

# Frontotemporal demens

Peter Johannsen<sup>1</sup>, Hanne Gottrup<sup>2</sup> & Jette Stokholm<sup>1</sup>

Frontotemporal demens (FTD) er den kliniske betegnelse for en gruppe af neurodegenerative demenssygdomme, hvori frontallapperne samt de anteriore og laterale dele af temporallapperne primært indgår. Sygdommene viser sig i form af gradvist tiltagende ændringer i personlighed, adfærd og/eller sprog og adskiller sig således fra det, man ser ved Alzheimers sygdom, som i mere end 90% af tilfældene domineres af svigtende hukommelse.

Klassifikation og forståelse af sygdommene har ændret sig betydeligt over de seneste 15 år, i takt med at der er kommet mere præcise beskrivelser af de kliniske subtyper, øget viden om variation og kompleksitet i den underliggende patologi samt identificeret flere gener, som har betydning for udvikling af FTD. Der er ingen entydig sammenhæng mellem sygdommens kliniske (fænotypiske) præsentation og de neuropatologiske forandringer [1]. Betegnelsen *frontotemporal lobar degeneration* (FTLD) anvendes om den patologiske klassifikation af FTD.

Der har været flere forslag til betegnelser for og underopdeling af FTD, men inden for de seneste år har man opnået nogenlunde konsensus om terminologi og diagnostiske kriterier. FTD opdeles i tre kliniske undertyper: En form, der er domineret af adfærdsmæssige ændringer (*behavioural variant* eller bvFTD) og to sprogvarianter, semantisk demens (SD) og progressiv ikkeflydende afasi (*progressive non-fluent aphasia* (PNFA)). I praksis ses der et glidende overlap mellem de tre subtyper, hvilket reflekterer en stor individuel variation i, hvilke hjerneområder der er ramt. Der eksisterer både generelle diagnostiske kriterier for FTD [2] og kriterier for de tre undertyper [3, 4]. I de senere stadier med svær demens er det kliniske billede ofte mere ens i de forskellige varianter af sygdommen.

FTD-diagnosen er reserveret til progredierende neurodegenerative sygdomme og skal ikke anvendes ved andre typer frontallappeskader (f.eks. hovedtraumer, alkoholisbrug, vaskulære eller anoksiske skader).

Man regner med, at op mod 20% af de patienter, der opfylder de kliniske kriterier ikke har FTD, men i stedet har Alzheimer- eller Lewy Body-patologi. I ældre lærebøger anvendes diagnosen Picks sygdom om det kliniske billede, der i dag kaldes bvFTD. I den nuværende terminologi refererer Picks sygdom til en specifik neuropatologisk diagnose, der kun ses hos en mindre andel af patienterne med bvFTD [5].

## NEUROPATHOLOGI

Den neuropatologiske klassifikation af FTLD har udviklet sig hurtigt i de seneste ti år og ændrer sig fortsat. Abnorm akkumulation af proteinerne tau eller TDP-43 forekommer hos ca. 90% af patienterne med patologisk bekræftet FTD [6]. Tauinklusioner forekommer både hos patienter med mutationer i genet, der koder for Tau (*MAPT*), og hos patienter med en del sporadiske FTD-former, dog meget sjældent ved SD. TDP-43-inklusioner kan ses ved alle kliniske fænotyper.

## EPIDEMIOLOGI

Næstefter Alzheimers sygdom er FTD den hyppigste neurodegenerative demenssygdom hos yngre personer (under 65 år), og den udgør 5-10% af alle demens-tilfælde [7]. Prævalensen anslås til at være højest i 45-64-årsalderen med 15-22 tilfælde pr. 100.000 personer. Det vurderes, at ca. 10% af FTD-tilfældene rammer personer under 45 år, og ca. 30% rammer personer over 65 år [8]. Køn synes at være uden betydning. Af de tre kliniske undertyper er adfærdsvarianten den hyppigste med ca. 50% af tilfældene [1].

