θα οδηγήσει στον εντοπισμό νέων μηχανισμών της νόσου και σε νέες θεραπείες. Είναι επίσης πιθανό η ανακάλυψή τους να οδηγήσει σε μεθόδους προσδιορισμού ατομικών προφίλ γενετικού κινδύνου για την ανάπτυξη ΝΑ.

Τις τελευταίες δύο δεκαετίες, η κατανόησή μας γύρω από τις βιολογικές διαδικασίες και τους βιοδείκτες αυτών των διαδικασιών έχει βελτιωθεί σημαντικά. Το Σχήμα 2.1 απεικονίζει συνοπτικά την τρέχουσα κατανόηση της σχέσης των βιοδεικτών με τους βιολογικούς μηχανισμούς της ΝΑ. Ίσως η πιο σημαντική γνώση είναι ότι διαφορετικοί μηχανισμοί είναι ενεργοί σε διαφορετικά στάδια της νόσου. Έτσι, η εναπόθεση αμυλοειδούς, που ανι-



χνεύεται με PET απεικόνιση αμυλοειδούς, προηγείται των πρώτων κλινικών συμπτωμάτων κατά 10-20 χρόνια. Αυτή η αρχική εναπόθεση αμυλοειδούς ενεργοποιεί έναν καταρράκτη που αρχικά οδηγεί σε κυτταρικό θάνατο και περαιτέρω εναπόθεση αμυλοειδούς, κι εν συνεχεία σε συναπτική δυσλειτουργία (ανιχνεύσιμη με τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίου φθοροδεοξυγλυκόζης [FDG-PET]), απόθεση του σε νευροϊνδιακούς σωρούς (η PET απεικόνιση του ταυ είναι για την ώρα υπό μελέτη), απώλεια νευρωνικών κυττάρων (ανιχνεύσιμη με απώλεια όγκου του ιππόκαμπου στη μαγνητική τομογραφία [MRI]), και, χρόνια αργότερα, σε γνωστική έκπτωση και έκπτωση λειτουργικότητας. Ο θάνατος των νευρώνων οδηγεί επίσης σε αλλαγές στην απελευθέρωση νευροδιαβιβαστών, που με τη σειρά τους μπορεί να οδηγήσουν στην ανάπτυξη συγκεκριμένων συμπτωμάτων. Για παράδειγμα, η απώλεια ακετυλοχολίνης θεωρείται ότι συμβάλλει στην απώλεια μνήμης και ίσως σε άλλες γνωστικές διαταραχές. Η απώλεια των νευροδιαβιβαστών νορεπινεφρίνη, ντοπαμίνη, σωματοστατίνη και σεροτονίνη πιθανότατα συνδέεται με την ανάπτυξη άλλων ειδικών γνωστικών και συμπεριφορικών νευροψυχιατρικών συμπτωμάτων, ενώ η αύξηση του νευροδιαβιβαστή γλουταμινικού, η οποία μπορεί να συμβεί ως αντίδραση στη μείωση της λειτουργίας των νευρώνων, ενδέχεται να προκαλέσει υπερδιέγερση και θάνατο των υπολειπόμενων νευρώνων.

## ΑΝΟΙΑ ΜΕ ΣΩΜΑΤΙΑ LEWY ΚΑΙ ΑΝΟΙΑ ΛΟΓΩ ΝΟΣΟΥ ΠΑΡΚΙΝΣΟΝ

### *Πρόδρομη περίοδος*

Τόσο στη νόσο Πάρκινσον (ΝΠ) όσο και στην άνοια με σωματίδια Lewy (DLB) η διαδικασία της νόσου ξεκινά χρόνια πριν από τη διάγνωση. Οι προειδοποιητικές εκδηλώσεις περιλαμβάνουν ένα φάσμα συμπεριφορικών, γνωστικών, σωματικών και ψυχιατρικών συμπτωμάτων, ορισμένα από τα οποία εκδηλώνονται δεκαετίες πριν από την εμφάνιση της άνοιας. Τα συμπτώματα ωστόσο αυτά είναι ασαφή και ποικίλα, ενώ ακόμη και όταν εκδηλωθούν έχουν απρόβλεπτο χρονισμό και ακολουθία. Επομένως, οι τρέχουσες προσπάθειες για τον εντοπισμό μιας πρόδρομικής κατάστασης της DLB εστιάζονται σε έναν συνδυασμό πρόδρομων κλινικών συμπτωμάτων ή παραγόντων κινδύνου σε συνδυασμό με πιθανούς βιοδείκτες.

Η άνοια είναι το κεντρικό χαρακτηριστικό της DLB και ως εκ τούτου η MCI θεωρείται πιθανό πρόδρομο σύμπτωμα της νόσου. Σε γενικές γραμμές, τα άτομα με MCI διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης άνοιας· άλλωστε,

έως και το 25% των ατόμων αυτών τελικά διαγιγνώσκεται με DLB. Παρόλο που η MCI τόσο του αμνησιακού όσο και του μη αμνησιακού τύπου έχουν συσχετιστεί με την DLB, περιπτώσεις μη αμνησιακού τύπου MCI με μειωμένη προσοχή, εκτελεστική δυσλειτουργία ή οπτικοχωρικά ελλείμματα είναι πιο πιθανό να εξελιχθούν σε DLB απ' ό,τι αυτές που παρουσιάζουν μόνο έκπτωση της μνήμης. Τα βασικά χαρακτηριστικά της DLB (γνωστικές διακυμάνσεις, παρκινσονισμός και οπτικές ψευδαισθήσεις) έχουν επίσης μελετηθεί ως πιθανά πρόδρομα συμπτώματα. Αν και οι γνωστικές διακυμάνσεις είναι τα λιγότερο συνηθισμένα βασικά συμπτώματα κατά τη διάρκεια των ετών πριν από την έναρξη της DLB, πρόσφατα στοιχεία δείχνουν ότι οι γνωστικές διακυμάνσεις μπορεί να εκδηλωθούν ως delirium και παροδική απώλεια συνείδησης στο πρόδρομο στάδιο. Εάν ισχύει κάτι τέτοιο, θα αποδειχθούν πιο συνηθισμένες απ' όσο πιστεύαμε μέχρι τώρα, επειδή το delirium και η παροδική απώλεια συνείδησης έχουν βρεθεί σε έως και το 43% των περιπτώσεων. Οι οπτικές ψευδαισθήσεις πριν από την έναρξη της άνοιας έχουν αναφερθεί στο 77% των περιπτώσεων DLB, ενώ ο παρκινσονισμός που ξεκινά πριν από την άνοια εμφανίζεται σε περίπου 60% των περιπτώσεων.

