МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ-СОФИЯ
КАТЕДРА ПО НЕВРОЛОГИЯ
УМБАЛ "АЛЕКСАНДРОВСКА"- КЛИНИКА ПО НЕВРОЛОГИЯ

д-р Дияна Стефанова Бележанска-Оджакова

Невропсихологични, невроизобразяващи и ликворни биомаркери за болест на Алцхаймер и сродни заболявания

Д И С Е Р Т А Ц И О Н Е Н Т Р У Д

за присъждане на образователна и научна степен
"ДОКТОР"

Област на висше образование – 7. Здравеопазване и спорт
Професионално направление – 7.1. Медицина
Научна специалност – Неврология

Научни ръководители: акад. проф. д-р Лъчезар Динчов Трайков, дмн
доц. д-р Шима Мехрабиан-Спасова, дмн

София
2023

Съдържание:

Въведение стр. 5

Използвани съкращения стр. 8

Глава 1. Литературен обзор - преглед на литературата и значимост на проблема стр. 11

1. Деменции с ранно начало стр. 11
2. Исторически преглед стр. 15
3. Болест на Алцхаймер (БА) стр. 18

3.1. Епидемиология и социална значимост на БА стр. 18

3.2. Рискови и протективни фактори стр. 21

3.3. Невропатология на БА стр. 26

3.4. Генетични детерминанти на БА стр. 31

3.5. Хетерогенност на клиничния фенотип стр. 34

3.6. Развитие на диагностичните критерии при БА стр. 39

3.7. Невропсихологични маркери при БА стр. 51

3.8. Невроизобразяващи маркери при БА стр. 58

4. Фронтотемпорална деменция (ФТД) – основни характеристики стр. 65

4.1. Епидемиология на ФТД стр. 65

4.2. Невропатология на ФТД стр. 68

4.3. Рискови фактори за ФТД стр. 69

4.4. Генетика на ФТД стр. 71

4.5. Клинични подтипове на ФТД стр. 79

4.5.1. Поведенчески вариант на ФТД стр. 79

4.5.2. Първична прогресивна афазия (ППА) стр. 80

4.5.2.1.Нефлуентна първична прогресивна афазия стр. 80

4.5.2.2. Семантична деменция стр. 82

4.5.2.3. Логопенична ППА стр. 83

4.5.3. ФТД с двигателни нарушения - Кортикобазален синдром, Прогресивна супрануклеарна парализа и Латерална амиотрофична склероза стр. 84

4.6. Диагностични критерии стр. 86

4.7. Невропсихологични маркери при ФТД стр. 89

4.8. Невроизобразяващи маркери при ФТД стр. 94

5. Ликворни маркери при болестта на Алцхаймер и сродни заболявания стр. 97
5.1. Клинично валидизирани ликворни биомаркери стр. 100
5.2. Ролята на ликворните биомаркери в ревизираните диагностични критерии стр. 107
5.3. Лимитации на наличните ликворни биомаркери стр. 110
5.4. Кандидат-биомаркери при БА и ФТД/ Развитие на нови ликворни биомаркери стр. 111
6. Изводи от литературния обзор стр. 120
Глава 2. Хипотези, цел и задачи стр. 122
Глава 3. Методики и контингент стр. 126
3.1. Контингент стр. 126
3.2. Методи на изследването стр. 128
3.2.1. Клиничен метод стр. 128
3.2.2. Невропсихологично изследване стр. 128
3.2.2.1. Скринингови скали за оценка на общия когнитивен капацитет: стр. 128
3.2.2.2. Изследване на паметта стр. 129
3.2.2.3. Изследване на вниманието стр. 130
3.2.2.4. Изследване на екзекутивните функции стр. 131
3.2.2.5. Изследване на речта и езиковите функции стр. 134
3.2.2.6. Изследване на зрително-пространствени способности и конструктивен праксис стр. 136
3.2.2.7. Изследване на разпознаването на емоции (социално познание) стр. 137
3.2.2.8 Скали за оценка на справянето с ежедневни дейности стр. 137
3.2.3. Невропсихиатрична оценка стр. 138
3.2.4. Лабораторни изследвания стр. 139
3.2.5. Невроизобразяване стр. 140
3.2.6. Генеалогични и молекулярно-генетични стр. 142
3.2.6.1. Генеалогичното (родословно) изследване стр. 143
3.2.6.2. Молекулярно-генетичен анализ стр. 143
3.2.7. Изследване на ликворни биомаркери – общ и фосфорилиран тау и бета амилоид стр. 143
3.2.7. Статистически методи стр. 144

Глава 4. Собствени проучвания

4.1. Демографски и клинични характеристики на изследваните пациенти стр. 146

4.2. Изследване на ликворни биомаркери при пациентите с БА и ФТД стр. 158

4.3. Клинични данни и рискови фактори при изследваните пациенти с БА и ФТД стр. 212

4.4. Невропсихологични изследвания при пациентите с БА и ФТД стр. 266

4.5. Невроизобразяващи изследвания при пациентите с БА и ФТД стр. 348

4.6. Представяне на клинични случаи на неврологични заболявания протичащи с деменция с данни от проведеното изследване на ликворни биомаркери стр. 369

Глава 5. Изводи и приноси стр. 398

5.1. Изводи стр. 398

5.2. Приноси стр. 402

Библиография стр. 404

Научни публикации и съобщения свързани с дисертационния труд стр. 491

ВЪВЕДЕНИЕ

Невродегенеративните заболявания, протичащи с деменция са едни от водещите причини за инвалидизиране измежду неврологичните заболявания и се асоциират с голяма социална значимост, тъй като са свързани с хронично увреждане и нарастваща по тежест необходимост от грижа, както за пациентите, така и за техните близки.

Деменцията е състояние, което се характеризира с упадък на множество когнитивни функции, достатъчно значимо, за да наруши ежедневните дейности на болните. Много често при заболяванията, протичащи с деменция, се наблюдават и промени в поведението, нарушения в социалното поведение и разпознаването на емоции, които с напредване на симптоматиката довеждат до прогресивна загуба на автономията на болните.

Проучванията в областта на деменциите придобиват приоритетно значение през последните години поради нарастването на продължителността на живота и застаряването на населението. Това е особено значимо в Европа и специално в нашата страна. Световната здравна организация (СЗО) съобщи през 2018г., че в света има около 50 милиона хора с деменция, като се очаква техният брой да нарастне до 82 милиона през 2030г. и 152 милиона през 2050г. [GBD 2019 Dementia Forecasting Collaborators].

Деменцията е втората най-голяма причина за инвалидизация на хората над 70 годишна възраст. Резултатите от проведено в България епидемиологично проучване установяват, че болестността от деменция, равняваща се на 7.2%, е съпоставима със съобщената в проучвания с подобни по възраст и раса контингенти, проведени в Европа, Америка и Австралия [Dimitrov, 2012].

Безспорна е голямата социално-икономическа и медицинска значимост на ранната и навременна диагностика, лечението и грижите за дементно болните в България, като бързо застаряваща нация. Игнорирането на проблемите свързани с деменцията представлява съществено препятствие за социалното и икономическото развитие в световен мащаб. Изключителната медико-социална значимост на това опустошаващо човешкия интелект състояние, е резултат както от високата заболеваемост и прогресивната загуба на автономията на болните, така и от

специфичните грижи, налагащи значими здравни, социални и финансови разходи. Три пъти повече са ангажираните с пациентите хора - близки, роднини, служители от здравните и социалните служби, в сравнение с тези при други заболявания.

Още по-голяма социално-икономическа и медицинска значимост имат групата заболявания протичащи с „деменция с ранно начало“. Болестта на Алцхаймер (БА) и Фронтотемпоралната деменция (ФТД), с начало на заболяването преди 65-годишна възраст, представляват основна група заболявания, протичащи с деменция с ранно начало. Приблизително около 3% от случаите на БА представляват БА с ранно начало, докато ФТД в млада възраст се установява при 3 до 26% от пациентите.

Диагностичните проблеми се появяват именно в началните етапи на заболяването, поради ранното начало и по-бързата прогресия, които предизвикват значително по-големи социални и емоционални последици. Друг проблем в началните стадии е трудната диференциалната диагноза между различните типове деменции поради значително припокриване на генотипа, протеотипа и фенотипа при различните варианти на БА и ФТД. Необходим е мултидисциплинарен подход за идентифицирането чрез набор от достатъчно надеждни маркери за ранна диагностика. Детайлните невропсихологични и невроизобразяващи изследвания са есенциални за диагнозата на различни типични и атипични варианти на БА и ФТД. Допълнително, идентифицирането на сигурни биомаркери, е от изключителна важност в оптимизирането на прецизната ранна клинична диагноза и прогнозиране на прогресията и изхода за отделния човек. Огромно внимание и научни изследвания са насочени към детайлното разбиране на механизмите, както и ранната диагностика на невродегенеративните заболявания. Някой изследвания са противоречиви на моменти, докато нови диагностични методи постоянно се развиват, като все още не съществува единен доклад по въпроса.

Съществуват все повече доказателства, че редица потенциално информативни биомаркери за БА могат да подобрят точността на диагностицирането и диференциалната диагноза със сродни заболявания, особено когато се използват като група от диагностични тестове в контекста на специфични невропсихологични, невроизобразяващи и клинични изследвания. Търсенето на точни и приложими инвиво биомаркери за БА се развива динамично през последното десетилетие. Установени са три основни ликворни биомаркери за БА - β-амилоид (Aβ1-42), тотален тау протеин

(t-tau), и фосфорилиран тау (p-tau). Тези маркери са внедрени в научни диагностични критерии за БА и имат допълнително ценно приложение при (диференциална) диагнозата на БА и сродни заболявания.

Целта на настоящия дисертационен труд е да се проведе проучване на чувствителни и специфични клинични, невропсихологични, невроизобразяващи и ликворни маркери за ранна диагноза и диференциална диагноза на БА и сродни заболявания при българска кохорта пациенти.

Използвани съкращения:

ACE - Ангиотензин конвертиращия ензим

ADRDA - Асоциация на болестта на Алцхаймер и свързаните с нея разстройства

AMPARs - α-амино-3-хидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионова киселина

ANA – Антинуклеарни антитела

APA – American Psychiatric Association

APOE4 - Аполипопротеин Е4

APP - Амилоид прекурсор протеин

C9ORF72 - Chromosome 9 open reading frame 72

CDR - Clinical Dementia Rating

CERAD - Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease

CHMP2B - Хроматин-модифициращ протеин 2В

CLU - генът на аполипопротеин J (или клъстерин)

CHP – Сухожилни надкостни рефлекси

DSM-V - Диагностично-статистическия наръчник на психичните разстройства, пето издание

DTI - дифузно тензорно изобразяване

DTI- Diffusion tensor imaging

ЕКГ- Електрокардиография

FBI - Фронталният поведенчески въпросник

FDG–PET

fMRI - Функционален ядрено-магнитен резонанс

GRN - Програнулин

HIV – Human immunodeficiency viruse

IWG - Международна работна група

MAPT - Свързан с микротубули протеин tau

MMSE - Mini-Mental State Examination

MTL - Медиален темпорален лоб

NFT - Неврофибриларни дегенерации

NIA - Национален институт за стареене

NINCDS - Национален институт по неврологични и комуникативни разстройства и инсулт

NMDARs - N-метил-D-аспартатните рецептори

NPI – Neuropsychiatry Inventory

PET Позитронно-емисионна томография

PHF - Сдвоени спирални нишки

PiB - Pittsburg compound B

PICALM - Фосфатидилинозитол ген на клатринов протеин

PSEN1- пресенилин1

PSEN2- пресенилин2

p-tau – Фосфорилиран тау

ROI - региона на интерес

SD - standard deviation

SPECT - Компютърна томография с единична фотонна емисия

TMT-A – Trial Making A

TMT-B –Trial Making B

TSH – Tyroid Stimulating Hormone

t-tau - Тотален-тау

VBM - вокселни морфометрични изследвания

VCP - Валозин-съдържащ протеин

VDRL- Venereal disease research laboratory test

Aβ - амилоид бета протеин

АА - Асоциация за Алцхаймер

АпоЕ - Аполипопротеин Е

БА - Болест на Алцхаймер

БДН - Болест на двигателния неврон

БКЯ - Болест на Кройцфелд-Якобс

БП - Болест на Паркинсон

ДНК – Дезоксирибунуклеинова киселина

ДРН - Деменция с ранно начало

ДТЛ - Деменция с телца на Леви

ЕЕГ - Електроенцефалография

ЗКА - задна кортикална атрофия

ИТМ - Индексът на телесната маса

КБД - Кортикобазална дегенерация

КБД- Кортикобазална дегенерация

КБС- Кортикобазален синдром

КСП- краткосрочна памет

КТ - Компютърната томография

ЛАС – Латерална амиотрофична склероза

ЛКН - леко когнитивно нарушение

Л-ППА - логопеничен вариант ППА

МРТ – МАгнитнорезонансна томография

МСА- Мултисистемна атрофия

НФ- ППА - нефлуентен/аграматичен вариант първична прогресивна афазия

ООН – Организация на обединените нации

ППА - Първична прогресивна афазия

ПСП - Прогресивната супрануклеарна парализа

РНК – Рибонуклеинова киселина

САЩ – Съединени американски щати

СД - Съдова деменция

С-ППА - Семантичен вариант първична прогресивна афазия (ППА-С)

ФТД - Фронтотемпорална деменция

ФТД-П - поведенческият вариант фронтотемпорална деменция

ФТЛД - Фронтотемпоралната лобарна дегенерация

ЦНС - Централната нервна система

Глава 1. Литературен обзор - преглед на литературата и значимост на проблема

1. Деменции с ранно начало

Деменцията се определя от Диагностично-статистическия наръчник на психичните разстройства (DSM-V), пето издание като група от нарушения, характеризиращи се с развитието на множество когнитивни дефицити, включващи загуба на памет, както и дисфункция при поне още една когнитивна област, които са достатъчно значими, за да попречат на способността на човека да функционира при ежедневни дейности. Когнитивното увреждане се използва като широк термин, описващ увреждането във всеки един (или всички) от когнитивните области, оценени чрез обективно когнитивно представяне, независимо от основната причина [McKhann et al. 2011]. Други когнитивни области включват екзекутивните функции, езика, праксиса и гнозиса. Болестите, водещи до деменция, са неизменно свързани с невродегенерация, т.е. дегенерацията на клетки в централната нервна система.

Деменцията обикновено се разглежда като разстройство на старостта (т.е. започваща след 65-годишна възраст), но въпреки това е възможно да засегне и по-млади индивиди. Деменцията с ранно начало се среща при приблизително една трета от всички пациенти с деменция в развитите страни, като честотата й варира между 67 и 81 на 100 000 души, диагностицирани с деменция, във възрастовата група между 45 и 65 години [Harvey et al., 2003; McMurtray et al., 2006]. Разпространението на деменция с ранно начало може да бъде по-високо в по-слабо развитите страни. [Fujihara et al., 2004]. Деменцията с ранно начало се проявява при хора в активна възраст, поради което се отразява изключително негативно, както на семейната среда, така и на икономическото развитие на цялото общество.

В ранните си етапи, деменцията с ранно начало може да се проявява с поведенчески промени, като депресия и психоза. Когнитивните нарушения е възможно да се появят едва в по-късните етапи на развитие на болестния процес [Mendez M. et al., 2006]. Това неизменно довежда до по-късното диагностициране на пациентите [Papageorgiou SG et al., 2009]. Деменцията с ранно начало често се приема за симптом на друго болестно състояние, поради което първоначалната диагноза е погрешна, въпреки приложението на усъвършенстването на диагностичните методи [Mendez M. et al., 2006]. С цел минимизиране на неправилното диагностициране, от особена важност е да се снеме подробна анамнеза, информация относно промяна в поведението на пациента от допълнителен източник (близък на пациента) и да се събере подробна семейна анамнеза преди

назначаването на допълнителни изследвания. В някои случаи на деменция с ранно начало лечението може да доведе до пълно обратно развитие на симптомите, докато в други случаи ранната диагностика и намеса може да подобри качеството на живот и да подпомогне вземането на информирани решения, относно бъдещото семейно планиране.

Диференциалната диагноза в рамките на деменцията с ранно начало е обширна. Определянето на методите за диференциация на ранните форми на невродегенеративни състояния при възрастни, късните форми на детски невродегенеративни състояния, както и обратимите състояния, които могат да доведат до когнитивни нарушения, може да улесни навременната и точна диагноза. Ранните форми на невродегенеративни състояния при възрастни, като болестта на Алцхаймер (БА), са най-честата причина за деменция с ранно начало. Други невродегенеративни състояния, които трябва да се имат в диференциално-диагностичен план, при налична деменция с ранно начало, са съответно съдова деменция (СД), фронтотемпорална деменция (ФТД), деменция с телца на Леви (ДТЛ), болест на Хънтингтън и прионова болест (болест на Кройцфелд-Якобс, БКЯ). Късните форми на детските невродегенеративни състояния, като митохондриални нарушения, лизозомни нарушения и левкодистрофии, също трябва да се имат предвид и представляват най-честите причини за деменция с ранно начало при пациенти на възраст под 35 години [Kelley BJ et al., 2009]. В диференциално-диагностичен план следва да се обсъждат и обратимите причини за деменция с ранно начало, които включват възпалителна, инфекциозна, токсична или метаболитна етиология. Многобройните невропатологии се различават по отношение на допълнителните симптоми, резултатите от кръвните тестове, характерните находки от проведеното невроизобразяване, резултата от проведеното ликворологично изследване, неврофизиологичните изследвания и тъканната биопсия. Няколко от деменциите с ранно начало имат наследствени форми и генетичните тестове са все по-популярен метод за потвърждаване на тези диагнози и оценка на риска при другите членовете на семейството.

Процесът на диагностициране на деменциите с ранно начало се състои от следните стъпки: проучване на анамнезата за пациента, включваща и информация от болногледач или член на семейството; извършване на соматичен / неврологичен преглед; когнитивна оценка; лабораторни тестове; невроизобразяване. Необходимо е да се събере информация относно възрастта на пациента в началото на когнитивното увреждане, други свързани неврологични или соматични симптоми, наличието на съпътстващи заболявания (артериална хипертония, захарен диабет, дислипидемия), наличие на рискови фактори за развитие на деменция (напр. повтаряща се травма

на главата, злоупотреба с алкохол или фамилна анамнеза за деменция) и информация относно хода на заболяването (т.е. постепенно при болестта на Алцхаймер и съдова деменция) [Fadil et al., 2009]. Разговорът с болногледач или член на семейството следва да се осъществи отделно, тъй като е възможно да бъде споделена важна информация, която предоставя полезни диагностични насоки, а в същото време представлява неудобство за пациента. Освен това пациентите могат да пропуснат важни аспекти от своята история, поради подценяване на симптомите на болестта си или поради наличния когнитивен спад.

Подробният неврологичен статус има значение за установяването на промени, които да стеснят обхвата на диференциалната диагноза и да подпомогнат диагностичният план. Например, наличието на фокални промени, свързани с кортикоспиналния тракт, насочва към мозъчна исхемия (инсулт) или неопластичен процес, докато наличието на апраксия на походката и инконтиненция на тазовите резервоари са често срещани при нормотензивна хидроцефалия. Периферната невропатия може да предполага недостиг на витамин B12. Изследването на други системи също е необходимо, за да се изключи възможността за мултисистемен процес, като васкулит, инфекция, метастази или метаболитно разстройство. Например, наличието на пеперудообразен обрив по лицето може да предполага наличието на системен лупус еритематозус, а увеитът може да признак на саркоидоза или болест на Бехчет.

При съмнение за деменция е необходима подробна когнитивна оценка. Когнитивните области, които трябва да бъдат оценени, са ориентация, внимание, език, памет, екзекутивни функции, праксис и зрително-пространствена функция. Най-популярният когнитивен тест приложим при пациентите е Mini-Mental State Examination (MMSE) [Folstein et al., 1975]. MMSE е лесно приложим и практичен, като не отнема много време за администрация. Въпреки че MMSE е силно чувствителен и специфичен за откриване на умерена до тежка деменция, той остава неточен инструмент за оценка на леките когнитивни нарушения. Други ограничения на MMSE включват ограничена оценка на екзекутивната функция (т.е. ограничена до работна памет) и невъзможност за точна оценка на ниско образованите и необразованите пациенти.

Тестът за рисуване на часовник е друг популярен тест, който може да се приложи за кратко време. Използва се за оценка главно на пространствената функция на теменния лоб, както и за оценка на общите екзекутивни функции на фронталните лобове. Въпреки това, точно както MMSE, той не е достатъчно чувствителен за диагностика на леките когнитивни нарушения. За отстраняване на недостатъците на тези тестове са разработени редица по-чувствителни когнитивни

тестове. Примери за това са когнитивната оценка на Addenbrooke [Mathuranath et al., 2000], DemTect [Kalbe et al., 2004], Montreal Cognitive Assessment [Nasreddine et al., 2005] и Behavioral Neurology Assessment, съкратена форма [Darvesh et al., 2005].

Често установеният модел на когнитивен спад може да идентифицира подвида деменция с ранно начало. В края на клиничната оценка е възможно да се категоризира деменцията от коров, подкоров или смесен тип. Коровата деменция се характеризира клинично с увреждане на паметта, езика, гнозиса и праксиса (т.е. БА, БКЯ). Подкоровата деменция се характеризира с по-леко нарушение на паметта, брадифрения и дизекзекутивни нарушения (т.е. болест на Хънтингтън, болест на Паркинсон). Определени състояния като ДТЛ и кортикобазална дегенерация (КБД) причиняват смесен тип деменция, както с корови, така и с подкорови признаци.

Препоръчителните диагностични изследвания включват пълна кръвна картина, скорост на утаяване на еритроцитите, пълен метаболитен панел, изследване на щитовидните хормони, серумни нива на фолат / витамин B12, ANA скрининг, анализ на урината, рентгенография на гръдния кош и невроизобразяване на главния мозък. Други изследвания като HIV серология, определяне на нивото на ангиотензин конвертиращия ензим (ACE) (серум/ликвор), паранеопластични антитела, ликворологичен анализ, електроенцефалография, са необходими на база на събраната информация от анамнезата / соматичният преглед и патологичните резултати от скрининговите тестове. Специализирани тестове, като генетичния скрининг за определени наследствени нарушения, се разглеждат, ако има сериозни подозрения за специфични такива. Понякога се изисква и мозъчна биопсия. Функционално невроизобразяване, включително позитронно-емисионна томография (PET) с 2-флуоро-2-дезокси-глюкоза, компютърна томография с единична фотонна емисия (SPECT) и функционален ядрено-магнитен резонанс (fMRI), въпреки че не се считат за част от рутинната практика при деменции, може да предоставят данни за разграничаване на различни видове невродегенеративни заболявания.

Диагнозата на деменция не може да бъде установена преди да се изключат наличието на умствена изостаналост, депресия и делир. Умствената изостаналост се изключва по време на снемането на анамнеза, когато се установи, че нивото на познание на пациента се влошава в сравнение с изходното ниво. Депресията може да имитира деменция, тъй като нарушава концентрацията и по този начин блокира въвеждането на нови данни и формирането на паметта (т.е. псевдодеменция). Депресивните симптоми трябва да се търсят активно по време на разговора, както с пациента, така и с членовете на семейството. Понякога се изисква подробна

невропсихологична оценка, за да се разграничи деменцията от депресия. Депресията обаче може да съществува едновременно с деменция или дори да бъде една от клиничните прояви на дементното заболяване. Делирът също трябва да бъде изключен при оценка на пациент с деменция. Делирът се определя като преходно остро състояние на объркване с променливо ниво на съзнание и се счита за спешно медицинско състояние с висок риск на смъртност. Интоксикация и метаболитният дисбаланс са основните причини за делир, като е необходимо провеждането на спешни медицински изследвания с цел правилно лечение. Освен това, наличието на деменция не е възможно да бъде диагностицирано по време на делирно състояние, въпреки че дементните пациентите са по-склонни да развият такова. След като се установи наличието на деменция, трябва да се определи специфичната етиология, като следва да се вземат предвид различни патологични състояния, за което е необходим систематизиран диагностичен подход.

2. Исторически преглед

Болест на Алцхаймер

Болестта на Алцхаймер (БА) първоначално е смятана за деменция с ранно начало (БА с ранно начало; <65-годишна възраст), а понятието не е било употребявано при по-възрастни пациенти със „старческа деменция“. През 1906 г. немският психиатър и невропатолог Алоис Алцхаймер (1864-1915) представя по време на 37-ата конференция на югозападно-германските психиатри в Тюбинген клиничният случай на Огюст Детер (1850–1906). Появата на първите симптоми при пациентката се наблюдавали в края на 40-те й години, като диагнозата деменция е поставена едва на 51-годишна възраст [Maurer K et al., 1997]. Клиничните симптоми включвали паметови нарушения, дезориентация, езикови нарушения и поведенчески нарушения, изразяващи се в поява на превъзбуда, агресия и параноя. Това не е бил първият пациент с когнитивни нарушения, с когото се е срещал Алцхаймер, но случаят с Огюст Детер е представлявал особен интерес, поради по-ранната изява на когнитивни нарушения в сравнение с останалите му пациенти, при които подобни изменения се появявали след 70-годишна възраст. След нейната смърт, Алцхаймер изследва мозъка й чрез хистохимично оцветяване със сребро и от проведените микроскопски анализи наблюдава и описва наличието на „фибриларни снопчета“ и „малки милиарни огнища“, признати в днешно време като неврофибриларна дегенерация и сенилни плаки [Lage 2006, Alzheimer 1907]. Болестта на Алцхаймер сама по себе си не се счита до края на 60-те години за заболяване отделно от деменцията, след като няколко проучвания [Blessed, Tomlinson & Roth 1968] показват, че

съществува връзка между характерните белези, сенилните плаки, неврофибриларните дегенерации и когнитивния спад, както се обсъжда в трудовете на Lage [Lage 2006]. Освен това изследователите посочват, че БА се различава от обичайните прояви на стареенето [Kay, Beamish & Roth 1964] и идентифицират мутации, свързани с наследствени форми на заболяването [Tanzi et al. 1996]. Тези проучвания водят до разкриването, че БА е отделно заболяване и че диагнозата може да бъде поставена чрез елиминиране на други причини за деменция и проследяване на прогресията на симптомите [Khachaturian 1985]. За съжаление, поради характера на заболяването, клиничната диагноза се състои от термини като „възможна“ и „вероятна“ БА, като конкретна диагноза е достъпна само след аутопсия и изследване за наличието на специфични невропатологични лезии. През 80-те години е установено, че неврофибриларните дегенерации и плаките съдържат съответно тау протеини и β-амилоидни пептиди. Именитият психиатър Емил Крапепелин (1856-1926) въвежда термина БА, в 8-то издание на книгата Psychiatrie (от Emil Kraepelin, публикувана през 1910 г.), където включва описание на работата, извършена от Алоис Алцхаймер, за да даде определение на деменцията с ранно начало (преди 65-годишна възраст). С наблюдението на подобна невропатология, свързана с когнитивния спад във всички възрастови групи, впоследствие изследователите разширяват диагнозата БА, за да включат много по-често срещаната БА с късно начало (след 65-годишна възраст) [Terry RD et al., 1980]. През последните години основният фокус на интереси и изследвания е върху БА с късно начало; въпреки това, подобно на Огюст Детер, пациентите с БА с ранно начало остават важна подгрупа. Според повечето източници дефиницията на БА се състои от необратимо влошаване на паметта, езика и преценката, които напредват в продължение на 10 до 15 години и са свързани с натрупването на невропатологични неврофибриларни дегенерации и сенилни плаки, установени по време на аутопсия [Braak, Braak 1991, Braak, Braak 1997, Khachaturian 1985, Mirra et al. 1991].

Фронтотемпорална деменция

Голяма част от това, което днес е известно за фронтотемпоралната деменция (ФТД) и дори за семантичната деменция или други видове езикови разстройства, произхожда от откритията, направени от Amold Pick преди повече от век. Типът деменция, който Пик открива (болестта на Пик) в действителност се третира понякога като еквивалент на ФТД. През 1892 г. Арнолд Пик описва 71-годишен мъж, който развива транскортикална сензорна афазия в контекста на деменция. Две години, преди постъпването в болница, се наблюдавали промени в поведението, като

пациентът бил с повишена раздразнителност, изява на детинско поведение и единичен случай, при който заплашил съпругата си с нож. При приемането в болницата, е установено, че пациентът имал прогресиращ когнитивен дефицит с давност от преди три години. При аутопсията е установена непропорционална атрофия на левия темпорален лоб [Pick, 1892]. С представянето на този случай Пик искал да демонстрира, че „дифузният" атрофичен процес може да доведе до фокални неврологични признаци - в случая транскортикална сензорна афазия - чрез локално изразена атрофия. Констатациите на Пик са описани по-късно от Алцхаймер и Алтман като аргирофилни включвания (по-късно наречени телца на Пик) и променени ахроматични клетки (по-късно наречени клетки на Пик) [Altman, 1923], при липса на сенилни плаки и дегенерация [Alzheimer, 1911]. Важна характеристика на болестта на Пик, демонстрирана от Altman и др., е характерното кортиколаминарно и регионално разпространение на атрофията. Първоначалната дефиниция на болестта на Пик не зависела от наличието на балонирани неврони и/или аргирофилни интраневронални включвания [Onari, 1926; McKhann, 2001]. Установени са и случаи с езиково нарушение и амнестична афазия, които при аутопсия били свързани с наличната атрофия на левия темпорален лоб [Binetti, 1998]. Всъщност Пик (1904) споменава за такива случаи с „атрофия на левия темпорален лоб". В допълнение към идентифицирането на езикови и поведенчески смущения, научният принос на Пик е, че той посочва съществуването на фокална и ограничена атрофия, което противоречи на съвременното мнение, а именно, че сенилната атрофия, без изключение, е дифузна [Rossor, 2001]. Понастоящем, липсата на фундаментални генетични и молекулярно-биологични данни, поставя въпроса, дали болестта на Пик и ФТД са две отделни болести [Litvan, 1997; Mann, 1998]. Някои автори използват термина болест на Пик синонимно на ФТД, докато други го използват изключително за обозначаване на специфични интраневронални включвания [Hodges, 2001 a]. Препоръчва се клиничната болест на Пик да бъде ограничена до хистологично потвърдени случаи с телца на Пик и клетки на Пик [Pasquier, 1997].

Въпреки че първите описани случаи от Пик понастоящем се класифицират като семантичен вариант на първична прогресивна афазия с предимно левостранна атрофия, в миналото "болестта на Пик" се приемаше като синоним на пациентите диагностицирани по новите критерии с ФТД-поведенчески вариант (ФТД-П).

3. Болест на Алцхаймер

Болестта на Алцхаймер е най-често срещаната форма на деменция, представляваща 50-70% от всички случаи в икономически развитите страни [Fratiglioni et al. 2000]. БА се характеризира с прогресивна деменция, придружена от структурни и биохимични промени в мозъка. Тези промени включват загуба на синапси, дегенерация на неврони, вътреклетъчни агрегати от тау протеин в неврофибриларни дегенерации (NFT) и извънклетъчни отлагания на бета-амилоиден протеин в плаки. Началото е постепенно, като дефицитът на паметта е най-яркият ранен признак. БА се разглежда като клинико-биологична единица, в която патофизиологичните процеси и клиничната симптоматика представляват континуум. Следователно, той включва както предклиничната, така и клиничната фаза (леко когнитивно нарушение (ЛКН) и БА деменция).

3.1. Епидемиология и социална значимост на БА

Напредъкът в медицината и социално-икономическото развитие доведе до едно от най-големите постижения на човечеството, а именно дълголетието [Lancet, 2012]. Нарастването на продължителността на живота, придружено от намаляващият коефициент на плодовитост, довежда до епидемиологичен преход с увеличаващ се процент на възрастното население в обществото. Само в Европа възрастното население (> 65 години) се смята, че ще се удвои от 88 на 153 милиона до 2060г., като най-бързо нарастващият сегмент ще бъдат хората на възраст над 80г, които ще се утроят на брой от 24 на 60 милиона [European Commission, 2014]. Тази демографска промяна е свързана с повишено разпространение на хроничните заболявания, което поради нарастващото дълголетие ще окаже голям натиск върху здравните системи [Kassebaum NJ et al., 2016]. Следователно поддържането на здравословен начин на живот е от изключителна важност. Едно от най-скъпите последствия на нарастващата продължителност на живота е деменцията. Деменцията и когнитивните нарушения са водещите причини за нарастващата нужда от грижи за възрастните хора по света, поради което се изчислява, че разходите за здравни и социални грижи за пациентите с деменция надвишават разходите за другите хронични заболявания като злокачествени новообразувания, сърдечно-съдови заболявания и инсулти [Prince et al., 2015]. За съжаление има много по-малко инвестиции за провеждането на изследвания за деменция, в сравнение с изследванията в областта на онкологичните и сърдечно-съдовите заболявания.

През 2015г. Международната асоциация за болест на Алцхаймер изчислява, че 46,8 милиона души живеят с деменция по целия свят. Те прогнозират броят им да се утрои до 2050г., достигайки

131,5 милиона души в световен мащаб [Prince et al., 2015]. Световният доклад за болестта на Алцхаймер за 2015г. посочва, че честотата на деменцията се удвоява с всеки 6.3-годишен ръст на възрастта: от 3.9 на 1000 човеко-години на възраст 60-64 години до 104.8 на 1000 човеко-години на възраст 90+ [Prince et al., 2015].

Докладите от Програмата на ООН за стареене и Американският център за контрол и превенция на заболяванията прогнозират, че броят на възрастните хора (65+ години) в света се очаква да нарастне от 420 милиона през 2000г. до близо 1 милиард до 2030г., като делът на възрастните хора се очаква да се увеличи от 7% на 12%. [United Nations Organization, 2001; The Centers for Disease Control and Prevention, 2003]. В развиващите се страни ще се наблюдава най-голямо увеличение на абсолютния брой на възрастните хора. По този начин делът на застаряващото население в развиващите се страни в световен мащаб ще се увеличи от 59% на 71%. Поради факта, че развитието на БА е свързано с нарастването на възрастта, се очаква БА да създаде огромни предизвикателства пред общественото здравеопазване и системите за грижа за възрастните във всички страни по света. Събраните данни от проучвания, базирани на населението в Европа, показват, че стандартизираното по възраст разпространение при хора на възраст над 65 години е 6,4% за деменция и 4,4% за БА [Lobo A. et al., 2000]. В САЩ изследването на национална представителна извадка от хора на възраст > 70 години установиха разпространение на БА от 9,7% [Plassman BL. et al., 2007]. В световен мащаб, разпространението на деменциите се оценява на 3,9% при хората на възраст над 60 години, като регионалното разпространение е 1,6% в Африка, 4,0% в Китай, 4,6% в Латинска Америка, 5,4% в Западна Европа и 6,4% в Северна Америка [Ferri CP. et al., 2005].

Понастоящем над 25 милиона души в света са засегнати от деменция, като най-голям процент страдат от БА, а всяка година се установяват около 5 милиона нови случая [Wimo A. et al., 2003; Brookmeyer R et al., 2007]. Очаква се броят на хората с деменция да се удвоява на всеки 20 години. Специфичното за възрастта разпространение на БА почти се удвоява на всеки 5 години след 65г. възраст. Сред развитите страни приблизително 1 на 10 възрастни хора (65+ години) е засегнат от някаква степен на деменция, докато повече от една трета от по-възрастните хора (85+ години) може да имат симптоми и признаци, свързани с деменция [von Strauss E. et al., 1999; Corrada MM. et al., 2008].

По света има подробен модел на подтиповете деменция, като БА и съдова деменция са двете най-често срещани форми и представляват съответно 50% до 70% и 15% до 25% от всички случаи

на деменция. Епидемиологичните изследвания на деменциите и БА в страните с ниски и средни доходи привличат голямо внимание през последните години. Систематичен преглед изчислява, че общото разпространение на БА в развиващите се страни е 3,4% [Kalaria RN. et al., 2008]. Изследователската група за деменция установява, че разпространението на деменция (критерии DSM-IV) при хората на възраст 65+ години в седем развиващи се страни, варира значително от по-малко от 0,5% до повече от 6%, което е значително по-ниско, отколкото в развитите страни [Llibre Rodriguez JJ. et al., 2008]. Всъщност нивата на разпространение на деменция в Индия и селските райони на Латинска Америка са приблизително една четвърт от процентите в европейските страни. Въпреки това, разпространението на БА при лица над 65 години в градските райони на Китай е 3,5% и дори по-високо (4,8%), което е сравнимо с тези на западните държави. Подобни нива на разпространение на деменция са докладвани и от градското население на латиноамериканските държави като Хавана в Куба (6,4%) и Сао Пауло в Бразилия (5,1%) [Zhang ZX. et al., 2005; Llibre Rodríguez J. et al., 2008; Fratiglioni L. et al., 2000].

В България е проведено проучване, имащо за цел да определи разпространението и видовете деменция, както и лекото когнитивно нарушение при лица над 65г. Установените проценти са съпоставими с тези в другите страни - 7.2% пациенти са с деменция и 6.7% пациенти са с леко когнитивно нарушение (ЛКН). Болест на Алцхаймер е най-честият тип деменция (3.1%), последван от съдова деменция (2.0%) (Dimitrov, et al, 2012).

Наскоро проведено проучване в Дунавския регион показа, че степента на разпространение на деменцията в страните от Дунавския регион вероятно е подобна на тази в Западна Европа. Различията между страните, като някои от тях показват нива на разпространение под средното за Европейския съюз от 7%, се дължат на методологични трудности и хетерогенност, тъй като идентифицираните проучвания се характеризират с огромно разнообразие, със значителна степен на клинични и методологични вариации. В Словакия и Румъния са докладвани проценти от около 5%, докато в Австрия, Германия и България разпространението е до 7%. Още по-високо разпространение на деменция (10%) е установено в Украйна, но валидността на тези данни е съмнителна. Взети заедно, поне 3 милиона възрастни са засегнати от деменция в страните от Дунавския регион [Mehrabian S. et al., 2019].

3.2. Рискови и протективни фактори

Въпреки че точната причина за БА остава неясна, някои рискови фактори са тясно свързани с развитието на заболяването. Деменцията е съвкупност от мултифакторни разстройства и развитието й се регулира от няколко екологични и генетични рискови фактора. Степента на унаследяване и моделите на унаследяване варират значително между различните дементни разстройства. Добре известно е, че гените играят роля в развитието на БА и ФТД, докато въздействието на гените изглежда е много по-малко при развитието на СД и ДТЛ. БА може да бъде разделена на автозомно доминантна, наследствена фамилна форма и „спорадична“ форма. Генетичните предразположения се считат за немодифицируеми рискови фактори, докато модифицируемите рискови фактори могат да бъдат от демографски, поведенчески, биомедицински, екологичен или социален произход. Немодифицируемите и модифицируеми рискови фактори могат да действат независимо, но най-често в комбинация [Fratiglioni L et al., 2013]. Проведено е огромно количество изследвания във връзка с рисковите фактори за деменция и в частност БА.

Важен аспект при изследването на рисковите фактори е, че те могат да се променят с течение на времето [Launer LJ et al., 2005], поради което е важно да се вземе предвид кога рисковият фактор се оценява, спрямо резултата. Очевидно е, че генетичните рискове се развиват пренатално, докато фактори в ранна възраст, като някои житейски събития и продължителност на обучението, са свързани с риск от деменция в късна възраст. Установено е, че начинът на живот и съдовите рискови фактори оказват влияние върху риска от деменция в средна до късна възраст. Рискови фактори като хипертонията и дислипидемията са най-важни в средна възраст, докато диабетът, депресията и физическата и умствена активност влияят на риска от деменция, както в средна възраст, така и в късна възраст [Prince et al., 2014].

Неизменими рискови фактори:

<u>Възраст, пол и семейна история</u>

Основният рисков фактор за деменция е напредването на възрастта. След 65-годишна възраст рискът от деменция се увеличава експоненциално, тъй като приблизително се удвоява на всеки пет години от остаряването. Наблюдава се непропорционалност по отношение на пола и риска от деменция и повечето доказателства сочат, че жените имат повишен риск от БА, докато мъжете може да са малко по-склонни да развият СД [Baumgart M et al., 2015]. Субектите с фамилна

анамнеза са с по-висок риск за развитите на деменция и БА, въпреки че доказателствата са ограничени [Cupples LA et al., 2004; Huang W et al., 2004]. Близък член на семейството с болестта на Алцхаймер е по-вероятно да я развие. Ако повече от един член на семейството има заболяване, рискът се увеличава. [Alzheimer's and Dementia Causes, 2014].

Генетични фактори

Унаследяваната по автозомно доминантен път БА с ранно начало, представляваща до пет процента от всички случаи на БА, се причинява от мутации в един от трите детерминирани гена, кодиращи амилоидния предшественик протеин (APP), пресенилин-1 и пресенилин-2, съответно на хромозома 21, хромозома 14 и хромозома 1 [Goate A et al., 1991; Sherrington R et al., 1995; Rogaev EI et al., 1995]. Доказателствата също така показват наличието на други неидентифицирани причинителни гени, които остава да бъдат идентифицирани, тъй като са наблюдавани случаи на БА с ранно начало, без тези известни мутации [Rademakers R et al., 2005].

Мутациите в три гена (APP, PSEN1 и PSEN2 гени) с автозомно доминантно унаследяване причиняват фамилна БА. Фамилната БА представлява не повече от 5% от всички случаи на БА. Повечето случаи на БА са многофакторни. Единствените установени генетични рискови фактори за мултифакторна БА (95% от случаите на БА) е ApoE-ε4, който може да е свързан, както с амилоидния метаболизъм, така и с развитието на мозъчно-съдовата патология [Park et al., 2008]. Генът на аполипопротеин Е (APOE) е с най-голямо въздействие и е свързан, както с БА с ранно начало, така и с БА с късно начало. Специфични варианти на APOE, а именно алелите на епсилон 4, увеличават риска от БА. Лицата, които са хетерозиготни за епсилон 4, имат 3 пъти по-висок риск от БА, докато хомозиготността увеличава риска до 15 пъти в сравнение с лица с две копия на алела на епсилон 3 [Farrer LA et al., 1997]. Алелът на епсилон 4 също влияе върху времето на възникване на заболяването. Възрастта на настъпване се понижава с приблизително десетилетие, когато подобен човек, без този генотип, иначе би развил БА [Corder EH et al, 1993]. Пациентите с ApoE-ε4 алели имат над седем пъти повишен риск от развитие на БА, в сравнение с тези с ApoE-ε3 алели [Corder et al., 1993]. Няколко други гени са свързани с по-голям риск от БА. Изглежда, че гените CLU, CR1 и TREM2, участващи в изчистването на бета-амилоид и участващи във възпалението, са свързани с БА, но въздействието и точната им роля не са напълно изяснени [Lambert J-C et al., 2009; Guerreiro R et al., 2013]. Също така наскоро се предполага, че MAPT генът също може да играе роля по отношение на БА [Desikan RS et al., 2015].

АроЕ алелите могат да модулират развитието на патологичните промени при БА. Пациенти с БА и носители на АроЕ ε4 алел показват по-бърза атрофия на мозъка и по-съществено уголемяване на вентрикулите, по-силно изразена атрофия на темпоралния дял, енториналната кора, повишена акумулация на амилоид А протеин и по-голям брой на сенилни плаки и неврофибрилерни дегенерации. Обратно, АроЕ ε2 може да намали развитието на патологичните промени при БА [Мехрабиан, 2008; Павлова, 2014; Трайков, 2006; Traykov et al 1999].

От проучване, проведено от Mehrabian S. et al., 2018, което включва 117 пациенти с БА (53% БА с ранно начало, 47% БА с късно начало), е установена сигнификантна връзка между честотата на алела АроЕ ε4 и нивата на ликворния Aβ1-42. Хомозиготните ε4-субекти са имали значително по-ниски нива на ликворен Aβ1-42, в сравнение с хетерозиготни ε4-носители и ε4 неносители, което предполага дозозависим ефект на АроЕ ε4 върху нивата на ликворния Aβ1-42. В проучването е установено, че нито полът, нито възрастта, нито тежестта на деменцията, измерени чрез MMSE, не са свързани значително с нивата на ликворния Aβ1-42. Не е установена значителна връзка и между АроЕ ε4 и нива на ликворния t-tau [Mehrabian S. et al., 2018].

Модифицируеми рискови фактори

Съдови фактори

Много случаи на деменция могат да се дължат на недобър контрол на съдовите рискови фактори, като артериална хипертония и диабет. Изглежда, че съществува зависимост като доза-отговор между броя на рисковите фактори и последващият риск от развитие на деменция и БА, където лицата с няколко едновременно възникващи рискови фактора са изложени на особено висок риск [Luchsinger JA et al., 2005; Pase MP et al., 2016].

Диабетът и свързаните с него състояния - инсулиновата резистентност и метаболитният синдром, се асоциират с повишен риск от развитие на деменция [Raffaitin C et al., 2009; Ng TP et al., 2016]. Диабетът е насочено и всестранно проучван и последователни доказателства сочат, че рискът от деменция се увеличава средно между 50–100% за лицата с диабет, в сравнение с лицата без диабет. Асоциацията е най-силна за СД в сравнение с БА с късно начало [Mayeda ER et al., 2015].

Артериалната хипертония в средната възраст, а не в късна възраст, увеличава риска от деменция и обикновено е по-значима за развитието на СД, отколкото за БА [Skoog I et al., 1996; Kivipelto M et al., 2002].

Наднорменото тегло и затлъстяването, както в средна, така и в късна възраст, преди са били свързани с развитието на деменция и БА. Индексът на телесната маса (ИТМ) в средната възраст, показващ наднормено тегло или затлъстяване, често се определя, като фактор, който увеличава риска от развитие на деменция в късна възраст [Whitmer RA et al., 2005; Fitzpatrick AL et al., 2009]. В късна възраст няколко големи проспективни кохортни проучвания показват отрицателна връзка между по-високия ИТМ и риска от деменция [Atti AR et al., 2008; Tolppanen A-M et al., 2014]. Най-новите доказателства засиливат тази обратна връзка в късна възраст и предполагат, че отрицателната асоциация се прилага и в средна възраст [Qizilbash N et al., 2015]. Повечето проучвания на общия холестерол в средната възраст показват положителна връзка с риска от деменция, докато доказателствата за общия холестерол в късна възраст най-често съобщават за отрицателна или липса на връзка, но като цяло има висока степен на несъответствие [Anstey KJ et al., 2008].

Фактори на начина на живот

Тютюнопушенето е свързано с повишен риск от деменция, а спирането намалява риска, спрямо този на хората, които никога не са пушили [Zhong G et al., 2015]. Съществува степен на взаимовръзка доза-отговор, което предполага, че колкото е по-високо количество тютюнопушене, толкова е по-голям е рискът от развитие на деменция [Rusanen M et al., 2011].

Доказателствата за взаимовръзка между консумацията на алкохол и риска от деменция са по-оскъдни. Предполага се J-образна връзка, като лицата с умерената употреба имат по-нисък риск от въздържателите и редовно употребяващите, което е потвърдено от оповестеният мета-анализ в Доклада за Алцхаймер за 2014г. [Prince et al., 2014].

Установено е, че развлекателните дейности, включващи физическа активност, умствени дейности и социална ангажираност, имат протективни ефекти във връзка с развитието на деменция [The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care, 2008.]. Физическата активност може да бъде свързана с до 40% по-нисък риск от деменция, който се смята, че се модулира отчасти чрез подобряване на сърдечно-съдовото здраве [Prince et al. 2014].

Когнитивните развлекателни дейности през средната и късната възраст също са свързани с по-нисък риск от развитие на деменция в късна възраст [Stern C et al., 2010]. Придържането към диета от средиземноморски тип е свързано с по-нисък риск от развитие на деменция, и особено БА [Psaltopoulou T et al., 2013].

Други фактори

Високото ниво на образование постоянно се свързва с намален риск от развитието на деменция. Наскоро критичният праг за завършване на повече от 10 години образование беше определен като важен медиатор на образователния ефект [Then FS et al., 2016]. Известно е, че високото ниво на образование е свързано с по-здравословен начин на живот и това се предполага, че обяснява част от обратната връзка между образователното ниво и появата на деменция. Друго прието обяснение е идеята за „Когнитивен резерв“, т.е. способността да се поддържа добро когнитивно представяне, въпреки мозъчната патология [Stern Y. et al., 2015]. По-високият когнитивен резерв е свързан с повече Aβ и тау натоварване и по-високи ликворни и структурни аномалии, което предполага, че когнитивният резерв може да удължи предклиничния етап до достигане на критичен момент [Arenaza-Urquijo et al. 2011; Bosch et al. 2010; Solé-Padullés et al. 2009; Yaffe et al. 2011].

Депресията в напреднала възраст увеличава риска от деменция и е свързана, както със СД, така и с БА, като по-изразена е връзката с развитието на СД [Diniz BS et al., 2013]. Причинността обаче е поставена под въпрос [Wilson RS et al., 2014]. Проучване, проведено от Baudic S. et al., 2004, показва, че пациенти с униполарна депресия в напреднала възраст показват дефицит в екзекутивните функции. Те проявяват затруднения с екзекутивните задачи, които изискват способността да планират, организират, подреждат, променят когнитивния набор и да държат информация „на линия“ за насочване на действията. В допълнение, резултатите показват, че екзекутивните нарушения са свързани с тежестта на депресията. Освен това данните показват, че нарушенията в епизодичната памет при депресирани възрастни хора може да отразява увреждане в процесите на извличане, в зависимост от екзекутивната функция [Baudic S. et al., 2004].

Необходимост от допълнителни проучвания върху рисковите фактори за деменция

При различните изследвания на деменция има някои обединяващи противоречиви фактори, които е възможно да опровергаят евентуалното установяване на истинска причинно-следствена връзка, касаеща епидемиологичния критерий, че експозицията предшества резултата във времето. Първо, поради коварната поява на нарушенията, свързани с деменция, е предизвикателство да се установят причинно-следствени връзки между рисковите фактори и резултатите. Понастоящем, идентифицирането на конкретен момент на настъпване на деменция е предизвикателство и, макар

че отчасти може да е възможно с наличните биомаркери, последните са скъпи, изследването им отнема време и изисква провеждането на инвазивни процедури, ограничавайки употребата в общата популация. На второ място, повечето епидемиологични проучвания се провеждат при по-възрастни популации с по-кратко време за проследяване и има малко големи проспективни дългосрочни проучвания, започващи в средна възраст или в по-млада възраст, при които предклиничните невропатологични промени са по-малко вероятни да започнат [van der Flier WM et al., 2005]. В допълнение, въпреки че сега знаем много за отделните рискови фактори за деменция, не знаем как те взаимодействат помежду си, както и относителната тежест на всеки от тях за развитието ѝ. Тези въпроси, оправдават необходимостта от по-нататъшни проучвания върху потенциални рискови фактори, техните взаимодействия и времева връзка с проявата на когнитивни увреждания, особено при по-големи проспективни проучвания, с по-дълго проследяване.

3.3. Невропатология на БА

Общото за всички невродегенеративни деменции е, че когнитивната функция е нарушена, поради дегенерация на синапса и невронална смърт. Предложени са няколко хипотези за етиологията на основните подтипове деменция. Това, което задейства характерните отличителни белези, като Aβ плаките, неврофибриларните дегенерации и телцата на Леви, както и последователността на събитията, водещи до развитието на болестта, все още не са изяснени напълно.

На макроскопско ниво, мозъкът на пациенти с БА показва умерена кортикална атрофия, особено във фронтотемпоралният асоциационен център [Frisoni et al. 2010; Tarawneh et al. 2015; Gearing et al. 1995]. Въпреки това може да се направи окончателна диагноза само при микроскопски анализ на мозъка след смъртта. На това ниво БА се характеризира с три патологични отличителни белега: амилоидни плаки, неврофибриларни дегенерации и невронална смърт. Те причиняват сериозно увреждане на мозъка, което води до структурно и функционално нарушаване на мозъчните вериги [Perl 2010].

Неврофибриларни дегенерации

През 1986 г. свързаният с микротубули протеин тау е идентифициран като основна съставка на неврофибриларните дегенерации [Grundke-Iqbal I et al., 1986]. Неврофибриларните дегенерации (NFT) са вътреклетъчни влакнести агрегации на хиперфосфорилиран тау, свързан с микротубулен

протеин и са основната съставка на NFT [Iqbal et al. 1989; Lee et al. 1989]. Микротубулите са динамични протеинови структури, които са част от цитоскелета на клетката. Чрез постоянно сглобяване и разглобяване, микротубулите функционират, за да поддържат клетъчната морфология, като осигуряват структурна поддръжка, а също така участват в транспорта на органели в цитозола и отделянето на хромозомите по време на митоза [Song & Brady 2015]. Ролята на тау е да свързва и стабилизира микротубулите и тази функция се определя от състоянието на фосфорилиране на тау [Lindwall & Cole 1984; Ando et al. 2016]. По този начин, нефосфорилираните форми на тау се свързват с микротубулите, докато фосфорилирането причинява дисоциация на тау и микротубулите са склонни да се разглобяват [Biernat et al. 1993; Lindwall & Cole 1984]. При патологични условия, като БА, тау е хиперфосфорилиран, така че равновесието на свързване на тау с микротубулите се променя [Iqbal et al. 1986; Grundke-Iqbal, Iqbal, Tung, et al. 1986; Goedert et al. 1992]. Това обстоятелство резултира в две важни последици. Първо, микротубулите стават нестабилни, което нарушава характерната невронална морфология (обикновено много асиметрична, с процеси, простиращи се на големи разстояния) и нарушаване на трафика на клетъчни компоненти по аксоните. Това силно влияе върху функционалността на невроните [Ballatore et al. 2007]. Второ, нивата на свободния (несвързан) хиперфосфорилирана тау се увеличават в цитозола, което води до неговата абнормна агрегация във фибриларни структури, наречени сдвоени спирални нишки (PHF) [Iqbal et al. 1989]. Ултраструктурният анализ на тези агрегати показа, че те са образувани от двойки фибрили, които са свързани по спирала, откъдето идва и името им. След това PHF се самосглобяват, за да образуват нишковидни включвания, наречени NFT [A. del C. Alonso et al.2001]

В мозъка след смъртта NFT се наблюдават с техники за оцветяване със сребърна импрегнация или имунохистохимични подходи [Perl 2010]. Важно е да се спомене, че въпреки че NFT са основна невропатологична характеристика на БА, тези заболявания са налични при много други заболявания. Колективно наречените „тауопатии“ са разстройства, дефинирани от натрупването на неразтворим тау в мозъка, които най-често причиняват деменция или дегенерация на двигателната система [Williams 2006]. Те включват БА, която е най-често срещана, болест на Niemann-Pick тип C, постенцефалитен паркинсонизъм, кортикобазална дегенерация и ендемичната форма на Паркинсонова болест, наблюдавана на остров Гуам [Williams 2006]. Всички те имат общо патологичното вътреклетъчно натрупване на тау, което от своя страна води поне отчасти до невродегенерация и клетъчна смърт [Regan et al. 2017]. Следователно, терапиите, фокусирани

върху намаляването на агрегацията на тау или увеличаването на стабилността на микротубулите, се изследват като потенциални инструменти за борба с така наречените тауопатии [Ballatore et al. 2007; Anand et al. 2014].

Първите неврофибрилерни дегенерации се появяват в енториналната кора с прогресивно разпространение в лимбичната област последвана от широко разпространение в асоциативните корови зони. Първичните и сензорните моторни зони остават относително пощадени до последните етапи на заболяването. Този предсказуем модел на еволюция предоставя на Braak и Braak основа за разграничаване на шест етапа в еволюцията на лезиите [Braak et al., 1991]. Патологията на тау при БА корелира със стадиите на заболяването и изглежда необходима за клиничното представяне на БА. Предложена е амилоидалната каскадна хипотеза, за да се обясни патогенната роля на Aβ плаки и неврофибриларните дегенерации в процеса на БА. Според тази хипотеза, дисбалансът в производството и освобождаването на Aβ води до агрегиране на Aβ и образуване на плаки. Aβ е мощен вазоконстриктор [Thomas et al., 1996] и уврежда основни механизми, регулиращи мозъчното кръвообращение [Iadecola et al., 2009]. Счита се, че образуването му причинява аксонална дисфункция, като по този начин компрометира невроналната и синаптичната функция [Iqbal et al., 2005]. Все още обаче не е ясно дали патологията на тау и образуването на дегенерация са причина или следствие от процеса на болестта на БА. Други механизми, за които се предполага, че играят важна роля, са събития, свързани с апоптоза, оксидативен стрес, възпаление, токсични и съдови фактори [Ballard et al., 2011].

Амилоидни плаки

Основната съставка на амилоидните плаки, наричани още „сенилни“ или „невритни“ плаки, е Aβ пептидът, който е резултат от протеолитичното разцепване на трансмембранен гликопротеин, наречен APP протеин [Kang et al. 1987]. Точната роля на APP протеина във физиологията на неврона остава неизвестна, въпреки че има доказателства, подкрепящи участието му в клетъчния растеж и подвижността на невритния израстък [Oh et al. 2009; Young-Pearse et al. 2007]. Процесните пътища, през които този протеин може да премине, са добре установени. Неамилоидогенният път се състои от две ензимни разцепвания, извършени от α-секретаза и след това у-секретаза, които не генерират патологични Aβ пептиди; като се има предвид, че по амилоидогенния път последователността на разцепване се променя на β-секретаза и след това γ-секретаза, което произвежда фрагмента от 4 кило далтона (kDa), известен като Aβ пептид [O’Brien & Wong 2011].

Aβ пептидът се освобождава в извънклетъчното пространство, където се агрегира, приемайки конфигурация на β-лист и заедно с други протеини образува амилоидните плаки [Palop & Mucke 2010; Castillo et al. 1997; Snow et al. 1996; Dickson et al. 1997]. Основните компоненти на Aβ плаките са 40 и 42 аминокиселинни пептиди [Mattson et al., 2004, Mattson et al., 2006]. Показано е, че Aβ плаките се състоят от пептида Aβ, който се агрегира и натрупва в извънклетъчното пространство [Glenner GG et al., 1984]. Извънклетъчните Aβ отлагания се намират главно в сивото мозъчно вещество. Заедно с генетичния фактор APO-E4, натрупването на патогенни Aβ агрегати в мозъка до голяма степен допринася за риска от БА и спад в когнитивните функции [Farrer et al. 1997; Hardy & Selkoe 200]. Една от най-разпространените хипотези за това как Aβ може да наруши познанието, се основава на вредното въздействие на Aβ върху синаптичната пластичност и сигнализация. Много доказателства от животински модели на БА подкрепят разбирането, че Aβ намалява глутаматергичната синаптична трансмисия (Hsia et al. 1999; Chapman et al. 1999; Walsh et al. 2002) и че намаляването на броя на повърхностните рецептори за α-амино-3-хидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионова киселина (AMPARs) и N-метил-D-аспартатните рецептори (NMDARs) са механизъм, чрез който Aβ намалява възбудното синаптично предаване [Hsieh et al. 2006; Shankar et al. 2007]. Настоящият модел на Aβ-медиирана синаптична дисфункция разчита на доказателства, показващи, че Aβ уврежда дългосрочното потенциране (LTP) [Cleary et al. 2005; Walsh et al. 2002] и засилва дългосрочното потискане (LTD) [JH Kim et al . 2001; Li et al. 2009; Hsieh et al. 2006] на синаптично предаване. Както LTP, така и LTD се считат за два от основните молекулярни процеса, лежащи в основата на паметта, а тяхното увреждане е свързано със синаптична загуба при животински модели [Martin et al. 2000]. Важното е, че нарастващите доказателства показват, че разтворимите Aβ олигомери играят по-важна роля от Aβ фибрилите и амилоидните плаки при причиняването на тези ефекти [Shankar et al. 2008; WL Klein et al. 2001; Tomiyama et al. 2010; Cleary et al. 2005 ; Cheng et al. 2007; Selkoe 2008] и корелират по-добре с когнитивния спад [Mucke et al. 2000; Näslund et al. 2000; McLean et al. 1999].

Обикновено Aβ плаките се появяват в базалния неокортекс, разпространяват се в съседните неокортикални области и хипокампалната формация и накрая се появяват в първичния неокортекс. Еволюцията на Aβ плаките не съответства на стадия на заболяването и не е специфична за БА. Има значително припокриване между протеините, участващи в различните, свързани с деменция, невродегенеративни заболявания. Нито Aβ плаките, нито неврофибрилерните заплитания са специфични за БА. Те се натрупват и при други невродегенеративни заболявания. Aβ се натрупват

в церебрална амилоидна ангиопатия, докато неврофибриларни дегенерации се образуват в други таупатии като ФТД [Viswanathan A et al., 2011; Hernández F et al., 2007]. Освен това, Aβ плаки, неврофибриларните дегенерации и телцата на Леви се намират при когнитивно нормални възрастни хора, което предполага, че тези характерни белези сами по себе си не са достатъчни, за да причинят деменция [Arriagada PV et al., 1992; Guillozet AL et al., 2003; Sonnen JA et al., 2011].

През 2004 г. Tiraboschi, Hansen, Thald и Corey-Bloom извършват проучване [P Tiraboschi et al., 2004], което се стреми да определи връзката на невритните плаки и неврофибриларните дегенерации с развитието и еволюцията на болестта на Алцхаймер, чрез изследване на резултатите от аутопсиите на пациенти с деменция, респективно патологично потвърдена БА от некропсиите, с нормални контролни субекти. Случаите на болестта на Алцхаймер са били стратифицирани, според последния Mini-Mental State Examination преди смъртта. Невритните плаки и неврофибриларните дегенерации са установени в средните, долните теменни, горните темпорални, хипокампалните или енториналните кортекси, използвайки тиофлавин-S препарати. Те откриват, че 87% от нормалната контролна група имат алокортикални неврофибриларни дегенерации, докато само 37% показват неокортикални невритни плаки. 19% от контролната група показват хипокампални плаки. Нито един от контролите не показва неокортикални дегенерации (с изключение на един случай с единична дегенерация). Сред пациентите с БА обаче, неокортикални дегенерации са открити при по-малко от 10% и дори липсват при близо 50% от тези с лека форма на болест на Алцхаймер при смъртта. Плаките са открити при всички пациенти с болестта на Алцхаймер. Въпреки че плътността на неврофибриларните уплътнения и невритните плаки се увеличава с тежестта на деменция, постоянно се появяват значителни разлики само за неврофибриларните дегенерации. При сравняване на нормалната контролна група и пациенти с лека форма на болест на Алцхаймер, установената единствена значима разлика е тази в броя на невритните плаки. Следователно авторите приемат, че чувствителността на неврофибриларните дегенерации, като маркер на болестта на Алцхаймер, е по-ниска от тази на невритните плаки. Те стигат до заключението, че влошаването на болестта на Алцхаймер изглежда се дължи на невритни плаки и неврофибриларни дегенерации на различни етапи на заболяването. Значителното увеличение на плаките (но не и на дегенерацията), дори при пациенти с лека болест на Алцхаймер при смъртта, в сравнение с нормалната контролна група предполага, че само невритните плаки са свързани с най-ранните симптоми на заболяването.

Освен синаптичната дисфункция, извънклетъчното отлагане на Aβ плаки и образуване на вътреклетъчни неврофибриларни дегенерации (NFT), има няколко други процеса, замесени в патологията, включително структурни и функционални аномалии на митохондриите, хронично възпаление и оксидативно увреждане [Reddy PH et al., 2010]. Митохондриалните аномалии се появяват в началото на патологията на БА и могат да стимулират, както синаптични увреждания, така и апоптоза [Reddy PH et al., 2008]. Предполага се, че окислителното увреждане има причинителна роля в патогенезата на БА, тъй като е доказано, че се появява преди образуването на Aβ плаки [Nunomura A et al., 2001]. Високата честота на съвместни патологии от аутопсионно потвърдени проучвания показва, че различните патологични пътища са взаимосвързани. Това се подкрепя допълнително от констатации от проучвания върху животни, където е доказано, че тау е необходим за нарушаване на синаптичната пластичност на Aβ в хипокампа на мишки и че делецията на тау при мишки влияе върху вътреклетъчния клирънс на Aβ1-42, което води до извънклетъчни плаки [Shipton OA et al., 2011; Lonskaya I et al., 2014]. т.е. е разумно да се мисли, че няколко пътища ще доведат до БА и че всеки от тези пътища е донякъде хетерогенен. Все още не е напълно изяснено дали има общ двигател нагоре по веригата за всички пътища и как взаимодействията между генетичните фактори и факторите на околната среда влияят върху прогресията на болестта. Доказателствата, че Aβ плаките са необходими, но недостатъчни за самостоятелното стимулиране на патологичното преобразуване на тау, предполагат, че са необходими други фактори, за да се стимулира патологичната прогресия. Мултифакторният модел може да обясни защо много от докладваните генетични и екологични рискови фактори не са нито достатъчни, нито абсолютно необходими за появата на болестта, а също така може да предположи, че различните пътища може да се нуждаят от различни интервенции и ако няколко пътища си взаимодействат вероятно са необходими няколко фармакологични интервенции.

3.4. Генетични детерминанти на БА

Фамилна болест на Алцхаймер

Малка част от индивидите развиват БА в резултат на унаследяване на доминиращи патогенни мутации на пресенилин 1 или 2 (компоненти на γ-секретаза) или APP гени [Ryan NS et al., 2010]. Тези мутации водят до промени в обработката на амилоиди или чрез променена функция на γ-секретаза, или поради мутации в APP, които не позволяват нормално разцепване на γ-секретаза [Bateman RJ et al., 2011]. Единствените идентифицирани детерминистични фактори за

развитието на БА са мутации в гена на амилоидния предшественик на протеина (APP) или в един от двата гена на пресенилин (PSEN1 и PSEN2). [Bateman RJ et al., 2011]

Мутациите в тези гени причиняват промяна в обработката на APP в полза на производство на Aβ видове, които са по-склонни към агрегиране [Chávez-Gutiérrez L et al., 2012; Krstic D et al., 2013]. С практически пълна пенетрантност, хората, носещи мутации в APP, PSEN1 или PSEN2, ще развият БА деменция с ранно начало (обикновено между 30 и 50-годишна възраст) и ще предадат патогенната мутация на приблизително половината от техните роднини. [Bateman RJ et al., 2011] Многобройни мутации в тези гени са признати, че причиняват БА при 100% от случаите, като засегнатите индивиди обикновено изявяват симптоматика в техните 30-50 години [Rossor MN et al., 1993]. Въпреки това, тези автозомно-доминиращи форми на БА представляват малък дял от всички случаи на БА, оценени между 1 и 5%. [Bateman RJ et al., 2011; Ballard C et al., 2011], но са свръхпредставени при младите случаи. При индивиди, проявяващи симптоми на възраст по-малка от 50 години, спорадичната БА е изключително рядка. По същия начин индивидите със синдром на Даун (тризомия 21) развиват БА, обикновено в 30-50-та година, поради свръхекспресията на генни продукти, разположени в хромозома 21. APP е генен продукт на хромозома 21, но също така и редица провъзпалителни медиатори, като S100β и редица цитокини, за които е известно, че причиняват микроглиално активиране, което може да обясни защо ходът на заболяването често е по-агресивен в тази група [Wilcock DM и др., 2010].

Клиничният фенотип на PSEN2 мутации се доближава до клиничната картина на спорадична БА и е сравнително по-лек от PSEN1 мутации. Някои от описаните в литературата фенотипове на пациенти с БА и PSEN2 мутации, се характеризират с дългогодишна прогресия и клинична картина на ЛКН няколко години преди развитието на дементен синдром [Трайков, 2007].

Спорадична болест на Алцхаймер

При индивиди, които развиват БА без доминирана наследствена фамилна мутация, са открити редица гени за чувствителност. За най-често срещаната форма, известна като спорадична БА, са идентифицирани няколко потенциални рискови гена. Генът на аполипопротеин Е (APOE) е най-последователният. Алелите на аполипопротеин Е4 (APOE4) е основен рисков фактор за БА [Genin E et al., 2011] и въпреки че ролята му остава неразбрана напълно, протеинът APOE е основен транспортер на холестерола, който улеснява липидния транспорт и подпомага възстановяването

на клетки в мозъка [Liu CC et al., 2013]. APOE влияе на ликворния Aβ1-42 при асимптоматични носители и зависи от дозата на алела APOE4 [Liu CC et al., 2013]. Освен това, това е свързано с нарушаване на свързаността на невронната мрежа при fMRI при лица без предклинично фибрилерно отлагане на амилоид върху PIB PET [Sheline YI et al., 2013] и с променени модели на мозъчен кръвен поток при H_20 PET сканиране при здрави лица в млада възраст [Scarmeas N et al., 2003], което показва, че тя може да има биологична роля в патологията на БА, която предшества отлагането на амилоид, широко разглеждана като едно от най-ранните събития в патофизиологията на БА [Jack CR et al., 2013]. За този ген съществуват три алелни варианта: APOE-ε2, APOE-ε3 и APOE-ε4. Наличието на алел ε4 увеличава доживотния риск от развитие на БА деменция и намалява възрастта на поява по начин, зависим от дозата на гена [Van Es MA et al., 2009; Corder EH et al., 1993]. Субектите с ε4 / ε4 генотип имат повече от осем пъти по-голяма вероятност да бъдат засегнати от субекти с ε3 алел [Corder EH et al., 1993]. През последното десетилетие новите техники за анализ на ДНК позволява идентифицирането на други генетични рискови фактори [Bertram L et al., 2009]. Последователността на цели геноми и екзоми доведе до откриване на хетерозиготни редки варианти в задействащия рецептор, експресиран върху протеиновия 2 ген на миелоидните клетки (TREM2) [Guerreiro R et al., 2013]. Макар и редки, тези варианти са свързани с умерен до висок риск от БА. От друга страна, генът на аполипопротеин J (или клъстерин) (CLU), свързващият фосфатидилинозитол ген на клатринов протеин (PICALM) и комплементният компонент (3b / 4b) рецептор 1 ген (CR1), са свързани със спорадична БА в проучвания за асоцииране в целия геном. [Harold D et al., 2009; Lambert J-C et al., 2009] Рисковият ефект на тези гени е нисък (с коефициенти на вероятност, оценени между 1,2 и 1,5), [Ballard C et al., 2011] но тяхното идентифициране има механистични последици [Krstic D et al., 2013], защото за разлика от гените, които причиняват автозомно доминантна БА, протеиновите продукти на CLU, PICALM и CR1 могат да играят роля във вродения отговор на имунната система и Aβ клирънса от мозъка [Van Es MA et al., 2009], а не в неговото производство.

Проучвания с широко асоцииране на генома (GWAS) позволяват много голям брой гени да бъдат тествани по безпристрастен начин и няколко големи проучвания са изследвали генетични рискови фактори при БА. Девет гена (ABCA7, BIN1, CD33, CLU, CR1, CD2AP, EPHA1, MS4A4, PICALM) представляват около 35% от генетичния риск от спорадична БА [Naj AC et al., 2014], както и скорошен мултицентричен мета-анализ на данни от GWAS за над 70 000 лица идентифицира повече от дузина други. Тези генетични рискови фактори включват четири основни

пътя в патогенезата на БА: вродената имунна система; рециклирането на ендозомните везикули; метаболизма на холестерола и убиквитинирането на протеини. Наскоро генът, кодиращ TREM2, който се експресира широко в мозъка, по-специално бялото вещество, беше идентифициран с помощта на секвениране на екзоми като ген за чувствителност при спорадична БА [Guerreiro R et al., 2013]. TREM2 има роля за модулиране на имунните реакции в макрофагите и дендритните клетки - допълнителни доказателства, подкрепящи участието на вродената имунна система.Тези пътища могат да помогнат да се обясни част от фенотипното разнообразие при БА и от своя страна могат да доведат до нови открития за биомаркери и да осигурят нови лекарствени цели. Въпреки че хипотезата за амилоидната каскада може да е вярна, патофизиологията на БА очевидно е много повече от просто натрупване на амилоид самостоятелно и включва множество биологични пътеки [Lam B et al., 2013; Crehan H et al., 2012].

3.5. Хетерогенност на клиничния фенотип

Нарушението на паметта е най-честата клинична проява на БА. По-рядко срещаните БА синдроми могат да доведат до зрителни, езикови, поведенчески или дисекзекутивни нарушения.

Типичното засягане на паметта при БА

Това е най-често срещаното клинично представяне и се характеризира с ранно нарушение на епизодичната памет, последвано от дефицити в пространствената памет. Началото на заболяването обикновено се характеризира със загуба на паметта за скорошни събития, свързана с повтарящи се въпроси и загуба на способност за заучаване. Предишни спомени обикновено се запазват, вместо това се губи неотдавнашна информация, като ежедневни задачи или местоположение на обекти (законът на Ribot’s: скорошните спомени са по-склонни да бъдат загубени, отколкото по-отдалечените спомени). Пациентите често подценяват симптомите, но роднините могат да съобщават за повтарящи се въпроси, забравени обещания или поръчки, или неправилно поставени предмети [Clarke CH et al., 2009]. Информираността на пациента за загуба на памет генерира депресия и тревожност, но съзнанието бързо се замества от анозогнозия и пациентът губи критичните си способности. В леката до умерената степен на тежест на заболяването, социалното справяне обикновено се запазва [Schott JM et al., 2012]. С напредването на болестта се включват и други кортикални области и в крайна сметка има ангажиране на множество когнитивни области, достатъчни да нарушат ежедневните дейности, а индивидът да

изпълнява критериите за деменция [McKhann GM et al., 2011]. При прогресиране на заболяването се появяват зрително-пространствени дефицити и акалкулия. Обгрижващите лица съобщават за епизоди на дезориентация на познати места, като например квартала на пациента или дори собствения му дом. Апраксията осуетява способността на пациентите да се обличат сами: нито са в състояние да изберат правилната дреха, нито как да я носят. В късните стадии на заболяването апраксията засяга всяка задача от ежедневието, правейки невъзможно дори най-простите действия, като например вземането на душ. Акалкулията причинява проблеми с боравенето с пари. Пациентите не могат да различават различните банкноти (например 10 и 100); в тази фаза те често губят пари и са жертви на измамници. Прозопагнозията допълва клиничната картина в късните стадии на заболяването. Пациентът не може да разпознае лицата на своите приятели или роднини, което прави справянето с болестта им още по-трудно. Комуникацията също се превръща в проблем, тъй като речникът обеднява и се наблюдават нарушения в плавността. Може да се появят и невропсихиатрични симптоми, като непрестанно скитане, раздразнителност, дезинхибиция, апатия, психоза и афективно и хиперактивно поведение. Тези симптоми се определят колективно като поведенчески и невропсихиатрични симптоми на деменция [Finkel SI et al., 1996]. За разлика от други причини на за деменция, като фронтотемпорална деменция (ФТД) и първична прогресивна афазия (ППА), езиковите и/или поведенческите симптоми рядко присъстват в началото на заболяването. За съжаление, при прогресиране на заболяването често се наблюдават възбуда и агресивност. Поведенческите и невропсихиатричните симптоми на деменция са основен източник на дистрес и причина за хоспитализация на пациенти с БА [Ghezzi L. et al., 2018].

Задна кортикална атрофия

Зрителният вариант на БА, понякога наричан „бипариетална БА“ или задна кортикална атрофия (ЗКА), е сравнително рядка форма, характеризираща се с нарушения на зрително-перцептивната, зрително-пространствената функция, грамотността, броенето и праксисните умения. Първоначалното представяне на БА може да бъде нетипично, с неамнестични фокални кортикални когнитивни симптоми. Тези синдроми са редки и често подценявани. Най-често срещаният вариант е ЗКА, известен също като синдром на Бенсън [Benson DF et al., 1988]. Понастоящем разпространението и честотата на ЗКА са неизвестни; възрастта на настъпване е 50–69 години, много по-млада от типичната амнестична БА. Пациентите често се сблъскват със значителни закъснения в диагностиката, поради младата възраст в началото и необичайни

симптоми при представянето. Невропсихологичните дефицити, цитирани най-често при лица със ЗКА, са зрително-пространствени и зрително-перцептивни нарушения, като индивидите описват затруднения при четене на редове от текст, преценяване на разстояния, идентифициране на статични обекти в зрителното поле или имат проблеми при изкачвания по стълби и ескалатори. Зрителните симптоми, като чувствителност към светлина или зрителни деформации, могат да бъдат обърканi с мигрена. Алексия, характеристиките на синдрома на Балинт и/или Герстман, могат да бъдат част от картината, но те рядко се съобщават спонтанно от пациента. Въпреки че детайлните зрителни нарушения се съобщават по-често от основните такива, скорошно проучване на Lehmann et al. (2011) демонстрира, че подобни дефицити се дължат на затруднения в по-елементарната визуална обработка (форма, движение, цвят и локализация на точки) [Lehmann M at al., 2011]. Много пациенти със ЗКА също представят положителни перцептивни явления, като продължителни цветни остатъчни изображения, явления с обратен размер и възприятие за движение на статични стимули [American Psychiatric Association, 2013]. Описани са също дефицити в работната памет и апраксия на крайниците [American Psychiatric Association, 2013]. Освен това Snowden et al. (2007) съобщават за екстрапирамидни признаци и миоклонус с честота 41 и 24% в историята на техните случаи. Физикалният преглед на пациенти със ЗКА в повечето случаи е без патологични изменения [Snowden JS et al., 2007].

Невроизобразяващите методи показват главно намаляване на сивото вещество в окципиталните, париеталните области, последвани от области в темпоралния лоб. FDG–PET демонстрира хипометаболизъм в париетално-окципиталните отдели и в фронталните области. Данните от SPECT обикновено потвърждават тези констатации [Crutch SJ et al., 2012].

Няколко проучвания потвърждават, че БА е най-честата подлежаща патология при ЗКА. Някои случаи обаче се дължат на други причини, като кортикобазална дегенерация (КБД), деменция с телца на Леви (ДТЛ) и прионова болест. Renner et al. (2004) съобщават за патологични изследвания от 21 случая на ЗКА; от тях 14 са имали БА, 3 са имали ДТЛ, 2 са имали КБД и 2 са имали прионова болест [Renner JA et al., 2004]. Що се отнася до разпределението на патологичните промени, за съжаление има само малък брой проучвания върху много малко пациенти, така че резултатите не са последователни [Renner JA et al., 2004]. Разумно е да се мисли, че има разлики между ЗКА и типичния БА, както показват някои от тези проучвания, но резултатите трябва да бъдат потвърдени от по-големи проучвания. Всички проучвания съобщават за по-голяма

концентрация на неврофибриларните дегенерации и сенилните плаки в окципиталната област, но констатациите в други кортикални области са противоречиви [Crutch SJ et al., 2012].

През 2017 г. Crutch et al., от името на Асоциацията за Алцхаймер ISTAART, предлагат класификация на три нива за диагностика на ЗКА [Crutch SJ, et al., 2017].

- Първо ниво установява клинични и когнитивни прояви, съвместими със задния кортикален синдром. Основните клинични характеристики са прикрито начало, постепенно прогресиране и видно ранно нарушение на зрителните и / или други задни когнитивни функции. Три или повече задни когнитивни области трябва да бъдат включени в представянето на заболяването, с очевидно въздействие върху ежедневните дейности в живота. Типични „задни" когнитивни дефицити, които са включени в тази класификация, са дефицит на възприятието на околната среда, симултанагнозия, дефицит на възприемане на обекти, конструктивна апраксия, агнозия на околната среда, окуломоторна апраксия, апраксия при обличане, оптична атаксия, алексия, ляво / дясна дезориентация, акалкулия, апраксия на крайниците, перцептивна прозопагнозия, аграфия, едноименни дефекти на зрителното поле и агнозия на пръстите. Трябва да са запазени антероградната памет, речта, незрителните езикови функции, екзекутивните функции, поведението и личността. Невроизобразяването може да подкрепи диагнозата с доказателства за преобладаваща окципито-париетална или окципито-темпорална атрофия / хипометаболизъм / хипоперфузия при МРТ / FDG-PET / SPECT. Очевидно трябва да се изключат други причини за когнитивно нарушение или зрителен дефицит.

- Второ ниво прави разлика между пациенти, отговарящи единствено на критериите за ЗКА (чиста ЗКА) и пациенти, отговарящи също на критериите за други невродегенеративни заболявания (ЗКА-плюс). Важно е да се подчертае, че всички критерии за първо ниво трябва да са изпълнени, за да се диагностицира синдром на ЗКА-плюс.

- Трито ниво- отразява наличните данни за основната патология. ЗКА може да се дължи на БА (БА-ЗКА), ДТЛ (ДТЛ-ЗКА), КБД (КБД-ЗКА) и прионова болест (прионова болест-ЗКА). Поради факта, че in vivo биомаркерите в момента са достъпни само за БА и прионова болест, диагнозата in vivo на КБД-ЗКА и ДТЛ-ЗКА чака разработването на подходящи биомаркери [Blennerhassett R et al., 2014]

Логопеничен вариант на БА

Езиковият вариант на БА или „логопенична афазия“ се характеризира с ранно и прогресивно нарушение на говора с отличителен речеви характер. Речта обикновено е по-бавна, характеризираща се с трудности при извличане на думи, чести паузи и затруднения при повторение и разбиране [Gorno-Tempini ML et al., 2011] фонологична дислексия [Rohrer JD et al., 2010]. Логопенната афазия е най-скоро описаният вариант на първична прогресивна афазия (ППА) [Gorno-Tempini ML, et al., 2011]. Подобно на другия вариант на ППА, основната клинична характеристика е затруднение на езика, с нарушения в ежедневните дейности, изискващи реч (т.е. използване на телефон, искане на информация и т.н.). В диагностичните критерии на Mesulam et al. за ППА, дефицитът на езика трябва да бъде първичен симптом и в началните фази на заболяването [Mesulam MM et al., 2001]. Дефицитите в извличането на думи и повторението на изречения са основните характеристики на логопеничния вариант. Спонтанната реч се характеризира с бавен темп, с чести паузи поради значителни проблеми с намирането на думи, но няма откровен аграматизъм. Други диагностични характеристики включват фонологични парафазии в спонтанната реч и назоваването. Звуковите заместители, които водят до фонологични парафазии при логопенични пациенти, обикновено са добре артикулирани, без изкривявания.