## GENETIK

Op mod 40% af FTD-tilfældene er forbundet med autosomal dominant arvegang. Arvelig forekomst er langt hyppigst hos patienter med bvFTD, mens semantisk demens stort set altid er sporadisk forekommende [9]. Der er identificeret ca. otte gener, der er forbundet med udvikling af FTD. Mutation i *C9orf72* (en trinukleotid-ekspansion) er den hyppigste, og den er også den hyp-

## STATUSARTIKEL

1) Hukommelses-klinikken, Rigshospitalet  
2) Neurologisk Afdeling F, Aarhus Universitetshospital

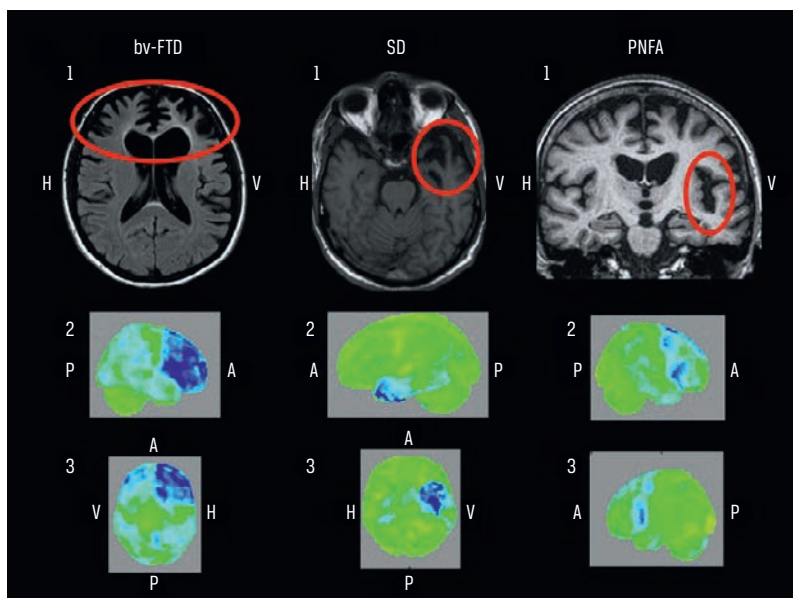
Ugeskr Læger  
2017;179:V11160837

## HOVEDBUDSKABER

- ▶ Frontotemporal demens (FTD) er en hyppig demensform blandt yngre.
- ▶ De seneste 15 år er der sket en betydelig udvikling i klassifikation og forståelse af FTD både klinisk, genetisk og patologisk.
- ▶ Der er i dag mulighed for en mere sikker diagnostisk og genetisk udredning, hvilket er af stor betydning for patienter og pårørende.
- ▶ Som for andre fremadskridende neurodegenerative demenssygdomme er løbende information og støtte en vigtig del af behandlingen.

 **FIGUR 1**

Billediagnostik af frontotemporal demens. Øvre panel: MR-skanning. Skanningen illustrerer typisk lokaliseringen af atrofi. Mellem- og nedre panel: PET-glukoseskanning. Tredimensionelle projektioner af en statistisk sammenligning mellem en patients PET-glukoseskanning og et normalmateriale. bv-FTD-søjle: bifrontal atrofi (1); højre hemisfære (2); ovenfra ned mod vertex med en frontal hypometabolisme, her overvejende højresidig (3). SD-søjle: venstresidig anterior temporal atrofi (1); venstre hemisfære (2); op mod undersiden af hjernen med en venstresidig hypometabolisme anteromedial temporal (3). PNFA-søjle: venstresidig insulaatrofi (1); højre hemisfære (2); venstre hemisfære, der viser en overvejende venstresidig hypometabolisme præfrontalt/insula (3).