Ίσως η πιο ενδιαφέρουσα πιθανότητα για πρόδρομο σύμπτωμα της άνοιας με σωματία Lewy είναι η συμπεριφορική διαταραχή φάσης REM ύπνου (RBD). Η RBD είναι μια διαταραχή του ύπνου που χαρακτηρίζεται από εκδραμάτιση των ονείρων. Όσοι έχουν RBD συχνά κλωτσούν, κτυπούν με τις γροθιές τους ή φωνάζουν ενώ κοιμούνται, με αποτέλεσμα να μην είναι ασυνηθιστο για τον ασθενή ή τον/την σύντροφό του να τραυματιστεί από τέτοιες αντιδράσεις. Προοπτικές μελέτες που διεξήχθησαν σε ασθενείς με ιδιοπαθή RBD διαπίστωσαν ότι περισσότεροι από το 80% αναπτύσσουν στο μέλλον νευροεκφυλιστική συνουκλείνοπάθεια, όπως DLB, ΝΠ ή άνοια λόγω της νόσου του Πάρκινσον (PDD).

Η παθολογοανατομία των σωματίων Lewy κατά τη νεκροψία στην πλειονότητα των περιπτώσεων DLB είναι παρόμοια με αυτήν που παρατηρείται στην PDD, αν και αναφέρονται αρκετές διαφορές. Και στις δύο διαταραχές, το φορτίο των φλοιικών σωματίων Lewy δεν συσχετίζεται με τη σοβαρότητα της άνοιας.

Αυτός είναι ένας από τους λόγους για τους οποίους, προς το παρόν, δεν υπάρχουν βιοδείκτες που να αναγνωρίζουν ή να διακρίνουν έγκυρα μεταξύ πρόδρομου σταδίου DLB ή PDD. Η δυσκολία προς το παρόν έγκειται στο ότι πολλές ομοιότητες μεταξύ κλινικών συμπτωμάτων και ευρημάτων νεκροψίας DLB και PDD υπερισχύουν των παθολογικών διαφορών που είναι γνωστές. Παραδείγματος χάρη, σε σύγκριση με την PDD, η

DLB τυπικά παρουσιάζει μεγαλύτερη εναπόθεση πλάκας αμυλοειδούς στο ραβδωτό σώμα, συχνότερη εναπόθεση άλφα-συνουκλεΐνης στις υποπεριοχές του υπόκαμπου CA2 και CA3, και υψηλότερη πυκνότητα υποδοχέων σεροτονίνης 5-HT<sub>1A</sub> στον μετωπιαίο φλοιό. Η απεικόνιση, οι δείκτες του αμυλοειδούς A, της σεροτονίνης (ή των μεταβολιτών της), και της άλφα-συνουκλεΐνης στον ορό και στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό βρίσκονται σε εξέλιξη και ενδέχεται να είναι διαθέσιμοι ως προγνωστικοί βιοδείκτες στο μέλλον.

### Σύνδρομο

Η νόσος Πάρκινσον, η PDD και η DLB μπορούν να θεωρηθούν ως ένα πολυδιάστατο φάσμα, επειδή η κατανομή της παθολογίας στο τελικό στάδιο είναι συνήθως πανομοιότυπη. Τα κλινικά χαρακτηριστικά της DLB έχουν πολλές ομοιότητες με εκείνα των ΝΠ και PDD. Επιπλέον, τα σωματίδια Lewy και η νευρίτιδα Lewy, τα κύρια παθολογικά υποστρώματα της DLB, της ΝΠ και της PDD, αποτελούνται κυρίως από άλφα-συνουκλεΐνη. Κατά διεθνή συναίνεση, η DLB διαγιγνώσκεται όταν η γνωστική εξασθένηση προηγείται ή ξεκινά εντός ενός έτους από την έναρξη των παρκινσονικών κινητικών συμπτωμάτων. Στην πέμπτη έκδοση του *Διαγνωστικού και Στατιστικού Εγχειριδίου Ψυχικών Διαταραχών*, η DLB κωδικοποιείται ως «Μείζων και Ήπια Νευρογνωστική Διαταραχή με σωματίδια Lewy».

Τα τρέχοντα διαγνωστικά κριτήρια ομαδοποιούνται σε βασικά, πυρηνικά, υποδηλωτικά και υποστηρικτικά χαρακτηριστικά. Για τη διάγνωση πιθανής DLB, η άνοια πρέπει να συνυπάρχει με τουλάχιστον ένα πυρηνικό χαρακτηριστικό συν άλλο ένα (πυρηνικό ή υποδηλωτικό). Ομοίως, για τη διάγνωση ενδεχόμενης DLB πρέπει να υπάρχει άνοια συν ένα βασικό χαρακτηριστικό ή άνοια συν ένα ή περισσότερα υποδηλωτικά χαρακτηριστικά.

Το βασικό χαρακτηριστικό της DLB είναι η άνοια. Το μοτίβο της νευροψυχολογικής δυσλειτουργίας που παρατηρείται στην DLB είναι διαφορετικό από εκείνο της νόσου Αλτσχάιμερ, με την DLB να έχει πρωιμότερα και πιο σοβαρά ελλείμματα στους τομείς της προσοχής, της οπτικοχωρικής επεξεργασίας και της μετωπιαίας-εκτελεστικής λειτουργίας, και λιγότερο έντονη εξασθένηση της μνήμης. Τα άλλα βασικά χαρακτηριστικά της DLB είναι η κυμαινόμενη νοητική λειτουργία με διακυμάνσεις στην προσοχή και την εγρήγορση, πλήρως οργανωμένες οπτικές ψευδαισθήσεις και παρκινσονισμό.