Липсата на откровени граматични грешки, запазването на артикулацията и прозодията помагат да се разграничи логопеничният вариант от нефлуентната афазия. Промените в невроизобразяването в областта на левия темпоро-париетален лоб са необходими, за да се постави диагноза на образно потвърден логопеничен вариант. Проучванията постмртем и in vivo, използващи амилоид-PET Pittsburgh (PiB), показват, че логопеничният вариант на ППА е свързана предимно с патология на БА [Rohrer JD et al., 2012; Rabinovici GD et al., 2008]. През 2014 г. Leyton et al. (2014) демонстрират как наличието на фонологични грешки при неврологичното изследване е най-добрият предсказващ фактор за наличието на основна амилоидна патология, докато нарушенията при изговаряне и / или аграматизмът са най-добрите отрицателни предиктори [Leyton CE et al., 2014].

Фронтален вариант на БА

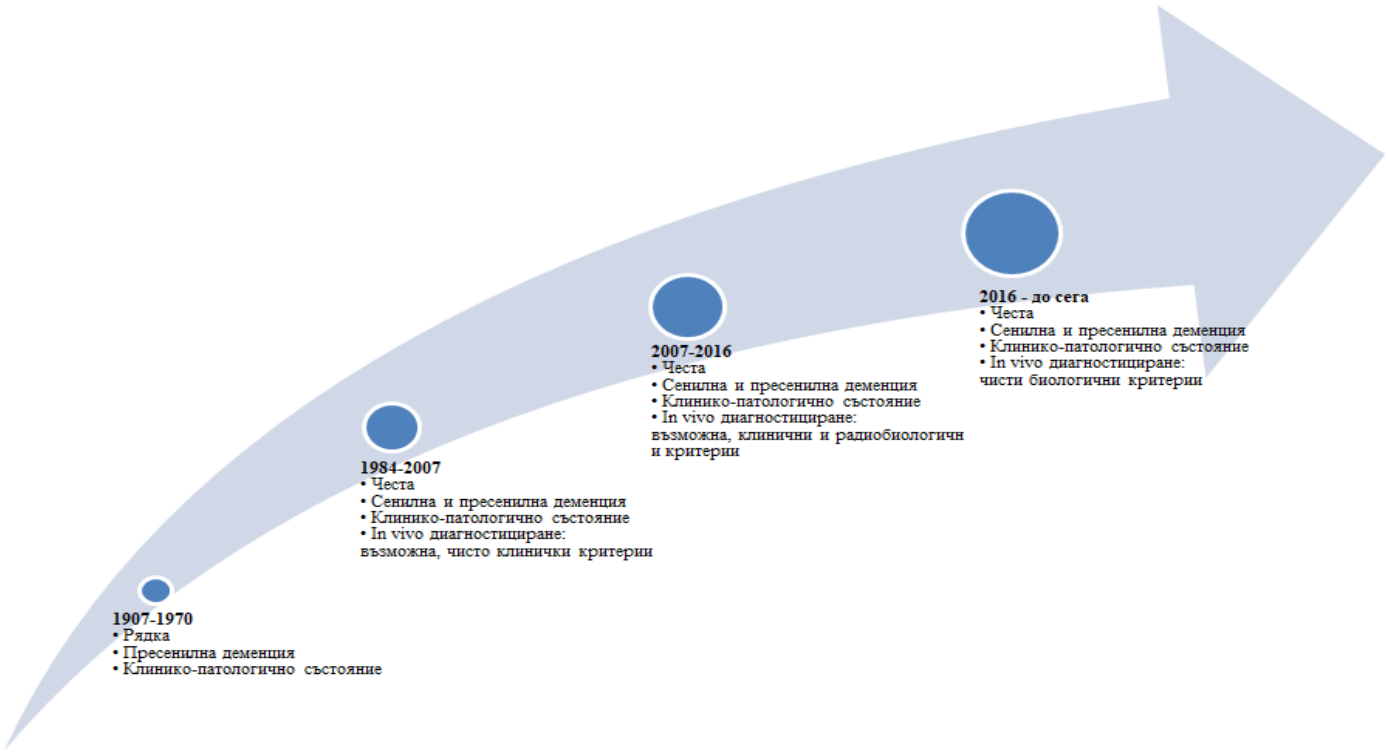
Фронталният вариант на БА се характеризира с прогресивни поведенчески промени или дисекзекутивен синдром [Ossenkoppele R et al., 2015; Johnson JK et al, 1999]. Фронталният вариант на БА е дори по-рядък от ЗКА. Това е най-редкият и най-малко проученият вариант на БА и

понастоящем няма консенсусни диагностични критерии, което прави предизвикателство поставянето на диагнозата по време на живота; този синдром може да бъде неразличим от поведенческия вариант на фронтотемпоралната деменция [Johnson JK et al, 1999]. Характеризира се с изразени поведенчески симптоми и дизекзекутивни нарушения от началото на заболяването, както и атрофия на челния лоб при невроизобразяването [Blennerhassett R et al., 2014]. Малкото проучвания, публикувани в литература за фронталният вариант на БА, предполагат основна патология на БА и наличието на профил на биомаркери от ликвора, съответстващ на БА [Blennerhassett R et al., 2014].

В клиничната практика често има значително припокриване между тези синдроми и те често се сливат с напредването на заболяването. Атипичните форми на БА са по-склонни да се появят при ранно начало на заболяването: приблизително 1/3 от лицата, които се представят на възраст <65 години, имат атпична форма на БА, в сравнение с ~ 5% при БА с късно начало [Koedam EL et al., 2010; Alberici A et al., 2014]. Тези различни клинични фенотипове се спомагат и от различия в невроизобразяването и невропатологията, като модели на атрофия и модели на отлагане на тау в кортикалните области [Ossenkoppele R et al., 2015]. Възможно е също да има генетични разлики, например експресията на алел APOE4 може да бъде по-рядка при задната кортикална атрофия [Crutch SJ et al., 2012]. Въпреки това, основните причини за клинична хетерогенност все още са до голяма степен необясними.

3.6. Развитие на диагностичните критерии при БА

Концепцията за деменция и нейната класификация се е развила въз основа на натрупване на доказателства за клинико патологични образувания и предполагаеми етиологични фактори.



Фигура 1: Концептуална еволюция на Болестта на Алцхаймер и нейните диагностични критерии след първото описание на Алойс Алцхаймер през 1907 - адаптирано от Alzhaimer's Disease Including Focal Presentations [Villain et al., 2019].

Преди 70-те години на миналия век, БА се възприема като пресенилна деменция, при която симптомите се появяват по-рано в живота. Въпреки това, различни изследователски проучвания през 70-те и началото на 80-те години на десетилетието [R. Katzman et al., 1976; P. J. Whitehouse et al., 1982; R. D. Terry et al., 1983] не показват неврологични или патологични разлики между пресенилната и повечето случаи на тези деменция. Следователно, въпреки временните разлики, се смяташе, че и двете представляват една форма на деменция, поради характерните навропатологични промени с невритни плаки и неврофибриларни дегенерации. Това потвърди дефиницията на БА като клинико-патологична единица от Работната група по диагностика на болестта на Алцхаймер (Work Group on the Diagnosis of Alzheimers Disease), създадена от Националния институт по неврологични и комуникативни разстройства и инсулт (NINCDS) и Асоциацията по болестта на Алцхаймер и свързаните с нея разстройства (ADRDA) [G. McKhann et al., 1984]. През 1984 г. Критериите за болестта на Алцхаймер на NINCDS-ADRDA приемат термина

„вероятна БА“ за клинична диагностика на деменция in vivo на възраст между 40 и 90 години с дефицити в поне две когнитивни домена, установени въз основа на медицинската история, клиничния преглед и невропсихологични тестове. Критериите от 1984 г. за „вероятна БА“ изрично изключват лица с данни за други мозъчно-съдови и невродегенеративни заболявания, които биха могли да причинят деменция. Въпреки че е широко приета в изследователската общност и клиничната практика през останалата част от 20-ти век и началото на 21-ви век, „дефинитивната БА“ може да бъде точно диагностицирана само чрез хистопатологични изследвания от аутопсия или биопсия на лицата, които отговарят на клинични критерии за „вероятна БА”. Цялостната умерена чувствителност (71-81%) и специфичност (70%) [D. S. Knopman et al., 2001; T. G. Beach et al., 2012] на критериите се оказват полезни в клиничната практика, но все още не са достатъчни за разработване на лекарствени и / или превантивни терапии.

Недостатъците на критериите от 1984 г. бързо стават очевидни: диагнозата „вероятна БА“ не е достатъчно чувствителна, за да открие невритни плаки и неврофибриларни дегенерации, тъй като изключва: (а) широката и хетерогенна група хора с леко когнитивно нарушение [J. C. Morris et al., 1991] и (б) неамнестични синдроми, които са свързани със същите патологии като „задният вариант на БА“ [D. N. Levine et al., 1993]. Терминът леко когнитивно нарушение (ЛКН) се появява за първи път от C. Flicker [C. Flicker et al., 1991] и обхваща лицата, неотговарящи на критериите от 1984 г., запълващи разликата между „вероятна БА“ и когнитивно съхранени лица.

Първоначално ЛКН се дефинира като етап на предеменция с нарушение на паметта, като същевременно се запазват другите когнитивни домейни [R. C. Petersen et al., 1999] и бързо се предполага, че е ранен (продромален) етап на вероятна БА [J. C. Morris et al., 2001]. Установено е обаче, че концепцията за ЛКН е много хетерогенна, включваща много подтипове, засягащи различни когнитивни области и с различни клинични фенотипове [R. C. Petersen et al., 2004]. Най-често срещаният подтип е амнестичното ЛКН (аЛКН) и включва лица с паметови оплаквания, докато други подтипове включват или много леко нарушение на множество области със или без дефицити на паметта или единична област, която не е свързана с паметта. Предвид хетерогенността на концепцията за ЛКН и опитвайки се да увеличат клиничната значимост на диагнозата ЛКН, авторите B. Dubois and M. L. Albert [B. Dubois and M. L. Albert et al., 2004] предлагат да се предефинира ЛКН в зависимост от основното заболяване. В статията си те предлагат клинични критерии за диагностициране на „ЛКН от Алцхаймеров тип“ (аЛКН) или „продромалена БА“ въз основа на диагнозата на амнестичния синдром, включваща промени в паметта и дефицити на

припомняне. Последващите лонгитудинални проучвания [G. A. Jicha, et al., 2006] обаче показват, че не всички пациенти с аЛКН имат невритни плаки и неврофибриларни дегенерации (71%). Освен това, хората с аЛКН могат да имат множество патологични промени, освен невритни плаки и неврофибриларни дегенерации, като α-синуклеинопатия или мозъчно-съдови заболявания, наред с други [R. C. Petersen et al., 2006]. Към днешна дата границата между ЛКН и деменция все още е дискутабилна.

Повече от две десетилетия след първите критерии за диагностика на БА, през 2005 г. беше създадена Международната работна група (IWG), за да се изследва нова диагностична рамка за БА, която да разшири предишната, като включи използването на наскоро разработени биомаркери и определението на „продромален етап на БА". Те открояват няколко фактора, които подчертават необходимостта от актуализирани критерии: недостатъчната диагностична специфичност, подобрения фенотипи на БА, подобрения фенотип без БА, хистопатологичното определение на деменции, които не са БА, нужда от ранна диагностика, лоша дефиниция на ЛКН, неясната разлика между ЛКН и деменция и появата на нови биомаркери (in vivo доказателства), които помогнаха за изследването на болестта, идентифицирайки молекулярни и структурни промени в мозъка [B. Dubois et al., 2007].

Изобразяването на β-амилоидна позитронно-емисионна томография (PET) революционизира областта на диагностика чрез въвеждане на невропатологично валидирани биомаркер за невритните плаки и следователно за патобиологичния път на БА. Други полезни биомаркери са ликвора и магнитно-резонансна томография (МРТ). IWG предлага първите критерии, които използват, както клинични фенотипове, така и in vivo биологични доказателства за диагностичните цели на БА [B. Dubois et al., 2007]. Те отчитат типичното представяне на БА и определят „вероятна БА" като ранно и значително нарушениена паметта, подкрепено от поне едно доказателство за биомаркер, сред следните: (а) атрофия на медиален темпорален лоб (MTL), използвайки структурна МРТ, (б) абнормални ликворни биомаркери, включително Aβ1-42 (Aβ42), общ тау (t-tau) и фосфо-тау (p-tau) и (в) абнормни PET биомаркери, включително хипометаболизъм на глюкоза, установен с помощта на флудеоксиглюкоза (FDG)-PET или повишен Pittsburg compound B (PiB). Диагнозата се позовава на положителни / отрицателни биомаркери за Алцхаймер, когато стойностите им се намират в необичайни / нормални граници, в сравнение с нормалните стойности на стареене.

С включването на допълнителни фактори в основната диагностична рамка, IWG дефинира БА от клинико-патологичен в клинико-биологичен проблем и предлага унифицирани критерии, приложими във всички клинични състояния, в рамките на болестния континуум, от „продромален БА” до БА. Въпреки това, те се фокусират само върху типичното амнестично представяне на БА и все още са налични пропуски в случаи, при които не съществува клинично-биологична двойственост, т.е. когато клинично асимптоматичните лица имат положителни биомаркери за Алцхаймер или когато клинично симптоматичните лица имат частично положителни или отрицателни биомаркери за Алцхаймер. Същата IWG представя нов наръчник през 2010 г. [B. Dubois et al., 2010], целящ да осигури по-широко диагностично покритие на пълния клиничен спектър за БА. В дефинициите си те използват валидираните в най-голяма степен биомаркери на БА патологичните маркери (ликворен Aβ42, ликворен p-tau, ликворен t-tau и Amyloid PET) и топографските маркери (FDG PET и MTL атрофия, използвайки МРТ). Те определят болестта на Алцхаймер като клиничен континуум, който започва с появата на клинични симптоми и обхваща, както стадия на предеменция (обозначена като „продромална БА“), така и на деменция (обозначена като „деменция при БА“). Според клиничния фенотип и подкрепен от едно или повече доказателства за биомаркери, БА може да бъде обозначена като (а) „типичната БА“, отнасяща се до типичния модел на ранен и прогресиращ дефицит на паметта, който остава до по-късните стадии на заболяването, (б) „атипична БА“, отнасяща се до по-рядко срещан модел на влошаване на когнитивните функции, без изразени паметови нарушения, и (в) „смесена БА“, отнасяща се до пациенти, които следват типичен модел на БА, примесен с данни за други клинични фенотипи или биологични доказателства за други съпътстващи заболявания. Независимо от съществуването на клинична проява, те определят „патологията на Алцхаймер“ като основните невробиологични промени, отговорни за БА, които обхващат най-ранните патогенни събития, включващи мозъчни невронални лезии (невритни плаки и неврофибриларни дегенерации), синаптична загуба и съдови амилоидни отлагания. По-рано, в континуума на патологията на БА, те определят „предклиничния стадий на БА“ като период, който обхваща най-ранните патологични събития и първата поява на когнитивни промени. Дефинирани са две състояния за предклинична БА: „асимптоматични лица с риск за развитие на БА" и „пресимптомна БА". Първото включва лица с in vivo доказателства за патологията на БА, установени или чрез PET изобразяване с амилоидни маркери или чрез изследване на ликворни биомаркери, докато втората група включват лица, които носят автозомно доминантна мутация на БА, която неизбежно ще развие клинични прояви на БА. Лекото

когнитивно нарушение е използвано за описване на лица с измерим ЛКН при липса на значим ефект върху инструменталните ежедневни дейности, без заболяване, на което ЛКН да се приписва.

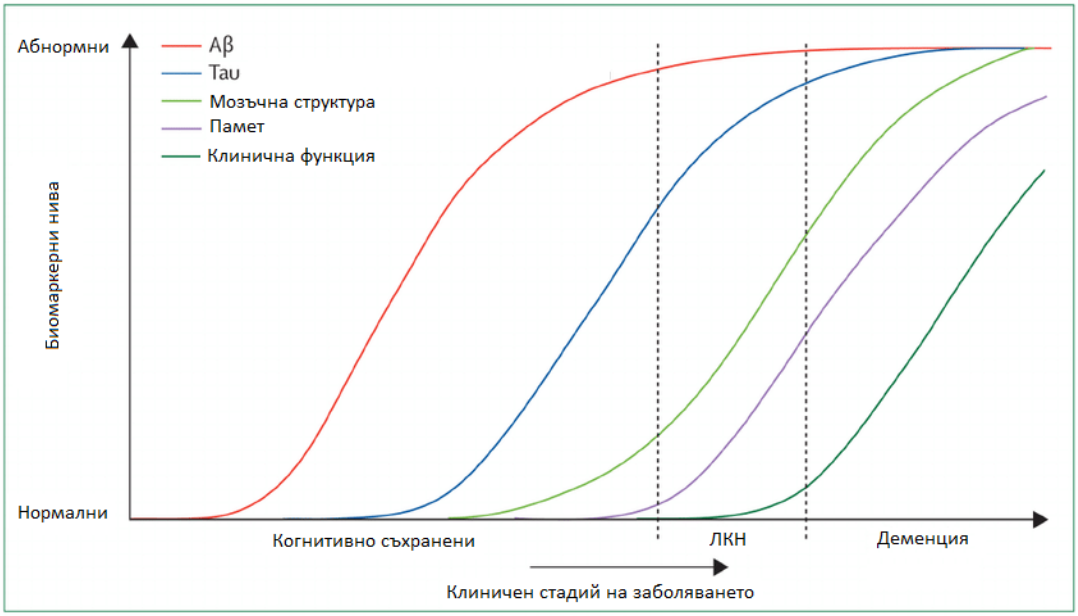
Тези промени биват използвани за критерии на IGW-2 [B. Dubois et al., 2014], като така се актуализират, изясняват и усъвършенстват предишните диагностични критерии на IWG, въведени през 2010 г. По-широка клинична диагностика е дефинирана чрез отчитане, както на амнестични, така и на неаменстични варианти на БА и разглеждат различната тежест на in vivo биомаркерите при патологията на БА, по продължение на континуума на заболяването. Патофизиологичните биомаркери (амилоид PET или ликворни биомаркери), като индикатори за подлежаща амилоидоза или тауопатия, са използвани като маркери за патологията на БА. Те биват включени в основните диагностични критерии, осигуряващи висока специфичност за БА и позволяващи по-добро определяне на границата между продромална БА и недефинирано ЛКН. Нещо повече, терминът „вероятна БА“ тогава е отхвърлен, тъй като те са в състояние да предоставят in vivo доказателства за патологията на Алцхаймер. От друга страна, топографските биомаркери (FDG PET, структурен МРТ) се използват за оценка на стадия и прогресията на заболяването, а не като диагностични маркери. Критериите на IWG-2 първоначално са проектирани за строги изследователски цели, но имат за цел да бъдат приложени в клиничната практика поне в благоприятни случаи (ранно начало или нетипична БА), при които биомаркерите могат да помогнат за повишаване на диагностичната точност.

Успоредно с работата на Международната работна група, през 2009 г. Националният институт за стареене (NIA) и Асоциацията за Алцхаймер (AA) организират поредица кръгли маси, завършили със създаването на три отделни работни групи, отговорни за преразглеждането и актуализирането на установените критерии от 1984 г .: на една работна група е възложена задачата да формулира диагностични критерии за фазата на деменция при БА, втора група се фокусира върху диагностични критерии за симптоматичния стадий на деменция при БА и трета група трябва да разработи критерии за изследване за предклинична БА. Следователно биват разработени различни диагностични критерии за всеки стадий на заболяването. Работата на групите от NIA-AA цели разграничаване на понятието БА, чрез използване на БА-П, когато се говори за патология на БА, подкрепена с доказателства in-vivo биомаркери и БА-К, когато се отнася за клиничната деменция на БА. Резултатите са обобщени в четири различни статии [C. R. Jack Jr et al., 2011; G. M. McKhann et al., 2011;M. S. Albert, et al., 2011; R. A. Sperling et al., 2011]. Въведение в критериите NIA-AA е публикувано от C. R. Jack Jr et al., 2011, което мотивира работата, извършена в трите

отделни групи и подчертава необходимостта от актуализиране на критериите, които включват биомаркери, но все още не могат да бъдат използвани в клиничната практика. В разработките на G. M. McKhann et al., 2011 и M. S. Albert et al.,2011 са направени опити да се установят клинични критерии за деменция при БА и ЛКН, с различни нива на възможна вероятност. Те използват дефиницията от 1984 г. за „вероятна БА" като основни клинични критерии за деменция при БА, ако е установен когнитивен спад в последващи клинични изследвания или е установена генетична мутация, и/или са налични in vivo патофизиологични доказателства. Те определят основни клинични критерии за лицата с ЛКН като изходно ниво и осигуряват по-високи нива на сигурност, относно основната патология, когато са налични биомаркери за амилоидни и / или невронални увреждания. R. A. Sperling et al., 2011 въвежда концептуална рамка, използваща патофизиологичния модел, предложен от C. R. Jack Jr et al., 2010, за да се определи континуумът на БА. Тази работа е предназначена само за изследователски цели, предоставящи основа за определяне и характеризиране на предклиничните етапи на БА.

Фигура 2: Модел на клиничната траектория на болестта на Алцхаймер (БА) - Етапът на предклинична БА предшества лекото когнитивно увреждане (ЛКН) и обхваща спектъра на пресимптомни автозомно-доминантни носители на мутации, асимптоматични възрастни индивиди положителни за биомаркери с риск за прогресия към ЛКН поради БА и демеция от Алцхаймеров

тип, както и биомаркер-позитивни лица, които са демонстрирали лек спад от собственото си изходно ниво, който надвишава очаквания при типично стареене, но все още не отговаря на критериите за ЛКН. Имайте предвид, че тази диаграма представлява хипотетичен модел за патологично-клиничния континуум на БА, но не означава, че всички индивиди с биомаркери, свидетелстващи за БА-патофизиологичен процес, ще преминат към клиничните фази на заболяването – адаптирано от Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. [Reisa A. Sperling et al., 2011]



Фигура 3: Динамични биомаркери на Алцхаймеровата патологичната каскада - Aβ се идентифицира чрез ликворния Aβ42 или Амилоид PET. Тау-медиираното невронно увреждане и дисфункция се идентифицира чрез ликворния tau или FDG PET. Мозъчната структура се измерва чрез използване на структурна МРТ. Aβ=β-amyloid. ЛКН = леко когнитивно нарушение - адаптирано от Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascad. [Clifford R Jack Jr et al., 2010]

Разработките на NIA-AA и IWG споделят много характеристики, като интегриране на биомаркери, идентифициране на предклиничен етап и признаване на разнообразието на биомаркерите по протежение на заболяването, въз основа публикацията на C. R. Jack Jr at al., 2010. И двете разработки концептуално се различават по няколко точки. NIA-AA предлага поетапно

диагностични критерии, докато IWG предлага по-прости унифицирани критерии за БА. NIA-AA може да е по-подходяща за клиничната практика, тъй като приложима, когато не са налични изследвания на биомаркери, докато IWG може да осигури по-точна диагноза, когато такива са налични. В предклиничния етап субектите с положителни амилоидни биомаркери ще бъдат диагностицирани с БА, следвайки критериите на NIA-AA, докато същите се разглеждат само с асимптоматичен риск от БА, използвайки критериите на IWG.

Jack et al. [C. R. Jack et al., 2016] предлагат протокол, основан на биомаркерните изследвания, независим от всякакви клинични критерии, който може да бъде използван, както в проучвания за когнитивно стареене, така и в проучвания за деменция. Те избират седемте ключови биомаркера на БА, използвани за дефиниране на три бинарни (+/-) категории (A / T / N): „A“ категория се отнася до β-амилоидния биомаркер (ликворен Aβ42 или амилоиден PET), категорията „T“ се отнася до стойността на биомаркера тау (ликворен фосфо тау или тау PET), а категорията „N“ се отнася до биомаркери на невродегенерация или увреждане на невроните (структурна МРТ, ликворен общ тау или [18F] флуородеоксиглюкоза PET). Като цяло те дефинират осем различни биомаркерни профила, без да приемат каквато и да е причинно-следствена връзка и следователно, отчитайки различни хипотези за патогенезата на БА.

Системата A/T/N поставя основата за новата изследователска рамка, предложена през 2018 г. от групата NIA-AA като опит за актуализиране и унифициране на насоките от 2011 г. Тази нова изследователска рамка [C. R. Jack Jr et al., 2018] е предназначена за наблюдателни изследвания и интервенционални изследвания, но не и за клиничната рутинна практика. Това е чисто биологична (базирана на биомаркери) рамка, която използва системата AT(N) за профилиране. Докато категориите A и T използват специфични патологични биомаркери за БА, категорията N използва биомаркери, показателни за невродегенерация, които може да не са специфични за БА и следователно поставени в скоби.

AT (N) групиране на биомаркерите:

A: Агрегиран Aβ или свързано с него патологично състояние

- Съотношение ликворен Aβ42, или Aβ42 / Aβ40
- Амилоид PET

T: Агрегиран тау (неврофибриларни дегенерации) или свързано с него патологично състояние

- Ликворен фосфорилиран тау

- Tau PET

(N): Невродегенерация или увреждане на невроните

- MPT
- FDG PET
- Ликворен тотален тау

В зависимост от биомаркерния профил и степентта на увреда на паметовите функции при пациентите може да бъде разграничена патологията от Алцхаймеров тип от тази, дължаща се на друга патологична промяна:

Таблица 1: AT (N) групиране на биомаркерите

		Паметови функции		
		Когнитивно съхранен	Леко когнитивно нарушения	Деменция
Биомаркерен Профил	**A^{-} $T^{-}(N)^{-}$**	нормални БА биомаркери, когнитивно съхранен	нормални БА биомаркери с ЛКН	нормални БА биомаркери с деменция
	A^{+} T^{-} $(N)^{-}$	Преклинична патологична промяна от алцхаймеров тип	Алцхаймерова патологична промяна с ЛКН	Алцхаймерова патологична промяна с деменция
	A^{+} T^{+} $(N)^{-}$	Преклинична болест на Алцхаймер	Алцхаймерова болест с ЛКН (Продромална БА)	Болест на Алцхаймер с деменция
	A^{+} $T^{+}(N)^{+}$			
	A^{+} $T^{+}(N)^{+}$	Болест на Алцхаймер и едновременно подозирана не-	Болест на Алцхаймер и едновременно подозирана не-алцхаймерова	Болест на Алцхаймер и едновременно подозирана не-алцхаймерова

		алцхаймерова патологична промяна, когнитивно съхранен	патологична промяна с ЛКН	патологична промяна с деменция
	A^{-} $T^{+}(N)^{-}$	не-алцхаймерова патологична промяна, когнитивно съхранен	не-алцхаймерова патологична промяна с ЛКН	не-алцхаймерова патологична промяна с деменция
	A^{-} T^{-} $(N)^{+}$			
	$A^{-}T^{+}(N)W^{+}$			

Рамката от 2018г. определя континуума на БА, като се използват всички профили на биомаркери с положителни амилоидни (A+) биомаркери и се прави разлика между индивидите с болестта на Алцхаймер (БА), които също представят положителни биомаркери за тау (T +), и индивидите с патологични промени на Алцхаймер, които представят нормални тау (T-) биомаркери и за които се счита, че са в ранни етапи по продължението на континуума на БА. Хората с профил (AT- (N) -) са дефинирани като нормални биомаркери на БА, когато са отрицателни за амилоид (A-) и/или са тау положителни (T+), или положителни за невродегенерация ((N)+), които са показателни за не-БА патологични промени. Тук наследствеността не е взета предвид, тъй като генетичните варианти не измерват невропатологичните промени, а по-скоро показват риска на индивида да развие патологични промени (напр.: APOE4 или сигурността, предоставена от типични автозомно доминантни мутации). Изследователската рамка е гъвкава за включване на нови биомаркери в съществуващите категории (например: ликворен неврогранин [E. Portelius et al., 2015; H. Wellington et al., 2016] в рамките на (N) категорията) или създаване на нови категории, т.е. ATX (N), когато могат да бъдат ясно дефинирани нови групи. TDP43 [B. D. James et al., 2016], α-синуклеин [A. Vergallo et al., 2018] и съдови биомаркери [H. M. Snyder et al., 2015; A. Brugulat-Serrat et al., 2019] са някои обещаващи маркери за БА, които в момента се изследват. Едно от ограниченията на тази рамка е чувствителността на биомаркерите in vivo за откриване на наличието на невритни плаки, патологични тау заплитания или невронна загуба.

Изследователската рамка на NIA-AA също използва клинични маркери за определяне на когнитивен континуум и неговата връзка със системата AT(N). Те предлагат две различни когнитивни стадийни системи: определяне на тежестта на когнитивните нарушения, дефинирани за цялата популация (всички профили на биомаркери), който може да се използва в наблюдателни проучвания, и цифрово клинично стадиране, дефинирано само за тези лица по континуума на БА и най-вече предназначен за интервенционни изследвания. Системата за стадиран на когнитивния синдром също отчита съвместимостта с насоките на NIA-AA от 2011, където те дефинират три различни когнитивни единици (деменция, ЛКН и когнитивно съхранени) и това се използва широко в няколко текущи проучвания като ADNI (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative) [R. C. Petersen et al., 2010] или AIBL (The Australian Imaging, Biomarkers and Lifestyle) [K. A. Ellis et al., 2009]. Числената система за клинично стадиране е създадена за тези лица в рамките на континуума на БА от началния етап с появата на абнормни биомаркери на БА при асимптоматични лица. Тази числена система разделя когнитивния континуум на 6 етапа, много подобно на последните препоръки на FDA [B. Dunn et al., 2018].

Въпреки че групите IWG и NIA-AA се стремят към унифицирне на определянето на БА и биомаркерите за БА, все пак съществуват известни разлики между последно публикуваните им насоки. Съгласно IWG [B. Dubois et al., 2014] БА не е чисто биологична единица, тъй като диагностицирането изисква, както когнитивни симптоми, така и наличие на биомаркери. За разлика от тях, NIA-AA [C. R. Jack Jr et al., 2018] предлагат система за диагностика на БА, базирана само на биомаркери. IWG приемат, че е необходим положителен резултат от амилоиден PET, или положителни ликворни Aβ и t-tau за диагностициране на БА, докато другата група считат, че общият ликворен тау е неспецифичен маркер за невронално увреждане и освен амилоидните маркери, е необходим и резултат с отклонение в стойностите на tau PET или ликворни p-tau. Независимо от това, tau PET е скорошен и обещаващ БА маркер и не е съществувал, преди дефиницията на IWG през 2014 г. Друга разлика се откроява и в насоките при диагностициране на ранните етапи от континуума на БА. IWG считат, че субектите с положителен амилоиден резултат следва да бъдат оценени, като „Безсимптомни лица с риск за развитие на БА“. В същия случай NIA-AA приема, че се касае за част от „континуума на БА“, представящ „патологичните промени на БА“. Номенклатурни разлики между двете групи се установяват и в предклиничните етапи на БА. [B. Dubois et al., 2016].

3.7. Невропсихологични маркери при БА

Болестта на Алцхаймер обикновено се характеризира с бавно, прогресиращо предклинично (пресимптомно) състояние в продължение на няколко години, приблизително около 1-2 години, и продължителен пре-дементен етап до развитие на деменция, който може да бъде категоризиран в три фази (лека, умерена, тежка) [Jahn T. et al., 2010; Schmidtke K. Otto et al., 2012]. Прогресивните когнитивни дефицити са паралелни невропатологични промени в мозъка, при които когнитивните дефицити варират индивидуално. Степента на тежестта на заболяването се отнася до познанието и житейските умения, при които преходът между отделните етапи е възможно да бъде трудно разграничим. Лека деменция се описва при случаи, когато е невъзможно изпълнението на по-сложни задачи, но все още е възможно самостоятелното организиране на ежедневието. Деменция в умерена степен се характеризира с увредена независима организация на ежедневието, но въпреки това възможна, с помощта и наблюдението на семейството или лицата, полагащи грижи. При тежка деменция са необходими постоянни насоки и помощ, а независимата организация на ежедневието вече не е възможна. В ранните етапи на БА дефицитите се характеризират предимно с нарушение на декларативната памет, зрително-пространствената ориентация и лексикално-семантичената реч. Наблюдава се относително съхранени способности по отношение на социални контакти, емоции и личностово възприемане за дълъг период от време. Те са склонни да банализират дефицитите си. В моментите, когато разпознават когнитивните нарушения, пациентите с БА често описват себе си като по-забравящи от обикновено, без допълнителни уточнения. Нарушението на паметта (представителни мозъчни области: хипокамп, парахипокампалния гирус и темпоромедиалните области) засяга способността за кодиране и рекапитулация на ново съдържание на паметта за по-дълъг период от време, докато краткосрочната памет и най-вече работната памет не се засягат в ранните етапи. Процедурната памет често остава незасегната. При клиничен преглед прогресивните дефицити на паметта често се появяват чрез забравяне на нова информация, при повтарящи се фрази, трудности при поддържане на сложни задачи (направления), напр. забравяйки къде са оставени ключовете/парите, което може да доведе до параноидни реакции. Невропсихологичните характеристика показват бавна крива на обучение, бързо забравяне, последващи ефекти, поради дефицити в кодирането, нарушено продължително запаметяване и намалена дискриминативна функция, дефицити в ориентацията във времето [Jahn T. et al., 2010].

При по-нататъшното прогресиране на заболяването, според градиента, свързан с времето, също се нарушават дългосрочните спомени (семантична и биографична памет), с въздействие върху идентичността и личността в средни и тежки стадии на БА [Schmidtke K. Otto et al., 2012]. Дефицитите на зрително-пространствената ориентация (представителни мозъчни области: теменните лобове) често са асоциирани с важни ежедневни дейности: писане, смятане, разпознаване на часовник, обличане или основна ориентация в пространството. Това може да се припокрива с дефицити в паметта и дефицити в уменията за планиране. Първо засегнати са нетренирани, комплексни умения, например рисуване, рисуване на часовник (неправилно разположение на минутната стрелка, обърквене на часовата/минутна стрелка), четене на улични знаци, ориентация в непознати сгради, попълване на документи. Рисунките могат да показват опростявания, повторения, променени ъгли, „затваряне“ и загуба на перспектива. Добре установените и придобити чрез обучение умения, например четене, подписване на документи, обличане, са засегнати главно при умерена изява на заболяването. Чувствителен параметър, който може да бъде ценен при ранната диагностика на БА, но също и като параметър на прогресията на заболяването, е разбирането на часовника като обучено умение [Schmidtke K et al., 2007; Schmidtke K. et al., 2007].

Дефицитите в зрително-пространствената ориентация със значително нарушение в сложното зрително съзнание, са основната характеристика и водещ симптом на задната кортикална атрофия (засегната мозъчна област: атрофия на париеталния и окципиталния лоб). Задната кортикална атрофия е признат вариант на БА с ранно начало, ранна зрителна агнозия и прозопагнозия, докато паметта е по-малко нарушена в началото [Schmidtke K. Otto et al., 2012]. В зависимост от засегнатата проекционна система (окципитално-париетална или окципито-темпорална), е възможно да възникнат проблеми при анализирането на зрително-пространствена информация: напр. пространство, дълбочина, движение, позиция и ориентация (дорзален визуален маршрут/„къде-система“) или проблеми при анализ на форми/структури, цветове, обекти, лица и сложни пространствено-топографски сцени (вентрален визуален маршрут/„какво-система“). Двете системи са тясно свързани [Tsai PH et al., 2011; Groh-Bordin C. et al., 2009].

Засягането на езика (засегнат мозъчен регион: областта на Вернике) се характеризира с първоначални трудности при намирането на правилните думи, което се компенсира от стратегии за избягване и префразиране, както и от трудности при назоваване на по-рядко използвани обекти. Пациентите са склонни да правят семантично-превъзхождащи и семантично-асоциативни грешки

(куче = животно, пирамида = Египет или също вулкан = Везувий). Синтаксисът, артикулацията и прозодията не се засягат. Материалите, които те четат, се разбират по-рядко, разбирането на сложни факти или съдържание в преносен смисъл (колокации) намалява. Вербалната плавност е намалена, докато семантиката е по-засегната от фонетиката [Monsch AU et al., 1992]. По време на болестта езикът постепенно обеднява на съдържание, остава обаче относително плавен, с трудности при намирането на думи, както и с неточни, дифузни и по-малко информативни коментари, отклоняващи се от темата, говорещи кръстосано и с определящи фрази. Това води до резки изречения, грешки в синтаксиса, фонематични парафрази и проблеми с разбирането на речта. В крайните етапи настъпва тотална загуба на речта [Schmidtke K. Otto et al., 2012]. До 3-те основни симптома се появяват дизекзекутивни нарушения (засегнат мозъчен регион: префронтална кора). Екзекутивните функции включват: мислене за решаване на проблеми, наблюдение, планиране и провеждане на сложни задачи, работна памет, когнитивна плавност и гъвкавост. Освен намалена плавност и гъвкавост на думите, способностите за планиране могат да бъдат нарушени рано. Особено засегнати в ранните етапи са така наречените способности за промяна на набора, които изискват постоянна промяна в бдителността [Engel S. et al., 2009].

Вниманието е тясно свързано с екзекутивната функция. Това се изисква особено при сложни задачи. Дефицитът на внимание първоначално се проявява много дискретно, напр. при двойни въпроси-задачи (префронтална кора, преден цингулум). По време на прогресирането на заболяването се нарушава и бдителността, която има по-бързо изтощение. По време на умерените етапи всички компоненти на вниманието са силно засегнати [Jahn T. et al., 2010]. Не на последно място се наблюдават апраксия (засегнат мозъчен регион: теменен лоб) и агнозия (засегнат мозъчен регион: окципитален лоб и двата базални темпорални неокортекса), които могат да се появят още по време на ранен или умерен стадий на деменция. Вече не са възможни прости движения, неточните движения не могат да бъдат коригирани. Това се проявява като грешки в обекта (идеомоторна апраксия) или нарушение на планирането и провеждането на последователни задачи (идеаторна апраксия). Разпознаването на чертане на линии е възпрепятствано. Нарушенията в ежедневните дейности засяга сложни инструментални умения в ранните стадии на деменция, напр. използване на нови инструменти, попълване на писмени документи, по-късно използване на познати устройства и базовите ежедневни дейности се влошават прогресивно. Допълнителните психиатрични симптоми като тревожност, възбуда, агресивно поведение или параноя не са налице в ранните стадии, но се появяват по-често в умерения и късния стадий на заболяването. Има по-

висок риск за състояния на дезориентация още в предклиничен етап, напр. след постъпване в болница, непоносимост към психотропни медикаменти, недохранване.

Депресивните промени в настроението, както и намаляването на ежедневните дейности, се считат за ранни признаци. Депресията е най-честият психиатричен страничен симптом, засягащ около 30% от пациентите, особено по време на ранен стадий на заболяването в лека степен. Депресията обаче се счита за основно психиатрично заболяване при възрастните хора. Като цяло пациентите с депресия могат по-точно да изразят своите симптоми; те могат да управляват ежедневните си дейности по-добре и да демонстрират съмнение в способностите си, както и да съобщават за дефицит в концентрацията по време на невропсихологично изследване. Настроението непрекъснато се потиска и липсата на мотивация се проявява повече. Началото на когнитивното влошаване е по-отчетливо при пациенти с депресия, докато при пациенти с БА това се случва постепенно. Дефицитите могат да засегнат целия спектър на когнитивните функции, при което екзекутивните нарушения (предимно адаптивност) и проблемите с вниманието доминират. Описани са обаче и дефицити на паметта [Beblo T. et al., 2010]. За разлика от пациентите с депресия, които дават колебливи отговори и допускат пропуски, тези с деменция разчитат по-често на догадки. Ориентацията е непокътната в голяма степен, като не се срещат конфабулационни, афатични и апраксични елементи [Jahn T. et al., 2010; Beblo T. et al., 2006].

Невропсихологичното изследване

Основните задачи и цели на невропсихологичното изследване включват:

1) диференциране и количествено определяне на когнитивни нарушения, както и последиците при провеждане на ежедневните дейности;

2) оценка на промените в когнитивните нарушения при прогресивни или обратими болестни състояния;

3) диференциална диагноза и определяне на клиничната диагноза;

4) оценка на терапевтичните ползи.

Важен детайл от изследването е задълбочено снемане на анамнеза, с изследване на клиничната история, самонаблюдение и наблюдение на другите, ориентация, текущо състояние на настроението (психиатрични симптоми), както и наблюдение на поведението по време на разговор и клинично изследване. Окончателната преценка се изгражда въз основа на резултатите от

тестовете с внимание към емоционалните процеси, качествен анализ на грешките и наблюдение на поведението по време на тестове и разговор, получената информация от анамнезата и оценка на ежедневните способности в хода на заболяването.

Невропсихологичното изследване представлява основен диагностичен инструмент за диагностика на деменция, като следва да се извършва задълбочено и да включва основните компоненти. Необходимо е да се избягва прекомерното провеждане на тестове. По принцип изборът на тестове трябва да се ориентира в зависимост от диференциалната диагноза, капацитета на отделния пациент и времето, с което се разполага. Последователно е представен избор от методи за изследване, които са утвърдени при диагностиката на деменция. Препоръчително е провеждането на комбинация от невропсихологични тестове, поради наличието на предимства и на недостатъци при всеки от тях.

За оценка на когнитивните дефицити при БА се прилагат, както скринингови методи, така и стандартизирани психометрични тестове. Широко разпространено е схващането, че най-практичният скринингов тест в клинична обстановка е MMSE (Mini-Mental-State-Examination) според Folstein et al. [Folstein MF et al. 1975]. Той включва изследване на ориентацията във времето и пространството, задържане и памет, внимание и работна памет, език (четене, писане, именуване, разбиране на речта, четене и разбиране на смисъла), както и зрително-пространствени компетенции. Тестът обикновено отнема приблизително 10-12 минути, като резултатът от анализа е простото сумиране на точки. Може да се постигнат максимум 30 точки. Специфичността варира на 87 процента, а чувствителността на 82 процента [Anthony JC et al., 1982]. Въпреки това скрининговите тестове - както споменатия MMSE - са подходящи само за преглед и определяне на тежестта на деменцията и за проследяване на заболяването. MMSE не е приемливо чувствителен при ранна деменция и не позволява корекция на възрастта и образованието, което довежда до задоволително разграничаване между „здрави“ и „болни“.

За количествено определяне на тежестта на заболяването са предвидени стандартни стойности на интерпретация. Като алтернатива могат да се приложат и CDR (клинична скала за оценка на деменцията) или GDS (глобална скала на влошаване). Общ спад в точките от около 3 пункта от MMSE скалата на година обосновава предполагаемата диагноза БА [Ivemeyer D. et al., 2006]. DemTest (тест за откриване на деменция), също скринингов тест, се фокусира върху специфичните за БА нарушения, като включва заучаване на няколко думи и последващо им възпроизвеждане след определен период от време. Освен това той включва повече задачи,

оценяващи екзекутивните функции (работна памет, плавност на думите и когнитивна гъвкавост) и представя висока чувствителност в ранен стадий на БА и ЛКН [Kalbe E et al., 2004].

Батерията CERAD, въведена през 1986 г. в САЩ, от Консорциума за създаване на регистър за БА, има широко одобрение. Този нов инструмент за невропсихиатрично тестуване се превръща в стандартизирана процедура за изследване на деменция, която има за цел да диференцира когнитивните нарушения, типична за БА [Ivemeyer D. et al., 2006; Aebi C. et al., 2002]. Уменията, които биват изследвани, са: семантична плавност (назоваване на животни), назоваване на черно-бели рисунки, припомняне и разпознаване след определен период от време, както и конструктивен праксис (копиране на нещо) и фигурална памет. Тестовата батерия включва и MMSE. Резултатите от голямо многоцентрово проучване, проведено в немскоговорящи страни (n = 1100), показват, че променливите: словесна плавност, списък с думи, памет, способност за разпознаване и конструктивният праксис, допринасят главно за разграничаването между здрави възрастни хора и пациенти с БА, с чувствителност от 87% и специфичност от 98%. Големи разлики в профилите на пациенти с БА, пациенти със съдова деменция и такива със смесена деменция не могат да бъдат установени. По-добра дискриминация е постигната между пациенти с БА, пациенти с депресия и лекостепенни нарушения [Aebi C. et al., 2002; Barth S. et al., 2005]. За да се проследи по-добре подкорковата патология, от 2005 г. са включени допълнителни тестове, които имат за цел да определят количествено скоростта и гъвкавостта на когнитивната функция (Trail making test A и B), както и задачите за фонемната флуентност на думи (думи с начална буква „с“) (CERAD- плюс). Цялата продължителност на теста варира между 30-45 минути. Необработените резултати са съпоставени по възраст и образование (училищно и професионално образование), както и по пол. Тестовата батерия CERAD-плюс позволява оценка на когнитивните способности, оценка на тежестта на заболяването и динамично проследяване при многократни тестове. Към настоящия момент няма налична паралелна тестова версия, поради което се препоръчва да се използва алтернативен тест за запаметяване на списъци с думи, когато интервалите на теста са краткосрочни. При съмнение за други основни причини за деменция могат да се приложат допълнителни психометрични тестове.

Като допълнителен скринингов инструмент за изчисляване на тежестта на заболяването и за проследяване, често се препоръчва тест за рисуване на часовник [Shulman KI. et al., 2000]. Освен зрително-пространствени способности, тестът изследва и способности в планирането и семантичната памет. Оценката включва напр. целостта на циферблата на часовника, наличието на

стрелките на часовника, проблеми с рисуването и концептуални трудности. Чувствителността е определена около 90%, а специфичността варира до 56%. Необходими са качествена оценка и наблюдение при изрисуване на циферблата на часовника.

Предвид ниската специфичност на теста за рисуване на часовника, Schmidtke et al. препоръчват допълнителен тест за отчитане на часовника, с оглед на това, че не изисква по-висока екзекутивна функция. Тестът за разбиране на часовник е независим от културата, езика, образованието и пола, но показва лек възрастов ефект. Той е лесен за използване и бързо се анализира чрез проста точкова система. Както при БА, така и при ДТЛ, установените аномалии се откриват рано и в сравнение със здравите хора чувствителността варира около 82%, а специфичността – 70% [Schmidtke K et al., 2007; Schmidtke K. et al., 2007]. При съмнение за апраксична дисфункция е възможно неформално провеждане на съответния тест, като същевременно позволява на пациента да имитира лесни жестове или да имитира действие с помощта на различни прибори (например чук, трион и ножица). Уместно е предоставянето на възможността пациентът да имитира движенията, с цел изключване на проблеми с езиковото разбиране.

За оценка на идеомоторна апраксия, най-често се предлага пациентът да подготви писмо за изпращане. За да се изследват ежедневните компетенции, са налични различни тестове, напр. скалата ADL/IADL (Дейности в ежедневието/Инструментални дейности в ежедневието), скалата на Bayer за ADL (Дейности на Bayer за ежедневието) или FAQ (Въпросник за функционални дейности), които оценяват отделни функции, частично много подробно. Тези тестове се прилагат при роднина или от интервюиращия [Lawton MP et al., 1969; Erzigkeit H et al., 2001; Pfeffer RI et al., 1982]. Въпросникът за функционални дейности често се оказва по-чувствителен, в сравнение с IADL, (85% до 57%) при разграничаването на „пациенти с деменция“ и „лица с нормално когнитивно функциониране“. Специфичността варира на 81% [Pfeffer RI et al., 1982].

Психиатрични симптоми, напр. депресия, се оценяват рано по време на невропсихиатричното изследване. При необходимост могат да се използват допълнителни скали за депресия, напр. скалата на гериатричната депресия (GDS) или Beck Depression Inventar (BDI), които се предлагат и в кратък форма [Yesavage JA et al., 1982]. Въвеждането на скалите за депресия зависи от всяка ситуация и от когнитивния капацитет на пациента. Това не трябва да води до удължаване на обичайното време на цялата невропсихиатрична тестова ситуация.

3.8. Невроизобразяващи маркери при БА

Съществуват няколко добре проучени образни техники, използвани при диагностиката и прогнозата на БА и други видове деменция.

Морфологичните маркери се използват за оценка на мозъчните промени, свързани със стареенето или заболяването. Няколко техники, включително компютърна томография (КТ), ядрено-магнитен резонанс (МРТ) и позитронно-емисионна томография (PET) се използват за изследване на мозъчната структура. МРТ сега е широко разпространен и приет като метод на избор за изобразяване на мозъка [Frisoni et al., 2010; Hachinski et al., 2006]. Основното предимство на използването на МРТ биомаркери е неинвазивният характер на този начин на изобразяване.

Мозъчната атрофия, установена чрез МРТ, може да помогне при диагностицирането на деменция. Доказано е, че хипокампалната атрофия има по-висока прогностична стойност и позволява предсказване на прехода от ЛКН към деменция, което я прави полезна за ранна диагностика [Risacher SL et al., 2009].

FDG-PET е маркер за синаптична активност и невронална плътност. FDGPET се използва за оценка на невронално увреждане и дисфункция и е установено, че предсказва лонгитудинален когнитивен спад, което предполага, че този маркер може да бъде полезен при подбора на пациенти за клинични изпитвания [Landau SM et al., 2010].

Разработени са ключови PET маркери, чрез които се визуализират патологичните белези на БА, Aβ плаки и NFT. Амилоид-PET е широко възприет и е включен като критерий за подбор за няколко от текущите и бъдеши терапевтични и превантивни изпитвания. Разработен е и Tau-PET, но поради трудности със селективността и свързването извън зоната на интерес, той все още се използва по-рядко, спрямо амилоидния PET [Brosch JR et al., 2016].

Компютърна томография (КТ)

Компютърната томография (КТ) е полезна при откриването на атрофия, както и на други фокални процеси в мозъка и гръбначния мозък, но е недостатъчна, за да се приеме диагнозата БА. Въз основа на ниския контраст на тъканите, в сравнение с магнитно-резонансното изобразяване (МРТ), КТ служи добре в диагностичната класификация на дементните синдроми. Предимствата в сравнение с МРТ включват по-кратко време на изследване, ниски разходи и широко разпространение [Ortiz-Teran L. et al., 2011]. В допълнение, КТ позволява неусложнено наблюдение на критично болни пациенти. С напредването на възрастта обемът на мозъка намалява

поради намаленото количество неврони и намаляването на съдържанието на вода. Годишният процент на атрофия варира около 0,24% от общия мозъчен обем и е видим от разширяването на вентрикуларната система [de Leon MJ et al., 1997]. При БА пациентите показват прогресивна мозъчна атрофия при прогресиращо заболяване, което надвишава възрастово-обусловените изменения. Това се демонстрира чрез увеличаване на сулкусите и разширяване на вентрикулната система. С това дилатацията на вентрикуларната система сочи към субкортикална загуба на тъкани, докато разширяването на външните пространства на ликвора насочва към кортикална загуба на тъкан [Wallesch C. et al., 2012]. Сензо-моторната и първичната-зрителна кора остават незасегнати.

МРТ изследване

МРТ позволява висококонтрастно представяне на невроанатомични структури, патологични процеси, както и на функционални промени в мозъчната дейност. С напредване на възрастта съществува по-висок обмен на течности между вентрикуларната система и мозъчния паренхим. Това е видимо при T2- и FLAIR- последствия чрез сигнални промени в епендима на предните рога [Reiser M. et al., 2011]. Прекъсващите, подкорови и централни сигнали се увеличават в бялото вещество (лезии на бялото вещество) с напредването на възрастта. Освен това натрупването на желязо в мозъка може да бъде открито в базалните ганглии чрез увеличаване на сигналните промени в T2-последователностите. Още в ранните стадии на БА, МРТ може да покаже модели на атрофия на мозъка. Те могат да бъдат локализирани предимно в медиалния темпорален лоб, в хипокампите и парахипокампалния гирус. Също така, енторинална кора, амигдалата, базалните ганглии, както и таламусът и париеталнта кора могат да бъдат включени [Ortiz-Teran L. et al., 2011]. Важна роля в ранното откриване на БА играе Nucleus basalis Meynert. Вокселовата морфометрия (VBM) намалява недостатъците на предимно зависимата от изследователя мануална обемност [Kinkingnehun S et al., 2008]. Съвременните компютърни техники позволяват пространствено разпознаване на специфични мозъчни региони или на целия мозък [Thompson PM et al., 2004]. По този начин обемът на типично засегнатия мозъчен регион се показва точно и е сравним с този на други контролни групи. По-голямата част от публикуваните проучвания показват, че пациентите с ЛКН са с по-малък хипокампален обем от здравите контроли и пациенти с БА имат по-малък хипокампален обем, в сравнение с пациентите с ЛКН [Becker JT et al., 2006,

Apostolova LG et al., 2007]. Типични промени при БА могат да възникнат и след мозъчна травма и продължителна епилепсия.

Функционалният МРТ (fMRI) има потенциал да демонстрира мозъчен кръвоток, както и използване на кислород в определени мозъчни области в отговор на специфични стимули или при обработка на определени когнитивни задачи. Поради присъщите магнитни свойства на кръвта, представени от хемоглобин и дезоксихемоглобин, се виждат различни модели на активиране [Ortiz-Teran L. et al., 2011]. Въпреки високата пространствена разделителна способност, този метод се отличава с висока чувствителност при незначителни движения на главата. Проучванията на пациенти с БА показват намаляване на активността в хипокампа, парахипокампалните области, както и в париеталната и префронталната кора, в сравнение със здравите контролни групи. Освен това, fMRI е полезен за проследяване на медицинското лечение при пациенти с БА.

МРТ е неразделна част от клиничната оценка на пациенти със съмнение за деменция. Основният протокол за диагностичните процедури с МРТ включва изображения със секвенция T1 и T2. T1 изображенията често са известни като „сканиране на анатомия“, тъй като те могат да се използват за оценка на мозъчната структура и атрофия. По-конкретно, T1-данните позволяват оценка на атрофията на сивото вещество, свързана със загубата на неврони, синапси и обезводняване на дендрита, което се случва на микроскопично ниво и разширяване на пространствата на ликвора. T2-данните са известни като сканиране на патологията. FLAIR е вариация на T2 изображение, където ликворния сигнал е потиснат и позволява откриването на промени в бялото вещество, вероятно в резултат на демиелинизация и загуба на аксоналните процеси [Vemuri et al., 2010].

Литературните данни за МРТ са почти единодушни, като показват тясна връзка между загубата на когнитивна функция и загубата на обем или целостта на тъканите при МРТ с течение на времето [Stoub et al., 2005]. Степен на промяна в няколко измервания, включително обема на целия мозък, енториналната кора, хипокампа и обемите на темпоралния лоб, както и вентрикуларното разширяване, тясно корелират с когнитивните резултати [Zhang et al., 2011]. Признаците за промени в бялото вещество също са свързани с клинична тежест и нарушена когнитивна функция [Burgmans et al. 2011; Inzitari et al. 2009; Smith et al. 2011]. Въпреки че понастоящем не се използват при диагностичната работа, има и други базирани на МРТ методи за оценка на микроструктурните, биохимичните и функционалните промени на мозъка [Tartaglia et al. 2011]. Те се използват широко в изследователските настройки.

DTI-изобразяване е техника, която осигурява неинвазивна оценка на микроструктурната цялост на бялото вещество [Mori et al. 2006]. DTI-изобразяване измерва транслационното изместване на водните молекули в тъканните компоненти. В изотропна среда (напр. ликвор) водните молекули се движат еднакво във всички посоки. При сивото вещество дифузията на молекулярна вода също е силно изотропна. За разлика от тях, в бялото вещество сноповете аксони ограничават това свободно движение. DTI-изобразяване позволява изчисляване на индекси и реконструкция на мозъчните пътища посредством алгоритми за трактография. Най-често използваните DTI-изобразяване индекси са фракция на анизотропия и средна дифузивност. Фракцията на анизотропията предоставя информация за степента на насоченост на дифузията на водата. Средната дифузивност измерва обема средно изместване на молекулите и отразява цялостното наличие на пречки пред дифузията. По-високите стойности на фракцията на анизотропия и средната дифузивност се считат за мерки за запазена цялост и насоченост на тракта.

Измерванията на ДТИ за целостта на бялото вещество също са свързани с рискови фактори за когнитивно нарушение, атрофия на сивото вещество и изпълнение на невропсихологични задачи [Hugenschmidt et al. 2008; Knopman et al. 2010; Vernooij et al. 2009]. Предполага се, че DTI индексите и мозъчният обем могат да бъдат допълващи мерки за стареене на мозъка [Müller et al. 2005].

МРТ-базирани измервания на атрофията се считат за валидни маркери на състоянието и прогресията на заболяването по няколко причини. Първо, в развитието на БА моделът на невродегенерация, е подобен на прогресията на неврофибриларната патология, както е описано от Braak и Braak [McDonald et al. 2009; Vemuri et al. 2009]. По този начин количествените мерки за атрофия са чувствителни към невродегенерация, възникваща при БА. Въпреки че самата атрофия не е специфична за БА, топографският модел на атрофия може да бъде чувствителен и специфичен маркер за БА. Второ, този топографски модел на невродегенерация се припокрива, поне частично, с мозъчните области, замесени в специфични когнитивни функции, обикновено нарушени при БА. Съществуват сериозни доказателства, които предполагат силна корелация между тежестта на атрофията и тежестта на когнитивното увреждане [Vemuri et al. 2009], както и между темповете на промяна в няколко структури (напр. цял мозък и хипокамп) и промени в когнитивните резултати [Cardenas et al. 2011]. Освен това са разработени няколко скали за оценка и се използват широко за изследване на атрофията [Scheltens et al. 1992]. Визуалните рейтингови скали корелират добре с основната патология на БА и имат висока диагностична точност, спрямо патологично потвърдена

диагноза БА [Burton et al. 2009; Westman et al. 2011; Cavallin et al. 2012]. Както се очаква от патологията и клиничната експресия на БА, заболяването обикновено започва и в крайна сметка е най-тежко в свързаните с паметта структури на медиалния темпорален лоб, особено в енториналната кора и хипокампа [Thompson et al. 2003]. Наличието на атрофия в структурите на медиалния темпорален лоб е валидиран кандидат-маркер за ранна диагностика на етапа на ЛКН [Albert et al., 2011; Dubois et al. 2007]. В неотдавнашен мета-анализ медиалната атрофия на темпоралния лоб при амнестично ЛКН също се оказа най-последователният предиктор за прогресия към деменция [Ferreira et al. 2011]. По-късно в заболяването (напр. ЛКН) патологията се разпространява в базалния темпорален лоб и паралимбичните кортикални области [McDonald et al. 2009]. Намаляването на сивото мозъчно вещество е идентифицирано в медиалния темпорален лоб (включително енториналнa кора, хипокамп, парахипокамп, амигдала и uncus), таламус, цингуларна кора и прекунеус [Yang et al. 2012]. Появата на деменция се дължи на разпространението на атрофията в мултимодални асоциативни неокортикали зони [McDonald et al. 2009; Whitwell et al. 2008a]. В сравнение с ЛКН, пациентите с БА с деменция са показали значителен дефицит на сиво мозъчно вещество в темпорални, париетални, фронтални, цингуларни и инсуларни кортикални зони.

Заедно с добре характеризираните промени на сивото вещество, промените и в бялото вещество се появяват при БА [Sexton et al. 2011]. Предишни проучвания установяват по-високо разпространение на хиперинтензитет на бялото мозъчно вещество [Burns et al. 2005]. Предполага се, че приносът на нарушенията на бялото вещество в клиничните прояви на БА може да бъде модифицирано в хода на заболяването. Тези хипотези са подкрепени от наблюдения, при които лица с хиперинтензитет на бялото вещество и мозъчен инфаркт, изискват по-леки невропатологични промени за БА, за да демонстрират когнитивно нарушение и деменция, отколкото лица без тези лезии [Burns et al., 2005; Esiri et al., 2007] Проучванията на ДТИ показват, че БА се свързва с намалена фракционна анизотропия и повишена средна дифузивност в региони, които са успоредни на модела на патолагията на сивото вещество: челен и темпорален лоб и заден цингулум, корпус калозум, горен надлъжен фасцикулус и фасцикулус унцинатус [Sexton et al. 2011]. Като цяло, доказателствата от многобройни образни изследвания показват, че невродегенерацията при БА включва, както сиво мозъчна, така и бяло мозъчна и прогресия по градиент отзад напред. Ефектите са най-забележими в медиалния темпорален лоб. Структурният

модел съответства добре на клиничните прояви на заболяването, които се характеризират чрез ранно нарушение на паметта и множество когнитивни дефицити с напредването на заболяването.

Емисионна компютърна томография (SPECT и PET)

Образното изследване чрез компютърна томография с единична фотонна емисия (SPECT) и компютърна томография с позитронна емисия (PET) позволява откриването на локална хемодинамична и метаболитна дисфункция. След интравенозно инжектиране на радиоактивен индикатор и преминаване в мозъка, индикаторът се локализира в областта на регионалната активност и се правят изображения. Тъй като изотопите често имат кратък радиоактивен полуживот, радиоактивното разпадане (емисия на позитрони) може да бъде измерено. Образът SPECT показва регионалния мозъчен кръвен поток (rCBF) в покой чрез регионално усвояване на глюкоза, като израз на невронна активност. С това функционалните отклонения вече могат да бъдат открити преди появата на симптомите. Индикаторите 99mTc-HMPAO и 99mTc-ECD се използват най-вече в клиничната практика. Поради липофилния си характер, проследяващите достигат до клетките в първите минути след инжектирането пропорционално на rCBF [Farid K et al., 2011]. Типичното SPECT изображение при БА се характеризира с намалена rCBF в медиалния и горния темпорален лоб, както и в задния цингулум, без намалено стриатално DAT-свързване [Mosconi L et al., 2010]. Поради много ниската пространствена разделителна способност на SPECT, диагностичната точност е по-ниска от PET [Matsuda H. et al., 2001]. Въпреки това приложението може да има значение в клиничната практика, за да се разграничат други причини за деменция. Образите с PET илюстрират регионална дисфункция на метаболизма на глюкозата чрез прилагане на 18F-FDG. Над 85% от диагностицираните с PET пациенти с БА могат да бъдат невропатологично верифицирани [Mosconi L et al., 2010]. В ранен стадий на заболяването с БА и преди появата на симптомите, метаболитна дисфункция в темпопопариеталната област е видима чрез вокселов анализ (обемни пиксели). Също така пациентите с генетичен риск за развитие на БА показват ранно намаляване на активността на сигнала [Duran FL et al., 2007]. Тъй като PET е най-ефективният метод за диагностична верификация на БА, той междувременно се е утвърдил като стандартен инструмент в изследванията на деменцията [Herholz K et al., 2007]. За по-нататъшни диагностични подходи е разработен индикаторът 11C-PIB, който позволява откриване и разпространение на Aß-плаки in vivo [Morris JC et al., 2009]. В допълнение към ефективната

диагностична процедура и ранното разпознаване на заболяването, може да се илюстрира и изменението на деменцията от Алцхаймеров тип.

Тау PET

Резултатите от големи едноцентрови невропатологични изследвания показват, че при послесмъртно изследване на пациенти с дементен синдром е установено, че натрупването на неврофибрили (т.е. тау патология) корелира по-добре с тежестта на симптомите на деменция при БА, отколкото натрупването на плаки (т.е. амилоидна патология) [Gomez-Isla T et al., 1996; Terry RD et al, 1991]. Braak стадият също се асоциира с по-лоши резултати при невропсихологичните изследвания, извършени сред участници в Инициативата за невроизобразяване на болестта на Алцхаймер, в рамките на 1-2 години преди смъртта им [Toledo JB, et al., 2013]. Именно поради тази причина се разработва тау PET методиката, при която би било възможно in vivo Braak стадиране. Въпреки че към настоящия момент не са постигнати клинично приложими резултати, данните от такова изследване се прилагат целенасочено при провеждането на клинични проучавания. Образуването на нежелани тау-комплекси извън изследваната зона е с огромен отрицателен ефект и представлява значителен проблем за продължаване на клиничните проучвания. При използване на лиганда 18-F флортауципир, който е най-добре проученият лиганд досега, пациентите с първична прогресивна афазия и тези с амилоид-отрицателен семантичен вариант, за които се очаква да имат патология по типа на TDP-43 асоциирана ФТД, а не свързаната с БА тау патология, се демонстрира образуване на комплекси в доминантния преден темпорален лоб [Makaretz SJ, et al., 2018] и в хороидния плексус, което причинява „преливане“ към хипокампа, поради което изследванията е необходимо да бъдат интерпретирани изключително внимателно [Lee CM, et al., 2018]. Въпреки това, флортауципир изявява предимство затова, че не образува комплекси при тауопатии като MAPT-асоциирана ФТЛД или TDP-43 асоциирана ФТД [Tsai RM, et al., 2019], за които се търсят други лиганди. Освен това, проучвания на смесени кохорти от здрави контроли, ЛКН и БА показват, че степента на увеличаване на усвояването на флортауципир в зоните на интерес, включително енториналния кортекс, темпоралния неокортекс, задния цингулат и ретросплениума, е по-голяма при амилоид-положителни в сравнение с амилоид -отрицателни индивиди [Pontecorvo MJ, et al., 2019; Jack CR, Jr., et al., 2018].

4. Фронтотемпорална деменция – основни характеристики

Фронтотемпоралната лобарна дегенерация (ФТЛД) е втората най-честа причина за деменция след БА при пациенти <65 години. Нейният най-чест клиничен подтип е поведенческият вариант фронтотемпорална деменция (ФТД-П), характеризираща се с поведенческа промяна и екзекутивни дефицити. ФТЛД обхваща също три варианта на първична прогресивна афазия (ППА), характеризиращи се с езикови дефицити.

ФТЛД е клинично, генетично и патологично хетерогенна група прогресиращи заболявания, които са свързани с дегенерация, специално разположена в челните и/или темпоралните дялове на мозъка. Клиничният фенотип на ФТЛД зависи от основното място на мозъчна дисфункция; въпреки това се характеризира с прогресивен поведенчески, екзекутивен и/или езиков дефицит. Симптомите обикновено се проявяват в средната възраст и при пациенти под 65-годишна възраст [Ratnavalli et al. 2002]. Като цяло ФТЛД представлява приблизително 5–10% от всички заболявания, водещи до деменция [Barker et al. 2002; Stevens et al. 2002]. ФТЛД е общ термин, обхващащ две основни клинични прояви, т.е., поведенчески вариант фронтотемпорална деменция (ФТД-П) и първична прогресивна афазия (ППА). ФТД-П е най-честият фенотип, характеризиращ се с поведенчески промени, социална дисфункция и екзекутивен дефицит [Rascovsky et al. 2011]. ППА включва два езикови варианта на ФТЛД, а именно семантичен вариант първична прогресивна афазия (С-ППА) и нефлуентен/аграматичен вариант първична прогресивна афазия (НФ-ППА), като и двата се характеризират с прогресивен езиков дефицит [Gorno-Tempini et al. 2011]. Освен това трети езиков вариант, известен като логопеничен вариант ППА (Л-ППА), понякога се разглежда като подтип на ФТЛД [Gorno-Tempini et al. 2011] с основна патология на БА [Leyton et al. 2011].

4.1. Епидемиология на ФТД

Спрямо болестта на Алцхаймер, фронтотемпоралната деменция е по-рядко срещано разстройство. ФТД обхваща около 20% от всички деменции [Snowden et al., 2002], докато болестта на Алцхаймер представлява между 50 и 75% от деменциите, в зависимост от критериите, използвани за оценка на диагнозата [Tolnay et al., 2001].

Началото на ФТД обикновено е между 45 и 65 години [Snowden et al., 2002]. Честотата на ФТД е равна между мъжете и жените, а средната продължителност на заболяването е 8 години, като варира от две до 20 години [Snowden et al., 2002].

Наблюдението на ФТД сред популацията е трудно и скъпо, тъй като честотата на заболяванията е ниска, рисковата популация е много голяма и диагнозата се основава на високо ниво на експертност [Knopman & Roberts, 2011]. Независимо от това, през последното десетилетие данните за разпространението и честотата се натрупват от проучвания на популациите, проведени в Канада [Feldman et al., 2003], Япония [Ikejima et al., 2009], Италия [Bernardi et al., 2012; Borroni et al. , 2010; Gilberti et al., 2012], Холандия [Rosso et al., 2003a], Испания [Garre-Olmo et al., 2010], Великобритания [Harvey et al., 2003; Mercy et al., 2008; Ratnavalli et al., 2002] и САЩ [Knopman et al., 2004]. Има скорошни предварителни проучвания за разпространението на ФТД от Индия [Alladi et al., 2011] и Китай [Ren et al., 2012]. Изследванията на популацията на ФТД обикновено се провеждат в рамките на отделен регион. Повечето проучвания разчитат на връзката и кодирането на медицинските записи, няколко използват пасивно наблюдение и регистри на болните [Borroni et al., 2010; Garre-Olmo et al., 2010; Gilberti et al., 2012], а по-малко все още набират и изследват субекти [Bernardi et al., 2012; Feldman et al., 2003]. Това поражда значителни вариации в рамките на извадката и методологиите. Независимо от това тези данни са ценни източници за честотата и разпространението на ФТД.

Оценките за разпространение на ФТД варират в широки граници, варирайки от 2/100 000 в Южна Холандия [Rosso et al., 2003a] до 31/100 000 във Валемоника [Gilberti et al., 2012]. Тази широка вариация може да бъде обяснена - мнозина отчитат точково разпространение и известно кумулативно разпространение, има разлики във възрастовото разпределение на ФТД, има също разлики в рамките на вземане на проби и методите за установяване (следователно разлики в пропорциите на пропуснатите случаи и погрешни класификации) и има регионални вариации по отношение на рискови фактори за ФТД. Италианските изследвания, които отчитат трите най-високи оценки на разпространението, илюстрират много от проблемите. Проучването проведено в Бреша [Borroni et al., 2010] анализира данни от осем години наблюдение в шест центъра в тяхната мрежа, като по този начин се отчита 8-годишно кумулативно разпространение във възрастовата група между 45 и 64 и по-високи нива при по-възрастни субекти. Изследването на Валемоника също съобщава за 10-годишно кумулативно разпространение и, подобно на проучването Реджо Калабрия [Bernardi et al., 2012], взема проби от сравнително изолирана общност с наследствена ФТД. За разлика от това, сравнително рядките случаи на наследственост в Япония [Ikeda et al., 2004] вероятно допринася за много по-ниската точка на разпространение, отчетена в проучването на Ibaraki [Ikejima et al., 2009].

Knopman и Roberts (2011) приписват ниските оценки на разпространението на ФТД, съобщени в проучванията на Zuid-Holland и Ibaraki, съответно 4/100 000 и 2/100 000, на относителната нечувствителност на диагностичните критерии на Lund-Manchester [Lund & Manchester Groups, 1994] в Ибараки, както и на относителното непознаване на местните лекари със синдромите на ФТД. Трябва да се отбележи обаче, че тези критерии са приложени в лондонското проучване [Harvey et al., 2003], което отчита съответно четири- и седемкратно по-високо разпространение от Zuid-Holland и Ibaraki. Knopman и Roberts (2011) също изчисляват, че истинското точково разпространение на ФТД е 15-22/100 000; техните анализи използват съотношения, получени от големи невропатологични [Rascovsky et al., 2011] и клинични [Johnson et al., 2005] серии, за да коригират възрастовите разлики в честотата на ФТД, съобщени в Zuid-Holland. Трябва да се има предвид, че невропатологичните и клиничните серии могат да подценяват по-старите случаи на ФТД, които показват амнестични характеристики, наподобяващи болестта на Алцхаймер.

Проучванията също така дават данни за разпространението на случаите на възраст под 45 години и над 65 години. Данните от проучването Zuid-Holland показват, че 12,7% са на възраст 50 години и 22% са на възраст 65 години; разпространението е най-високо във възрастовата група 60-69. В проучването в Лондон, което се фокусира върху деменции с ранно начало (т.е. деменция при лица под 65 години), 12% от случаите на ФТД са на 50 години. За разлика от тях, 66,2% от случаите на ФТД в Бреша са били на 65 години - откритие, което не съответства на клиничния опит и многобройни клинични и невропатологични проби, което може да се дължи на грешна диагностична класификация [Knopman & Roberts, 2011]. Проучванията от Рочестър [Knopman et al., 2004] и Жирона [Garre-Olmo et al., 2010] отчитат стратифицирани честоти по възрасти: за възрастовите групи съответно 40 - 49, 50 - 59 и 60 - 69 години това са съответно 2,2, 3,3 и 8,9 / 100 000 население в Рочестър и 1,2, 2,4 и 7,7 / 100 000 в Жирона.

По отношение на половото разпределение на ФТД, проучването в Кеймбридж наблюдава 4,7 пъти по-високо разпространение сред мъжете, докато проучването на Zuid-Holland съобщава за разпределение по пол 1:1. Изследванията на Brescia и Ibaraki показват разпределение на пола, близко до това, съобщено в проучването на Zuid-Holland. Изследванията в Реджо Калабрия и Валемоника съобщават за преобладаване на жените в съотношение 3:1 в случаите, които е невъзможно да бъдат изключе ни от общата популация и съдържат генетични мутации, които причиняват ФТД [Chiadi U. Onyke et al., 2013].

4.2. Невропатология на ФТД

ФТЛД е често срещаната основна патология на клиничните подтипове на ФТД и включва също двигателни нарушния, като ЛАС, ПСП и КБС. Основният патологичен белег на ФТЛД е селективната атрофия на фронталната и/или темпоралната кора с загуба на неврони, глиоза и спонгиоза на повърхностните слоеве, особено на слой II. Номенклатурата е променяна няколко пъти, откакто е описана за първи път от Арнолд Пик преди повече от сто години [Pick A et al., 1892]. Терминът болест на Пик вече е запазен за случаи на ФТЛД с интраневронални аргирофилни включвания, така наречените тела на Пик, които се състоят от анормален трикратно повторен тау протеин (FTLD-tau). ФТЛД е невропатологично хетерогенно разстройство, което може да бъде разделено на два основни подтипа; ФТЛД с тау-положителни включвания (FTLD-tau) и ФТЛД с убиквитин-положителни и TDP-43-положителни, но тау-отрицателни включвания (FTLD-TDP) [Mackenzie IR et al., 2009]. ФТЛД-тау включва пациенти с MAPT мутации, болест на Пик, ПСП, КБС, болест с аргирофилни включвания (AGD) и мутисистемна тауопатия с деменция (MSTD) [Mackenzie IR et al., 2009]. Мутациите на MAPT са свързани с различни видове тау включвания (тела на Пик и неврофибриларни дегенерации) във фронталната и темпоралната кора, хипокампа и подкоровите ядра, а понякога и в средния мозък, мозъчния ствол, малкия мозък и гръбначния мозък. Глиални дегенерации в бяло вещество се намират в няколко MAPT мутации и се състоят предимно от четири повторения на тау изоформи [van Swieten J et al., 2007].

FTLD-TDP е вторият основен подтип на ФТЛД, с убиквитин-положителни включвания, които имат протеин TDP-43 като основна съставка [Neumann M et al., 2006]. По-нататъшната класификация на четири различни подтипа FTLD-TDP, според морфологията и разпределението на включванията [Sampathu DM et al., 2006; Mackenzie IR et al., 2006], може да се предскаже до известна степен от клиничната картина: С-ППА е силно свързана с обилни дистрофични неврити (тип 1), ФТД-БДН с множество невронални цитоплазматични включвания, както в повърхностни, така и в дълбоки кортикални пластини (тип 2), GRN мутациите се характеризират с множество цитоплазматични включвания, дистрофични неврити и невронални интрануклеарни включвания (тип 3), а VCP мутациите се характеризират с множество интрануклерани и рядък брой невронални цитоплазматични включвания и дистрофични неврити (тип 4) [Cairns NJ et al., 2007]. Остава неясно какви разлики в основната патофизиология определят разликата между тези подтипове TDP-43.

Малък брой случаи на ФТЛД с положителна на убиквитин, TDP-43 отрицателна патология [Josephs KA et al., 2008; Mackenzie IR et al., 2008; Roeber S et al., 2008; Urwin H et al., 2010] наскоро

показаха имунореактивност с FUS антитела [Seelaar H et al., 2009]. Нито един от тези случаи на FTLD-FUS не е имал мутации на гена FUS [Urwin H et al., 2010]. Случаите на FTLD-FUS се характеризират с млада възраст в началото, ФТД-П, отрицателна фамилна анамнеза и каудална атрофия при МРТ [Seelaar H et al., 2009; Josephs KA et al., 2010]. FUS-положителни включвания се откриват и при пациенти с интермедиерна невронална болест с филаментарни включвания (NIFID). Пациентите с NIFID имат предимно симптоми на ФТД-П, отрицателна фамилна анамнеза и пирамидно и / или екстрапирамидно двигателно разстройство [Neumann M et al., 2009]. FUS протеинът съдържа 526 аминокиселини и е като ядрен протеин, участващ в възстановяването на ДНК и регулирането на сплайсинга на РНК [Vance C et al., 2009; Kwiatkowski TJ et al., 2009]. Мутациите в гена FUS на хромозома 16 подчертават неговата патогенетична роля в клинико-патологичния спектър на ФТД и ЛАС [Van Langenhove T et al., 2010].

Патологичната хетерогенност на ФТЛД е допълнително подчертана от случаи с убиквитин-положителни, TDP-43 и FUS-отрицателни включвания, наречени FTLD-UPS. Повечето случаи на FTLD-UPS носят мутация на CHMP2B [Holm IE et al., 2009], но остават няколко без мутации на CHMP2B [Urwin H et al., 2010]. Необходими са по-нататъшни изследвания на FTLD-UPS, за да се изясни пълният набор от патологии на ФТЛД [Urwin H et al., 2010]. Бъдещи клинико-патологични изследвания, включително невроизобразяващи и генетични, са необходими за подобряване на прогнозирането на основната патология. По-специално прогнозирането на основната патология при (спорадични) ФТД-П ще бъде важно, тъй като tau-, TDP-43- или FUS-патологията може да бъде протеинът, модифициращ заболяването при тези пациенти.

4.3. Рискови фактори за ФТД

Прегледът на литературата показва, че малко изследвания се фокусират върху модифицируеми рискови фактори за фронтотемпорална деменция [Rosness TA et al., 2016; Onyike CU et al., 2013]. Ранните симптоми на фронтотемпорална деменция могат да включват импулсивно и дезинхибирано поведение, водещо например до хипералност, с повишена консумация на храни, богати на въглехидрати, или увеличена употреба на алкохол и тютюн [Bang J et al., 2015 г .; Bott NT et al., 2014]. Малко се знае за продължителността на продромалната фаза при фронтотемпорална деменция, но проучванията показват, че може да отнеме до пет години от първоначалния преглед за поставяне на диагноза [Rosness TA et al., 2008].

Проучването показва, че пациентите с фронтотемпорална деменция са по-млади и имат по-висок образователен ценз от пациентите с болестта на Алцхаймер, като сравнението се осъществява спрямо хора с други дементни разстройства. Това може да доведе до отклонение на подбора, дължащо се на разликите във възрастта при поява на нарушенията [Borroni B et al., 2008]. Трябва да се има предвид и друг източник на отклонения - висшето образование е по-често сред по-младите хора, отколкото сред по-възрастните поколения, а фронтотемпоралната деменция често засяга по-младите хора.

По отношение на сърдечно-съдовите рискови фактори е установена значителна връзка между фронтотемпорална деменция и диабет тип 2 в едно проучване [Golimstok A et al., 2014] и между тютюнопушене, наднормено тегло и фронтотемпорална деменция в друго [Atkins ER et al., 2012]. В проучвания за контрол на случаите наднорменото тегло и тютюнопушенето могат да се разглеждат като модифицируеми рискови фактори за фронтотемпорална деменция, но те също могат да представляват част от продромалната фаза.

Съществуват противоречиви открития в две проучвания, относно хипертонията като рисков фактор: Kalkonde et al. установяват доста подобно разпространение на хипертония при пациенти с фронтотемпорална деменция, в сравнение с други форми на деменция [Kalkonde YV et al., 2012], докато Atkins et al., които включват група от хора с ранен стадий на фронтотемпорална деменция и контролна група с ранен стадий на болестта на Алцхаймер, установяват, че хипертонията е по-често срещана при болестта на Алцхаймер [Atkins ER et al., 2012]. Една от причините за различните констатации може да бъде, че едно от проучванията използва по-млада кохорта от пациенти и по-млада контролна група.

