

# Frontotemporal demens – ny viden om Picks sygdom

## OVERSIGTSARTIKEL

Neuropsykolog Jette Stokholm & Gunhild Waldemar

### Resumé

Frontotemporal demens er et relativt nyt begreb, som samler forskellige neurodegenerative sygdomme i frontal- og temporallapperne. Artiklen sammenfatter ny viden om disse sygdomme. Kliniske og diagnostiske aspekter er i fokus, men også neuropatologiske og behandlingsmæssige forhold omtales.

For ca. 100 år siden beskrev *Arnold Pick* symptomerne og *Alois Alzheimer* neuropatologien hos en gruppe patienter med degenerativ sygdom lokaliseret i hjernens forreste dele. Symptombillederne adskilte sig fra det, man kendte fra patienter med Alzheimers sygdom (AD), idet det var personligheden, adfærden og sproget, snarere end hukommelsen og de generelle intellektuelle færdigheder, der var berørt. Også de patologiske forandringer var anderledes. Hos *Picks* patienter fandt man ikke plaques og neurofibrillære *tangels* (neurofibrillære sammenfiltringer), som er karakteristiske for AD, men derimod opsvulmede neuroner (Pick-celler) og intraneuronale inklusioner (Pick-legemer).

Betegnelsen *Picks* sygdom har været anvendt siden 1920'erne og er baseret på en antagelse om sammenfald mellem klinisk billede og sygdomsintensitet. Siden midten af 1980'erne har man imidlertid vidst, at et flertal af patienter med kliniske symptomer som dem, man ser ved *Picks* sygdom, har andre typer af patologiske forandringer. Den intensiverede forskning inden for området har desuden ført til mere præcise beskrivelser af forskellige, relativt velafgrænsede kliniske syndromer, som optræder ved degenerative sygdomme i frontallapperne og de forreste dele af temporallapperne.

Artiklen sammenfatter ny viden om de sygdomme, der nu samles under betegnelsen frontotemporal demens (FTD). Kliniske og diagnostiske aspekter er i fokus, men også de neuropatologiske forhold og behandlingsmæssige aspekter omtales.

### Demografiske forhold

FTD er den tredjehyppigste kortikale demenssygdom (AD og Lewy body-demens er de hyppigste). Incidensen er usikker, men undersøgelser tyder på, at FTD udgør ca. 20% af demenstillfældene blandt yngre (45-65 år) og ca. 5% af tilfældene blandt ældre (1). Dette afspejler, at risikoen for FTD ikke øges med alderen, som det fx er tilfældet med AD. Et typisk sygdomsforløb strækker sig over ca. otte år, men kan variere fra tre år til op mod 20 år. Der er ingen kendte risikofaktorer, men hos omkring en tredjedel af patienterne ses demenssygdom inden for den nærmeste familie. Dette antyder en væsentlig højere grad af arvelighed end ved AD (2).

### Kliniske kriterier for FTD

Kun i sjældne tilfælde kendes det neuropatologiske grundlag for FTD, og diagnosticering baseres derfor på: 1) klinisk billede foreneligt med sygdom i de anteriore kortikale områder, 2) anamnese, men snigende debut og gradvis progression og 3) udelukkelse af andre neurologiske eller psykiatriske sygdomme.

De kliniske kriterier for klassisk FTD er først formuleret i en konsensusrapport udarbejdet af svenske og engelske forskere i 1994 (3). Disse er senere revideret og suppleret med kriterier for to undergrupper af FTD, progressiv afasi og semantisk demens (4). For nylig har en international arbejdsgruppe opstillet retningslinjer for diagnosticering af FTD i klinisk praksis (5). Her foreslås betegnelsen FTD anvendt om alle varianter uanset symptombillede, og beskrivelsen af de kliniske træk holdes på det helt overordnede plan. Den følgende gennemgang af symptombilleder ved FTD er derfor baseret på de mere detaljerede forskningskriterier.

### Klassisk FTD

De kliniske kriterier for den klassiske frontallapsform for FTD fremgår af **Fig. 1** og uddybes nedenfor.