Τα υποδηλωτικά χαρακτηριστικά της DLB είναι ιστορικό συμπεριφορικής διαταραχής κατά τον REM ύπνο (RBD), σοβαρές ανεπιθύμητες ενέρ-

γεις σε νευροληπτικά φάρμακα («ευαισθησία στα νευροληπτικά») και μειωμένη πρόσληψη του μεταφορέα της ντοπαμίνης στα βασικά γάγγλια, που καταδεικνύεται σε υπολογιστική τομογραφία εκπομπής φωτονίων (SPECT) ή απεικόνιση PET. Πολλά επιπρόσθετα συμπτώματα είναι συνήθως παρόντα στην DLB, έχουν όμως χαμηλή διαγνωστική ειδικότητα. Αυτά ονομάζονται υποστηρικτικά χαρακτηριστικά και περιλαμβάνουν επαναλαμβανόμενες πτώσεις και συγκοπή, παροδική ανεξήγητη απώλεια συνείδησης, σοβαρή διαταραχή του αυτόνομου όπως ορθοστατική υπόταση, ακράτεια ούρων, ψευδαισθήσεις άλλου τύπου εκτός των οπτικών, συστηματοποιημένες παραληρητικές ιδέες, μη φυσιολογικό (χαμηλή πρόσληψη) MIBG σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου Μετα-Ιωδο-Βενζυλ-γουανιδίνη επισημασμένη με ιώδιο 123, και εξέχουσα δραστηριότητα βραδέων κυμάτων στο ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (HEΓ) με παροδικά συμπλέγματα αιχμών κυμάτων κροταφικά.

### *Πορεία*

Οι περισσότερες μελέτες για την εξέλιξη της DLB δεν προσδιορίζουν συγκεκριμένες ακολουθίες έναρξης συμπτωμάτων, αλλά μάλλον τη συχνότητα των συμπτωμάτων κατά την πρώτη εκδήλωση. Μια μελέτη που εξέτασε τους φροντιστές 61 ασθενών με DLB ανέφερε ότι τα πρώτα συμπτώματα που παρατηρήθηκαν ήταν έκπτωση της μνήμης (57%), οπτικές ψευδαισθήσεις (44%), κατάθλιψη (34%), δυσκολίες στην επίλυση προβλημάτων (33%), προβλήματα βάδισης (28%), τρόμος ή δυσκαμψία (25%), προβλήματα λόγου (16%) και τάση για πτώσεις (13%). Όταν οι ίδιοι αυτοί ασθενείς εξετάστηκαν αρχικά από ιατρούς και διαγνώστηκαν με DLB, διαπιστώθηκε παρκινσονισμός στο 64%, οπτικές ψευδαισθήσεις στο 59%, γνωστικές διακυμάνσεις στο 43% και RBD στο 39%.

Παρά την ποικιλία στην ακολουθία και τον χρόνο έναρξης, τα συμπτώματα της DLB αρκετά συχνά συνυπάρχουν, οπότε βοηθούν στη διάκριση της DLB από άλλα σύνδρομα άνοιας, ακόμη και σε πρώιμα στάδια. Παραδείγματος χάρη, η παρουσία οπτικών ψευδαισθήσεων κατά την αρχική εξέταση αποτελεί ισχυρό προγνωστικό παράγοντα της DLB έναντι της νόσου Αλτσχάιμερ και άλλων συνδρόμων άνοιας, καθώς και ο παρκινσονισμός κατά την έναρξη είναι σπάνιος στις περισσότερες άνοιες που δεν έχουν παθολογία σωματίων Lewy.

Αρκετές μικρές μελέτες με επιβεβαιωμένη κατά τη νεκροψία DLB έχουν διαπιστώσει ότι μια κοινή ακολουθία ξεκινά με RBD, κατόπιν εμφανίζεται

παρκινσονισμός, για να ακολουθήσουν γνωστική έκπτωση, οπτικές ψευδαισθήσεις και τελικά γνωστικές διακυμάνσεις. Οι περισσότερες μελέτες συμφωνούν ότι οι γνωστικές διακυμάνσεις είναι από τα τελευταία πυρηνικά συμπτώματα που αναπτύσσονται. Ακόμη και αυτό ωστόσο αμφισβητήθηκε πρόσφατα λόγω ενδείξεων ότι επεισόδια delirium και η παροδική απώλεια συνείδησης συμβαίνουν χρόνια πριν από τη διάγνωση. Σύμφωνα με μία υπόθεση, αυτά εντάσσονται σε ένα συνεχές γνωστικών διακυμάνσεων.

### *Επιδημιολογία*

Η DLB είναι η δεύτερη σε συχνότητα νευροεκφυλιστική άνοια μετά τη ΝΑ. Σύμφωνα με μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση, η DLB αντιπροσωπεύει 1 στις 25 περιπτώσεις άνοιας που διαγνώστηκαν στην κοινότητα και 1 στις 13 στη δευτεροβάθμια περίθαλψη. Η επίπτωση της DLB είναι 3,5 ανά 100.000 ανθρωποέτη συνολικά, αλλά αυξάνεται ραγδαία με την ηλικία. Οι άνδρες έχουν τετραπλάσια επίπτωση στην DLB σε σχέση με τις γυναίκες. Η ηλικία έναρξης της DLB είναι παρόμοια με εκείνη της ΝΑ, με μέση ηλικία τα 70-75 έτη. Η διάρκεια της ασθένειας είναι μικρότερη από εκείνη της ΝΑ, και κυμαίνεται από 3 έως 8 χρόνια. Υπάρχει αυξημένο ποσοστό θνησιμότητας, με μέσο χρόνο επιβίωσης μετά τη διάγνωση τα 4,4 έτη για τον συνδυασμό των ανοιών DLB και PDD, έναντι των 6,9 ετών για την AD. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι η διαφορά στο ποσοστό θνησιμότητας μεταξύ ΝΑ και DLB δεν έγινε σημαντική παρά μόλις 2 χρόνια μετά τη διάγνωση.

### *ΓΕΝΕΤΙΚΗ*

Η DLB θεωρείται γενικά σποραδική διαταραχή, επειδή έχουν περιγραφεί ελάχιστες οικογενειακές περιπτώσεις. Σε μία μελέτη επιβεβαιωμένων με νεκροψία περιπτώσεων διαταραχών με σωματία Lewy, οι μεταλλάξεις της γλυκοκερεοβροσιδάσης συσχετίστηκαν σημαντικά με παρουσία φλοιικών σωματίων Lewy αλλά όχι με ΝΑ.