Три проучвания показват, че травмите на главата увеличават риска от развитие на фронтотемпорална деменция. Едно от тези проучвания включва значително по-голяма кохорта от заболявания от всички останали проучвания с 1016 души с фронтотемпорална деменция [Deutsch MB et al., 2015]. По този начин нараняването на главата е най-изследваният рисков фактор, но две от проучванията имат малък брой участници. В допълнение, трите проучвания използват различни дефиниции за травми на главата. Едно проучване установява връзка между автоимунно заболяване и семантичния вариант на първична прогресивна афазия [Miller ZA et al., 2013]. Това проучване не включва контролни променливи по отношение на други заболявания или променливи на начина на живот, което трябва да се счита за недостатък. Не е ясно дали има връзка между системното автоимунно заболяване и фронтотемпоралната деменция.

Литературните източници предполагат връзка между наличието на диабет, травма на главата и автоимунно заболяване и появата на фронтотемпорална деменция, но сегашната база данни е твърде малка, за да може да се направят някакви заключения. Няма достатъчно доказателства в подкрепа на препоръките за специфични промени в начина на живот, насочени към предотвратяване на фронтотемпорална деменция на популационно ниво [Rasmussen H. et al., 2018].

4.4. Генетика на ФТД

Съвпадащите данни от семейни, клинични и популационни проучвания показват, че ФТД е фамилно обусловена в 30 - 50% от случаите и до 40% имат автозомно-доминиращо унаследяване [Bird et al., 2003; Goldman et al., 2005], което стимулира енергичното търсене на причинно-следствените гени в Северна Америка и Европа. През последните 15 години търсенето довежда до идентифициране на пет генетични локуса за причинно-следствени мутации:

• Chromosome 9 open reading frame 72 (C9ORF72), хромозомна локализация в 9p21.2, открита чрез проучвания за асоцииране на фамилна ФТД-БДН, последвана от мутационен анализ на позиционни кандидат-гени [DeJesus-Hernandez et al., 2011; Renton et al., 2011]. Някои спорадични случаи на ФТД-БДН имат тази мутация. Психозата като клинично представяне не е необичайна при носителите [Snowden et al., 2012].

• Програнулин (GRN), локализиран в 17q21.32, установен чрез свързване (merging), последван от анализи на мутация на позиционни кандидат-гени [Baker et al., 2006; Cruts et al., 2006].

• Свързан с микротубули протеин tau (MAPT), локализация 17q21.32, идентифициран чрез анализ на връзката на фамилна ФТД с паркинсонизъм и генотип-фенотипна корелация [Hutton et al., 1998].

• Валозин-съдържащ протеин (VCP), локализация 9p13.3, идентифицирана чрез анализ на връзката на фамилно разстройство, характеризиращо се с миопатия с остеолитична костна болест и ФТД [Watts et al., 2004].

• Хроматин-модифициращ протеин 2B (CHMP2B), локализация 3p11.2, чрез свързване (merging) [Skibinski et al., 2005].

Случаите с мутации C9ORF72, GRN и VCP имат интраневронални включвания, които оцветяват TAR ДНК-свързващ протеин 43 (TDP-43), случаите с MAPT мутации имат тау-

положителни включвания, а случаите с мутация CHMP2B са тау и TDP-43 отрицателни. Мутациите в гените C9ORF72, GRN и MAPT показват пълна пенетрантност, въпреки че за GRN е описана възрастова зависимост [Gass et al., 2006; Rademakers et al., 2007]. Повечето наследствени ФТД, 80%, изглежда се дължат на мутации на C9ORF72, GRN и MAPT. Мутациите C9ORF72 и GRN са основните причини за наследствената тау-отрицателна ФТД [Rademakers et al., 2012], докато MAPT мутациите представляват практически всички наследствени тау-положителни ФТД [Chiadi U. Onyke et al., 2013]. В световен мащаб пациентите с ФТЛД, носещи експанзията C9ORF72, се считат за най-високочестотните мутации [Majounie et al. 2012]. Мутацията C9ORF72 също се оказва най-честата причина за наследствена БДН [van der Zee et al., 2013]. Мутациите в CHMP2B и VCP са редки причини за наследствена ФТД, което представлява 1% от случаите. Мутациите в TDP-43 [Sreedharan et al., 2008], FUS [Vance et al., 2009] и гените за убихилин-2 [Deng et al., 2011] са свързани с БДН, но не изглежда да причиняват ФТД. Генетичните изследвания, насочени към определяне на специфични за ФТД, са все още в начален стадий, тъй като изследователските усилия са основно насочени към намирането на гени, отговорни за образуването на патологични протеини, чието натрупване евентуално би довело до клинична симптоматика. [Rademakers et al., 2008; van der Zee et al., 2011].

MAPT

Повече от 40 мутации в гена MAPT са идентифицирани в семейства с ФТД и паркинсонизъм, свързани с хромозома 17q (FTDP-17) с натрупване на хиперфосфорилиран тау протеин в неврони и / или глиални клетки [Hutton M et al., 1998]. Алтернативно сплайсинг на екзони 2, 3 и 10 на MAPT гена води до шест изоформи: три изоформи, съдържащи три аминокиселинни повторения (3R), и три изоформи с четири повторения (4R) [Goedert M et al., 1989]. Мутациите могат да бъдат разграничени от мисенс мутации в екзон 9 -13, засягащи нормалната функция на тау протеина за стабилизиране на микротубулите, и интронни и някои кодиращи мутации, засягащи сплайсинга на екзон 10 на нивото на иРНК, което води до промяна на съотношението 3R до 4R tau изоформи [Goedert M et al., 1989]. Средната възраст в началото е 55 години и обикновено показва малка вътрефамилна вариация между 45 и 65 години, въпреки че заболяването може да се прояви преди 40-годишна възраст или след 70 години при няколко мутации [van Swieten J et al., 2007]. Средната продължителност на заболяването е приблизително девет години, но варира между пет и двадесет години. Съществува фенотип с предимно изява на

деменция и изразени поведенчески промени, включително дезинхибиция и обсесивно-компулсивно поведение [van Swieten J et al., 2007], и фенотип с доминиращ паркинсонизъм с КБС или ПСП-подобни синдроми [van Swieten JC et al., 2008]. Пациентите могат да развият езикови проблеми, напр. леко семантичен дефицит по време на заболяването [Boeve BF et al., 2008].

В българската литература е описан спорадичен случай на пациент, носител на Gly389Arg мутация, с много ранно начало на болестта на 31 години и интересен и атипичен фенотип от нефлуентна ППА, в съчетание с кортикобазален синдром, пирамидни и екстрапирамидни белези. Няма данни за фамилност. Родителите са над 50 годишна възраст и са клинично здрави. Клиничният фенотип при описания пациент представлява интерес поради изключително рядкото съчетание на НФ-ППА с КБС от една страна, и развитие на ППА на фона на предимно десностранна корова атрофия. Наличието на нарушения в развитието на езиковите функции в детската възраст е в съответствие с много редките описани случаи на подобни нарушения при случаи с ППА. (Мехрабиан, 2016)

C9ORF72

Хексануклеотидната експанзия в C9ORF72 е идентифицирана през 2011 г. като основна генетична причина за ФТЛД и ЛАС [DeJesus-Hernandez et al. 2011; Renton et al. 2011]. Експанзията на C9ORF72 присъства в почти 50% от семейните случаи на ФТЛД [Majounie et al. 2012]. Въпреки че най-честите клинични фенотипове, свързани с експанзия в C9ORF72 гена, са ФТД-П и ЛАС, или комбинацията от тях [Rohrer et al. 2015a], някои случаи с езиков вариант също са докладвани [Irwin et al. 2013; Snowden et al. 2012]. Възрастта в началото е силно променлива със средна пенетрираща възраст на мутацията 58 години [Majounie et al. 2012]. Продължителността на заболяването може да варира от 1 до над 20 години [Mahoney et al. 2012; Simon-Sanchez et al. 2012]. Най-честата основна хистопатология в ФТЛД, дължаща на C9ORF72 мутации е TDP-43 [Boeve et al. 2012; Hsiung et al. 2012; Simon-Sanchez et al. 2012].

При невроизобразяванията най-отчетлива характеристика при случаи, свързани с експанзия в C9ORF72 гена са атрофията, наблюдавана във фронталните лобове, последвани от предните темпорални лобове; атрофията в париеталните лобове и в подкоровите региони, включително таламуса и малкия мозък [Rohrer et al. 2015a; Whitwell et al. 2012].

Има само няколко известни проучвания, изследващи невропсихологичните показатели, свързани с ФТЛД, свързан с C9ORF72, и получените доказателства са както противоречиви, така

и неубедителни [Patel and Sampson at al., 2015]. В едно такова проучване, базирано на много кратка когнитивна оценка, е установено, че когнитивният спад е по-бърз при носителите на експанзия, в сравнение с тези, които не са носители на мутацията [Irwin et al. 2013]. Най-често съобщаваните невропсихологични симптоми при пациенти с експанзия ФТД-П се отнасят до дизекзекутивни нарушения [Boeve and Graff-Radford et al., 2012; Patel and Sampson et al., 2015]. По отношение на проучванията, фокусирани върху паметта, резултатите са смесени: докато някои изследвания съобщават за дефицит в епизодичната памет, като отличителна черта на когнитивния профил на носителите на експанзия спрямо класическия ФТД-П профил [Mahoney et al. 2012], други изследвания не успяват да установят изразен дефицит на паметта при тези пациенти [Boeve et al. 2012]. Освен това, езиковите нарушения са сравнително често срещани, въпреки че ППА рядко е преобладаващият фенотип [Boeve and Graff-Radford at al., 2012]. В някои случаи е налице зрително-пространствено нарушение, което може да се дължи на париетална атрофия, свързана с експанзията [Boeve and Graff-Radford et al., 2012; Whitwell et al. 2012].

Поведенческите и психиатрични симптоми представляват допълнителни основни характеристики на ФТД-П, дължаща се на C9ORF72експанзия. Най-разпространените поведенчески симптоми включват апатия, дезинхибиция, тревожност и повтарящо се или стереотипно поведение [Mahoney et al. 2012; Snowden et al. 2012b]. Установено е, че психиатричните прояви, особено психотичните, са значително по-често срещани при носители на C9ORF72 мутация, в сравнение с тези, които не са носители на мутации в този ген. Те присъстват в повече от една трета от носителите [Devenney et al. 2016; Snowden et al. 2012b; Solje et al. 2015] . До 30% от пациентите с ФТЛД с експанзия в C9ORF72 гена развиват характеристики на съпътстваща ЛАС [Van Langenhove et al. 2013], освен това е установено, че известна степен на паркинсонизъм засяга и до една трета от случаите [Boeve et al. 2012]. Освен това, в случаите, когато ЛАС е основният фенотип, свързан с експанзията на C9ORF72, често се наблюдава и когнитивен дефицит [Byrne et al. 2012; Montuschi et al. 2015].

Генетичният скрининг на 135 български пациенти с ФТД и сродни заболявания идентифицира 32 редки/нови варианти в PSEN1, APP, PSEN2, PRNP, GRN, MAPT, FUS, CHMP2B, C9orf72, LRRK2, TREM2, SQSTM1, и SIGMAR1 гените в 38 индивиди. Откритите варианти са потвърдени от секвениране по Сангер. Това проучване каталогизира генетичните варианти, които участват в етиологията на деменция в българската кохорта от пациенти с ФТД и сродни заболявания и подчертава различното разпределение на гените- причинители в популацията. В

българската популация с ФТД честотата на мутациите се изчислява на 7.3% (6/82) за мутации в GRN гена, последвани от 3.7% (3/82) за хексануклеотидни повторения на C9orf72 и 1.2% (1/82) за хомозиготна мутация в TREM2 гена. В изследваната популация с клинична диагноза вероятна БА се открива 2.7% (1/37) честота за хексануклеотидни повторения на C9orf72. Честотата на мутациите в GRN гена в ФТД популацията е в съответствие с литературните данни. Установената по- ниска честота на мутациите в C9orf72 гена е в подкрепа на хипотезата за наличие на градиент север-юг в Европа за честотата на тази мутация [Мехрабиан, 2016]

Проведен е и първият генетичен скрининг на повторни експанзии на C9orf72 в кохорта на пациенти с деменция в България. Кохортата (135 пациенти с деменция) включва 29 случая с фамилна анамнеза, които са съвместими с автозомно доминантно унаследяване, 48 фамилни случая, 42 спорадични случая и 16 лица с неизвестно унаследяване. В проучването има значително по-висок дял както на доминантните, така и на фамилните случаи при БА с ранно начало, отколкото при ФТД (по-голямата част от пациентите са с ФТД с ранно начало). Средната възраст на начало на заболяването на кохортата е 55,9 ± 9,0 години, варираща от 23 до 77 години. В проучването има 27 лица (20%) на възраст при начало на симптомите <50 г. По-голямата част от хората са имали диагноза ФТД предимно ФТД-П. Другите диагнози включват БА с ранно начало, паркинсонов синдром и автозомно доминантна деменция с левкоенцефалопатия и интрацеребрален кръвоизлив. Проучването показва, че 3,7% от всички случаи на ФТД (включително пациентите с ФТД-ЛАС) и 2,7% от всички клинични случаи на БА са имали повторната експанзия C9orf72, разкривайки относително ниска честота на повторните експанзии в кохортата от дементно болни в България. Наличието на относително изолирана аграфия, присъстваща в два от описаните случая с разширения на C9orf72 е основна мотивация за предоставяне на подробни и сложни оценки на устния и писмения език, които могат да се използват за по-точна характеристика на ранните когнитивни дефицити, свързани с тези невропатологично хетерогенни състояния [Мехрабиан Ш., 2018]

Програнулин

Към днешна дата са идентифицирани повече от 60 мутации в гена GRN на хромозома 17 (1,7 Mb centromeric спрямо гена MAPT) и представляват приблизително 5 - 10 процента от всички пациенти с ФТД и до 22 процента в фамилна ФТД [Baker M et al., 2006; Cruts M et al., 2006]. Честотата му е сходна с тази на MAPT генните мутации при наследствена ФТД [Rohrer JD et al.,

2009]. Понякога се съобщават за мутации на GRN гени в спорадични случаи [Gass J et al., 2006; Le Ber I et al., 2007; Pickering-Brown SM et al., 2006]. Не е известно дали това се дължи на ниска степен на пенетрантност на мутацията на GRN при един от родителите или до спонтанна мутация при пациента. GRN кодира протеина на програнулина, който е растежен фактор, учаастващ в зарастването на рани и възпалението при туморния растеж, и е експресиран обилно в специфични невронални подгрупи [Ahmed Z et al., 2007]. Невропатологията на пациенти с мутации на GRN се характеризира с тау-отрицателни и убиквитин- TDP-43-положителни включвания [Mackenzie IR et al., 2006].

Средната възраст при настъпване е около 60 години, варираща от 35 до 89 години, с пенетрантност от 90 процента до 70-годишна възраст [Gass J et al., 2006]. В рамките на семействата, възрастта на настъпване показва значителни вариации с разлика до 20 години между последователните поколения [Seelaar H et al., 2008]. Средната продължителност на заболяването е осем години (диапазон 3 - 22 години).

Апатията и социалното дистанциране са най-честите промени в поведението. Двадесет и пет процента от пациентите се проявяват с ранно изолироно езиково нарушение, предполагащо аномичен неплавен тип (без нарушение в речевия праксис) и с относително раннен дефицит в разбирането на единични думи [Mesulam M et al., 2007]. Често се съобщава за халюцинации и делюзии [Le Ber I et al., 2008; Benussi L et al., 2008; Boeve BFet al., 2006]. Нарушенията в епизодичната памет се срещат в 10 - 30% и могат да доведат до клинична диагноза на амнестичен вариант на ЛКН или заедно с нарушения свързани със засягане на париеталния дял, като акалкулия, зрително-пространствени нарушения и апраксия на крайниците до клинична картина на БА [Josephs KA et al., 2007; Kelley BJ et al., 2009; Rademakers R et al., 2007]. Често се наблюдават екстрапирамидни характеристики и включват КБС с апраксия на крайниците, асиметричен паркинсонизъм и дистония [Beck J et al., 2008; Masellis M et al., 2006; Rohrer JD et al., 2008]. ЛАС е много рядка част от клиничния спектър в семействата на GRN, [Pickering-Brown SM et al., 2008] напр. съобщава се за единичен пациент от голямо канадско семейство [Mackenzie IR et al., 2006] с клинична картина, в съчетание с ЛАС.

В българската литература за GRN гена са установени две различни нови мутации – нова frame shiftp.Tyr408*мутация в екзон 11 (в три фамилии и четирима пациенти) и нова интронна (C-8 + 3A> G) мутация в интрон 1 (в трима пациенти). Редукцията на серумните нива на GRN повече от 50% в сравнение със здравите контроли е в подкрепа на патогенността на тези две мутации.

Клиничният фенотип на мутациите в GRN гена показва широка интра и интер-фамилна вариабилност, покриващи широк клиничен спектър от ФТД и БА. Този факт има важно значение за генетичния скрининг на невродегенеративни заболявания. Мутациите в GRN гена се откриват както в автозомно-доминантни случаи, така и във фамилни и спорадични случаи [Мехрабиан, 2016].

Други наследствени форми

Генетичната хетерогенност на ФТД се подчертава допълнително от рядката поява на мутации в гените VCP, CHMP2B, TARDP и FUS [Benajiba L et al., 2009; Borroni B et al., 2009]. Мутациите на VCP гените са свързани с включване на миопатия (90%), болест на Paget на костите (45%) и ФТД (38%) (IBMPFD), проявяващи се на възраст между 40 и 60 години [Kimonis VE et al., 2009]. Клиничното представяне на генни мутации CHMP2B се състои от челни синдроми и по-общо когнитивно нарушение с паркинсонизъм, дистония, пирамидални белези и миоклонус по-късно в хода на заболяването [Gydesen S et al., 2002]. ЛАС се съобщава само при двама пациенти [Parkinson N et al., 2006]. TARDBP генните мутации на хромозома 1 се откриват при пет процента от фамилните ЛАС [Benajiba L et al., 2009], и от време на време при случаи на ФТД или ФТД-БДН [Benajiba L et al., 2009; Borroni B et al., 2009]. Също така се откриват мутации на гена FUS при пет процента от фамилните случаи на ЛАС [Vance C et al., 2009; Kwiatkowski TJ et al., 2009; Chio A et al., 2009; Groen EJ et al., 2010] и при един клиничен пациент с ФТД-П, но не и при ФТД-БДН [Van Langenhove T et al., 2010]. За повечето от семействата на ФТД-БДН обаче генетичният дефект все още не е идентифициран. Редица от тези семейства са свързани с локус на хромозома 9p13.2-21.3 [Luty AA et al., 2008]. Все още остава подгрупа от пациенти с ФТД с положителна фамилна анамнеза без известни генни мутации. Тези пациенти обикновено имат ФТД-П и проблеми с паметта със или без БДН, патология на TDP-43 и загуба на неврони и хипокампална склероза при невропатологично изследване [Seelaar H et al., 2008].

Появата на мутации в CHMP2B изглежда причиняват заболяване чрез придобиване на нова функция (Skibinski et al., 2005). Първите признаци са тези на ФТД-П, с екстрапирамидни симптоми и на по-късен етап развитие на клинична картина на КБС (Gydesen et al., 2002). В датската фамилия с трункирана CHMP2B мутация, интрацитоплазмените включванияса убиквитин-положителни, но отрицателни заTDP-43 и FUS (Holm et al., 2009). CHMP2B е компонент на endosomal-sorting complex необходим за транспорт-III (ESCRT-III), който участва в разграждането на протеини в

ендоцитни и автофагни пътища. Прекъсване на тези процеси в резултат на натрупването на автофагозоми, могат да доведат до ФТД (Lee et al., 2007).

За разлика от БА и няколко други невродегенеративни заболявания с тау включвания, при повечето случаи на ФТД липсват екстрацелуларни натрупвания. Въпреки това, фокалната патология при БА се наблюдава при значителна част от случаите на ППА. Кръстосването на трансгенни мишки за човешки мутантен амилоиден прекурсорен протеин с трансгенни мишки за човешки мутантен тау води до увеличаване на тау отлаганията в някои мозъчни области (Lewis et al., 2001). Това е в съответствие с едновременното съществуване на екстрацелуларни амилоидни натрупвания и интраневронални тау включвания при БА, фамилните Британски и Датски деменции, както и при някои заболявания, причинени от мутации в прионовия ген (Ghetti et al., 1994; Vidal et al., 2004; Goedert and Spillantini, 2006). Това предполага, че екстрацелуларни амилоидни натрупвания с определена конформация задействат интраневроналното натрупване на тау във филаменти.

Въпреки че тау включвания се образуват при много невродегенеративни заболявания, тяхното значение за невротоксичността остава тема за дебат. Проучвания с използване на трансгенни мишки, свръхекспресиращи човешки мутантен тау, показват дисоциация между фибрилерните невродегенерации и невронната загуба (Santacruz et al., 2005). Оказва се, че разтворимият хиперфосфорилиран тау може да допринесе за дисфункция на невроните преди натрупването му във филаменти.

Основната цел на работата по тауопатиите е да се насочи лечението на невродегенеративните заболявания, въз основа на изучаване на подлежащите молекулярни механизми. Ефектът от лечението на БА на базата на подобни механизми не е задоволителен на този етап. Tau се свързва с микротубулите и повишаването на това взаимодействие може да има протективен ефект чрез намаляване на хиперфосфорилацията на тау (Le Corre et al., 2006). Тау се натрупва в двойни спирални и прави филаменти при БА. В тази връзка са разработени инхибитори на агрегацията на тау (Pickhardt et al., 2005; Taniguchi et al., 2005). Доказано е, че имунотерапията изчиства тау агрегатите от мозъка на трансгенните мишки и спомага за намаляване на функционалните нарушения (Asuni et al., 2007). Като потенциални механизми се предвиждат също намаляване на продукцията и/или увеличаване на клирънса на тау предвид факта, че агрегацията е процес, зависещ от концентрацията (Morris et al., 2011, Goedert et al., 2012) [Мехрабиан, 2016].

4.5. Клинични подтипове на ФТД

4.5.1. Поведенчески вариант на ФТД

ФТД-П се характеризира с прогресиращи промени в поведението и личността, социална дисфункция и дизекзекутивни нарушения [Rascovsky et al. 2011] и представлява около 80% от случаите на ФТЛД [Hogan et al. 2016]. Най-често срещаните поведенчески симптоми включват апатия, дезинхибиция и импулсивност, стереотипно поведение, загуба на съпричастност, ригидност на мисълта, емоционално притъпяване и промени в хранителното поведение [Piguet et al. 2011]. От двата основни симптома апатията обикновено продължава да се увеличава с прогресирането на заболяването, докато дезинхибицията има тенденция да намалява с течение на времето [O'Connor et al. 2016]. Екзекутивните нарушения при ФТД-П може да се проявят като дефицит в планирането и вземането на решения [Huey et al. 2009; Manes et al. 2011; Torralva et al. 2009], внимание [Stopford et al. 2012], инхибиране на отговора [O'Callaghan et al . 2013; Stopford et al. 2012] и мониторинг на ефективността или чувствителност към грешки [Carey et al. 2008; Ranasinghe et al. 2016]. Пациентите с ФТД-П често показват ранни нарушения в обработката на емоциите и социалното познание: например нарушена способност да разпознават емоциите [Bora et al. 2016], да вземат социални решения [Possin et al. 2013], да приписват независими психични и емоционални състояния на други [Henry et al. 2014; Torralva et al. 2015] и разбират ситуации, изискващи морална преценка [Baez et al. 2016]. Освен това езиковата дисфункция, включително трудности при семантичната обработка и назовавнето, може да присъства при ФТД-П, макар и в по-лека форма от тази, наблюдавана при вариантите на ППА [Hardy et al. 2016]. Докато епизодичната памет обикновено остава относително непокътната в ранните стадии на ФТД-П, тя може да покаже значително влошаване с напредването на болестта [Ranasinghe et al. 2016]. Липсата на представа за техните когнитивни и поведенчески симптоми, както и безразличието от въздействието на болестта върху себе си и другите, представляват допълнителни общи черти на пациентите с ФТД-П [Mendez and Shapira 2011; Salmon et al. 2008].

Типичната възраст за поява на първите симптоми е 56–60 години, като средната преживяемост от появата на симптомите е 9–10 години [Kansal et al. 2016]. Пациентите с ФТД-П демонстрират по-голям функционален спад, в сравнение с другите ФТЛД типове или БА [Mioshi et al. 2007; Moheb et al. 2017]. Освен това функционалното нарушение при тази група пациенти вероятно се влияе от често съобщаваните дизекзекутивни нарушения и поведенчески симптоми, като апатия и стереотипно поведение [Moheb et al. 2017, O'Connor et al. 2016]. В допълнение,

болногледачите на пациентите с ФТД-П съобщават за по-голям дестрес и тежест, в сравнение с болногледачите на пациенти с ППА и БА, като тежестта се увеличава с прогресирането на заболяването [Mioshi et al. 2013].

4.5.2. Първична прогресивна афазия

Терминът ППА описва група нарушения, при които езиковото нарушение е основният симптом в началото на заболяването [Mesulam M. et al., 1982]. Има три диагностични критерии, които трябва да бъдат изпълнени за всички нарушения на ППА: (а) коварното начало и постепенно прогресиране на афазия, засягащо поне едно от следните: продуциране на реч, назоваване на обекти, синтаксис или разбиране на думи, (б) езиковите трудности трябва да бъдат единственият определящ фактор, който влияе върху ежедневните дейности и (в) разстройството може да бъде обяснено само чрез невродегенеративен процес, а не от някакво друго медицинско състояние [Gorno-Tempini M. et al., 2011]. От съществено значение е да се изпълнят всички тези критерии за ППА, тъй като речеви и езикови нарушения също могат да възникнат поради мозъчно-съдови заболявания или други невродегенеративни разстройства. Хората с ППА също могат да се представят с поведенчески дефицити, подобни на ФТД-П, които обаче се развиват по-късно в прогресията на болестта и не се появяват като начални симптоми на заболяването. След като тези критерии бъдат изпълнени, пациентите след това могат да бъдат диагностицирани в един от трите варианта на ППА: семантичен вариант (С-ППА), нефлуентен вариант (НФ-ППА) и логопеничен вариант (Л-ППА). Подгрупа пациенти с ППА обаче не отговаря на критериите за нито един от тези три варианта и са класифицирани като ППА - не класифицирана другаде или PPA-NOS. За тези пациенти клиничният синдром може да стане по-ясен по време на протичането на заболяването, където след това те могат да бъдат диагностицирани или не. Всеки ППА подтип има специфични лингвистични характеристики и е свързан с ясно изразено невроанатомично участие [Gorno-tempini ML et al., 2004]. Най-новата система за класификация на синдромите на PPA е разработена от Gorno-Tempini et al. (2011) [Convery at al., 2019].

4.5.2.1.Нефлуентна първична прогресивна афазия

НФ-ППА (наричана още прогресивна нефлуентна афазия) е вторият най-разпространен подтип на ФТЛД, който се характеризира със затруднена реч и аграматизъм в езиковото производство [Gorno-Tempini et al. 2011]. Основните симптоми включват намалена скорост на

речта, аномия и затруднения при намиране на думи, заедно с нарушено повтаряне на речта и затруднения при четене [Rohrer et al. 2010]. Плавността на речта е значително намалена, пациентите имат артикулационни проблеми и производството на реч става затруднено и спира. Граматичните грешки, като пропуски, фонематични парафазии и недостиг на глаголи, са типични при пациенти с НФ-ППА. В по-късните стадии на заболяването речта се състои само от кратки и прости фрази [Gorno-Tempini et al. 2011; Kertesz and Harciarek 2014]. Граматически грешки са очевидни и при писането, което постепенно може да стане доста нарушено, още в началния етап на прогресия на заболяването [Gorno-Tempini et al. 2011]. Апраксията на речта, т.е. нарушеното двигателно планиране и последователността на артикулационните движения, е често срещано явление и дори може да представлява първия признак на заболяването [Ogar et al. 2007]. Допълнителни дефицити често се наблюдават при разбирането на синтактично сложни изречения [Rohrer et al. 2010]. Разбирането на единични думи и знанията за обекти обаче са относително добре запазени [Gorno-Tempini et al. 2011]. С напредването на заболяването могат да се появят дизекзекутивни нарушения, апатия, загуба на съпричастност, екстрапирамидни характеристики и апраксия на крайниците [Rohrer et al. 2010; Van Langenhove et al., 2016]. Социалните умения и критичността към нарушенията остават непокътнати в ранните етапи, но поведенчески промени, подобни на тези при ФТД-П, могат да се появят по-късно в хода на заболяването [Neary, 2000 a]. Зрително-пространствените умения и епизодичната памет, както и други нелингвистични когнитивни способности са остават незасегнати за дълъг период, което прави възможно пациентите да продължат работата си няколко години след началото на заболяването [Neary, 2000 b]. Въпреки това, с прогресията, НФ-ППА еволюира в глобални когнитвни нарушения и деменция [Andersen, 1997]. Обикновено първоначалните симптоми се проявяват на възраст между 60–65 години, като средната продължителност на заболяването от началото е 8 години [Kansal et al. 2016].

Доминиращата анатомична характеристика при НФ-ППА е асиметрична атрофия, сравнително лека и дифузна от дясната страна, но груба от лявата страна и особено обхващаща фронтотемпоралната, фронтопариеталната и страничната теменно-тилна област. Левостранната лимбична система, базалните ганглии и таламусът също са атрофирани. Често се установява, че находката от ЕЕГ е нормална. ППА-НФ, в счетание с БДН се идентифицира в семейство с ФТД, като двете асоциации разкриват връзката с ФТД [Neary 2000 a].

4.5.2.2. Семантична деменция

С-ППА (известен също като семантична деменция) се характеризира с прогресивна загуба на семантични знания: пациентите губят значението на думите, но повторението и двигателната реч са пощадени [Gorno-Tempini et al. 2011; Kertesz and Harciarek 2014]. Основните диагностични характеристики на С-ППА са аномия и дефицит на разбиране на една дума [Gorno-Tempini et al. 2011]. Докато трудностите при именуването се наблюдават във всички варианти на ППА, в С-ППА, аномията е както ранна, така и тежка характеристика на заболяването [Kashibayashi et al. 2010; Kertesz et al. 2010; Reilly et al. 2011]. В началните етапи пациентите показват трудности при назоваването и разбирането на думите с ниска честота, те произвеждат заобиколни обяснения и семантични парафазии, както и заместват по-редки думи с по-познати [Kertesz and Harciarek 2014]. Пациентите също имат трудности при определянето на значението на думите, особено за съществителни и те често поставят под въпрос значението на думите, чути в дискусията [Kertesz et al. 2010]. В разговорни контексти пациентите с С-ППА обикновено демонстрират плавна реч, но без съдържание и без значение за обсъжданата тема [Kertesz et al. 2010]. Допълнителните характеристики на С-ППА включват повърхностна дислексия и дисграфия, отнасящи се до нарушена способност за четене или писане по смисъл: пациентите започват да четат или пишат само по фонология, което води до грешки с неправилни думи [Gorno-Tempini et al. 2011; Kertesz et al 2010]. Въпреки че семантичното увреждане засяга предимно езиковата обработка, то може да присъства и при други начини на въвеждане [Kertesz and Harciarek 2014]. Пациентите могат да имат различни форми на агнозии, причиняващи увреждане на разпознаването на обекти и хора, а някои пациенти показват тежки дефицити в разпознаването на лица, наричани прозопагнозия [Kashibayashi et al. 2010; Kertesz et al. 2010]. Семантичната деменция се характеризира и със загуба на смисъл и разбиране на вербални стимули, както и невербални стимули [Neary 2000 a], напр. неспособност за разбиране на часовник. Зрително-пространствената способност и епизодичната памет са доста добре запазени в ранните етапи, което отличава това разстройство от БА. Поради първоначалното запазване на визуално-пространственото мислене и епизодичната памет, фонологичната и граматична структура на езика и плавността на речта, ранните признаци на семантична деменция са леки. Ранните поведенчески и личностни промени, типични за ФТД-П, са по-разпространени при пациентите с С-ППА в сравнение с други варианти на ППА и те обикновено включват стереотипно поведение, загуба на съпричастност, апатия, промени в хранителните навици и дезинхибиране [Van Langenhove et al. 2016]. Освен това анозогнозията е

характерна за пациенти с С-ППА и за разлика от НФ-ППА, като пациентите обикновено не знаят за собственото си езиково увреждане [Kertesz and Harciarek 2014]. Докато възрастта на настъпване при С-ППА е променлива, първите симптоми обикновено се появяват на около 60-годишна възраст [Hodges et al. 2010]. От подтиповете на ФТЛД, С-ППА показва най-дългата средна преживяемост от 12 години от появата на симптомите [Kansal et al. 2016].

Невроизобразяването обикновено разкрива хипоперфузия на темпоралния лоб на SPECT и атрофия на темпоралния лоб на МРТ [Neary 2000 b; Hodges 2001 b]. ЕЕГ изследването е без отклонения през целия ход на заболяването [Neary 2000 b]. Атрофията е предимно асиметрична, с по-голямо участие на левия темпорален лоб от десния [Hodges 2001 b]. Установено е, че дясната окципито-темпорална област е важна за разпознаването на лица [Meadows 1974]. В съответствие с тази локализация на функциите се съобщава, че случаите с преобладаващо дясна атрофия на темпоралния лоб имат затруднения с разпознаването на лица, което показва, че може да е възможно да се идентифицира нов тип зрително-пространствена деменция. С течение на времето тази неспособност се развива до прозопагнозия [Evans 1995; Hodges 2001 b]. Установено е също, че пациентите с атрофия на дясно-слепоочния дял имат по-голяма вероятност да развият странно поведение, отколкото тези с ляво-деградирала темпорална част [Edwards-Lee 1997]. Демографските характеристики са сходни с демографските характеристики при ФТД и прогресивната афазия. Може да има и фамилни варианти на семантична деменция [Neary 2000 a].

4.5.2.3. Логопенична ППА

Третият, но по-рядко срещан вариант на ППА, Л-ППА обикновено се свързва с невъзможността да се повтарят фрази, изречения и да се генерира спонтанна реч. Този вариант на ФТД обаче, за разлика от други подтипове, обикновено не се свързва с поведенчески промени, освен в крайните етапи в някои случаи [Gorno-Tempini et al., 2011]. Невропатологичните му характеристики са сходни с БА [Rabinovici et al., 2008].

Л-ППА се характеризира с дълги паузи за намиране на думи, които могат да доведат до нефлуентна реч, фалстарти и постоянно преформулиране на фрази [Gorno-Tempini ML et al., 2004; Gorno-Tempini ML et al., 2008]. Това разстройство може да бъде разграничено от НФ-ППА чрез запазване на двигателната реч - липсата на артикулационни дефицити и липсата на откровен аграматизъм. Повтарянето на нарушено изречение (а не на една дума) добавя към клиничната картина и допълнително дисоциира това разстройство от С-ППА, въпреки че и при двете състояния

се наблюдава нарушено именуване на обекти [Gorno-Tempini ML et al., 2004; Gorno-Tempini ML et al., 2008]. Отличителната черта на невроизобразяването на това разстройство е асиметричната (лява по-изразена от дясната) атрофия на задните горни темпорални и долни теменни лобове, както и на задния цингуларен и медиален темпорален лоб [Rohrer JD et al., 2010]. С течение на времето аномията и дефицитът в повторението на изреченията и разбирането на изреченията се влошават и в крайна сметка разбирането и повторението на една дума се нарушават [Gorno-Tempini M et al., 2011]. Прогресията на симптомите отразява нарастващата дегенерация на езиковата мрежа на лявото полукълбо [Rohrer JD et al., 2013]. Въпреки че това разстройство е част от ППА спектъра, обикновено се описва като атипично представяне на БА, а не като подтип на ФТД.

Доказателства от изследвания след смъртта [Rohrer JD et al., 2012; Mesulam M et al., 2008; Spinelli EG et al., 2017], PIB-PET изображения [Leyton CE et al., 2011] и ликворен tau и амилоидни проучвания [Rohrer JD et al., 2012] показват, че Л-ППА често се свързва с БА, вместо с ФТД, патология. Тъй като заболяването развива нарушена епизодична памет и се развиват задните кортикални когнитивни дефицити, по-характерни за БА [Ahmed S et al., 2012], допълнително отделяйки това състояние от ФТД [Convery R. et. ал., 2019].

4.5.3. ФТД с двигателни нарушения - Кортикобазален синдром, Прогресивна супрануклеарна парализа и Амиотрофична латерална склероза

Редица свързани двигателни нарушения могат да се припокриват с ФТД, включително болест на двигателния неврон (БДН), прогресивна супрануклеарна пареза (ПСП) и кортикобазален синдром (КБС). При пациенти с припокриващи се синдроми двигателните симптоми могат да се развият преди, след или заедно с класическите дефицити на поведение или език [Kertesz A et al., 2011; Park HK et al., 2013; Devenney E et al., 2015].

ФТД-БДН

Припокриването на ФТД-БДН възниква на генетично, патологично и клинично ниво. Откриването на гена C9orf72 [DeJesus-Hernandez et al., 2011; Renton AE et al., 2011] и идентифицирането на TDP-43 като основно включване на протеини както в ФТД, така и в БДН [Neumann M et al., 2006] засилват връзката между тези две състояния. Около 10–15% от пациентите с ФТД развиват БДН и симптомите могат да възникнат рано или късно в хода на заболяването [Lomen-Hoerth C et al., 2002; Seelaar H et al., 2007; Burrell JR et al., 2011]. Всички ФТД подтипове

могат да се появят с ФТД-БДН, като, най-често се наблюдава в ФТД-П, от време на време в НФ-ППА и рядко при С-ППА. По подобен начин около 15% от хората с БДН развиват клиничен синдром, отговарящ на критериите за ФТД, обаче по-леки когнитивни и поведенчески аномалии, които не отговарят на критериите, също се съобщават при 50–70% от пациентите [Lillo P et al., 2012; Byrne S et al., 2012]. Пациентите с ФТД-БДН имат най-краткия ход на заболяването от всички форми на ФТД, със средно 2-3 години от появата на симптомите [Elamin M et al., 2011].

Паркинсонови разстройства

Прогресивната супрануклеарна парализа е невродегенеративно разстройство, характеризиращо се с ранна постурална нестабилност, водеща до падания назад и вертикална погледна пареза [Litvan I et al., 1996]. Това е класическият и най-често срещан фенотип на ПСП, известен като синдром на Ричардсън или PSP-RS [Steele JC et al., 1964; Williams DR et al., 2005]. Въпреки това, последните диагностични критерии установяват редица вариантни фенотипове на ПСП, включително тези с преобладаващ паркинсонизъм (PSP-P), замръзване на походката (PSP-PGF) и очна двигателна дисфункция (PSP-OM). Критериите също така признават припокриването с ФТД, както ФТД-П (наречен PSP-F в критериите), така и ППА, обикновено НФ-ППА (наричан PSP-SL в критериите) [Hoglinger GU et al., 2017].

Клиничните диагностични критерии за КБС (предпочитаният клиничен синдромен термин за разстройството, наречено по-рано кортикобазална дегенерация (КБД)) описват асиметрично разстройство на движението, комбинирано с кортикален дефицит. Основните характеристики включват: скованост, непохватност, асиметрична апраксия, миоклонус, кортикална сензорна загуба, зрителен / сензорен хеминеглект и феномен на чуждия крайник [Riley DE et al., 1990; Litvan I et al., 1998; Bak TH et al., 2008]. Както при ПСП, припокриването често се наблюдава, както при ФТД-П [Bak TH et al., 2008], така и при НФ-ППА [Graham NL et al., 2003].

От голямо значение е да се установи спецификата на клиничните синдроми с деменция и/или двигателни разстройства в съответствие с генетичната и невропатоанатомична диагноза на дадено невродегенеративно заболяване. Клиничната диференциална диагноза често е много трудна, защото един и същ клиничен дементен синдром може да се наблюдава при няколко заболявания. Например, един клиничен синдром, който се проявява с поведенческа дезинхибиция, персеверация и афазия може да се дължи на БА, фронто-темпорална деменция (ФТД),

кортикобазална дегенерация (КБД) или прогресивнасупрануклеарна пареза (ПСП) [Трайков, 2006; Скелина, 2015].

4.6. Диагностични критерии

През 1998 г. консенсусните критерии за диагностика на ФТЛД са публикувани от Neary и колеги [Neary et al. 1998]. Тези критерии биват широко използвани както в научните изследвания, така и в клиничната практика, докато през 2011 г. не са въведени ревизираните диагностични критерии, както за ФТД-П [Rascovsky et al. 2011], така и за ППА синдроми [Gorno-Tempini et al. 2011]. В сравнение с критериите на Neary, основна ревизия в настоящия критерий за фронтотемпорална деменция за ФТД-П се отнася до умереността на характеристиките за изключване по отношение на когнитивният профил: ранното увреждане на паметта и пространствената дезориентация, вече не изключват възможността за диагностициране на ФТД-П. Установено е, че критериите за ФТД осигуряват добра чувствителност и специфичност при разграничаване между ФТЛД и други патологии.

Въпреки това, част от пациентите, отговарящи на критериите за ФТД-П, имат други основни патологии, главно БА [Balasa et al. 2015; Harris et al. 2013]. Установено е също, че чувствителността на критериите за ФТД е относително висока при пациенти, носещи експанзията на C9ORF72 [Solje et al. 2015]. Въпреки че преразгледаните критерии за ППА се опитват да определят точно езиковите варианти на ППА, класификацията на синдромите на ППА остава предизвикателство [Wicklund et al. 2014].

Диагностични критерии (Национален консенсус за ранна диагностика и лечение на болестта на Алцхаймер и други форми на деменция, 2015 г.):

А. Поведенчески вариант на фронтотемпорална деменция (ФТД-П)

Най-честият клиничен синдром на ФТЛД е поведенчески вариант на фронтотемпорална деменция (ФТД-П). От 1994 г. до сега са публикувани четири групи диагностични критерии за ФТД-П, които отразяват развитието на концепцията на заболяването. Най-новите, предложени от Международния Консорциум за ФТД-П критерии, определят три нива на диагностична сигурност и се отнасят до шест групи на поведенчески и когнитивни симптоми.

Диагностични и изследователски критерии на ФТД-П [K. Rascovsky, et al., 2011]

Възможна ФТД-П се поставя при наличие поне на три от следните поведенчески или когнитивни симптоми: ранна поява на поведенческа дезинхибиция, ранна поява на апатия или намалена инициативност, ранна загуба на емпатия, ранна поява на персеверативно, стереотипно или компулсивно / ритуалистично поведение, хипероралност или хранителни промени и характерен невропсихологичен профил с дисекзекутивен синдром и сравнително съхранена епизодична памет и зрително-пространствени функции.

Вероятна ФТД-П се поставя, в съчетание със следните 2 критерия: проява на значителен функционален спад и невроизобразяващи изследвания отговарящи на ФТД-П.

ФТД-П с дефинитивна фронтотемпорална лобарна патология се поставя при възможна или вероятна ФТД, в съчетание с поне един от следните критерии: хистопатологично потвърждение (биопсия или пост-мортем) и откриване на позната патогенна мутация.

Изключващи критерии за ФТД-П

1- Профилът на дефицита да отговаря на друго недегенеративно системно заболяване или състояние;

2- Психиатрично заболяване;

3- Наличие на биомаркери, в подкрепа на болест на Алцхаймер (БА) или други невродегенеративни заболявания, наличие на патологични мутации – APP/PSN; сензитивни или специфични CSF маркери; PIB- невроизобразяване;

Б. Първична прогресивна афазия (ППА). Езиковите варианти на ФТЛД са обобщени под термина първична прогресивна афазия (ППА). Те включват семантичен вариант ППА (С-ППА), наричан също семантична деменция и нефлуентен вариант ППА (НФ-ППА), наричан също прогресивна нефлуентна афазия. Последните диагностични критерии предлагат трети подтип на ППА, който не отговаря на критериите за С-ППА и НФ-ППА и е наречен логопеничен вариант на ППА (Л-ППА).

Критерии за нефлуентен/аграматичен вариант на НФ-ППА [Gorno-Tempini, 2011]

I - Клиничната диагноза се поставя въз основа на поне един от следните основни критерии:Аграматизъм в езиковата продукция и апраксия на речта

Поне 2 от следните 3 допълнителни критерии: Нарушено разбиране на синтактично комплексни изречения; съхранено разбиране на отделни думи;съхранено познаване на предметите

II - Подкрепящи невроизобразяващи критерии са въз основа на данните от МРТ на глава или SPECT/PET

III - Дефинитивната диагноза се поставя въз основа на клинична диагноза, в съчетание с хистопатологична проява на специфична невродегенеративна патология или наличие на позната патологична мутация

Критерии за семантичен вариант на С-ППА [Gorno-Tempini, 2011]

I - Клиничната диагноза се поставя при наличие на следните 2 основни критерии:нарушено назоваване и нарушено разбиране на отделни думи, в съчетание с поне **3 от следните 4 допълнителни критерии:**нарушено познаване на предметите;дислексия или дисграфия; съхранено повтаряне и съхранена речева продукция

II - Подкрепящи невроизобразяващи критерии са въз основа на данните от МРТ на глава или SPECT/PET

III - Дефинитивната диагноза се поставя въз основа на клинична диагноза, в съчетание на хистопатологична проява на специфична невродегенеративна патология и наличие на позната патологична мутация.

Припокриване на ФТЛД с кортикобазална дегенерация (КБД), прогресивна супрануклеарна парализа (ПСП) и болест на двигателния неврон (БДН)

Има значителни клинични и хистопатологични припокривания на ФТЛД със заболявания, протичащи с атипичен паркинсонизъм – кортикобазална дегенерация (КБД), прогресивна супрануклеарна парализа (ПСП) и болест на двигателния неврон (БДН).

Изследвания: Необходими са лабораторни, ликворни и невроизобразяващи изследвания за изключване на съдови, инфекциозни, възпалителни, неопластични/ паранеопластични и

метаболитни заболявания, някои от които могат да бъдат лечими. При пациенти с деменция с ранно начало за диференциално-диагностични цели и предвид честото атипичното протичане на клиничната картина при деменции с ранно начало е нужно да се проведе МРТ на главен мозък.

Засега няма ликворни биомаркери, които да служат за директна диагноза на ФТЛД. Ликворните биомаркери за тау и бета-амилоид, специфични за БА, са полезни за отдиференциране на случаите с БА.

4.7. Невропсихологични маркери при ФТД

Както когнитивните, така и поведенческите промени играят решаваща роля в диагностичните критерии на ФТД-П, невропсихологичната оценка представлява съществен компонент на диагностичния процес [Harris et al. 2013, Kertesz & Harciarek 2014]. Липсват обаче консенсус и насоки за най-чувствителните и подходящи невропсихологични мерки за идентифициране на тези пациенти [Rascovsky & Grossman 2013].

Когнитивна оценка на ФТД-П:

Внимателната оценка на модела на когнитивните дефицити на пациентите въз основа на задълбочена невропсихологична оценка формира важен аспект от диагностичния процес на ФТД [Bozoki & Farooq 2009, Harris et al. 2013, Rascovsky & Grossman 2013]. Въпреки това, в най-ранните фази на заболяването, пациентите с ФТД-П могат да се представят сравнително добре при структурирана невропсихологична оценка, а проучванията, насочени към идентифициране на пациентите с ФТД-П с традиционни невропсихологични тестове, са дали противоречиви резултати [Wittenberg et al. 2008]. По-голямата част от проучванията, отнасящи се до диференциална диагностика на ФТД, са фокусирани върху сравняване на пациенти с ФТД-П и БА. Въпреки че някакви отделни невропсихологични тестове обикновено не успяват да разграничат тези синдроми на деменция [Hutchinson & Mathias 2007], проучвания, оценяващи профила на невропсихологичните симптоми и относителното ниво на дисфункция в различни когнитивни области, дават по-обещаващи резултати. В тези проучвания са наблюдавани най-изявените когнитивни дефицити при пациенти с ФТД в областите на екзекутивната функция, език и социално познание, докато производителността на паметта и зрително-пространствените умения обикновено са по-добре запазени в сравнение с пациентите с БА [Harciarek & Cosentino 2013,

Kramer et al. 2003, Libon et al. 2007, Perri et al. 2005, Yoshizawa et al. 2013]. Въпреки това, по-специално в областите на екзекутивните способности и производителността на паметта, ситуацията е двусмислена, тъй като екзекутивните дефицити са често срещани и при БА, а допълнителна амбивалентност се въвежда от факта, че пациентите с ФТД-П могат също да демонстрират изразено нарушение на паметта [Giovagnoli et al. 2008, Godefroy et al. 2016, Hornberger et al. 2010a, Ramanan et al. 2017].

Екзекутивни функции:

Като се има предвид, че екзекутивните способности са свързани с функцията на фронталния лоб [Royall et al. 2002], екзекутивният дефицит традиционно се счита за отличителен белег на невропсихологичната симптоматика при ФТД-П. Въпреки това, голям мета-анализ проведен от Hutchinson & Mathias, 2007 не успява да идентифицира каквито и да било отделни мерки за екзекутивното функциониране, които адекватно дискриминират пациентите с ФТД-П и БА [Hutchinson & Mathias 2007]. Освен това се съобщава, че в ранните фази на заболяването някои традиционни екзекутивни мерки дори не успяват да направят разлика между ФТД-П и здрави контроли [Torralva et al. 2009]. Предполага се обаче, че тези отрицателни резултати могат да бъдат повлияни от непрогресивни случаи на фенокопия, които имитират ФТД-П, тъй като е установено, че по-голямата част от прогресиращите ФТД-П пациенти показват нарушена ефективност при екзекутивни тестове [Hornberger et al. 2008].

Разглеждането на качествените характеристики на екзекутивните функции, както и видовете грешки, допуснати от пациентите при невропсихологични тестове, може допълнително да повиши точността на диференциацията между пациентите с ФТД-П и БА [Thompson et al. 2005]. Например, Libon et al. отбелязват, че въпреки че пациентите с ФТД-П и БА се представят слабо при тестове, изискващи когнитивна гъвкавост, по-внимателната оценка на характеристиките на ефективността разкрива разлики между двете групи: докато пациентите с ФТД-П се представят по-бързо от пациентите с БА, те извършват повече грешки, в сравнение с тези с БА [Libon et al. 2007]. При ФТД-П изпълнението на екзекутивни задачи се характеризира с първичен дефицит на внимание и инхибиране на реакцията, докато при БА лошото изпълнение на тези задачи се дължи до голяма степен на проблеми с капацитета на краткосрочната памет [Stopford et al. 2012].

Епизодична памет

Увреждането на епизодичната памет е клиничната характеристика на БА [Morris et al. 2014], докато относителното щадене на епизодичната памет е диагностичен критерий за ФТД-П [Rascovsky et al. 2011]. Различни доказателства за това са предоставени от проучване на Hornberger et al., които установяват, че пациентите с прогресираща ФТД-П показват забележимо увреждане на много тестове на епизодична памет, подобно на това, наблюдавано при пациенти с БА. Допълнителни резултати обаче показват, че пациентите с ФТД-П са постигнали по-високи резултати при задачи, изискващи изземване след забавяне, както и ориентация по време и място, в сравнение с пациентите с БА [Hornberger et al. 2010a]. Изследване, сравняващо вариращите показатели на паметта при потвърдена патологично или чрез биомаркери, ФТД-П и БА, също установява, че въпреки че и двете групи пациенти показват нарушена производителност спрямо здравите контроли, пациентите с ФТД-П се представят на по-високо ниво в сравнение с пациентите с БА, особено при забавено изземване [Mansoor et ал. 2015]. Освен това се предполага, че тестовете за невербалната памет могат да осигурят по-висока чувствителност при разграничаване между ФТД и БА от тези за вербалната памет [Baldock et al. 2016]. Въпреки че увреждането на паметта при ФТД-П традиционно се счита за произтичащо от екзекутивната дисфункция, последните данни сочат, че в някои случаи на ФТД-П, показателите на паметта изглеждат независими от екзекутивното функциониране и освен това такива пациенти проявяват истинска амнестична дисфункция, която не е ясно различима от БА [Bertoux и сътр. 2016b].

Социално познание

В най-ранните фази при ФТД-П е установено, че мерки за социално познание и вземането на сложни решения показват по-чувствителна дискриминационна сила при идентифициране на пациенти с ФТД-П от здрави контроли и пациенти с БА в сравнение с невропсихологичните тестове [Bertoux et al. 2016a, Funkiewiez et al. 2012, Torralva et al. 2009]. Последните мета-анализи на разпознаването на емоции и теорията на ума при ФТД-П подчертават значителни разлики в сравнение с БА [Bora et al. 2015, Bora et al. 2016, Henry et al. 2014]. Тези тестове обаче все още не са често използвани в клиничната практика, защото отнемат много време за администриране и изискват специфично обучение на изследващия [Rascovsky & Grossman 2013].

Когнитивна оценка на ППА

При невропсихологичната оценка на синдромите на ППА тестовете, оценяващи различни аспекти на езиковите показатели, са от съществено значение, като трябва да се оценяват и невербалните умения [Kertesz & Harciarek 2014]. Въпреки че всички пациенти със синдром на ППА показват нарушена ефективност при много словесни тестове, естеството на дефицитите при НФ-ППА спрямо С-ППА се фокусира върху малко по-различни аспекти на езиковата обработка. Например, въпреки факта, че на практика всички индивиди с ППА демонстрират нарушена ефективност при задачи за словесна плавност, пациентите с НФ-ППА показват по-сериозни нарушения на фонемната флуентност, отколкото при семантични тестове за плавност, докато тези с С-ППА обикновено показват обратния модел [Carthery-Goulart et al. 2012, Marczinski & Kertesz 2006]. Освен това е доказано, че пациентите с С-ППА се представят по-слабо при тестове за семантична флуентност в сравнение с пациентите с ФТД-П, докато се съобщава, че и двете групи се представят на сходно ниво при тестове за фонемна флуентност [Laisney et al. 2009]. В допълнение, пациентите с НФ-ППА и С-ППА показват по-тежко нарушена вербална флуентност в сравнение с пациентите с БА [Marczinski & Kertesz 2006]. Проучванията, директно сравняващи невропсихологичните показатели на пациентите с НФ-ППА и С-ППА, съобщават за лица с НФ-ППА, които показват по-големи отклонения при тестове на вербална работна памет, повторение и фонемна флуентност в сравнение с тези с С-ППА. За разлика от тях, пациентите с С-ППА обикновено показват по-лошо възпроизвеждане при тестване за имена и задачи, включващи семантична памет, в сравнение с тези с НФ-ППА [Carthery-Goulart et al. 2012, Libon et al. 2009]. За разлика от това, установено е, че и двете групи се представят сравнително добре при тестове, използващи зрително-пространственото функциониране и скорост на обработка [Carthery-Goulart et al. 2012]. Въпреки че увреждането на епизодичната памет не е централна характеристика на синдромите на ППА, голям брой тестове за памет са базирани на език, като по този начин пациентите с ППА са в неравностойно положение поради добре отчетените езикови дефицити [Irish et al. 2016, Kertesz & Harciarek 2014]. Следователно, някои пациенти с ППА биха могли да бъдат неправилно диагностицирани с БА. Има важни доказателства, които илюстрират, че пациентите с ППА имат по-леки отклонения при тестове за невербална памет в сравнение с тези за вербалната памет, което по същество ги отличава от пациентите с БА [Irish et al. 2016, Weintraub et al. 2013].

Поведенческа оценка на ФТД

Тъй като промените в поведението и личността са както ранни, така и преобладаващи симптоми на ФТД-П, надеждната диагностична оценка трябва да включва както поведенчески мерки, така и когнитивни тестове [Bozoki & Farooq 2009, Mathias & Morphett 2010, Riedl et al. 2014]. Въпреки това, докато поведенческите промени са чести симптоми, особено при ФТД-П, те могат да присъстват и при други дементни заболявания, като БА и дори ЛКН [Van der Mussele et al. 2013]. Общите методи за оценка на поведенческите симптоми са или чрез интервюиране на роднините на пациента, или чрез администриране на въпросници.

Невропсихиатричният въпросник (NPI) [Cummings et al. 1994] е най-широко използваната скала за измерване на поведенчески или невропсихиатрични симптоми, свързани с когнитивно увреждане. Той е насочен към събиране на данни от болногледача на пациента или друг информатор [Dillon et al. 2013]. NPI е структурирано интервю, обхващащо 12 поведенчески и психологически области, които са често засегнати при БА: заблуди, халюцинации, възбуда, тревожност, депресия, апатия, раздразнителност, еуфория, дезинхибиция, анормално двигателно поведение, аномалии на съня и нарушения на апетита [Cummings 1997 , Zhao et al. 2016].

Фронталният поведенчески въпросник (FBI) е специално разработен за установяване, както на поведенческите, така и на личностните промени, типични за ФТД-П [Kertesz et al. 1997], и в сравнение с NPI, е установено, че е по-подходящ за диагностициране на тези пациенти [Blair и др. 2007, Boutoleau-Bretonniere et al. 2012, Milan et al. 2008]. FBI е структурирано интервю, включващо 24 елемента, които могат да бъдат разделени на отрицателни елементи, отнасящи се до дефицитно поведение или липса на нормално поведение, както и положителни елементи, отразяващи дезинхибиция, което от своя страна може да доведе до излишно или ненормално поведение [Kertesz et al. 1997, Kertesz et al. 2000]. Установено е, че FBI е чувствителен при диференцирането на ФТД-П, както от другите подтипове на ФТД, така и от други форми на деменция. По-конкретно, пациентите с ФТД-П обикновено отбелязват по-висок резултат във FBI в сравнение с ППА, БА, СД и пациенти с депресивно разстройство [Alberici et al. 2007, Blair et al. 2007, Kertesz et al. 2000, Konstantinopoulou et al. 2013, Milano et al. 2008, Pachalska et al. 2011]. Освен това е установено, че FBI е полезно при проследяването на прогресията на ФТД [Boutoleau-Bretonniere et al. 2012, Marczinski et al. 2004]. По-нататък може да служи успешно като мярка за резултат в клинични изпитвания, проведени при тази група пациенти [Boxer et al. 2009, Diehl-Schmid et al. 2008, Finger et al. 2015, Herrmann et al. 2012, Jesso et al. 2011, Kertesz et al. 2008, Vercelletto et al. 2011].

Разработена е модифицирана версия на FBI (FBI-mod). [Heidler-Gary et al. 2007]. Има само две известни проучвания, използващи FBI-mod и колективно тези изследвания показват, че FBI-mod има значителна полза при различаването на ФТД подтиповете от БА [Heidler-Gary & Hillis 2007, Heidler-Gary et al. 2007].

4.8. Невроизобразяващи маркери при ФТД

Пациентите с ФТД имат класическа фронтална и темпорална атрофия и хипометаболизъм, които често са асиметрични. В клинични условия това често се установява най-добре при използване на обемни структурни МРТ сканирания (с коронарни Т1 изображения, които са особено полезни за оценка на асиметрията) или с функционални изображения, използващи или FDG-PET, или по-рядко, HMPAO-SPECT. Съвсем наскоро невроизобразяващите проучвания имат за цел да усъвършенстват тези първоначални находки, най-вече в клинични кохорти, но също така и в патологично и генетично потвърдена ФТД. Проучванията на лека ФТД-П в клинично дефинирани кохорти показват участие особено на фронталните и паралимбичните области [Seeley WW et al., 2008], а именно предната цингуларна кора и фронталната инсула, както и медиалните фронтални и орбитофронтални кортикали, хипокампа, стриатум и таламус, повече в дясното, отколкото в лявото полукълбо. С увеличаване на тежестта на заболяването се наблюдава по-дифузна атрофия в подобни области с участието на повече странични фронтални области и последствие по-голяма задна темпорална и предна теменна атрофия [Schroeter ML et al., 2008]. Остава неясно дали този модел на атрофия е характеристика на ФТД-П, независимо от основната патология (която е хетерогенна), или различните патологии имат различни модели на атрофия. Понастоящем няма проучвания, които директно да сравняват всички патологични подтипове.

Пациентите с FUS патология изглежда имат подобен модел на челна паралимбична атрофия, по-изразена в сравнение с FTD-tau или FTLD-TDP [Seelaar H et al., 2009; Josephs KA et al., 2010; Rohrer JD et al., 2010]. Проучвания, сравняващи генетично дефинирани пациенти с ФТД с GRN или MAPT мутации, описват различни модели между двете групи: GRN мутациите са свързани с асиметрична атрофия на фронталния, темпоралния и долния темен лоб, докато MAPT мутациите са свързани с относително симетричен антеромедиален темпорален лоб и орбитофронтална атрофия на сивото вещество [Seelaar H et al., 2009; Josephs KA et al., 2010; Rohrer JD et al., 2010].

Наличието на ранна атрофия на париеталния лоб при мутации на GRN, характеристика, която може да различава такива случаи от други пациенти с ФТД, е показано в проучвания на носители на безсимптомна мутация [Cruchaga C et al., 2009]. Не е ясно дали пациентите с различни мутации в един и същ ген имат различни модели на атрофия, въпреки че едно малко проучване предполага, че може да има разлика между пациенти с MAPT мутации, които не засягат сплайсинг на екзон 10 (по-медиална атрофия на темпоралния лоб) в сравнение с мутации, които повлияват сплайсинга на екзон 10 (по-странична атрофия на темпоралния лоб) [Whitwell JL et al., 2009]. Обединявайки тези констатации, едно проучване, което използва клъстерен анализ за изследване на ФТД-П, предполага, че може да има четири анатомични вида ФТД-П: темпорално-доминиращ подтип, свързан с MAPT мутации; темпорофронтопариетален подтип, който може да бъде свързан с мутации на GRN, но също и с други патологии като кортикобазална дегенерация (КБД); фронтално-доминиращи и фронтотемпорални подтипове [Whitwell JL et al., 2009]. За потвърждаване на тези находки са необходими по-големи проучвания на патологично доказани пациенти.

Ранните вокселни морфометрични изследвания (VBM) на С-ППА показват асиметрична атрофия на предния и долния темпорален лоб [Mummery CJ et al., 1999; Mummery CJ et al., 2000] обикновено засягаща лявото повече от дясното полукълбо. Тези констатации биват подкрепени от последващи проучвания на региона на интерес (ROI) на темпоралния лоб, които идентифицират ангажиране на темпоралния полюс и предните части на енториналната кора, долната темпорална извивка, амигдалата и хипокампа с относително щадене на горната темпорална извивка [Chan D et al., 2001; Galton CJ et al., 2001]. Повечето проучвания използват клинично дефинирани кохорти, но едно проучване, изследващо дебелината на кората при пациенти с атрофия на левия темпорален лоб, показва подобен модел при пациенти с FTLD-TDP [Rohrer JD et al., 2009]. Това проучване също така показва, че областите в лявото полукълбо извън темпоралния лоб са ангажирани с нарастваща тежест на заболяването, а именно орбитофронтална, долна фронтална, инсуларна и предна цингуларна кора [Rohrer JD et al., 2009]. Нарастващото участие на темпоралния лоб в дясното полукълбо се наблюдава при прогресия на заболяването [Rohrer JD et al., 2009; Rohrer JD et al., 2008]. Огледален образ на първоначална атрофия и прогресия на заболяването изглежда се среща при тези с дясно, по-голямо от засягане на темпоралния лоб (RTLA) [Brambati SM et al., 2009]. Въпреки че С-ППА е патологично характерно за FTLD-TDP, в малък брой случаи може да се наблюдава болест на Пик (FTLD-tau) и понякога БА патология. Едно малко проучване показва

сходни модели на атрофия при FTLD-TDP и FTLD-tau, но с качествено различен модел при тези с БА, които са имали предимно хипокампално участие, липса на предна темпорална атрофия, наблюдавана в останалите групи и без щадене на горната темпорална извивка [Pereira JM et al., 2009].

Изследванията на НФ-ППА са по-малко и по-разнородни, което отразява клиничната хетерогенност на тази група. Асиметричното засягане с по-голяма атрофия в лявото полукълбо и най-значимо ангажиране на долния фронтален лоб и предната инсула се наблюдават и при тези случаи [Ogar JM et al., 2007; Nestor PJ et al., 2003]. Засягането на горния ляв темпорален, средия фронтален и предните париетални лобове имат все по-важно значение [Rohrer JD et al., 2008]. Проучванията на ROI също показват участие на каудатуса в НФ-ППА [Looi JC et al., 2008]. Сходни констатации с клиничните кохортни проучвания се установяват и при редица патологично потвърдени проучвания на НФ-ППА, като обикновено са в смесени патологични групи [Josephs KA et al., 2006]. Някои малки проучвания показват, че може да има различни клинично изявени модели на атрофия при пациенти с НФ-ППА (и следователно вероятно патологично) в сравнение с тези без ПСП [Rohrer JD et al., 2010], а също и при тези с GRN мутации (FTLD- TDP патологично) в сравнение с тези без [Rohrer JD et al., 2009]. За потвърждаване на тези констатации ще са необходими по-подробни проучвания на подгрупите НФ-ППА.

Възможността да се разграничи ФТД от БА е клинично важна и последните проучвания показват, че атрофията или кортикалното изтъняване на задния цингулус, задните темпорални и париетални области е характерно за патологията на БА, независимо от клиничната диагноза и следователно е полезно за разграничаването на тези с атипична БА (които могат да включват ФТД-П или прогресивна афазия) от тези с патология на ФТД [Lehmann M et al., 2010; Whitwell JL et al., 2009; Migliaccio R et al., 2009]. Клинично обаче е малко вероятно да бъдат налични проучвания на VBM или дебелина на кората, поради което са разработени по-прости техники като визуални скали, които могат да помогнат за разграничаване на ФТД и БА [Davies RR et al., 2009]. Разработват се по-усъвършенствани методи, използващи техники като поддържащи векторни машини, които позволяват автоматично класифициране на пациентите в ФТД или БА групи с малко необходимо потребителско въвеждане [Kloppel S et al., 2008]. Друга възможност е да се използват векторно машинно базирани МРТ анализи, които интегрират сивото вещество и дифузно тензорно изобразяване (DTI), което показва точна патологична или ликворно-дефинирана ФТД и БА [Avants BB et al., 2010]. Различен инструмент за невроизобразяване, който точно разграничава ФТД от БА,

е перфузионната МРТ с артериално центруфугиране (ASL), която разкрива неинвазивно количествено определяне на мозъчния кръвен поток, без използването на йонизиращо лъчение както при SPECT или PET [Hu WT et al., 2010]. Пациентите с БА патологично могат да бъдат определени и с помощта на амилоидно молекулярно изображение (напр. PIB-PET) [Rabinovici GD et al., 2007], но употребата на такива сканирания е ограничена до няколко големи изследователски центъра.

Една от най-новите концепции, които се появяват в последните невроизобразяващи проучвания на ФТД, използвайки техниката на fMRI в състояние на покой, е идеята, че ФТД се причинява от дегенерация в специфични вътрешни мрежи за функционална свързаност, които са селективно уязвими към патологии на ФТД [Seeley WW et al., 2009]. В съответствие с по-ранни констатации от VBM в структурни МРТ проучвания на ФТД-П, fMRI проучвания в състояние на покой показват отслабена свързаност в предната „изпъкваща“ мрежа на гръбначния преден цингулум и фронто-инсуларната кора, която има връзка със субкортикални и лимбични структури [Zhou J et al., 2010]. Тези открития са свързани със специфични невропатологични находки [Seeley WW et al., 2006] и в бъдеще следва да се изследва възможността конкретни патологични подтипове да бъдат свързани със специфична и отчетлива дегенерация на невронната мрежа.

5. Ликворни биомаркери при болестта на Алцхаймер и сродни заболявания

Биомаркерите се определят като „характеристики, които обективно се измерват и оценяват като индикатор за нормални биологични процеси, патогенни процеси или фармакологични отговори на терапевтична интервенция” [Biomarkers Definitions Working Group, 2001]. Биомаркерите имат широко приложение в научните изследвания, клиничната практика и разработването на лекарства и се класифицират според приложението им. Диагностичните биомаркери трябва да подпомагат разграничаването между диагностичните групи, напр. болни спрямо здрави контроли в един момент от времето. Съществуват прогностични и предиктивни биомаркери. Прогностични биомаркери се използват за получаване на информация за бъдещ резултат, напр. прогресия на заболяване или смърт, докато предиктивните биомаркери трябва да идентифицират лицата, които е вероятно да отговорят на дадена терапия. Възможно е един биомаркер да има няколко приложения [Hampel H et al., 2010; Humpel C et al., 2011].

Биомаркерите се използват като индикатори за нормални и патологични процеси в разнообразни тъкани, особено в периферните, което улеснява достъпността на тестовите проби с

минимални инвазивни методи. Въпреки постигнатия значителен напредък в областта на разработването на биомаркери за потвърждаване на диагнозата в ранните клинични стадии на БА, по-малко се знае за потенциалната роля на биомаркерите в периферните тъкани при прогнозирането на БА [Blennow K et al., 2012]. Тъй като в продължение на десетилетия е демонстрирано съществуването на биохимични промени в мозъка, предшестващи клиничното начало на БА (до 20 години предварително) [Price JL et al., 1999; Davies L et al., 1988], предполага се, че тези промени могат да бъдат отразени косвено и в биологичните течности.

Понастоящем обаче няма налични тестове за потвърждаване на ранна диагноза БА преди клинични или симптоматични прояви. Продължаващите усилия за стандартизация и разработване на програми за контрол на качеството при анализ на биомаркери, разработването на тестове в напълно автоматизирани инструменти, комбинираното откриване на добре установените основни биомаркери, откриването на нови регулирани молекули, подобряващи текущата чувствителност и анализ на нови обещаващи биомаркери в големи независими кохорти, ще повиши ефективността на биомаркерите и ще улесни въвеждането на нови тестове за диагностика и прогноза на БА в биологични течности в клиничната дейност.

Установените биомаркери на невродегенерацията принадлежат към две категории - ликворни биомаркери и невроизобразяващи биомаркери. Тези биомаркери помагат при диагностицирането на заболявания, свързани с деменция, но широкомащабното им използване в клиничната практика е ограничено, тъй като те се измерват с помощта на скъпи, отнемащи време и инвазивни процедури (лумбална пункция).

Цереброспиналната течност (ликворът) е основнатата сред биологичните течности, която се използва за установяване на специфични биомаркери, свързани с неврологични разстройства. Относително леснният достъп и особените биофизико-химични характеристики правят ликвора идеален за изследване на биомаркери. От една страна, ликворът е съставен от ограничено количество метаболити [Cutler RW et al., 1982], което улеснява техническия скрининг за регулирани молекули. От друга страна, директният контакт между ликвора и извънклетъчното пространство на мозъка го прави потенциален индикатор за патологичните процеси, протичащи в мозъка по време на различни стадии на заболяването. Ефективността на ликворните биомаркерите като диагностичен инструмент се е подобрила значително успоредно с подобряването на методологиите за изследване и установяване, напр. протеомни технологии от ново поколение и високопроизводителни транскриптомични методологии (секвениране, микрочипове и

количествени PCR панели), които разширяват възможностите за измерване на пълния експресивен панел в един анализ, позволяващ извода на мрежи и биологични функции, свързани с дерегулирани набори от данни. Всъщност настоящите данни показват съществуването на дерегулирани нива на протеини, пептиди, малки РНК, митохондриална ДНК и широк спектър от метаболити в ликворните проби при БА. Освен това се очакват нови резултати от претърпените в световен мащаб големи надлъжни изследвания в много добре дефинирани кохорти [Fagan AM et al., 2014].

През 2010 г. е представен хипотетичен модел на основните биомаркери, описващи времевата еволюция през клиничните стадии на БА [Jack CR et al., 2010]. Моделът, който е актуализиран през 2013 г. [Jack CR et al., 2013], включва най-утвърдените биомаркери, индикиращи отлагането на бета-амилоид и невродегенерацията. Важна актуализация в ревизирания модел е, че ликворният тау може да стане абнормален преди Aβ. Аномалията обаче не може да бъде открита с текущата чувствителност на аналитичните методи. Тези доказателства се основават на данни от аутопсия, публикувани от Braak и Del Tredici [Braak H et al., 2011], а по-късно също потвърдени от Young и негови колеги в субпопулация, използваща моделиран подход, базиран на данни, на данни от биомаркери в ликвора от Инициатива за невроизобразяване на болестта на Алцхаймер [Young AL et al., 2014].

Трите основни ликворни биомаркери – Aβ1-42, t-tau и p-tau, се използват като диагностични биомаркери за БА. Aβ1-42 се открива в по-ниска концентрация при пациенти с БА, докато t-tau и p-tau са установени повишени при диагностицирани пациенти [Olsson B et al., 2016]. Ликворните биомаркерите (тау и бета-амилоидни протеини) имат диагностична специфичност и чувствителност около 85% [Blennow et al. 2003]. Доказано е, че тези маркери предсказват развитието на клинична деменция и БА при пациенти с ЛКН [Hampel et al. 2004]. Освен това е доказано, че те различават БА при пациенти със съдова деменция, независимо от съвместно съществуващата субкортикална болест на малките съдове [Stefani et al. 2005]. Намалените нива на ликворния Aβ1-42 отразяват нивата на фибриларни Aβ1-42 и натрупването на амилоидни плаки в мозъка. Налице е почти пълно сходство между лицата с положителни PIB - PET и тези с нисък ликворен Aβ1-42 [Chételat et al. 2010]. Ликворния Aβ1-42 също корелира с Aβ невропатология при аутопсия [Clark et al. 2003]. Най-широко възприетото обяснение за намаляването на ликворния Aβ1-42 при БА е агрегирането на Aβ в плаки, което води до намалена наличност на Aβ в ликвора [Hardy et al. 2002]. Ниските нива на ликворния Aβ1-42 се наблюдават постоянно при пациенти с БА [Blennow et al. 2003], но също така и при други невродегенеративни заболявания [Mollenhauer

et al. 2005; Sjögren et al. 2002]. Ликворния t-tau е индикатор за тау патологични промени и отразява интензивността на невронална и аксонална дегенерация. Изглежда, че нивата на ликворния p-tau отразяват, както състоянието на фосфорилиране на tau, така и образуването на неврофибриларни заплитания в мозъка [Blennow et al. 2003]. Повишени нива на ликворния t-tau и p-tau са наблюдавани при различни невродегенеративни заболявания [van Harten et al. 2011]. Тъй като p-tau представлява състоянието на фосфорилиране на тау протеина в мозъка, той може да бъде по-добър маркер за БА [Blennow et al. 2003; van Harten et al. 2011]. Други биомаркери са идентифицирани като индикатори за дисрегулация на метаболизма на Aβ, образуване на сенилна плака (напр. плазмени Aβ1-40, Aβ1-42) и вторични процеси при БА като възпаление (напр. CRP, цитокини), оксидативен стрес (напр. изопростани, ADMA), променен липиден метаболизъм (напр. общ холестерол, APOE-E, 24S-хидрокси-холестерол) или съдово заболяване (напр. хомоцистеин, липопротеин (a)). Тези биомаркери също могат да предоставят информация за специфични молекулярни пътища, които могат да са част от каскадата от събития, медииращи увреждания или отговора към увреждания, при БА. Предишни проучвания ги свързват с повишен риск от когнитивен спад и деменция [Solfrizzi et al. 2006]. Те обаче все още не са валидирани като предиктори на БА.

Точността на диагностика на Aβ1-42, t-tau и p-tau е оценена при редица субекти и през 2011 г. това е довело до включването на тези биомаркери в диагностичните критерии за изследване за предклинична БА [Sperling RA et al., 2011]. Освен установената диагностична стойност, както на ЛКН, така и на деменция, има и доказателства в подкрепа на потенциална прогностична такава, тъй като е устновено, че маркерите могат да предскажат по-лоша дългосрочна клинична прогноза в ранен стадий на заболяването [Zafari S et al., 2015].

5.1. Клинично валидизирани ликворни биомаркери

През последните години редица доклади използват протеомни техники за изследване на нивата на избрани протеини и пептиди в ликвора на здрави и болни индивиди. Съвременните данни показват, че протеини и пептиди като β-амилоид (Aβ1-42 / Aβ42 и Aβ1-40 / Aβ40), общ тау и фосфорилиран тау (p-тау) отговарят на критериите за разграничаване между лица с БА и такива с изявени други видове деменции, както и от здрави индивиди и се разглеждат като основни биомаркери на БА [Blennow K et al., 2010]. Според различни проучвания тези биомаркери отговарят на консенсусните препоръки, относно биомаркерите при БА, които трябва да имат >80%

чувствителност и >80% специфичност [Consensus report of the Working Group on: "Molecular and Biochemical Markers of Alzheimer's Disease", 1998]. Важно е, че основните молекули на биомаркерите на БА корелират с невропатологичните белези на БА, като наличието на извънклетъчни амилоидни плаки (Aβ пептиди), аксонални дегенерация (тау протеин) и невронални заплитания (p-тау). Три основни наблюдения разкриват клиничното значение на тези молекули. Първо, тяхната подходяща чувствителност и специфичност са успешно потвърдени от независими, широкомащабни мултицентрични проучвания [Mattsson N et al., 2009; Kanai M et al., 1998; Shoji M et al., 2002; Visser PJ et al., 2009; Shaw LM et al., 2009], въпреки че тези проучвания също така посочват, че измерванията на биомаркери представляват значителни междулабораторни вариации [Mattsson N et al., 2010]. На второ място, A42, tau и p-tau са валидирани като предиктори на БА при пациенти с ЛКН [Hampel H et al., 2004; Herukka SK et al., 2005; Hansson O et al., 2006; Snider BJ et al., 2009]. И накрая, надлъжните проучвания показват, че поне tau и Aβ42 в ликвора отразяват основното състояние на заболяването в ранните клинични и късни стадии на БА.

Aβ пептиди:

Aβ42 заедно с Aβ40 се секретира в извънклетъчното пространство и биологичните течности, включително ликвора, като последица от протеолитичната активност на протеазите върху амилоидния протеин предшественик (APP). И двата пептида се намират в сенилни плаки, но тяхното вътреклетъчно производство, скоростта на агрегация и предложените патогенни механизми са значително различни [Hartmann T et al., 1997; Hampel H et al., 2010; Hoshi M et al., 2003]. Постоянното намаляване на нивата на Aβ42 е наблюдавано в ликвора на пациентите, страдащи от БА, в няколко проучвания [Blennow K et al., 2004; Hansson O et al., 2007; Vanmechelen E et al., 2001], но също и при субкортикална деменция от бяло вещество (SWD) [Sjogren M et al., 2000] и при синдром на Даун [Tamaoka A et al., 1999]. Предполага се, че намалените нива на Aβ42 при БА отразяват или секвестирането на Aβ42 в сенилни плаки, тъй като нивата на Aβ42 в ликвора корелират обратно с наличието на сенилни плаки [Strozyk D et al., 2003], или поради неоткриваеми олигомери на Aβ42 при анализа. При ФТД нивата на Aβ42 са значително по-ниски, отколкото в контролните проби, но по-високи, отколкото в случаите на БА [Sjogren M et al., 2000; Tamaoka A et al., 1999; Strozyk D et al., 2003; Riemenschneider M et al., 2002]. Aβ42 чувствителност и специфичност при БА варират съответно от 78 до 100% (средно 85,6%) и от 67 до 100% (средно 88,5%) [Blennow K et al., 2004]. Неотдавнашен мета-анализ на 50 аналитични проучвания показва,

че концентрациите на ликворния Aβ42 са значително по-ниски при БА в сравнение с ЛКН, ФТД, ПБ и СД, но само умерено по-ниски в сравнение с ДТЛ [Tang W et al., 2014]. Нивата Aβ40 и Aβ38 не се променят в ликвора на пациенти с БА [Hansson O et al., 2007; Mehta PD et al.; Schoonenboom NS et al., 2005], но се наблюдава значително намаляване на нивата на Aβ40 при ФТД в сравнение с БА и контролни групи [Vanmechelen E et al., 2001]. В допълнение, нивата на Aβ40 и по-значително нивата на Aβ38 се намаляват при ФТД в сравнение с контролните проби [Gabelle A et al., 2011]. Нарастващият брой доказателства предполага повишено значение на съотношението Aβ42 / Aβ40 в сравнение само с Aβ42, използвайки различни аналитични методи [Lewczuk P et al., 2014; Shoji M et al., 1998]. Важно е, че съотношението Aβ42 / Aβ40 е в състояние да предскаже предиагностицирането на пациенти с ЛКН в БА, в сравнение с когнитивно стабилни пациенти с ЛКН и пациенти с ЛКН, които са развили други форми на деменция [Spies PE et al., 2010]. Съотношението Aβ42 / Aβ40 също е в състояние да различава по-добре БА от СД, ДТЛ и не-БА деменция [Spies PE et al., 2010]. Множество проучвания също показват повишена чувствителност и специфичност при изследване на съотношението между Aβ42 и tau, въпреки че ефективността на комбинирания анализ на биомаркери при диагностика и прогноза на БА все още е предмет на обсъждане [Wiltfang J et al., 2007; Lewczuk P et al., 2004; Bombois S et al., 2013; Parnetti L et al., 2012].