#### Adfærds- og personligheds-mæssige ændringer

Svigt i evnen til begå sig socialt kendetegner patienter med FTD i tidlig fase. De handler impulsivt, udviser ringe dømmekraft og manglende respekt for sociale normer. De foretager sig meget lidt på eget initiativ, har svært ved at gennemføre målrettede handlinger og bliver ligeglade med personlig hygiejne og påklædning. Interessen for andre mennesker svækkes, og de synes følelsesmæssigt upåvirkede af selv ganske alvorlige begivenheder. Adfærden domineres af rutineprægede, stereotype gentagelsesmønstre, ligesom udpræget stimulusbunden adfærd ofte forekommer. Uhammet fødeindtagelse og/eller udvikling af forkærlighed for søde sager beskrives ofte.

Det er karakteristisk, at patienter med klassisk FTD selv er helt uden indsigt i sygdommen og ikke synes at bekymre sig, selv om adfærden til tider kan have drastiske konsekvenser. Mangelfuld sygdomsindsigt ses også ved andre demensformer (fx AD), men sjældent så udtalt som ved FTD.

Tre varianter af klassisk FTD kan beskrives. De »uhæmmede« patienter er domineret af impulsivitet og rastløshed og ses, hvis de patologiske forandringer er mest udtalt orbitofrontalt. Hvis sygdommen i højere grad angriber de dorsolaterale frontale strukturer bliver patienten apatisk, præget af indifferens og massiv svækkelse af initiativ og spontanitet. Den uhæmmede form for FTD har fællestræk med hypomane tilstande og karakterafvigende adfærd, mens den apatiske form kan ligne depression. Tvangspræget, rituel adfærd i lighed med, hvad man ser ved obsessiv kompulsiv sygdom, kan også dominere billedet. Ligheden mellem symptombillederne ved FTD og psykiatriske lidel-

<p><b>1. Kernesymptomer</b></p> <p>A. Snigende debut og gradvis progression</p> <p>B. Tab af sociale færdigheder (mangelfuld situationsfornemmelse og selvkritik)</p> <p>C. Svigt i regulering af egen adfærd</p> <p>D. Følelsesmæssig affladning</p> <p>E. Mangelfuld sygdomsindsigt</p> <p>B-E optræder tidligt i sygdomsforløbet</p> <p><b>2. Diagnosen understøttes af</b></p> <p>A. Adfærdsmæssige forstyrrelser</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Svigt i personlig hygiejne og pleje</li> <li>– Mental rigiditet og mangelfuld fleksibilitet</li> <li>– Distraherbarhed og mangelfuld vedholdenhed</li> <li>– Hyperoralitet og ændring i madpræferencer</li> <li>– Perseveration og stereotyp adfærd</li> <li>– Stimulusbunden adfærd (<i>utilization behaviour</i>)</li> </ul> <p>B. Tale og sprog</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Ændringer i tale <ul style="list-style-type: none"> <li>– a. fåmælted</li> <li>– b. taletrang</li> </ul> </li> <li>– Stereotypi i talen</li> <li>– Ekkolali</li> <li>– Perseveration</li> <li>– Mutisme</li> </ul> <p>C. Fysiske tegn</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Primitive reflekser</li> <li>– Inkontinens</li> <li>– Akinesi, rigiditet og tremor</li> <li>– Lavt eller ustabil blodtryk</li> </ul> <p>D. Undersøgelsesresultater</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Neuropsykologi: betydelig reduktion i frontallapsprøver, men ingen tegn på alvorlig amnesi, afasi eller perceptuelle forstyrrelser</li> <li>2. Neurofysiologi: eeg normalt på trods af klinisk evident demens</li> <li>3. Neuroradiologi (strukturel og/eller funktionel): overvejende frontal og/eller anterior temporal patologi, evt. asymmetrisk</li> </ol>
--

Fig. 1. Kliniske kriterier for klassisk frontotemporal demens (4).

ser betyder, at diagnosticering ofte er vanskelig. Fravær af tidligere psykisk ustabilitet eller forudgående psykosocial modgang er imidlertid karakteristisk for FTD, ligesom svingninger og restitutionsperioder ikke ses i samme omfang som ved psykiatriske lidelser. FTD-patienter udviser også generelt mindre emotionalitet (fx angst) end patienter med psykiatrisk lidelse.