### *Παθολογία*

Σε μια μεγάλη μελέτη κοόρτης με 788 νευροπαθολογικά αποδεδειγμένες περιπτώσεις DLB διαπιστώθηκε συσχέτιση μεταξύ των γονιδιακών τόπων SNCA και SCARB2 και κινδύνου ανάπτυξης DLB, και επιβεβαιώθηκαν προηγούμενα ευρήματα συσχέτισης με το αλληλόμορφο APOE 4. Είναι ενδι-

αφέρον ότι η συσχέτιση μεταξύ τύπου SNCA και DLB σε αυτή τη μελέτη φαίνεται να βρίσκεται σε διαφορετική περιοχή συσχέτισης από αυτήν που αναφέρεται στη ΝΠ.

### *Περιβαλλοντικοί παράγοντες κινδύνου*

Μέχρι σήμερα, οι περιβαλλοντικοί παράγοντες κινδύνου που αναγνωρίζονται για την DLB είναι παρόμοιοι με εκείνους για τις ΝΑ και ΝΠ. Σε σύγκριση με τα άτομα που πάσχουν από ΝΑ, τα άτομα με DLB είναι νεότερα, συχνότερα άνδρες, έχουν υψηλότερο μορφωτικό επίπεδο, τους συνοδεύει ιστορικό κατάθλιψης και οικογενειακό ιστορικό ΝΠ, δεν έχουν αλληλόμορφα ΑΡΟΕ ε4 και υποβλήθηκαν σε ωθηκεκτομή πριν από την ηλικία των 45 ετών.

### ΜΕΤΩΠΟΚΡΟΤΑΦΙΚΕΣ ΑΝΟΙΕΣ: ΠΡΟΪΟΥΣΑ ΥΠΕΡΠΥΡΗΝΙΚΗ ΠΑΡΑΛΥΣΗ, ΜΕΤΩΠΟΚΡΟΤΑΦΙΚΗ ΑΝΟΙΑ ΜΕ ΠΛΑΓΙΑ ΑΜΥΟΤΡΟΦΙΚΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ ΚΑΙ ΦΛΟΙΟΒΑΣΙΚΗ ΕΚΦΥΛΙΣΗ

Η μετωποκροταφική άνοια (frontotemporal dementia, FTD) εμφανίζεται συνήθως στη μέση ηλικία ή νωρίτερα. Περιγράφηκε πριν από έναν περίπου αιώνα ως σταδιακή εκτράχυνση και έκπτωση της συμπεριφοράς και του λόγου. Τα τελευταία 40 χρόνια έχουν αναγνωριστεί τρία σύνδρομα: ένα συμπεριφορικό (bvFTD) και δύο γλωσσικά (προοδευτική μη ρέουσα αφασία [PNFA] και σημασιολογική άνοια [SD]).

Η bvFTD χαρακτηρίζεται από συνδυασμένη εκδήλωση αδιαφορίας, ανυπομονησίας, απροσεξίας, έλλειψης ευαισθησίας, αστεϊσμού, αδιακρισίας, απόσπασης της προσοχής, παρορμητικότητας, περίεργων συνηθειών, ψυχαναγκασμών και άκαμπτων τελετουργικών, λαχτάρας για τροφές και λαιμαργίας, και ατημελησίας. Τα αφασικά σύνδρομα αναπτύσσονται είτε ως προοδευτική απώλεια της ευχέρειας και της άρθρωσης λόγου στην PNFA είτε ως προοδευτική απώλεια της γνώσης λέξεων, αντικειμένων και ανθρώπων στην SD. Το να «ξεχνούν» λέξεις, αντικείμενα και πρόσωπα στην SD είναι διαφορετικό φαινόμενο από τη λήθη στο ίδιο σύνδρομο, όπου το πρόβλημα είναι η αδυναμία να «θυμηθούν» πρόσφατα περιστατικά και να μάθουν νέα πράγματα. Στην SD τα άτομα χάνουν τη γνώση για τις σημασίες των λέξεων και τις ταυτότητες ανθρώπων και αντικειμένων.

Στο παρόν κεφάλαιο ο όρος FTD χρησιμοποιείται για να περιγράψουμε αυτούς τους τρεις υποτύπους. Ωστόσο, τρία κινητικά σύνδρομα περιλαμβάν-

νονται επίσης συχνά στην «οικογένεια» της FTD: η μετωποκροταφική άνοια με πλάγια μυοτροφική σκλήρυνση (FTD-ALS), κατά την οποία εμφανίζεται προοδευτική παράλυση παράλληλα με την bvFTD, την PNFA ή την SD· η προϊούσα υπερπυρηνική παράλυση (PSP), που τη χαρακτηρίζουν η οφθαλμοκινητική παράλυση, η εκτελεστική δυσλειτουργία, η δυσχέρεια στον έλεγχο της συμπεριφοράς, ο παρκινσονισμός και οι ορθοστατικές διαταραχές· και η φλοιοβασική εκφύλιση (CBD), κατά την οποία υπάρχει προοδευτική απώλεια ελέγχου των άκρων, της ομιλίας και της κατάποσης, παράλληλα με ακούσιες και αιφνίδιες κινήσεις των άκρων, δυστονία, δυσκαμψία και παρκινσονισμό.

### *Επιδημιολογία*

#### *Συχνότητα*

Τα περισσότερα περιστατικά FTD εντοπίζονται μεταξύ των ηλικιών 50 και 70. Σύμφωνα με τις μελέτες, ο επιπολασμός υπολογίζεται σε 0,3% στα άτομα ηλικίας 45 ετών και άνω, αλλά ο «πραγματικός» σημειακός επιπολασμός της ηλικιακής ομάδας 45-64 ετών είναι πιθανότατα πιο κοντά στα 15-22 ανά 100.000 (0,015%-0,022%). Ο ρυθμός επίπτωσης σε άτομα ηλικίας νεότερα των 70 ετών είναι 2,1-4,7 ανά 100.000 (0,0021%-0,0047%) ετησίως, βάσει των δεδομένων από τρεις μελέτες που διεξήχθησαν στις Ηνωμένες Πολιτείες και την Ευρώπη.