В допълнение към регулираните нива на мономерни Aβ видове в ликвора на пациенти с БА, са докладвани обнадеждаващи наблюдения в потенциалната диагностична и прогностична роля на BACE1, един от основните ензими, участващи в патологичното разцепване на APP. Няколко независими наблюдения показват наличието на по-високи нива на BACE1 и активност в ликвора на проби от пациенти с ЛКН и БА в сравнение с контролите [Holsinger RM et al., 2004; Zhong Z et al., 2007; Ewers M et al., 2008; Zetterberg H et al., 2008]. Активността на BACE1 също се увеличава в проби с болест на Кройцфелд-Якобс [Holsinger RM et al., 2006], което предполага общи патологични механизми сред двете заболявания. Важното е, че BACE1 корелира с класическия профил на биомаркер на БА, мозъчна атрофия в случаи на БА и генотип ApoE4 [Ewers M et al., 2011], като последният е свързан с повишено производство на Aβ пептид ex vivo [Ye S et al., 2005]. В допълнение, специфични инхибитори на BACE1 драстично намаляват присъствието на Aβ пептиди в ликвора на пациенти с БА [Menting KW et al., 2014], посочвайки пряката корелация между мозъчната Aβ пептидна обработка и нивата на ликворния Aβ.

Aβ олигомери

Последните проучвания демонстрират наличието на повишени нива на Aβ олигомери в ликвора на пациенти с БА, в сравнение с контролите, използващи широк спектър от методологични подходи [Fukumoto H et al., 2010; Santos AN et al., 2012; Holtta M et al., 2013; Gao CM et al., 2010; Salvadores N et al., 2014; Pitschke M et al., 1998]. Всъщност анализът на отделни Aβ олигомерни видове набира експериментална скорост, поради тяхната потенциална специфична роля в патогенезата на БА. Установено е, че нивата на Aβ40 олигомерите са повишени в ликвора на пациенти с БА в различни стадии от развитието на заболяването, а комбинираният анализ на Aβ40 олигомери и мономерен Aβ42 значително подобрява чувствителността и специфичността, съответно до 95% и 90% [Gao CM et al., 2010]. Въпреки че патогенната роля на Aβ40 при БА все още се обсъжда, Aβ40 отлагания са докладвани, както в контрола, така и в мозъците на пациенти с БА [Fukumoto H et al., 1996; Gravina SA et al., 1995]. Aβ40-положителните сенилни плаки с амилоидно ядро често се свързват с микроглията, за разлика от Aβ42-положителните плаки [Fukumoto H et al., 1996], което е повод да се обсъжда ролята на микроглията в синтеза и агрегирането на Aβ40 видове в патологично изменения мозък. Различната способност на Aβ фибрилите и олигомерите да реагират с микроглията предполага по-сложна патогенеза [Ferrera D et al., 2014].

Нивото на Aβ42 олигомерите в ликвора на пациенти с БА се установява повишено [Englund H et al., 2009], като се наблюдава и спрямо съотношението на Aβ олигомери към Aβ42. [Herskovits AZ et al., 2013]. Интересно обстоятелство е фактът, че повишените нива на Aβ42 олигомери в ликвора на пациенти с ЛКН и БА могат да обяснят намалените нива на мономерни Aβ42. Скорошното развитие в областта на изследването и анализа на цикличното амплифициране на протеините, базиран на темпото на натрупване на Aβ олигомери, катализиращи полимеризацията на мономерния Aβ, позволява диференцирането между проби от лица с БА и други невродегенеративни неврологични заболявания с чувствителност 90% и специфичност от 92% [Salvadores N et al., 2014]. Въпреки това са необходими допълнителни изследвания, установяващи възможностите за използване на Aβ-PMCA като прогностичен фактор при диагностицирането на ЛКН [Englund H et al., 2009; Sancesario GM et al., 2012]. Твърдението, че регулираните нива на Aβ олигомери присъстват в ликвора на телесните течности на пациентите с БА има огромен научен интерес, тъй като с увеличаване на броя на доказателствените резултати се потвърждава стаановището, че разтворимите Aβ олигомери, а не агрегираните Aβ плаки са по-склонни да бъдат

основните патогенетични фактори на заболяването [Haass C et al., 2007; Shankar GM et al., 2008; Lesne S et al., 2006]. Следователно предварителните данни показват, че анализът на Aβ олигомери, в комбинация с изследване на нивата на разтворими Aβ пептиди, могат да бъдат подходящи предиктори на заболяването и ценни инструменти за анализ на прогресията на БА.

Тотален тау

Нивата на тоталния тау в ликвора, за разлика от нивата на Aβ42, се увеличават с възрастта [Sjogren M et al., 2001]. Повишаването на изследваните ликворни стойнисти за тау са описани и в резултатите на пациенти с БА и ЛКН в редица проучвания [Humpel C. et al., 2011; Andreasen N et al., 2001], вариращи от умерени до тежки в зависимост от използваната методология и кохорта [Blennow K. et al., 2004]. Смята се, че дерегулирания тау може да отразява невроналното и аксоналното увреждане, присъстващо в мозъчната тъкан и, като следствие, наличието на повишени нива на тау не е строго специфично за БА. Съответно, преходни увеличения на тау са установени също и при остра мозъчна исхемия [Hesse C et al., 2001], а най-повишените нива на тау се наблюдават при прионови заболявания, като например при болестта на Кройцфелд-Якобс, където е налице функционално изключване на голям брой невронални клетки [Stoeck K et al., 2012; Buerger K et al., 2006]. По-високият ликворен тау се свързва и с по-малък обем на мозъка при лица с БА [Fagan AM et al., 2009]. От друга страна, неврологичните заболявания с незначителна невронална загуба, както и други дементни състояния като СД, ДТЛ и алкохолна деменция, отразяват незначителни промени в нивата на тау протеин в ликвора, а данните от изследванията на доказани таупатии като ФТД представят противоречиви данни [Zetterberg H et al., 2010; Andreasen N et al., 1998].

Мета-анализ от различни проучвания, сравняващи стойностите на тау в различни проби от пациенти с деменция, установява, че въпреки че нивата на тау при БА са значително увеличени в сравнение с контролите, концентрациите на тау са умерено повишени при ДТЛ, ФТД и СД, което затруднява ясното разграничаване между болестните групи. Независимо от това, изследването на тау е ценно при необходимост от разграничаване между СД и инсулт [Kaerst L et al., 2013] и само болестта на Кройцфелд-Якобс се характеризира с изключително повишени стойности на тау, което води до чувствителност и специфичност над 90% [van Harten AC et al., 2011]. Подобрената ефективност на тау, когато се анализира заедно с други биомаркери на БА, е значително проучена [Holtzman DM et al., 2011]. Комбинираното използване на Aβ42 и тау способства по-доброто

диференциране между контролите и БА и е много полезно за прогнозиране на прогресията на ЛКН [Sunderland T et al., 2003]. Неотдавнашно проучване също показа, че намалените Aβ42 и повишените нива на тау са в състояние да диференцират ДТЛ от пациентите с ПБ, въпреки че и двете са синуклеинопатии [Kaerst L et al., 2014]. В същата група от доказателства са налични данни, че при комбиниране на резултатите от изследванията за алфа-синуклеин и съотношенията Aβ42 / тау, се подобрява диагностичната точност, касаеща ПБ [Parnetti L et al., 2014]. Голям брой проучвания също демонстрират ползата от комбинирания анализ на тау с не-БА основни биомаркери.

Оценката на тау и протеините на невронните нишки повишава специфичността и чувствителността за БА в сравнение с индивидуалния анализ на двата протеина [Kahle PJ et al., 2000]. По същия начин, интегриран анализ на тау и регионалния мозъчен кръвен поток в задната част на цингуларния кортекс, диференцира ЛКН, прогресиращ до БА, от непрогресиращо ЛКН [Okamura N et al., 2002]. Комбинираният анализ на тау е ценен и за различаване между други заболявания, освен БА. Обединеният анализ на атрофия на тау и mid-moin-to-pons е полезен за ранно идентифициране на прогресивна супрануклеарна парализа (ПСП), като дискриминира случаите на ПСП от контролите и пациентите, страдащи от кортикобазален синдром (КБС) и ФТД [Borroni B et al., 2010].

Фосфорилиран тау

Подобно на общия тау, нивата на p-tau се увеличават в пробите на пациенти с БА, въпреки че се съобщава за по-голяма вариабилност по отношение на неговата специфичност и чувствителност, в сравнение с нефосфорилираната форма на тау [Zetterberg H et al., 2010; Blennow K et aal., 2004]. Поради тази причина следва да се изтъкнат няколко съображения. От една страна, броят на изследванията, анализиращи нивата на p-tau, не е толкова голям, колкото тези, извършени за неговата нефосфорилирана форма. Чувствителността и специфичността могат да зависят от анализираното място на фосфорилиране, въпреки че чувствителността към БА изглежда равна, поне за трите основни епитопа, използвани за клиничната диагноза [Hampel H et al., 2004]. Важно е, че резултатите от проучване, публикувано в мета-анализ, показват, че стойностите на фосфорилиран тау, изследван с Threonine 181, са диференциращи между БА, други деменции и ЛКН [Tang W et al., 2014]. От друга страна, приложението на p-tau за диференциална диагноза на

БА, спрямо други невродегенеративни заболявания, е за предпочитане, в сравнение с общия тау, тъй като нивата на p-tau отразяват патогенезата на БА [Hampel H et al., 2010].

Всъщност нивата на p-tau в ликвора могат да отразяват нивата на тау-фосфорилиране в мозъка на пациенти с БА. Стойностите на тау са по-високи в пробите от ликвора на пациенти със спорадична болест на Кройцфелд-Якобс, отколкото при БА, докато p-tau се увеличава само умерено при спорадична БКЯ [Sanchez-Juan P et al., 2006]. В допълнение, нивата на тау се повишават при неврологични заболявания, напр. остър исхемичен инсулт, докато нивата на p-tau остават непроменени [Hesse C et al., 2001]. Всъщност тау фосфорилирането се повлияват от различни физиологични процеси, докато нивата на тау обикновено остават по-стабилни. Следователно не може да се установи пряка връзка между общите нива на тау и p-tau и редица доказателства сочат, че нивата на p-tau са регулирани по различен начин, не само при БА, но и при други невродегенеративни заболявания. В тази връзка се приема, че основната тау киназа, гликоген синтаза киназа 3 (GSK3) е хиперактивирана в мозъка на пациенти с БА, предизвиквайки патогенно тау хиперфосфорилиране, агрегиране и образуване на вътреклетъчните NFT. Въпреки че пряката корелация между активността на GSK3 и образуването на повтори при БА все още се обсъжда [Kremer A et al., 2011], нивата и активността на GSK3 са значително намалени в мозъка на спорадичната БКЯ [Llorens F et al., 2014]. По този начин, патогенетичния механизъм на тау фосфорилирането в мозъка на пациенти с БА и БКЯ, може да обясни различните съотношения p-tau/тау, наблюдавани и при двете заболявания, което позволява диференциална диагноза [Riemenschneider M et al., 2003].

Установено е, че пациентите, диагностицирани с бързо прогресивна БА, имат силно повишени нива на p-tau в ликвора [Schmidt C et al., 2012], в сравнение с контролите и класическите пациенти с БА. В тази връзка, комбинация от висок ликворен тау без пропорционално повишен p-tau-181 се свързва с по-бърз темп на когнитивен спад [Kester MI et al., 2009]. Освен това, лонгитудиналните проучвания показват, че комбинация от ниски Aβ42 и високи нива на тау и p-tau предсказва с голяма точност прогресията на ЛКН и скоростта на когнитивния спад [Visser PJ et al., 2009].

5.2. Ролята на ликворните биомаркери в ревизираните диагностични критерии

В исторически план БА се класифицира в групата на мозъчните разстройства, наречени „деменции“, което се отнася до когнитивни симптоми, достатъчно тежки, за да попречат на социални или професионални дейности.

Следвайки концепцията за деменцията, клиничните диагностични критерии за БА са публикувани от NINCDS-ADRDA през 1984 г. [McKhann G et al., 1984]. Това са клинични критерии за изключване на БА в стадия на деменция, които налагат невропатологично изследване след смъртта, за да се постави точна диагноза. Диагноза „вероятна БА“ е можело да бъде поставена при пациенти на възраст от 40 до 90 години, с прогресираща деменция, след изключване на други разстройства, различни от БА, които биха могли да отчетат дефицитите в паметта и познанието, докато диагнозата „категорична БА“ е можело да бъде поставена само след настъпване на смъртта и провеждане на аутопсия [McKhann G et al., 1984]. Трябва да се отбележи, че изключващата диагноза е единственият възможен начин, като се има предвид, че по това време е нямало налични ликворни или образни биомаркери.

През 90-те години на миналия век, по-ранните клинични етапи на БА придобиват все по-голяма важност в клиничните изследвания на БА и е въведен новият термин „леко когнитивно увреждане“ (ЛКН), отнасящ се до преходното състояние между нормалното стареене и деменция [Petersen RC et al., 2004] . Подобно на деменцията, ЛКН е етиологично хетерогенен синдром, който може да се дължи на много основни заболявания, като само около половината от случаите имат патология на БА [Winblad B et al. 2004].

Важна първа стъпка към биологична дефиниция на БА е направена през 2007 г., когато Международната работна група (IWG), ръководена от Бруно Дюбоа, публикува първите критерии за изследване за диагностика на продромна БА [Dubois B et al., 2007]. Първо, тези критерии осигуряват концептуалната рамка, която позволява диагностициране на БА при пациенти с много лек клиничен фенотип на увреждане на епизодичната памет, т.е. преди стадия на деменцията. Второ, тези критерии използват биомаркери (един или повече от ликворните Aβ42 и тау протеини, МРТ и амилоиден PET [Dubois B et al., 2007]. Критерии, базирани на подобни принципи за ЛКН поради БА [Albert MS et al., 2011] и деменция поради БА [McKhann GM et al., 2011] също са публикувани от Националните институти по стареене - Асоциация на Алцхаймер (NIA-AA) за диагностични насоки при БА.

Наскоро е публикувана актуализация на критериите за IWG [Dubois B et al., 2014], при която ликворните биомаркерите (нисък Aβ42, комбиниран с висок t-tau или p-tau), заедно с амилоид PET, имат по-централна роля, докато топографските биомаркери (MPT и FDG-PET) са определени като методи за наблюдение на невродегенерацията и протичането на заболяването след диагностицирането.

През 2016г. работната група на Националния институт по стареене и болестта на Алцхаймер (NIA-AA) определи БА като патологичен процес, който се идентифицира предимно от биомаркери [Jack et al.]. В тази рамка биомаркерите са групирани като β-амилоидно натрупване, тау патология и невродегенерация, следвайки класификацията A / T / N [Jack CR et al., 2016].

В новата дефиниция на БА на NIA-AA клиничните последици от заболяването (т.е. когнитивните симптоми) ще се използват само за целите на стадирането [Jack CR et al., 2018].

Към настоящия момент съществуват насоки за оценка на деменцията, които показват, че трябва да се предлага структурна образна диагностика (MPT или КТ, ако MPT е противопоказна), за „да се изключат обратими причини и да се помогне при диагностиката на подтипа, освен ако деменцията е добре установена и подтипът е ясен“ [NICE Guideline 97, 2018]. Ако когнитивните увреждания останат неизяснени, въпреки клиничната и структурна образна оценка, насоките предлагат използването на FDG-PET, SPECT или ликворологично изследване. Ликворологичното изследване е насочено по-специално към идентифицирането на молекулярната патология на БА в ликвора, докато FDG-PET или SPECT също могат да бъдат полезни при потвърждаване на регионален хипометаболизъм или съответно хипоперфузия при други деменции.

През 2018г. от Асоциацията на Алцхаймер [Shaw LM et al., 2018], са предложени препоръки за прилагане на ликворно изследване за биомаркери за БА, дори при тези с типична вероятна БА и тези с субективен когнитивен спад, които се считат за изложени на повишен риск от БА (както е установено чрез APOE генотипиране). Прилагайки тяхната интерпретация, в корелация с тяхната клинична експертиза и оценка на отделните фактори на пациента, работната група разработва 14 клинични показания, които да насочват лекарите при определяне кога е необходима лумбална пункция и кога трябва или не трябва да се използва ликворологичен анализ за потвърждаване или изключване на патологията на БА в диагностичния процес. Предложените препоръки дават насоки за изпълнението и предлагат области за бъдещи изследвания. Примерите за последното включват: (а) подобрена стандартизация на преаналитичните дейности, като се използват нови аналитични платформи, разнообразни популации и амилоидни PET невроизображения или аутопсионно

излседване на мозъка като стандарт, (б) генериране на доказателства върху когнитивно нормални индивиди с повишен амилоид , (в) проучване на най-добрите практики за разкриване на данни за ликворни биомаркери [Shaw LM et al., 2018].

Таблица 2: Клинични показания за подходящо използване на лумбална пункция и ликворно изследване за диагностицирането на БА

№	Индикации	Оценки
1	Когнитивно съхранен с функциониране в границите на нормата за възрастта, установено чрез обективно тестване; няма условия, предполагащи висок риск и липса на субективен когнитивен дефицит или изразени притеснения относно развитието на БА	Неподходящо
2	Пациент без когнитивно увреждане на база на обективното тестване, но считан от пациента, член на семейството и / или клиницист за изложен на риск от БА въз основа на фамилната анамнеза	Неподходящо
3	Пациент без когнитивно увреждане на база на обективното тестуване които се смята, че имат повишен риск за БА	Подходящо
4	Пациент без когнитивно увреждане на база на обективното тестуване които се не се смята, че имат повишен риск за БА	Неподходящо
5	ЛКН, което е постоянно, прогресиращо и необяснимо	Подходящо
6	Пациенти със симптоми, които предполагат възможна БА	Подходящо
7	ЛКН или деменция с ранно начало (<65)	Подходящо
8	Покриваши основните клинични критерии за вероятна БА с типична възраст на начало на симптомите	Подходящо

9	Симптоми на REM поведенчески нарушения на съня	Неподходящо
10	Пациенти, чиито доминиращо симптоми са промяна в поведението (синдром на Капграс, параноидни делюзии, необясним делир, войнствени симптоми и депресия) и където диагнозата БА се обсъжда	Подходящо
11	Използване за определяне на степента на заболяването при пациенти, които вече са диагностицирани с БА	Неподходящо
12	Индивиди които са аполипопротеин Е (APOE) 34 носители без когнитивно нарушение	Неподходящо
13	Използване на лумбалната пункция на на мястото на генотипизиране за суспектно автозомно -доминантно носителство на мутация за БА	Неподходящо
14	Носителство на автозомно-доминантна мутация за БА с или без наличието на симптоми	Неподходящо

Съществуват подходящи критерии за приложение на амилоид PET в клиничната практика в САЩ, които включват пациенти с деменция с нетипични клинични характеристики или такива, чието първоначално изследване в контекста на персистиращо ЛКН (включително на структурно невроизобразяване) дава несигурни резултати [Johnson KA et al., 2013].

5.3. Лимитации на наличните ликворни биомаркери

Въпреки че основните ликворни биомаркери имат забележителна диагностична ефективност, има някои ограничения за прилагането им в клинични условия. Първо, ликворът може да бъде получен само чрез провеждането на инвазивна процедура (т.е. лумбална пункция). Второ, поради преаналитични и аналитични фактори, има голяма вариабилност в абсолютните стойности на ликворните биомаркерите между различните лабораториите [Mattsson N et al., 2013] и следователно граничните стойности, използвани за диагностични цели, не могат да бъдат екстраполирани от един център в друг. [Fourier A et al., 2015]. За количествено определяне и

намаляване на тази вариабилност, Асоциацията за Алцхаймер, в сътрудничество с Университета в Гьотеборг, стартира международна програма за контрол на качеството при изследване на ликворни биомаркери през 2009 г. [Mattsson N et al., 2011]. Много други изследвания продължават да откриват и стандартизират всички възможни противоречиви фактори и обстоятелства, за да е възможно двеждането до минимум на променливостта в анализа на биомаркерите. [Teunissen CE et al., 2010; Teunissen CE et al., 2011; Del Campo M et al., 2012; Carrillo MC et al., 2013]

5.4. Кандидат-биомаркери при БА и ФТД/Развитие на нови ликворни биомаркери

Леки вериги на неврофиламенти

Леките вериги на неврофиламентите (NFL) са част от клас IV интермедиерни филаменти. Това са протеини с високо специфична експресия в централните и периферните нерви [NEFL], където основната им физиологична роля е свързана с аксоналната стабилност и радиалния растеж. Те присъстват и в синапсите (вероятният източник на излъчване в ликвора), където може да претърпят по-бърз цикъл, отколкото в аксоните [Yuan A et al., 2017] NFL мономерите се свързват в димери, тетрамери и след това цилиндрични нишки, които се удължават.

Най-широко използваните анализи за NFL в ликвора са чрез метода ELISA [Norgren N et al., 2002], използвайки моноклонални антитела от мишки и конформационни антигени от пациент. Прилагането на такива анализи демонстрира, че ликворния NFL се увеличава с възрастта [Yilmaz A et al., 2017] и нараства при много неврологични разстройства, включващи както остри, така и бързопрогресиращи невронни увреждания, като черепно-мозъчна травма [Yilmaz A et al., 2017] и прионна болест [Kovacs GG et al., 2017], невровъзпалителни състояния като множествена склероза [Teunissen CE et al., 2012] и невродегенеративни състояния като болест на Хънтингтън [Constantinescu R et al., 2009], амиотрофична латерална склероза [Lu CH et al., 2015], нарушения от ФТД спектъра [Meeter LHH et al., 2018; Goossens J et al., 2018] и БА (мета-анализ: [Alzbiomarker web database]). В контекста на диференциалната диагноза при деменция, ликворния NFL е показал, че подобрява диференцирането на клинично установена ФТД и БА с ранно начало [de Jong D et al., 2007], както и на потвърдени от клинични изследвания или генетично дефинирани ФТЛД от БА [Goossens J et al., 2018]. По-високите стойности на ликворния NFL при мозъчни инсулти и прионна болест се асоциира с евентуално пасивно излъчване от умиращи неврони или патологично секретиране при болестни състояния. [Steinacker P et al., 2016].

Стойностите на ликворния NFL при БА са 2,3 пъти по-високи, в сравнение с тези при здравите контроли, съгласно данните от мета-анализ, включващ около 600 лица в 10 проучвания [уеб база данни на Alzbiomarker]. При проведено сравнение между четирите групи пациенти: неуточнено дементно състояние, БА, ЛКН и контроли от ADNI [Alzheimer's disease neuroimaging initiative], началните високи стойности на ликворния NFL се свързва с по-големи вентрикуларни обеми, по-малки обеми на хипокампа и по-нисък FDG PET сигнал, както при Aβ положителни, така и при отрицателни индивиди, а стойностите на ликворния NFL е възможно да бъдат прогностични за атрофия на хипокампа при Aβ отрицателни индивиди [Mattsson N et al., 2016]. Друго проучване, включващо лица със съхранена когниция, чиято проба от ликвор е получена по време на поставяне на спинална анестезия, показва връзка на стойностите на ликворния NFL със степента на хипокампална атрофия при проследяване в продължение на 2 години, независимо от от възрастта и статуса на Aβ [Idland AV et al., 2017].

Неврогранин

Неврогранинът (Ng), кодиран от NRGN гена върху хромозома 11q24.2, е полипептид, изграден от 78 аминокиселини, който е видово специфичен при различните бозайници и се експресира предимно на молекулно ниво в мозъчната кора, хипокампа, амигдалата и нуклеус каудатус [NRGN gene via the Human Protein Atlas], където се открива в клетъчната цитоплазма, с най-висока концентрация в тези на дендритните израстъци. Неговата физиологична роля включва секвестрация на калмодулин и модулиране на вътреклетъчното и постсинапсалното калциево сигнализиране [Lista S et al., 2017]. Това е в основата на синаптичните процеси, като дългосрочно потенциране и дългосрочно потискане, които се считат за невронни субстрати за заучаването. Както при другите синаптични маркери, имунохистохимията за Ng показва, че експресията му е намалена в мозъка на лица с БА, в сравнение със здравите контроли [Reddy PH et al., 2005]. Въпреки това, няколко проучвания, използващи различни техники (имуноблотинг, ELISA и масспектрометрия) показват, че Ng се увеличава в ликвора на лицата с БА, в сравнение със здравите контроли [Thorsell A et al., 2010]. В допълнение, Ng е специфично повишен при клинични синдроми, свързани с БА, ЛКН-БА и логопенична афазия, но не и при ФТД-П, семантична деменция или паркинсонови синдроми [Wellington H et al., 2016]. При проведените ликворни изследвания е установено, че всъщност наличните фрагменти от Ng са предимно С-терминални фрагменти, а пълноструктурен Ng практически липсва [Kvartsberg H et al., 2015]. Стойностите на

ликворния Ng е силно зависим от тези на ликворния t-tau и p-tau, независимо от клиничната диагноза [Wellington H et al., 2016; Kvartsberg H et al., 2015]. Освен това, повишаването на ликворния Ng при ЛКН-БА предполага, че състоянието ще прогресира до развитието на специфичната патологична морфология на БА, а стойността на изходния ликворен Ng се асоциира с атрофия на хипокампа и FDG PET хипометаболизъм [Portelius E et al., 2015]. При проследяване на количествените показатели на ликворния Ng е установено, че той се увеличава значително само при когнитивно съхранени лица, а при тези с ЛКН или БА не се установява динамика [Kester MI et al., 2015]. Това показва, че повишаването на ликворния Ng вероятно е свързване с предклиничния стадий на заболяването и настъпва преди значителна невродегенерация. Въпреки че механизмите, определящи излъчването на Ng в ликвора в началото на БА все още се изследват, той е обещаващ биомаркер за БА. Доскоро се е считало, че повишаването на ликворния Ng е специфично за БА, но Blennow et al. [Blennow K et al., 2019] изследва Ng при БКЯ и сравнява получените резултати, с тези при БА, както и със здрави контроли, при което се установява, че стойността на ликворния Ng е по-висока при БКЯ, отколкото при БА и дори след разпределението на лицата с БА в бърза (по-малко от 2 години от появата на симптомите до смърт) или бавна прогресия, значимостта на относителното повишаване при БКЯ е запазена. Също така е демонстрирано и намаляване на ликворния Ng с продължителността на заболяването при БКЯ и дори по-голямо намаляване на кортикалната и хипокампалната експресия за Ng при имунохистохимично изследване на мозъчна тъкан при БКЯ в сравнение с БА, като и при двете интензитетът на експресията е по-нисък, в сравнение със здравите контроли.

sTREM2

Хетерозиготните редки варианти в гена TREM2 на хромозома 6p21.1, които кодират протеина TREM2 (активиращ рецептор, експресиран върху миелоидни клетки тип 2), са открити през 2013 г., като са свързани с повишен риск от спорадична БА [Guerreiro R et al., 2013]. Експресията на TREM2 на ниво РНК в човешкия мозък е най-висока в бялото вещество, медулата, субстанция нигра, малко по-ниско в другите дълбоки ядра и хипокампа и на много по-ниски нива в кортикалното сиво вещество и малкия мозък [Guerreiro R et al., 2013]. TREM2 се експресира, както в невронални, така и в глиални клетъчни типове, но основната му концентрация се наблюдава в микроглията. TREM2 е трансмембранен рецепторен протеин, който участва в много клетъчни процеси, включително фагоцитоза, пролиферация и регулиране на производството на

възпалителни цитокини. Ролята на микроглията и имунния отговор на ЦНС при БА е тема на разнородни обсъждания и предполагаемите механизми, чрез които вариантите на TREM2 представят евентуален риск, все още са неизвестни.

Въпреки това, няколко проучвания показват, че разтворимата форма на протеина, sTREM2, която се разцепва и отделя от ектодомена на мембранно-свързания рецептор, е повишена в ликвора при лица с патология на БА спрямо контролите. Скорошен количествен мета-анализ на 8 проучвания от Liu et al. показва стандартизирана средна разлика (SMD: съотношението на разликата в средните нива между болестта и контролните групи към стандартното отклонение) от 0,48 във всички проучвания, но стандартизираната средна разлика е по-голяма за ЛКН-БА, спрямо сравнение на контролата (0,77), отколкото за БА деменция, спрямо сравнение на контрола (0.39) или за предклиничното сравнение БА и контролите (0.48) [Liu D et al., 2018]. Промените в ликворния sTREM2 в хода на заболяването могат да бъдат сложни, както Suarez-Calvet et al. показа наскоро в ADNI [Suarez-Calvet M et al., 2019], където sTREM2 е по-нисък при безсимптомни индивиди, които са класифицирани от ликвора като „A + T (N) -„ от тези, които са категоризирани като „AT (N) -“, или от тези, които са „A + T (N) +.

Досегашните данни сочат, че sTREM2 също е относително специфичен за БА биомаркер, тъй като не се установяват повишени стойности в повечето клинично дефинирани случаи на ФТД, в сравнение със здравите контроли [Woollacott IOC et al., 2018]. Взети заедно, тези открития показват, че ликворния sTREM2 може да бъде полезен и специфичен биомаркер за диагностициране на ранна симптоматична проява на БА.

Други нововъзникващи ликворни биомаркери

Получените резултати от изследванията, касаещи синаптичната дисфункция, невровъзпалението и съдовата дисрегулация биват използвани за изясняване на патофизиологичния процес при БА, като същевременно се използват за търсене на нови ликворни биомаркери. Например, в областта на синаптичната дисфункция, протеини като визинин-подобен протеин-1 (VILIP-1: [Sutphen CL et al., 2018]), свързан със синаптозома протеин -25 (SNAP-25: [Sutphen CL et al., 2018; Brinkmalm A et al., 2014]) и синаптотагмин [Ohrfelt A et al., 2016] са установяват с повишени стойности в проби от ликвора на лица с БА, в сравнение със здравите контроли. В областта на невровъзпалението и имунната модулация, YKL-40 е идентифициран с повишени стойности, както при БА деменция, така и при лица с ЛКН, които прогресират до БА

деменция, в сравнение с тези със стабилна ЛКН [база данни AlzBiomarker]. Съдовата дисрегулация се счита за кандидат биомаркер на дисфункцията на кръвно-мозъчната бариера, като се установява асоциация между нея и мастни киселини, свързващи протеини (hFABP), намиращи се в ликвора на пациенти с БА [база данни на AlzBiomarker]) и разтворим рецептор-β (sPDGFR-β), получен от тромбоцити [Montagne A et al ., 2015; Nation DA et al., 2019].

При всички новоизследвани биомаркери ще е необходимо да бъдат оценени полезността им, спрямо вече установените, а данните от проспективните проучвания ще трябва да обяснят динамиката в промяната на стойностите им, спрямо прогресията на заболяването. Например, скорошно проучване на няколко ликворни маркери в ADNI показа, че нивата на Ng, SNAP-25 и VILIP-1 (които са повишени на изходно ниво при тези със симптоматична БА, спрямо когнитивно нормалните Aβ-контроли) всъщност намаляват по време на прогресия на симптоматичната фаза на БА, докато нивата на YKL-40 се увеличават с времето във фазата ЛКН [Sutphen CL et al., 2018]. В крайна сметка такива надлъжни проучвания ще могат да определят контекста, в който използването на нови биомаркери ще бъде подходящо, напр. при диагностика за специфичност на заболяването при лица, изявили симптоми, при прогнозиране или разграничаване на риска при безсимптомни индивиди или като крайни точки за оценка на ефектите от заболяването или отговора на лечението.

Кръвни биомаркери

Предизвикателства за идентифициране на кръвни биомаркери

Идентифицирането на кръвни биомаркери, които отразяват дисфункцията на централната нервна система (ЦНС), е предизвикателство по много причини. Молекулите от мозъка трябва да преминат през кръвно-мозъчната бариера и тяхната концентрация в кръвта също вероятно ще бъде много по-ниска от тази в ликвора, поради много по-големия обем на разреждане в кръвта. Високата концентрация на плазмени протеини може да бъде или сито за секретирани протеини от мозъка (поради свързване или ензимно разграждане) или немозъчни тъкани могат да бъдат източник на подобни или идентични протеини. Имуноанализните методи за оценка на тези биомаркери в кръвта могат да бъдат нарушени от наличието на хетерофилни антитела, които са ендогенни антитела, реагиращи с антителата, използвани в анализа, но са много по-богати на кръв, отколкото в ликвора.

Амилоидни бета пептиди

Въз основа на хипотезата, че амилоидогенезата играе централна роля в патогенезата на БА, са направени 9 опита за идентифициране на маркери на амилоидоза в периферната кръв. Изоформата Aβ42, основният компонент на сенилните плаки [Zetterberg H et al., 2020], продукт от деградацията на амилоидния протеин предшественик, може да увреди ДНК чрез оксидативни механизми. Наблюдавани са няколко биохимични, технически, клинични, демографски и генетични фактора, които влияят на нивата на амилоид. Например, предвид неговата хидрофобна природа, циркулиращите амилоиди се свързват с плазмените протеини и стените на епруветките, причинявайки маскиране на епитопите и аналитична грешка [Henriksen K et al., 2014]. Налице е слаба корелация между нивата на амилоид в кръвта и в ликвора [Zetterberg H et al., 2017]. Съобщава се обаче, че серумните нива на Aβ1-42 са по-високи при пациенти с БА, отколкото при здравите контроли. Този ефект е по-изразен при пациенти с фамилна БА или свързани със синдром на Даун [Lista S et al., 2017]. Високите плазмени нива на Aβ42, ниските нива на Aβ40 и намаленото съотношение Aβ42 / Aβ40 при пациенти в напреднала възраст могат да показват прогресия от нормално познание към ЛКН или БА [Jellinger KA et al., 2008]. Въпреки това, поради многобройни фактори, включително големият брой резултати и невъзможността за интерпретацията им, както и тяхната противоречивост, понастоящем не е възможно ясно да се установи ролята на амилоида като плазмен биомаркер [Jellinger KA et al., 2008; Altina-Azkargota et al., 2017].

Тау протеин и ензими, свързани с неговото фосфорилиране

Фосфорилирането на тау протеина регулира капацитета му да образува олигомери и агрегати [Janel N et al., 2014], които допринасят за образуването на неврофибрили. Методите, базирани на ELISA техниката на имуноанализа, не са достатъчно чувствителни за откриване на плазмен тау протеин при ниски концентрации [Zetterberg H et al., 2017; Jammeh E et al., 2016], но нова, ултра чувствителна техника на имуноанализ предлага тази възможност. Проучванията, използващи тази техника, отчитат по-високи нива на тау протеин при пациенти с БА, отколкото при пациенти с ЛКН и контролите. Корелацията между концентрациите на тау протеин в плазмата и ликвора е незначителна [Deters KD et al., 2017]. Откриването на тау протеин в плазмата е свързано с по-изразена загуба на хипокампалния обем и дебелина на кората в области, специфично засегнати от БА, като енторхиналната кора, интермедиалният темпорален лоб, фузиформения гирус и прекунеуса [Dage JL et ал., 2016; Mielke MM et al., 2017]. Смята се, че нивата на t-tau и p-tau

корелират с резултатите от невропсихологичните тестове и могат да диференцират пациентите с БА и тези с ЛКН, както помежду им, така и спрямо здравите контроли [O'Bryant SE et al., 2017; Deters KD et al., 2017]. Наличието на сходни стойности при контролите и пациентите ограничава възможностите за употреба като биомаркер [O'Bryant SE et al., 2017; Mattsson N et al., 2017]. Плазменият тау протеин може да бъде неспецифичен маркер за невродегенерация, тъй като неговите нива са повишени при пациенти с исхемичен инсулт, травма на главата и прионна болест. Въпреки това, описаната връзка между плазмените тау нива и атрофия в региони, специфично засегнати от БА, предпоставя потенциалното му използване като скрининг маркер за ранна БА [Lista S et al., 2015]. Някои протеинкинази, включително гликоген синтаза киназа 3 (GSK-3), са свързани с хиперфосфорилиране на тау протеин [Jellinger KA et al., 2008]. Плазмените нива на GSK-3 са значително увеличени при пациенти с БА и ЛКН в сравнение с контролите на същата възраст, което прави протеина потенциален биомаркер [Lista S et al., 2015].), който участва и в тау хиперфосфорилирането. Този ензим е свързан с амилоидоза и тауопатия, тъй като нивата на DYRK1A се регулират от нивата на амилоид. Нивата на DYRK1A в кръвта са значително по-ниски при пациенти с БА, отколкото при контролите, дори в ранните стадии на заболяването [Janel N et al., 2014], което го прави потенциален биомаркер за ранна диагностика. DYRK1A също е свързан с дисрегулация на невротрофични пътища, особено тези на мозъчно свързания невротрофичен фактор, който има множество функции в синаптичната пластичност и оцеляването на невроните; нивата на DYRK1A в кръвта са намалени в умерени и напреднали стадии на БА [Janel N et al., 2014; Altina-Azkargota et al., 2017]

Леки вериги на неврофиламентите

Пациентите с БА представят високи концентрации на ликворните леки вериги на неврофиламентите (NF-L), които са маркер за увреждане на невроните [Mattsson N et al., 2017]. Съществува добре установена корелация между плазмените и ликворните нива на този протеин [Lista S et al., 2015]. Нивата на NF-L в плазмата се повишават при амилоид-позитивни пациенти с БА и ЛКН и са свързани със степента на когнитивно увреждане (резултати от Mini-Mental State Examination и Trail Making Test, част B) и с промените от невроизобразяващите изследвания, наблюдавани по време на диагностика и прогресия на БА. Повишените плазмени нива на NF-L обаче не са специфични за БА: те се наблюдават и при други невродегенеративни заболявания и

поради това се считат за маркер на невродегенерацията [Mattsson N et al., 2017; Altina-Azkargota et al., 2017].

Биомаркери въз основа на възпалителната хипотеза за болестта на Алцхаймер

Според възпалителната хипотеза, невровъзпалението не е следствие от невродегенерация, а патогенен фактор в началните етапи и прогресия на заболяването, водещо до невронни увреждания, с активирането на микроглия и периферни Т клетки и участие на вродената имунна система [Mietelska-Porowska A et al., 2017]. Отлагането на тау активира микроглията и астроцитите. Освен това, неразтворимите форми на амилоида действат върху тол-подобни рецептори, докато разтворимите форми се фагоцитират от микроглията, активирайки митоген-активирани протеинкинази и стимулирайки производството на провъзпалителни гени и цитокини, поддържайки възпалението. Цитокините от своя страна привличат клетки от периферната имунна система и влияят на пропускливостта на кръвно-мозъчната бариера.

Ликворните и кръвни възпалителни медиатори, особено цитокини и хемокини, могат да се използват като биомаркери за ранна диагностика на БА. Сред цитокините, които медиират имунния отговор в мозъка на пациенти с БА, интерлевкини (IL-1, IL-4, IL-6, IL-10), интерферон и фактор на туморна некроза (TNF-) са от особено значение [Sharma N et al., 2016; Gezen-Ak D et al., 2013]. Цитокин I-309 е гликопротеин, секретиран от активирани Т-клетки. Основната му функция е да привлича незрели В-клетки, моноцити, естествени клетки-убийци и дендритни клетки с CCR8 рецептори, като е възможен предиктор за прогресиране на ЛКН към БА [O'Bryant SE et al., 2017; Altina-Azkargota et al., 2017].

Автоантитела

Наличието на автоантитела при БА е добре установено, въпреки че тяхната патогенна роля е по-малко ясна. Приложението им като възможен биомаркер представлява голям интерес, предвид присъствието им в кръвта и ликвора. Към настоящия момент, изследванията на анти-амилоидни антитела не са в състояние да определят клиничната им роля. Предложено е приложението на профилирани автоантитела в кръвта, като резултатите са обещаващи [DeMarshall CA et al., 2016; Gustaw-Rothenberg KA et al., 2010]. Има доказателства, че нивата на някои редокс-реактивни антифосфолипидни автоантитела са намалени в ликвора на пациентите с БА, но не са ясно намалени в кръвта. Нивата на тези антитела първоначално се увеличават при ЛКН и впоследствие

намаляват с напредването на заболяването. Следователно те могат да представляват маркер за стадия на БА, но не и да служат като диагностичен маркер

Биомаркери за апоптоза

Клъстеринът е свързан с невродегенеративни процеси и се открива в по-висока концентрация в кръвта на пациенти с БА. Нивата на клъстерина са свързани с амилоидното отлагане, наблюдавано върху PET изображения и със степента на хипокампална атрофия. Смята се, че клъстеринът действа като шаперон за извънклетъчните протеини, включително амилоид, а неговото секвестиращо действие намалява амилоидната токсичност [Gupta VB et al., 2017; Altina-Azkargota et al., 2017].

Тромбоцитни биомаркери

Повишената активност на секретаза-1, повишената експресия на моноаминооксидаза B и активността на фосфолипаза A2 са наблюдавани в тромбоцитите и мозъка на пациенти с БА [17. Lista S et al., 2015; Altina-Azkargota et al., 2017].

Биомаркери за микросъдови увреждания

Общоприето е, че съдовите рискови фактори допринасят за повишен риск от БА. Повишени нива в кръвта на предсърдния натриуретичен пептид и адреномедулин са открити още от продромалните етапи. Освен това се отчитат повишени нива на адреномедулин в мозъка на пациенти с БА [Ferrero H et al., 2017], потвърждавайки ролята на този протеин като потенциален биомаркер, свързан с патогенезата на заболяването.

За разлика от това не са установени разлики в експресията на молекулите на клетъчна адхезия (VCAM-1 и ICAM-1) или селектините [Bandaru VVR et al, 2009]. Плазмените нива на хомоцистеин изглежда са пряко свързани с нивата на Aβ42. Хиперхомоцистеинемията намалява неврогенезата чрез механизъм, включващ растежния фактор на фибробластите. Умерено високите нива на хомоцистеин са рисков фактор за съдова деменция и БА; значително увеличение на плазмените нива на хомоцистеин се наблюдава при пациенти с БА [Janel N et al., 2014]. Освен това е описана връзка между БА и ниски плазмени нива на фолиева киселина. Фолиевата киселина е от съществено значение за метаболизма на хомоцистеина. В БА възстановяването на ДНК се инхибира от окислителното увреждане, индуцирано от амилоид, заедно с дефицит на фолиева

киселина. Фолиевата киселина регулира ДНК метилтрансферазата, намалявайки производството на амилоид. Активността на ДНК метилтрансферазата е свързана с формирането на краткосрочна памет и поддържането на дългосрочната памет. Предполага се, че комбинацията от фолат, хемоглобин и нива на APOE представлява по-голяма предсказуема чувствителност, отколкото само фолат като диагностичен биомаркер на БА.

Доказано е, че хемоглобинът се свързва с амилоида и благоприятства неговата агрегация. Поради тази причина високата концентрация на хомоцистеин може да се счита за рисков фактор за БА [Yoshinaga T et al., 2017]. Цистатин С е ендогенен инхибитор на цистеин, произведен от почти всички човешки клетки и наличен практически във всички телесни течности; той също се счита за потенциален маркер на съдови увреждания. Цистатин С предотвратява агрегирането и отлагането на амилоид по зависим от концентрацията начин, като се свързва с амилоидния предшественик-протеин и с пептидите Aβ40 и Aβ42 [Sundelof J et al., 2008]. Намалените серумни и ликворни нива на цистатин С се наблюдават при пациенти с БА, още от началните етапи.

6. Изводи от литературния обзор

1. Деменцията е най-инвалидизиращата проява на повечето невродегенеративни заболявания и се характеризира с упадък на множество когнитивни функции, достатъчно значим, за да наруши ежедневните дейности на болните. Болестта на Алцхаймер (БА) с ранно начало (с начало на заболяването преди 65-годишна възраст) и фронтотемпоралната деменция представляват основна група заболявания, протичащи с "деменция с ранно начало".
2. Различните подтипове на фронтотемпоралната деменция и болестта на Алцхаймер споделят припокриващи се клинични характеристики, които затрудняват диференциалната диагноза в ранната фаза на заболяването. Необходими са нови инструменти и меркери за оценка, за да се подобри ранното диагностициране на тези състояния.
3. През последните години са разработени и ревизирани диагностичните критерии за болестта на Алцхаймер и фронтотемпоралната деменция, използвайки специализирани невропсихологични тестове и биомаркери от ликвора, невроизобразяване и генетичните методи. За хармонизиране, стандартизиране и оптимизиране на новите диагностични критерии, както и на новите биомаркери, са необходими изследвания на повече извадки от различни популации.

4. Основните ликворни биомаркери (Aβ, T-tau, P-tau) са оценени в множество проучвания с изключителна последователност на резултатите, което доказва тяхната висока диагностична точност при деменция от Алцхаймеров тип, дори при пациенти без развита клинична картина.
5. Основните биомаркерите за БА понастоящем се използват за диагноза на БА с ранно начало, БА с късно начало и атипичните варианти на БА, както и за диференциална диагноза от други невродегенеративни заболявания (основно вариантите на ФТД) чрез изключване на основна патология на БА.
6. Поради нарастващия брой пациенти с деменция в световен мащаб, в това число и деменция с ранно начало, е необходимо да се проучи потенциалът на ликворните биомаркерите, които ще помогнат за ранна диагностика, прогноза и диференциация между различните варианти на БА и ФТД.
7. Комбинирането на ликворните и невроизобразяващи биомаркери, в съчетание с детайлното невропсихологично и невропсихиатрично изследванер може да подобри диагностичната чувствителност и специфичност, особено при разграничаване на БА и сродни заболявания от други невродегенеративни деменции.
8. Идентифицирането и наблюдението на наличието на свързани с болестта процеси, чрез използване на подходящи биомаркери, ще улесни бъдещите клинични проучвания.

Глава 2. ХИПОТЕЗИ, ЦЕЛ и ЗАДАЧИ:

Хипотези

Прегледът на литературата позволи да се формират следните хипотези:

1. Съществува припокриващ се клиничен фенотип, протеотип и генотип при различните подварианти на БА и ФТД, който затруднява диференциалната диагноза между тези заболявания.
2. Изследването на ликворните биомаркери (Aβ1-42, t-tau и p-tau) за БА подпомага диагнозата на всичките варианти на БА и диференциалната диагноза от различните подварианти на ФТД.
3. Ревизираните клинични критерии на различните варианти на БА и ФТД не са достатъчно чувствителни и специфични за диференциална диагноза между тях.
4. Изследването на ликворните биомаркери (Aβ1-42, t-tau и p-tau) за БА би променило първоначалната клинична диагноза, съобразно ревизираните клинични критерии на различните вариантите на БА и ФТД. Проучването на голяма кохорта пациенти с БА с ранно начало и ФТД, подкрепено от ликворните биомаркери, дава възможност да се определи честотата на различните им подварианти в българската кохорта. Прецизното фенотипизиране на пациентите допринася за изясняване на характеристиките на атипичните форми на заболяванията, в съчетание с различни двигателни нарушения.
5. Съществуват ясно разграничими специфични невропсихологични, ликворни и невроизобразяващи биомаркери за ранна диагноза и диференциална диагноза на БА и сродни заболявания.
6. Характерът на проучването с много подробни клинични, невропсихологични и невроизобразяващи изследвания в ранните фази на заболяването, при повечето случаи би предоставил възможност за откриване на клинични, невропсихологични и невроизобразаващи предиктори за определена група пациенти, при която клиничната диагноза съществено се променя след изследването на ликворните биомаркери.
7. С помощта на невропсихологични, ликворни и невроизобразяващи маркери е възможна ранна диагностика на болест на Алцхаймер и сродни заболявания, която би помогнала за правилно разкриване на диагнозата на пациента и близките, генетично консултиране, по-добри възможности за планиране в семейството, прогнозиране и започване на терапия в по-ранен

етап на заболяването, които водят до редуциране на директните и индиректните разходи на семейството и обществото.

Цел

ОСНОВНАТА ЦЕЛ на дисертационния труд е проучване на чувствителни и специфични клинични, невропсихологични, невроизобразяващи и ликворни маркери за ранна диагноза и диференциална диагноза на болестта на Алцхаймер и сродни заболявания при българска кохорта пациенти.

По-конкретни цели на настоящото проучване са:

1. Обобщаване на резултатите от ликворните биомаркери на български пациенти с БА и сродни заболявания, диагностицирани съобразно ревизираните критерии на съответните нозологични единици.
2. Въвеждане и валидизиране на изследване на ликворни биомаркери за диагноза на БА за рутинни клинични цели в България
3. Определяне и ревизия на честотата на различните клинични варианти на БА и ФТД в българската популация след подразделяне въз основа на ликворните биомаркери
4. Определяне и ревизия на демографските данни и рискови фактори в различните варианти на БА и ФТД след подразделяне въз основа на ликворните биомаркери
5. Описание на фенотип-протеотип корелации на различните клинични варианти на БА
6. Прецизно фенотипизиране с определяне на честотата и характеристиката на атипичните клинични форми на различните варианти на БА и ФТД, в съчетание с двигателни нарушения, след подразделяне въз основа на ликворните биомаркери.
7. Проучване на нивата на ликворните биомаркери при различните варианти на БА и ФТД
8. Прецизиране на невропсихологични и невроизобразяващи маркери за ранна диагноза и диференциална диагноза на различните варианти на БА и ФТД.

Задачи

За осъществяване на целта бяха поставени следните задачи:

1. Провеждане на теренни проучвания в цялата страна с оглед идентифициране на случаи с БА с ранно начало и ФТД
2. Подбор на кохорта от пациенти с БА и сродни заболявания - пациенти с типична и атипична БА (БА - поведенчески-дисекзекутивен вариант, БА - логопеничен вариант и БА - задна кортикална атрофия (ЗКА)), пациенти с ФТД - ФТД-поведенчески вариант (ФТД-П) и първична прогресивна афазия (ППА) (нефлуентна-ППА (НФ-ППА), семантичен вариант ППА (С-ППА) и логопеничен вариант ППА (Л-ППА)), подбор на здрави контроли, съответни по възраст, пол и образователен ценз на групите болни.
3. Провеждане на прецизни клинични изследвания, включващи физикален и неврологичен статус, снемане на анамнеза с акцент върху демографските фактори и осъществяване на лабораторни изследвания
4. Генеалогично проучване на засегнатите фамилии с оглед изясняване на типа на унаследяване.
5. Събиране на кръвни проби, както от засегнати, така и от здрави членове (там, където е възможно) на идентифицираните фамилии, създаване на биобанка и насочване за молекулярно-генетично изследване.
6. Провеждане на структурни невроизобразяващи изследвания
7. Провеждане на подробни невропсихологични и невропсихиатрични проучвания, съобразно нуждите на ревизираните диагностични критерии за количествена оценка и определяне на нарушенията в различните когнитивни сфери (приложение на батерия от валидирани невропсихологични изследвания, използване на скали за оценка на общия когнитивен капацитет и скали за оценка на справяне с ежедневните дейности, оценка на поведенчески отклонения). Приложение на същата батерия от невропсихологични и невропсихиатрични изследвания при здравите контроли.
8. Прецизно клинично фенотипизиране на ревизираните критерии за всички подварианти на БА и ФТД, основавайки се на горепосочените изследвания.
9. Провеждане на лумбална пункция при пациенти с БА и сродни заболявания, изразили в писмен вид информирано съгласие за провеждане на манипулацията, с последващо

изследване на ликвора за количествено определяне на биомаркери за БА (Aβ1-42, t-tau и p-tau).

10. Ревизия на клиничните диагнози на различните подварианти на БА и ФТД въз основа на резултатите от изследваните биомаркери.
11. Описание на невропсихологичния и невроизобразяващия профил на вариантите на БА и ФТД, след ревизия на клиничните диагнози.
12. Съпоставяне на невропсихологичните и невроизобразяващите маркери, след ревизия на клиничните диагнози, с цел установяване на ранни чувствителни маркери за диагноза и диференциална диагноза на вариантите на БА и ФТД.
13. Контрол на терапевтичния подход и симптоматичното лечение при пациентите включени в проучването, както и консултиране на пациентите и техните близки и насоки за провеждане на когнитивна рехабилитация

Глава 3. МЕТОДИКИ и КОНТИНГЕНТ

3.1. Контингент

Проучването е проведено в специализирания център по когнитивни и невродегенеративни заболявания към Клиниката по неврология на УМБАЛ „Александровска" София, България.

Пациентите са изследвани в периода март 2018г. - март 2021г. и са представители от всички региони на страната, постъпили за изследване в Клиника по нервни болести към УМБАЛ "Александровска".

В настоящето проучване участват общо 227 лица

1. Пациенти с болест на Алцхаймер, Фронтотемпорална деменция и други невродегенеративни заболявания (n=197).
2. Контролна група от здрави лица, при които са проведени физикален и неврологичен преглед, невропсихологични изследвания, събрана е информация за демографски данни, съпътстващи заболявания и медикаменти, (n=30)

Включващи критерии

Пациентите трябва да удовлетворяват всички изброени по-долу критерии, за да участват в дисертационния труд:

1) Отговарящи на ревизираните критериите дефинирани за БА и всички подтипове на ФТД във всички фази на заболяването
2) Да подпишат информирано съгласие за извършване на лумбална пункция с цел изследване на ликворни бимаркери за БА.
3) Наличие на придружител за интервю по отношение на анамнезата, история на заболяването, както и интервю за скалите за поведенчески нарушения, които се провеждат с придружител.
4) При анализа на резултатите от невропсихологичните изследвания да имат бал от скалата Mini mental status (MMSE) ≥ 18, като за някои пациенти с водещи езикови нарушения е приет Mini mental status (MMSE) ≥ 16

Изключващи критерии

Всеки един от следните критерии:

1) Нормално когнитивно функциониране и/или без невропсихиатрични прояви
2) Наличие на други неврологични заболявания или значимо психиатрично заболяване, които могат да повлияят на когнитивните функции.
3) Първични сензорни дефицити, които могат да повлияят на изследването на когнитивните функции.
4) Образование под 7г.

Контролна група здрави лица

Подбрани са лица без нарушения в неврологичния статус след оценка на когнитивното функциониране, както и без наличие на паметови нарушения, според информация от близък. Всички здрави контроли преминават през стандартните процедури на клинична оценка, включваща подробна анамнеза (възраст, пол, образование (години), фамилна анамнеза, анамнеза за съдови рискови фактори - артериална хипертония, ИБС, ритъмно-проводни нарушения, захарен диабет, дислипидемия, употреба на алкохол, тютюнопушене); соматичен статус (вкл. ръст, тегло и изчисление на BMI) и неврологичен статус, както и провеждане на невропсихологични изследвания.

Група на пациенти с невродегенеративни заболявания

Пациентите са диагностицирани съобразно ревизираните диагностични критерии за БА и ФТД.

Диагностични критерии

- Диагностични критерии за БА – според хармонизираните критерии за БА, предложени от NIA-AA работна група (2011г.) и International Working Group (IWG, 2014г.).
- Критерии за фронтотемпорална деменция (2011г.) съобразно: Диагностични и изследователски критерии на ФТД-П (K. Rascovsky, et al., 2011); Критерии за нефлуентен/аграматичен вариант на НФ-ППА (Gorno-Tempini, 2011); Критерии за семантичен вариант на С-ППА (Gorno-Tempini, 2011).
- Припокриващите се клинично и хистопатологично състояния, протичащи с паркинсонизъм, са диагностицирани според ревизираните критерии, съответно за КБС [Mathew R, Bak TH, Hodges JR, 2012], ПСП [Hoglinger GU et al., 2017] и ЛАС [Strong MJ et al., 2009].

3.2. Методи на изследването

В хода на диагностичния процес на лицата, участващи в настоящото проучване, е включена подробна анамнеза, соматичен и неврологичен преглед, невропсихологично изследване, невропсихиатрична оценка, лабораторни изследвания (включително серумни нива на фолат, вит. B12 и TSH), биохимични показатели, ЕЕГ, невроизобразяване, включващо магнитно резонансна томография (МРТ), компютърна аксиална томография на мозъка (КТ при пациенти с противопоказания за провеждане на МРТ), визуални невроизобразяващи оценъчни скали, генеалогични изследвания, молекулярно-генетични изследвания и последваща статистическа обработка на получените резултати.

3.2.1. Клиничен метод

При всички лица, изследвани за целите на дисертационния труд, е снета подробна анамнеза, касаеща както настоящото състояние, така и минали заболявания. Информацията за общомедицински, неврологични и психиатрични състояния е получена от пациентите, от членове на семействата им (съпруг/а или деца) или други лица, които се грижат за тях. Проведено е и щателно изследване на соматичния и неврологичен статус, и ЕКГ.

3.2.2. Невропсихологично изследване

Когнитивните функции при пациентите, както и при групата от здрави контроли, се оценяват с батерия, съставена от субтестове и различни версии на широко използвани невропсихологични методики. Невропсихологичната батерия включва тестове за изследване на краткосрочната и дългосрочната памет (с непосредствено припомняне, отсрочено припомняне и разпознаване), вниманието, езика и речта, праксиса, лицевия гнозис, зрително-пространствените екзекутивни функции, както и набор за изследване на социалното познание (разпознаване на емоции).

3.2.2.1. Скринингови скали за оценка на общия когнитивен капацитет:

Mini-Mental State Examination (MMSE) [Folstein, et al., 1975; Райчева, 2013] – широко използван скрининг тест за оценка на общия когнитивен статус, като се изследва ориентацията за време и място, работната памет, вниманието, епизодичната памет, езиковите умения и конструктивният праксис, като дава най-обща информация за липсата или наличието на

когнитивни промени, за степента на нарушението и позволява количествена преценка на състоянието при динамично наблюдение. MMSE се състои от 30 въпроса, включващи ориентация за време и място, памет (заучаване на 3 думи и припомнянето им), аритметични способности или внимание, реч и конструктивен праксис. Всеки верен отговор се оценява с една точка. Широко използвана е следната класификация на степените на когнитивни нарушения в зависимост от резултатите на теста MMSE:

- норма - резултат от 28 до 30 точки
- леко когнитивно нарушение - 25-27 точки
- лек дементен синдром - 20-24 точки
- умерен дементен синдром - 12-19 точки
- тежък дементен синдром - под 12 точки

Българската валидация от 2013 г. верифицира стойности от 27т. като критични за наличие на леко когнитивно нарушение при пациенти със средно и висше образование, а 25-26т. - за лек дементен синдром [Мехрабиан, 2016].

MoCa (Montreal Cognitive Assessment) [Nasreddine, 1996] – когнитивният тест е създаден като инструмент за бърз скрининг при леки когнитивни нарушения, като оценява различни когнитивни функции: внимание и концентрация, екзекутивни функции, памет, език, образно-конструкционни способности, концептуално мислене, смятане и ориентация. Времето за приложение е около 10 мин. Максималният брой точки е 30, като резултат 26 или по-голям се счита за нормален. Ако пациентът има 12 или по-малко години образование се прибавя 1т., като максималният брой точки остава 30 [Янева-Сиракова, 2014].

3.2.2.2. Изследване на паметта

Предвид множеството изследвания, предлагащи система за класифициране на паметта, в настоящия дисертационен труд ще бъде приложен моделът, предложен от Tulving, според който съществуват пет отделни паметови системи: КСП, епизодична памет, семантична памет, процедурална памет и система за перцептивно представяне [Tulving, 1991]. Паметово нарушение или амнестичен синдром, според дефиницията, предложена в четвъртата редакция на Диагностичното и статистическо ръководство [APA, 1994], представлява неспособност за заучаване на нова информация и неспособност за припомняне на стари знания. [Мехрабиан, 2016].

Вербална епизодична памет

Word List Memory Test (WLMT) от невропсихологичната батерия CERAD – на изследваното лице се представят три пъти по 10 думи, принадлежащи към различни семантични категории, след което се приканва да си припомни колкото е възможно повече от тях след всеки опит. След около 30 минути (точното време не е от значение), по време на които лицето изпълнява невербални задачи, отново се отчита броят на припомнените думи. За изследване на епизодичната памет се използва и разпознаване, при което списъкът от заучаваните думи се примесва със същия брой, семантично добре балансирани, разсейващи думи. Лицето отговаря с "да", ако думата му е била представяна до момента и с "не", ако я чува/вижда за пръв път [Мехрабиан, 2016].

Дългосрочната невербална памет

Rey-Osterrieth Complex Figure Test – припомняне – съгласно изискванията на теста, няма точно определен интервал на изчакване, след разучаването на фигурата. Пациентите, участващи в изследванията на дисертационния труд, възпроизвеждат фигурата след около 15-30 минути. Оценяването следва процедурата и критериите, описани от Lezak (1995), според които максималният резултат е 36 точки.

3.2.2.3. Изследване на вниманието

В дисертационния труд са включени тестове за изследване на насоченото и разпределено селективно внимание.

Цифров обхват в прав ред – пациентът трябва да повтори поредица от цифри с прогресивно нарастващ брой в прав ред. Започва се с поредица от 3 цифри, като първоначално се дава пример с 2 цифри. На всяко ниво се предоставят два опита, преди да се премине към следващото. Цифровият обхват отговаря на броя на повторените цифри, независимо при кой от двата опита. Цифрите се четат със скорост 1 цифра в секунда, без да се групират, тъй като това подпомага повтарянето. Норма за цифров обхват в прав ред е 6±1, зависи от възрастта и образованието.

Въпреки че, резултатът се влияе от възрастта и образователния ценз, 4 е окончателно гранична стойност или в много случаи дори белег за патология, а резултат 3 във всички случаи е признак за нарушение в КСП. Цифровият обхват в прав ред е особено чувствителен тест при

огнищни лезии в лява хемисфера или в челните дялове. За разлика от болестта на Алцхаймер, при подкоровите деменции, отклонението в КСП е един от ранните белези. [Трайков, 2006].

Trail Making Test – A (TMT-A) [Reitan, 1958] е тест за изследване на концентрацията, когнитивната гъвкавост и способност за взимане на решения, като е съставен от две части (А и В). Част В ще бъде описана впоследствие, при обсъжданията, касаещи екзекутивните функции. TMT-A се състои от произволно разположени върху лист хартия кръгчета (25 на брой), с вписани цифри във всяко от тях. Целта е максимално бързо да бъдат свързани с черта всички кръгчета, като се следи последователността на вписаните цифри. Оценява се времето (в секунди) за изпълнение на двете части, както и разликата между тях. За тази цел грешките се посочват, като пациентът ги поправя сам, което се отразява на времето за изпълнение. По-бавното изпълнение на която и да е част от теста, може да се дължи на забавяне на движенията, дискоординация, зрителни нарушения, липса на мотивация или екзекутивни нарушения. Пациенти с фронтален дисекзекутивен синдром се справят диспропорционално по-лошо с TMT – B, което се регистрира чрез производния показател TMT B – A.

3.2.2.4. Изследване на екзекутивните функции

Екзекутивните функции обхващат съвкупност от когнитивни процеси, необходими за изпълнението на следните задачи: изработване на план (включва оценка на изходната информация, на крайния резултат и на необходимите стратегии за неговото достигане); вземане на решение (способността да се изберат най-адекватните за постигане на целта действия); преценка (преценяване на усилията в зависимост от очакваните резултати); автоперцепция (или feedback), която включва контрол и поддържане на програмата от дейности до крайното постигане на целта [Tranel, et al., 1994; Burgess, Shallice, 1996; Traykov, et al 1998, 1999, 2002, 2007].

В среда с променящи се условия, екзекутивните функции осигуряват нови, адекватни, нерутинни отговори чрез селекция, организация и мониториране на двигателните и поведенчески програми. Тези функции представляват най-високото ниво на контрол в йерархията на когнитивните процеси. Те остават тясно свързани с други когнитивни функции, като вниманието и паметта [Traykov, et al 2007].

Цифров обхват в обратен ред – изследването се провежда с две различни последователности на еднакъв брой цифри, като се започва с две цифри. Резултатът е равен на броя на цифрите в последната правилно възпроизведена цифрова редица. За нормален се приема обхват от 5±1 цифри, в зависимост от възрастта и образователния ценз. За нормално постижение на цифров обхват в обратен ред се смята с единица по-малко от постигнатия цифров обхват в прав ред. Обхват от 3 се приема за гранична стойност, а 2 е белег за патология.

Digit symbol част от Wechsler-Bellevue Intelligence scale [WBIS, 1939] – тестът включва комбинации между цифрите от 1 до 9 и уникален, лесен за рисуване символ като „V“, „+“ или „>“. Под легендата със символи има поредица от числа от 1 до 9, в произволен ред и повторени няколко пъти. Пациентите разполагат с 90 или 120 секунди (в зависимост от тестовата версия) да попълнят съответния символ за всяко число. Тази задача изисква да се следи визуално легендата, предоставена в горната част на теста, а след това да се напише и правилният символ от всяко число. Digit symbol е може би най-често използваният тест в невропсихологията, поради няколко присъщи свойства: краткост, надеждност и минималното въздействие на езика, културата и образованието върху ефективността на теста.

Stroop тест – оценява възможността за съсредоточаване и възможност за потискане на околни дразнители, като се основава на т.нар. „струп ефект“, който се основава на игнориране на дадена характеристика от списък с думи (напр. цветът им) по време на прочитането им. Съставен е от три части, които се изпълняват поотделно, на три различни листа хартия. В първата част изследваното лице трябва да чете на глас имената на цветове, написани с черно мастило. Втората част представлява поредици от еднотипни знаци (например кръстчета), изписани с различно по цвят мастило. Изискването е да се съобщава последователно цвета на мастилото, с което са изписани различните поредици. В третата част думите от първата страница са напечатани с разноцветното мастило от втората страница, като значението на думите не съответства на цвета на мастилото, с което са написани, като трябва да се съобщи цвета, с който са написани думите. Всяка страница съдържа 5 колони с по 20 думи/знаци. Отчита се броя правилни отговори за времето от 45 секунди за всяка част на теста, както и броя на допуснати грешки. В норма се установява забавяне на изпълнението на третата част, съпроводено с някои грешки, предимно в началото [Мехрабиан, 2016].

Trail Making Test - B (TMT-B) – оценка на способността за изготвяне на план и контролиране на отделните етапи от осъществяването му, както и за превключване между два автоматизирани реда от символи, широко приложение е намерил TMT-B. TMT-B се прилага предимно за изследване на способността за концептуализация при изготвянето на план и превключването от една когнитивна схема и автоматизиран ред към друг. TMT-B се състои от произволно разположени върху лист хартия кръгчета (25 на брой), с вписани цифри или букви във всяко от тях. При TMT принципът на правилно свързване е на последователно редуване на букви и цифри за максимално бързо време. Започва се с 1, което се свързва с А, след това А се свързва с 2, 2 с Б, и така до 13. Най-често отчитаните показатели са броят грешки и времето за изпълнение. С нарастване на възрастта успеваемостта се понижава.

Isaac`s Set Test (IST) за флуентност на речта – определя се способността за възпроизвеждане на поредица от думи в четири специфични семантични категории (животни, плодове, цветове и градове) за определено време (по 15 секунди за всяка категория, общо 1 минута). Тестът е със силно изразено натоварване относно екзекутивното функциониране, семантичната и работна памет. За критична стойност се приема резултат от 30-31 точки, при максимум 40 (за пациенти със средно и висше образование, българска валидизация) [Райчева и съавтори, 2013]

Тестовете за изследване на вербална флуентност – оценява се броят генерирани думи за 1 минута или от определена категория, или със зададена първа буква – съответно тест за категориална или фонемна флуентност. В дисертационния труд използваните категории са животни, плодове, инструменти, мебели, а зададените първи букви са “м”, “к” и “с”. Процесът на генериране зависи основно от две анатомични структури – фронтален дял, който осигурява извличането на думите и темпорален дял, с който се свързва семантичния резерв. При липса на изразен семантичен дефицит, тестът за вербална флуентност се използва за оценка на нарушения от фронтален тип. За нормално се смята генерирането на повече думи от определена категория, отколкото със зададена първа буква. Обратното предполага дефицит в семантичната памет.

Тестовете за изследване на фонемна вербална флуентност [Ramier, Hécaen, 1970] – чрез тези тестове може да бъде изследван капацитетът за стратегическо търсене в дългосрочната памет и

поддържането на вече изработен план. Изискването е изследваното лице да назове колкото е възможно повече думи, започващи с една и съща буква, за определен период от време (1 минута), като се отчитат всички приемливи названия. Успеваемостта е малко по-ниска, отколкото при категориалната флуентност, като за 1 минута е нормално да бъдат назовани около 15-20 думи. Резултат по-нисък от 10 се счита за патологичен. В невропсихологичната батерия, използвана при настоящите изследвания, е добавена и оценка на флуентността за три букви (“м”, “к” и “с”) за генериране за 1 минута за всяка буква.

3.2.2.5. Изследване на речта и езиковите функции

При невропсихологичното изследване на езиковите и речевите функции е важно определяне още в началото на изследването на водещата ръка на пациента, т.е. установяване на доминантната голямомозъчна хемисфера. Информация за това се получава от анамнезата, наличието на фамилност за леворъкост, както и при наблюдението на пациента как извършва обичайни действия като писане, хранене и др. Използва се и друг информативен и лесен за изпълнение тест. При него от болния се изисква да извърши символично действие на забиване на пирон с чук и се отчита с коя ръка държи всеки един от двата предмета [Мехрабиан, 2016].

Оценката на спонтанната реч се осъществява още по време на разговора с болния при снемане на анамнезата. Преценяват се артикулацията, флуентността, лексикалното богатство, наличие на парафазии, персеверации, дефицити на граматичната структура, интонационни характеристики на речта.

BDAE на Бостонския тест за изследване и диагноза на афазиите [Александрова и кол., 1995; Goodglass & Kaplan, 1983]:

- Субтестове за разбиране на чута реч – от българската адаптация на Бостонския тест за изследване и диагноза на афазиите на Александрова и кол., 1995 [Goodglass & Kaplan, 1983] за изследване на езиковото разбиране, които включват задачи за разпознаване на думи, посочване на части на тялото, изпълняване на команди, разбиране на сложен текст.
- Изследване на повторната реч – задачи за повтаряне на различен тип материал – серия от срички, повтаряне на думи с различна честота на употреба (високо- и нискочестотни), повтаряне на ниско- и високочестотни фрази от субтест на Бостонския тест за изследване и диагноза на афазиите, българска адаптация [Александрова и кол., 1995]. Резултатът от тези

проби се представя количествено като брой успешни отговори – процент успеваемост от общо зададените стимули за повтаряне и служи за ориентация за вида на езиково-речевите дефицити при изследвания контингент, например за диагностициране на речева апраксия, логопеничен вариант на първична прогресивна афазия, дизартрия. [Мехрабиан. 2016].

Boston Naming Test (BNT) [Kaplan, et al., 1978] – е съкратен вариант за изследване на способността за назоваване на 15 фигури (легло, дърво, свирка, цвете и др.), които трябва да бъдат назовани от изследваното лице като те се представят с постепенно нарастваща трудност (думи с по-честа и с по-рядка употреба). При необходимост се позволява помощ от изследващия с обяснение на функцията на представения предмет (напр. "Това е нещо, което расте в градината"). Отчита се броя на правилно назованите предмети от рисунките. Синдромът на нарушение в способността за назоваване се нарича аномия и се наблюдава при лезия в лявата темпоропариетална област с различна етиология [Мехрабиан, 2016].

Picture naming test, 60 [Snodgrass & Vanderwart, 1980)] – в настоящото проучване назоваването се изследва и с разширен тестов вариант, включващ 60 стимула, подбрани от стандартизирани 260 контурни рисунки, чиито названия са измерени психолингвистично при българска норма (установени параметри като: честота на употреба, одушевеност, представителност, познатост, възраст на усвояване, дължина/брой на срички и под.)

“Рак и октопод” – съобразно контингента на проучването, към езиковотото изследване са добавени проби за изследване на семантичните процеси (Semantic Tasks). Пробата служи за оценяване на способността за семантично асоцииране (semantic association task). От изследваното лице се изисква след даден стимул (невербален вариант – картина, вербален – чута дума, смесен вариант), да избере асоциативно най-близка съответстваща рисунка сред дистрактори (напр. спрямо изображението на стол да посочи изображение на шкаф, като категориално сходни – мебели, спрямо изображението на брадва да посочи рисунка на отсечено дърво като функционално зависими). В настоящето проучване се използват 45 проби с изображения, с централно разположена картина и четири периферно разположени картини за избор, един верен отговор и три дистрактора. Асоциативният избор е зададен в две възможности – да се намери категориална асоциация или функционална асоциация [Мехрабиан, 2016].

Изследване на писмения език – способността за писане се оценява в задача за писмено назоваване на 15-те картини от Boston Naming Test. Оценява се коректността на писане, вида на аграфичните грешки, отклоненията от двигателния акт на писането, зрително-пространствените характеристики на писмената продукция.

3.2.2.6. Изследване на зрително-пространствени способности и конструктивен праксис

Конструктивните способности са сложна когнитивна функция, за чието реализиране са необходими съхранена перцепция на елементи от околната среда и зрително-двигателна интеграция.

Тест с рисуване на часовник (Clock Drawing Test, CDT) – комплексен тест за оценка на конструктивните способности, зрително-пространствените нарушения и екзекутивните функции. Пациентът разполага с лист хартия, на който предварително е нарисуван кръг, което минимализира влиянието на образованието, а впоследствие се инструктира да нарисува цифри, така че да заприлича на часовник. Стрелките на часовника трябва да сочат 11 часа и 10 минути, което позициониране се счита за най-чувствително за когнитивен дефицит. Оценяването може да се извърши по няколко системи, предложени от различни автори [Connor, et al., 2005]. В това проучване е използван методът на оценяване по 10-степенна система. Поради своята краткост, леснота на прилагане и относителна независимост от езикови способности, културни и етнически фактори, CDT е удобен за използване при скрининг на различни пациенти [Paganini-Hill, et al., 2001].

Rey-Osterrieth Complex Figure Test - копиране – този тест се използва за изследване на зрително-пространствени функции, зрителна памет и конструктивни способности. Тестът включва прересуване на сложната фигура на Rey-Osterrieth и припомняне на рисунката след интервал от 15-30 минути. Резултатите се отчитат съобразно точковата система за отчитане, която включва точки за локализация, точност и организация. Съществуват различни системи за оценяване. Прилаганата в дисертационния труд стандартизирана процедура за оценка е с максимална оценка от 36 точки, като за нарисувана правило част се дават 2 точки, а при правилно местоположение – 1 точка. При неправилно нарисуване, но разпознаване на частта се дават съответно 1 точка при

правилно местоположение и 0,5 точки при неправилно местоположение. При липса на част или неправилно прерисуване се дават 0 точки [Lezak, 1995].

3.2.2.7. Изследване на разпознаването на емоции (социално познание)

Набор от лица за разпознаване на емоции – използван е вариант на теста на Ekman, в който изследваното лице разпознава 6-те основни емоции (гняв, отвращение, страх, тъга, радост, изненада). Вариантът съдържа 45 фотографии на лица на 4 модела (две жени и двама мъже), които изразяват шестте базисни емоции, с различен интензитет на емоцията, както и по една фотография с неутрално изражение. Задачата е да се класифицират фотографиите в групи, напр. на „положителни емоции", „отрицателни" и „неутрални", като се избягват вербалните отговори – предвид настоящия контингент на пациенти с езикови нарушения. Използван беше кратък вариант на класифициране в три групи – лицеви изражения с положителни емоции, такива с отрицателни емоции и трети, които са неутрални. Вторият, по-разширен вариант, е за определяне на специфичните емоции в групите - пред пациента са поставени надписи с наименованията на отделните емоции (гняв, радост, отвращение, тъга, страх, изненада или неутрално лице). Пациентът трябва да класифицира всяка фотография към една от тези групи. Резултатът е брой верни отговори – процент на успеваемост, максималните верни отговора са 45, както и брой неправилни отговори с нарушена валентност, в които изследваният приписва емоция от различна валентност – напр. определя лице, изразяващо „страх" като неутрално или с положителна емоция.

Проучванията показват, че задачата за разпознаване на емоционални състояния изисква социална когниция, която се засяга рано в хода на развитие на ФТД, когато стандартното тестуване на когнитивни способности може да не покаже дефицит. Разпознаването на емоции, според цитираните автори, е сензитивна проба спрямо ФТД пациентите на ранни продромални стадии на заболяването [Мехрабиан, 2016].

Пациентите с ФТД имат значимо по-ниски стойности на разпознаване на всички лицеви емоции (освен за радост) в сравнение със здравите контроли и тази задача е подходящ инструмент за диференциране на ФТД диагноза [Diehl-Schmid et al., 2007].

3.2.2.8 Скали за оценка на справянето с ежедневни дейности

За оценка на способността за справяне с ежедневни дейности се прилага следната оценъчна скала:

Въпросник за справяне с ежедневни дейности – количествено измерване на функционалните способности в ежедневните дейности (ADL) при лица с когнитивни увреждания, като деменция и очертаване на областите на когнитивните дефицити, които могат да влошат изпълнението на ADL. Ежедневните основни и инструментални дейности се разглеждат във връзка с екзекутивните умения, за да се позволи идентифицирането на проблемните области. Основната цел е получаване на стандартизирана, валидна, надеждна и чувствителна мярка за функционални увреждания при деменция от алцхаймеров тип и други деменции.

Въпросникът включва две части – ADL (Activities of daily living) включващ няколко въпроса за всяка област от ежедневните дейности – хранене, обличане, поддържане на личната хигиена (къпане, миене на зъбите, сресване), инконтиненция на тазови резервоари, възможност за придвижване (изкачване на стълби, ходене, преместване от легло на стол) и IADL (Instrumental activities of daily living), включващ въпроси, свързани с възможността за пазаруване, готвене, прием на назначените медикаменти, използване на телефон, извършване на домакинска работа (пране, готвене), употреба на обществения транспорт и боравене с финанси. При точкуване се използва следната схема: може да се справи сам – 3т.; необходима му е помощ – 2т.; зависим е по отношение на изпълнението – 1т. и не може да го изпълни – 0т. По този начин се изчисляват точките във всяка категория, като отделно се изчисляват точките по отношение на ADL и IADL. Максималният общ брой точки за всяка част е 24т. За попълването на тези скали се използва информация от болния и неговия придружител.

3.2.3. Невропсихиатрична оценка

Разстройствата в поведението се оценяват чрез:

Frontal Behavior Inventory (FBI) [Kertesz et al., 2000] – количествена скала, базирана на информацията от болногледача и се състои от 24 поведенчески и личностни въпроса, предназначени за изследване на най-основните поведенчески характеристики на ФТД. Консервативната гранична точка на FBI оценката е над 27 точки за диагноза ФТД, при максимален възможен FBI резултат от 72 точки [Мехрабиан, 2016].

Невропсихиатричният въпросник (NPI) [Cummings J et al., 1994] – за оценка на честотата и тежест на поведенческите симптоми, свързани с деменция. Първоначално NPI изследва 10 подкатегории на поведенческото функциониране: налудности, халюцинации, възбуда / агресия, депресия, тревожност, еуфория, апатия, дезинхибиция, раздразнителност / лабилност и неконтролирани двигателни движения. От развитието му са добавени още две подкатегории: нощни поведенчески нарушения и апетит и хранителни промени [Cummings, 1997]. Необходима е информация от лицето, което се грижи за пациента (придружител), дали поведението на пациента се е променило след дебюта на заболяването и дали някои от изброените поведенчески реакции са наблюдавани при пациента месец преди изследването. В началото на придружителя се задават въпроси за скрининг, за да се определи дали са налице посочените нарушения, а ако отговорът е положителен, съществуват по-специфични въпроси за характеризиране на нарушенията. След това, придружителят определя честотата по 4-степенна скала и тежестта по 3-степенна скала. Степента на дистрес се определя чрез въпрос «Според Вас доколко това поведение предизвиква емоционален дистрес?» по 4-степенна скала [Трайков, 2006].

Гериатричната скала за депресия – кратка версия (Geriatric Depression Scale - GDS) – прилагането на скали за оценка на депресивността се препоръчва като част от диагностичния процес. Тя включва 15 въпроса относно наличието на различни депресивни симптоми през последната седмица преди изследването. Тестът се прилага устно, като трябва да се получи ясен отговор – “да” или “не”. Ако е необходимо, въпросът се повтаря, като за всеки въпрос се отбелязва отговор "да" или "не". За всеки депресивен отговор се отчита 1 точка (частични резултати не се приемат – ако отговорът е неясен или пациентът не отговори се отчита като депресивен отговор). Резултат от 0 до 4 е нормален. Резултат от 5 и повече точки предполага наличие на депресия.

3.2.4. Лабораторни изследвания

Приложени са и подробни лабораторни изследвания на кръв, с цел уточняване на причините за когнитивния дефицит и придружващите медицински състояния. Проведените лабораторни изследвания включват пълна кръвна картина с диференциално броене на левкоцити, серумни електролити и глюкоза, показатели за функционалното състояние на чернодробната и бъбречната функция, хормонално изследване на щитовидната жлеза (TSH), HIV, VDRL, серумна концентрация на витамин B12 и фолиева киселина.