#### Kognitive forstyrrelser

I sygdommens tidlige fase er patienternes kognitive vanskeligheder almindeligvis mindre udtalte end de adfærdsmæssige forstyrrelser, og mange klarer sig pænt på den meget anvendte demensscreeningstest MMSE selv ved fremskreden sygdom (6). Neuropsykologisk testning vil oftest afsløre problemer med abstrakt tænkning samt svigt i såkaldte styringsfunktioner (overblik, planlægning og regulering). Svigt i koncentration, engagement og vedholdenhed kan dog gøre det vanskeligt at få patienten til at samarbejde om kognitive prøver. Oplysninger fra pårørende samt adfærdsobservation kan derfor være mere afgørende for vurderingen af de kognitive deficit end formelle testscorer.

Ændringer i sprogproduktionen forekommer hyppigt.

Nogle patienter udvikler stor taletrang i starten af sygdomsforløbet, mens andre bliver mere fåmælte. Formelle forstyrrelser (afasi) er sjældne, men sproget bliver gradvist stereotyp og indholdstomt. Patienterne anvender fx den samme vending igen og igen eller gentager blot, hvad andre siger. I sygdommens sidste fase holder mange helt op med at tale (adynamisk afasi).

I modsætning til patienter med AD har patienter med FTD oftest en god hukommelse for nylige begivenheder: I praksis kan de dog virke hukommelsessvækkede, fordi de ikke på eget initiativ fremdrager relevante oplysninger. I psykologiske prøver klarer de sig ofte dårligt, fordi de ikke gør sig anstrengelse, eller fordi de ikke får struktureret det stof, der skal læres (7).

Patienter med FTD har almindeligvis ingen problemer med at finde rundt, og de kan ofte selv anvende offentlige transportmidler. De kan også ubesværet identificere og anvende genstande og har ingen problemer med at udføre simple handlinger som fx påklædning og spisning. Rumlige forstyrrelser ses sjældent, og patienterne kan fx uden problemer kopiere mønstre og samle puslespil. Også sprogforståelsen og regnefærdighederne er almindeligvis intakte. Alt sammen forhold der i de tidlige sygdomsfaser adskiller dem fra patienter med AD.

Efterhånden som sygdommen skrider frem og involverer stadig større områder af hjernen, ændres det kliniske billede, så der bliver tale om en mere generel dementiell reduktion. Ved mere fremskredne sygdomsstadier er det derfor ofte kun muligt at afgøre, om en patient lider af FTD eller AD, hvis man har kendskab til anamnesen.

#### Andre symptomer

Patienter med klassisk FTD er oftest fysisk velbefindende og viser til sent i forløbet normale forhold ved neurologiske undersøgelser fraset de adfærdsmæssige og kognitive symptomer. Hos nogle ses et lavt og lidt ustabil blodtryk, men typisk er de første fysiske tegn på sygdom tilstedeværelsen af primitive reflekser (sutte- eller griberefleks). Nogle bliver inkontinente eller får hyppig vandladningstrang. Ved særlige FTD-varianter ses andre neurologiske symptomer som fx parkinsonisme, og FTD kan i nogle tilfælde optræde sammen med amyotrofisk lateral sclerose (ALS).

#### Semantisk demens og progressiv afasi

Hos patienter, hvor sygdommen debuterer i temporallapperne, ses to vidt forskellige kliniske syndromer.