Περίπου το 13% των περιπτώσεων FTD είναι σε άτομα νεότερα των 50 ετών, και έως και 22% σε άτομα μεγαλύτερα των 65 ετών. Πιστεύουμε ότι ο επιπολασμός στους ηλικιωμένους υποεκτιμάται, καθώς οι έρευνητες δεν ανιχνεύουν τις αμνησιακές διαταραχές που μιμούνται τη ΝΑ. Το ποσοστό της διάμεσης επίπτωσης αυξάνεται μεταξύ 40 και 69 ετών, υποδηλώνοντας θετική συσχέτιση ηλικίας και επίπτωσης FTD κατά τη διάρκεια της μέσης ηλικίας. Δεν υπάρχουν δεδομένα περιπτώσεων για άτομα ηλικίας 70 ετών και άνω.

Η FTD-ALS αντιπροσωπεύει περίπου το 15% των περιπτώσεων που παρατηρούνται στα εξωτερικά ιατρεία. Η PSP έχει επιπολασμό 5-6 ανά 100.000 στην κοινότητα και η επίπτωσή της φαίνεται να αυξάνεται στις ηλικίες μεταξύ 50 και 99 ετών. Ο επιπολασμός και η επίπτωση της CBD είναι άγνωστα, επειδή είναι σπάνια και η διάγνωση τίθεται δύσκολα.

Οι περισσότερες κλινικές μελέτες αναφέρουν εντυπωσιακή επικράτηση των ανδρών στις περιπτώσεις FTD, ενώ η αναλογία φύλου στις μελέτες κοινότητας κυμαινόταν από ίση έως και σχεδόν πέντε φορές υψηλότερη στους



άνδρες. Σε γηραιότερες ομάδες, τα ποσοστά είναι έως και τέσσερις φορές υψηλότερα στις γυναίκες. Τα περισσότερα δεδομένα δείχνουν ότι PSP και CBD κατανέμονται ομοιόμορφα σε άνδρες και γυναίκες.

Επειδή η FTD εμφανίζεται στη μέση ηλικία, προκαλεί μεγαλύτερη μείωση του προσδόκιμου ζωής σε σύγκριση με τη ΝΑ. Ο θάνατος συνήθως οφείλεται σε απώλεια όρεξης και σε δίψα, καρδιοαναπνευστική ανεπάρκεια ή πνευμονία. Το προσδόκιμο ζωής από την έναρξη της νόσου ποικίλλει ευρέως από 3 έως 14 χρόνια, με τον ρυθμό μείωσης να εξαρτάται από το σύνδρομο. Η μέση επιβίωση από τη στιγμή της διάγνωσης φαίνεται να είναι 7-13 χρόνια σε κλινικούς ασθενείς και 6-8 χρόνια όταν εκτιμάται από τράπεζες εγκεφάλου. Το προσδόκιμο ζωής είναι μικρότερο στην FTD-ALS, με μέσο χρόνο επιβίωσης τα 2 ή 3 έτη από την έναρξη των συμπτωμάτων, αν και ορισμένα άτομα ζουν 5 χρόνια ή περισσότερο.

### *Παράγοντες κινδύνου, αιτιολογία και παθοφυσιολογία*

Δεν έχουν εντοπιστεί περιβαλλοντικοί παράγοντες κινδύνου για την FTD, την PSP ή τη CBD. Έως και το 50% των ατόμων με FTD έχουν θετικό οικογενειακό ιστορικό της νόσου. Σχεδόν στις μισές από αυτές τις περιπτώσεις, τα στοιχεία δείχνουν κληρονομική μετάδοση. Η κληρονομική FTD μεταδίδεται με αυτοσωματικό επικρατητικό τρόπο. Περισσότερες από το 80% των περιπτώσεων προκαλούνται από μεταλλάξεις σε ένα από τα τρία γονίδια: C9ORF72, προγρανουλίνη ή ταυ. Λιγότερο συχνά, η κληρονομική FTD προκαλείται από μεταλλάξεις στο γονίδιο CHMP2B και στα γονίδια των πρωτεϊνών που περιέχουν βалоσίνη.

### *Παθολογία*

Τα χαρακτηριστικά ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά είναι η δυσανάλογη απώλεια εγκεφαλικού ιστού στις μετωπικές και κροταφικές περιοχές του εγκεφάλου, μικροσκοπικά σημάδια νευρωνικού τραυματισμού και ανώμαλες καθοριστικές των νόσων δομές εντός των νευρώνων (π.χ. χαρακτηριστικά έγκλειστα σωματίδια). Αυτά τα έγκλειστα σωματίδια (ή έγκλειστα) αποτελούν τη βάση για τη μοριακή ταξινόμηση της FTD. Οι μεγαλύτερες κατηγορίες είναι FTD-TDP (με έγκλειστα σωματίδια που περιέχουν πρωτεΐνη TDP43) και FTD-tau (όπου τα έγκλειστα σωματίδια είναι ουσιαστικά εναποθέσεις ταυ). Οι κληρονομικές FTD εξαιτίας των μεταλλάξεων C9ORF72 και προγρανουλίνης είναι τύποι FTD-TDP, ενώ εκείνες που προκύπτουν από μεταλλάξεις ταυ είναι FTD-tau.

## Διάγνωση

### Διαγνωστικοί Κανόνες

Τα διαγνωστικά κριτήρια για τις FTD, PSP και CBD έχουν θεσπιστεί κατά διεθνή συναίνεση. Οι συγκεκριμένοι κανόνες ορίζουν τα διαγνωστικά πρότυπα, αλλά αποδέχονται και παραλλαγές στην κλινική εικόνα. Τα διαγνωστικά κριτήρια ορίζουν επίσης την ιεράρχηση της διαγνωστικής βεβαιότητας (δηλαδή «ενδεχόμενη», «πιθανή» ή «βέβαιη» bvFTD) και ενσωματώνουν τις τεχνικές απεικόνισης του εγκεφάλου, τις γονοτυπικές αναλύσεις και την ιστοπαθολογία στη λήψη διαγνωστικών αποφάσεων. Σε γενικές γραμμές, ο ορισμός μιας διάγνωσης ως «βέβαιης» FTD, PSP ή CBD απαιτεί απόδειξη κληρονομικού γονότυπου ή ιστοπαθολογικό χαρακτηρισμό βάσει ανάλυσης εγκεφαλικού ιστού.