■ statistisk signifikant reduceret kortikal glukosemetabolisme, som er udtryk for et primært lokalt funktionelt deficit. A = anterior; bv-FTD = *behavioural variant*-frontotemporal demens; H = højre; P = posterior; PNFA = *progressive non-fluent aphasia*; SD = semantisk demens; V = venstre.

pigste årsag til familiære tilfælde af amyotrofisk lateralsklerose. Mutationer i gener, der koder for progranulin (*GRN*) og tau (*MAPT*), er hyppigt årsager til familiær FTD. En sjælden familiær FTD-form (FTD-3), som hidtil kun er identificeret hos en stor dansk familie, er forbundet med mutation i *CHMP2B* [10]. Hos ca. 6% af de patienter, der har en tilsyneladende sporadisk FTD, findes der mutation i et af de kendte FTD-gener.

Ved genetisk udredning/testning medtages også gener, der normalt anses for at være forbundet med arvelig Alzheimers sygdom, da der er beskrevet FTD-fænotyper, som skyldes mutationer i disse gener. Genetisk udredning af symptomatisk FTD er en regionsfunktion. Præsymptomatisk genetisk rådgivning og udredning er en højtspecialiseret funktion.

#### ADFÆRDSVARIANTEN AF FRONTOTEMPORAL DEMENS

Ved bvFTD ses der gradvise ændringer i personlighed og adfærd. Typiske symptomer er nedsat eller manglende empati og interesse for andre, impulsstyret ad-

færd, svigtende hæmninger og ligegyldighed over for sociale normer. Apati forekommer ofte tidligt. Nogle patienter fremtræder affektflade og »kolde«, mens andre udvikler en fjoget og lidt barnlig væremåde. Mange udvikler rutinepræget, evt. stereotyp adfærd. En del ændrer spisevaner med f.eks. forkærlighed for søde sager, og generelt forekommer hyperoralitet hyppigt. Patienterne har ofte dårlig sygdomsindsigt [11].

BvFTD-diagnosen bør aldrig stilles alene på baggrund af pårørendes beskrivelser. Undersøgeren skal selv observere adfærdsmæssige og/eller kognitive forstyrrelser, der er forenelige med bvFTD.

Ved den objektive undersøgelse kan der hos nogle patienter påvises primitive reflekser som *snout*- og *griberefleks* tidligt i forløbet. Senere kan der forekomme ekstrapyramidale symptomer (bradykinesi og rigiditet) samt hos en mindre gruppe apraksi, *alien limb*-tegn eller motorneurony sygdom (amyotrofisk lateralsklerose) [11, 12].

Patienter med bvFTD klarer sig ofte upåfaldende i de gængse demensscreeningstest (f.eks. minimalmentalundersøgelse, MMSE), mens en grundigere neuropsykologisk undersøgelse ofte viser svigt i styringsfunktioner (eksekutive deficitter) [11, 13]. Eksekutive deficitter forekommer dog ved mange andre neurologiske og psykiatriske sygdomme og er således ikke ensbetydende med, at patienten har bvFTD [14].

Diagnosen skal understøttes af parakliniske undersøgelser i form af billediagnostik (MR-skanning og/eller PET-fluorodeoxyglukose (FDG)) og/eller undersøgelse af cerebrospinalvæsken for at dokumentere en organisk skade i centralnervesystemet. MR-skanning anvendes til udelukkelse af anden patologi og til dokumentation af fokal atrofi [15]. PET-FDG viser nedsat metabolisme frontalt, ofte mest markant i den mediale og orbitofrontale cortex [16] (Figur 1).

Der blev i 2011 formuleret nye kliniske kriterier for hhv. sandsynlig og mulig bvFTD [3, 11]. If. disse kræves det, at der sikkert kan dokumenteres gradvist tiltagende ændringer i adfærd og/eller kognition. Der går dog ofte flere år, fra de pårørende bemærker de første ændringer, til diagnosen stilles. Ofte tolkes de første symptomer som værende udløst af en livskrise, stress, depression eller anden psykisk lidelse herunder et muligt misbrug.