Betegnelsen semantisk demens anvendes om en FTD-form, hvor det dominerende symptom er tab af begrebsmæssig viden. Navne, begreber, viden om verdens beskaffenhed og almindelige genstandes egenskaber mistes, samtidig med at dag til dag-hukommelsen (den episodiske eller autobiografiske hukommelse) stort set er intakt (8). I modsætning til patienter med AD er patienter med semantisk demens derfor i stand til at huske nylige hændelser og aftaler, mens de fx ikke aner, hvad en rive eller en ko er. Sproget præges af det indsnævrede ordforråd, men er ellers flydende med korrekt udtale og grammatik (flydende afasi). Selve den visuelle bearbejdning er intakt, men pga. de

semantiske svigt kan patienten ikke identificere personer og ting. Adfærdsmæssige ændringer i lighed med hvad man ser ved »klassisk FTD« kan optræde, men patienterne har bedre sygdomsindsigt. Semantisk demens ses ved sygdom, der primært er lokaliseret omkring temporalpolen og inferioriort på lateralsiden af temporallappen i venstre hemisfære (evt. bilateralt).

Ved progressiv afasi lades personlighed og kognitive funktioner stort set uberørt, men talen præges af artikulationsbesvær samt fonologiske og grammatiske fejl. Først efter flere år ses der tegn på en mere generel demenstilstand. Progressiv afasi optræder ved sygdom, der er lokaliseret omkring venstre fissura sylvia (9).

### Neuroradiologiske undersøgelser

CT er sjældent velegnet til at differentiere mellem forskellige neurodegenerative sygdomme. MR-scanning er derimod forholdsvis sensitiv og vil ofte kunne afsløre begyndende fokal eller asymmetrisk atrofi.

SPECT vil ofte vise hypoperfusion i de frontale regioner, hvilket står i modsætning til, at man ved AD oftest finder hypoperfusion mest udtalt posterioriort (temporo-parietalt) (10). Frontal hypoperfusion er imidlertid ikke specifik for FTD, men kan fx også ses ved depression (11), skizofreni (12) eller cerebrovaskulær sygdom.

### Neuropatologi og genetik

Gennem de seneste år er der sket enorme fremskridt i forståelsen af patologien og genetikken ved FTD. Det er blevet klart, at mindst fem forskellige neuropatologiske entiteter kan optræde (Fig. 2), og at de karakteristiske Pick-forandringer kun ses hos ca. 15% af patienterne.

Der har ikke kunnet påvises nogen sammenhæng mellem sygdomsentsitet og sygdommens kliniske fremtræden. De kliniske syndromer afspejler således udelukkende, hvilke områder i hjernen der er angrebet af sygdom, men afslører ikke hvilken patologi, der ligger bag.

FTD kan nedarves som en dominant arvelig sygdom. I de fleste tilfælde kender man ikke årsagen, men i flere familier har man kunnet lokalisere en defekt på kromosom 17q21-22 (14). Dette område af kromosom 17 indeholder genet for dannelse af tauprotein i hjernen. Tau er involveret i dannelse og opretholdelse af mikrotubuli, som er afgørende for den intracellulære transport, og ændringer heri kan føre til degeneration af nervecellerne. Taupatologi er, som det fremgår, forholdsvis hyppigt involveret ved FTD, men ses også ved andre degenerative sygdomme, fx AD og basalgangliesygdomme med demens, hvilket antyder en sammenhæng mellem disse på andre måder meget forskelligartede sygdomme.

Dominant arvelig FTD er desuden i en dansk familie påvist at være relateret til mutation på kromosom 3 (15) og i én familie, hvor FTD optræder sammen med ALS, er der påvist forandringer på kromosom 9 (16).

### Udredning

Ved mistanke om FTD bør man først og fremmest sikre sig en grundig anamnese fra en nær pårørende. Herudover bør

- FTD uden specifik patologi: degenerativt neurontab med spongiforme forandringer
- FTD med Pick-forandringer: Pick-celler og Pick-legemer (tau- og ubiquitinpositive inklusioner)
- Familiær FTD med taupositive inklusioner
- Motorneurontype med ubiquitinpositive inklusioner (FTD med ALS)
- Kortikobasal degeneration med bl.a. taupositive inklusioner

Fig. 2. Neuropatologiske entiteter ved frontotemporal demens, jf. (13).