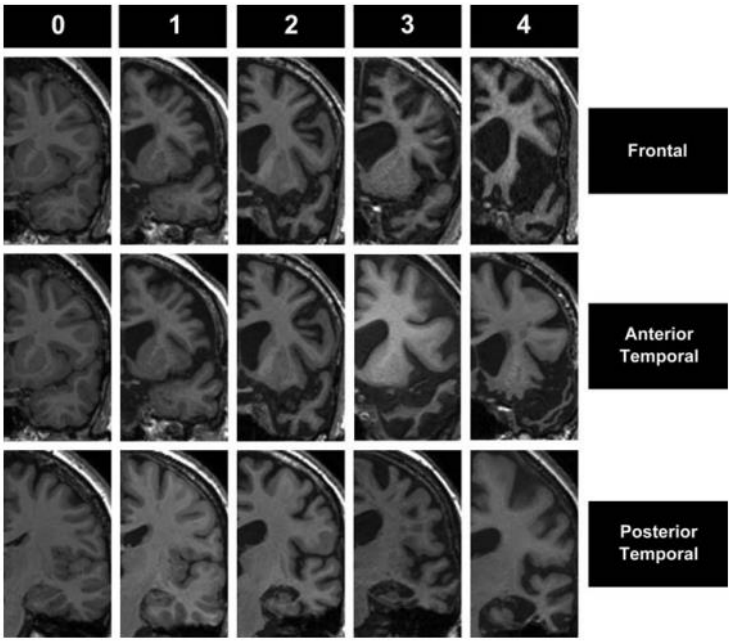
3.2.5. Невроизобразяване

Невроизобразяването включва провеждане на магнитно резонансна томография (МРТ) на мозъка и компютърна аксиална томография (КТ, при пациентите, контраиндицирани за провеждане на МРТ – пейсмейкър, наличие на импланти или при пациенти с изразена клаустрофобия) и последващо приложение на визуални невроизобразяващи оценъчни скали.

Визуални оценъчни скали:

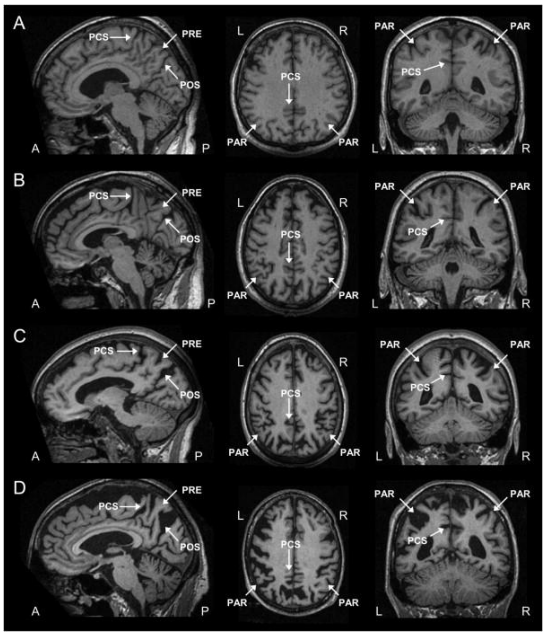
Използвани са валидизирани МРТ визуални оценъчни скали:

- Петстепенна скала на Kipps/Davies за ФТД (фигура 4) [Davies, 2009; Kipps, 2007];



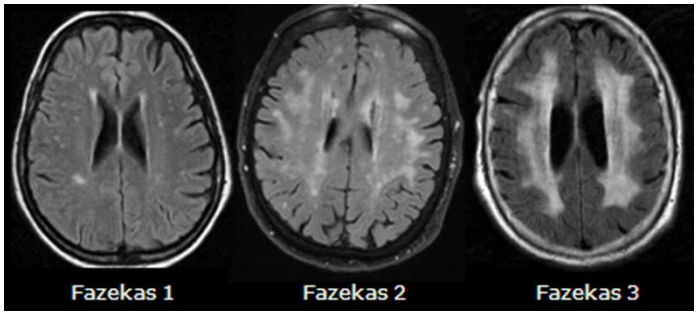
Фигура 4: Петстепенна скала на Kipps/Davies за челна атрофия. Референтните изображения на задния темпорален лоб са включени само в проучването на Kipps [Harper L et al., 2015].

- Визуална скала за задните дялове на мозъка - в сагиталните, аксиалните и коронарните срезове, нивата на оценяване са следните 0 = няма атрофия, 1 = минимална атрофия, 2 = умерена атрофия и 3 = тежка атрофия. [Koedam, 2011];



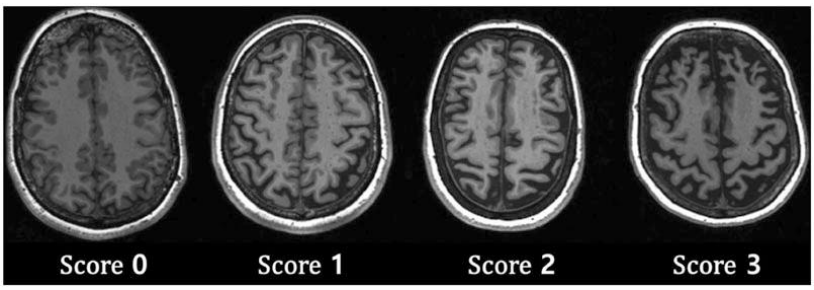
Фигура 5: Четиристепенна визуална скала на Koedam за атрофия на задните дялове [Harper L et al., 2016]

- Използвана е тристепенна скала за отчитане на тежестта, съгласно Fazekas скала (1987) за оценка на промените на подкоровото бяло вещество (фигура 6) - 1 = пунктиформени хиперинтенсни фокуси; 2 = множествени хиперинтенсни фокуси, с начално конфлуиране в отделни зони; 3 = значителни по площ конфлуиращи хиперинтенсни зони.



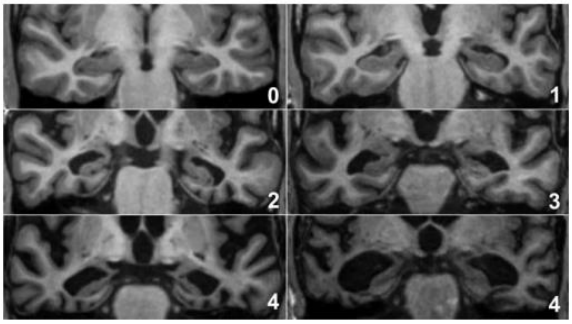
Фигура 6: Тристепенна визуална скала на Fazekas за оценка на промените в подкоровото бяло вещество [Harper L et al., 2015]

- Четиристепенна (генерализирана) скала на Pasquier за глобалната кортикална атрофия (фигура 7) [Pasquier F, 1996];



Фигура 7: Четиристепенна визуална скала на Pasquier за оценка на общата корова атрофия [Harper L et al., 2015]

- Петстепенна скала на Scheltens за атрофия на медиален темпорален дял (фигура 8) [Scheltens, 1992].



Фигура 8: Петстепенна скала на Scheltens за медиалната темпорална атрофия [Harper L et al., 2016]

3.2.6. Генеалогични и молекулярно-генетични

Изследванията в това проучване са проведени в Катедра по медицинска генетика, Медицински факултет, Медицински университет – София. Молекулярно-генетичните изследвания са извършвани без информация, относно клиничната диагноза на пациентите.

3.2.6.1. Генеалогичното (родословно) изследване

Информацията, касаеща наличието на засегнати индивиди в родословието назад, е получена от пациентите или близки и роднини. По време на тези проучвания са събирани и кръвни проби, с оглед провеждане на молекулярно-генетично изследване след подписано писмено съгласие от страна на пациента или негов представител (при пациентите с тежки когнитивни нарушения). Клинико-генетичната диагностика на начина на унаследяване следва принципите, описани от М. Абаджиев (1973).

3.2.6.2. Молекулярно-генетичен анализ

При изследваната кохорта пациенти, след подписване на информирано съгласие, беше взета периферна кръв. Пробите бяха кодирани, за да не могат да се проследяват индивидуално. Биологичните проби (серум, плазма и ДНК) се съхраняват в банка за биологични материали.

При един от пациентите с невродегенерация с акумулация на желязо е проведен молекулярно-генетичен анализ с установяване на генетичен дефект в гена WDR45.

3.2.7. Изследване на ликворни биомаркери – общ и фосфорилиран тау и бета амилоид

Анализът на ликворните биомаркери при пациенти с когнитивни нарушения се извършва в рамките на рутинната клинична практика в Клиника по неврология, УМБАЛ "Александровска", като за целта пациентите изразяват в писмен вид информирано съгласие за провеждане на манипулацията и изследване на ликвор за количествено определяне на бета амилоид и тау протеини. Използвани са специализирани епруветки за целта. Ликворните проби са анлизирани една по една, като се използват търговски достъпни имуноензимни анализи (INNOTEST, Innogenetics) за определяне на нивата на Aβ1-42, p-tau и t-tau. Тестовете са извършени според инструкциите на производителя, спазвайки специфичните преаналитичните и аналитичните изисквания (Lewczuk, Kornhuber, et al. 2006; Zimmermann et al. 2011; del Campo et al. 2012; Reijs et al. 2015; Lewczuk, 2018). Анализът е направен съгласно протоколите на производителя в изследователска лаборатория към лабораторията за Молекулярна генетика, Институт по молекулярна биология към БАН „Акад. Р. Цонев ".

3.2.7. Статистически методи

За статистическа обработка на данните са използвани следните статистически методи:

1. Дескриптивен анализ – представени са средните аритметични стойности при оценяване на централната тенденция и стандартните отклонения при оценка на разсейването на изследваните количествени признаци.
2. Графичен анализ – за сравняване и онагледяване на статистическите данни.
3. Непараметричен тест на Шапиро-Уилк – за определяне на вида на разпределението и последващо решение за използвания тест за сравнение на две или повече променливи – параметричен/непараметричен.
4. Т-тест на Стюдънт за сравняване на средни величини между две независими извадки, при положение, че са покрити всички критерии за правомерната му употреба.
5. Непараметричен тест на Ман-Уитни за проверка на хипотези за различие между две независими извадки, когато не са изпълнени условията за употреба на Т-тест на Стюдънт.
6. Еднофакторен дисперсионен анализ (one-way ANOVA) – за проверка на хипотези за различие между повече от две независими извадки, при положение, че са покрити всички критерии за правомерната му употреба. При наличие на значим ефект при ANOVA, разликите между групите се анализират post-hoc с корекция на Бонферони за множество сравнения.
7. Непараметричен тест на Кръскал-Уолис – за проверка на хипотези за различие между повече от две независими извадки, когато не са изпълнени условията за употреба на еднофакторен дисперсионен анализ. При наличие на значим ефект разликите между групите се сравниха post-hoc с процедурата на Dunn с корекция на Бонферони за множество сравнения.
8. Корелационен анализ – за търсене на взаимовръзка между различни променливи (корелация на Пирсън при покриване на всички критерии за правомерната му употреба и корелация на Спирман при останалите случаи).
9. Pearsons chi-squared (Хи-квадрат тест на Пирсън) и екзактен тест на Фишър – за проверка на хипотези за наличие на връзка между категорийни променливи.
10. Изчисление на Z-стойност – Z-стойността се изчислява като разлика между получената стойност за дадена променлива X и средната стойност за тази променлива M в контролната

група (нормативната извадка), разделена на стандартното отклонение S на дадената променлива в контролната група: Z= (X-M)/S . По този начин стойностите на Z са нормализирани, спрямо стандартното отклонение на контролната група. Отрицателните стойности на Z означават, че дадената променлива има по-ниски стойности в сравнение с контролната група и обратно - положителните Z показват по-високи стойности на променливата, спрямо контролната група. Нулевата стойност на Z би означавала липса на разлика спрямо контролната група. Обикновено стойностите, показващи разлики по-големи от 2.5 стандартни отклонения спрямо нормативната извадка ($Z>2.5$ или $Z<-2.5$) се считат за достатъчно големи, за да бъдат интерпретирани.

Статистическият анализ на резултатите е проведен използвайки програмите Statistica 12 и IBM SPSS 28.0. За ниво на статистическа значимост, при което се отхвърля нулевата хипотеза, е избрано $p<0.05$.

Глава 4. СОБСТВЕНИ ПРОУЧВАНИЯ

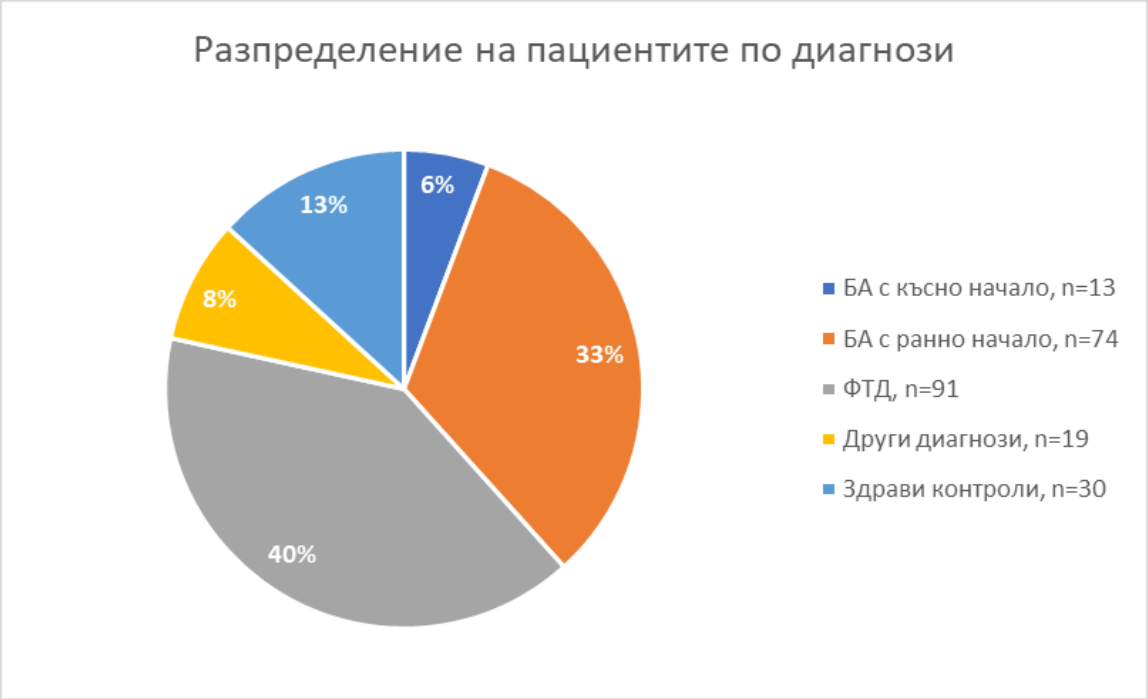
4.1. Демографски и клинични характеристики на изследваните пациенти

Изследвана кохорта на пациентите с невродегенеративни заболявания

Групата на пациентите с клинична диагноза БА и ФТД се състои от общо 178 подбрани и последователно изследвани пациенти с деменция (n=13 с БА с късно начало; n=28 с БА с ранно начало с типично представяне; n=16 с БА с ранно начало – поведенчески-дисекзекутивен вариант, n=10 с БА с ранно начало-задна кортикална атрофия, n=20 с логопенична-ППА, n=63 с ФТД-П, n=12 с ФТД- нефлуентна ППА и n=16 с ФТД-семантична-ППА). Поради факта, че пациентите с логопенична-ППА в повечето случаи имат подлежаща БА патология, преди ликворологичното изследване, тези пациенти ще бъдат представяни заедно с пациентите с БА.

Пациенти с невродегенеративни заболявания, непокриващи критериите на БА и ФТД, са общо n=19 пациенти със заболявания, протичащи с когнитивни нарушения и включват следните диагнози: невродегенерация с акумулация на желязо, мултисистемна атрофия, деменция с телца на Леви, болест на Кройцфелд-Якобс, невроборелиоза, CADASIL, Нюман Пик С, хорея на Хънтингтон. Част от тези заболявания, в съчетание с резултатите от проведеното изследване за ликворни биомаркери, ще бъдат представени в дисертацията като отделни клинични случаи.

Разпределение на изследваните пациенти по групи, съобразно ревизираните клинични критерии

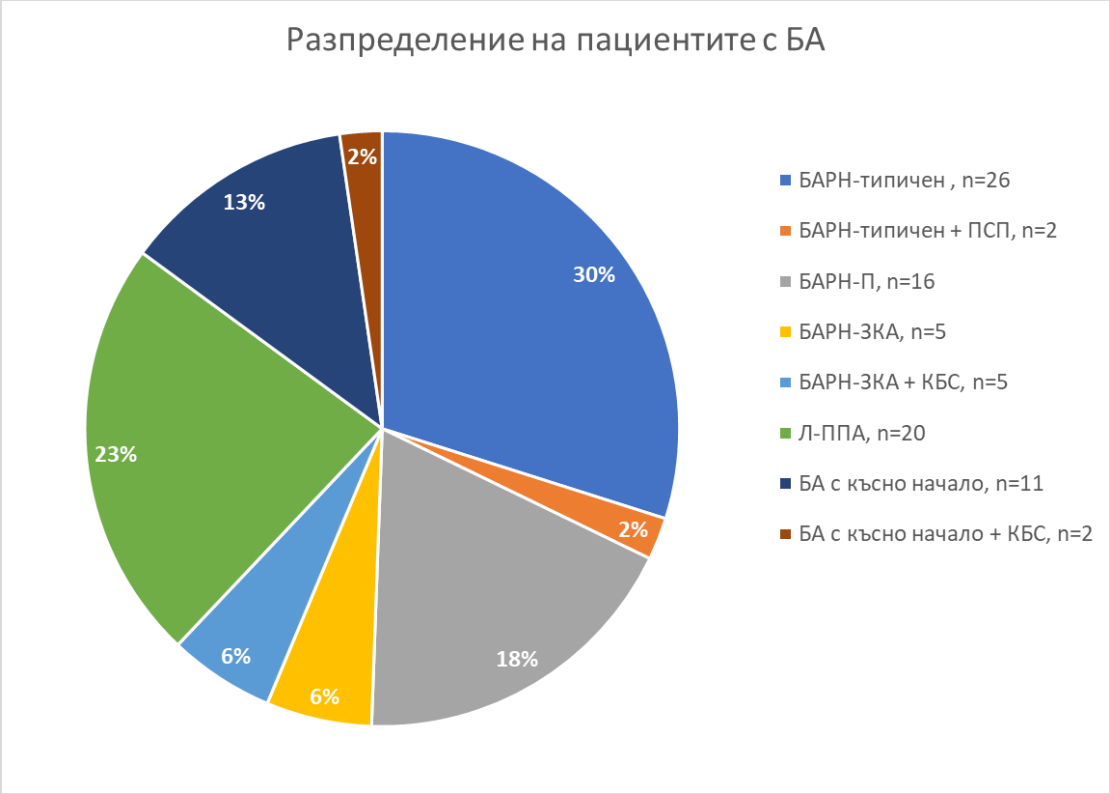


Фигура 9: Разпределение на изследваните пациенти. БА - болест на Алцхаймер; ФТД - Фронтотемпорална деменция.

Пациенти с клинична диагноза БА

Кохортата на пациенти с болест на Алцхаймер, участващи в проучването са общо n=87, от които n=74 са с БА с ранно начало (n=28 с ранно начало и типично протичане и n= 46 с БА с ранно начало с атипична клинична характеристика – n=16 с БА с ранно начало - фронтален (поведенчески-дисекзекутивен вариант), n=10 с БА с ранно начало - задна кортикална атрофия и n=20 с логопенична-ППА), при n=13 пациенти е поставена диагноза БА с късно начало.

От изследваните пациенти с поставена клинична диагноза БА при общо n=7 е налично съчетание с кортикобазален синдром (КБС) – при n=2 пациента с БА с късно начало и при n=5 с БАРН-ЗКА. При n=2 пациента с БАРН-типичен е налично съчетание с прогресивна супрануклеарна парализа (ПСП).



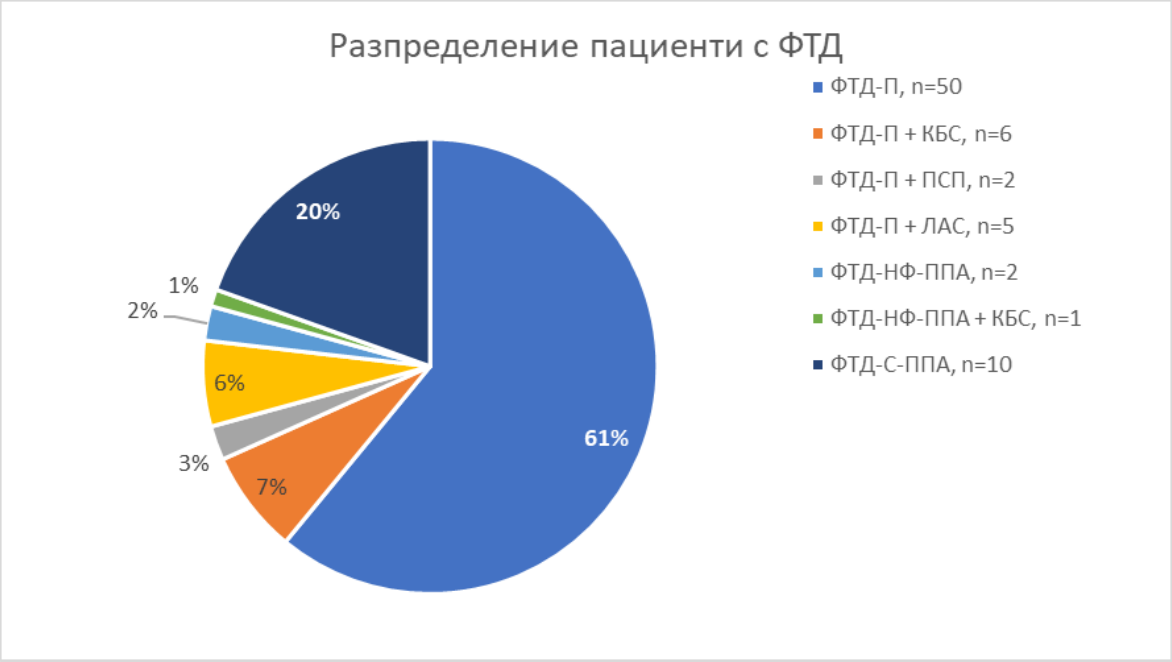
Фигура 10: Разпределение на изследваните пациенти с болест на Алцхаймер. БА – болест на Алцхаймер; БАРН-типични – болест на Алцхаймер с ранно начало и типично протичане; ПСП - прогресивна супрануклеарна парализа; БАРН-П – болест на Алцхаймер с ранно начало – поведенчески-дисекзекутивен вариант; БАРН-ЗКА – болест на Алцхаймер с ранно начало – задна кортикална атрофия; КБС – кортикобазален синдром; Л-ППА – логопенична първична прогресивна афазия;

Пациенти с клинична диагноза ФТД

Спектърът от ФТЛД нарушения се състои от общо n=91 пациенти, от които n=63 с ФТД - поведенчески вариант, n=12 пациенти с ФТД - нефлуентна първична прогресивна афазия, n=16 пациенти с ФТД - семантичен вариант на ППА.

При n=7 пациента с установява съчетание с КБС, като то се установява при n=6 с ФТД-П и при n=1 с ФТД-НФ-ППА.

При n=2 пациенти с ФТД-П се установява съчетание с прогресивна супрануклеарна парализа (ПСП), докато при n=5 пациенти с ФТД-П са в съчетание с латерална амиотрофична склероза (ЛАС).



Фигура 11: Разпределение на пациентите с ФТД. ФТД - Фронтотемпорална деменция; ФТД - П – фронтотемпорална деменция - поведенчески – дисекзекутивен вариант; КБС –синдром; ПСП - прогресивна супрануклеарна парализа; ЛАС - латерална амиотрофична склероза; ФТД-НФ-ППА – фронтотемпорална деменция – нефлуентна първична прогресивна афазия; ФТД-С-ППА – фронтотемпорална деменция – семантичен вариант.

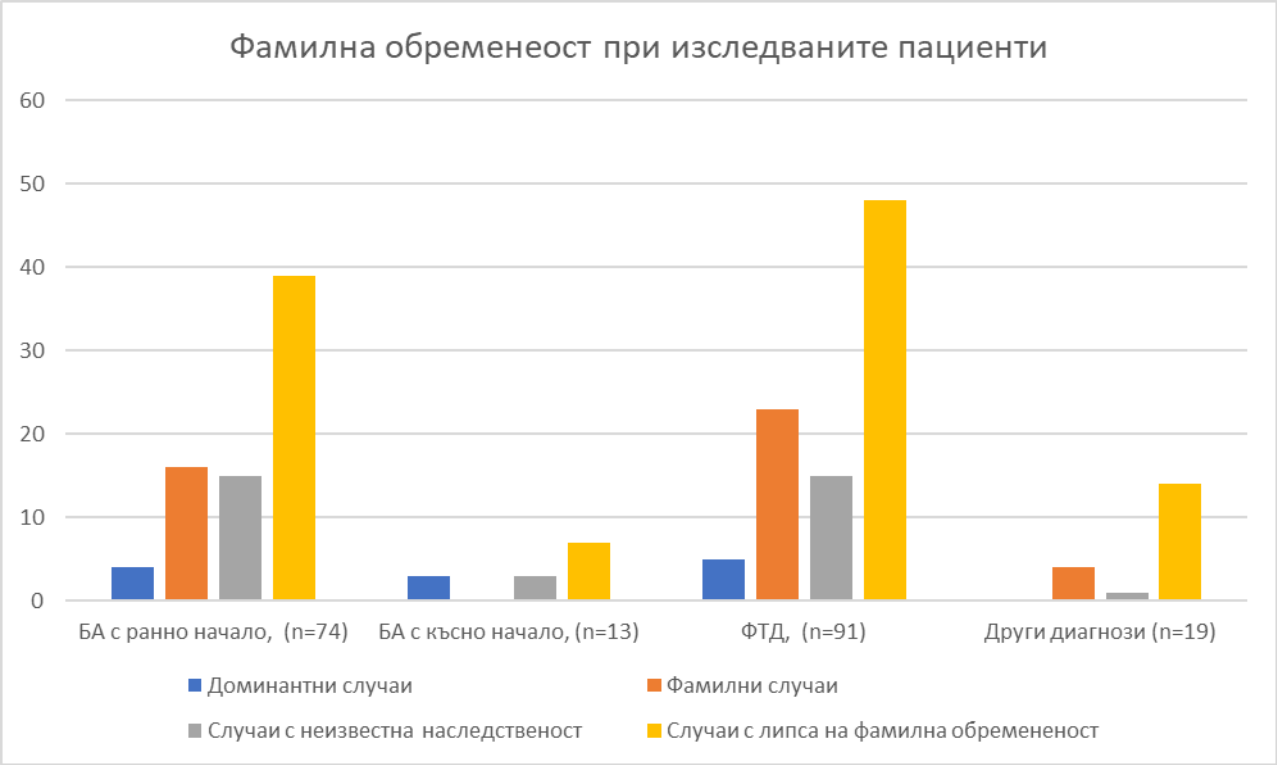
Клинична характеристика на изследваните пациенти с БА и ФТД

При всички пациенти е събрана информация, касаеща фамилната обремененост чрез интервюиране на придружител/болногледач/близък запознат с фамилната анамнеза. Заболяването се смята за автозомно-доминантно, ако най-малко 3 лица в 2 или повече поколения страдат от деменция с ранно начало и двамата са първа степен роднини на третия. Заболяването е фамилно, когато имаме най-малко 2 лица с поставена диагноза деменция, но критериите за автозомно-доминантно унаследяване не са изпълнени. Спорадичните случаи се определят, когато има единичен случай на заболяването, или когато родните с деменция имат най-малко трета степен роднинска връзка. Категорията „неизвестна наследственост“ се отбелязва, когато няма достатъчно информация за семейството, напр. поради осиновяване, смърт в ранна възраст или неизвестна

фамилна анамнеза. При липса на фамилна обремененост при пациента тя е отбелязана като категория “отричат фамилна обремененост”.

Таблица 3: Клинични характеристики на изследваните пациенти.

Пациенти (n=197)	БА с ранно начало (n=74)	БА с късно начало (n=13)	ФТД (n=91)	Други диагнози (n=19)
Пол (М/Ж)	26/48	6/7	46/45	8/11
Възраст на дебют	57,24 ± 6,05	71,77 ± 4,76	57,47 ± 8,50	51,68 ± 12,78
Доминантни случаи	4/74 (5%)	3/13 (23%)	5/91 (5%)	0/19 (0%)
Фамилни случаи	16/74 (22%)	0/13 (0%)	23/91 (25%)	4/19 (21%)
Случаи с неизвестна наследственост	15/74 (20%)	3/13 (23%)	15/91 (16%)	1/19 (5%)
Случаи с липса на фамилна обремененост	39/74 (53%)	7/13 (54%)	48/91 (53%)	14/19 (74%)



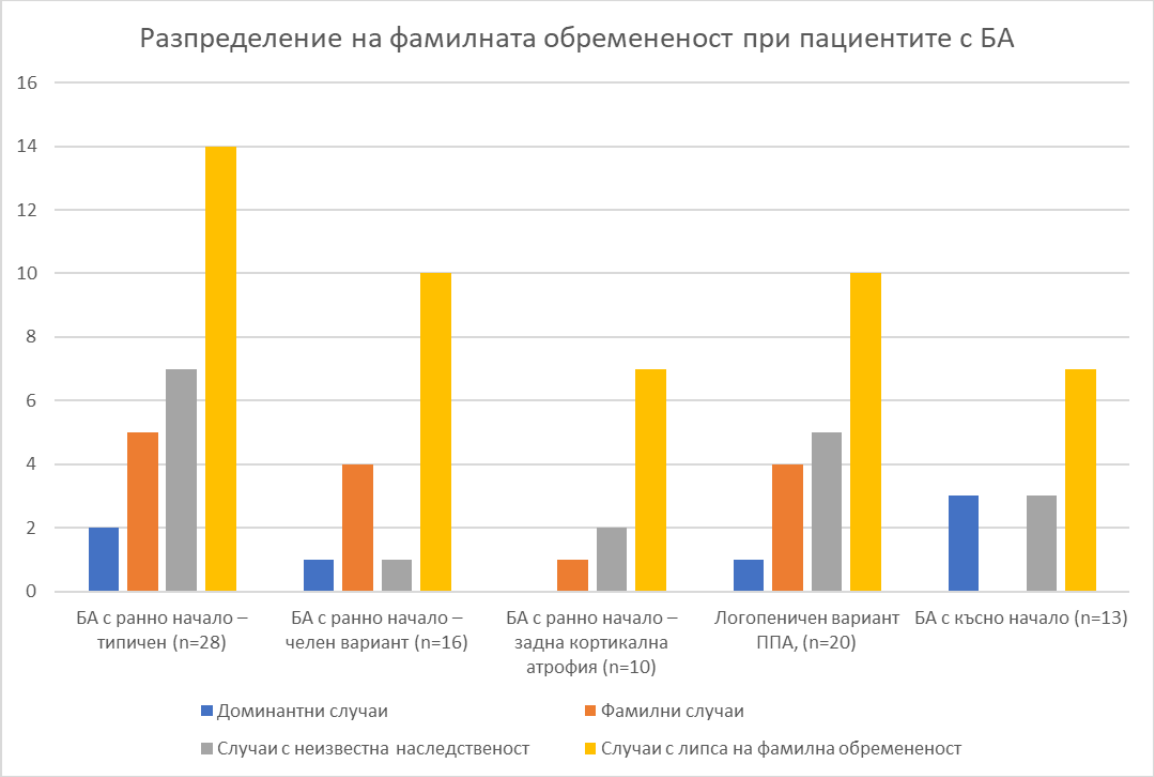
Фигура 12: Фамилна обремененост при изследваните групи пациенти. Ордината - брой пациенти.

Клиничната характеристика на пациентите с болест на Алцхаймер е представена в таблицата:

Таблица 4: Клинична характеристика на пациентите с БА.

Пациенти (n=87)	БА с ранно начало – типичен (n=28)	БА с ранно начало – фронтален вариант (n=16)	БА с ранно начало – задна кортикална атрофия (n=10)	Логопеничен вариант ППА (n=20)	БА с късно начало (n=13)
Пол (М/Ж)	11/17	7/9	3/7	5/15	6/7
Възраст на дебют	56,61 ± 4,26	57,13 ± 7,75	56,00 ± 3,94	58,85 ± 7,47	71,77 ± 4,76
Продължителност на заболяването преди диагностициране (години)	2,21 ± 1,32	2,38 ± 1,40	2,7 ± 1,34	1,80 ± 1,15	1,54 ± 1,13
Образование (години)	14,07 ± 1,74	13,56 ± 2,78	13,80 ± 1,93	14,15 ± 2,32	13,69 ± 1,93
MMSE	18,50 ± 7,32	18,19 ± 7,29	19,90 ± 4,41	19,60 ± 3,79	19,92 ± 4,59
Доминантни случаи	2/28 (7%)	1/16 (6%)	0/10 (0%)	1/20 (5%)	3/13 (23%)
Фамилни случаи	5/28 (18%)	4/16 (25%)	1/10 (10%)	4/20 (20%)	0/13 (0%)
Случаи с неизвестна наследственост	7/28 (25%)	1/16 (6%)	2/10 (20%)	5/20 (25%)	3/13 (23%)
Случаи с липса на фамилна обремененост	14/28 (50%)	10/16 (62%)	7/10 (70%)	10/20 (50%)	7/13 (54%)

Данните са представени със средно аритметични стойности ± стандартни отклонения; MMSE - Mini Mental State Examination; М – мъже; Ж - жени.



Фигура 13: Фамилност при пациенти с БА. Ордината - брой пациенти.

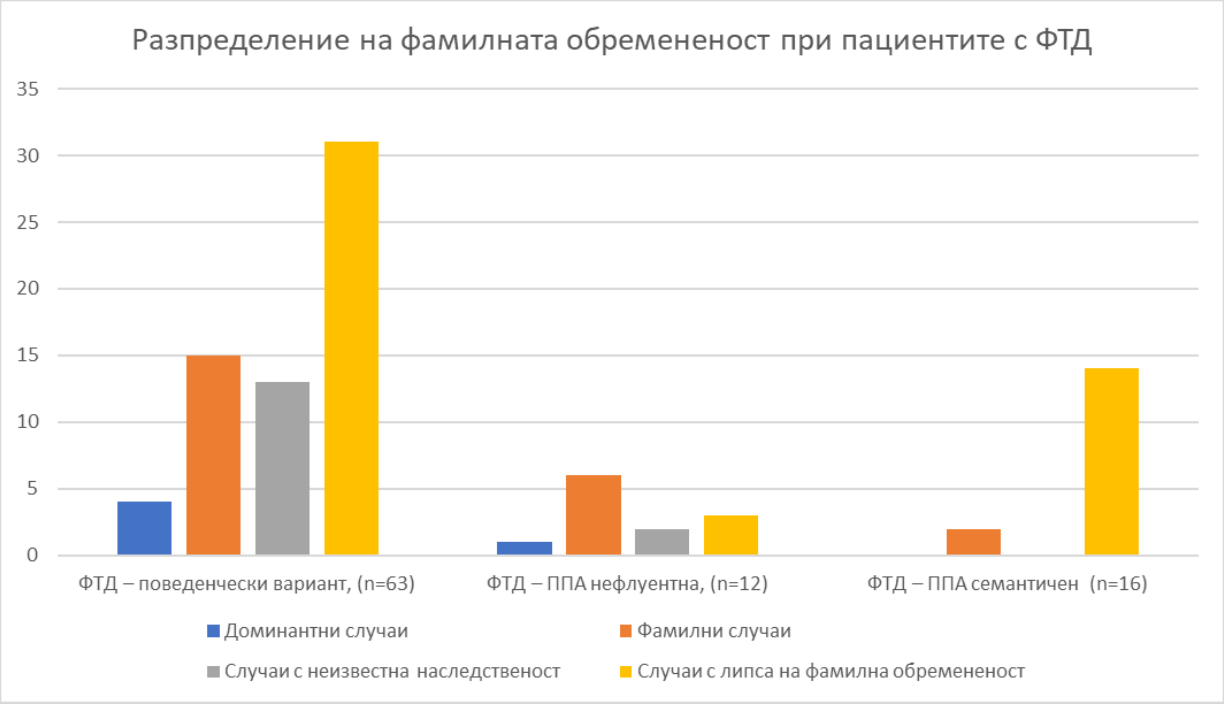
В следващата таблица са представени клиничните характеристики на пациентите с ФТД, които са изследвани:

Таблица 5: Клинична характеристика на пациентите с ФТД.

Пациенти (n=91)	ФТД – поведенчески вариант (n=63)	ФТД – ППА нефлуентна (n=12)	ФТД – ППА семантичен (n=16)
Пол (М/Ж)	30/ 33	7/5	7/9
Възраст на дебют	56,33 ± 9,31	60,17 ± 5,36	59,94 ± 5,96
Продължителност на заболяването преди диагностициране (години)	2,29 ± 1,28	3,00 ± 1,76	2,32 ± 1,35

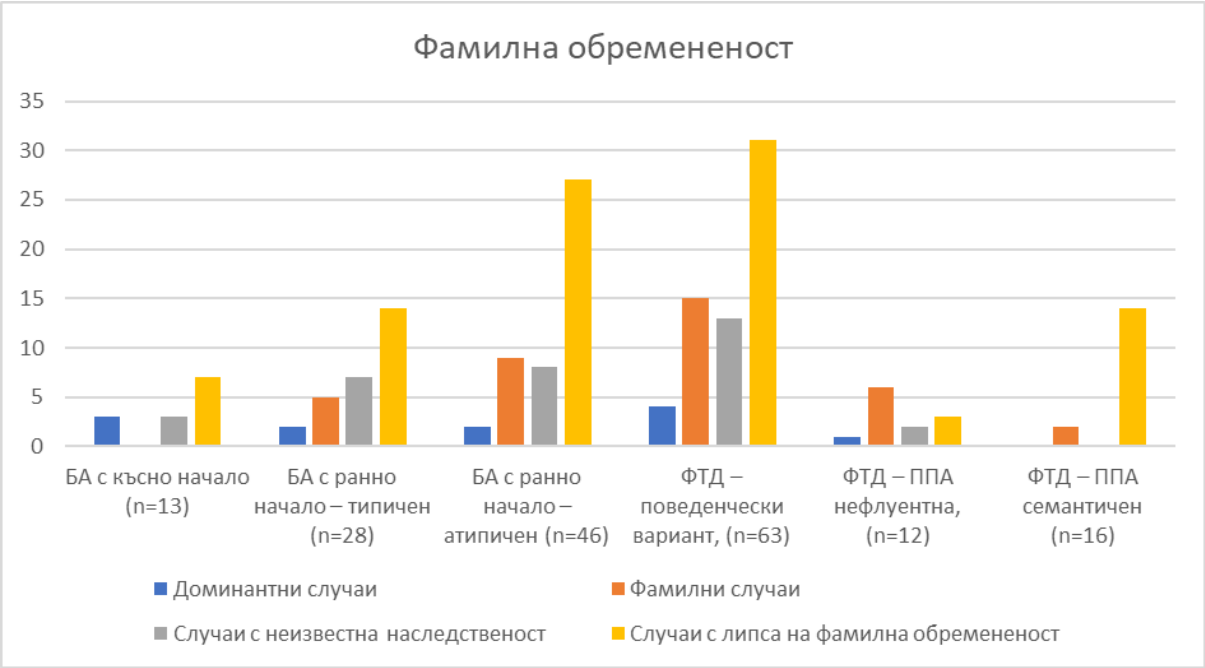
Образование (години)	14,25 ± 2,07	13,33 ± 2,39	14,63 ± 1,89
MMSE	21,95 ± 5,98	16,92 ± 8,72	18,06 ± 7,03
Доминантни случаи	4/63 (6%)	1/12 (8%)	0/16 (0%)
Фамилни случаи	15/63 (24%)	6/12 (50%)	2/16 (12.5%)
Случаи с неизвестна наследственост	13/63 (21%)	2/12 (17%)	0/16 (0%)
Случаи с липса на фамилна обремененост	31/63 (49%)	3/12 (25%)	14/16 (87.5%)

Данните са представени със средно аритметични стойности ± стандартни отклонения; MMSE - Mini Mental State Examination; М – мъже; Ж – жени.



Фигура 14: Фамилна обремененост на пациенти с ФТД. Ордината – брой пациенти.

Съпоставка на фамилната обремененост при изследваните групи пациенти с БА и ФТД



Фигура 15: Разпределение на фамилната обремененост в отделните групи пациенти. Ордината – брой пациенти.

Предвид различния брой на групите, за сравнение на наследствеността са предвидени процентното съотношение на фамилната обремененост в различните групи.

За сравнение на наследствеността при различните заболявания в българската популация, съобразно клиничните критерии, представяме процентното съотношение на автозомно-доминатните случаи, в съчетание на фамилните в различните групи.

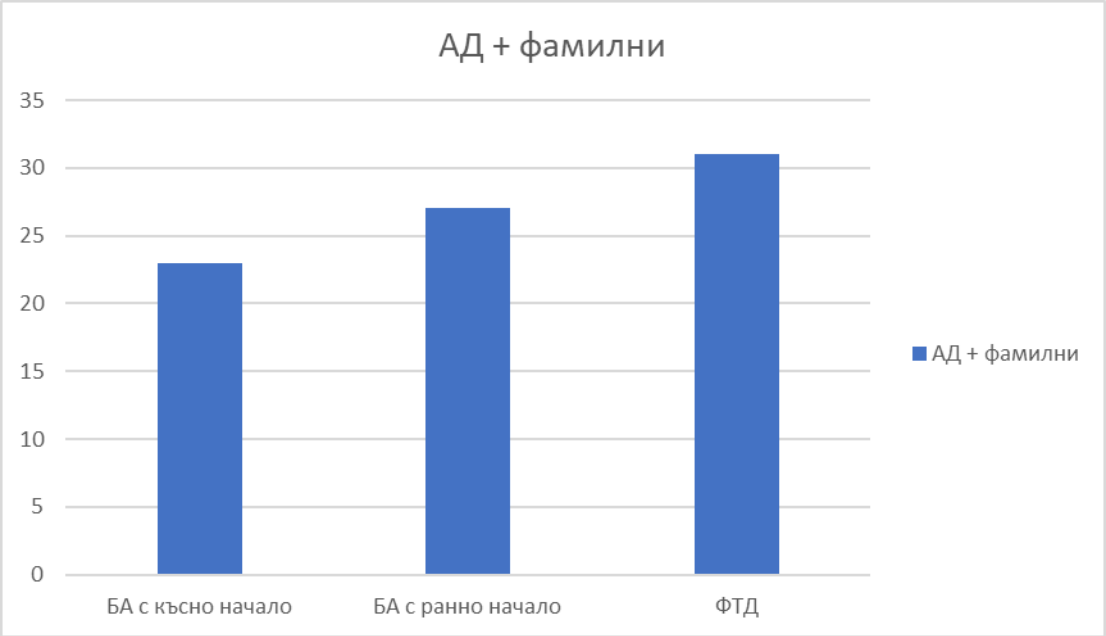
Таблица 6: Процентно разпределение на автозомно-доминантната и фамилната наследственост при пациентите с БА и ФТД.

	БА с късно начало	БА с ранно начало	ФТД
Автозомно-доминантни + Фамилни случаи	23%	27%	31%

БА – болест на Алцхаймер; ФТД – Фронтотемпорална деменция.

Данните от литературата са противоречиви по отношение на наследственост в групата на БАРН и ФТД вариантите. Дефиниците за фамилни случаи се различават в различните проучвания и се определят на различни степени, в зависимост от възрастта на дебюта на заболяването при членовете на фамилиите, наличие на деменция и/или други невродегенеративни заболявания и психиатрични заболявания. Степентта на фамилност се определя в различна степен на тежест като силна, средна или ниска степен на фамилност. В нашето проучване, честотата на автозомно-доминантните и фамилните случаи при болни с ФТД е 31%, респективно 22% при болните с БАРН. Данните въз основа на клиничното диагностициране съвпада с данните от литературата.

Установява се висока степен наследственост в групата на пациенти с БА с късно начало. Това най-вероятно се обяснява с подбора на пациентите за тази група. Пациентите с БА с късно начало не са подбрани като последователни пациенти. Основната част са пациенти с данни за фамилност или атипичните случаи, при които е проведена лумбална пункция и изследване на биомаркери в ликвора.



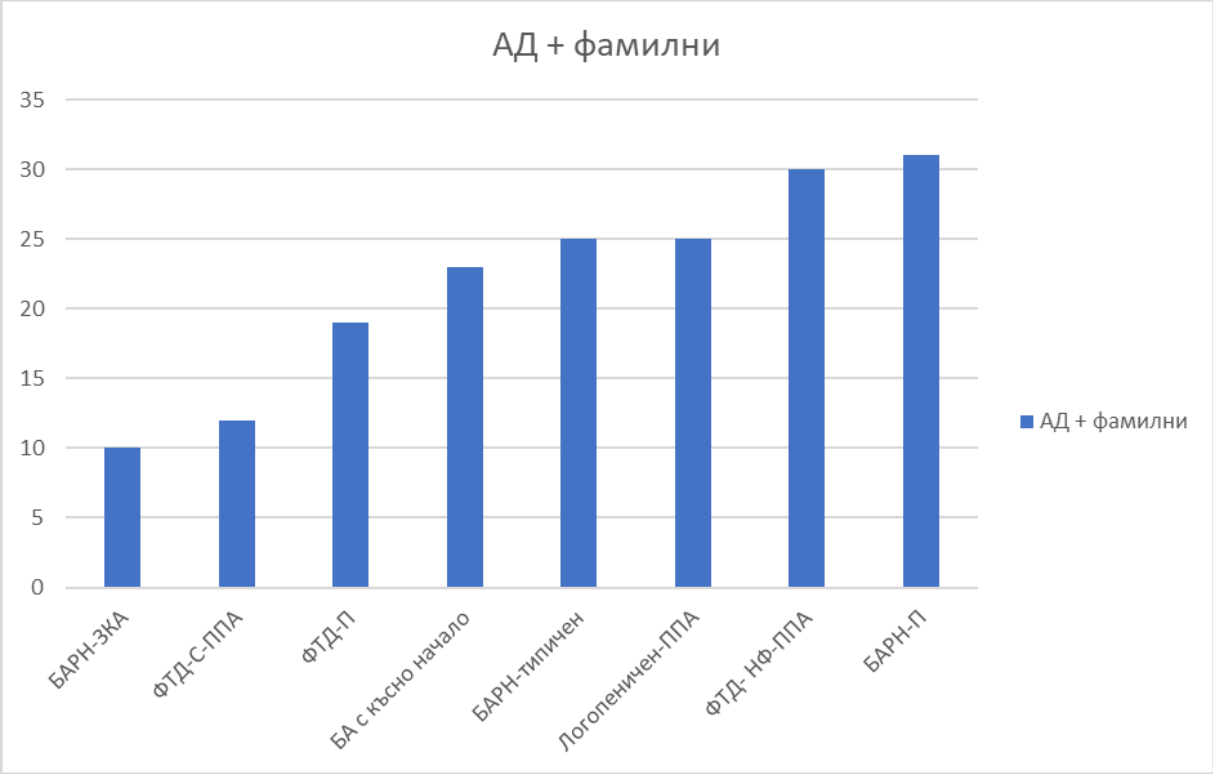
Фигура 16: Процентно разпределение на АД и фамилната наследственост в групите на БА с късно начало, БАРН и ФТД. АД – автозомно-доминантно; Ордината – брой пациенти.

От проведеният анализ посредством тест χ2 (Хи-квадрат тест на Пирсън) за установяване на статистически значима разлика по отношение на броя пациенти с АД и фамилно унаследяване в групите на пациентите с БА с късно начало, БАРН и ФТД не се установи наличие на статистически значима разлика по отношение на броя пациенти с АД и фамилно унаследяване в трите групи пациенти χ2 (2) = 0,989.

Таблица 7: Разпределение на АД и фамилната наследственост в групите на отделните подгрупи на БА и ФТД.

	БА с късно начало	БАРН-типичен	БАРН-ЗКА	БАРН-П	Логопе-ничен ППА	ФТД-П	ФТД-НФ-ППА	ФТД-С-ППА
АД+ Фамилни	23%	25%	10%	31%	25%	19%	30%	12%

АД – автозомно-доминантно.



Фигура 17: Процентно разпределение на АД и фамилната наследственост в отделните подгрупи на БА и ФТД. АД- автозомно-доминантно;

От проведеният анализ посредством тест $\chi 2$ за установяване на статистически значима разлика по отношение на броя пациенти с АД унаследяване и фамилност в отделните подгрупи пациенти с БА и ФТД не се установи наличие на статистически значима разлика $\chi 2$ (2) = 0,989.

Интерес представлява сравнение на фамилните случаи в ревизираните групи, съобразно ликворните биомаркери. Тази информация има съществено значение за генетично консултиране на пациентите и техните близки.

4.2. Изследване на ликворни биомаркери при пациентите с БА и ФТД:

Предложена за първи път в началото на 90-те години на миналия век амилоидната каскадна хипотеза [Selkoe DJ., 1991; Hardy, 1991; Hardy JA, 1992] продължава да доминира във възгледите за патофизиологията на БА. Последователността от събития остава източник на значителен дебат, но Aβ запазва обединяваща роля както по отношение на фамилната БА, при която всички патогенни мутации водят до повишено производство на Aβ, така и при спорадичната БА, при която клирънсът на Aβ вероятно бива нарушен. Агрегацията на Aβ възниква при проява на дисбаланс между производството и клирънса, като е вероятно токсичните форми на Aβ да са по-скоро олигомери, отколкото плаки. Тези Aβ олигомери (Aβo) могат да имат синергични токсични ефекти с тау, който вече присъства в невроналните синапси, и чрез активиране надолу по веригата на кинази могат да бъдат включени в патологичното тау фосфорилиране, както и могат да бъдат включени в тау-независими механизми на екситотоксичност чрез увеличаване на постсинаптичните концентрации на калций [Spires-Jones TL et al., 2014].

От проведени анализи на глиозата намираща се около Aβ плаки, се установява, че не-невроналните клетки също участват в патогенезата на БА, но все още не е известна до каква степен възпалителните реакции на ЦНС от макрофаги и микроглия довеждат до невралната ексцитотоксичност или я подпомагат. Вероятно астроцитите взимат участие в раззграждането на Aβ плаки, което само по себе си може да освободи токсични Aβo. Астроцитите също така могат да играят роля в регулирането на интрамуралния периартериален дренаж на разтворени вещества като Aβ от мозъчната интерстициална течност.

Клинични критерии за деменция при БА и леко когнитивно нарушение

Деменция при БА

Първите клинични диагностични критерии за деменция при БА, формализирани от Националния институт по неврологични и комуникативни разстройства и Асоциацията на болестта на Алцхаймер и свързаните с нея разстройства (NINCDS-ARDRA) през 1984 г. [McKhann G et al.,1984] се сравняват и контрастират с актуализираните през 2011г. критерии от Националният институт по стареене и Асоциацията на Алцхаймер (NIA-AA) [McKhann G et al., 2011] (таблица 8)

Критериите от 2011г. разграничават синдрома на деменция при БА от свързаното с БА леко когнитивно нарушение (ЛКН) и формализираха диагнозата на неамнестичните прояви на деменция при БА, като по този начин актуализираха критериите от 1984г., за да признаят клиничната хетерогенност на деменцията при БА. Критериите от 2011г. също така подробно описват изследванията, които увеличават сигурността, че патофизиологичният процес на БА е причина за синдрома на деменция. Те включват наличието на генетична мутация, свързана с фамилна БА, както и биомаркерния профил предполагащ патология на БА.

Леко когнитивно нарушение (ЛКН)

Работната група на NIA-AA през 2011г. също създаде набор от диагностични критерии за ЛКН [Albert MS, et al., 2011], определяйки го като комбинация от

• безпокойство за наличие на когнитивни нарушение от страна на пациента, информатор или клиницист с

• обективно доказателство за един или повече когнитивни дефицити при клинична или невропсихологична оценка, но

• без да се нарушава независимостта по отношение на работните/ежедневните задължения.

Последното е ключовият момент, който отличава ЛКН от синдрома на деменция.

Таблица 8: Сравнение на клиничните диагностични критерии от 1984г. и 2011 г. за деменция при БА.

Критерии на NINCDS-ADRDA от 1984г. [McKhann GM, et al., 1984]	**Критерии на NIA-AA от 2011г. [McKhann GM, et al., 2011]**
Възможна деменция при БА (всички изисквания са необходими)	**Възможна деменция при БА (всички изисквания са необходими)**

Деменция при клиничен преглед, потвърдена посредством невропсихологично изследване • Дефицити в две или повече области на познанието • Прогресивно влошаване на паметта и други когнитивни функции • Няма нарушение на съзнанието • Начална възраст 40-90 години (най-често >65 години) • Липса на друго системно или неврологично заболяване, което може да доведе до горните симптоми	Отговаря на критериите за деменция: когнитивни или поведенчески симптоми, които пречат на способността за изпълнение на обичайните работни/ежедневни задължения представляващи спад в сравнение с предишни нива на функциониране, които не могат да се обяснят с делириум или психично разстройство и са потвърдено посредством анамнеза снета от пациента и информатор по време на клиничен преглед или невропсихологично изследване • Трябва да има нарушения засягащи минимум две сфери - амнезия (вербална или топографски), затруднения в разсъждението/ преценката, нарушение в зрително-пространствените функции, езикова дисфункция или промени в личността • Представя се или като амнестична БА, или като не-амнестична БА включително с поява на езикови, зрително-пространствени или дисекзекутивни нарушения • Изключва се като диагноза при наличие на доказателства за друг синдром водещ до деменция (като напр. мозъчно-съдова болест, ДТЛ или ФТД), съпътстващо неврологично заболяване или друго системно заболяване, което може да има значителен ефект върху когницията
	Възможна деменция дължаща се на БА (повишена сигурност на диагнозата)

	Установеният когнитивен спад е с повишена сигурност за наличие на развиващ се невропатологичен процес, но не и че процесът е БА • Наличие на причинно-следствена генетична БА мутация (в APP, PSEN1 или PSEN2) повишава сигурността, че състоянието е причинено от БА патология
Вероятна деменция дължаща се на БА	**Вероятна деменция дължаща се на БА**
Синдром на деменция с вариации по отношение на началото, клиничната картина или клиничното протичане • Може да се появи при наличие на друго системно или мозъчно разстройство, достатъчно да доведе до деменция, но да не се счита за основната причина за деменция • Може да се диагностицира, когато е налично постепенно прогресиращо тежко когнитивно нарушение без наличие на друга идентифицируема причина	• Нетипично протичане или недостатъчна информация относно наличието на погресивен спад или • Етиологично смесено представяне
Дефинитивна	**Патофизиологично доказана деменция дължаща се на БА**
Клинични критерии за вероятна деменция дължаща за на БА и хистопатологични данни от биопсия или аутопсия	Клинични критерии за вероятна деменция дължаща се на БА в съчетание с покриване на консенсусните хистопатологични критерии за БА

Поддържащите клинични и други характеристики, включително използването на изследвания като компютърна томография и изследване на ликвора (най-вече за изключване на диференциални диагнози), също са описани подробно, но не са част от основните критерии за вероятна деменция дължаща се на БА.

Биомаркерите, които повишават сигурността на патофизиологичния процес на БА, се признават, но не се препоръчват за рутинни диагностични цели.

Дефицитите в когнитивните способности, които не пречат значително на работата/обичайните ежедневни дейности, се категоризират като леко когнитивно нарушение

Ограничения на клиничните дефиниции

Както е посочено подробно в критериите от 1984г. и 2011г., дефинитивната диагноза на деменция при БА изисква невропатологични доказателства, които обикновено могат да бъдат получени само при аутопсия. Следователно приживе тези диагностични критерии са ограничени до клиничната област и разчитат в голяма степен на анамнезата от пациента/информатора за наличието на паметови нарушения, както и на изключването на множество други възможни причини за симптомите, които включват основно психиатрични или други неврологични и системни заболявания. Преглед на тринадесет проучвания на клинично-патологична корелация [Knopman DS, et al., 2001] показа, че клиничните критерии от 1984 г. за „вероятна деменция дължаща се на БА“ постигат средна чувствителност от 80%, но средната специфичност е само 70% за невропатологично потвърдена БА. Пациентите с налична смесена патология на БА и деменция с телцата на Леви или БА и съдова патология са били по-често погрешно оценявани от клиницистите като имащи само БА патология [Galasko D et al., 1994]. Тежестта на симптомите на деменция корелира по-добре с изразеността на неврофибриларните възли [Berg L. et al., 1998; Gomez-Isla T. et al., 1996] и синаптичната загуба [Terry RD, et al., 1991], отколкото с наличните сенили плаки. Съвсем наскоро терминът „лимбично-преобладаваща възрастово свързана енцефалопатия с TDP-43 патолагия (LATE-NC)“ беше въведен, за да опише установените при аутопсия находки на TDP-43 патология в амигдалата, хипокампа и средния фронтален гирус, които може да са или асимптоматични (и открити по време на рутинно проведени аутопсии на хора над 80 години, с нарастващо разпространение с възрастта) или свързани с преобладаващо амнестични симптоми, които могат да имитират типична деменция дължаща се на БА [Nelson PT, et al., 2019]. Настоящите клинични критерии не могат да разграничат индивидите, които имат невропатологично дефинирана БА и LATE-NC.

Трудността при установяване на подлежащата патология въз основа само на клинични симптоми беше призната в клиничните диагностични критерии от 2011г. и беше въведена концепцията за „вероятна деменция дължаща се на БА с повишена сигурност на диагнозата“.

В контекста на изследването на БА (но не в рутинна клинична практика) критериите от 2011г. посочват, че биомаркерите трябва да се използват, за да се направи връзка с възможна подлежаща патология на БА, особено в контекста на набиране на кохорта за клинични изпитвания.

Биомаркери – дефиниции и характеристики

Биологичен маркер или биомаркер е дефиниран от СЗО като „всяко вещество, структура или процес, които могат да бъдат измерени в тялото или неговите продукти и влияние, които могат да предскажат честотата или изхода на заболяване“ [Biomarkers In Risk Assessment, 2001] и по-широко определено от Работната група за дефиниране на биомаркери на Националния институт по здравеопазване през 2001г. като „характеристика, която е обективно измерена и оценена като индикатор за нормални биологични процеси, патогенни процеси или фармакологични отговори на терапевтична интервенция“ [Biomarkers Definition Working Group, 2001].

Идеалните биомаркери имат различни характеристики в зависимост от информацията, която целят да дадат. Например, един идеален диагностичен биомаркер би отразявал надеждно in vivo патологията с висока чувствителност и специфичност, докато биомаркерът за скрининг би съчетал висока чувствителност с поне умерена специфичност и ниска цена.

Обратно, биомаркерът за прогресия може да е в резултат на първоначалната патология, но надеждно да проследява промяната във времето, а биомаркерите, свързани с лечението, могат да потвърдят ангажирането на молекулярната цел на лечението или да покажат обратно развитие на ефектите от заболяването. За всички биомаркери важни съображения са надеждността, цената и лесното придобиване и обработка.

Необходимост от биомаркери за установяване на патология на БА и концепцията за предклинична БА

Към днешна дата нито една модифицираща заболяването терапия за БА не е показала доказана ефикасност и не е преведена в клинично приложение. Това може поне отчасти да е свързано с неточността на клиничната диагноза при идентифициране на патологията на БА, но може също да е свързано с времето на прилагане на потенциалните терапевтични средства.

Невропатологичните проучвания показват, че патологията на сенилните плаки е необходима, но не е достатъчна за развитие на симптоми на когнитивно увреждане, свързано с БА, тъй като асимптоматичните индивиди могат да имат широко разпространени плаки, а при

симптоматичните индивиди тежестта на симптомите корелира с наличието и разпространението на тау патология и невродегенерация [Berg L. et al., 1998; Gomez-Isla T. et al., 1996]. Тези констатации предполагат, че има потенциален прозорец от възможности, при който асимптоматичните индивиди с невропатология на БА (ако можеше да бъде идентифицирано) могат да бъдат лекувани, преди патологичното бреме да достигне ниво, което води до симптоми и необратимо увреждане на мозъчната функция. Ето защо едно от основните приложения на биомаркерите при БА би било за ранно откриване и набиране на индивиди за клинични изпитвания, или като инструмент за скрининг (идентифициране на рискови индивиди), или като in vivo потвърждение на патологията на БА. Като се има предвид хетерогенността на клиничните прояви на БА, други потенциални роли на биомаркерите биха били в класифицирането на подтипове, означаващи близост до симптоматично начало и стратифициране на индивидите по прогноза.

Както бе споменато по-рано, една от ключовите промени в критериите за диагностика на БА от 1984г. до 2011г. беше включването на биомаркери в диагностиката in vivo и това се простира до изследователските критерии за диагностициране на предклиничната фаза на БА [Sperling RA, et al., 2011], които изискват доказателства за Aβ патология чрез биомаркери.

Наличните в момента биомаркери на БА могат да бъдат категоризирани като:

• генетични биомаркери, получени чрез набор от методи за генетичен анализ;

• невроизобразяващи биомаркери, получени от неинвазивни методи за изобразяване на мозъка и

• биомаркери, получени от телесни течности като цереброспиналната течност (ликвор), кръв, урина или слюнка.

Цереброспиналната течност като източник на биомаркери за БА

Гръбначно-мозъчната течност (ликвор) се произвежда от епитела на хороидния плексус и вентрикуларната епендима със скорост 0,4 ml/минута/грам тъкан и нейният обем в стационарно състояние при възрастни е около 150 ml, така че се преобръща средно четири пъти дневно [Damkier HH, et al., 2013]. Ликворът циркулира около мозъка и гръбначния мозък и се реабсорбира в церебралните венозни синуси чрез арахноидните гранулации. Тъй като ликворът е в комуникация с извънклетъчната течност, която заобикаля мозъчния паренхим, молекули, секретирани в извънклетъчната течност от невроните и глията, навлизат в него. Ликворът може да се изследва безопасно чрез лумбална пункция, която обикновено се извършва в пространството между L3/4

или L4/5, като пациентът е поставен да легне в странично положение със сгънати крака, или в седнало положение, в лумбална флексия напред. Бяха публикувани консенсусни насоки за извършването на лумбална пункция при изследване на предполагаемо неврологично заболяване [Engelborghs S, et al., 2017], в които противопоказанията и техниките за намаляване на усложненията (включително използването на атравматични игли, за които е доказано, че намаляват честотата на главоболие след лумбална пункция [Engelborghs S, et al., 2017; Duits FH, et al., 2016]) се обсъждат. Основните типове ликворни биомаркери, използвани в момента при диагностицирането на БА, са Aβ пептиди и тау протеини.

Терминологията, възприета тук и в цялата дисертация за основните установени биомаркери на ликвора за патология на БА, е както следва.

"Aβ1-42" се отнася до специфичния пептид, започващ от първия аминокиселинен (а.а.) остатък и завършващ при 42-ия а.а. остатък от Aβ последователността. "Aβ42" се отнася до всички Aβ пептиди, завършващи на 42-ро а.а. остатък, независимо от началния а.а. остатък.

„t-tau“ се отнася до тау протеини, които могат да бъдат количествено определени чрез конвенционални анализи на средния регион на тау, включително често използвания INNOTEST® анализ.

"p-tau" се отнася до всички фосфорилирани тау протеини. "p-tau-181" се отнася до тау", фосфорилиран при треонина при а.а. остатък 181, който е епитопът, разпознат от най-често използвания INNOTEST® анализ [Vanmechelen E, et al., 2000].

Измерване на нивата на Aβ1-42 в ликвора

Скоро след като беше установено, че Aβ1-42 е основният Aβ пептиден компонент на сенилните плаки, както при спорадична БА, така и при фамилна БА с APP мутации [Iwatsubo T, et al., 1994], беше разработен първият ензимно-свързан имуносорбентен анализ (ELISA), специфичен за Aβ1-42, показващ значително намаляване на Aβ1-42 в ликвора на пациенти с клинично диагностицирана БА деменция в сравнение с контролите [Motter R, et al., 1995]. Оттогава тази констатация е потвърдена с помощта на множество други методи за имуноанализ (ELISA, Luminex xMAP технология, електрохемилуминесцентен имуноанализ, базирана на урея гел електрофореза, комбинирана с Western blot) и използване на избрана масспектрометрия за наблюдение на реакцията (SRM MS), с мета- анализ на 131 проучвания, изследващи ликвора на 9949 пациенти с БА и 6841 контроли, показващи, че ликворния Aβ42 при БА е 0,56 пъти по-нисък от този при

контролите [Olsson B, et al., 2016]. Ниски нива на Aβ42 също са потвърдени при изследван след смъртта ликвор на невропатологично потвърдени пациенти с БА в сравнение с контролите [Tapiola T, et al., 2009; Shaw LM, et al., 2009; Clark CM, et al., 2003]. Създадени са международно стандартизирани измервателни процедури за определяне на нивата на Aβ1-42 в ликвора [Kuhlmann J, et al., 2017; Leinenbach A, et al., 2014; Korecka M, et al., 2014]. Това позволява разработените в търговската мрежа комплекти и различни техники за измерване да бъдат калибрирани към едни и същи стандарт, тъй като измерването на ликворния Aβ42 вече е установено в клиничната практика.

По-късни проучвания показват, че съотношението в ликвора на Aβ42/40 може да бъде по-точен биомаркер за БА патология, отколкото ликворния Aβ42 самостоятелно [Hansson O, et al., 2018; Lewczuk P, et al., 2015; Slaets S, et al., 2013; Pannee J, et al., 2016], не само защото съотношението може да контролира междуиндивидуалните вариации в общото производство на Aβ пептид, но също така тъй като може частично да контролира пре-аналитични източници на вариации като адсорбция или разграждане на Aβ пептиди при неправилно съхранение [Toombs J, et al., 2018; Willemse E, et al., 2017]. Превъзходството на съотношението в ликвора на Aβ1-42/1-40 в сравнение само с ликворния Aβ1-42 е показано във връзка с разграничаването както на постмортемто амилоидно натоварване [Slaets S, et al., 2013;], така и на in vivo проведеният амилоиден PET [Pannee J, et al., 2016; Janelidze S, et al., 2017] като златни стандарти.

Преобладаващата теория за причината за намален Aβ1-42 в ликвора на пациенти с БА е, че това е резултат от повишената тенденция на Aβ1-42 да агрегира в паренхимните плаки. Въпреки това, друг възможен принос към наблюдаваната разлика при БА спрямо контролните нива е, че Aβ1-42 също съществува в агрегирани форми в ликвора при БА. Тези Aβ олигомери (Aβo) може да имат епитопи, частично маскирани от повечето анализи. Известна подкрепа за тази теория идва от наблюденията, че когато пробите от ликвора на пациенти с БА се тестват при денатуриращи условия, измерената концентрация на Aβ42 е по-висока, отколкото когато се тестват при неденатуриращи стандартни условия [Englund H, et al., 2009; Slemmon JR, et al., 2012]. Тези констатации, в комбинация с нарастващ набор от доказателства, че Aβo, а не фибрилите или плаките са невротоксични при БА, подтикнаха разработването на ликворни Aβo анализи (прегледани в [Mroczko B, et al., 2018]). Тези анализи са хетерогенни в своите методи и в олигомерните видове, които могат да открият, а констатациите от десетте прегледани проучвания също са донякъде смесени. Осем от тези проучвания съобщават за значително повишаване на

нивата на Aβ олигомерите при БА деменция в сравнение с ликвора на контролите, а някои проучвания съобщават за повишени нива при ЛКН дължащо се на БА в сравнение с ликвора на контролната група. Aβo анализите вече са налични в търговската мрежа, но все още не са включени в клиничната рутина.

Измерване на нивата на тау в ликвора

Измерване на нивата на t-tau

Мета-анализ на 151 проучвания докладва данни за ликвора при 11341 пациенти с БА и 7086 контроли, показващи съгласие между всички проучвания за повишаване на t-tau в ликвора при БА, с комбиниран резултат от 2,54 за съотношението на t-tau в ликвора при БА съпоставено с контролите [Olsson B, et al., 2016].

Тау в невроните включва спектър от изоформи състоящ се както от скъсените, така и от формите с пълна дължина [Sato C, et al., 2018;]. Въпреки това, тау, освободен активно от невроните и присъстващ в ликвора, е предимно C-терминално скъсен [Sato C, et al., 2018; Kanmert D, et al., 2015]. Повечето проучвания за ликворния tau са използвали насочени към средния регион анализи за t-tau, които не биха могли да направят разлика между пасивно освободени и активно секретирани форми, така че ликворния t-tau се тълкува като общ маркер за невронално увреждане.

Въпреки това, в контекста на много хронични бавно прогресиращи невродегенеративни състояния, при които индивидите нямат значително намаление на ликворния Aβ42, като ФТД-П и семантичният вариант на ППА, ликворния t-tau обикновено не е повишен [Foiani MS, et al., 2019]. Има все повече доказателства, че тау може да бъде както пасивно освободен в ликвора при остро увреждане/смърт на невроните (както в случая на остър инсулт [Hesse C, et al., 2001], травматично мозъчно увреждане [Ost M, et al., 2006; Zetterberg H, et al., 2006] и бързо прогресиращи дегенеративни състояния като болестта на Кройцфелд-Якобс (БКЯ) [Otto M, et al., 1997]), така и активно да се секретира в ликвора със скорост, която корелира с възрастта и наличието на отлагане на амилоид в мозъка [Sato C, et al., 2018].

Докладите за корелация между антемортем нивата на t-tau в ликвора и следсмъртния стадий на Braak при БА са смесени [Tapiola T, et al., 2009; Engelborghs S, et al., 2007], но това може да не е изненадващо, тъй като стадирането на Braak се получава чрез имунооцветяване за хиперфосфорилиран вътреклетъчен tau.

Въпреки това е показана корелация между t-tau в ликвора и резултатите от приложението на батерията CERAD [Tapiola T, et al., 2009] и дава известно валидиране на ликворния t-tau като маркер за невродегенерация при БА.

Измерване на нивата на p-tau

89 проучвания, включени в мета-анализ на ликворния p-tau, включващи 7498 пациенти с БА и 5126 контроли, показват, че съотношенията на нивата на p-tau при БА в сравнение с контролите са постоянно над единица, със средно ниво 1,88 [Olsson B, et al., 2016].

P-tau обикновено се счита за по-специфичен за БА от t-tau, тъй като p-tau не е повишен в същата степен при състояния с бързо увреждане на невроните като остър инсулт [Hesse C, et al., 2001] или БКЯ. Например, съотношението p-tau-231/t-tau е по-ниско при БКЯ, отколкото при БА, а анализът за tau, който не е фосфорилиран при треонин 181, обратно, показва добра способност за разграничаване на пациентите с БКЯ от тези с БА [Ermann N, et al., 2018]. Едно скорошно проучване също показа, че пациенти с всички фенотипове на ФТД с изключение на логопеничния вариант на ППА (което обикновено се счита, че се дължи на подлежаща патология на БА а не на патология на ФТД) имат по-ниски съотношения на ликворния p-tau-181/t-tau в сравнение с контролите [Meeter LHH, et al., 2018].

Повечето проучвания за БА са изследвали ликворният p-tau-181, но друга често изследвана част е p-tau-231, която е доказана в едно проучване, че има по-добра дискриминираща способност спрямо p-tau-181 за БА в сравнение с контролите [Spiegel J, et al., 2016]. Нивата на P-tau-231 в мозъчните хомогенати корелират с тези в ликвора преди смъртта (ликвор взет посредством лумбална пункция 0-3 години преди аутопсията) и нивата на p-tau-231 от ликвора корелират с количеството неврофибриларни възли установени чрез имунохистохимично изследване на мозъка след смъртта при пациенти с БА [Buerger K, et al., 2006], докато p-tau-181 не показва тази корелация [Engelborghs S, et al., 2007; Buerger K, et al., 2007].

Текущи клинични приложения на установени невроизобразяващи и ликворни биомаркери при БА

Настоящите насоки на NICE в Обединеното кралство за оценка на деменцията показват, че трябва да се предложи структурно невроизобразяване (МРТ или КТ, в случаите когато МРТ е противопоказано), за да се „изключат обратими причини и да се подпомогне диагностиката на

подтипа, освен ако деменцията е добре установена и подтипът е ясен“ [NICE Guideline, 2018]. Ако когнитивното нарушение остане необяснимо, въпреки клиничната и невроизобразяващата образна оценка, ръководството предлага използването на FDG-PET, SPECT или ликворно изследване; последното е насочено по-специално към идентифициране на патологията на БА в ликвора, докато FDG-PET или SPECT могат също да бъдат полезни при потвърждаване на регионален хипометаболизъм или съответно хипоперфузия при други деменции.

Критериите за подходяща употреба на ликвора, предложени от Асоциацията на Алцхаймер [Shaw LM, et al., 2018], са по-широки от тези, поддържани от NICE (таблица 9). Ключовите разлики включват препоръките на Асоциацията на Алцхаймер за прилагане на изследване на ликворните биомаркери на пациенти с БА дори при тези с типична вероятна БА и при тези със субективно когнитивно нарушение (СКН), които се считат за изложени на повишен риск от БА (както е установено например чрез APOE генотипирането).

Таблица 9: Клинични показания за подходящо използване на лумбална пункция и изследване на ликвор при диагностицирането на БА, както е описано подробно от критериите за подходяща употреба на Асоциацията на Алцхаймер.

	Клинични индикации
Подходящи	● Покриване на основните клинични критерии за вероятна БА с типична възраст на начало ● Симптоми, предполагащи възможна БА ● ЛКН или деменция с начална възраст под 65 години ● Постоянно, прогресиращо или необяснимо ЛКН ● СКН считащо се за висок риск от развитие на БА (постоянен спад в паметта, а не на други когнитивни области; начало през последните 5 години; възраст на началото >60 години; безпокойство, свързани с налично СКН; усещане за по-лошо представяне от други подобни възрастова група; потвърждение за когнитивен спад от информатор; носителство на APOE 4) ● Доминиращ симптом на промяна в поведението, когато се обмисля диагнозата БА

Неподходящи	● Определяне на тежестта на заболяването при пациенти, които вече са получили диагноза БА ● СКН, при което не е наличен висок риск от развитието на БА ● Симптоми на нарушение на REM съня ● Носителство на автозомно-доминантни мутации за БА, със или без симптоми ● Вместо генотипиране за предполагаеми носители на автозомно доминантни мутации на БА ● Носители на APOE 4 без когнитивно увреждане ● Когнитивно неувредени пациенти при обективно изследване и без СКН, но които се считат за висок риск поради фамилна анамнеза за БА ● Когнитивно неувредени пациенти при обективно изследване, без СКН, без изразена притеснение за развитие на БА и без състояние, предполагащо висок риск от развитие на БА

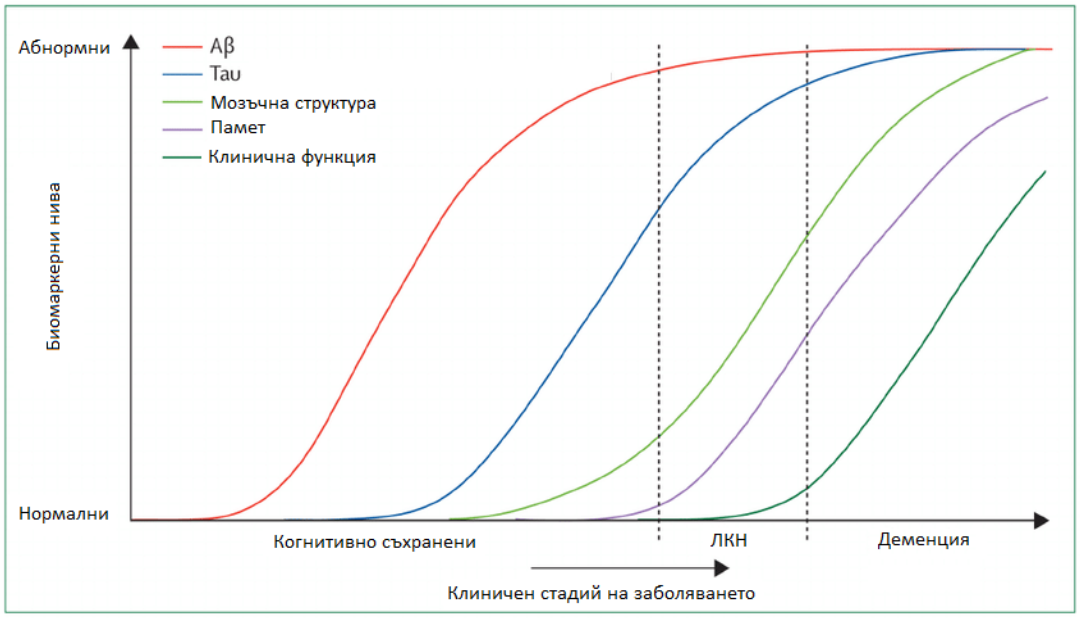
Възпроизведено с малки адаптации от Shaw et al. [Shaw LM, et al., 2018]. REM - бързо движение на очите; СКН - субективно когнитивно нарушение);

Съществуват също съгласувани подходящи критерии за използване на амилоид PET невроизобразяване в клинични условия в САЩ, които включват пациенти с деменция с атипични клинични характеристики или такива, чието първоначално изследване в контекста на персистиращо ЛКН (включително структурно невроизобразяване) дава несигурни резултати [Johnson KA, et al., 2013].

Хипотетичен модел на биомаркери за БА

Използването на биомаркерите в изследванията на БА е структурирано около хипотетичен модел, предложен за първи път от Jack и колеги през 2010г. [Jack CR, Jr., et al., 2010], в който биомаркерите на БА се променят в структуриран ред с напредването на клиничния стадий на заболяването, започвайки с натрупване на паренхимния Aβ, последвани от натрупване на тау

патология, промени в мозъчните структурни, субклинична когнитивна промяна и след това поява на симптоми (Фигура 18).



Фигура 18: Динамични биомаркери на Алцхаймеровата патологична каскада - Aβ се идентифицира чрез ликворния Aβ42 или Амилоид PET. Тау-медииираното невронно увреждане и дисфункция се идентифицира чрез ликворния tau или FDG-PET. Мозъчната структура се измерва чрез използване на структурна МРТ. Aβ - β-amyloid. ЛКН - леко когнитивно нарушение - адаптирано от Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascad. [Jack CR, Jr., et al., 2010]

Доказателство за времевата проява на биомаркерите за БА

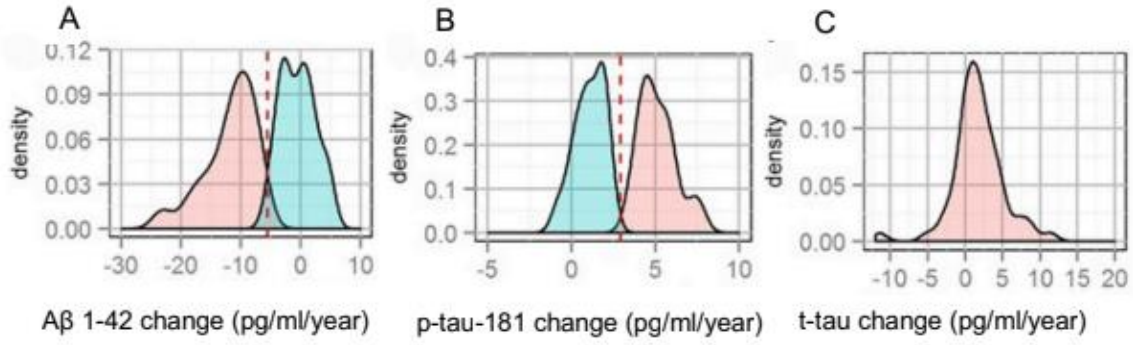
Надлъжните кохортни проучвания както при фамилна, така и при спорадична БА предоставиха някои доказателства за описания по-горе хипотетичен модел, но също така посочиха потенциално важни усъвършенствания на този модел и насърчиха дебат относно действителния времеви ред.

Международната мрежа на Доминантно унаследяваната болест на Алцхаймер (DIAN) (https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00869817) е създадена през 2009 г., за да проследи индивиди от семейства, носещи мутации в фамилните гени на БА, включително PSEN1, PSEN2 и APP, в продължение на десет години, с основната цел идентифициране на биомаркери за БА. Въпреки че

фамилната БА представлява по-малко от 1% от всички БА, неговата пенетрация е почти 100%, при условие че индивидите живеят достатъчно дълго и очакваната начална възраст е предсказуема до голяма степен от родителската възраст при начало и вида на мутацията, както е показано в мета-анализ на 387 автозомно-доминантни родословия с БА, включително данни от DIAN и два други големи рода от Колумбия и Германия [Ryman DC, et al., 2014]. По този начин очакваната начална възраст осигурява обща времева точка за закотвяне, спрямо която могат да бъдат оценени промените на биомаркерите при предсимптоматични индивиди според очакваните години до настъпване, което е разликата между възрастта на индивида и очакваната начална възраст на поява на клиничната картина. Скоростта на промяна на Aβ маркерите може да бъде по-ранен биомаркер от абсолютната стойност на дадена мярка - следователно McDade et al. [McDade E, et al., 2018] показаха, че скоростта на промяна на натрупването на Aβ (оценена или чрез ликворния Aβ1-42, или чрез PiB PET SUVR) е значително различна между носителите на мутация и неносителите още на 25 години преди очакваните години до настъпване. Кръстосано-секционните оценки на нивата на Aβ1-42 в ликвора установиха значителна разлика между носителите на мутация и неносителите още 10 години преди очакваните години до настъпване на клиничната картина. Оценките на надлъжната промяна също показват, че ликворния Aβ42 прогресивно намалява и достига плато около очакваните години на поява на клиничните симптоми, докато при приложение на PiB SUVR се установява, че той продължава да нараства. Обратно, абсолютните стойности на ликворния t-tau и p-tau показват по-добра дивергенция между носителите на мутация и неносителите, отколкото скоростите на промяна. Не се установява разлика в нивата на t-tau при сравняване на очакваните години до поява на клиничната симптоматика при пациентите, докато по отношение на нивата на p-tau се определя, че той достига плато 4 години преди очакваните години за поява на клиничата изява. Маркерите на невродегенерацията, установени посредством FDG-PET или МРТ, установяват последователни промени, независимо дали се използват надлъжни или напречни оценки, но установените чрез FDG-PET промени се установяват много по-рано (14 години преди очакваната възраст на начало на симптомите за FDG-PET срещу една година при МРТ).