### Κλινική εξέταση

Βασικός πυλώνας της διάγνωσης FTD είναι το ιατρικό ιστορικό, το οποίο πρέπει να λαμβάνεται με συνέντευξη από κάποιον πληροφοριοδότη που είναι οικείος στον ασθενή (δηλαδή τον/τη σύζυγο ή άλλον στενό συγγενή, παλιό φίλο ή μακροχρόνιο φροντιστή). Στόχος της συνέντευξης είναι να αποτυπώσει τα εμφανή συμπτώματα και να τα αντιπαραβάλει με τις διά βίου γνωστικές ικανότητες, την ιδιοσυγκρασία, τη συμπεριφορά και τις συνήθειες του ασθενούς. Η FTD εμφανίζεται συνήθως ως σταδιακή άμβλυση της κριτικής ικανότητας και συμπεριφοράς, σταδιακή απώλεια της ευχέρειας του λόγου ή της κατανόησης, ή προοδευτική απόσυρση, που εκδηλώνεται με εγκατάλειψη σχέσεων, εργασίας και κοινωνικών δεσμεύσεων. Σημαντικές πτυχές της αξιολόγησης πρέπει να περιλαμβάνουν τα ακόλουθα:

- Ο ιατρός πρέπει να πάρει συνέντευξη από τον πληροφοριοδότη κατ'ιδίαν, ώστε να διευκολύνει την αποκάλυψη πληροφοριών και την ειλικρίνεια.
- Απαιτείται χρονολόγηση των συμπτωμάτων. Οι αλλαγές στην ιδιοσυγκρασία, τη συμπεριφορά και τον λόγο είναι αναμενόμενο να προηγούνται της εκδήλωσης των διαταραχών μνήμης, του αποπροσανατολισμού και της απραξίας.
- Οποιαδήποτε συμπτώματα εκτείνονται πέρα από το συγκεκριμένο σύνδρομο θα πρέπει να καταγράφονται: χαρακτηριστικά όπως ο παρκινσονισμός, η δυσαρθρία, η δυσφαγία, η απώλεια φυσικής κατάστα-

σης και η αδυναμία έχουν απόλυτη συνάφεια με τη διάγνωση, την πρόγνωση και τον σχεδιασμό της φροντίδας.

- Είναι σημαντικό να διερευνάται τυχόν προηγούμενο ψυχιατρικό ιστορικό και να υποβάλλονται ερωτήσεις για ψυχιατρικές καταστάσεις (απώτερες, πρόσφατες και τρέχουσες) που μπορεί να υποδηλώνουν πρωτοπαθή ψυχιατρική διαταραχή και όχι FTD, όπως υποτροπιάζουσα μανία, κατάθλιψη ή δυσφορικούς καταναγκασμούς.
- Η συνέντευξη πρέπει να περιλαμβάνει ανασκόπηση όλων των συστημάτων, προκειμένου να προσδιοριστεί τυχόν δυσλειτουργία του θυρεοειδούς και άλλες μεταβολικές καταστάσεις που μπορεί να μιμούνται νευροψυχιατρική νόσο.
- Τυχόν ελλείμματα πρέπει να τεκμηριώνονται μεθοδικά, καθώς αυτό θα αποτελέσει τη βάση για τον προγραμματισμό των παρεμβάσεων βελτίωσης και αποκατάστασης. Τέτοια παραδείγματα ελλειμμάτων περιλαμβάνουν τη διαταραχή της επικοινωνίας, την απώλεια ικανοτήτων οικονομικής διαχείρισης, την παραμέληση, την αδυναμία ντυσίματος, την ακράτεια και τις πτώσεις ή την αστάθεια.

Η εξέταση της ψυχικής κατάστασης καταγράφει τις τρέχουσες ψυχιατρικές καταστάσεις που μπορεί να έχουν διαγνωστική συνάφεια ή να αποτελούν ένα πιεστικό κλινικό πρόβλημα. Η ψύχωση, οι σωματόμορφες διαταραχές και η κατάθλιψη παρατηρούνται στην FTD και μπορούν να συμβάλουν από μόνες τους στην καταπόνηση του φροντιστή. Οι περισσότερες περιπτώσεις FTD δεν θα εκδηλώσουν νευρολογικά σημεία στα αρχικά στάδια, ενίοτε όμως παρατηρούνται αδιόρατες ενδείξεις που υποδηλώνουν δυσλειτουργία του μετωπιαίου λοβού, όπως το ρινοβλεφαρικό αντανάκλαστικό, το αντανάκλαστικό ρύγχους, το αντανάκλαστικό θηλασμού, το αντανάκλαστικό αναζήτησης και το αντανάκλαστικό δραγμού. Ωστόσο, αυτά τα σημεία είναι μη ειδικά. Ο παρκινσονισμός δεν είναι σπάνιος, εκδηλώνεται ως συνδυασμός απώλειας της εκφραστικότητας του προσώπου, βραδύτητας, τρόμου, υποφωνίας, καμπτοκορμίας και αστάθειας. Η FTD-ALS μπορεί να εκδηλώνεται ως δυσκολία στην άρθρωση του λόγου ή την κατάποση, με σιελόρροια, ή με προοδευτική απώλεια μυϊκής ισχύος και μυϊκής μάζας σε ένα ή περισσότερα άκρα συνοδευόμενα από δεσμιδώσεις.

Η διενέργεια μιας ψυχομετρικής αξιολόγησης «παρά την κλίνη» θα διευκολύνει την ανίχνευση και τον προσδιορισμό των γνωστικών και λειτουργικών ελλειμμάτων. Τα μη φυσιολογικά αποτελέσματα θα εγείρουν την υπό-

νοια ή θα υποστηρίξουν την κλινική εικόνα άνοιας, και κάθε αποτέλεσμα χρησιμεύει ως αφετηρία για την αξιολόγηση τυχόν αλλαγής στο μέλλον (χρήσιμο για την πρόγνωση και την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων της θεραπείας).

### *Μέθοδοι μέτρησης*

Η Σύντομη Δοκιμασία Εκτίμησης Νοητικής Κατάστασης (Mini-Mental State Examination, MMSE) χρησιμοποιείται στην κλινική πράξη και την έρευνα για τον εντοπισμό της γνωστικής διαταραχής και την παρακολούθηση της εξέλιξης της έκπτωσης. Η απόδοσή της όμως διαφέρει σε ασθενείς με FTD από τη χρήση της στη ΝΑ. Παραδείγματος χάρη, η MMSE δεν είναι ευαίσθητη στις γνωστικές διαταραχές που εμφανίζονται στα πρώιμα στάδια της FTD. Η Γνωστική Εκτίμηση Montreal (Montreal Cognitive Assessment, MoCA) είναι πιο ευαίσθητη στον εντοπισμό αυτών των πρώιμων αλλαγών, σύμφωνα όμως με την εμπειρία μας χάνει την ευαισθησία της κατά τις μεταβολές στα μεταγενέστερα στάδια.