- Anamnese fra pårørende
- Neurologisk undersøgelse
- Psykiatrisk undersøgelse
- Neuropsykologisk undersøgelse
- CT eller MR-skanning
- Evt. SPECT (eller PET)

Fig. 3. Undersøgellesprogram ved mistanke om frontotemporal demens.

udredning for FTD omfatte en række undersøgelser, som har til formål at påvise frontotemporal affektion af hjernen og bestemme årsagen. Disse er sammenfattet i Fig. 3.

Flere andre sygdomme kan debutere med et FTD-lignende billede: Chorea Huntington, Creutzfeldt-Jakobs sygdom, subkortikal vaskulær demens og visse metaboliske sygdomme, fx Wilsons sygdom.

Derfor kan særlige laboratorieprøver, spinalvæskeundersøgelse og genetisk testning ofte være relevant. Misbrug og sent debuterende mani er andre vigtige differentialdiagnoser.

### Behandlingsmuligheder

Der findes ingen primære farmakologiske behandlingsmuligheder af FTD, men SSRI-præparater kan i nogle tilfælde have en positiv virkning på de adfærdsmæssige symptomer (17). Hverken teoretisk eller erfaringsmæssigt er der belæg for, at de nye medikamenter til behandling af AD (acetylcholinesterasehæmmere) har positiv effekt ved FTD. Tværtimod er der blandt Hukommelsesklinikkens patienter observeret tilfælde af manilignende uro og rastløshed efter kolinerig behandling.

Patienter med FTD er en stor belastning for familien, og der bliver som regel brug for dagtilbud og/eller plejehjemsanbringelse på et tidspunkt i forløbet. Meget få institutioner er imidlertid i stand til at håndtere disse patienter, og behandling/anbringelse er oftest et stort problem. Familien har almindeligvis behov for periodevis aflastning, men også undervisning om sygdommen er helt afgørende for, at de kan magte opgaven.

Generelle vejledninger om demens er sjældent værdifulde, idet disse er rettet mod Alzheimers sygdom, og ikke rådgiver om de adfærdsmæssige problemer, der udgør den store belastning ved FTD.

### Konklusion

Karakteristik af FTD både klinisk og histopatologisk er i hastig udvikling. FTD udgør omkring 20% af demenstilfældene blandt yngre og adskiller sig markant fra andre demenssygdomme, idet symptombilledet er domineret af adfærds- og personlighedsmæssige ændringer frem for kognitive forstyrrelser. Nyere forskning har vist, at det er muligt at definere tre kliniske prototyper og mindst fem forskellige sygdomsentiteter. Der er ingen entydig sammenhæng mellem symptombillede og de underliggende histopatologiske forandringer. Behandling af FTD bør primært have karakter af psykosociale tiltag. Der findes ingen specifik farmakologisk behandling, og kolinerig behandling, som anvendes ved AD, er ikke indiceret. Udredning og behandling af FTD er en vanskelig opgave, som kræver tværfagligt samarbejde mellem forskellige specialer og specialister.

### Summary

#### Jette Stokholm & Gunhild Waldemar: Frontotemporal dementia – new understanding of Pick's disease.

Ugeskr Læger 2003;165:553-6.

Frontotemporal dementia is a relatively new term, which encompasses several degenerative diseases involving the frontal and anterior temporal lobes. The article gives a short overview of new knowledge in this field. Clinical criteria are in focus, but neuropathological aspects are also mentioned.

Reprints: Jette Stokholm, Hukommelseskliviken, H:S Rigshospitalet, DK-2100 København Ø. E-mail: jette.neu@rh.dk

Antaget den 28. maj 2002.

H:S Rigshospitalet, Neurocentret, Hukommelseskliviken, neurologisk afdeling.

Sygekassernes Helsefond og Apotekerfonden takkes for økonomisk støtte til Hukommelsesklivikkens forskning og udvikling.