Голям брой доказателства за промените на биомаркерите при спорадична БА са получени от кохортни проучвания, използващи мултимодални биомаркери, като например Инициативата за невроизобразяване на болестта на Алцхаймер (ADNI: http://adni.loni.usc.edu/about/), която беше създадена през 2004 г. и оттогава има четири последователни фази. Като цяло констатациите от ADNI подкрепят предположенията на хипотетичния модел, но при спорадична БА изборът на

времева отправна точка не е толкова ясен, както при фамилна БА, така че ревизиите на хипотетичния модел препоръчват използването на отправна точка от определено клинично състояние (напр. ЛКН или поставена диагноза деменция) като хоризонтална ос [Jack CR, Jr., et al., 2013]. Моделите на надлъжни измервания на ликвора при ADNI показват, че ликворните Aβ1-42 промени се появяват около 9 години преди преминаване на прага за аномалия при БА, а ликворния p-tau-181 се променя около 2 години преди преминаването на този праг [Toledo JB, et al., 2013], но подкрепят идеята че може да има две различни субпопулации с различни скорости на промяна в тези биомаркери в зависимост от техните базови стойности. Обратно, скоростта на промяна на ликворния t-tau показва унимодално разпределение (Фигура 19).



Фигура 19: Моделиране на времевата промяна на ликворните биомаркерите според ADNI.

Изследователската рамка на NIA-AA от 2018г

Класификацията AT(N)

Jack и колектив [Jack CR, Jr., et al., 2018] предлага рамка за стратификация на индивиди в изследователски проучвания за БА, базирана на три групи биомаркери, които от своя страна са свързани с основните патологии на БА: амилоид („A“), тау („T“) и невродегенерация („(N)“: където се използват скоби, за да се признае, че (N) може да улови невродегенерация, свързана както с БА, така и с други патологии, но може да не прави разлика между тези причини). Таблицата показва групите биомаркери.

Таблица 10: Групи биомаркери AT(N) според изследователската рамка на NIA-AA.

AT (N) групиране на биомаркерите:

A: Агрегиран Aβ или свързано с него патологично състояние	● Съотношение ликворен Aβ42, или Aβ42 / Aβ40 ● Амилоид PET
T: Агрегиран тау (неврофибриларни дегенерации) или свързано с него патологично състояние	● Ликворен фосфорилиран тау ● Тау PET
(N): Невродегенерация или увреждане на невроните	● MPT ● FDG-PET ● Ликворен тотален тау

Тази AT(N) рамка включва използването на точки на изрязване, които бинаризират всеки елемент като положителен или отрицателен, давайки осем възможни комбинации (Таблица 11).

Таблица 11: AT(N) профили и категории биомаркери. Възпроизведено от Jack et al. [Jack CR, Jr., et al., 2018] с малки адаптации.

		Паметови функции		
		Когнитивно съхранен	Леко когнитивно нарушения	Деменция
Биомаркерен Профил	**A^{-} T^{-} $(N)^{-}$**	нормални БА биомаркери, когнитивно съхранен	нормални БА биомаркери с ЛКН	нормални БА биомаркери с деменция
	A^{+} T^{-} $(N)^{-}$	Преклинична патологична промяна от алцхаймеров тип	Алцхаймерова патологична промяна с ЛКН	Алцхаймерова патологична промяна с деменция
	A^{+} T^{+} $(N)^{-}$ **A^{+} $T^{+}(N)^{+}$**	Преклинична болест на Алцхаймер	Алцхаймерова болест с ЛКН (Продромална БА)	Болест на Алцхаймер с деменция

	A^+ $T^+(N)^+$	Болест на Алцхаймер и едновременно подозирана не-алцхаймерова патологична промяна, когнитивно съхранен	Болест на Алцхаймер и едновременно подозирана не-алцхаймерова патологична промяна с ЛКН	Болест на Алцхаймер и едновременно подозирана не-алцхаймерова патологична промяна с деменция
	A^- $T^+(N)^-$	не-алцхаймерова патологична промяна, когнитивно съхранен	не-алцхаймерова патологична промяна с ЛКН	не-алцхаймерова патологична промяна с деменция
	A^- T^- $(N)^+$			
	$A^-T^+(N)W^+$			

Предизвикателства при прилагането на рамката AT(N).

Ключова характеристика на рамката AT(N), в която тя се различава от критериите за изследване на IWG-2, е, че първата изисква само A+ за индивида, за да бъде разгледан в континуума на Алцхаймер, докато последната изисква еквивалента на A+ T+. И двете признават, че отлагането на Aβ е специфично за БА, но използването на различни биомаркери от групата „A“ в различни изследователски проучвания (или наистина в рамките на едно и също мултимодално проучване) може да доведе до категоризиране на индивид като A+ от един биомаркер и като A- от друг.

Усилията за хармонизиране на границите са важни. За ликвора разработването на сертифицирани референтни материали и калибрирането на анализи по същите стандарти вероятно ще помогне, докато за амилоидния PET се препоръчва използването на обща „центилоидна“ скала [Salvado G, et al., 2019].

В групата „T“ е включен ликворния p-tau, а не ликворния t-tau поради предполагаемата БА-специфичност на първото, но при хора в континуума на Алцхаймер и двете p-tau и t-tau са склонни да се повишават заедно и могат да осигурят подобна информация, следователно включването на t-tau в групата "(N)" може да е донякъде излишно. Леката верига на неврофиламентите на ликвора

(NFL) е предложена като алтернативен базиран на ликворния биомаркер „(N)“, особено тъй като капсулира амилоид-независима невродегенерация. Съгласуваността на класификацията с използване на различни образни биомаркери в групата „(N)“ е изследвана от Jack et al. [Jack CR, Jr., et al., 2015]. Това проучване на индивиди в базираното на популацията Mayo Clinic Study of Aging (MCSA) показа, че въпреки че действителните корелации между непрекъснатите стойности на коригирания обем на хипокампа, дебелината на кортикалната област на сигнатурата при БА и FDG-PET са умерени, индивидите, категоризирани много подобно с помощта на A(N) система, включваща PiB PET за „A“ и или БА сигнатура на кортикалната дебелина, или FDG-PET, или на коригиран обем на хипокампа или FDG-PET, като „(N)“.

Демографските променливи също представляват предизвикателства, свързани с граничните точки, пред класификацията AT(N). Например, разпространението на патологията и в трите области се увеличава с възрастта. Когато се използват некоригирани спрямо възрастта граници, при когнитивно нормални индивиди разпространението на A-T-(N)- намалява и разпространението на A+T+(N)+ се увеличава с увеличаване на възрастта от 50 на 90 години [Jack CR, et al., 2017]. Половите разлики в биомаркерите от групата „T“ също са наблюдавани при A+ когнитивно нормални индивиди, като A+ жените имат по-високи нива на t-tau и p-tau в ликвора от мъжете [Hohman TJ, et al., 2018] и по-висок SUVR на енториналния кортикален флортауципир от мъжете [Buckley RF, et al., 2019]. Възможно решение за това би било използването на специфични за възрастта и пола гранични точки за определяне на AT(N) класификация, но извличането на такива гранични точки отново ще зависи от хармонизирането на множество изследвания на биомаркери, използването на общи стандарти и в крайна сметка потвърждение на диагнозата след смъртта.

Изследване на ликворни биомаркери при кохортата пациенти включени в дисертационния труд

Целта на тази глава от дисертационния труд беше да се изследват ликворните биомаркери при пациентите с ФТД и БА в различните подгрупи.

За целта беше проведено изследване на ликворните биомаркери в подгрупите на пациенти с ФТД, n=91 (ФТД-поведенчески вариант (ФТД-П, n=63), ФТД- нефлуентна първична прогресивна афазия (ФТД-НФ-ППА, n=12) и ФТД – семантичен вариант на първична прогресивна афазия (ФТД-С-ППА, n=16) и БА, n=87 (БА с късно начало (n=13), БА с ранно начало с типично представяне (БАРН-типичен, n=28), БА с ранно начало – поведенчески-дисекзекутивен вариант

(БАРН-П, n=16), БА с ранно начало – задна кортикална атрофия (БАРН-ЗКА, n=10) и логопеничен вариант-ППА (Л-ППА, n=20)). Поради факта, че пациентите с Л-ППА в по-голямата си част имат подлежаща патология на БА, тази група пациенти преди ликворологичното изследване ще бъде представена заедно с пациентите с БА, а след ликворологичното изследване в зависимост от данните от ликворологичният анализ ще бъде подразделена на Л-ППА с подлежаща патология на ФТД и БА атипичен езиков вариант.

Клиничната диагноза на пациентите с ФТД е поставена съгласно критериите на Консорциума за фронтотемпорална деменция за ФТД-П (Rascovsky et al. 2011) и критериите на Gorno-Tempini за езиковите варианти на ФТД (Gorno-Tempini et al. 2011). Пациентите с БА са диагностицирани съгласно критериите на NIA-AA (McKhann et al. 2011). Припокриващите се клинично и хистопатологично състояния протичащи с паркинсонизъм са диагностицирани според ревизираните критерии, съответно за ПСП [Hoglinger GU et al., 2017], КБС [Mathew R, Bak TH, Hodges JR, 2012] и ЛАС Strong MJ et al., 2009].

При всички пациенти с невродегенеративни заболявания след поставяне на първоначална клинична диагноза беше проведено ликворологично изследване след подписване на информирано съгласие. Получените резултати от изследването за ликворни биомаркери бяха впоследствие съпоставени с първоначално поставената клинична диагноза, като при част от пациентите първоначалната диагноза беше променена съгласно Изследователската рамка на NIA-AA от 2018г. (Jack CR, Jr., et al., 2018).

Статистическият анализ на резултатите от проведеното ликворологично изследване е проведен използвайки програмата Statistica 12. Резултатите от ликворологичното изследване са сравнени, като се използва теста на Крускал-Уолис за количествени променливи и последващо сравнение по двойки с помощта на теста на Ман-Уитни. Категорийните (качествени) данни са представени като честоти, а непрекъснатите данни са представени като средни стойности ± стандартно отклонение. Стойността на p-value ≤ 0,05 се приема за сигнификантна.

Изследване на ликворните биомаркери

Ликворните биомаркерите са събирани посредством лумбална пункция (извършена преди обяд до 11 часа). Използвани са специални епруветки за целта. Част от ликвора се използва за рутинни анализи, включително брой левкоцити, глюкоза, общ белтък, електрофореза и имуноглобулини. Отделна епруветка с 1ml ликвор се използва за изследване за HIV и VDRL.

Пробите за ликворни биомаркери се обработват, съобразно преаналитичен и аналитичен протокол (описан в глава Методи). Ликворния Aβ1-42, t-tau, p-tau бяха определени с помощта на ELISA (Innotest β-Amyloid (1-42), Innotest h-Tau Ag и Innotest Phospho-Tau (181P), Fujirebio, Гент, Белгия). Анализът е направен съгласно протоколите на производителя в изследователска лаборатория към лабораторията за Молекулярна генетика, Институт по молекулярна биология към БАН „Акад. Р. Цонев “.

Кратко описание на метода на изследване - улавящото антитяло е свързано с твърдата фаза намираща се в ямките на пластмасова плоча. Към него се добавя пробата, като пептидът/протеинът се свързва с улавящото антитяло. След този етап плочата се измива, за да се отстрани всеки пептид/протеин, който не е свързан с улавящото антитяло. Добавя се вторично антитяло срещу пептида/протеина, което е маркирано със субстрата за ензим. Плаката се измива отново, за да се отстрани всяко вторично антитяло, което не е свързано с пептида/протеина. Към плаката се добавя ензим, който след взаимодействие със субстрата води до промяна на цвета. Тази промяна в цвета се открива посредством четец, който измерва абсорбцията при определена дължина на вълната на светлината -„интензивност на цвета“. Стандарти с известни концентрации на въпросния протеин/пептид се използват за създаване на крива с абсорбция спрямо концентрацията на стандартите служеща за изчисляване на концентрацията на отделните проби.

Референтните граници на ликворните биомаркери са определени съответно за Aβ1-42 на 550 pg/mL, за t-tau - 358 pg/mL и p-tau - 70 pg/mL [Blennow K.,Winblad B., Andreasen N., Cerebrospinal fluid biomarkers as diagnostic tools in Alzheimer's disease, 2010].

Ликворологичен анализ при клинично диагностицирани пациенти с БА и ФТД

Проведен е ликворологичен анализ в групата на пациентите с клинично поставена диагноза БА състояща се от общо n=87 пациента, от които n=74 с БА с ранно начало (БАРН) (n=28 с БАРН с типично протичане (БАРН-типичен) и n=46 с БАРН с атипична клинична характеристика - n=16 с БАРН с поведенчески-дисекекзутивен вариант (БАРН-П), n=10 с БАРН – задна кортикална атрофия (БАРН-ЗКА) и n=20 с логопенична-ППА (Л-ППА)), n=13 пациенти с БА с късно начало.

Установява се, че при 36 пациента биомаркерния профил е A+T+N+, при n=14 е A+T-N- и при n=20 пациенти е A+T-N+. При n=4 пациента биомаркерния профил е A-T+N+, при n=10 - A-T-N- и при n=3 е A-T-N+. От всички n=87 пациенти с поставена клинично диагноза БА, n=70 резултата са интерпретирани в рамките на “континуума на Алцхаймер”, n=7 са с установена

несвързана с болестта на Алцхаймер патологична промяна и n=10 са класифицирани като пациенти с нормални биомаркери за БА.

Фигура 20: Разпределение в различните A/T/N групи при пациентите с БА. Ордината – брой пациенти.

Ликворологичен анализ е проведен и в групата на пациентите с поставена клинична диагноза ФТЛД, които са състои от общо n=91 пациенти, от които n=63 с ФТД- П, n=12 пациенти с ФТД -НФ-ППА и n=16 пациенти с ФТД- С- ППА.

При n=12 пациента е установен биомаркерен профил A+T+N+, при n=8 - A+T-N- и при n=8 - A+T-N+. Общо n=48 пациента са класифицирани с нормални биомаркери за БА (A-N-T-). При n=9 пациента е наличен профил A-T-N+ и при n=6 - A-T+N+. От всички n=91 пациенти с клинично поставена диагноза ФТД общо n=48 са с нормални биомаркери, n=28 са интерпретирани в границите на “континуума на БА” и n=16 са с несвързана с болестта на Алцхаймер патологична промяна.

Фигура 21: Разпределение в различните A/T/N групи при пациентите с ФТД. Ордината – брой пациенти.

В таблицата е представено разпределението на биомаркерния профил в групите на клинично поставените диагнози БА и ФТД.

Таблица 12: Разпределение на биомаркерния профил A/T/N по групи.

Биомаркерен профил	A/T/N профил	БА (n=87)	ФТД (n=91)	Общо (n=178)
Алцхаймеров континуум	A+T+N+	36	12	48
	A+T+N-	0	0	0
	A+T-N+	20	8	28
	A+T-N-	14	8	22
	Брой (%)	70 (80,46%)	28 (30,77%)	98 (55,06%)

Несвързана с болестта на Алцхаймер патологична промяна	A-T+N+	4	6	10
	A-T+N-	0	0	0
	A-T-N+	3	9	13
	Брой (%)	7 (8,05%)	15 (16,48%)	22 (12,36%)
Нормални БА биомаркери	A-T-N-	10	48	58
	Брой (%)	10 (11,49%)	48 (52,75%)	58 (32,58%)

От всички изследвани пациенти (n=178) общо n=98 са интерпретирани като част от “алцхаймеровия континуум”, n=22 са с несвързана с болестта на Алцхаймер патологична промяна и общо n=58 са с нормален биомаркерен профил за БА.

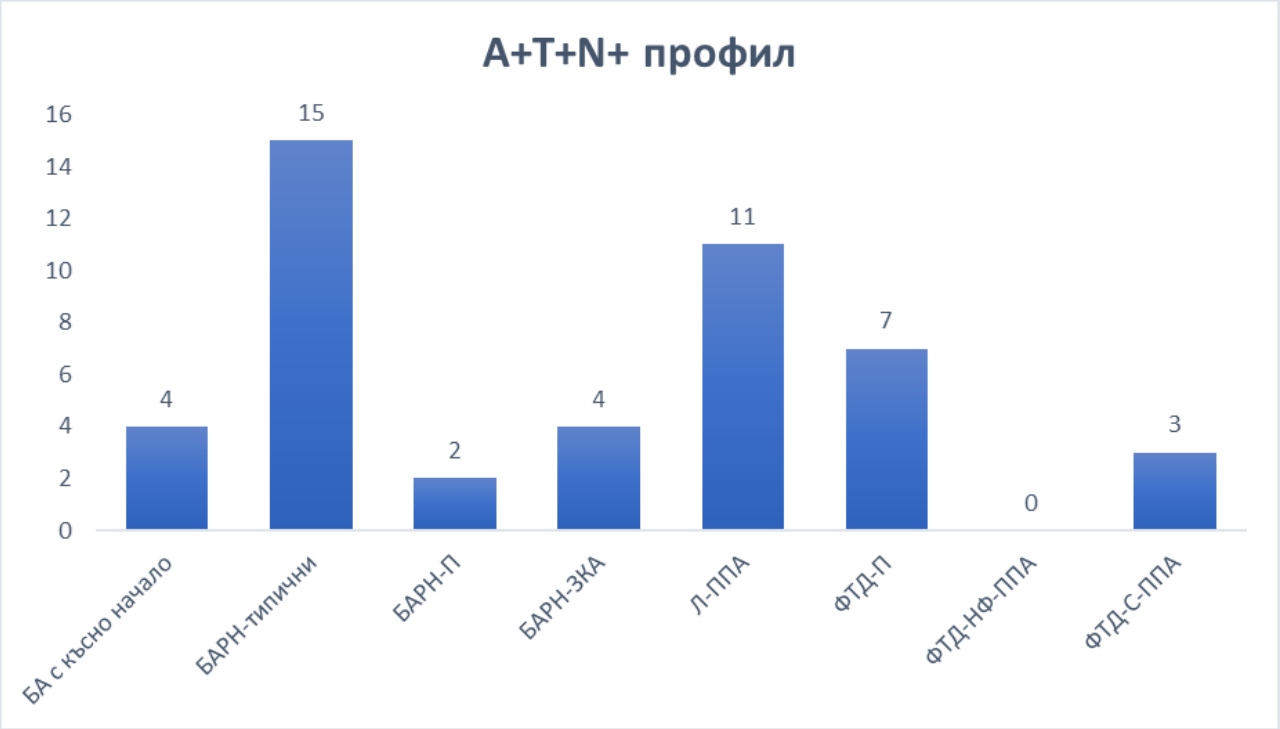
”Алцхаймеровият континуум” се състои от n=70 пациента първоначално дигностицирани с БА и n=28 пациента първоначално диагностицирани с ФТД на база на клиничните симптоми.

От пациентите попадащи в “алцхаймеровия континуум” за поставяне на окончателна диагноза болест на Алцхаймер най-голямо значение имат пациентите с A+T+N+ и A+T+N- профил, които разкриват наличие на амилоид-бета биомаркер и биомаркер за невродегенерация в ликвора. Съчетанието на тези биомаркерни профили с наличие на клинична картина на болест на Алцхаймер поставят диагнозата “възможна” БА.

Основният биомаркерен профил потвърждаващ диагнозата БА е A+T+N+. При изследваните пациенти с поставена клинична диагноза БА и ФТД биомаркерния профил A+T+N+ се установява при общо n=48 пациента – n=36 с поставена клинична диагноза БА и n=10 с поставена клинична диагноза ФТД.

В подгрупите на пациенти с БА профилът A+T+N+ е наличен при n=15 пациента с БАРН-типични, n=2 с БАРН-П, n=4 с БАРН-ЗКА, n=11 с Л-ППА и n=4 с БА с късно начало.

В различните подгрупи на пациентите с ФТД биомаркерния профил A+T+N+ се установява при n=7 пациента клинично диагностицирани с ФТД – П и n=3 с ФТД-С-ППА, като при пациентите с клинично поставена диагноза ФТД-НФ-ППА A+T+N+ профилът не се установява.



Фигура 22: Разпределение по A/T/N в изследваните групи пациенти

Установява се, че при кохортата от изследвани пациенти, както с поставена клинична диагноза ФТД, така и при тези с клинична диагноза БА не е наличен A+T+N- биомаркерен профил.

Категорията на пациентите с несвързана с болестта на Алцхаймер патологична промяна се състой от n=7 пациента дигностицирани клинично с БА и n=15 пациента с поставена клинична диагноза ФТД.

От всички изследвани пациенти се установява нормален биомаркерен профил n=10 пациента с поставена клинична диагноза БА и n=48 пациента диагностицирани първоначално с ФТД.

В групата на първоначално диагностицираните пациенти с БА (n=87), пациентите покриващи биомаркерния профил на “алцхаймеровия континуум’ и несвързана с болестта на Алцхаймер патологична промяна представляват съответно 80,46% и 8,05%. Общо 11,49% от

клинично диагностицираните с БА след ликворологичното изследване се установява, че са с нормален биомаркерен профил.

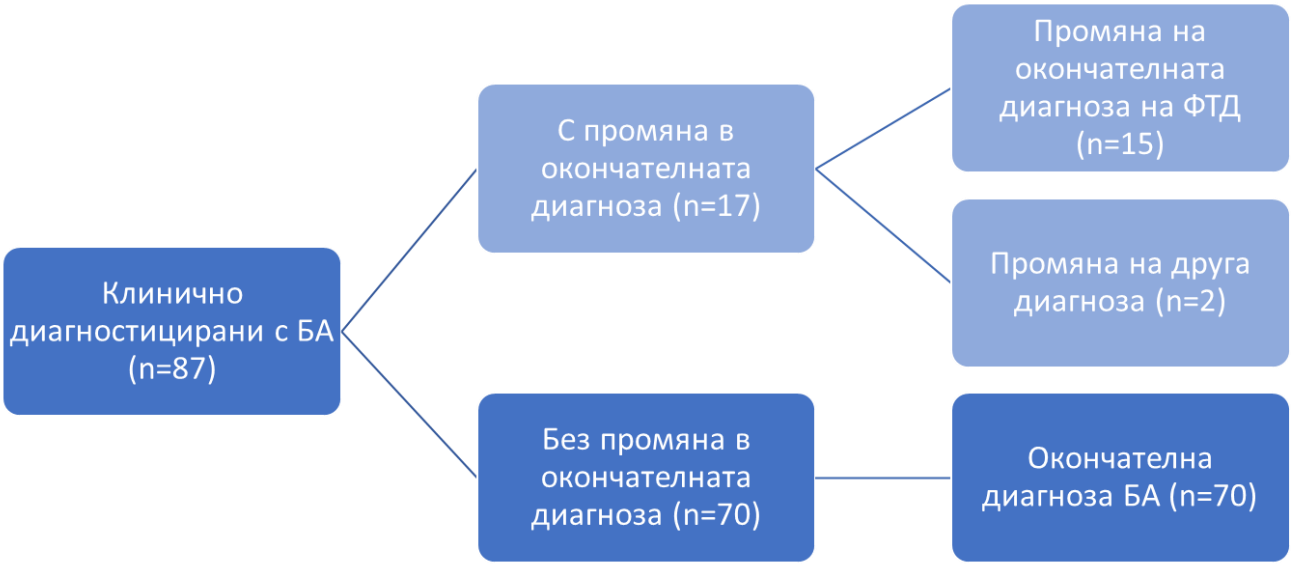
В групата на първоначално диагностицираните с ФТД нормалният биомаркерен профил съответства на 52,75%, "алцхаймеровият континуум" представлява 16,48% от пациентите, а несвързана с болестта на Алцхаймер патологична промяна се равнява на 30,77%.

При сравняване на резултатите в общия брой пациенти се установява, че пациентите попадащи в "алцхаймеровият континуум" съставлява общо 55,06% (n=98) от всички изследвани пациенти, нормалният биомаркерен профил е наличен при 32,58% (n=58) от пациентите, докато несвързаната с болестта на Алцхаймер патологична промяна е 12,36% (n=22) от общия брой изследвани болни.

Промяна в клиничната диагноза

Базирайки се на A/T/N биомаркерния профил съгласно изследователската рамка на NIA-AA от 2018г. (Jack CR, Jr., et al., 2018) се установява, че при 24,72% (n=44) от всички пациенти се променя клинично поставената диагноза след провеждане на изследването на ликворните биомаркери за БА. От първоначално диагностицираните с БА пациенти (n=87) общо при 11,49% (n=10) не се установава алцхаимерова патологична промяна, което отхвърля първоначално поставената диагноза. От клинично диагностицираните пациенти с ФТД при 30,77% (n=28) се установява патология от "алцхаймеровия континуум", което налага промяна на поставената спрямо клиничните диагностични критерии диагноза.

Промяна в клиничната диагноза при пациентите с БА



Фигура 23: Промяна на първоначалната диагноза на пациентите с БА след изследване на ликвора базирано на A/T/N биомаркерната рамка.

При разглеждане на биомаркерния профил в различните подгрупи на болест на Алцхаймер се установява, че при подгрупата на пациенти с болест на Алцхаймер с ранно начало (n=28) всички изследвани индивиди попадат в “континуума на БА” и няма промяна в клинично поставената диагноза.

При изследваните пациентите с БА с късно начало (n=13) се вижда, че при n=10 се запазва клинично поставената диагноза, а при n=3 от тях се променя поставената диагноза БА с късно начало поради наличен нормален биомаркерен профил (A-T-N-). Клинично поставената диагноза на пациентите с БА с късно начало се променя на n=2 в деменция с телца на Леви, тъй като се касае за пациенти с клинично поставена диагноза БА с късно начало в съчетание с паркинсонов синдром, а при един пациент окончателната диагноза се променя на ФТД-П, което е обсъждано в ДД план като втора възможна диагноза.

При пациентите с клинично поставена диагноза логопеничен вариант-ППА (n=20) след изследването на ликворните биомаркери се установява, че при n=15 от тях се установява подлежаща алцхаймерова патология. От тях при n=5 пациента се установява подлежаща ФТД патология. При n=14 от пациентите с Л-ППА с подлежаща алцхаймерова патология за по-лесен анализ от тук нататък ще бъдат представени като част от пациентите с БА с ранно начало с атипично протичане с водещи езикови нарушения, докато n=1 ще бъде причислен към пациентите с БА с късно начало, поради по-късната възраст на поява на езиковите нарушения. Пациентите с Л-ППА с подлежаща ФТД патология ще бъдат представени като ФТД-Л-ППА.

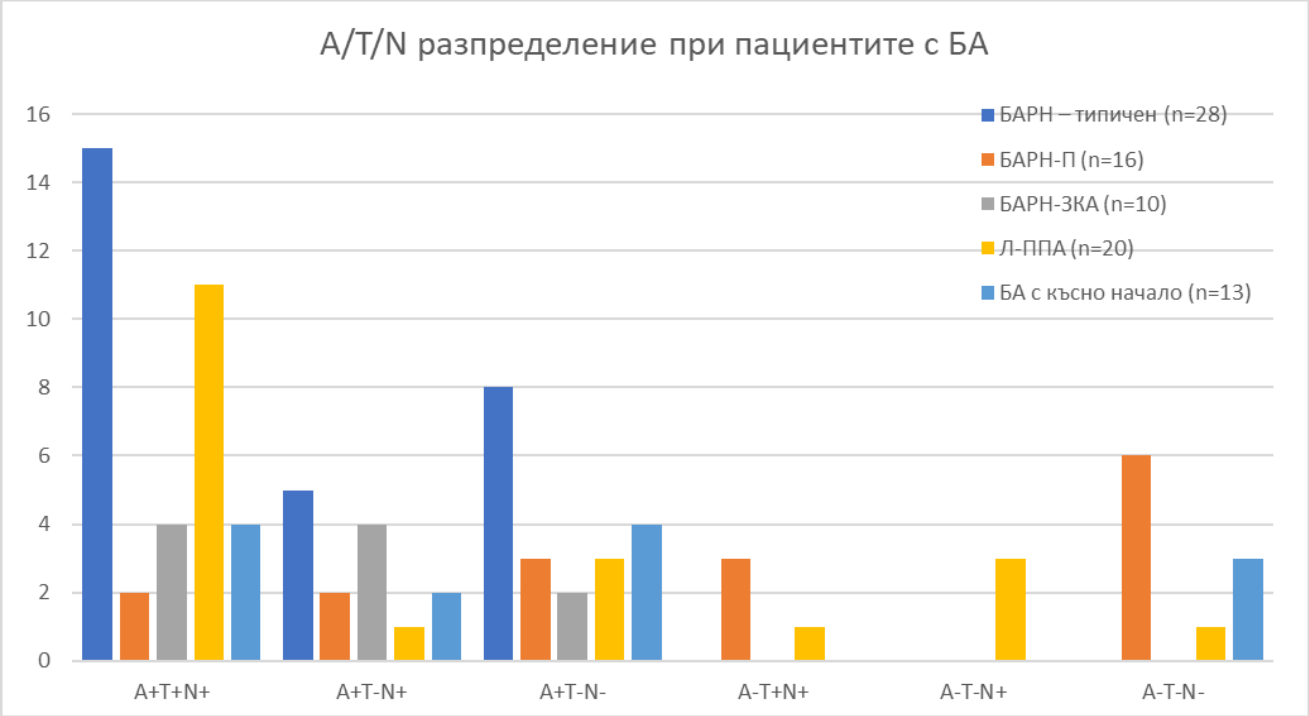
След приложение на A/T/N биомаркерния профил в подгрупата на клинично диагностицираните пациенти с БА с ранно начало - задна кортикална атрофия (n=10) не се установява промяна в окончателната диагноза.

Най-голямата промяна по отношение на клинично поставената диагноза е налична в групата на пациентите с БА с ранно начало - челен (поведенчески-дисекзекутивен вариант) (n=16). От клинично диагностицираните пациенти едва при n=7 пациента се запазва поставената клинична диагноза. При останалите n=9 пациента първоначалната диагноза се променя на ФТД-П в изпълнение на ревизираните диагностични критерии.

Таблица 13: Разпределение на биомаркерния профил в подгрупите на пациенти с БА.

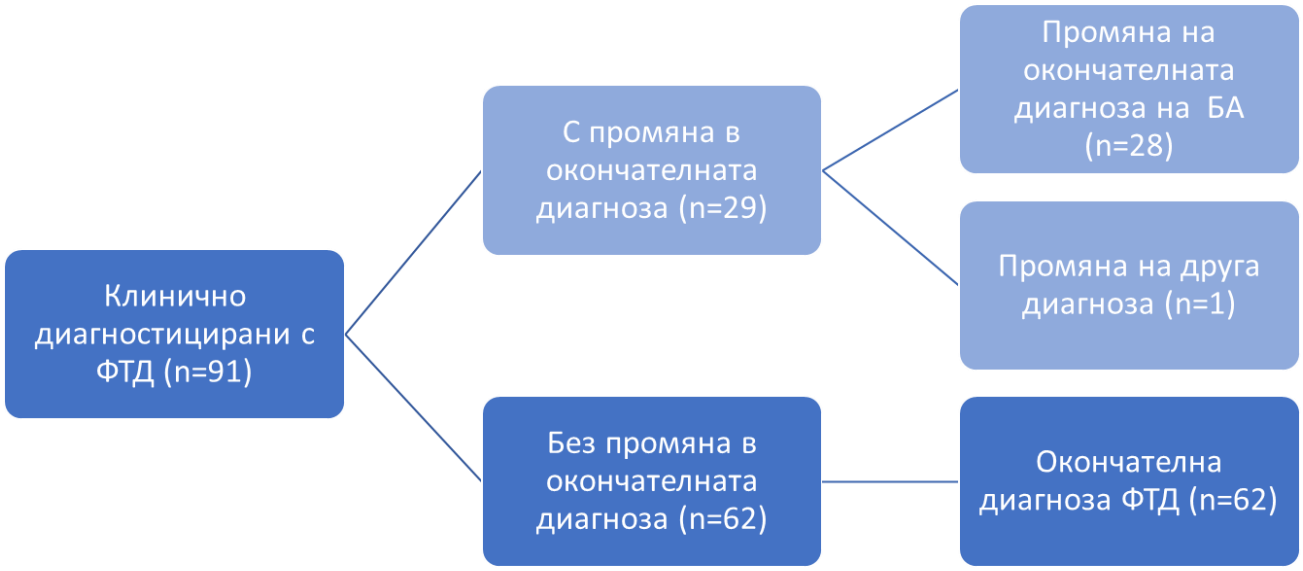
Биомаркерен профил	A/T/N профил	БАРН – типичен (n=28)	БАРН-П (n=16)	БАРН-ЗКА (n=10)	Л-ППА (n=20)	БА с късно начало (n=13)	Общо (n=87)
Алцхаймеров континуум	A+T+N+	15	2	4	11	4	36
	A+T+N-	0	0	0	0	0	0
	A+T-N+	5	2	4	1	2	14
	A+T-N-	8	3	2	3	4	20
	Брой (%)	28 (100%)	7 (43,75%)	10 (100%)	14 (70%)	10 (76,92%)	70 (80,46%)
Несвързана с болестта на	A-T+N+	0	3	0	1	0	4
	A-T+N-	0	0	0	0	0	0

Алцхаймер патологична промяна	A-T-N+	0	0	0	3	0	3
	Брой (%)	0 (0%)	3 (18,75%)	0 (0%)	4 (28,57%)	0 (0%)	7 (8,05%)
Нормални БА биомаркери	A-T-N-	0	6	0	1	3	10
	Брой (%)	0 (0%)	6 (37,50%)	0 (0%)	1 (7,14%)	3 (23,08%)	10 (11,49%)



Фигура 24: Разпределение в различните A/T/N групи на отделните подгрупи на БА. Ордината – брой пациенти.

Промяна в клиничната диагноза при пациентите с ФТД



Фигура 25: Промяна на първоначалната диагноза на пациентите с ФТД след изследване на ликвора базирано на A/T/N биомаркерната рамка.

При разглеждане на биомаркерния профил в различните подтипове ФТД, се установява, че при подгрупата на пациенти с ФТД – поведенчески вариант (n=62) при n=22 пациента след приложение на A/T/N системата е налична патология от "алцхаймеровия континуум". В съответствие с ревизираните диагностични критерии окончателната диагноза на пациентите с установена алцхаймерова патология е променена на БА, като при n=20 окончателната диагноза е променена на БАРН-П, докато n=2 пациента са с окончателно поставена диагноза БА с късно начало поради по-късната изява на промените.

В подгрупата на пациенти с ФТД-НФ-ППА (n=12) при n=2 е наличен биомаркерен профил от "алцхаймеровия континуум". Поради тази причина и съобразно диагностичните критерии окончателната диагноза на един от тези пациенти е променена на БАРН-атипичен езиков вариант, а на другия пациент диагнозата е променена на БА с късно начало, поради възрастта на начало на симптомите. При един от пациентите с профил A-T+N+ окончателната диагноза се променя на

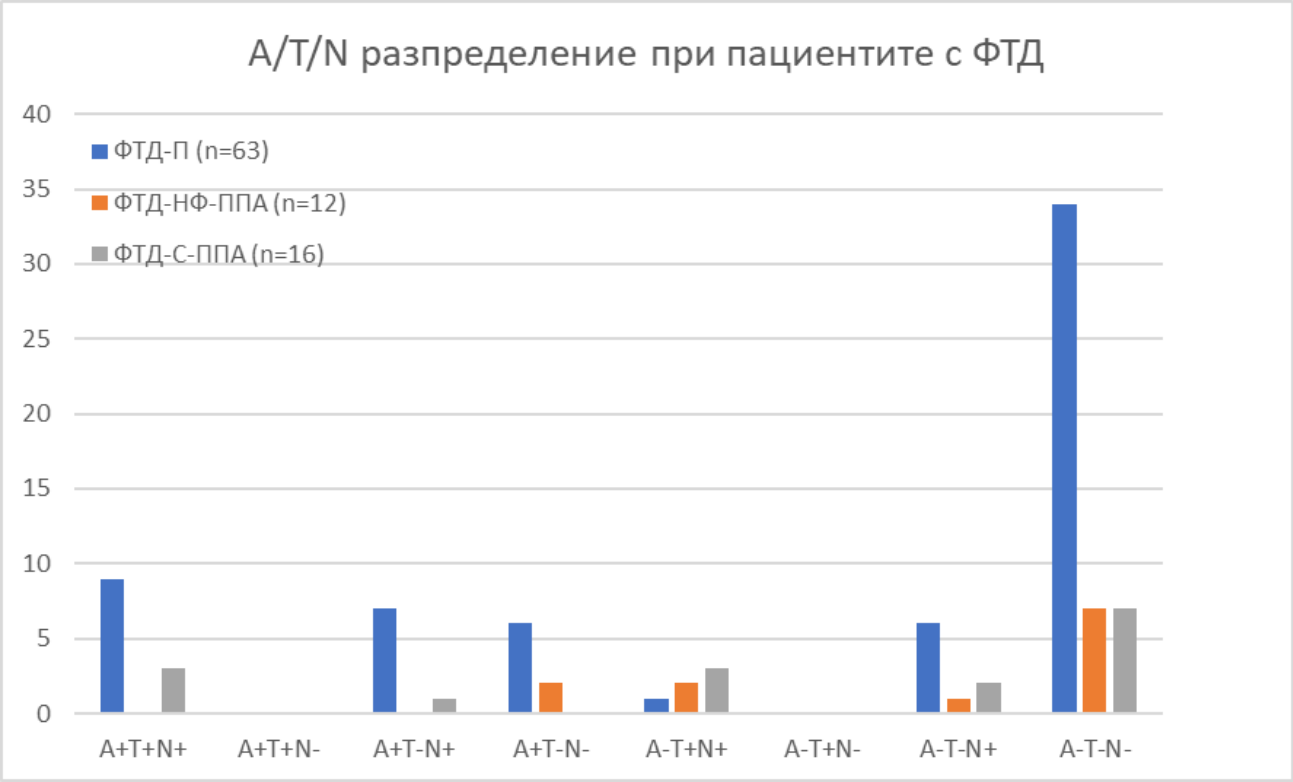
болест на Кройцфелд-Якобс поради изключително високите стойности на t-tau (14978 pg/ml), като този клиничен случай ще бъде представен като клиничен случай в следващите глави на дисертационния труд.

При подгрупата на пациентите с ФТД-С-ППА (n=17) се установява, че при n=4 пациента се констатира промяна от “алцхаймеровия континуум”. Съобразно резултатите от ликворологичното изследване и актуализираните диагностични критерии окончателната диагноза на тези четирима пациенти ще бъде променена на БА и те ще бъдат включени в групата на пациентите с БАРН-атипичен езиков вариант. Интерес предизвиква факта, че въпреки, че основният брой пациенти с БАРН с атипичен езиков вариант се състои основно от пациенти с логопеничен вариант на ППА се установяват и пациенти със семантичен вариант езикови нарушения с подлежаща патология на БА.

Таблица 14: Разпределение на биомаркерния профил в подгрупите на пациенти с ФТД.

Биомаркерен профил	A/T/N профил	ФТД-П (n=63)	ФТД-НФ-ППА (n=12)	ФТД-С-ППА (n=16)	Общо (n=91)
Алцхаймеров континуум	A+T+N+	9	0	3	12
	A+T+N-	0	0	0	0
	A+T-N+	7	0	1	8
	A+T-N-	6	2	0	6
	Брой (%)	22 (34,92%)	2 (16,67%)	4 (25%)	26 (2,57%)
Несвързана с болестта на Алцхаймер патологична промяна	A-T+N+	1	2	3	6
	A-T+N-	0	0	0	0
	A-T-N+	6	1	2	9
	Брой (%)	7 (11,11%)	3 (25%)	5 (31,25%)	15 (16,48%)
	A-T-N-	34	7	7	48

Нормални БА биомаркери	Брой (%)	34 (53,97%)	7 (58,33%)	7 (43,75%)	48 (52,75%)

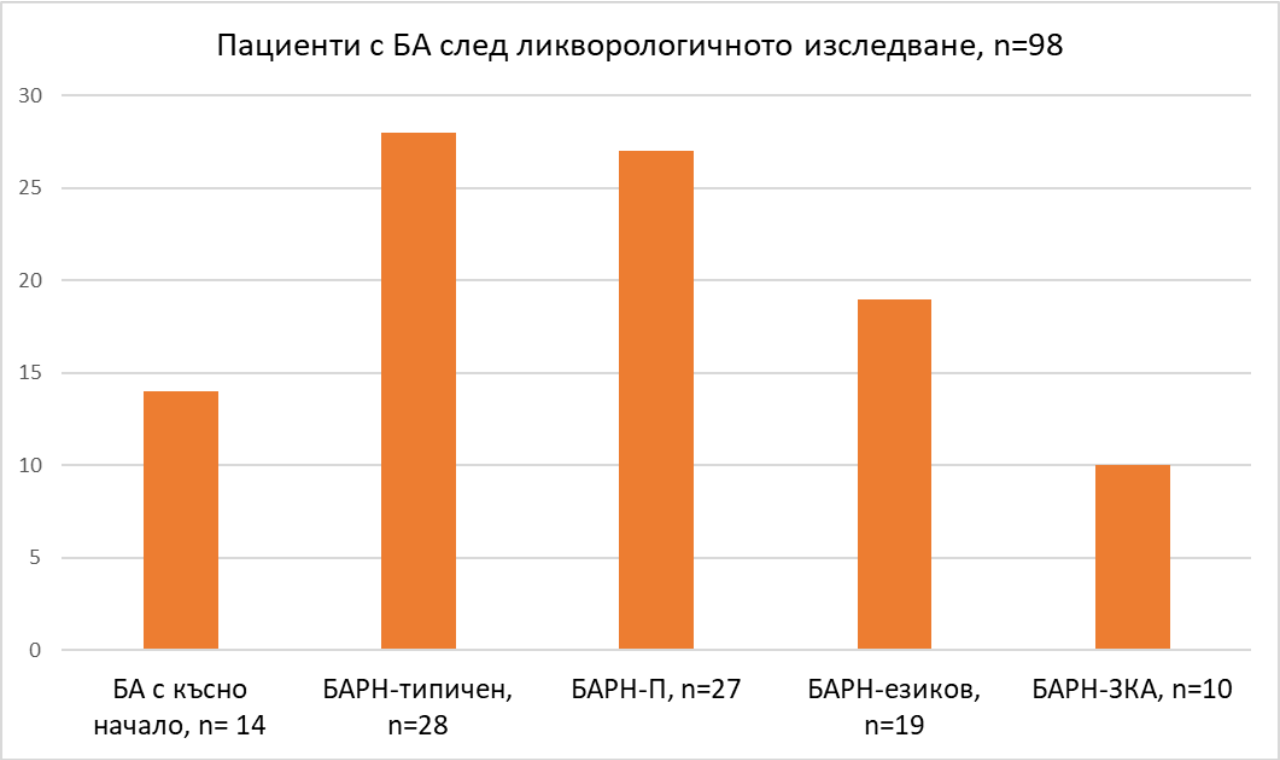


Фигура 26: Разпределение в различните A/T/N групи на отделните подгрупи ФТД. Ордината – брой пациенти.

Сравнителен анализ на нивата на t-tau, p-tau, Aβ1-42 при пациентите с БА и ФТД

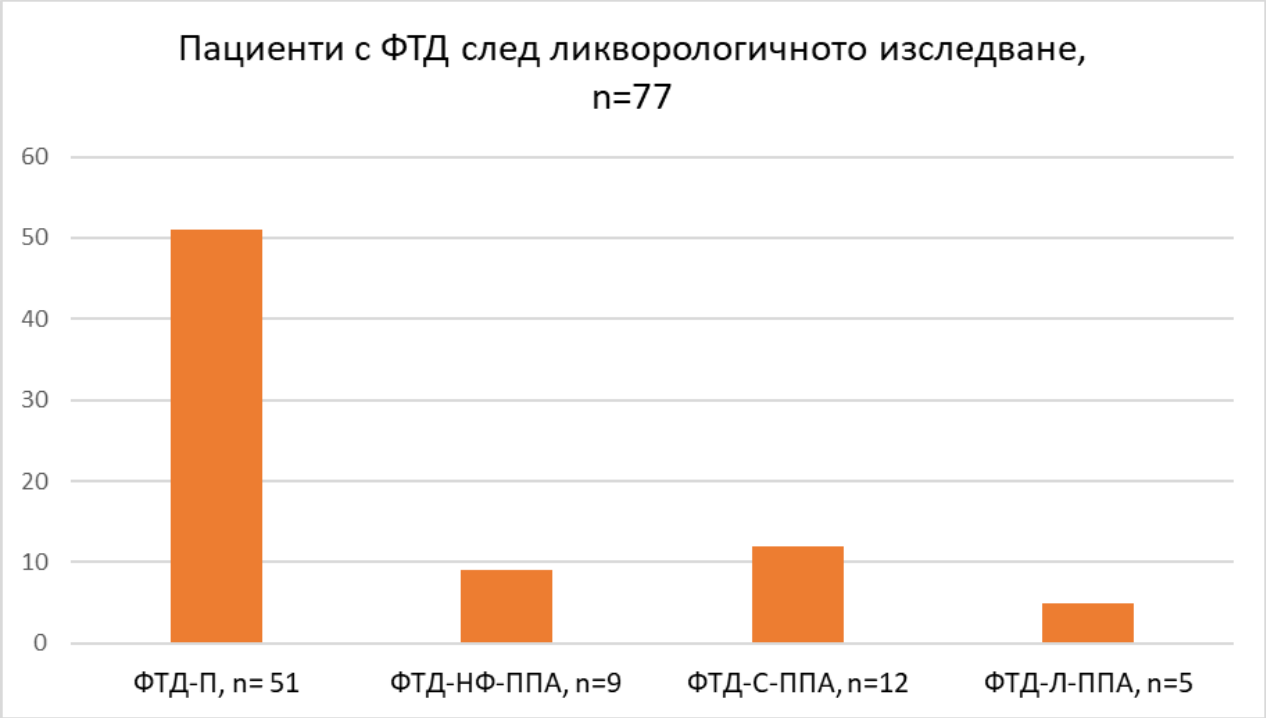
Проведен е анализ на резултатите от изследването на ликворните биомаркери при пациентите с окончателна диагноза БА и ФТД след проведеното ликворологично изследване. Тримата пациенти, които не покриват критериите за БА и ФТД (двама с деменция с телца на Леви и един с болест на Кройцфелд-Якобс няма да бъдат включени в следващите анализи).

Групата на пациентите с БА след коригиране на диагнозата на база ликворологичното изследване се състои от общо n=98 пациента (n=14 с БА с късно начало; n= 28 с БАРН-типичен; n= 27 с БАРН-П; n=19 с БАРН-езиков и n=10 с БАРН-ЗКА).



Фигура 27: Разпределение на пациентите с БА по групи след ликворологичното изследване. Ордината – брой пациенти.

Групата на пациентите с ФТД след ликворологичното изследване се състои от общо n=77 (n=51 с ФТД-П, n=9 с ФТД-НФ-ППА, n=12 с ФТД-С-ППА и n=5 с ФТД-Л-ППА).



Фигура 28: Разпределение на пациентите с ФТД по групи след ликворологичното изследване. Ордината – брой пациенти.

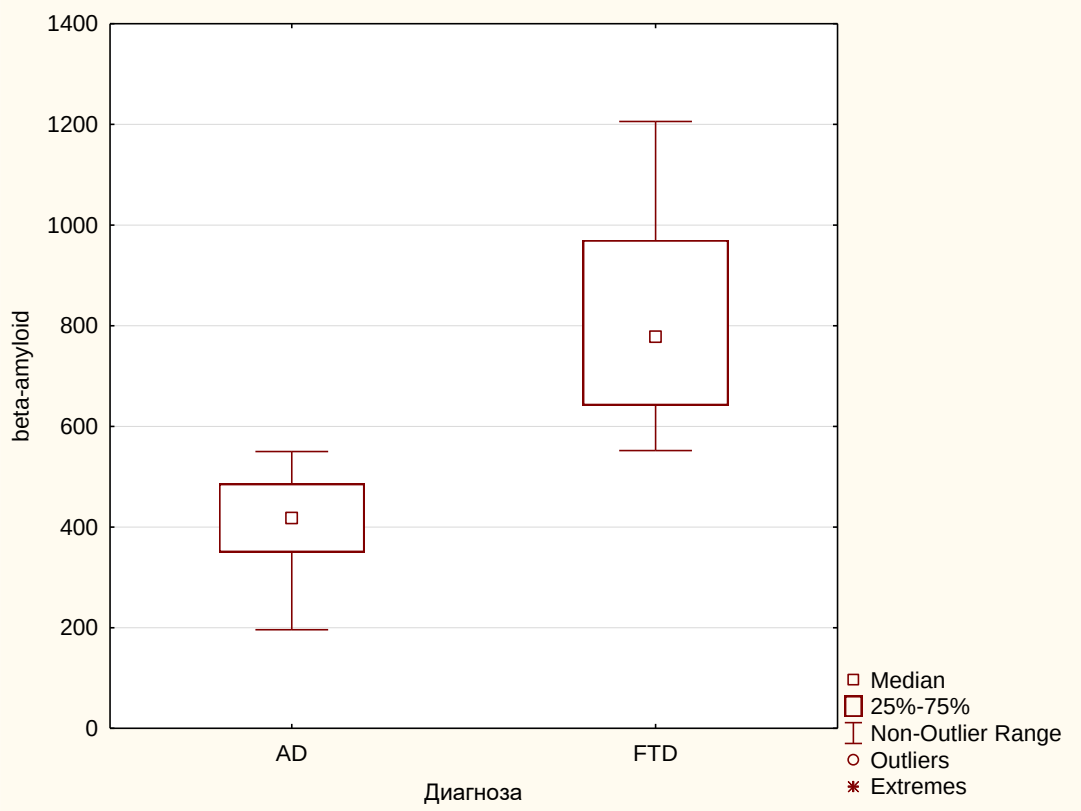
В следващата таблица е представено сравнение на средните стойности и стандартното отклонение на изследваните биомаркери в ликвора при пациентите с БА и ФТД като общи групи посредством дескриптивна статистика. Проведен е статистически анализ за всеки един биомаркер поотделно в общите групи на БА и ФТД чрез теста на Ман-Уитни.

Таблица 15: Нива на t-tau, p-tau, Aβ1-42 при пациентите с БА и ФТД.

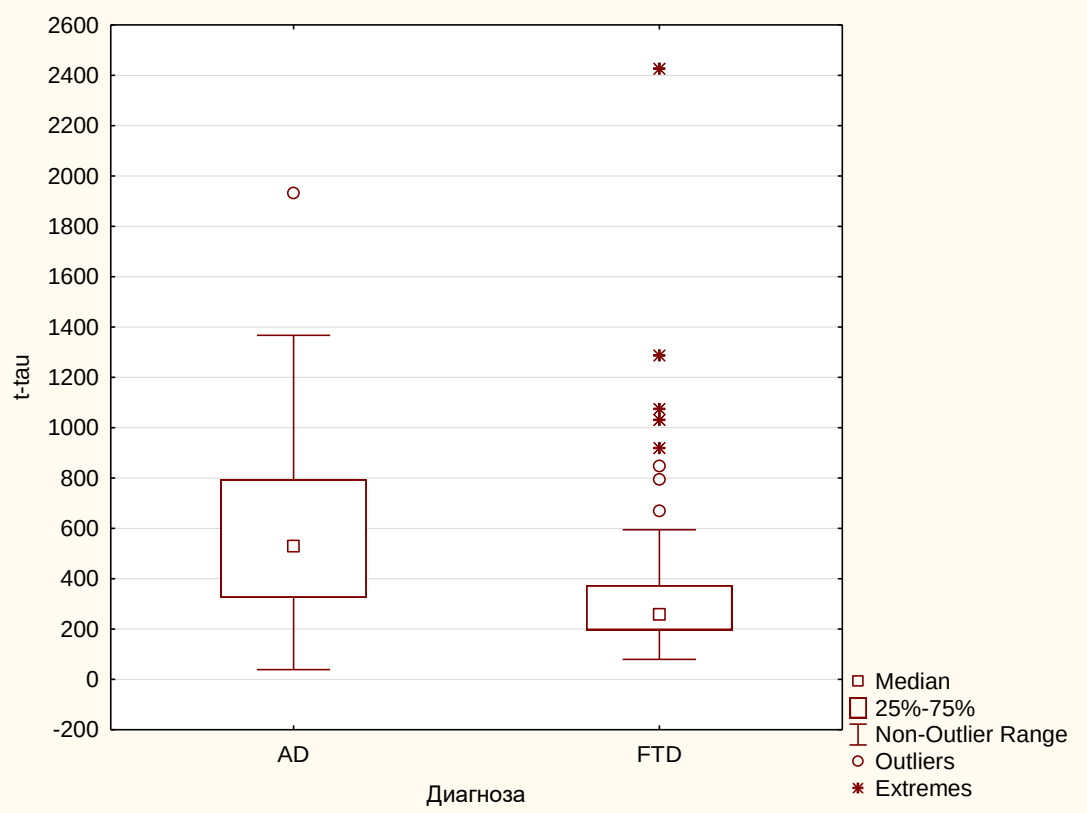
	БА, n=98		**ФТД, n=77**		p-value
	Mean	CD	Mean	CD	
Aβ1-42	412,48	88,96	806,69	191,52	<0,001
t-tau	584,01	358,98	352,17	334,11	<0,001
p-tau	74,01	36,56	46,61	25,30	<0,001

Данните са представени със средно аритметични стойности ± стандартни отклонения;

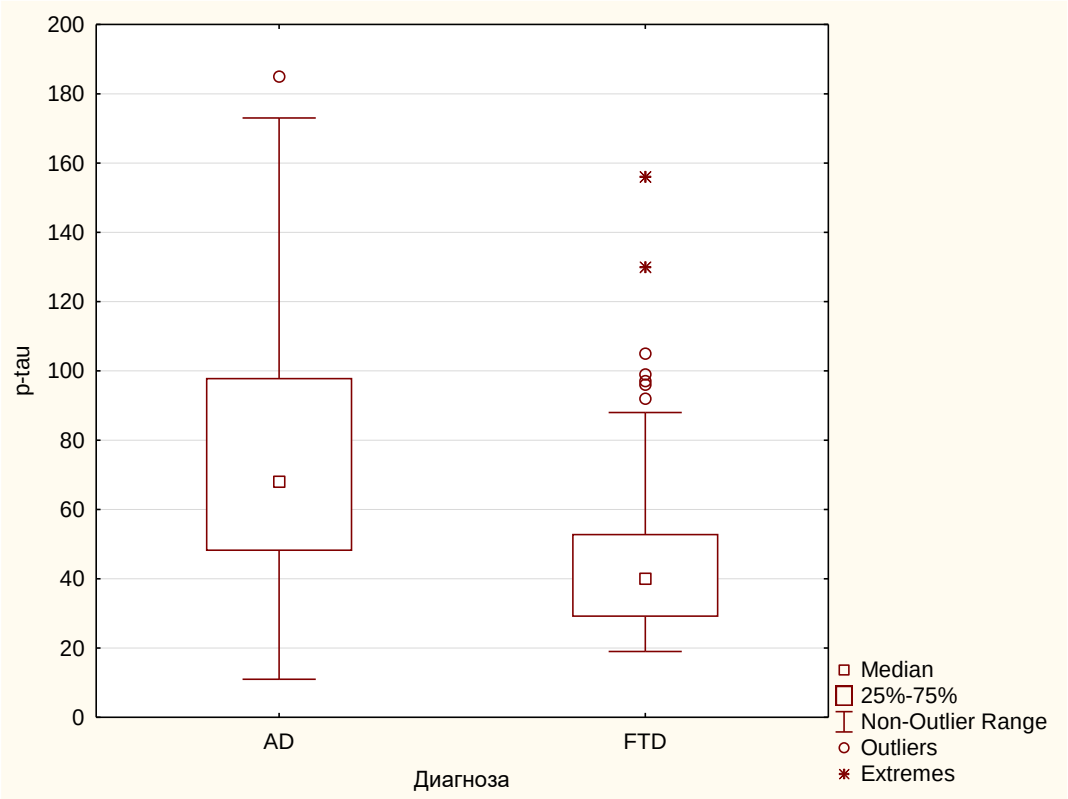
От проведения анализ за t-tau, p-tau, Aβ1-42 се установиха статистически значими разлики между всеки отделен ликворни биомаркери (p<0,001). От проведеният анализ се установява, че ликворните нива на Aβ1-42 са значимо по-ниски при пациентите с БА в сравнение с ФТД, докато нивата на p-tau и t-tau са значимо по-високи при пациентите с БА в сравнение с нивата при пациентите с ФТД. По литературни данни ликворните нива на tau се очакват да са значимо по-високи при пациентите с ФТД, в сравнение с контролите, но значимо по-ниски от нивата на пациентите с БА, докато нивата на ликворния Aβ1-42 се очакват при пациентите с ФТД да са значимо по-ниски в сравнение със здравите контроли, но значимо по-високи от тези при пациентите с БА. Получените резултати от нашия анализ корелират напълно с данните от литературата.



Фигура 29: Ликворни нива на Aβ1-42 при пациентите с БА и ФТД



Фигура 30: Ликворни нива на t-tau при пациентите с БА и ФТД



Фигура 31: Ликворни нива на p-tau при пациентите с БА и ФТД

Сравнителен анализ на подгрупите пациенти с БА и ФТД

В следващата таблица е представено сравнението на ликворните биомаркери при подгрупите на пациентите с БА и ФТД

Таблица 16: Стойности на Aβ1-42, t-tau и p-tau при пациентите с БА и ФТД в отделните подгрупи.

	N	**Aβ1-42**	**t-tau**	**p-tau**
	174	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD
БА с късно начало	14	454,57 ± 77,02	590,71 ± 398,48	75,57 ± 40,98
БАРН-типичен	27	395,59 ± 96,45	561,48 ± 305,80	72,04 ± 31,37
БАРН-П	27	421,85 ± 85,28	587,81 ± 439,64	66,56 ± 39,90
БАРН-езиков	19	382,42 ± 74,81	611,68 ± 285,03	83,84 ± 34,45
БАРН-ЗКА	10	431,00 ± 103,01	572,60 ± 388,32	78,60 ± 40,12

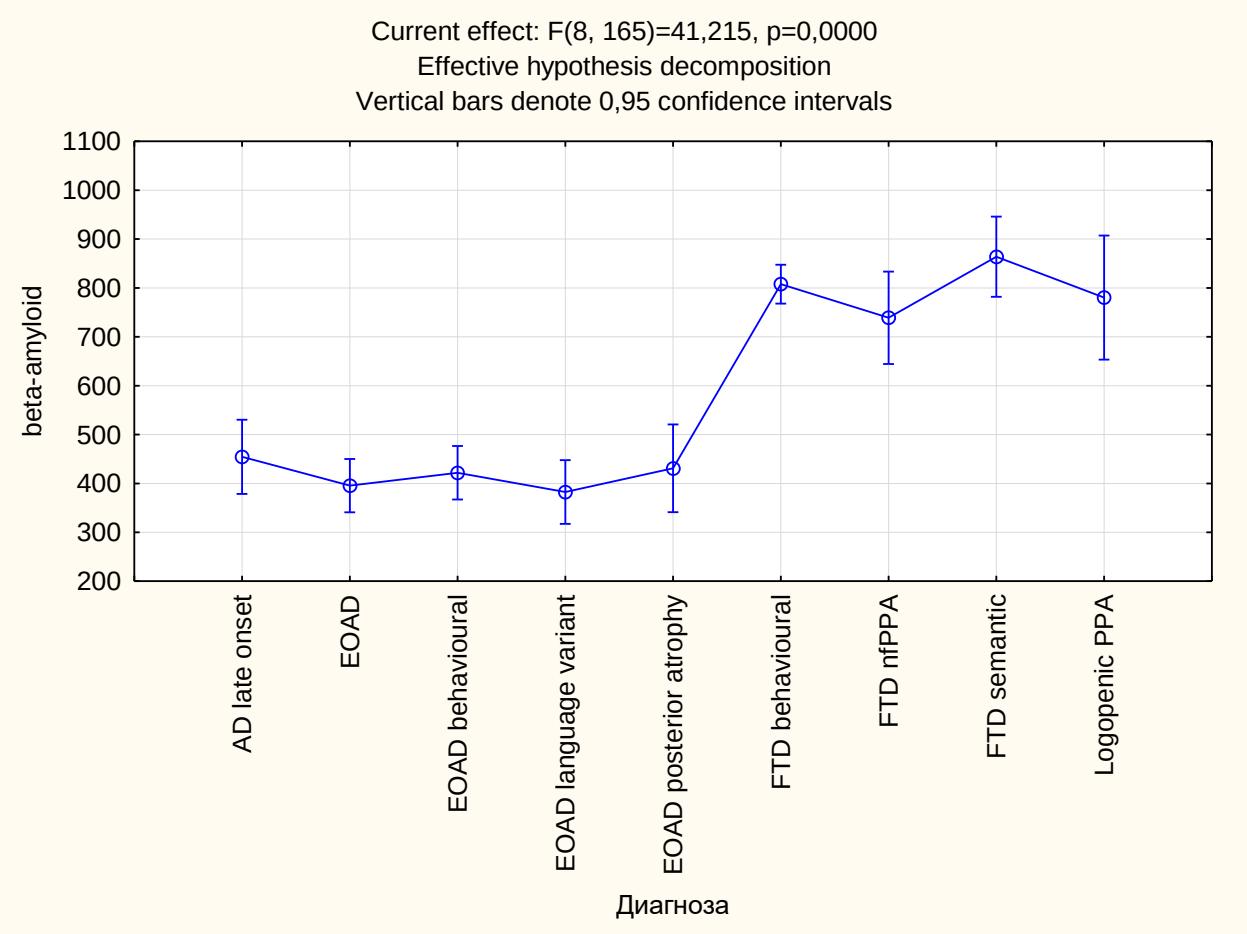
ФТД-П	51	807,76 ± 192,46	305,84 ± 248,27	43,12 ± 23,14
ФТД-НФ-ППА	9	739,00 ± 122,37	288,00 ± 118,89	40,00 ± 16,82
ФТД-С-ППА	12	863,92 ± 240,39	411,42 ± 261,28	54,92 ± 21,39
ФТД-Л-ППА	5	780,20 ± 154,91	798,00 ± 915,88	74,20 ± 47,22

Данните са представени със средно аритметични стойности ± стандартни отклонения;

Сравнителен анализ на нивата на Aβ1-42 в отделните подгрупи пациенти с БА и ФТД

За да се определи наличието на статистически значима разлика между стойностите на Aβ1-42 при пациентите с поставена окончателна диагноза БА и ФТД се използва теста на Крускал-Уолис, който показа наличие на статистически значима разлика между групите (Kruskal-Wallis test: H (8, N= 175) =131,308; p<0,001). Последващите две по две сравнения между тях с теста на Ман-Уитни установи наличие на статистически значима разлика между всички подгрупи на БА в сравнение с всички подгрупи на ФТД (p<0,001), като резултатите на групите с БА показаха значимо по-високи нива на Aβ1-42 в сравнение с тези на ФТД. От проведеният анализ се установи и наличие на статистически значима разлика между групите на БА с късно начало и БАРН-езиков (p= 0,029), като стойностите на Aβ1-42 в групата на БА с късно начало (454,57 pg/ml) е значимо по-висока в сравнение с нивата при БАРН-езиков (382,42 pg/ml).

Като извод можем да изведем, че пациентите с БА имат значимо по-ниски стойности на Aβ1-42 в сравнение с пациентите с ФТД, което е очаквано предвид приложените диагностични критерии. Установеното значимо по-ниско ниво на Aβ1-42 в групата на БАРН-езиков в сравнение с нивото установено при пациентите с БА с късно начало е интересна находка, като нивата на БАРН-езиков са най-ниски в сравнение с всички изследвани групи.



Фигура 32: Ликворни нива на Aβ1-42 при отделните подгрупи пациенти

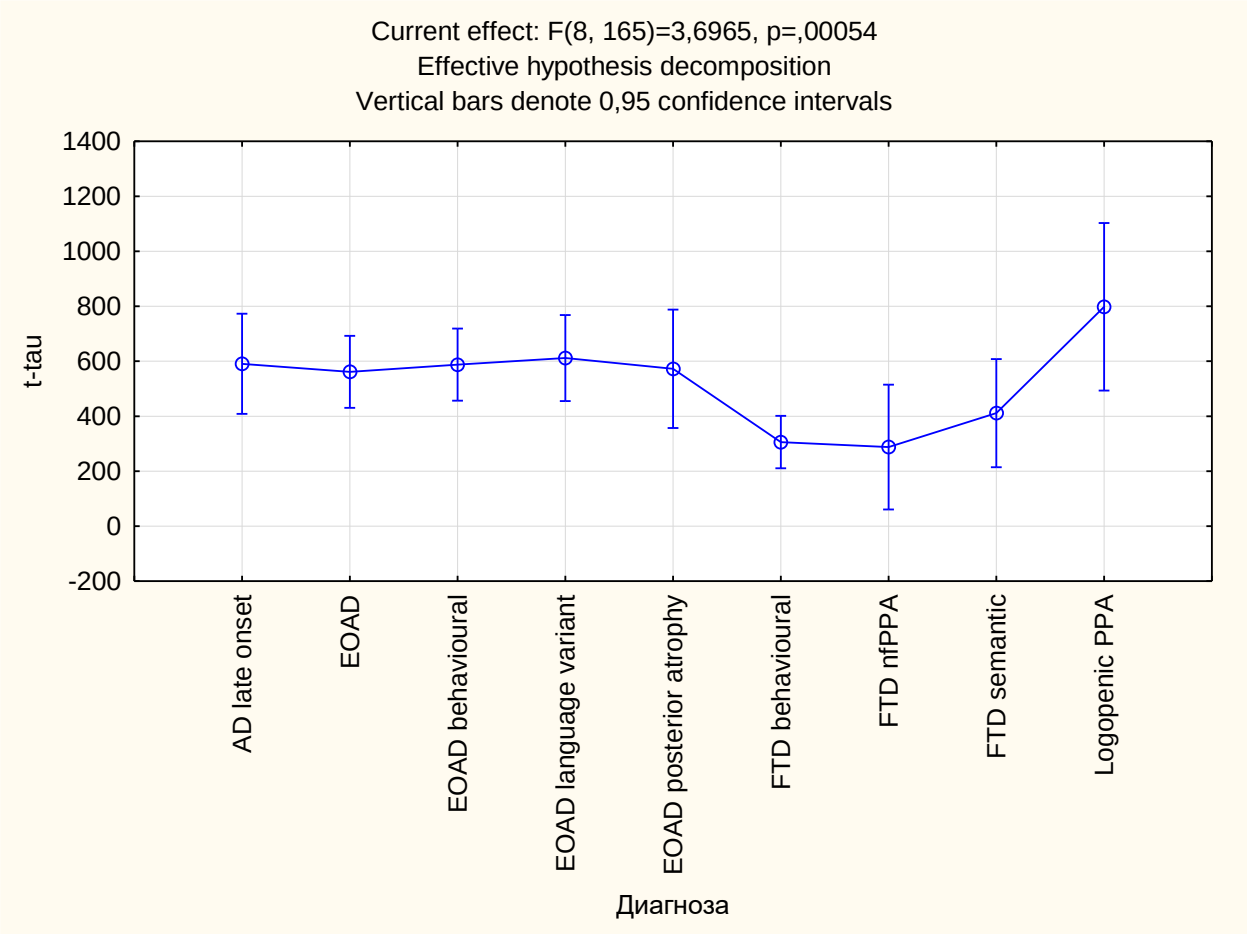
Сравнителен анализ на нивата на t-tau в отделните подгрупи пациенти с БА и ФТД

За да се определи наличието на статистически значима разлика в стойностите на t-tau при пациентите с поставена окончателна диагноза БА и ФТД се използва теста на Крускал-Уолис, който показа наличие на статистически значима разлика между групите (Kruskal-Wallis test: H (8, N= 175) =35,128, p<0,001). Последващите две по две сравнения между тях с теста на Ман-Уитни установи наличие на статистически значима разлика между пациентите с ФТД-П и тези с БА с късно начало (p=0,001), БАРН-типичен (p<0,001), БАРН-П (p=0,001), БАРН-ЗКА (p=0,004) и БАРН-езиков (p<0,001), като нивата на t-tau при пациентите с ФТД-П (305,84 pg/ml) са значимо по-ниски в сравнение с нивата измерени при БА с късно начало (590,71 pg/ml), БАРН-типичен (561,48 pg/ml), БАРН-П (587,81 pg/ml), БАРН-ЗКА (572,60 pg/ml) и БАРН-езиков (382,42 pg/ml). От проведения анализ се установява и статистически значима разлика по отношение на нивата на

t-tau при ФТД-П (305,84 pg/ml) и ФТД-Л-ППА (798,00 pg/ml), като пациентите с ФТД-Л-ППА са със значимо по-високи нива на t-tau в сравнение с ФТД-П.

Освен това се установява статистически значима разлика между пациентите с ФТД-НФ-ППА и тези с БА с късно начало (p=0,025), БАРН-типичен (p=0,013), БАРН-П (p=0,045) и БАРН-езиков (p=0,009), като нивата на t-tau при пациентите с ФТД-НФ-ППА (288,00 pg/ml) са значимо по-ниски в сравнение с тези на БА с късно начало (590,71 pg/ml), БАРН-типичен (561,48 pg/ml), БАРН-П (587,81 pg/ml) и БАРН-езиков (611,68 pg/ml).

Като извод можем да изведем, че нивата на t-tau в групите на ФТД-П и ФТД-НФ-ППА са значимо по-ниски в сравнение с пациентите с БА с късно начало и БАРН. При сравнението на нивата на t-tau в групата на пациентите с ФТД се установява, че пациентите с ФТД-Л-ППА имат значимо по-високи нива в сравнение с групата на ФТД-П и са с най-високи нива на t-tau в сравнение с всички останали групи.



Фигура 33: Ликворни нива на t-tau при отделните подгрупи пациенти

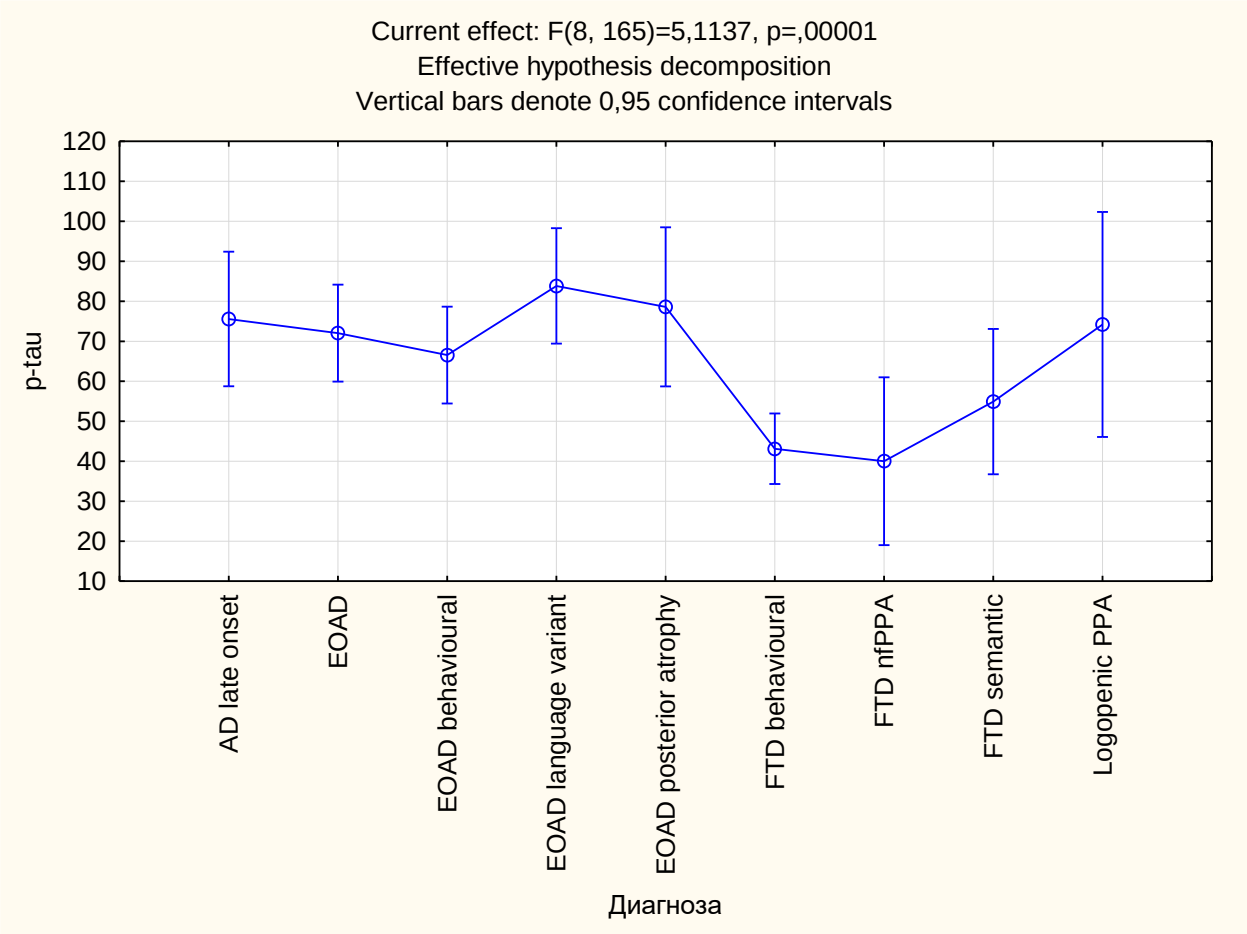
Сравнителен анализ на нивата на p-tau в отделните подгрупи пациенти с БА и ФТД

За да се определи наличието на статистически значима разлика в стойностите на p-tau при пациентите с поставена окончателна диагноза БА и ФТД се използва теста на Крускал-Уолис, който показа наличие на статистически значима разлика между групите (Kruskal-Wallis test: H (8, N= 175) = 42,539 p<0,001). Последващите две по две сравнения между тях с теста на Ман-Уитни установи наличие на статистически значима разлика между пациентите с ФТД-П и тези с БА с късно начало (p<0,001), БАРН – типичен (p<0,001), БАРН-П (p=0,005), БАРН-ЗКА (p<0,001), БАРН-езиков (p<0,001), ФТД-Л-ППА (p=0,017), ФТД-С-ППА (p=0,021), като се установява, че нивата на p-tau при пациентите с ФТД-П (43,12 pg/ml) са значимо по-ниски в сравнение с тези на БА с късно начало (75,57 pg/ml), БАРН – типичен (72,04 pg/ml), БАРН-П (66,56 pg/ml), БАРН-ЗКА (78,70 pg/ml), БАРН-езиков (83,84 pg/ml), ФТД-Л-ППА (74,20 pg/ml), ФТД-С-ППА (54,92 pg/ml).

Установява се и наличие на статистически значима разлика между групата на ФТД-НФ-ППА и тези на БА с късно начало (p=0,011), БАРН - типичен (p=0,007), БАРН-П (p=0,005), БАРН-ЗКА (p=0,010), БАРН-езиков (p=0,001), като нивата на p-tau установени при пациентите с ФТД-НФ-ППА (40,00 pg/ml) са значимо по-ниски в сравнение с тези на БА с късно начало (75,57 pg/ml), БАРН - типичен (72,04 pg/ml), БАРН-П (66,56 pg/ml), БАРН-ЗКА (78,60 pg/ml), БАРН-езиков (83,84 pg/ml).

От проведеният анализ е налична и статистически значима разлика между пациентите с ФТД-С-ППА и БАРН-езиков (p=0,018), като нивата на p-tau при ФТД-С-ППА (54,92 pg/ml) са значимо по-ниски в сравнение с тези при БАРН-езиков (83,84 pg/ml).

Като извод от изследваните нива на p-tau в групите може да изведем, че при пациентите с ФТД-НФ-ППА и ФТД-П са значимо по-ниски в сравнение с останалите пациенти с БА с късно начало и БАРН, като се наблюдава и значимо по-ниски нива на ФТД-С-ППА в сравнение с тези при БАРН-езиков. При сравнение на нивата на p-tau във всички групи прави впечатление, че пациентите с БАРН-езиков имат най-високи нива на този ликворен биомаркер.



Фигура 34: Ликворни нива на p-tau при отделните подгрупи пациенти

Обсъждане:

Точната и ранна диагностика на заболяванията, протичащи с деменция, е наложителна с цел определяне на прогнозата, избора на правилен терапевтичен подход, прогнозата, проследяването и провеждането на генетична консултация при пациентите.

Болестта на Алцхаймер представлява голямо предизвикателство за диференциалната диагноза на ФТД, като един от всеки пет пациенти с невропатология на ФТД са първоначално неправилно диагностицирани с БА [Ritter et al. 2016] и е установено, че подобен процент от клинично диагностицираните случаи на ФТД-П имат невропатология на БА [Mendez et al. 2013].

Поради припокриващият се клиничен фенотип диференциалната диагноза на пациентите с БА и ФТД, особено при пациентите с ранно начало на клиничните прояви и атипично протичане, представлява особено предизвикателство. За съжаление се установява, че дори ревизираните

клинични критерии не са достатъчно сензитивни, за да разграничат пациентите с атипичен вариант на БА от пациентите с ФТД. Това довежда до необходимостта от изследване на ликворни биомаркери с цел потвърждаване или отхвърляне на подлежаща алцхаймерова патология при изследваните пациенти.

През последните години редица доклади използват протеомни техники за изследване на нивата на избрани протеини и пептиди в ликвора на здрави и болни индивиди. Съвременните данни показват, че протеини и пептиди като Aβ-амилоид (Aβ1-42 / Aβ42 и Aβ1-40 / Aβ40), общ tau (t-tau) и фосфорилиран тау (p-tau) отговарят на критериите за дискриминация на БА от лица, страдащи от други видове деменции, както и от здрави индивиди и се разглеждат като основни биомаркери на БА [Blennow K et al., 2010]. Според различни проучвания тези биомаркери отговарят на консенсусните препоръки относно биомаркерите за БА, които трябва да имат >80% чувствителност и >80% специфичност [Consensus report of the Working Group on: "Molecular and Biochemical Markers of Alzheimer's Disease", 1998]. Важно е, че основните молекули на биомаркерите на БА корелират с невропатологичните белези на БА, като наличието на извънклетъчни амилоидни плаки (Aβ пептиди), аксонални дегенерация (tau протеин) и невронална дегенерация (p-tau).

Постоянното намаляване на нивата на Aβ1-42 е наблюдавано в ликвора на пациенти страдащи от БА в няколко проучвания [Blennow K et al., 2004; Hansson O et al., 2007; Vanmechelen E et al., 2001]. Все пак трябва да се отбелеци, че при синдром на Даун също се установяват по-ниски нива на Aβ1-42 [Tamaoka A et al., 1999]. Чувствителността и специфичността на Aβ1-42 при БА пробите варират съответно от 78 до 100% (средно 85,6%) и от 67 до 100% (средно 88,5%) [Blennow K et al., 2004].

Нивата на t-tau в ликвора, за разлика от нивата на Aβ1-42, се увеличават с възрастта [Sjogren M et al., 2001]. Нарастването на нивата на tau са описани и в ликвора на пациенти с БА и ЛКН в широк спектър от няколко проучвания [Humpel C. et al., 2011; Andreasen N et al., 2001], вариращи от умерени до тежки в зависимост от използваната методология и кохорта [Blennow K. et al., 2004].

Мета-анализ на 151 проучвания докладващи данни от проведени ликворологични изследвания при общо 11341 пациенти с БА и 7086 контроли, показва съгласие между всички проучвания за нарастване на нивата на t-tau в ликвора при БА, като увеличението се равнява на

2,54 при сравняване на съотношението на t-tau в ликвора при БА към контролите [Olsson B, et al., 2016].

Tau в невроните включва спектър от изоформи включващ както скъсени, така и форми с пълна дължина [Sato C, et al., 2018;]. Активно освободеният от невроните и присъстващ в ликвора tau , е предимно C-терминално скъсен [Sato C, et al., 2018; Kanmert D, et al., 2015]. Повечето проучвания за определяне нивата на ликворния tau използват насочени към средния регион анализи, които не биха могли да направят разлика между пасивно освободените и активно секретираните му форми, което означава че ликворния t-tau трябва да се тълкува като общ маркер за невронално увреждане.

Комбинираното използване на Aβ1-42 и tau различава по-добре БА от контролите и е много полезно за прогнозиране на прогресията на ЛКН в БА [Sunderland T et al., 2003].