#### SPROGLIGE VARIANTER AF FRONTOTEMPORAL DEMENS

De to sproglige varianter af FTD, SD og PNFA, klassificeres under paraplydiagnosen primær progressiv afasi (PPA). PPA anvendes imidlertid om alle kliniske tilstande, der er domineret af progredierende sprogforstyrrelser, og omfatter derfor også den sproglige variant af Alzheimers sygdom, der ofte betegnes logopenisk afasi [4].

## SEMANTISK DEMENS

SD er karakteriseret ved en gradvis tiltagende udtynding af ordforråd og almenviden. Tilstanden begynder med problemer med at benævne genstande (anomi), men patienterne mister efterhånden også evnen til at forstå de enkelte ords betydning og kendskabet til de underliggende begreber [4]. Trods fravær af navneord lyder talen hos patienter med SD umiddelbart ret normal, idet grammatik, sætningsopbygning og intonation er bevaret (flydende afasi), men talen kan i praksis være »indholdstom«. Patienter med SD har typisk en ganske god episodisk hukommelse, og de har selv en oplevelse af, at deres ordforråd mindskes. En stor andel udvikler med tiden personligheds- og adfærdsmæssige ændringer, som ligner de adfærdsendringer, der ses ved bvFTD [17].

Ved kognitiv testning ses problemer med at benævne og udpege billeder af personer, dyr og genstande samt svage præstationer i sproglige hukommelsesprøver. De visuokonstruktive færdigheder er upåfaldende, og den visuelle hukommelse næsten normal. Fraset kognitive udfald vil resultatet af den neurologiske undersøgelse oftest være normalt. SD forekommer sjældent sammen med motorneuronsygdom.

SD opstår, når FTLD-patologien rammer de anteriore dele af temporallapperne, oftest i et asymmetrisk mønster, hvor venstre temporallap er mere afficeret end højre. På strukturelle skanninger ses typisk en markant fokal atrofi, og funktionelle skanninger afslører en endnu mere fokal affektion [16]. Alzheimers sygdom er den hyppigste differentialdiagnose.

## PROGRESSIV IKKEFLYDENDE AFASI

I modsætning til patienter med SD, har patienter med PNFA primært forstyrrelser i tale-/sprogproduktion. Deres tale bliver tiltagende anstrengt og besværet, ofte med tendens til stammen og hyppigt forekommer grammatiske og fonologiske fejl [4]. Som ved SD ses der ordfindingsbesvær og anomni, men ved PNFA er forståelsen af enkeltord og begreber bevaret. Der kan være problemer med forståelse af længere og grammatisk komplekse sætninger. Hos nogle patienter ses isoleret taleapraksi, dvs. problemer med planlægning og afvikling af selve talen uden sproglige forstyrrelser. Patienter med PNFA er i de første par år personligheds-mæssigt velbevarede med god indsigt, og de er ofte meget forpinte af tilstanden. De er i stand til at klare sig i eget hjem pga. god hukommelse og gode praktiske evner.

En del patienter, der får PNFA, udvikler senere i sygdomsforløbet ekstrapyramidale symptomer, f.eks. i kombination med unilateral apraksi eller apati og personlighedsforandringer som ved bvFTD. Dette afspejler, at det neuropatologiske grundlag for PNFA kan være meget forskelligt og ud over de typiske FTLD-

former også omfatter kortikobasal degeneration og *progressive supranuclear palsy* [12].

PNFA er associeret med fokal atrofi inferior frontalt i venstre hemisfære, hvilket ses på skanninger. Det ses forholdsvis ofte, at PNFA fejldiagnosticeres som apopleksisequale, til trods for at problemerne ikke er opstået akut, at de progredierer, og at der ikke kan identificeres en vaskulær læsion på skanninger.

## FORLØB

Alle FTD-sygdomme er fremadskridende og ender med svær demens. Der kan være forløb fra få år til op mod 12-15 år.