Η Κλίμακα Κλινικής Εκτίμησης της Άνοιας (Clinical Dementia Rating, CDR) είναι το πιο ευρέως χρησιμοποιούμενο εργαλείο για τη συνόψιση της σοβαρότητας της άνοιας, συχνά όμως υποεκτιμά τη σοβαρότητα της FTD. Η Κλίμακα Κλινικής Ταξινόμησης Μετωποκροταφικής Άνοιας (Frontotemporal Lobar Dementia CDR, FTLD-CDR) είναι μια προσαρμοσμένη παραλλαγή που εισήγαγε εκτιμήσεις συμπεριφοράς και λόγου, με αποτέλεσμα μεγαλύτερη ευαισθησία στην έκπτωση και τη μεταβολή κατά το μεσοδιάστημα στην FTD. Η Κλίμακα Αξιολόγησης Μετωποκροταφικής Άνοιας (Frontotemporal Dementia Rating Scale, FRS) παρέχει μια περισσότερο ποσοτική αξιολόγηση της σοβαρότητας της FTD, αν και με μια λιγότερο εύληπτη προσέγγιση από την FTLD-CDR. Έχουμε αναπτύξει ένα άλλο σύστημα εκτίμησης, την Κλίμακα Αξιολόγησης της Αναπηρίας στην Άνοια (Dementia Disability Rating, DDR), για να παρέχουμε μια εκτίμηση της σοβαρότητας της άνοιας, που μπορεί να εφαρμοστεί σε ευρέως διαφορετικά σύνδρομα, λόγω μιας αιτιολογικά ουδέτερης προσέγγισης στην εξήγηση των ελλειμμάτων. Το Ερωτηματολόγιο Καταγραφής Μεταβολών Συμπεριφοράς Μετωπιαίου Λοβού (Frontal Behavioral Inventory, FBI) και το Νευροψυχιατρικό Ερωτηματολόγιο (Neuropsychiatric Inventory, NPI) είναι τα πιο ευρέως χρησιμοποιούμενα εργαλεία για τη μέτρηση της έντασης της συμπεριφορικής δυσλειτουργίας στην FTD. Στηρίζονται σε συνεντεύξεις συγγενών και φροντιστών που γνωρίζουν καλά το θέμα, και ποσοτικοποιούν ένα ευρύ φάσμα ψυχιατρικών και συμπεριφορικών

καταστάσεων. Το FBI και το NPI δεν έχουν σχεδιαστεί για τη μέτρηση των ελλειμμάτων ή της εξέλιξης.

Η επίσημη νευροψυχολογική αξιολόγηση μπορεί να καταστεί χρήσιμη για την αποσαφήνιση του εύρους και της βαρύτητας της γνωστικής δυσλειτουργίας, ιδιαίτερα σε ήπιες ή ασαφείς κλινικές εικόνες. Αυτές οι αξιολογήσεις, οι οποίες κατά παράδοση περιλάμβαναν λεπτομερείς εκτιμήσεις των εκτελεστικών και γλωσσικών τομέων της γνωστικής λειτουργίας, ενισχύονται σημαντικά όταν σε αυτές ενσωματώνονται εκτιμήσεις κοινωνικής γνώσης.

Η Ενιαία Κλίμακα Αξιολόγησης της Νόσου του Πάρκινσον (UPDRS) χρησιμοποιείται ευρέως στην έρευνα και σε εξειδικευμένα ιατρεία για την εκτίμηση του παρκινσονισμού που σχετίζεται με FTD. Η κλίμακες Progressive Supranuclear Palsy Rating PSPFRS και η Amyotrophic Lateral Sclerosis Rating Scale χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση του λειτουργικού ελλείμματος (συμπεριλαμβανομένων της βάδισης, των κινητικών δεξιοτήτων, του λόγου και της κατάποσης) σε PSP και FTD-ALS, αντίστοιχα.

### *Εργαστηριακές εξετάσεις*

Οι εργαστηριακές εξετάσεις εξυπηρετούν συγκεκριμένους σκοπούς της εκτίμησης: τον περιορισμό των πιθανών διαγνώσεων, την επαλήθευση της πρωταρχικής διάγνωσης, τον έλεγχο διαφόρων πιθανοτήτων (κάποιες εκ των οποίων ασυνήθιστες) και τον προσδιορισμό της γενικής κατάστασης της υγείας. Όσον αφορά την FTD, ο έλεγχος ρουτίνας περιλαμβάνει γενική εξέταση αίματος, ορολογικούς ανοσολογικούς δείκτες (π.χ. ταχύτητα καθίζησης ερυθρών και C-αντιδρώσα πρωτεΐνη) και δείκτες χρόνιων λοιμώξεων (συγκεκριμένα σύφιλης και νόσου Lyme), και βιοχημικούς δείκτες της λειτουργίας του θυρεοειδούς (θυρεοειδοτρόπος ορμόνη), της νεφρικής και της ηπατικής λειτουργίας και της μεταβολικής λειτουργίας (που περιλαμβάνει μέτρηση κυανοκοβαλαμίνης [B12] και φυλλικού οξέος). Αυτές οι εξετάσεις έχουν σχεδιαστεί κυρίως για να εντοπίζουν μη νευροεκφυλιστικές παθήσεις που μερικές φορές μιμούνται νευροεκφυλιστική νόσο, αλλά και για να προσδιορίζουν τη γενική κατάσταση της υγείας.

Η διαφορική διάγνωση, όπου το σκοπούμενο είναι να επιβεβαιωθεί μια διάγνωση ή να περιοριστεί μια λίστα επαρκώς, έτσι ώστε να προσδιοριστεί η σωστή, συνήθως βασίζεται στην απεικόνιση του εγκεφάλου, σε γενετικές εξετάσεις και στην ιστοπαθολογική εξέταση του εγκεφάλου. Το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (HEΓ) χρησιμοποιείται συνήθως για την ανίχνευση επιληπτικών καταστάσεων. Η ανάλυση εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ENY) χρη-

σιμοποιήθηκε παραδοσιακά για τον έλεγχο λοιμώξεων και αυτοάνοσων καταστάσεων που μιμούνται νευροεκφυλιστική νόσο, όμως οι εξετάσεις για αμυλοειδές και ταυ στο ΕΝΥ χρησιμοποιούνται πλέον σε πολλά κέντρα για να υποστηρίξουν ή να αποκλείσουν τη διάγνωση της ΝΑ. Επί του παρόντος, η ανάλυση ΕΝΥ δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να επιβεβαιώσει τη διάγνωση FTD.