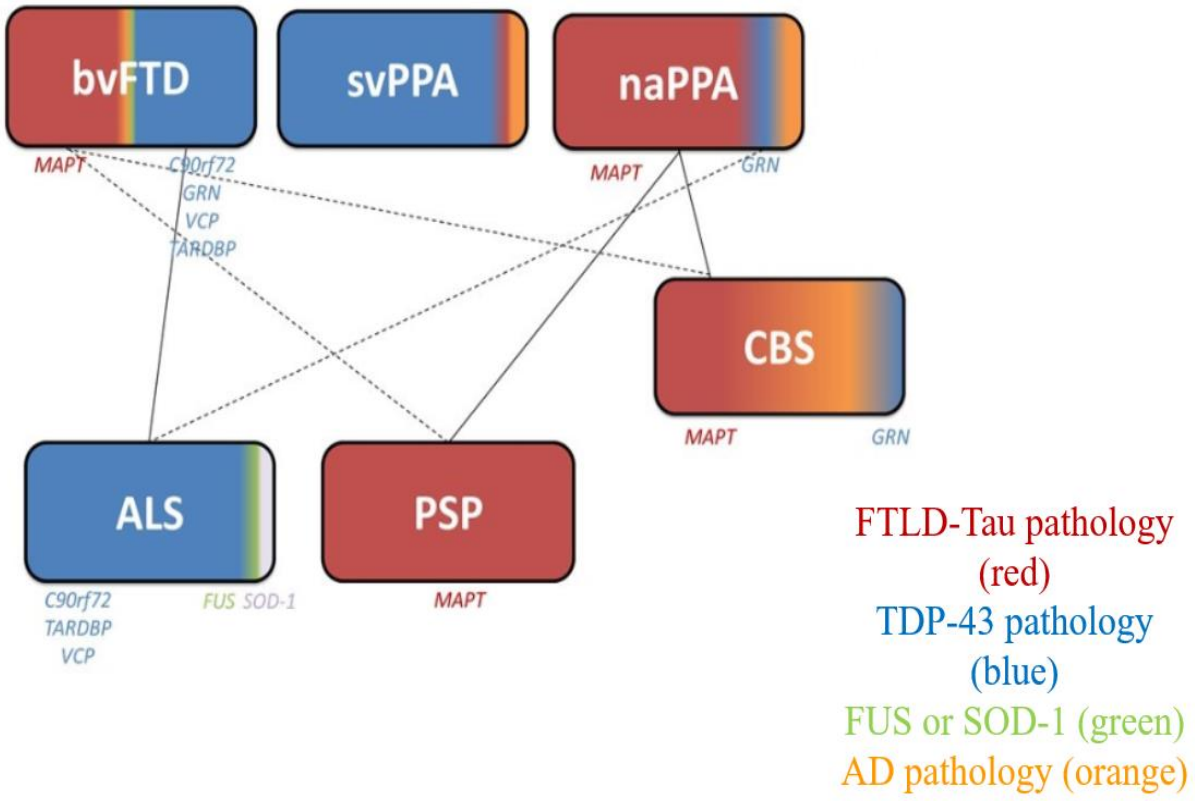
Подобно на общия tau, нивата на p-tau се увеличават в пробите на пациенти с БА, въпреки че се съобщава по-голяма вариабилност по отношение на неговата специфичност и чувствителност, в сравнение с не-фосфорилираната форма на tau [Zetterberg H et al., 2010; Blennow K et al., 2004]. Резултатите от проведен мета-анализ показват, че тау фосфорилиран на нивото на Threonine 181 е способен да различава БА от други деменции и ЛКН [Tang W et al., 2014]. От друга страна, полезността на p-tau при диференциалната диагноза на БА в сравнение с други невродегенеративни заболявания е предимство пред t-tau, тъй като нивата на p-tau отразяват патогенезата на БА [Hampel H et al., 2010].

При 89 проучвания, включени в мета-анализ на ликворние нива на p-tau, включващи 7498 пациенти с БА и 5126 контроли, показват, че съотношенията на нивата на p-tau при БА в сравнение с контролите е постоянно над единица, със средно ниво от1,88 [Olsson B, et al., 2016].

Фосфорилираният tau обикновено се счита за по-специфичен за БА от t-tau, тъй като p-tau не се повишава в същата степен при състояния с бързо увреждане на невроните като остър инсулт [Hesse C, et al., 2001] или болест на Крайцфелд-Якобс (БКЯ). Едно скорошно проучване също показа, че пациенти с всички фенотипове на ФТД с изключение на Л-ППА (което обикновено се счита, че се дължи на подлежаща патология на БА, а не на патология на ФТД) имат по-ниски съотношения на ликворния p-tau-181/t-tau в сравнение с контролите [Meeter LHH, et al., 2018].

Лонгитудиналните проучвания показват, че комбинация от ниски нива на Aβ1-42 и високи нива на tau и p-tau има значима предиктивна стойност за определяне на прогресията на ЛКН и за определяне на скоростта на когнитивния спад [Visser PJ et al., 2009].

От проведените анализи описани в литературата се установява, че в различните подвидове на ФТД е установена подлежаща патология на БА [Irwin et al, 2014].



Фронтотемпорална деменция (ФТД)- клинични синдроми и патолого-генетични фактори (Адаптирана от Irwin, et al, 2014)

Поради факта, че развираните критерии не са достатъчно сензитивни за диференциалната диагноза на този тип припокриващи се клинични синдроми и поради нарастващата значимост на употребата на ликворните биомаркери, чието изследване би променило първоначалната клинична диагноза, съобразно ревизираните клинични критерии на различните вариантите на БА и ФТД,

през 2018г. бяха предложени насоки за уместност на изследване на ликвора, предложени от Асоциацията на Алцхаймер [Shaw LM, et al., 2018].

В тази част на дисертационния труд са включени кохорта от български пациенти с БА и ФТД, при които е проведен анализ на ликворните биомаркери Aβ1-42, t-tau и p-tau.

Всички пациенти в началото бяха диагностицирани съобразно ревизираните диагностични критерии за БА и ФТД, като след проведеното ликворологично изследване, при част от пациентите окончателната диагноза беше ревизирана съгласно Изследователската рамка на NIA-AA от 2018г. [Jack CR, Jr., et al., 2018].

Клинично диагностицираните пациенти представляваха кохорта от общо n=178 пациенти, от които n=91 с ФТД (ФТД-поведенчески вариант (ФТД-П, n=63), ФТД- нефлуентна първична прогресивна афазия (ФТД-НФ-ППА, n=12) и ФТД – семантичен вариант на първична прогресивна афазия (ФТД-С-ППА, n=16) и БА, n=87 (БА с късно начало (n=13), БА с ранно начало с типично представяне (БАРН-типичен, n=28), БА с ранно начало – поведенчески-дисекзекутивен вариант (БАРН-П, n=16), БА с ранно начало – задна кортикална атрофия (БАРН-ЗКА, n=10) и логопеничен вариант-ППА (Л-ППА, n=20)).

След проведеното ликворологично изследване се установи, че при 24,72% (n=44) от всички пациенти се променя клинично поставената диагноза след провеждане на изследването на ликворните биомаркери за БА. От първоначално диагностицираните с БА пациенти (n=87) общо при 20,24% (n=17) не се установява алцхаймерова патологична промяна, което отхвърля първоначално поставената диагноза. От клинично диагностицираните пациенти с ФТД (n=91) при 30,77% (n=28) се установява патология от “алцхаймеровия континуум”, което налага промяна на поставената спрямо клиничните диагностични критерии диагноза, като при един пациент с ФТД-НФ-ППА диагнозата се променя на БКЯ, след установени изключително високите стойности на t-tau (14978 pg/ml). Окончателната промяна на диагнозите в групата на ФТД е n=29 (31,87%).

При изследваните пациентите с БА с късно начало (n=13) се установява, че при n=10 се запазва клинично поставената диагноза, а при n=3 от тях се променя поставената диагноза БА с късно начало поради наличен нормален биомаркерен профил (A-T-N-). Клинично поставената диагноза на пациентите с БА с късно начало се променя на n=2 в деменция с телца на Леви (ДТЛ),

тъй като се касае за пациенти с клинично поставена диагноза БА с късно начало в съчетание с паркинсонов синдром, а при един пациент окончателната диагноза се променя на ФТД-П, което е обсъждано в ДД план като втора възможна диагноза.

При пациентите с клинично поставена диагноза Л-ППА (n=20) след изследването на ликворните биомаркери се установява, че при n=15 от тях се установява подлежаща алцхаймерова патология. От тях при n=5 пациента се предполага подлежаща ФТД патология.

Най-голямата промяна по отношение на клинично поставената диагноза е налична в групата на пациентите с БАРН-П (n=16). От клинично диагностицираните пациенти едва при n=7 пациента се запазва поставената клинична диагноза. При останалите n=9 пациента първоначалната диагноза се променя на ФТД-П в изпълнение на ревизираните диагностични критерии.

При разглеждане на биомаркерния профил в различните подтипове ФТД, се установява, че при подгрупата на пациенти с ФТД – П (n=62) при n=22 пациента след приложение на A/T/N системата е налична патология от "алцхаймеровия континуум". В съответствие с ревизираните диагностични критерии окончателната диагноза на пациентите с установена алцхаймерова патология е променена на БА, като при n=20 окончателната диагноза е променена на БАРН-П, докато n=2 пациента са с окончателно поставена диагноза БА с късно начало поради по-късната изява на симптоматиката.

В подгрупата на пациенти с ФТД-НФ-ППА (n=12) при n=2 е наличен биомаркерен профил от "алцхаймеровия континуум". Поради тази причина и съобразно диагностичните критерии окончателната диагноза на един от тези пациенти е променена на БАРН-атипичен езиков вариант, а на другия пациент диагнозата е променена на БА с късно начало, поради възрастта на начало на симптомите. Интерес представлява третият пациент, при когото окончателната диагноза се променя на БКЯ, поради установените изключително високите стойности на t-tau (14978 pg/ml), като този клиничен случай ще бъде представен в следващите глави на дисертационния труд.

При подгрупата на пациентите с ФТД-С-ППА (n=17) се установява, че при n=4 пациента се констатира промяна от "алцхаймеровия континуум". Съобразно резултатите от ликворологичното изследване и актуализираните диагностични критерии окончателната диагноза на тези четирима пациенти ще бъде променена на БА и те ще бъдат включени в групата на пациентите с БАРН-

атипичен езиков вариант. Интерес предизвиква факта, че въпреки, че основният брой пациенти с БАРН с атипичен езиков вариант се състои от пациенти с логопеничен вариант на ППА се установяват и пациенти със семантичен вариант езикови нарушения и НФ-ППА с подлежаща патология на БА.

По литературни данни в някои проучвания се съобщават данни за промяна в диагнозата след приложение на ликворни биомаркери при 28% от пациентите [Ye LQ et al., 2021] в изследвана кохорта съизмерима с нашата (137 пациента). В повечето проучвания за приложение на A/T/N биомаркерната рамка са съпоставяни пациенти с предполагаема БА патология и такива с липсваща БА патология.

Проучване на Constantinides et al., (2023) прилагащо A/T/N системата при 105 пациента с ФТД-П и 72 пациента с БА установява, че честотата на БА в клинично диагностицираните пациенти с ФТД-П варира от 7,6% до 28,6%, в зависимост от приложения критерий за класификация. В най-голямата изследвана досега в литературата кохорта от пациенти с ФТД-П с невропатологично потвърждена диагноза се доказва, че при 13% от пациентите се установява подлежаща БА патология [Perry, D.C. et al., 2017]. В друго проучване с невропатологично потвърдени пациенти с ФТД-П, включващо общо 86 пациенти с ФТД-П, се доказва, че при 17% от тях след изследването окончателната диагноза се променя на БА [Forman, M.S. et al. 2005]. Въпреки това, по-малко клинико-патологично проучване, включващо 32 клинично диагностицирани пациенти с ФТД-П, съобщава за един пациент (3%) с БА патология [Kertesz, A et al.., 2005]. Няколко проучвания са фокусирани върху профилите на ликворните биомаркери при ФТД-П. Проучване на 43 пациенти с ФТД (общо n= 31 с ФТД-П) заключава, че 21% се доказват ликворни биомаркери отговарящи на БА [Padovani, A et al., 2013]. Foiani и др. внедряват употребата на ликворните биомаркери за разграничаване на пациенти с БА и пациенти без БА подлежаща патология, като изследват група от 66 пациенти с клинична диагноза ФТД. Двадесет и един от пациентите (31,8%) впоследствие са класифицирани като БА, след изследването на ликворните биомаркери [Foiani, M.S. et al., 2019].

В таблицата е представена информацията относно диагностичната промяна при нашите пациентите след проведеното ликворологично изследване.

Таблица 17: Диагностична промяна на различни варианти на БА и ФТД въз основа на ликворните биомаркери

Клинична диагноза (n=брой)	Промяна	Диагноза въз основа на ликворните биомаркери
БА с късно начало (n=13)	БДТЛ (n=2) ФТД-П (n=1)	БА с късно начало (n=10)
БАРН – типичен (n=28)	Непроменена	БАРН – типичен (n=28)
БАРН -ЗКА (n=10)	Непроменена	БАРН – ЗКА (n=10)
БАРН -П (n=16)	ФТД-П (n=9)	БАРН -П (n=7)
ФТД-П (n=63)	БА с късно начало (n=2) БАРН-П (n=20)	ФТД-П (n=41)
ППА-логопеничен вариант (n=20)	БА с късно начало (n=1) ФТД- Л-ППА (n=5)	БАРН – езиков вариант (n=14)
ФТД-НФ-ФТД (n=12)	БА с късно начало (n=1) БАРН-езиков вариант (n=1) БКЯ (n=1)	НФ-ФТД (n=9)
ФТД-С-ППА (n=16)	БАРН-езиков вариант (n=4)	ФТД-СД (n=20)

От получените резултати след изследване на ликворните биомаркери прави впечатление, че най-висока достоверност на клиничната диагноза достигат пациентите с поставена диагноза БАРН-типичен вариант и ЗКА, при които диагнозата не се променя. Най-голямата промяна по отношение на клинично поставената диагноза е налична в групата на пациентите с БАРН-П и ФТД-П.

Честотата на различните варианти на БАРН след изследване на ликворните биомаркери се установява както следва - БАРН-типичен вариант 33% (28/84), БАРН-ЗКА 12% (10/84), БАРН-П 32% (27/84) и БАРН-езиков вариант 23% (19/84).

Честотата на различните варианти на ФТД след изследване на ликворните биомаркери се установява както следва - ФТД-П (51/77) 66%, ФТД-НФ-ППА (9/77) 12%, ФТД-С-ППА (12/77) 15%, ФТД-Л-ППА (5/77) 7%.

В литературата няма подробни данни относно промяната в окончателната диагноза след приложението на ликворните биомаркери в отделните подгрупи.

Двигателни нарушения, като КБС, ПСП и ЛАС са съчетани не само със спектъра на ФТД, но и присъстват при вариантите на БА, както следва: при БА с късно начало се установява съчетание с КБС при двама пациента. При един пациент с БА с късно начало се установява съчетание с ЛАС. При БАРН-ЗКА се установява съчетание с КБС при пет болни. При двама с БАРН-типичен вариант се установява ПСП. При 6 пациента с ФТД-П и 1 пациент с ФТД-НФ-ППА се установява КБС, при двама ФТД-П има съчетание с ПСП и при четири пациента с ФТД-П се установява съчетание с ЛАС. По наши данни, съчетанието на БА с ЛАС е сред първите описани съобщения в литературата [Vrillon et al., 2021].

Не се установи конкордантност по отношение на групите A+T+N- и A+T-N- при пациентите с БА, както и по отношение на групите A-T+N- и A-T-N- при пациентите с ФТД.

От проведения анализ за t-tau, p-tau, Aβ1-42 се установиха статистически значими разлики между всички отделни ликворни биомаркери ($p<0,001$). От проведеният анализ се установява, че ликворните нива на Aβ1-42 са значимо по-ниски при пациентите с БА в сравнение с ФТД, докато нивата на p-tau и t-tau са значимо по-високи при пациентите с БА в сравнение с нивата при пациентите с ФТД. По литературни данни ликворните нива на tau се очакват да са значимо по-

високи при пациентите с ФТД, в сравнение с контролите, но значимо по-ниски от нивата на пациентите с БА, докато нивата на ликворния Aβ1-42 се очакват при пациентите с ФТД да са значимо по-ниски в сравнение със здравите контроли, но значимо по-високи от тези при пациентите с БА.

От анализа на резултатите от ликворологичното изследване за Aβ1-42 между отделните подгрупи с БА и ФТД се доказа наличие на статистически значима разлика между всички подгрупи на БА, в сравнение с всички подгрупи на ФТД ($p<0,001$), като резултатите на групите с БА показаха значимо по-високи нива на Aβ1-42, в сравнение с тези на ФТД. От проведеният анализ се показа и наличие на статистически значима разлика между групите на БА с късно начало и БАРН-езиков ($p= 0,029$), като стойностите на Aβ1-42 в групата на БА с късно начало (454,57 pg/ml) е значимо по-високи в сравнение с нивата при БАРН-езиков (382,42 pg/ml).

Доказа се, че пациентите с БА имат значимо по-ниски стойности на Aβ1-42 в сравнение с пациентите с ФТД, което е очаквано предвид приложените диагностични критерии. Установеното значимо по-ниско ниво на Aβ1-42 в групата на БАРН-езиков в сравнение с нивото установено при пациентите с БА с късно начало е интересна находка, като нивата на БАРН-езиков са най-ниски в сравнение с всички изследвани групи.

При сравнение на нивата на t-tau между групите се показа, че нивата на t-tau в групите на ФТД-П и ФТД-НФ-ППА са значимо по-ниски, в сравнение с пациентите с БА с късно начало и БАРН. При сравнението на нивата на t-tau в групата на пациентите с ФТД се установява, че пациентите с ФТД-Л-ППА имат значимо по-високи нива, в сравнение с групата на ФТД-П и са с най-високи нива на t-tau в сравнение с всички останали групи.

Анализът на резултатите от p-tau се показа, че нива на p-tau при пациентите с ФТД-НФ-ППА и ФТД-П са значимо по-ниски в сравнение с останалите пациенти с БА с късно начало и БАРН, като се наблюдава и значимо по-ниски нива на ФТД-С-ППА в сравнение с тези при БАРН-езиков. При сравнение на нивата на p-tau във всички групи прави впечатление, че пациентите с БАРН-езиков имат най-високи нива на този ликворен биомаркер.

На база съпоставянето на нивата на t-tau, p-tau и Aβ1-42 се определя, че няма значими разлики в биомаркерния профил на типичните и атипичните форми на БА, както и между

пациентите с БА с ранно и късно начало на заболяването, въпреки че пациентите с БАРН-езиков са с най-високи нива на p-tau (83,84 pg/ml) и най-ниски нива на Aβ1-42 (382,42 pg/ml) в сравнение с останалите групи пациенти.

При различните варианти на ФТД не е наличен дефинитивен биомаркерен профил, но нивата на t-tau и p-tau в съчетание с нивата на Aβ1-42 могат да разграничат пациентите с ФТД-П и ФТД-НФ-ППА от пациентите с БА с ранно начало, както и се установява, че пациентите с ФТД-Л-ППА (798,00 pg/ml), имат най-високи нива на t-tau в сравнение в всички останали групи.

Получените резултати от нашия анализ на Aβ1-42, p-tau и t-tau в групите на пациенти с БА и ФТД корелират напълно с данните от литературата.

Промяната на окончателната диагноза при 24,72% (n=44) от пациентите след ликворологичното изследване на база на корелация между клиничната картина на заболяването, невроизобразяването, подробния невропсихологичен профил и резултатите от ликворното изследване, разкрива, че приложението на ликворните биомаркери подобрява диагнозата и диференциалната диагноза на основните невродегенеративни заболявания, протичащи с деменция и изтъква необходимостта от тяхното приложение в клиничната практика.

През последното десетилетие се наблюдава огромно разрастване на изследванията за ликворни биомаркери за болестта на Алцхаймер. Основните ликворни биомаркери (Aβ1-42, t-tau и p-tau) са оценени в множество проучвания с изключителна последователност на резултатите, което доказва тяхната висока диагностична точност при деменция от Алцхаймеров тип, дори при пациенти без развита клинична картина. От откриването на БА са налични няколко диагностични критерии, като основните биомаркери за БА придобиват все по-голяма значимост през последните години и са част от диагностичните критерии за поставяне на диагнозата. Все пак са необходими интензивни изследвания по отношение на откриване на бъдещи биомаркери за БА и сродни заболявания, което може да предостави други перспективи за намиране на нови ликворни и кръвни биомаркери за диагностициране или определяне тежестта на заболяването и мониторинг на биохимичния ефект на лечението. Развитието на кръвните биомаркери крие надеждата за тяхната употреба като скриниращи тестове и първична клинична оценка на пациенти с паметови нарушения поради тяхната неинвазивност, по-лесна употреба и по-ниска цена за изследване. Надеждата за бъдещето в терапията на БА е свързана с възможността за използване на

активна/пасивна имунотерапия по отношение на амилоидния белтък и тау агрегатите, като са необходими още проучвания в тази насока.

4.3. Клинични данни и рискови фактори при изследваните пациенти с болест на Алцхаймер и Фронтотемпорална деменция

Поради увеличаващият се брой хора в по-късна възраст, в световен мащаб нараства съответно и честотата на деменциите. Според най-новите прогнози, разпространението и следователно общият брой на хората с деменция, се очаква да се утрои до 2050г., достигайки общо 152 милиона души по света [Alzheimer's Disease International, World Alzheimer Report 20120]. След публикуването на първите признаци за потенциален когнитивен спад при деменция в Съединените щати през 2011г. [Rocca WA et al., 2011], последвани от няколко други проучвания, проведени в Европа [Christensen K et al., 2012; Matthews FE et al., 2013; Schrijvers EM et al., 2012], възможността за първична профилактика, чрез повлияване на рисковите фактори за развитие на паметови нарушения, стана широко обсъждана тема.

Рисковите фактори за деменция се делят на немодифицируеми и модифицируеми. Немодифицируемите или генетичните рискови фактори включват аполипопротеин Е (APOE) е4 алел, възрастта и женски пол [Corder EH et al., 1993; Launer LJ et al., 1999; Verghese PB et al., 2011]. Предложени са много модифицируеми рискови фактори, но въпреки обширните изследователски усилия, доказателствата за тях все още са неубедителни.

Изчислено е, че около една трета от случаите на болестта на Алцхаймер в световен мащаб са причинени от 7 модифицируеми рискови фактора - ниско ниво на образование, липсата на физическо натоварване, тютюнопушене, хипертония в средната възраст, затлъстяване в средна възраст, захарен диабет и депресия [Norton S et al., 2014]. Допълнителни доказателства от проучването FINGER, рандомизирано клинично изпитване във Финландия, предполагат, че мултимодален интервенционен подход, фокусиран върху няколко модифицируеми рискови фактора, може да подобри или поддържа когнитивната функция при възрастното население [Ngandu T et al., 2006].

Медицинските фактори и факторите на околната среда, свързани с развитието на ФТД, в сравнение с другите заболявания свързани с деменция, остават относително неизвестни. Патофизиологичните механизми, в основата на спорадичните случаи на ФТД, също са неясни. Възможно е екологичните, медицинските и неизвестни досега генетични фактори да допринесат за този риск. Изследване проведено от Rosso et al., 2003 г. предполага повишен риск от поява на ФТД при пациенти с анамнеза за травма на главата и заболяване на щитовидната жлеза.

Въпреки множеството проучвания, проведени през последните години, все още съществува значителна несигурност по отношение на връзката между отделните рискови фактори и развитието на деменция [Baumgart M et al., 2015]. От проведените изследвания през последните години се открояват няколко въпроса, които могат да повлияят на възможността да се установят истински причинно-следствени връзки между експозицията и развитието на паметовите нарушения. Първо, поради коварното начало на нарушенията свързани с деменция, е предизвикателство да се установят причинно-следствени връзки между рисковите фактори и резултатите. Понастоящем идентифицирането на конкретно време за поява на деменция е предизвикателство и макар отчасти да е възможно с наличните биомаркери, тези биомаркери са скъпи, отнемат време и са инвазивни, което ограничава употребата им в общата популация. Второ, повечето епидемиологични проучвания се провеждат при по-възрастни популации пациенти и за по-кратки периоди на проследяване на фона на малкото големи перспективни дългосрочни проучвания, започващи в средна или по-млада възраст, където е по-малко вероятно да са започнали предклиничните невропатологични промени. И накрая, въпреки че сега знаем много за отделните рискови фактори за деменция, все още не знаем как те си взаимодействат. Тези проблеми оправдават необходимостта от по-нататъшни проучвания на потенциалните рискови фактори, техните потенциални взаимодействия и тяхната времева връзка с развитието на когнитивното увреждане.

Изследване на значимостта на рисковите фактори при изследваната кохорта пациенти

С оглед установяване на значимостта на рисковите фактори при отделните подгрупи пациенти с БА с ранно и късно начало и ФТД, в настоящото проучване е направен анализ на някои от основните рисковите фактори, свързани с появата на паметови нарушения (артериална хипертония, дислипидемия, захарен диабет, депресия, хипотиреоидизъм, тютюнопушене и употреба на алкохол), Проведен е и анализ, съпоставящ в отделните подгрупи възрастта на поява на първите симптоми, времето за поставяне на диагнозата и възрастта на диагностициране. В отделните подгрупи пациенти са съпоставени също първоначалните симптоми от развитие на болестта, наличната фамилна обремененост и степента на завършено образование.

Изследваните кохорта пациенти (след ревизия на групите, според резултатите от проведеното изследване за ликворни биомаркери) включва общо 175 пациенти с поставена окончателна диагноза БА и ФТД, като от анализа на рисковите фактори са премахнати тримата

пациенти с промяна на окончателната диагноза на n=2 на деменция с телца на Леви и n=1 с болест на Кройцфелд-Якобс. Изследваната кохорта пациенти се състои от общо n=14 пациента с БА с късно начало, n=84 пациента с БАРН (n=28 с БАРН-типичен; n=27 с БАРН-П; n=19 с БАРН с атипичен езиков вариант и n=10 с БАРН-ЗКА). Пациентите с поставена окончателна диагноза ФТД са n=77 (n=51 с ФТД-П; n=9 с ФТД-НФ-ППА; n=12 с ФТД-С-ППА и n=5 с Л-ППА с подлежаща патология на ФТД, които са улеснение при представянето в табличен вид ще бъдат представени като ФТД-Л-ППА.

Информацията, относно рисковите фактори, наследствеността и нивото на образование е събирана посредством интервю с пациента и от наличната медицинска документация с последващо потвърждение от страна на член на семейството или близък грижещ се за пациента.

Статистическият анализ на резултатите е проведен използвайки програмите Statistica 12 и IBM SPSS 28. Изходните характеристики на субектите с БА и ФТД са сравнени по двойки с помощта на непараметричният тест на Ман-Уитни, когато не са изпълнени условията за употреба на t-test на Стюдънт. Разликата между отделните диагнози са анализирани посредством тестът на Пиърсън ($\chi 2$) за категориални промениливи. Категорийните (качествени) данни са представени като честоти, а непрекъснатите данни са представени като средни стойности ± стандартно отклонение. Стойността на p-value $\leq$ 0,05 се приема за сигнификантна.

В проведения анализ категориалните променливи са разделени съответно на ниво на образование (основно, средно и висше), пушене (да/не), консумация на алкохол (да/не), история за депресия (да/не), артериална хипертония (да/не), дислипидемия (да/не), диабет (да/не), хипотиреоидизъм (да/не). Данните за възрастта в началото на заболяването и на диагностициране, времето за поставяне на диагноза, както и броя години образование са представени като средни стойности ± стандартно отклонение. Фамилната анамнеза за деменция (фамилни, доминантни, спорадични случаи и отричащи фамилна обремененост) и информацията относно първия симптом от развитие на заболяването (нарушения в паметта, поведението, езика и движенията) също са включени в проведения анализ.

Освен проведеният анализ съпоставящ двете основни групи пациенти с БА и ФТД е проведен и отделен анализ между всички подгрупи на пациентите.

Сравнение на резултатите в общите групи на пациентите с БА и ФТД

В таблицата са представени характеристиките на пациентите с БА и ФТД по възраст на начало на симптомите, възраст на диагностициране и време до поставяне на диагнозата, разпределение по пол, ниво на образование, дебютен симптом и наличие на рискови фактори.

Стойностите на възрастта на начало на симптоматиката, възрастта на поставяне на диагнозата, времето до поставяне на диагнозата и броя години на обучение са представени в таблицата посредством дескриптивен анализ с представяне на средните стойности и стандартните отклонения. За останалите категории е показан броя пациенти във всяка категория и тяхното процентно разпределение спрямо общия брой пациенти във всяка категория.

Таблица 18: Демографски характеристики на пациентите с БА и ФТД на изследваните пациенти.

Променлива	БА, n=98	ФТД, n=77	p-value
Възраст на начало на симптомите, mean ± SD, години	58,48 ± 7,23	57,83 ± 8,98	0,889
Време до поставяне на диагнозата, mean ± SD, години	2,04 ± 1,31	2,55 ± 1,32	0,012
Възраст на поставяне на диагнозата, mean ± SD, години	60,40 ± 7,26	60,13 ± 9,02	0,603
Мъже/ Жени, n	33/ 65 (34%/66%)	43/34 (56%/44%)	0.003
Дебютен симптом, n (%)			
Език	15 (15%)	16 (21%)	0.346
Двигателни	4 (4%)	7 (9%)	0.175
Памет	66 (67%)	24 (31%)	<0,001
Поведение	13 (13%)	30 (39%)	<0,001
Образование, n (%)			
Висше	47 (48%)	42 (55%)	0.387
Средно	47 (48%)	33 (42%)	0.501
Основно	4 (4%)	2 (3%)	0.592
Образование, години	14,00 ± 2,00	14,21 ± 2,02	0,469
Фамилност, n (%)			
Доминантни	7 (7%)	4 (5%)	0.598
Фамилни	11(11%)	13 (17%)	0.280
Липсваща/неизвестна	80 (82%)	60 (78%)	0.542

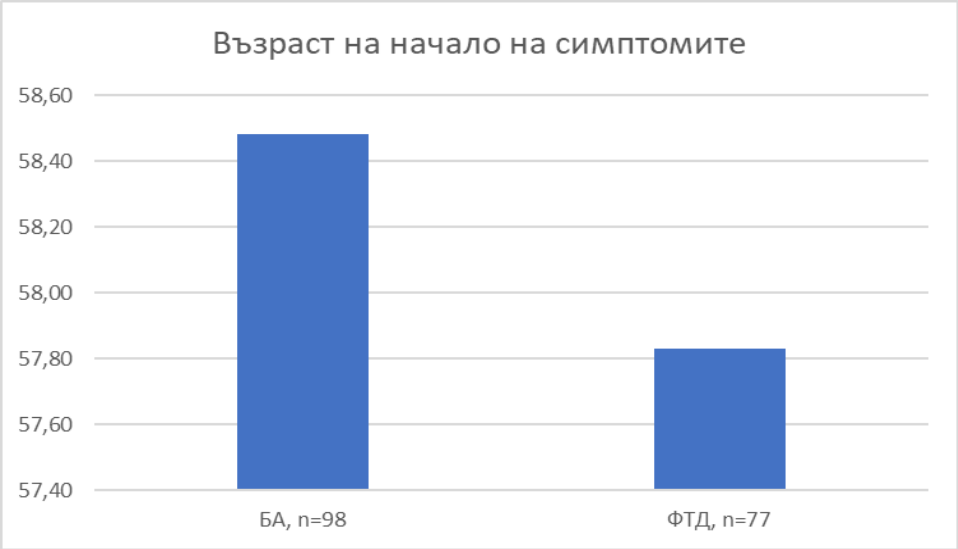
Рискови фактори - да, n (%)			
Артериална хипертония	45 (46%)	34 (44%)	0.816
Дислипидемия	22 (22%)	10 (13%)	0.107
Захарен диабет	8 (8%)	7 (9%)	0.828
Хипотиреоидизъм	11 (11%)	4 (5%)	0.157
Депресия	14 (14%)	12 (16%)	0.811
Тютюнопушене	28 (29%)	19 (25%)	0.563
Алкохол	13 (13%)	17 (22%)	0.124

Представени са и стойностите на p-value от проведеният анализ с непараметричният тест на Ман-Уитни

Сравнение на възрастта на начало на симптомите, възрастта на диагностициране и времето за поставяне на диагнозата

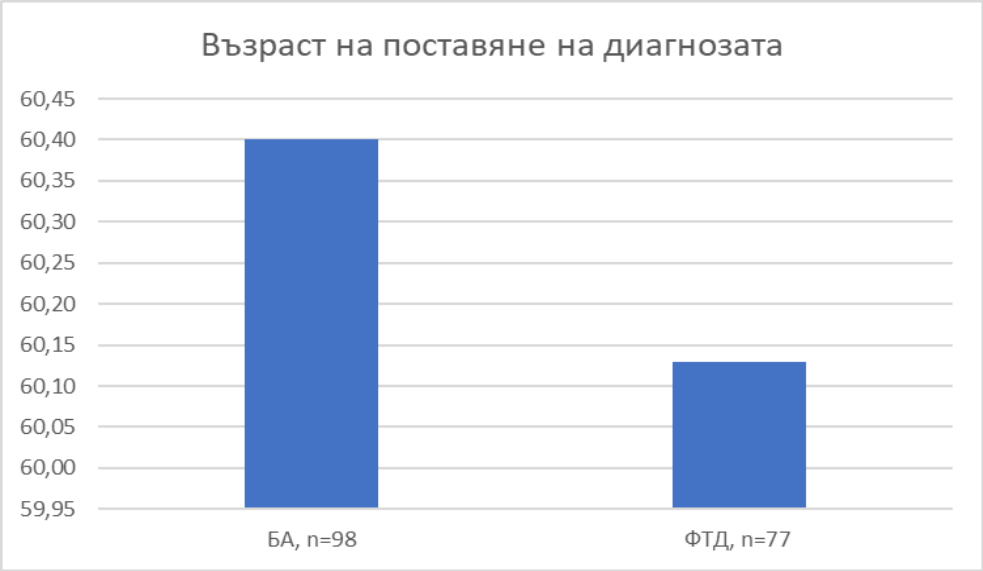
Анализът на възрастта на начало на симптомите в общите групи не показва наличие на статистически значима разлика между групите (тест на Ман-Уитни, p= 0,889), което означава, че между възрастта на поява на симптоматиката между обединените групи на пациентите с БА и ФТД няма значима разлика.

От проведеният анализ се установява, че при 17% (n=13) от пациентите с диагноза ФТД, началото на симптоматиката е след 65 годишна възраст. Това е в потвърждение на скорошните литературни данни, че диагнозата ФТД трябва да се има предвид и при пациенти след 65 годишна възраст. От проведената литературна справка, се установява, че в някои проучвания се съобщава, че при 25% от изследваните пациенти се установява ФТД с късно начало, докато в други проучвания процентното разпределение стига до 40% [Sang Won Seo et al., 2018].



Фигура 35: Сравняване на възрастта на начало на симптомите при пациентите с БА и ФТД. Ордината – брой пациенти.

Проведеният анализ на възрастта на диагностициране на пациентите в общите групи посредством тестът на Ман-Уитни не установи наличие на статистически значима разлика между групите (p=0,603), което означава, че при съпоставянето на възрастта на диагностициране няма значима разлика между пациентите с БА (58,48±7,23) и ФТД (57,83±8,98) в обединените групи.



Фигура 36: Сравняване на възрастта на поставяне на диагнозата при пациентите с БА и ФТД. Ордината – брой пациенти.

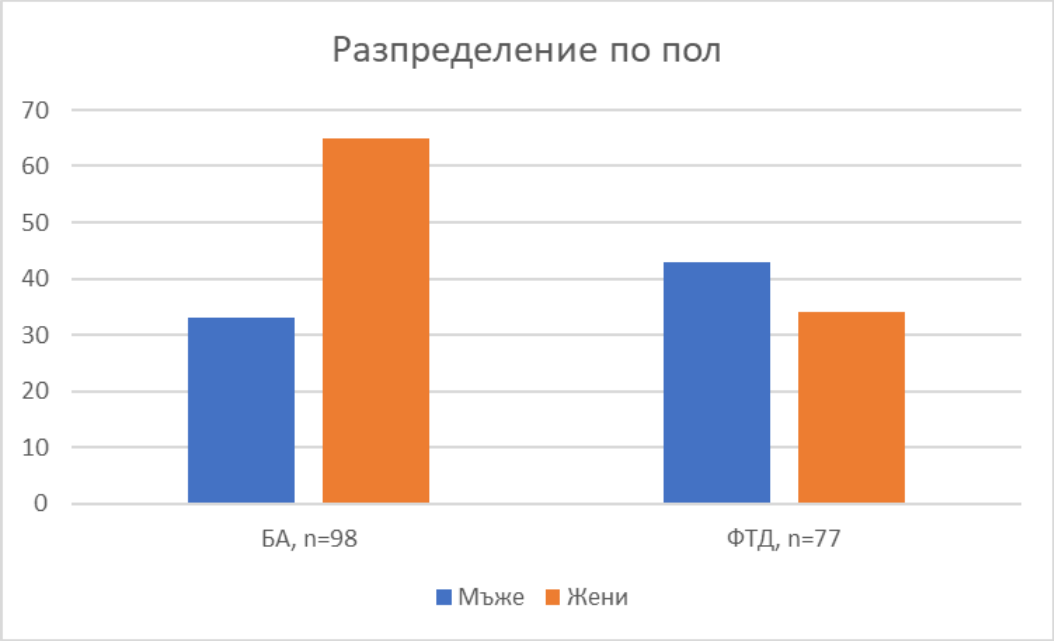
Анализът на времето за поставяне на диагнозата от началото на първите симптоми на пациентите в общите групи на БА и ФТД посредством теста на Ман-Уитни установи наличие на статистически значима разлика между групите (p= 0,012). От проведения анализ се установява, че при пациентите с ФТД (2,55±1,32) времето до поставяне на окончателната диагноза е значително по-голямо в сравнение с пациентите с БА (2,04±1,31), което доказва, че диагностицирането на пациентите с ФТД отнема повече време в сравнение с тези с БА.

Фигура 37: Сравняване на времето за поставяне на диагнозата при пациентите с БА и ФТД. Ординатa – брой пациенти.

Сравнение на разпределението по пол между пациентите с БА и ФТД

Анализът на разпределението по пол при пациентите в общите групи на БА и ФТД посредством тестът на Пиърсън $\chi 2$ (1) = 8.627 показа статистически значима разлика между групите (p=0.003). От проведения анализ се доказва, че броят на жените в групата на пациентите с БА (66% жени vs 33% мъже) е значимо по-голям от броя на жените с поставена диагноза ФТД (44% жени vs 56% мъже), докато броят на мъжете в групата с поставена диагноза ФТД е значимо по-малък в сравнение с този в групата на БА. Това довежда до заключението, че в изследваната кохорта пациентите от женски пол са по-предразположени към заболяване от групата на БА, докато мъжете са по-склони да страдат от ФТД.

По литературни данни се установява непропорционалност по отношение на пола и риска от деменция и повечето доказателства сочат, че жените имат повишен риск от БА, докато мъжете може да са малко по-склонни да развият СД [Baumgart M et al., 2015], като не е спомената зависимост по отношение на разпределението по пол при пациентите с ФТД.



Фигура 38: Сравняване на разпределението по пол при пациентите с БА и ФТД. Ордината – брой пациенти.

Сравнение по отношение на първия симптом в групите с БА и ФТД

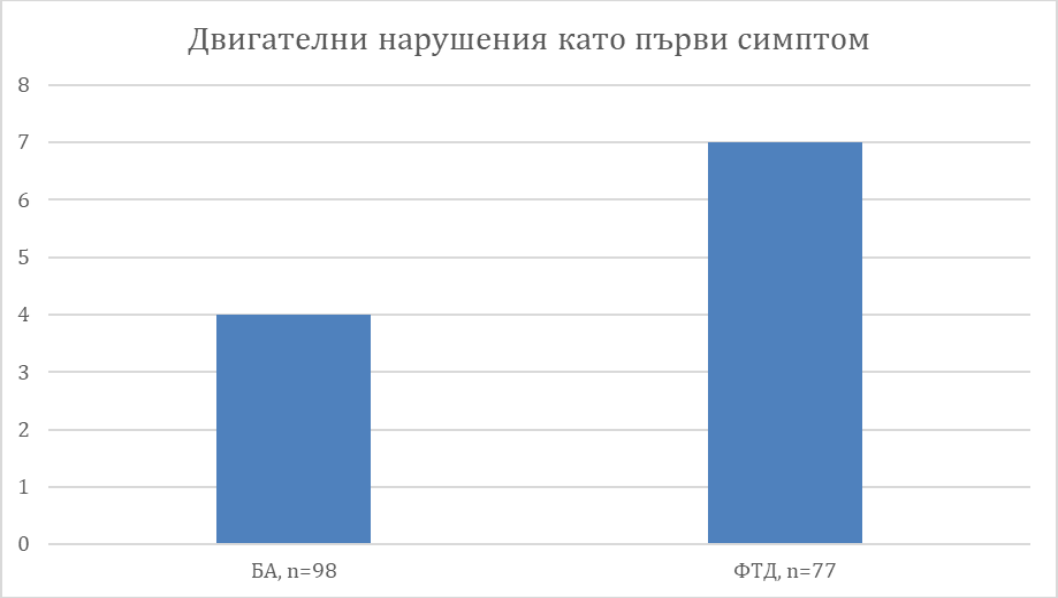
Езикови нарушения

Анализът на разпределението по налични езикови нарушения като първи симптом при пациентите в общите групи на БА и ФТД посредством тестът на Пиърсън $\chi2$ (1) = 0.886 не показа наличие на статистически значима разлика между групите (p=0.346), което означава, че в обединените групи на пациентите с БА (15%) и ФТД (21%) не се установява значима разлика по отношение на езиковите нарушения като първи симптом на развитие на болестта. Интересно е разпределението в отделните подгрупи, което ще бъде представено по-надолу в главата.

Фигура 39: Сравняване на разпределението на езиковите нарушения като първи симптом при пациентите с БА и ФТД. Ордината – брой пациенти.

Двигателни нарушения

Анализът на разпределението по налични двигателни нарушения като първи симптом при пациентите в общите групи на БА и ФТД посредством тестът на Пиърсън $\chi2$ (1) = 0.007 не показа наличие на статистически значима разлика между тях (p=0.933). От проведения анализ не се установява значима разлика между броя пациенти с двигателни нарушения като първи симптом при пациентите с БА (4%) и ФТД (9%) в обединените групи. Интересно е разпределението в отделните подгрупи, което ще бъде представено по-надолу в главата.



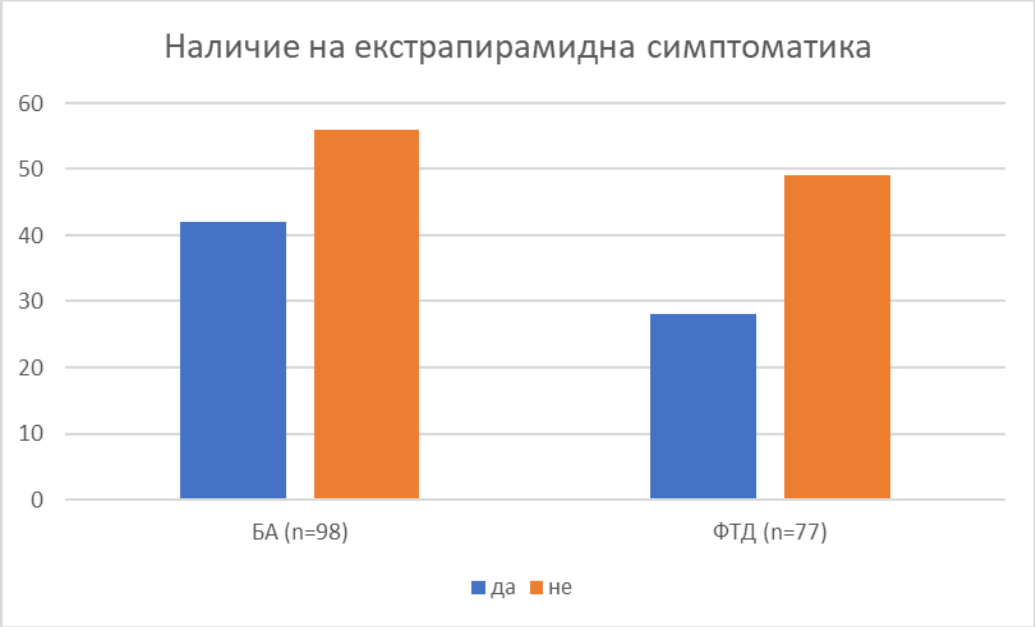
Фигура 40: Сравняване на разпределението на двигателните нарушения като първи симптом при пациентите с БА и ФТД. Ординатa – брой пациенти.

Въпреки факта, че сравнително по-малко пациенти в изследваните групи имат двигателни нарушения като първи симптом на развитие на заболяването, интерес представлява наличието на екстрапирамидна симптоматика от гледна точка на клиничната картина при тези пациенти. В таблицата е представено разпределението на пациентите по наличие на екстрапирамидна симптоматика, установена от проведения неврологичен статус.

Таблица 19: Сравняване на разпределението по налична екстрапирамидна симптоматика в групите.

	БА (n=98)	ФТД (n=77)
Брой пациенти с налична екстрапирамидна симптоматика	42 (42,86%)	28 (36,36%)

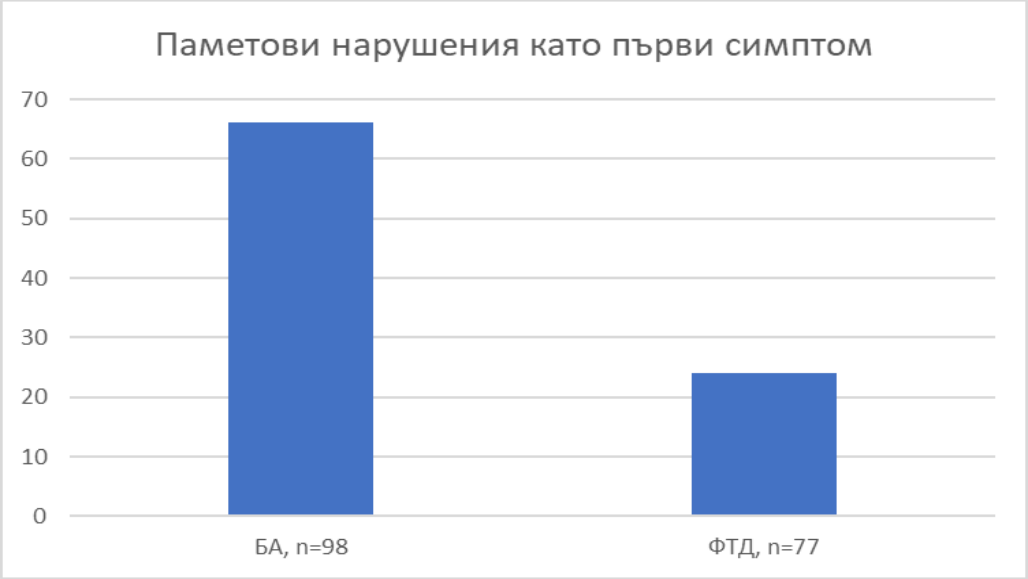
Анализът на разпределението по налична екстрапирамидна симптоматика при пациентите в общите групи на БА и ФТД посредством тестът на Пиърсън $\chi2$ (1) = 0,758 не установи наличие на статистически значима разлика между групите (p=0,384), което означава, че разпределението на пациентите с налична екстрапирамидна симптоматика в общите групи на БА и ФТД не се различава значимо.



Фигура 41: Сравняване на разпределението по наличие на екстрапирамидна симптоматика при пациентите с БА и ФТД. Ордината – брой пациенти.

Паметови нарушения

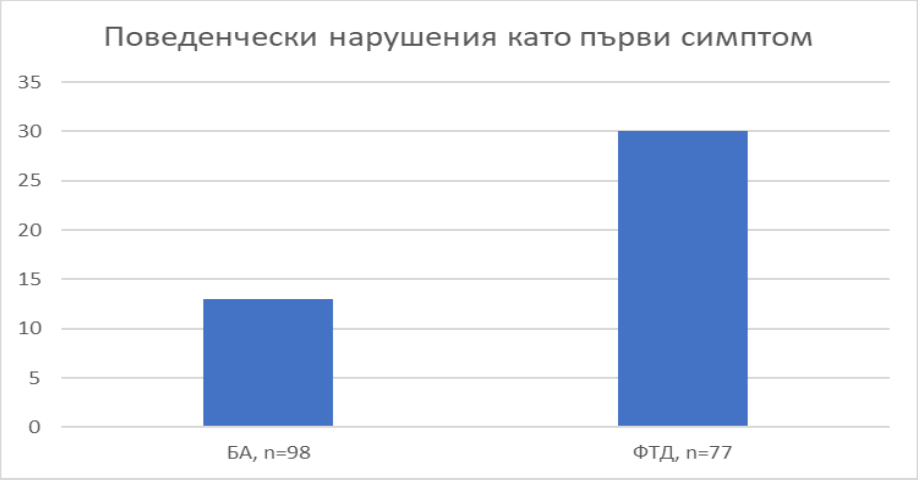
Анализът на разпределението по наличните паметови нарушения като първи симптом при пациентите в общите групи на БА и ФТД посредством тестът на Пиърсън $\chi 2$ (1) = 22.594 показа наличие на статистически значима разлика между групите ($p<0,001$). Това означава, че пациентите с БА (67%) с паметови нарушения като първи симптом на проява на заболяването, са значително повече от пациентите с ФТД (31%), което от своя страна показва, че наличието на паметови нарушения е очакван първи симптом именно при пациентите с БА.



Фигура 42: Сравняване на разпределението на паметовите нарушения като първи симптом при пациентите с БА и ФТД. Ордината – брой пациенти.

Поведенчески нарушения

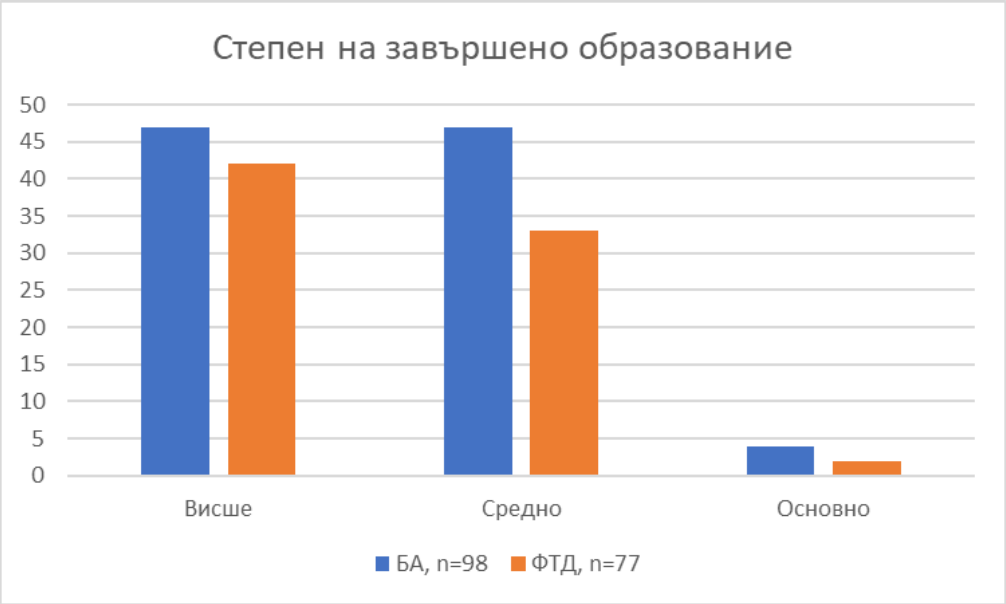
Анализът на разпределението по наличните поведенчески нарушения като първи симптом при пациентите в общите групи на с БА и ФТД посредством тестът на Пиърсън $\chi2$ (1) = 15.362 установи наличие на статистически значима разлика между групите ($p<0,001$). Това означава, че поведенческите нарушения като първи симптом на изява на заболяването, са значимо повече при пациентите с ФТД (39%) в сравнение с БА (13%) и са очакван първи симптом именно при тях.



Фигура 43: Сравняване на разпределението на поведенческите нарушения като първи симптом при пациентите с БА и ФТД. Ордината – брой пациенти.

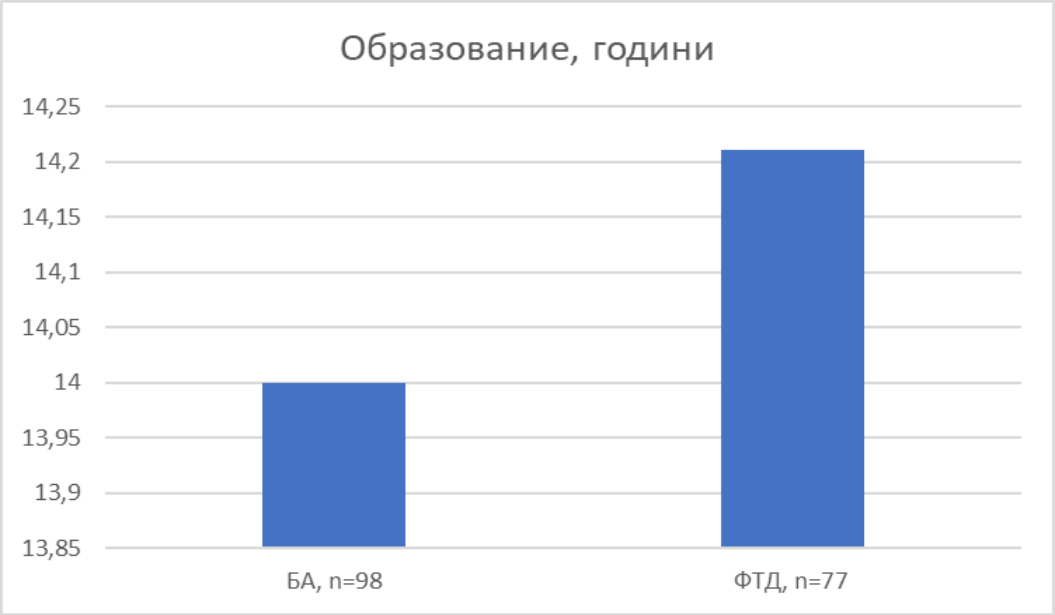
Сравнение на нивото на образование при пациентите с БА и ФТД

Сравнението на нивото на завършено образование между общите групи на пациентите с БА и ФТД посредством тестът на Пиърсън не показа наличие на статистически значима разлика между групите. Резултатите от проведеният анализ за отделните нива на придобито образование са съответно $\chi2$ (1) = 0.748, p=0.387 за висше образование, $\chi2$ (1) = 0.452, p=0.501 за средно образование и $\chi2$ (1) = 0.287, p=0.592 за основно образование. Това означава, че в общите групи на БА и ФТД не се установява значима разлика между процентното разпределение на пациентите, завършили висше (48% vs 55%), средно (48% vs 42%) и основно (4% vs 3%) образование.



Фигура 44: Сравняване на степента на завършено образование при пациентите с БА и ФТД. Ордината – брой пациенти.

При сравнение на броя години завършено образование на пациентите в общите групи на БА и ФТД посредством тестът на Ман-Уитни не се установи наличие на статистически значима разлика между групите (p= 0,469), което означава, че не е налична значима разлика между броя години, които пациентите с БА (14,00 ± 2,00) и ФТД (14,21 ± 2,02) са се обучавали.



Фигура 45: Сравняване на годините на образование при пациентите с БА и ФТД. Ордината – брой пациенти.

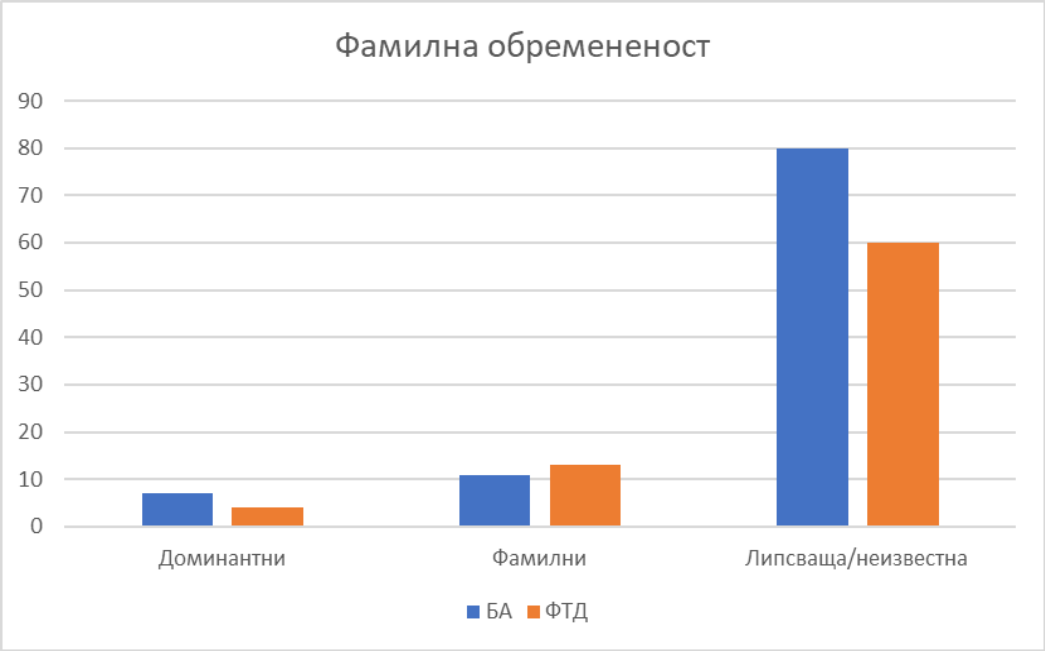
Сравнение на разпределението по фамилна обремененост при пациентите с БА и ФТД

При всички пациенти е събрана информация относно фамилната обремененост от пациента и чрез интервюиране на придружител/болногледач/близък, запознат с фамилната анамнеза. Заболяването се смята за автозомно-доминантно, ако най-малко 3 лица в 2 или повече поколения страдат от деменция с ранно начало и двамата са първа степен роднини на третия. Заболяването е фамилно, когато имаме най-малко 2 лица с поставена диагноза деменция, но критериите за автозомно-доминантно унаследяване не са изпълнени. Спорадичните случаи се определят, когато има единичен случай на заболяването, или когато родните с деменция имат най-малко трета степен роднинска връзка. Категорията „липсваща/неизвестна“ се отбелязва, когато няма достатъчно информация за семейството, напр. поради осиновяване, смърт в ранна възраст или неизвестна фамилна анамнеза, или пациентът и неговите близки отричат такава.

Проведеният анализ по отношение на фамилната обремененост в обединените групи на БА и ФТД не установи наличие на статистически значима разлика. Въпреки това по-интересен е анализът на наследствеността в отделните подгрупи.

Анализът на автозомно-доминантното унаследяване посредством тестът на Пиърсън $\chi 2$ (1) = 0.278 не показа статистически значима разлика между пациентите с БА и ФТД (p=0.598), което

означава, че разпределението на автозомно-доминантната унаследяемост при пациентите с БА (7%) и тези с ФТД (5%) не се различава значимо. По отношение на фамилната унаследяемост от проведеният тест на Пиърсън $\chi2$ (1) = 1.167 също не е налична статистически значима разлика между групите (p=0.2800, което показвва, че процентното разпределение на пациентите с фамилна наследственост не е значимо различим между пациентите с БА (11%) и ФТД (17%). Не се демонстрира и значима разлика при сравнението на липсващата наследственост при пациентите $\chi2$ (1) = 0.371, p= 0.542, като процентното разпределение между групите е съответно 82% при БА и 78% при ФТД.



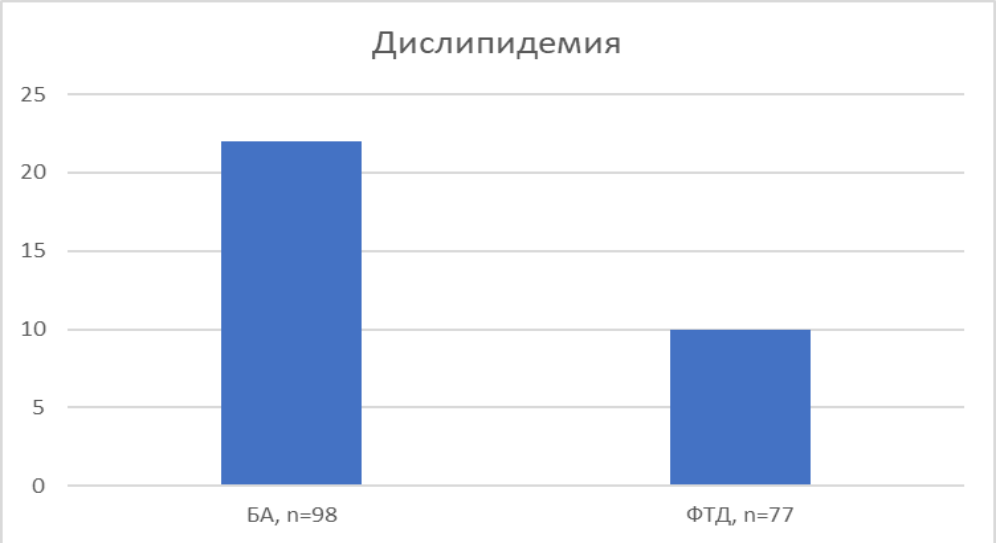
Фигура 46: Сравняване на фамилната обремененост при пациентите с БА и ФТД. Ордината – брой пациенти.

Сравнение на пациентите с БА и ФТД по наличие на рисковите фактори артериална хипертония, дислипидемия, захарен диабет, хипотиреоидизъм и депресия

Сравнението на артериална хипертония като рисков фактор при пациентите в общите групи на БА и ФТД посредством тестът на Пиърсън $\chi2$ (1) =0.054 не показа наличие на статистическа разлика между групите (p=0.816). Това означава, че пациентите с наличен рисков фактор артериална хипертония при пациентите с БА (46%) и ФТД (44%) не се различават значимо като процентно разпределение в обединените групи.

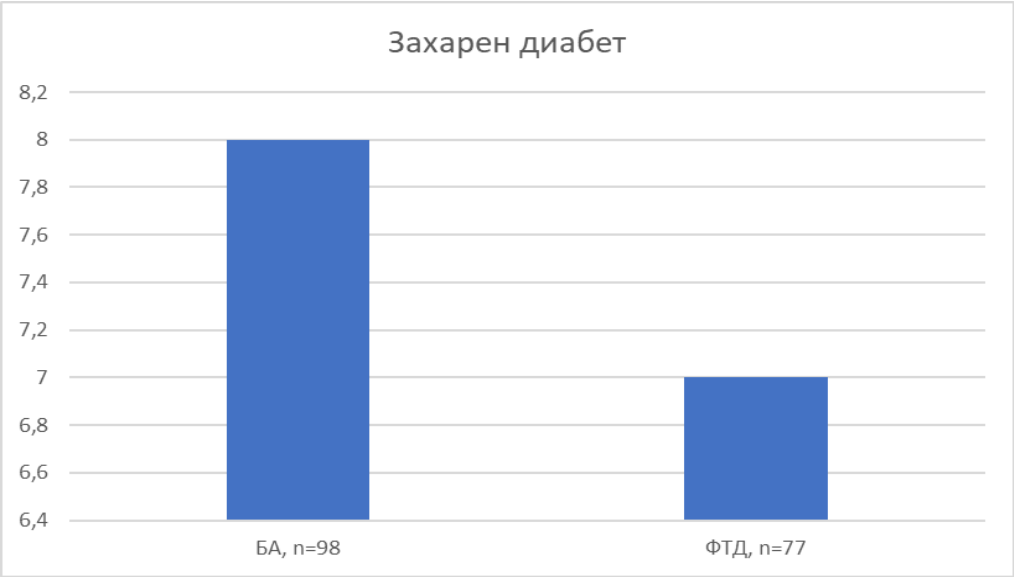
Фигура 47: Сравняване на разпределението на наличието на артериална хипертония при пациентите с БА и ФТД. Ордината – брой пациенти.

Наличието на дислипидемия като рисков фактор при пациентите в общите групи на БА и ФТД, оценено посредством тестът на Пиърсън $\chi 2$ (1) = 2.584, не разкрива наличие на статистически значима разлика между тях (p=0.107). Това означава, че наличието на рисковия фактор дислипидемия при пациентите с БА (22%) и ФТД (13%) не е значимо различно.



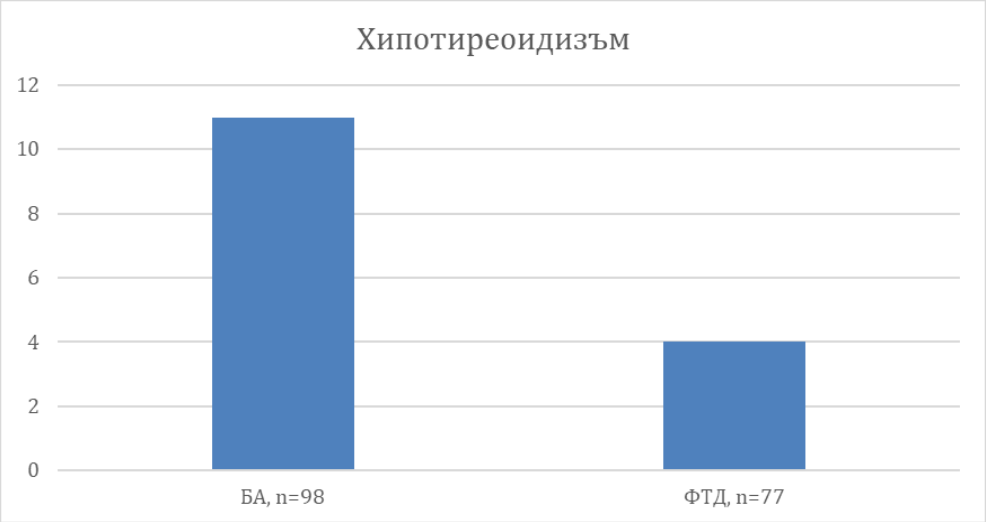
Фигура 48: Сравняване на разпределението на наличието на дислипидемия при пациентите с БА и ФТД. Ордината – брой пациенти.

Анализът на наличието на захарен диабет като рисков фактор при пациентите в общите групи на БА и ФТД, оценен с теста на Пиърсън $\chi2$ (1) = 0.047, не доказва наличие на статистически значима разлика между групите (p=0.828). Това означава, че процентното разпределение на пациентите, имащи захарен диабет в групата на БА (8%) и ФТД (9%) не е значимо различимо.



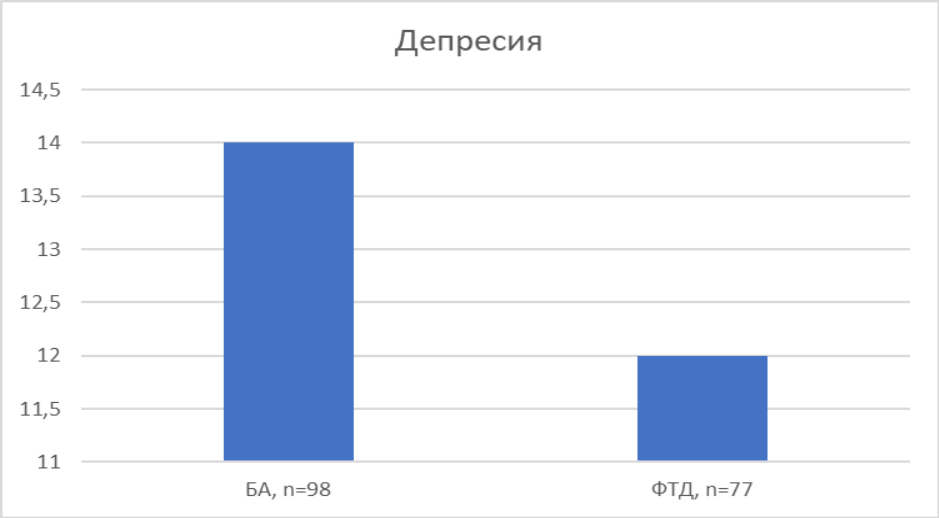
Фигура 49: Сравняване на разпределението на наличието на захарен диабет при пациентите с БА и ФТД

Анализът на наличието на хипотиреоидизъм при пациентите в общите групи на БА и ФТД посредством тестът на Пиърсън $\chi2$ (1) =2,000 не демонстрира статистически значима разлика (p=0.157) между тях, което означава, че при пациентите с БА (11%) и ФТД (5%) в общите групи заболеваемостта от хипотиреоидизъм не се различава значимо.



Фигура 50: Сравняване на разпределението на наличието на хипотиреоидизъм при пациентите с БА и ФТД. Ордината – брой пациенти.

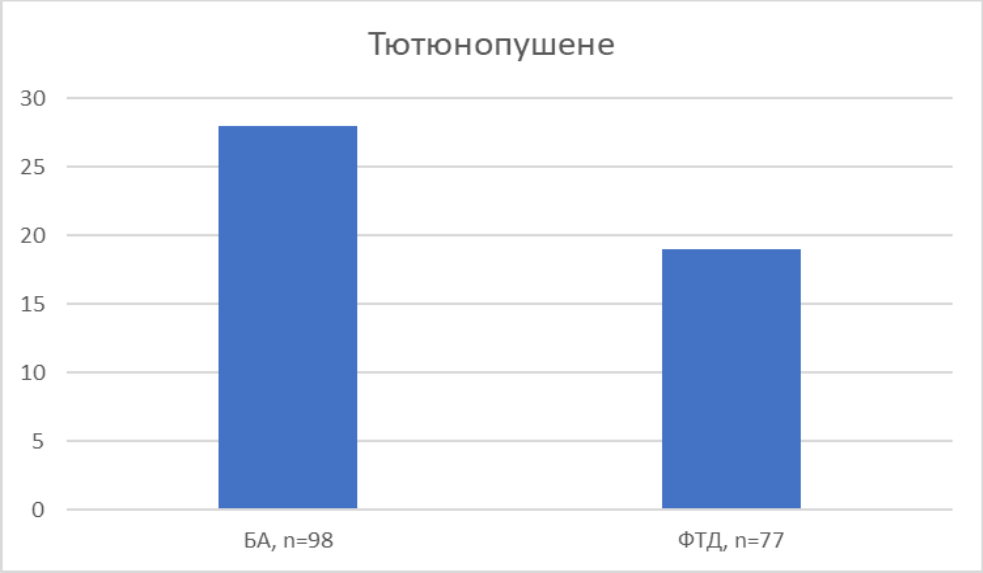
Анализът на наличие на депресия при пациентите в общите групи на БА и ФТД посредством тестът на Пиърсън $\chi 2$ (1) =0.057 не доказа статистически значима разлика между тях (p=0.811). От този резултат се установява, че процентът пациенти с депресия при БА (14%) и ФТД (16%) не се различава значимо.



Фигура 51: Сравняване на разпределението на наличието на депресия при пациентите с БА и ФТД. Ордината – брой пациенти.

Сравнение на употребата на алкохол и цигари при пациентите с БА и ФТД като рисков фактор за развитие на деменция

Анализът на процентното разпределение на броя пушачи в общите групи на БА и ФТД посредством тестът на Пиърсън $\chi2$ (1) =0.333 не показа статистически значима разлика между тях (p=0.563). Това означава, че броят на пушачите в групата на БА (29%) и ФТД (25%) не се различава значимо.



Фигура 52: Сравняване на разпределението по употреба на цигари при пациентите с БА и ФТД. Ордината – брой пациенти.

От проведения анализ по отношение на употребяващите алкохол в общите групи на БА и ФТД посредством теста на Пиърсън $\chi2$ (1) = 2.358 не се демонстрира статистически значима разлика (p=0.124), което означава, че броят на употребяващите алкохол в групите на БА (13%) и ФТД (22%) не е значимо различен.

Сравнителен анализ на рисковите фактори в подгрупите на пациентите с БА и ФТД

В таблицата са представени характеристиките на пациентите в отделните подгрупи на БА и ФТД по възраст на начало на симптомите, възраст на диагностициране и време до поставяне на диагнозата, разпределение по пол, ниво на образование, дебютен симптом и наличие на рискови фактори.

Стойностите на възрастта на начало на симптоматиката, възрастта на поставяне на диагнозата, времето до поставяне на диагнозата и броя години на обучение са представени в таблицата посредством дескриптивен анализ с отбелязани средни стойности и стандартни

отклонения. За останалите категории е показан броят пациенти във всяка категория и тяхното процентно разпределение, спрямо общия брой пациенти в категорията.

Таблица 20: Демографски характеристики на пациентите в различните групи на БА и ФТД на изследваните пациенти.

Променлива	БА с късно начало, n=14	БАРН-типични, n=28	БАРН-П, n=27	БАРН-ЗКА, n=10	БАРН-езиков, n=19	ФТД-П, n=51	ФТД-НФ-ППА, n=9	ФТД-С-ППА, n=12	ФТД-Л-ППА, n=5
Възраст на начало на симптомите, mean ± SD, години	72,00 ± 4,00	57,00 ± 4,00	56,00 ± 6,00	56,00 ± 4,00	57,00 ± 5,00	57,00 ± 10,00	59,00 ± 5,00	60,00 ± 7,00	65,00 ± 8,00
Възраст на поставяне на диагнозата, mean ± SD, години	74,00 ± 4,00	59,00 ± 4,00	57,00 ± 6,00	57,00 ± 4,00	59,00 ± 5,00	59,00 ± 10,00	61,00 ± 5,00	63,00 ± 7,00	68,00 ± 8,00
Време до поставяне на диагнозата, mean ± SD, години	2,00 ± 1,00	2,00 ± 1,00	2,00 ± 1,00	3,00 ± 1,00	2,00 ± 2,00	2,00 ± 1,00	3,00 ± 1,00	3,00 ± 1,00	3,00 ± 1,00
Мъже/ Жени, n	4/10	11/17	11/16	3/7	4/15	26/25	6/3	8/4	3/2
Дебютен симптом, n (%)									
Език	1 (7%)	0 (0%)	1 (4%)	2 (20%)	11 (58%)	0 (0%)	6 (67%)	7 (58%)	3 (60%)
Двигателни	1 (7%)	1 (4%)	1 (4%)	1 (10%)	0 (0%)	7 (14%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Памет	11 (79%)	24 (86%)	17 (63%)	7 (70%)	7 (37%)	17 (33%)	1 (11%)	5 (42%)	1 (20%)
Поведение	1 (7%)	3 (11%)	8 (30%)	0 (0%)	1 (5%)	27 (53%)	2 (22%)	0 (0%)	1 (20%)
Образование, n (%)									
Висше	5 (36%)	12 (43%)	12 (44%)	4 (40%)	14 (74%)	30 (59%)	3 (33%)	6 (50%)	3 (60%)
Средно	8 (57%)	16 (57%)	12 (44%)	6 (60%)	5 (26%)	20 (39%)	5 (56%)	6 (50%)	2 (40%)
Основно	1 (7%)	0 (0%)	3 (12%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)	1 (11%)	0 (0%)	0 (0%)

Образование, години	13,00 ± 2,00	14,00 ± 2,00	13,00 ± 3,00	14,00 ± 2,00	15,00 ± 2,00	14,00 ± 2,00	13,00 ± 2,00	14,00 ± 2,00	14,00 ± 2,00
Фамилност, n (%)									
Доминантни	2 (15%)	2 (7%)	2 (7%)	0 (0%)	1 (5%)	3 (6%)	1 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Фамилни	0 (0%)	5 (18%)	4 (15%)	1 (10%)	1 (5%)	10 (20%)	3 (33%)	0 (0%)	0 (0%)
Липсваща/ Неизвестна	12 (85%)	21 (75%)	21 (78%)	9 (90%)	17 (90%)	38 (74%)	6 (67%)	12 (100%)	5 (100%)
Рискови фактори – да, n (%)									
Артериална хипертония	12 (86%)	12 (43%)	6 (22%)	5 (50%)	10 (53%)	22 (43%)	3 (33%)	4 (33%)	5 (100%)
Дислипидеми	4 (29%)	6 (21%)	4 (15%)	3 (30%)	5 (26%)	9 (18%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (20%)
Захарен диабет	4 (29%)	1 (4%)	2 (7%)	0 (0%)	1 (5,26%)	4 (8%)	1 (11%)	0 (0%)	2 (40%)
Хипотиреоиди-зъм	2 (14%)	2 (7%)	2 (7%)	2 (20%)	3 (16%)	3 (6%)	1 (11%)	0 (0%)	0 (0%)
Депресия	1 (7%)	4 (14%)	6 (22%)	0 (0%)	3 (16%)	9 (18%)	0 (0%)	3 (25%)	0 (0%)
Тютюнопушене	0 (0%)	8 (29%)	14 (52%)	2 (20%)	4 (21%)	15 (29%)	3 (33%)	0 (0%)	1 (20%)
Алкохол	2 (14%)	3 (11%)	7 (25%)	0 (0%)	1 (5%)	11 (22%)	3 (33%)	1 (8%)	2 (40%)

Данните са представени със средно аритметични стойности ± стандартни отклонения

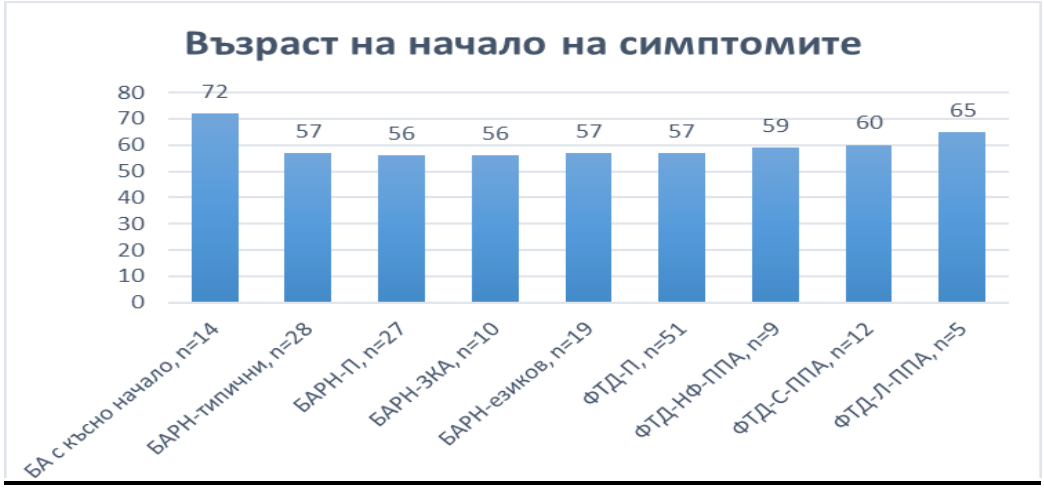
Сравнение на разпределението по възраст на начало на симптомите при изследваните подгрупи пациенти с БА и ФТД

Анализът на възрастта на начало на симптомите в отделните подгрупи на БА и ФТД показва наличие на статистически значима разлика между групите (тест на Кръскал-Уолис, p<0,001). Последващите две по две сравнения между тях с теста на Ман-Уитни установиха наличие на статистически значима разлика между пациентите с БА с късно начало (72,00 ± 4,00) и тези с БАРН-типичен (57,00 ± 4,00)(p<0,001), БАРН-П (56,00 ± 6,00)(p<0,001), БАРН-езиков (57,00 ± 5,00)(p<0,001), БАРН-ЗКА (56,00 ± 4,00)(p<0,001), ФТД-П (57,00 ± 10,00)(p<0,001), ФТД-НФ-ППА (59,00 ± 5,00)(p<0,001) и ФТД-С-ППА (60,00 ± 7,00)(p<0,001).

Единствено пациентите с ФТД-Л-ППА (65,00 ± 8,00)(p=0,149) не се различават статистически по възраст на начало на симптомите от пациентите с БА с късно начало. Статистическият анализ разкрива и наличие на статистически значима разлика между пациентите с ФТД-Л-ППА (65,00 ± 8,00) и тези с БАРН-типичен (57,00 ± 4,00)(p=0,017) и БАРН-П (56,00 ± 6,00)(p=0,019), но не и между другите комбинации от групи.

От проведения анализ се доказва, че пациентите с БА с късно начало са със значително по-късна поява на симптомите, в сравнение с пациентите с БАРН във всички категории и в сравнение с пациентите с ФТД във всички категории, с изключение на пациентите с ФТД-Л-ППА, което е очаквано предвид, че един от основните критерии за поставяне на даден пациент в групата на БА с късно начало е симптомите да са се появили след 65г.в., въпреки това по-високата възраст на начало на симптомите в групата на ФТД-Л-ППА е интересна находка.

При сравнението на възрастта на начало на симптомите при пациените с ФТД-Л-ППА се демонстрира, че при тях възрастта е значимо по-голяма в сравнение с пациентите с БАРН-П и БАРН-езиков. Това е интересен факт, тъй като въпреки че и двете групи пациенти с БАРН-езиков и ФТД-Л-ППА започват с водещи езикови нарушения, при пациентите с ФТД-Л-ППА се установява значимо по-късно начало на симптомите от това при БАРН-езиков.



Фигура 53: Разпределение по възраст на начало на симптомите между отделните подгрупи. Ордината – брой пациенти.