## UDREDNING

Diagnostikken bygger på en grundig anamnese kombineret med en neurologisk undersøgelse. For at stille en sikker diagnose skal der suppleres med neuropsykologi, en strukturel skanning og i alle tidligere faser af sygdommen også med funktionelle skanninger (PET/SPECT) for at dokumentere deficit og en organisk påvirkning af centralnervesystemet. Cerebrospinalvæskebiomarkører kan være afgørende ved differentiering mellem FTD og AD. Total-tau-niveauet i spinalvæsken er ofte forhøjet ved FTD, men det er et uspecifikt fund, som afspejler neurondegeneration.

## BEHANDLING

Den mest effektive behandling af adfærdsproblemer opnås vha. psykosociale tiltag. Der findes ingen sygdomsmodificerende medikamentel behandling, men adfærdsmæssige symptomer som f.eks. rastløshed og irritabilitet kan evt. dæmpes med antidepressiva. I sjældne tilfælde kan der være behov for antipsykotisk eller beroligende behandling. Psykoedukation og støtte til pårørende er af afgørende betydning. Patienter med PPA, specielt PNFA-varianten, bør henvises til en talepædagog mhp. vurdering af træningsmuligheder og hjælpemidler. Ved FTD er der ikke indikation for behandling med kolinesterasehæmmere eller memantin. I mange tilfælde vil det forværre rastløsheden og opmærksomhedsforstyrrelserne.

## KONKLUSION

Vores viden om FTD er øget markant inden for de seneste år, og hele området er omklassificeret både klinisk, paraklinisk, genetisk og patologisk. FTD-diagnosen er reserveret de neurodegenerative sygdomme. Inden diagnosen stilles, skal der være vished for, at der er en organisk cerebral påvirkning med fremadskridende symptomer. Udredning og behandling af FTD er i langt de fleste tilfælde en specialistopgave.

**KORRESPONDANCE:** Peter Johannsen.

E-mail: peter.johannsen.01@regionh.dk

**ANTAGET:** 13. januar 2017

**INTERESSEKONFLIKTER:** ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

**TAKSIGELSE:** Tak til Klinik for Klinisk Fysiologi, Nuklear Medicin & PET, Rigshospitalet, for lån af billeder

#### LITTERATUR

1. Snowden JS, Thompson JC, Stopford CL et al. The clinical diagnosis of early-onset dementias: diagnostic accuracy and clinicopathological relationships. *Brain* 2011;134:2478-92.
2. McKhann GM. Clinical and pathological diagnosis of frontotemporal Dementia. *Arch Neurol* 2001;58:1803.
3. Rascovsky K, Hodges JR, Kipps CM et al. Diagnostic criteria for the behavioral variant of frontotemporal dementia (bvFTD): current limitations and future directions. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2007;21:S14-S18.
4. Gorno-Tempini ML, Hillis E, Weintraub S et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology* 2011;76:1-10.
5. Ferrari R, Hernandez DG, Nalls MA et al. Frontotemporal dementia and its subtypes: a genome-wide association study. *Lancet Neurol* 2014;13:686-99.
6. Rademakers R, Neumann M, Mackenzie IR. Advances in understanding the molecular basis of frontotemporal dementia. *Nat Rev Neurol* 2012;8:423-34.
7. Coyle-Gilchrist ITS, Dick KM, Patterson K et al. Prevalence, characteristics, and survival of frontotemporal lobar degeneration syndromes. *Neurology* 2016;86:1736-43.
8. Knopman DS, Roberts RO. Estimating the number of persons with frontotemporal lobar degeneration in the US population. *J Mol Neurosci* 2011;45:330-5.
9. Rohrer JD, Guerreiro R, Vandrovцова J et al. The heritability and genetics of frontotemporal lobar degeneration. *Neurology* 2009;73:1451-6.
10. Skibinski G, Parkinson NJ, Brown JM et al. Mutations in the endosomal ESCRTIII-complex subunit CHMP2B in frontotemporal dementia. *Nat Genet* 2005;37:806-8.
11. Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain* 2011;134:2456-77.
12. Devenney E, Bartley L, Hoon C et al. Progression in behavioral variant frontotemporal dementia. *JAMA Neurol* 2015;2031:1.
13. Rohrer JD, Nicholas JM, Cash DM et al. Presymptomatic cognitive and neuroanatomical changes in genetic frontotemporal dementia in the Genetic Frontotemporal dementia Initiative (GENFI) study: a cross-sectional analysis. *Lancet Neurol* 2015;14:253-62.
14. Wittenberg D, Possin KL, Rascovsky K et al. The early neuropsychological and behavioral characteristics of frontotemporal dementia. *Neuropsychol Rev* 2008;18:91-102.
15. Gordon E, Rohrer JD, Fox NC. Advances in neuroimaging in frontotemporal dementia. *J Neurochem* 2016;138:193-210.
16. Rohrer JD, Rosen HJ. Neuroimaging in frontotemporal dementia. *Int Rev Psychiatry* 2013;25:221-9.
17. Snowden JS, Bathgate D, Varma AR et al. Distinct behavioural profiles in frontotemporal dementia and semantic dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70:323-32.