### Litteratur

- Gustafson L. Frontal lobe degeneration of non-Alzheimer type. II. Clinical picture and differential diagnosis. Arch.Gerontol.Geriatr. 1987;6:209-23.
- Stevens M, van Duijn CM, Kamphorst W, de Knijff P, Heutink P, van Gool WA et al. Familial aggregation in frontotemporal dementia. Neurology 1998;50:1541-5.
- The Lund and Manchester Groups. Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1994; 57:416-8.
- Neary D, Snowden JS, Gustafson L, Passant U, Stuss D, Black S et al. Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. Neurology 1998;51:1546-54.
- McKhann GM, Albert MS, Grossmann M, Miller B, Dickson D, Trojanowski JQ. Clinical and pathological diagnosis of frontotemporal dementia. Arch Neurol 2001;58:1803-9.
- Gregory CA, Hodges JR. Clinical features of frontal lobe dementia in comparison to Alzheimer's disease. J Neural Transm Suppl 1996;47:103-23.
- Perry RJ, Hodges JR. Differentiating frontal and temporal variant frontotemporal dementia from Alzheimer's disease. Neurology 2000;54:2277-84.
- Snowden J. Semantic dementia. I: O'Brien J, Ames D, Burns A, eds. Dementia. 2 ed. London: Arnold, 2000:769-78.
- Hodges JR, Patterson K. Nonfluent progressive aphasia and semantic dementia: a comparative neuropsychological study. J Int Neuropsychol Soc 1996;2:511-24.
- Waldemar G, Høgh P, Paulson OB. Functional brain imaging with single-photon emission computed tomography in the diagnosis of Alzheimer's disease. Int Psychogeriatr 1997;9 (suppl 1):223-7.
- Brody AL, Barsom MW, Bota RG, Saxena S. Prefrontal-subcortical and limbic circuit mediation of major depressive disorder. Semin Clin Neuropsychiatry 2001;6:102-12.
- Rubin P, Holm S, Madsen PL, Friberg L, Videbech P, Andersen HS et al. Regional cerebral blood flow distribution in newly diagnosed schizophrenia and schizophreniform disorder. Psychiatry Res 1994;53:57-75.
- Hodges JR, Miller B. The classification, genetics and neuropathology of frontal variant frontotemporal dementia and semantic dementia. 2001;7:31-5.
- Foster NL, Wilhelmsen K, Sima AA, Jones MZ, D'Amato CJ, Gilman S. Frontotemporal dementia and parkinsonism linked to chromosome 17: a consensus conference. Ann Neurol 1997;41:706-15.
- Brown J, Ashworth A, Gydesen S, Sorensen S, Rossor M, Hardy J et al. Familial non-specific dementia maps to chromosome 3. Hum Mol Genet 1995;4:1625-8.
- Hosler BA, Siddique T, Sapp PC, Sailor W, Huang MC, Hossain A et al. Linkage of familial amyotrophic lateral sclerosis with frontotemporal dementia to chromosome 9q21-q22. JAMA 2000;284:1664-9.
- Swartz JR, Miller BL, Lesser IM, Darby AL. Frontotemporal dementia: treatment response to serotonin selective reuptake inhibitors. J Clin Psychiatry 1997;58:212-6.

## Humane endogene retrovirus og sygdom?

### OVERSIGTSARTIKEL

Lic.scient. Tove Christensen & Anné Møller-Larsen

### Resumé

Endogene retrovirus er efterkommere af »gamle« retrovirusinfektioner, hvor retrovirus har integreret sig i værtens arvemateriale. Disse DNA-sekvenser medvirker i en række processer, såsom artsdannelse, ontogenese, regulering af vævsspecificitet og af genudtryk. Humane endogene retrovirus er i de senere år kommet i fokus i forbindelse med visse typer af cancer samt autoimmune sygdomme. Et ændret ud-

tryk af humane endogene retrovirus er påvist ved systemisk lupus erythematosus, Sjögrens sygdom, reumatoid artrit og muligvis ved insulinkrævende diabetes. Ved multipel sklerose findes produktion af endogene retrovirus, som ellers ikke er replikativt aktive. Det vides endnu ikke, om relationerne mellem humane endogene retrovirus og sygdom er kausale.

### Endogene og eksogene retrovirus

Menneskets arvemasse – genom – indeholder mange retrovirale elementer (provirussekvenser), som er rester af forhistoriske retrovirusinfektioner. Sekvenserne er overve-