Η δομική απεικόνιση του εγκεφάλου (CT ή MRI) και η λειτουργική απεικόνιση (FDG-PET ή SPECT) θα καταδείξουν τυπικά το μοτίβο της φλοιώδους ατροφίας ή δυσλειτουργίας στην οποία οφείλεται η κλινική κατάσταση. Στην FTD, η σάρωση αναμένεται να εμφανίσει τοπική ατροφία ή μεταβολική δυσλειτουργία (κυρίως στους μετωπιαίους ή κροταφικούς λοβούς) που είναι συχνά ασύμμετρα (δηλαδή μεγαλύτερη στα αριστερά ή τα δεξιά). Αυτά τα ευρήματα έχουν πλέον ενσωματωθεί στα επίσημα διαγνωστικά κριτήρια. Σε γενικές γραμμές, η μαγνητική τομογραφία προτιμάται από την αξονική τομογραφία και πρέπει να διενεργείται όποτε υπάρχει υποψία για διάγνωση. Η σάρωση FDG-PET (που προτιμάται σε σχέση με το SPECT) θα πρέπει να ζητείται μόνο όταν η μαγνητική ή η αξονική τομογραφία εγκεφάλου δείχνουν ένα φυσιολογικό ή απροσδιόριστο αποτέλεσμα, και χρησιμοποιείται συνήθως για να υπάρξει οριστική διάκριση μεταξύ FTD και ΝΑ. Η μοριακή απεικόνιση, με τη μορφή απεικόνισης PET του ταυ, βρίσκεται ακόμη σε εξέλιξη. Στο άμεσο μέλλον είναι πιθανό η απεικόνιση PET του αμυλοειδούς να διευκολύνει την επιβεβαίωση ή τον αποκλεισμό μιας διάγνωσης ΝΑ και η PET του ταυ να διευκολύνει τη διάκριση μεταξύ FTD-TDP και FTD-tau.

Η γενετική ανάλυση έχει πλέον ενσωματωθεί στο διαγνωστικό πρωτόκολλο πολλών εξειδικευμένων κέντρων. Περιλαμβάνει έλεγχο για τις συνήθεις μεταλλάξεις σε περιπτώσεις με οικογενειακό ιστορικό FTD, ALS ή παρκινσονισμού. Η μετάλλαξη C9ORF72 σχετίζεται επίσης με κλινικές εικόνες που μιμούνται πρωτοπαθείς ψυχιατρικές διαταραχές· επομένως, ένα επιβαρυσμένο ιστορικό ψυχιατρικών ασθενειών σε μια οικογένεια με ιστορικό άνοιας και ALS αποτελεί ισχυρή ένδειξη αυτής της μετάλλαξης. Σε κάθε περίπτωση, πριν από τους γενετικούς ελέγχους θα πρέπει να προηγείται συμβουλευτική, προκειμένου να διασφαλιστεί ότι το άτομο και η οικογένεια είναι καλά προετοιμασμένοι για τις επιπτώσεις ενός θετικού ή ασαφούς αποτελέσματος. Η υπηρεσία πρέπει να παρέχεται από έναν γενετικό σύμβουλο ή έναν καλά ενημερωμένο γιατρό.

Η γενετική ανάλυση διευκολύνεται σε μεγάλο βαθμό από την κατάρτιση ενός λεπτομερούς γενεαλογικού δένδρου σε βάθος τριών γενεών. Τούτο απαιτεί προσεκτική καταγραφή του τρόπου έναρξης της ασθένειας, των ηλι-

κιών κατά την έναρξη και των ημερομηνιών θανάτου για κάθε προσβεβλημένο συγγενή, καθώς επίσης συστηματική έρευνα για όλους τους άμεσους συγγενείς (αδέλφια, γονείς, θείες και θείους, πρώτα ξαδέλφια, παππούδες και γιαγιάδες, και τα αδέλφια αυτών). Μόλις ολοκληρωθεί η πλήρης κλινική εξέταση, καταρτιστεί το γενεαλογικό δένδρο σε βάθος τριών γενεών και ολοκληρωθεί η γενετική συμβουλευτική, παραγγέλλονται οι γενετικές εξετάσεις. Επί του παρόντος, τα διαγνωστικά εργαστήρια παρέχουν αναλύσεις για τις μεταλλάξεις C9ORF72, προγρανουλίνη και ταυ, που μπορούν να ζητηθούν μεμονωμένα ή συνολικά ως γενετικό πρωτόκολλο της FTD.

Μέχρι πρόσφατα, η ιστοπαθολογική εξέταση του εγκεφαλικού ιστού ήταν η μόνη καθιερωμένη εξέταση για να τεθεί η βέβαιη διάγνωση της FTD. Σήμερα, μια διάγνωση FTD μπορεί να θεωρηθεί βέβαιη εάν μια γενετική ανάλυση έχει υποδείξει κάποια υπαίτια μετάλλαξη. Δείγματα εγκεφάλου μπορούν να ληφθούν με βιοψία εγκεφάλου, όμως αυτό γενικά δεν συνιστάται. Επομένως, μια ιστοπαθολογική διάγνωση συνήθως λαμβάνεται μόνο με νεκροψία. Η συγκεκριμένη διάγνωση βασίζεται σε επίσημα κριτήρια που ορίζονται κατά κανόνα με τον προσδιορισμό των ενδεικτικών ενδονευρικών έγκλειστων σωματίων. Η ιστοπαθολογική διάγνωση έχει αποδειχθεί ανεκτίμητο εργαλείο στην έρευνα για την FTD, αλλά έχει επίσης κλινική εφαρμογή: για ένα πάσχον άτομο, είναι δυνατόν να γίνει βέβαιη διάγνωση με βάση την κληρονομική μετάδοση στην οικογένεια συν την ιστοπαθολογική επιβεβαίωση σε στενό συγγενή.