# Lewy body-demenssygdomme

Annetette Løkkegaard & Lise Korbo

## STATUSARTIKEL

Neurologisk Afdeling,  
Bispebjerg og  
Frederiksberg Hospital

Ugeskr Læger  
2017;179:V10160704

Ved både demens med *Lewy bodies* (DLB) og Parkinsons sygdom med demens (PDD) er der ophobning af proteinet alfa-synuklein (AS) i neuroner som *Lewy bodies* (LB). Sygdommene benævnes derfor også *Lewy body-demenssygdomme* [1]. DLB er den næsthypigste demensdiagnose (ud fra kliniske kriterier 10-15%) [1]. Patienter med DLB har særlige symptomer, der medfører problemstillinger, som er meget forskellige fra det man ser hos patienter med Alzheimers sygdom (AD), og derfor er det vigtigt at have denne diagnose in mente, når man udreder og behandler patienter med demens. Patienter med Parkinsons sygdom (PD) har en stærkt øget risiko for udvikling af demens, og i et stort prospektivt studie har man beskrevet udvikling af demens hos op til 80% af en patientpopulation med PD [2]. Vi ønsker med denne statusartikel at sætte fokus på *Lewy body-demenssygdomme* og de særlige symptomer og problemstillinger, der knytter sig til disse diagnoser.

## DEMENS MED LEWY BODIES

### Diagnostiske kriterier

For at man kan stille diagnosen DLB, skal der foreligge en progredierende demenstilstand. DLB-diagnosen

bygger på kernesymptomer og støttende symptomer [3] (Tabel 1). Der findes derudover andre typiske symptomer ved DLB, som ikke er nødvendige for diagnosen, såsom gentagne fald og synkoper, svære autonome forstyrrelser, uforklarlige bevidsthedstab, hørehallucinationer, vrangforestillinger og depression [3]. For at kunne stille diagnosen »sandsynlig DLB« skal man have to eller flere kernesymptomer eller et kernesymptom og et eller flere støttende symptomer. De kliniske kriterier for DLB har høj specificitet (95%), men derimod lav sensitivitet (32%) [4]. DLB ses med højere hyppighed hos mænd end hos kvinder og med gennemsnitlig debut omkring 75-års alderen.

### Særlige karakteristika for demens med *Lewy bodies* i forbindelse med udredning

Ud fra de diagnostiske kriterier kræves der både en grundig anamnese og en neurologisk undersøgelse for at fange eventuelle parkinsonistiske symptomer. Parkinsonisme er det første symptom hos ca. en fjerdedel af patienterne med DLB [5]. Med en *dopamine transporter-single photon emission computed tomography* (DAT-SPECT) vil man med en sensitivitet på 80%