Сравнение на разпределението по възраст на диагностициране на заболяването при изследваните групи пациенти

Анализът на възрастта на поставяне на диагнозата в отделните подгрупи пациентите с БА и ФТД показва наличие на статистически значима разлика между тях (тест на Кръскал-Уолис, p<0,001). Последващите две по две сравнения между групите с теста на Ман-Уитни установиха наличие на статистически значима разлика между пациентите с БА с късно начало (74,00 ± 4,00) и тези с БАРН-типичен (59,00 ± 4,00)(p<0,001), БАРН-П (57,00 ± 6,00) (p<0,001), БАРН-езиков (59,00 ± 5,00)(p<0,001), БАРН-ЗКА (57,00 ± 4,00)(p<0,001), ФТД-П (59,00 ± 10,00)(p<0,001), ФТД-НФ-ППА (61,00 ± 5,00)(p<0,001) и ФТД-С-ППА (63,00 ± 7,00)(p<0,001). Статистическият анализ разкрива и наличие на статистически значима разлика между пациентите с ФТД-Л-ППА (68,00 ± 8,00) и тези с БАРН-типичен (59,00 ± 4,00) (p=0,012), БАРН-П (57,00 ± 6,00)(p=0,016), БАРН-ЗКА (57,00 ± 4,00)(p=0,008) и ФТД-П (59,00 ± 10,00)(p=0,044), както и между пациентите с ФТД-С-ППА (63,00 ± 7,00) и БАРН-П (57,00 ± 6,00)(p=0,028), но не и между другите комбинации от групи.

От проведения анализ се доказва, че възрастта на поставяне на диагнозата при пациентите с БА с късно начало е значимо по-късна в сравнение с останалите групи пациенти, с изключение на пациентите с ФТД-Л-ППА.

При сравняването на възрастта на диагностицирането на пациентите с ФТД-Л-ППА се доказва, че при тях диагностицирането се случва в значително по-късна възраст, в сравнение с пациентите с БАРН – типичен, БАРН-П, БАРН-ЗКА и ФТД-П.

Фигура 54: Разпределение по възраст на поставяне на диагнозата между отделните подгрупи. Ордината – брой пациенти.

Сравнение на разпределението по време за поставяне на диагнозата от началото на първите симптоми при изследваните групи пациенти:

Анализът на времето, необходимо за поставяне на диагнозата от началото на първите симптоми при пациентите в отделните подгрупи на БА и ФТД, показва наличие на статистически значима разлика между тях (тест на Кръскал-Уолис, p<0,001). Последващите две по две сравнения между групите с теста на Ман-Уитни установиха наличие на статистически значима разлика между пациентите с БАРН-езиков (2,00 ± 2,00) и тези с БАРН-ЗКА (3,00 ± 1,00)(p=0,038), ФТД-П (2,00 ± 1,00)(p=0,008), ФТД-НФ-ППА (3,00 ± 1,00)(p=0,031) и ФТД-Л-ППА (3,00 ± 1,00)(p=0,024), но не и между другите комбинации от групи.

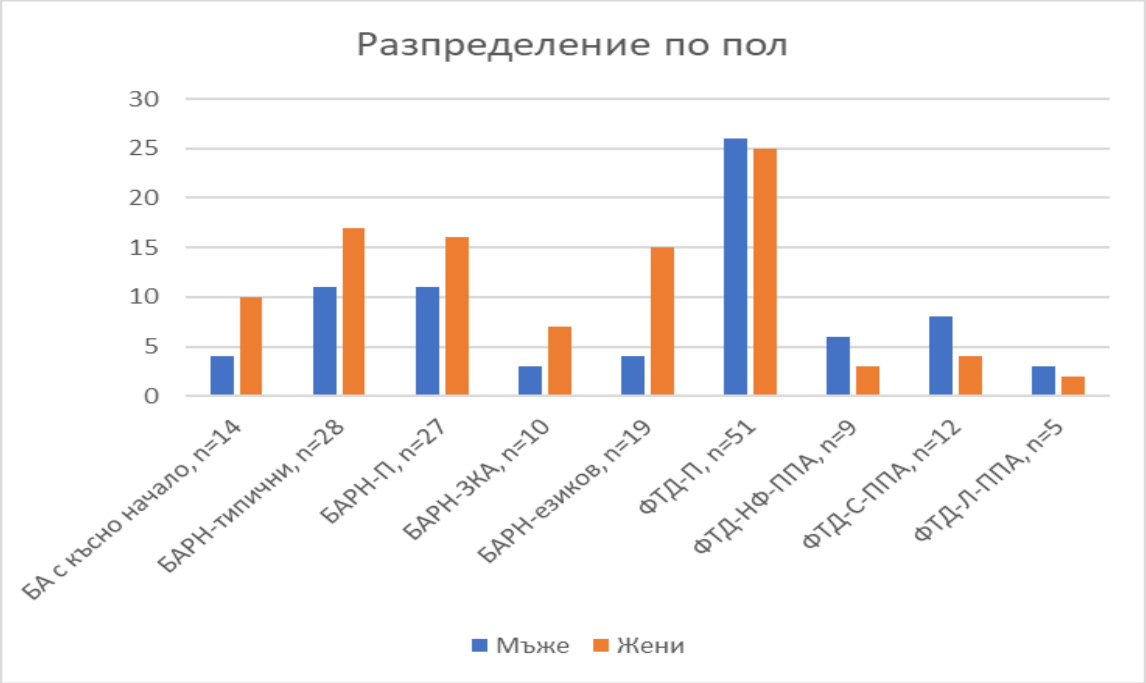
От проведения анализ се доказва, че при пациентите с БАРН-езиков за поставянето на диагнозата е било необходимо значително по-дълго време в сравнение с пациентите с БАРН-ЗКА, ФТД-П, ФТД-НФ-ППА и ФТД-Л-ППА.

Фигура 55: Разпределение по времето необходимо за поставяне на диагнозата след поява на първите симптоми между отделните подгрупи. Ордината – брой пациенти.

Сравнение на разпределението по пол при изследваните групи пациенти:

Анализът на разпределението по пол в отделните подгрупи с БА и ФТД чрез теста на Пиърсън показа наличие на статистически значима разлика между пациентите с БА с късно начало и тези с ФТД-С-ППА ($\chi2(1) = 3.773$, p=0,05), както и между БАРН-езиков и ФТД-С-ППА ($\chi2(1) = 6.45$, p=0,01).

От проведения анализ се установява, че пациентите от женски пол в групата на пациентите с ФТД-С-ППА (4 жени) са значимо по-малко от тези в групите на БА с късно начало (10 жени) и БАРН-езиков (15 жени), както и че броят на мъжете в групите на БА с късно начало (4 мъже) и БАРН-езиков (4 мъже) е значимо по-малък в сравнение с мъжете с ФТД-С-ППА (4 мъже).



Фигура 56: Разпределение по пол между отделните подгрупи. Ордината – брой пациенти.

Сравнение на разпределението по първи симптом в изследваните групи пациенти

Езикови нарушения

Анализът на разпределението на езиковите нарушения като първи симптом при отделните подгрупи с БА и ФТД посредством теста на Пиърсън показа наличие на статистически значима разлика между пациентите с БА с късно начало и БАРН-езиков ($\chi2(1) = 8.972$, $p=0,003$), БА с късно начало и ФТД-НФ-ППА ($\chi2(1) = 9.168$, $p=0,003$), БА с късно начало и ФТД-С-ППА ($\chi2(1) = 7.949$, $p=0,005$), БА с късно начало и ФТД-Л-ППА ($\chi2(1) = 6.193$, $p=0,013$), БАРН-П и БАРН-езикови ($\chi2(1) = 16.985$, $p<0,001$), БАРН-П и ФТД-НФ-ППА ($\chi2(1) = 17.084$; $p<0,001$), БАРН-П и ФТД-С-ППА ($\chi2(1) = 15.206$; $p<0,001$), БАРН-П и ФТД-Л-ППА ($\chi2(1) = 12.224$; $p<0,001$), БАРН-ЗКА и БАРН-езиков ($\chi2(1) = 3.804$, $p=0,005$), БАРН-ЗКА и ФТД-НФ-ППА ($\chi2(1) = 4.232$, $p=0,040$).

По отношение на езиковите нарушения като първи симптом на проява на заболяванита се демонстрира, че пациентите с БАРН-езиков (58%), ФТД-НФ-ППА (67%), ФТД-С-ППА (67%) и

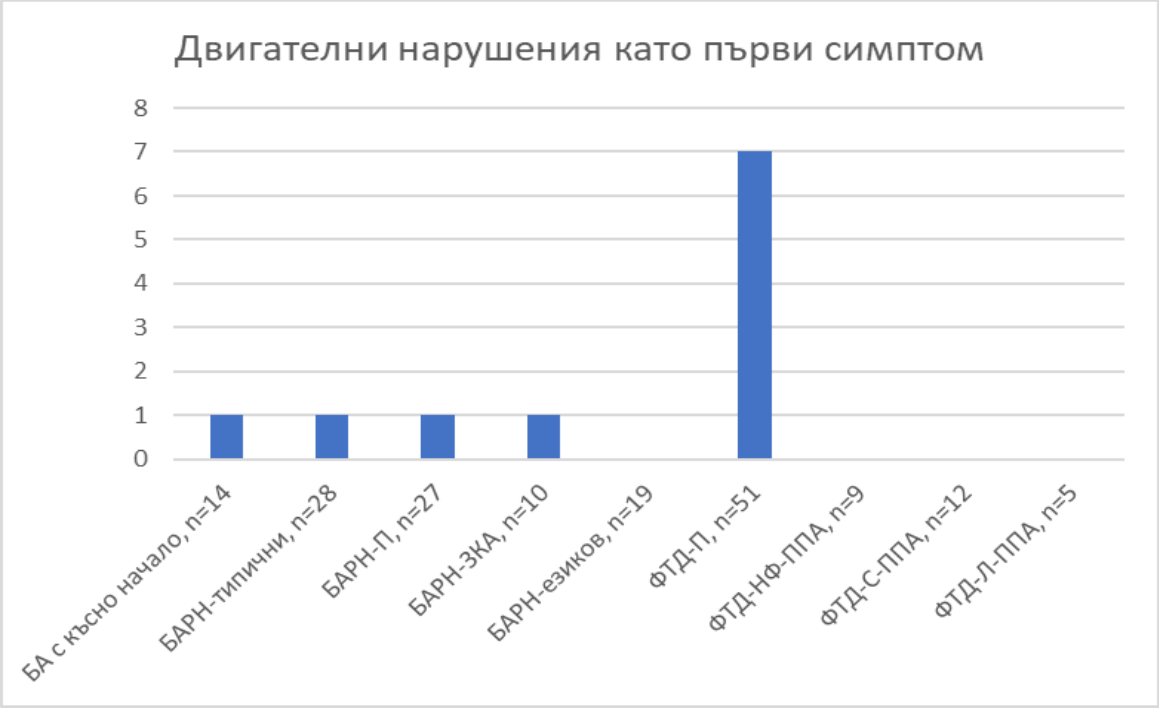
ФТД-Л-ППА (58%) са значимо повече като процентно разпределение, в сравнение с пациентите с езикови нарушения като първи симптом, диагностицирани с БА с късно начало (7%) и БАРН-П (4%). Установява се и че броят на пациентите с езикови нарушения в дебюта на развитие на заболяването са значимо по-малък процент от диагностицираните с БАРН-ЗКА (20%), в сравнение с диагностицираните с БАРН-езиков (58%) и ФТД-НФ-ППА (67%).

Фигура 57: Сравняване на разпределението на пациентите с езикови нарушения като първи симптом в отделните подгрупи с БА и ФТД. Ордината – брой пациенти.

Двигателни нарушения

Анализът на разпределението на двигателните нарушения като първи симптом при отделните подгрупи с БА и ФТД с теста на Пиърсън не доказа наличие на статистически значима разлика между пациентите в отделните групи по процентно разпределение.

Въпреки това процентното разпределение на пациентите с двигателните нарушения като първи симптом се установява, че е най-голямо в групите с поставена диагноза ФТД-П (14%), следвани от групата на пациентите, диагностицирани с БАРН-ЗКА (10%). В повечето случаи именно при тези две диагнози се очаква да се установи подлежаща патология свързана с наличен КБС, така че по-високият процент, въпреки липсата на статистически значима разлика, потвърждава този факт.



Фигура 58: Сравняване на разпределението на пациентите с езикови нарушения като първи симптом в отделните подгрупи с БА и ФТД. Ордината – брой пациенти.

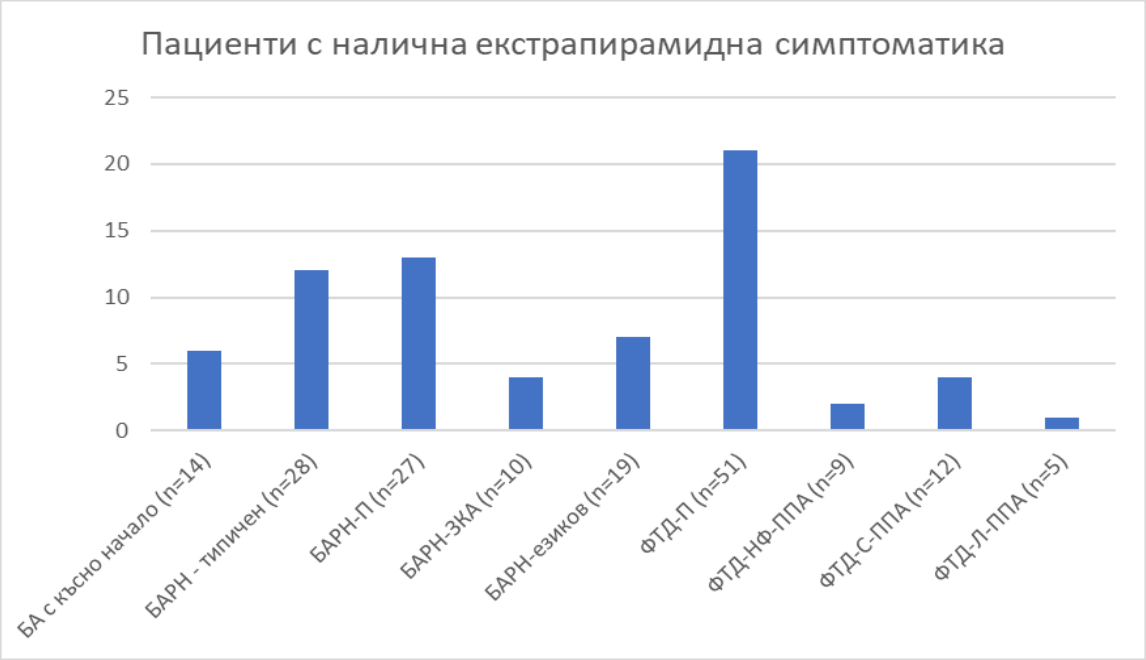
В таблицата са представени резултатите от направеното сравнение по отношение на наличната екстрапирамидна симптоматика при отделните подгрупи с БА и ФТД.

Таблица 21: Разпределение на пациентите по групи в зависимост от наличната екстрапирамидна симптоматика.

	БА с късно начало (n=14)	БАРН - типичен (n=28)	БАРН-П (n=27)	БАРН-ЗКА (n=10)	БАРН-езиков (n=19)	ФТД-П (n=51)	ФТД-НФ-ППА (n=9)	ФТД-С-ППА (n=12)	ФТД-Л-ППА (n=5)
Пациенти с налична екстрапирамидна симптоматика	6 (43%)	12 (43%)	13 (48%)	4 (40%)	7 (37%)	21 (41%)	2 (22%)	4 (33%)	1 (20%)

От проведения анализ по отношение на разпределението на пациентите с налична екстрапирамидна симптоматика в отделните подгрупи на БА и ФТД с теста на Пиърсън не се доказа наличие на статистически значима разлика между подгрупите.

Въпреки това от проведения анализ се установява, че в подгрупата на пациентите с БАРН-П (48%) процентното разпределение на пациентите с налична екстрапирамидна симптоматика е най-голямо, в сравнение с останалите групи пациенти, докато в групата на пациентите с ФТД-Л-ППА (20%) то е най-малко.



Фигура 59: Разпределение на пациентите с налична екстрапирамидна симптоматика в отделните групи с БА и ФТД.

Паметови нарушения

Анализът на разпределението на паметовите нарушения като първи симптом при отделните подгрупи с БА и ФТД, проведен с теста на Пиърсън, установи наличие на статистически значима разлика между БА с късно начало и БАРН-езиков ($\chi2(1) = 5.661$, $p=0,017$), БА с късно начало и ФТД-П ($\chi2(1) = 0.002$; $p=0,002$), БА с късно начало и ФТД-НФ-ППА ($\chi2(1) = 9.991$; $p=0,002$), БА с късно начало и ФТД-Л-ППА ($\chi2(1) = 9.991$; $p=0,020$), БАРН-типичен и БАРН-езиков ($\chi2(1) = 12.041$, $p=0,001$), БАРН-типичен и ФТД-П ($\chi2(1) = 19.867$, $p<0,001$), БАРН-типичен и ФТД-НФ-ППА ($\chi2(1) = 17.298$; $p<0,001$), БАРН-типичен и ФТД-С-ППА ($\chi2(1) = 8.174$; $p=0,004$), БАРН-П и ФТД-НФ-ППА ($\chi2(1) = 7.259$; $p=0,007$), БАРН-ЗКА и ФТД-НФ-ППА ($\chi2(1) = 6.739$; $p=0,009$).

От проведения анализ по отношение на паметовите нарушения като първи симптом на изява на заболяването се доказа, че процентното разпределение на пациентите в групите на БА с късно

начало (79%) и БАРН-типичен (86%) е значимо по-голямо в сравнение с пациентите в групите на ФТД-П (33%), БАРН-езиков (37%), ФТД-НФ-ППА (11%), където принципно се очаква езиковите или съответно поведенческите симптоми да са водещи. Интерсено е да се отбележи, че пациентите с езикови нарушения като първи симптом са значимо по-малко и в сравнение с пациентите с БАРН-ЗКА (70%) и БАРН-П (63%), като може да се направи извода, че при пациентите с диагноза ФТД-НФ-ППА паметовите нарушения като първи симптом на заболяването се срещат в значимо най-малък процент в сравнение с останали подгрупи пациенти.

Фигура 60: Сравняване на разпределението на пациентите с езикови нарушения като първи симптом в отделните подгрупи с БА и ФТД. Ордината – брой пациенти.

Поведенчески нарушения

Анализът на разпределението на поведенческите нарушения като първи симптом при отделните подгрупи с БА и ФТД, проведен чрез теста на Пиърсън, показа наличие на статистически значима разлика между групата на БА с късно начало и ФТД-П ($\chi2(1) = 9.396$; $p=0,002$), БАРН-П и БАРН-езиков ($\chi2(1) = 4.207$; $p=0,040$), БАРН-П и ФТД-П ($\chi2(1) = 3.878$, $p= 0.048$), БАРН-езиков и ФТД-П ($\chi2(1) = 13.111$, $p<0,001$).

От проведения анализ може да се направи изводът, че процентното разпределение на пациентите с поведенчески нарушения в групата на БАРН-езиков (5%) е значимо по-малък, в

сравнение с този на пациентите с поставена диагноза БАРН-П (30%) и ФТД-П (53%). Както би се очаквало, съотношението на пациентите, които имат начален симптом поведенчески нарушения от диагностицираните с БА с късно начало (7%) е значимо по-малък, в сравнение с този на пациентите с ФТД-П (53%).

Много интересна находка е наличието на статистически значима разлика между процентното разпределение на пациентите, диагностицирани с БАРН-П (30%) и пациентите с поставена диагноза ФТД-П (53%). Това може да доведе до извода, че наличните поведенчески нарушения като първи симптом се очаква в по-голям процент да се дължат на ФТД-П.

Фигура 61: Сравняване на разпределението на пациентите с езикови нарушения като първи симптом в отделните подгрупи с БА и ФТД. Ордината – брой пациенти.

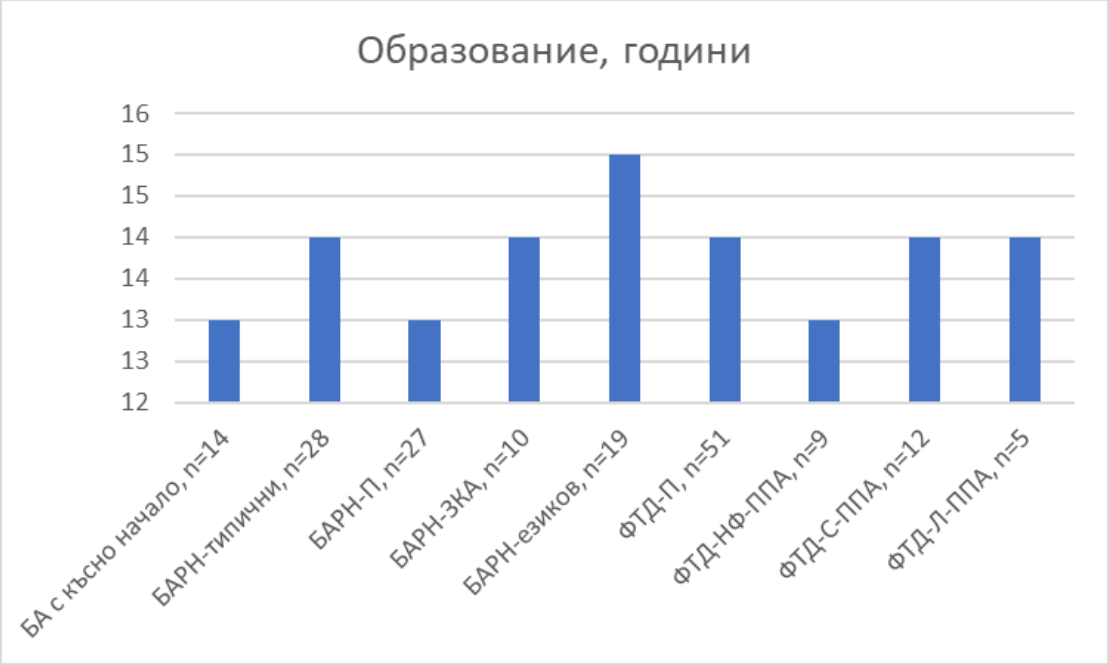
Сравнение на разпределението по ниво на образование в изследваните групи пациенти

Ниво на образование (брой години)

Анализът на разпределението по брой години завършено образование в отделните подгрупи с БА и ФТД показва наличие на статистически значима разлика между тях (тест на Кръскал-Уолис, $p<0,001$). Последващите две по две сравнения между отделните групи с теста на Ман-Уитни установиха наличие на статистически значима разлика между БАРН-езиков (15,00 ± 2,00) и

пациентите с БА с късно начало (13,00 ± 2,00)(p=0,040), БАРН-П (13,00 ± 3,00)(p=0,021) и ФТД-НФ-ППА (13,00 ± 2,00)(p=0,014), между пациентите с БАРН-П (13,00 ± 3,00) и тези с ФТД-П (14,00 ± 2,00)(p=0,050), както и между ФТД-НФ-ППА (13,00 ± 2,00) и ФТД-П (3,00 ± 1,00)(p=0,032), но не и между другите комбинации от групи.

От проведения анализ се доказа, че пациентите с БАРН-езиков са се обучавали значително по-дълъг период от време, в сравнение с пациентите с БА с късно начало, БАРН-П и ФТД-НФ-ППА. Вижда се и че пациентите с БАРН-П са се обучавали значимо по-малко, в сравнение с тези с ФТД-П.



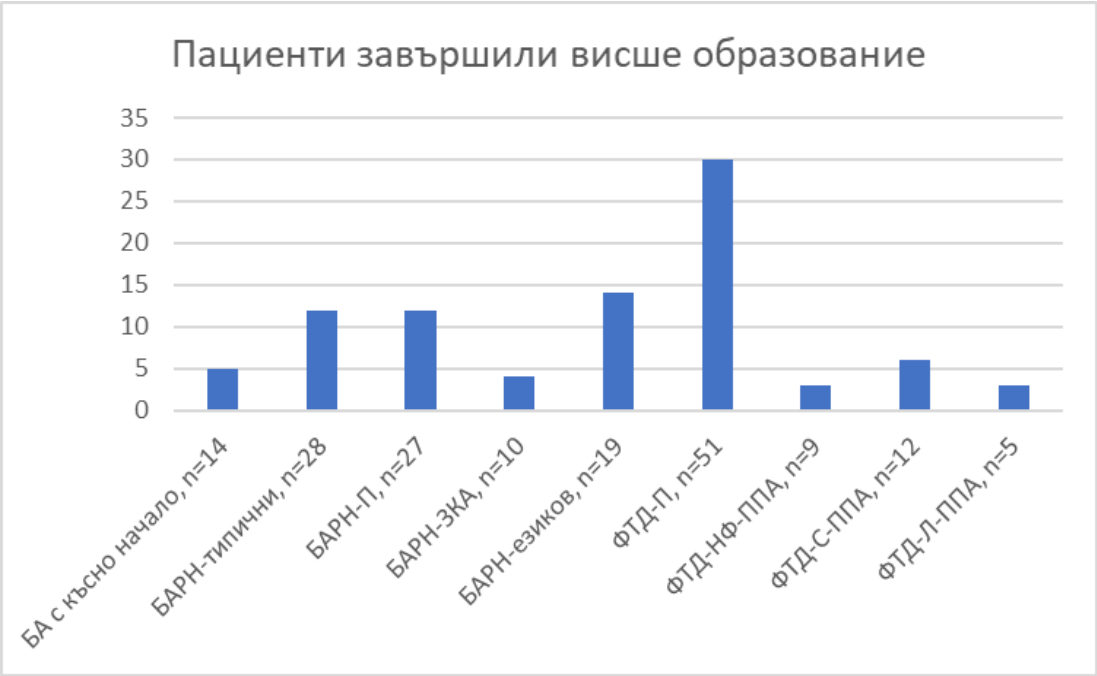
Фигура 62: Разпределение по години образование между отделните подгрупи. Ордината – брой пациенти.

Анализ на разпределението по степен на завършено образование

Висше образование

Анализът на разпределението на пациентите със завършено висше образование в отделните подгрупи с БА и ФТД посредством тестът на Пиърсън показва наличие на статистически значима разлика между БА с късно начало и БАРН-езиков ($\chi2(1)$ =4.758, p=0.029), между БАРН- типичен и БАРН-езиков ($\chi2(1)$ =4.352; p=0.037), БАРН-П и БАРН-езиков ($\chi2(1)$ =3.88, p=0.049), БАРН-ЗКА и БАРН-езиков ($\chi2(1)$ =3.157; p=0.076), ФТД-НФ-ППА и БАРН-езиков ($\chi2(1)$ =4.169, p=0.041).

От проведения анализ се установява, че процентното разпределение на пациентите, завършили висше образование, с диагноза БАРН-езиков (74%) е значително повече на брой от тези с БА с късно начало (36%), БАРН-типичен (43%), БАРН-П (44%), БАРН-ЗКА (40%) и ФТД-НФ-ППА (33%).

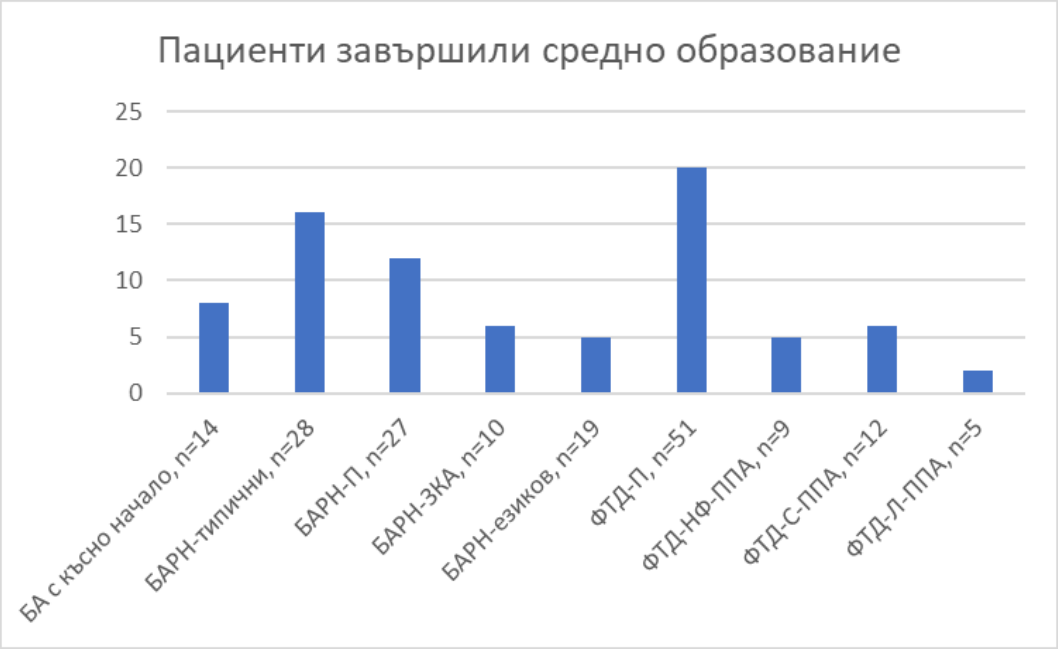


Фигура 63: Разпределение по брой завършили висше образование пациенти между отделните подгрупи. Ордината – брой пациенти.

Средно образование

Анализът на разпределението на пациентите със завършено средно образование в отделните подгрупи с БА и ФТД, извършен с теста на Пиърсън, доказа наличие на статистически значима разлика между групите на БА с късно начало и БАРН-езиков ($\chi2(1) = 3.208$; $p=0.073$), БАРН-типичен и БАРН-езиков ($\chi2(1) = 4.352$; $p=0,037$), както и между БАРН-ЗКА и БАРН-езиков ($\chi2(1) = 3.157$; $p=0,076$).

От проведения анализ се установява, че процентното разпределение на пациентите с БАРН-езиков (26%), завършили средно образование, е значимо по-малко, в сравнение с пациентите с БА с късно начало (57%), БАРН-типичен (57%) и БАРН-ЗКА (60%).



Фигура 64: Разпределение по брой завършили средно образование пациенти между отделните подгрупи. Ордината – брой пациенти.

Основно образование

Анализът на разпределението на пациентите със завършено основно образование в отделните подгрупи с БА и ФТД, проведен с теста на Пиърсън, демонстрира наличие на статистически значима разлика между пациентите с БАРН-П и ФТД-П ($\chi2(1) =3.198$, $p=0,081$).

От проведения анализ се установява, че процентното разпределение на пациентите, завършили основно образование, с диагноза БАРН-П (11%) е значимо по-голямо в сравнение с процентното разпределение на пациентите с ФТД-П (2%).

Фигура 65: Разпределение по брой завършили основно образование пациенти между отделните подгрупи. Ордината – брой пациенти.

Сравнение на разпределението по фамилна обремененост в изследваните групи пациенти

В таблицата е представена общата наследственост (АД + фамилни) при пациентите в отделните подгрупи с БА и ФТД

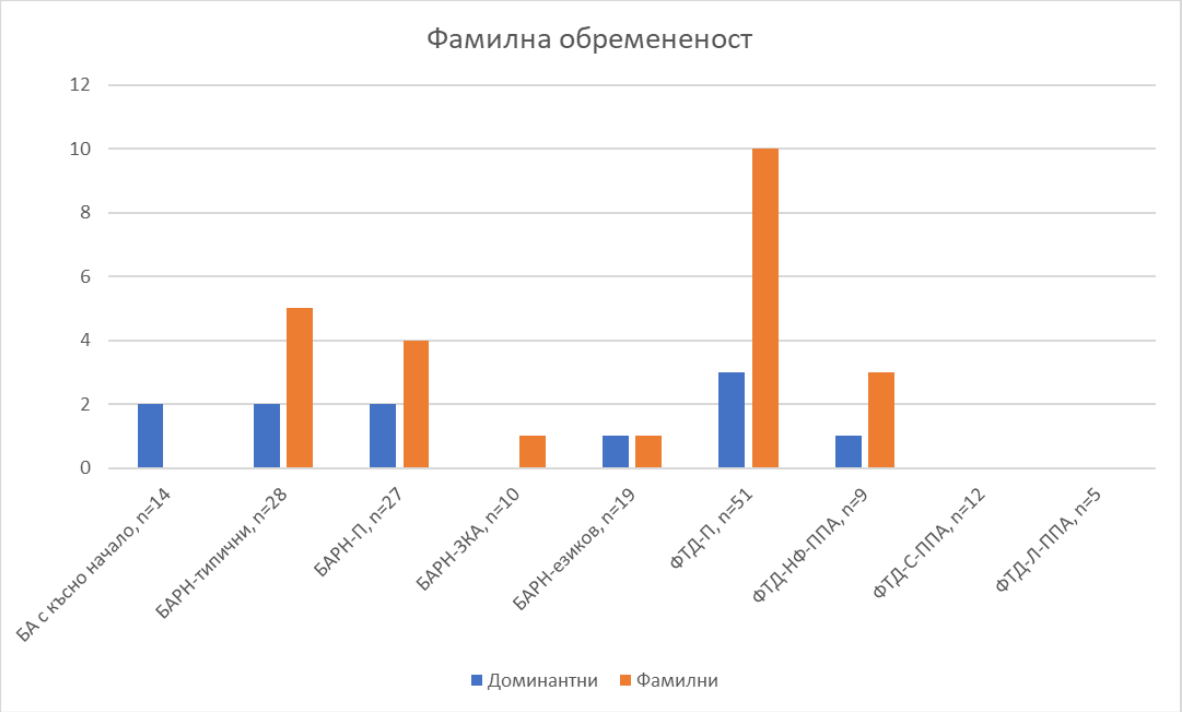
Таблица 22: Обща наследственост (АД + фамилни) при отделните подгрупи пациенти

Диагноза	БА с късно начало n=14	БАРН-типичнин=28	БАРН-П n=27	БАРН-ЗКА n=10	БАРН-езиков n=19	ФТД-П n=51	ФТД-НФ-ППА n=9	ФТД-С-ППА n=12	ФТД-Л-ППА n=5
АД + фамилни	2 (14%)	7 (25%)	6 (22%)	1 (10%)	2 (11%)	13 (26%)	4 (44%)	0 (0%)	0 (0%)

Анализът на общата фамилна наследственост (АД + фамилни) в подгрупите на пациентите с БА и ФТД с теста на Пиърсън доказа статистически значима разлика между пациентите с БАРН-езикови и ФТД-НФ-ППА ($\chi2(1) =4.173$; $p=0,041$).

По отношение на наследствеността, вътрегруповия анализ установява, че фамилните случаи са с най-голяма честота при ФТД-НФ-ППА (44%), следвани от ФТД-П (26%), БАРН-типичен (25%)

и БАРН-П (22%). Това е интересна находка, тъй като в литературата се установява значима наследственост при пациентите с ФТД-П, докато при тези с ФТД-НФ-ППА тя не е толкова застъпена [Po et al., 2014].



Фигура 66: Фамилна обремененост при пациентите с БА и ФТД. Ордината – брой пациенти.

Сравнение на разпределението на пациентите с наличен рисков фактор артериална хипертония в изследваните групи пациенти

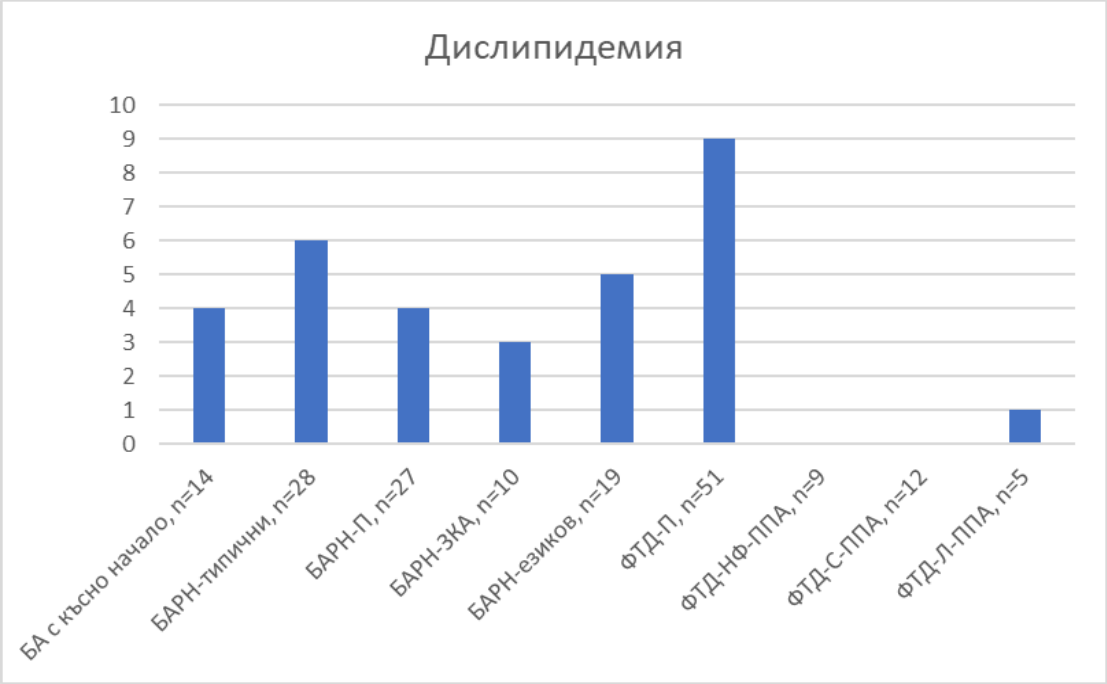
Анализът на разпределението по наличие на артериална хипертония като рисков фактор при отделните подгрупи с БА и ФТД проведен с теста на Пиърсън показа наличие на статистически значима разлика при пациентите с БА с късно начало и БАРН-типични ($\chi2(1) = 7,000$; $p=0,008$), БА с късно начало и БАРН-П ($\chi2(1) = 15.091$; $p<0,001$), БА с късно начало и БАРН-езикови ($\chi2(1) = 3.97$; $p=0,046$), БА с късно начало и ФТД-П ($\chi2(1) = 7.982$; $p=0,005$), БА с късно начало и ФТД-НФ-ППА ($\chi2(1) = 6.626$, $p=0,010$), БА с ранно начало и ФТД-С-ППА ($\chi2(1) =7.49$, $p=0,006$), БАРН-ЗКА и БАРН-езиков ($\chi2(1) =4.546$; $p=0,033$), БАРН-ЗКА и ФТД-Л-ППА ($\chi2(1)=11.313$; $p<0,001$), ФТД-П и ФТД-Л-ППА ($\chi2(1)= 5.897$; $p=0,015$), ФТД-НФ-ППА и ФТД-Л-ППА ($\chi2(1)= 5.833$; $p=0,016$, ФТД-С-ППА и ФТД-Л-ППА ($\chi2(1)= 6.296$; $p=0,012$).

От проведения анализ се установява, че при пациентите с БА с късно начало (86%) и ФТД-Л-ППА (100%) процентното разпространение на пациентите с наличен рисков фактор артериална хипертония е значимо по-голямо в сравнение с останалите групи, което го определя като рисков фактор за развитието на БА с късно начало и ФТД-Л-ППА, в сравнение с останалите подгрупи на БА и ФТД. Ако наличието на артериална хипертония при пациентите с БА с късно начало е очаквано, предвид наличието на полиморбидност при пациенти в напреднала възраст, значимостта на артериалната хипертония при пациентите с ФТД-Л-ППА се намира за интересна находка.

Фигура 67: Сравняване на разпределението на пациентите с наличен рисков фактор артериална хипертония в отделните подгрупи с БА и ФТД. Ордината – брой пациенти.

Сравнение на разпределението на пациентите с наличен рисков фактор дислипидемия в изследваните групи пациенти

Анализът на разпределението по наличие на дислипидемия като рисков фактор при отделните подгрупи с БА и ФТД чрез теста на Пиърсън не демонстрира статистически значима разлика между отделните подгрупи, което означава, че при изследваната кохорта пациенти наличието на дислипидемия не се очертава като значим рисков фактор между отделните подгрупи.

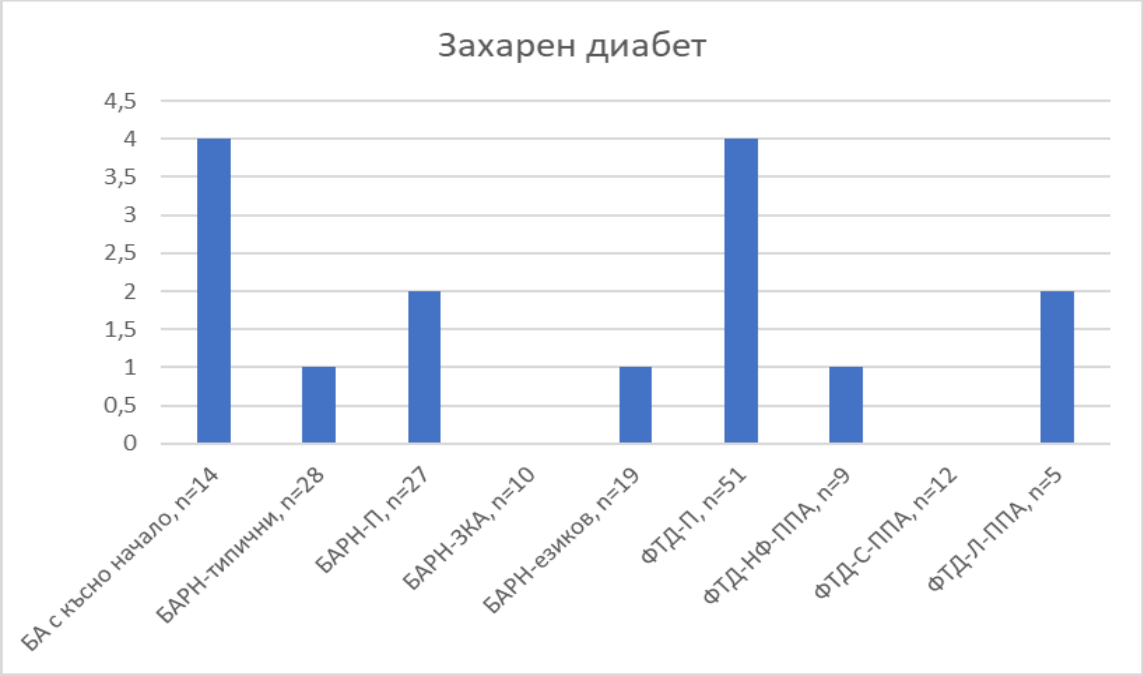


Фигура 68: Сравняване на разпределението на пациентите с наличен рисков фактор дислипидемия в отделните подгрупи с БА и ФТД. Ордината – брой пациенти.

Сравнение на разпределението на пациентите с наличен рисков фактор захарен диабет в изследваните групи пациенти

Анализът на разпределението по наличие на захарен диабет като рисков фактор при отделните подгрупи с БА и ФТД с помощта на теста на Пиърсън доказа статистически значима разлика между пациентите с БА с късно начало и БАРН-типични ($\chi2(1)= 5.562$; $p=0,018$), БА с късно начало и ФТД-П ($\chi2(1) = 4.373$, $p=0,037$), БАРН-типичен и ФТД-Л-ППА ($\chi2(1)= 6.812$, $p=0,009$), БАРН-П и ФТД-Л-ППА ($\chi2(1)= 4.097$, $p=0,043$), БАРН-езиков и ФТД-Л-ППА ($\chi2(1)= 4.367$, $p=0,036$), ФТД-П и ФТД-Л-ППА ($\chi2(1)= 4.922$, $p=0,026$).

От получените резултати от анализа се демонстрира, че при пациентите с БА с късно начало (29%) се наблюдават значимо повече пациенти със захарен диабет, в сравнение с ФТД-П (8%) и БАРН-типични (4%). Пациентите с ФТД-Л-ППА (40%) със захарен диабет като рисков фактор също са значимо повече, в сравнение с пациентите с ФТД-П и БАРН-типични. Установява се, че рисковият фактор захарен диабет се среща значимо по-често при ФТД-Л-ППА, в сравнение с БАРН-езиков (5,26%).

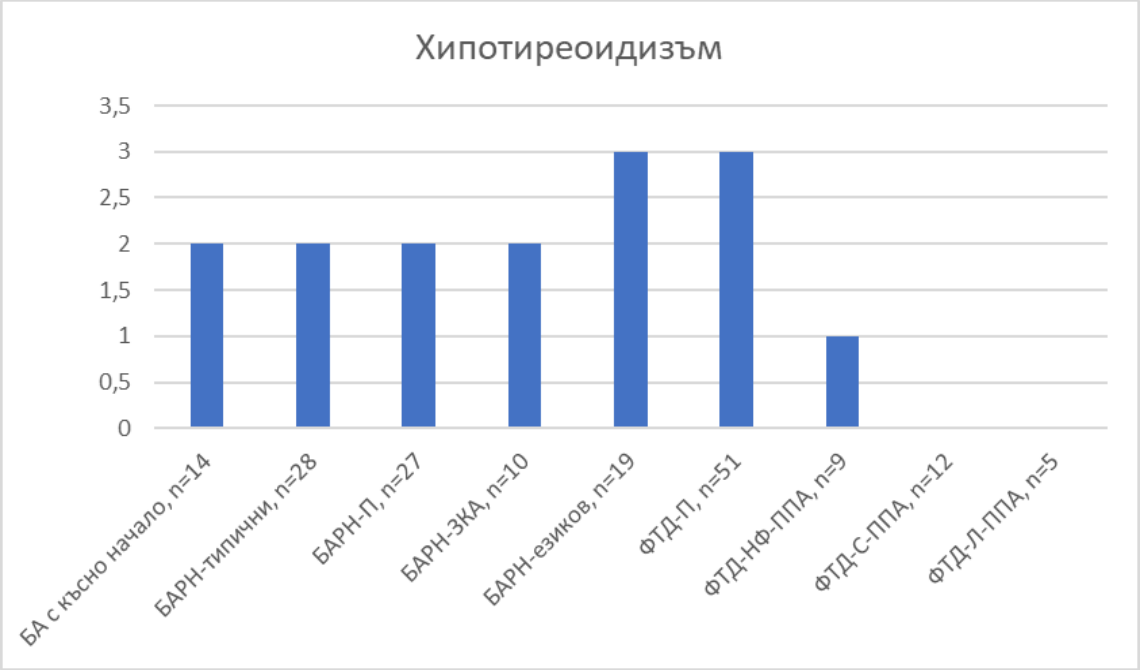


Фигура 69: Сравняване на разпределението на пациентите с наличен рисков фактор захарен диабет в отделните подгрупи с БА и ФТД. Ордината – брой пациенти.

Сравнение на разпределението на пациентите с наличен рисков фактор хипотиреоидизъм в изследваните групи пациенти

Анализът на разпределението по наличие на хипотиреоидизъм като рисков фактор при отделните подгрупи с БА и ФТД не показва наличие на статистически значима разлика между групите от проведения тест на Пиърсън,

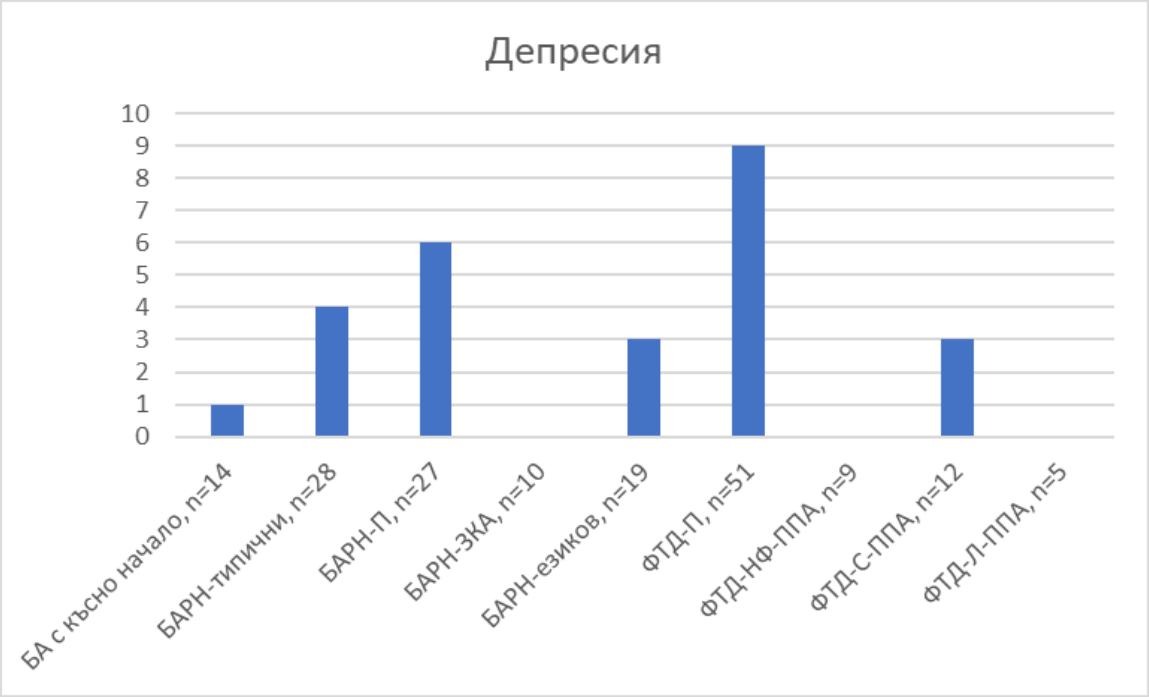
Това означава, че при изследваната кохорта не е налична значима разлика по отношение на този рисков фактор.



Фигура 70: Сравняване на разпределението на пациентите с наличен рисков фактор хипотиреоидизъм в отделните подгрупи с БА и ФТД. Ордината – брой пациенти.

Сравнение на разпределението на пациентите с наличен рисков фактор депресия в изследваните групи пациенти

Анализът на разпределението по наличие на депресия като рисков фактор при отделните подгрупи с БА и ФТД, проведен с теста на Пиърсън, не демонстрира наличие на статистически значима разлика. Това означава, че в изследваната кохорта пациенти не се определя значимост на този рисков фактор между отделните диагнози.

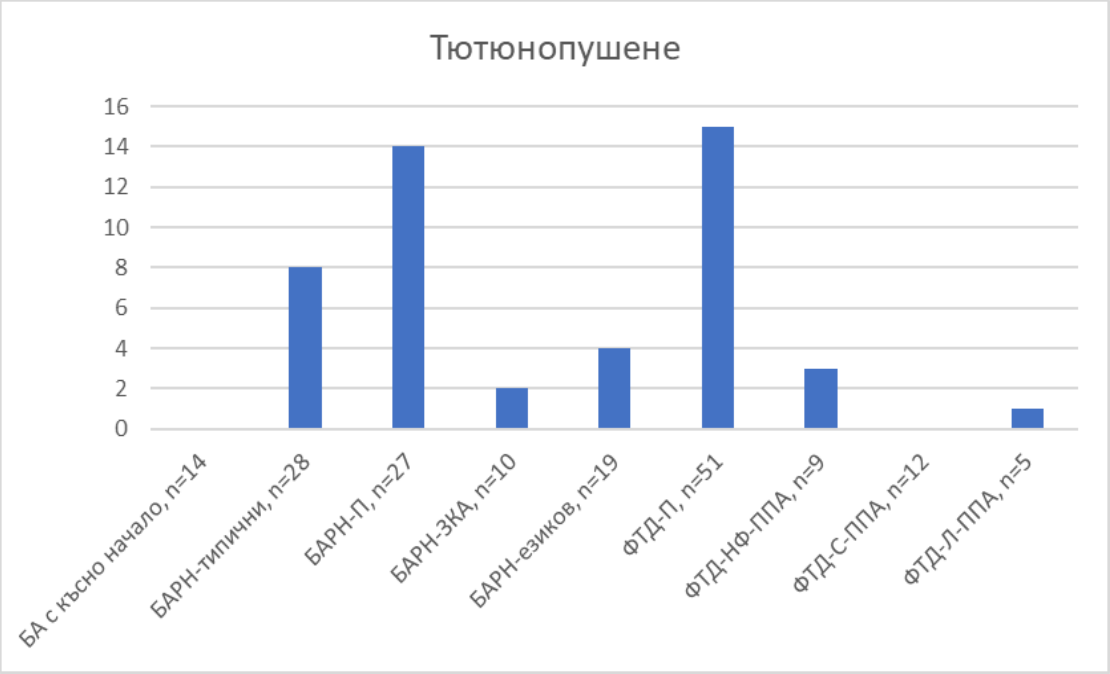


Фигура 71: Сравняване на разпределението на пациентите с налична депресия в отделните подгрупи с БА и ФТД. Ордината – брой пациенти.

Сравнение на разпределението на пациентите с наличен рисков фактор тютюнопушене в изследваните групи пациенти

Анализът на употребата на цигари като рисков фактор при отделните подгрупи с БА и ФТД, проведен посредством теста на Пиърсън, доказа наличие на статистически значима разлика между пациентите с диагноза БАРН-П и БАРН-езикови ($\chi2(1)= 4.441$, $p=0,035$), БАРН-П и ФТД-П ($\chi2(1)= 3.806$, $p=0,005$).

По отношение на тютюнопушенето като рисков фактор се оформя значима разлика между двата подварианта на поведенчески нарушения, като пушачите в групата на БАРН-П (51,85%) са значимо повече от тези с поставена диагноза ФТД-П (33%). Пациентите с БАРН-П, които употребяват цигари също за значимо повече от пациентите с БАРН-езиков (21%).

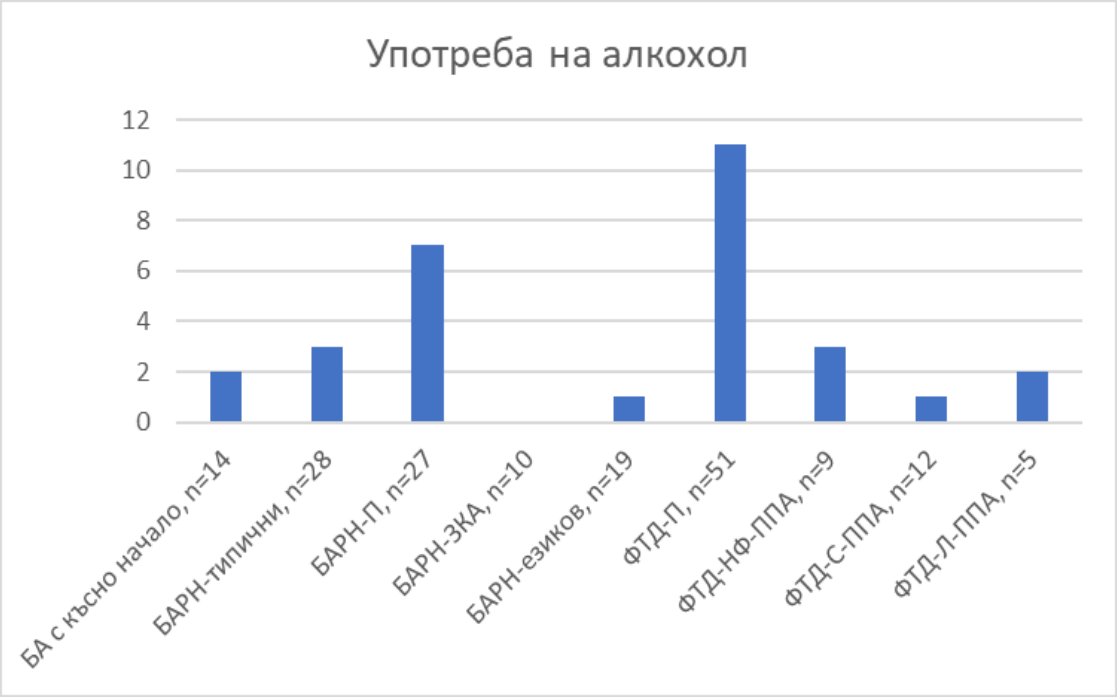


Фигура 72: Сравняване на разпределението на пациентите употребяващи цигари в отделните подгрупи с БА и ФТД. Ордината – брой пациенти.

Сравнение на разпределението на пациентите с наличен рисков фактор употреба на алкохол в изследваните групи пациенти

Анализът на разпределението по употреба на алкохол като рисков фактор при отделните подгрупи с БА и ФТД с теста на Пиърсън доказа наличие на статистически значима разлика между БАРН-езикови и ФТД-НФ-ППА ($\chi2(1)= 3.93$; $p=0,047$), БАРН-езикови и ФТД-Л-ППА ($\chi2(1)= 4.367$, $p=0,037$).

От проведения анализ се установява, че употребяващите алкохол в групите на ФТД-НФ-ППА (33%) и ФТД-Л-ППА (40%) са значимо повече от пациентите, употребяващи алкохол в групата на БАРН-езикови (5%).



Фигура 73: Сравняване на разпределението на пациентите употребяващи алкохол в отделните подгрупи с БА и ФТД. Ордината – брой пациенти.

Обсъждане:

Въпреки че точната причина за БА остава неясна, някои рискови фактори са тясно свързани с развитието на заболяването. Деменцията е съвкупност от мултифакторни разстройства и развитието й се регулира от няколко фактори на околната среда и налични генетични рискови фактора. Степента на унаследяване и моделите на унаследяване варират значително между различните заболявания, протичащи с паметови нарушения. Проведени са множество изследвания във връзка с установяването на рисковите фактори за развитие на БА, докато прегледът на литературата показва, че едва малка част от изследванията се фокусират върху модифицируеми рискови фактори за ФТД [Rosness TA et al., 2016; Onyike CU et al., 2013].

В тази глава на дисертационния труд са изследвани някои от основните модифицируеми рискови фактори (артериална хипертония, дислипидемия, хипотиреоидизъм, депресия, тютюнопушене и употреба на алкохол). Изследвани са и степента на образование, фамилната обремененост, началните симптоми на заболяването и възрастта на начало на заболяването, възрастта на диагностициране и необходимият период за поставяне на диагнозата.

Поради анамнестичните и клинични данни за наличие на черепно-мозъчна травма при трима пациенти, се прецени те да не бъдат включвани в рамките на тази глава на дисертационния труд, като при събиране на по-голяма кохорта пациенти с този рисков фактор, те ще бъдат представени по-детайлно.

Проучени са общо n=175 пациенти с БА и ФТД с поставена окончателна диагноза, след проведеното ликворологично изследване. Представен е подробен анализ по отношение на някои от най-честите рискови фактори, като са съпоставени общите групи на пациентите с БА и ФТД, както и е представен подробен анализ в отделните подгрупи. Целта на този анализ беше установяване на влиянието на рисковите фактори върху отделните подгрупи пациенти с БА и ФТД.

Възраст на начало на симптомите, време до поставяне на диагнозата и възраст на поставяне на диагнозата

От литературата е известно, че основният рисков фактор за деменция е напредването на възрастта. След 65-годишна възраст рискът от деменция се увеличава експоненциално, като приблизително се удвоява на всеки пет години [Baumgart M et al., 2015]. Малко се знае за продължителността на продромалната фаза при фронтотемпорална деменция, но проучванията показват, че може да отнеме до пет години от първоначалния преглед до поставяне на диагнозата [Rosness TA et al., 2008].

От проведения анализ в нашата кохорта пациенти не се демонстрира значима разлика по отношение на възрастта на начало на симптомите и възрастта на диагностициране. Въпреки това се установи, че при пациентите с ФТД (2,55±1,32) времето до поставяне на окончателната диагноза е значително по-голямо в сравнение с пациентите с БА (2,04±1,31), което доказва, че диагностицирането на пациентите с ФТД отнема повече време в сравнение с тези с БА.

От проведеният анализ се установява, че при 16,88% (n=13) от пациентите с диагноза ФТД, началото на симптоматиката е след 65 годишна възраст. Това е в потвърждение на скорошните литературни данни, че диагнозата ФТД трябва да се има предвид и при пациенти след 65 годишна възраст. От проведената литературна справка, се установява, че в някои проучвания се съобщава, че при 25% от изследваните пациенти се установява ФТД с късно начало, докато в други проучвания процентното разпределение стига до 40% [Sang Won Seo et al., 2018].

При съпоставянето на резултатите в отделните подгрупи, за разлика от това се показа, че пациентите с БА с късно начало са със значително по-късна поява на симптомите в сравнение с пациентите с БАРН във всички категории и в сравнение с пациентите с ФТД във всички категории, с изключение на пациентите с ФТД-Л-ППА, което е очаквано предвид, че един от основните критерии за поставяне на даден пациент в групата на БА с късно начало е симптомите да са се появили след 65г.в.

При сравнението на възрастта на начало на симптомите при пациентите с ФТД-Л-ППА се доказа, че при тях възрастта е значимо по-голяма в сравнение с пациентите с БАРН-П и БАРН-езиков. Това е интересен факт, тъй като въпреки че и двете групи пациенти с БАРН-езиков и ФТД-Л-ППА започват с водещи езикови нарушения, при пациентите с ФТД-Л-ППА се установява значимо по-късно начало на симптомите от това при БАРН-езиков.

Съпоставянето на възрастта на поставяне на диагнозата при пациентите с БА с късно начало показва, че то се случва на значимо по-късна възраст в сравнение с останалите групи пациенти, с изключение на пациентите с ФТД-Л-ППА. При сравняването на възрастта на диагностицирането на пациентите с ФТД-Л-ППА се установява, че при тях диагностицирането се случва в значително по-късна възраст в сравнение с пациентите с БАРН – типичен, БАРН-П, БАРН-ЗКА и ФТД-П.

От проведения анализ се демонстрира, че при пациентите с БАРН-езиков за поставянето на диагнозата е било необходимо значително по-дълго време, в сравнение с пациентите с БАРН-ЗКА, ФТД-П, ФТД-НФ-ППА и ФТД-Л-ППА.

Като извод може да подчертаем, че възрастта на дебюта и диагностициране на езиковите варианти на ФТД се оказват по-късна, в сравнение с тези на другите подварианти на ФТД и БА.

Възрастта на начало на симптомите при пациентите с БА с ранно начало, по литературни данни, е докладвана в интервала между 40 и 64г.в., като при атипичните форми се наблюдава по-ранно начало на симптомите [Mendez et al., 2018]. При пациентите с БА с късно начало възрастта на начало на симптомите е след 65г.в базирано на cut-off приетите граници за диференциация на пациентите с БА с късно и ранно начало. По отношение на възрастта на начало на симптомите при пациентите с ФТД се установява, че средната възраст на начало на симптомите е около 53г.в. Въпреки наличните съобщения за случаи на ФТД с късно начало (≥65 години), с диапазон за

възраст на начало на симптомите от 21–84 години, мнението, че ФТД е деменция с ранно начало, до голяма степен преобладава. Въпреки това, по-нови проучвания в общността показват висока честота на ФТД с късно начало, равняваща се на 16,7 на 100 000 човека, което разкрива възможността ФТД да бъде недостатъчно диагностицирана при пациентите в напреднала възраст [Seo et al., 2016].

По литературни данни, при пациентите с ФТД отнема два пъти повече време до поставяне на окончателната диагноза, като при пациентите с ФТД-ППА се установява, че е необходимо значимо по-дълго време за поставяне на окончателната диагноза (HR = 0,39, 95% CI: 0,16–0,98) [Draper B et al., 2016].

Фамилна обремененост

Известно е, че генетичните фактори имат голямо значение в развитието на БА и ФТД. БА може да бъде разделена на автозомно-доминантна, наследствена фамилна форма и „спорадична“ форма. Субектите с фамилна анамнеза са с по-висок риск за развитите на деменция и БА, въпреки че доказателствата са ограничени [Cupples LA et al., 2004; Huang W et al., 2004]. При наличие на близък член на семейството с БА, вероятността друг в семейството да я развие е по-голяма, като този риск се увеличава с нарастването на броя членове с БА във фамилията. [Alzheimer’s and Dementia Causes, 2014].

Проучванията показват, че ФТД има изключително висока наследственост и честотата на позитивната фамилна анамнеза достига до 60% от случаите, като генетичен дефект се установява само при около 20% от случаите. Степента на наследственост се променя в зависимост от клиничните фенотипове на ФТД. Счита се, че ФТД-П, ФТД-БДН и ФТД-НФ-ППА имат по-висока наследственост от ФТД-С-ППА. Наследствените случаи са по-чести при ФТД, в сравнение с БА.

От нашия анализ и съпоставянето на разпределението на наследствената обремененост в общите групи БА и ФТД, не се установява значима разлика. От анализа, проведен в отделните подгрупи, се доказва, че пациентите с анамнеза за наследственост с диагноза ФТД-НФ-ППА (44%) са със значимо по-високо процентно разпределение, в сравнение с тези с поставена диагноза БАРН-езикови (11%). Това е интересна находка, тъй като в литературата се установява значима наследственост при пациентите с ФТД-П, докато при тези с ФТД-НФ-ППА тя не е толкова застъпена [Po et al., 2014].

Проучванията показват, че около 30-50% от пациентите с ФТД са фамилни случайюи. Едно проучване с подобен дизайн и размер на групите установява около 40% фамилна анамнеза за невродегенеративни заболявания при пациенти с БА и ФТД. В същото проучване пациенти с ФТД, които имат силна степен на фамилност представляват 17.2% от случаите, в сравнение с 5.1 % при БА [Po et al, 2014]. Същевременно, генетичните изследвания показват, че около половината пациенти със силна степен на фамилност остават с неоткрити генетични дефекти. Това показва, че въпреки значителния напредък на нашето разбиране за наследствените невродегенеративни заболявания, списъкът от гени, свързани с деменцията с ранно начало все още не е завършен. Предполага се, че нов локус или локуси участват в патогенезата на тези случаи, които ще бъдат подложени на бъдещи генетични изследвания.

По литературни данни е очаквано пациентите с ФТД-П да имат значимо по-голям брой пациенти с АД или фамилно унаследяване, в сравнение с останалите групи пациенти [Po et al., 2014], което от сравнението, направено на пациентите преди ликворологичното изследване, не се установява при нашите пациенти.

Разпределение по пол

Проведеният анализ по отношение на разпределението по пол в нашата кохорта пациенти доказа, че броят на жените в групата на пациентите с БА (66% жени vs 33% мъже) е значимо по-голям от броя на жените с поставена диагноза ФТД (44% жени vs 56% мъже), докато броя на мъжете в групата с поставена диагноза ФТД е значимо по-малък в сравнение с този в групата на БА. Това довежда до заключението, че в изследваната кохорта пациенти от женския пол са по-предразположени към заболяване от групата на БА, докато мъжете са по-склони да развият ФТД.

При вътрегруповия анализ се вижда, че пациентите от женски пол в групата на пациентите с ФТД-С-ППА (4 жени) са значимо по-малко от тези в групите на БА с късно начало (10 жени) и БАРН-езиков (15 жени), както и че броят на мъжете в групите на БА с късно начало (4 мъже) и БАРН-езиков (4 мъже) е значимо по-малък, в сравнение с мъжете с ФТД-С-ППА (4 мъже).

По литературни данни се установява непропорционалност по отношение на пола и риска от деменция и повечето доказателства сочат, че жените имат повишен риск от БА, докато мъжете може да са малко по-склонни да развият СД [Baumgart M et al., 2015], като не е споменатa зависимост по отношение на разпределението по пол при пациентите с ФТД.

Първоначален симптом от развитието на заболяването

При нашата кохорта пациенти беше проведено изследване за разпределението по първоначалния симптом на развитие на болестта, като не се демонстрира наличие на статистически значима разлика между групите (p=0.346) на БА и ФТД по отношение на езиковите нарушения като първи симптом на развитие на болестта. При съпоставянето обаче на езиковите нарушения като първи симптом в подгрупите се установи, че пациентите с БАРН-езиков (58%), ФТД-НФ-ППА (67%), ФТД-С-ППА (67%) и ФТД-Л-ППА (58%) са значимо повече като процентно разпределение, в сравнение с пациентите с езикови нарушения като първи симптом, диагностицирани с БА с късно начало (7%) и БАРН-П (4%). Установява се и че броят на пациентите с езикови нарушения в дебюта на развитие на заболяването е значимо по-малък от диагностицираните с БАРН-ЗКА (20%) в сравнение с диагностицираните с БАРН-езиков (58%) и ФТД-НФ-ППА (67%).

Анализа на двигателни нарушения като първи симптом при пациентите с БА (4%) и ФТД (9%) в обединените групи не показа наличие на значима разлика, като при тях не се установява и значима разлика по отношение на наличието на екстрапирамидна симптоматика от клиничната картина. Не се установи и наличие на статистически значима разлика по отношение на двигателните нарушения като първи симптом в отделните подгрупи. Въпреки това процентното разпределение на пациентите с двигателните нарушения като първи симптом е най-голямо в групите с поставена диагноза ФТД-П (14%), следвани от групата на пациентите диагностицирани с БАРН-ЗКА (10%). В повечето случаи именно при тези две диагнози се очаква да се установи подлежаща патология свързана с наличен КБС, така че по-високия процент, въпреки липсата на статистически значима разлика, потвърждава този факт. По отношение на наличната екстрапирамидна симптоматика в отделените подгрупи не се показа наличие на статистически значима разлика, въпреки това разпределението на пациентите в групата на БАРН-П (48%) се установи, че е най-голямо, в сравнение с останалите групи.

Наличието на паметови затруднения като първи симптом при пациентите с БА (67%) се демонстрира значително повече, в сравнение с пациентите с ФТД (31%), което означава, че наличието на паметови нарушения е очакван първи симптом именно при пациентите с БА. Междугруповият анализ също разкрива наличие на значима разлика, като пациентите в групите на БА с късно начало (79%) и БАРН-типичен (86%) е значимо по-голямо, в сравнение с пациентите в групите на ФТД-П (33%), БАРН-езиков (37%), ФТД-НФ-ППА (11%), където принципно се очаква

езиковите или поведенческите нарушения да са водещи. Интерсено е да се отбележи, че пациентите с езикови нарушения като първи симптом са значимо по-малко и в сравнение с пациентите с БАРН-ЗКА (70%) и БАРН-П (63%), като може да се направи извода, че при пациентите с диагноза ФТД-НФ-ППА паметовите нарушения като първи симптом на заболяването се срещат в значимо най-малък процент, в сравнение с останали подгрупи пациенти.

От друга страна наличието на поведенчески нарушения като първи симптом на изява на заболяването е значимо повече при пациентите с ФТД (39%), в сравнение с БА (13%). При отделния анализ на подгрупите се установява, че в групата на БАРН-езиков (5%) е значимо по-малък, в сравнение с този на пациентите с поставена диагноза БАРН-П (30%) и ФТД-П (53%). Очаквано съотношението на пациентите, които имат начален симптом поведенчески нарушения от диагностицираните с БА с късно начало (7%) е значимо по-малък, в сравнение с този на пациентите с ФТД-П (53%).

Много интересна находка е наличието на статистически значима разлика между процентното разпределение на пациентите диагностицирани с БАРН-П (30%) и пациентите с поставена диагноза ФТД-П (53%), което довежда до извода, че наличният симптом на поведенчески нарушения в началният етап на развитие на заболяването е по-често срещано при ФТД-П.

От проведената литературна справка се установява, че при пациентите с ФТД като първи симптом се докладват нарушения в поведението, докато при пациентите с БА се съобщават нарушения в паметта [Lindau et al., 2000]. В друго проучване, сравняващо първоначалния симптом на развитие на заболяването при пациенти с ППА и БА, се установява наличие на водещи езикови нарушения при пациентите с ППА (аномия, парафазии, затруднения в моторната реч), докато отново при изследваната група пациенти с БА са докладвани налични паметови нарушения като първи симптом [Reis et al., 2021]. Не се установяват проучвания, сравняващи началния симптом на развитие на БА и ФТД в отделните подгрупи и по-специално сравняващи пациентите с БА с атипично протичане и ФТД.

Ниво на образование

Анализът на нивото на образование в общите групи на БА и ФТД не доказа значима разлика между процентното разпределение на пациентите, завършили висше (48% vs 55%), средно (48% vs

42%) и основно (4% vs 3%) образование, като не се установи и наличие на статистически значима разлика по отношение на броя години, които пациентите с БА (14,00 ± 2,00) и ФТД (14,21 ± 2,02) са се обучавали.

Последващият анализ обаче показа, че пациентите с поставена диагноза БАРН-езиков са се обучавали значително по-дълъг период от време, в сравнение с пациентите с БА с късно начало, БАРН-П и ФТД-НФ-ППА. Доказа се и че пациентите с БАРН-П са се обучавали значимо по-малко, в сравнение с тези с ФТД-П.

По отношение на нивото на завършено образование, пациентите, завършили висше образование, с диагноза БАРН-езиков (74%) са значимо повече на брой от тези с БА с късно начало (36%), БАРН-типичен (43%), БАРН-П (44%), БАРН-ЗКА (40%) и ФТД-НФ-ППА (33%), съответно пациентите с БАРН-езиков (26%), завършили средно образование, са значимо по-малко в сравнение с пациентите с БА с късно начало (57%), БАРН-типичен (57%) и БАРН-ЗКА (60%). Процентното разпределение на завършилите основно образование с диагноза БАРН-П (11%) е значимо по-голямо в сравнение с процентното разпределение на пациентите с ФТД-П (2%).

По литературни данни, високото ниво на образование постоянно се свързва с намален риск от развитието на деменция. Наскоро критичният праг за завършване на повече от 10 години образование беше определен като важен медиатор на образователния ефект [Then FS et al., 2016]. Известно е, че високото ниво на образование е свързано с по-здравословен начин на живот и това се предполага, че обяснява част от обратната връзка между образователното ниво и появата на деменция. Друго прието обяснение е идеята за наличието на „Когнитивен резерв“ т.е. способността да се поддържа добро когнитивно представяне, въпреки мозъчната патология [Stern Y. et al., 2015]. По-високият когнитивен резерв е свързан с повече Aβ и tau натоварване и по-високи ликворни и структурни аномалии, което предполага, че когнитивният резерв може да удължи предклиничния етап до достигане на критичния момент за поява на симптоматиката [Arenaza-Urquijo et al. 2011; Bosch et al. 2010; Solé-Padullés et al. 2009; Yaffe et al. 2011].

Наличие на рискови фактори

При анализа в нашата кохорта пациенти за наличие на значимост по отношение на заболеваемостта от артериална хипертония, захарен диабет, наличието на хипотиреоидизъм,

дислипидемия и депресия, както и по отношение на консумацията на алкохол и тютюнопушенето, не се установява значима разлика между пациентите в обединените групи на ФТД и БА.

Артериална хипертония

От проведения анализ се демонстрира, че по отношение на наличието на рисковия фактор артериална хипертония при пациентите с БА с късно начало (86%) и ФТД-Л-ППА (100%), процентното разпространение на пациентите е значимо по-голямо, в сравнение с останалите групи, което го определя като рисков фактор за развитието, в сравнение с останалите подгрупи на БА и ФТД. Наличието на артериална хипертония при пациентите с БА с късно начало е очаквано, предвид наличието на полиморбидност при пациенти в напреднала възраст. Значимостта на артериалната хипертония при пациентите с ФТД-Л-ППА може да се свърже с по-късната възраст на дебют на симптомите при тях.

По литературни данни много случаи на деменция могат да се дължат на недобър контрол на съдовите рискови фактори, като артериална хипертония и диабет. Артериалната хипертония в средната възраст, а не в късна възраст, увеличава риска от деменция и обикновено е по-значима за развитието на СД, отколкото за БА [Skoog I et al., 1996; Kivipelto M et al., 2002]. Въпреки, че съществуват противоречиви открития в две проучвания, относно хипертонията като рисков фактор за ФТД, Kalkonde и колектив установяват доста подобно разпространение на хипертония при пациенти с фронтотемпорална деменция, в сравнение с други форми на деменция [Kalkonde YV et al., 2012], докато Atkins и колектив, които включват група от индивиди в ранен стадий на ФТД и контролна група в ранен стадий на БА, установяват, че хипертонията е по-често срещана при БА [Atkins ER et al., 2012].

Захарен диабет

По отношение на наличието на захарен диабет като рисков фактор от получените резултати от анализа се показва, че при пациентите с БА с късно начало (29%) се наблюдава значимо повече пациенти с наличие на захарен диабет в сравнение с ФТД-П (8%) и БАРН-типични (4%). Пациентите с ФТД-Л-ППА (40%), със захарен диабет като рисков фактор, също са значимо повече, в сравнение с пациентите с ФТД-П и БАРН-типични. Установява се, че рисковият фактор захарен диабет се среща значимо по-често при ФТД-Л-ППА, в сравнение с БАРН-езиков (5,26%).

От справка в литературата се установява, че диабетът и свързаните с него състояния – инсулинова резистентност и метаболитен синдром, се асоциират с повишен риск от развитие на деменция [Raffaitin C et al., 2009; Ng TP et al., 2016], като рискът от деменция се увеличава средно между 50–100% за индивидите с диабет, в сравнение с тези без диабет. Асоциацията е най-силна за СД, в сравнение с БА с късно начало [Mayeda ER et al., 2015].

Установена е значителна връзка между ФТД и наличието на рисковия фактор диабет тип 2 в едно проучване [Golimstok A et al., 2014] и между тютюнопушенето, наднормено тегло и ФТД в друго [Atkins ER et al., 2012]. В проучвания за превенция и контрол на случаите, наднорменото тегло и тютюнопушенето могат да се разглеждат като модифицируеми рискови фактори за ФТД, но те също могат да представляват част от продромалната фаза.

Дислипидемия, хипотиреоидизъм и депресия

Дислипидемията, хипотиреоидизма и наличието на депресия не се очертават като значими рискови фактори в изследваните групи пациенти в нашето проучване.

Въпреки това в литературата депресията в напреднала възраст увеличава риска от деменция и е свързана, както със СД, така и с БА, като по-изразена е връзката с развитието на СД [Diniz BS et al., 2013]. Причинността обаче е поставена под въпрос [Wilson RS et al., 2014]. Проучване, проведено от Baudic S. и колектив през 2004г., показва, че пациенти с униполарна депресия в напреднала възраст показват дефицит в екзекутивните функции. Те проявяват затруднения с екзекутивните задачи, които изискват способността да планират, организират, подреждат, променят когнитивния набор и да държат информация „на линия“ за насочване на действията. В допълнение, резултатите показват, че екзекутивните нарушения са свързани с тежестта на депресията. Освен това данните показват, че нарушенията в епизодичната памет при възрастни хора с депресия може да отразява нарушение в процесите на извличане на информация, в зависимост от екзекутивната функция [Baudic S. et al., 2004].

Тютюнопушене

Тютюнопушенето е свързано с повишен риск от деменция, а спирането намалява риска, спрямо този на хората, които никога не са пушили [Zhong G et al., 2015]. Съществува степен на взаимовръзка доза-отговор, което предполага, че колкото е по-високо количество тютюнопушене, толкова по-голям е рискът от развитие на деменция [Rusanen M et al., 2011].

От нашите резултати се установява, че по отношение на тютюнопушенето като рисков фактор се оформя значима разлика между двата подварианта на поведенчески нарушения, като пушачите с БАРН-П (51,85%) са значимо повече от тези с ФТД-П (33%). Пациентите с БАРН-П, които употребяват цигари, също са значимо повече от пациентите с БАРН-езиков (21%).

Въпреки това ранните симптоми на ФТД могат да включват импулсивно и дезинхибирано поведение, водещо например до хипероралност, с повишена консумация на храни, богати на въглехидрати, или увеличена употреба на алкохол и тютюнопушене [Bang J et al., 2015; Bott NT et al., 2014].

Употреба на алкохол

В литературата доказателствата за взаимовръзка между консумацията на алкохол и риска от деменция са по-оскъдни. Предполага се наличието на J-образна връзка, като лицата с умерената употреба имат по-нисък риск от въздържателите и редовно употребяващите, което е потвърдено от оповестения мета-анализ в Доклада за Алцхаймер за 2014г. [Prince et al., 2014]. От нашето проучване се установява, че употребяващите алкохол в групите на ФТД-НФ-ППА (33%) и ФТД-Л-ППА (40%) са значимо повече от пациентите, употребяващи алкохол в групата на БАРН-езикови (5%).

Важен аспект при изследването на рисковите фактори е, че те могат да се променят с течение на времето [Launer LJ et al., 2005], поради което е важно да се вземе предвид при оценка на рисковия фактор, спрямо резултата. Установено е, че начинът на живот и съдовите рискови фактори оказват влияние върху риска от деменция в средна до напреднала възраст. Рискови фактори като хипертонията и дислипидемията са най-важни в средна възраст, докато диабетът, депресията, физическата и умствена активност влияят на риска от деменция, както в средна възраст, така и в напреднала възраст [Prince et al., 2014]. Изглежда, че съществува зависимост като доза-отговор между броя на рисковите фактори и последващия риск от развитие на деменция и БА, където лицата с няколко едновременно възникващи рискови фактора, са изложени на особено висок риск [Luchsinger JA et al., 2005; Pase MP et al., 2016].

В заключение в дисертацията са изследвани някои от най-широко проучените рискови фактори за развитие на деменция. Част от тези рискови фактори са модифицируеми и съответно

допринасят за бъдещи доказателства, че стратегиите за превенция могат да бъдат начин да повлияят иначе лошата прогноза за развитие на деменция в застаряващата популация.

При различните изследвания за деменция има някои обединяващи противоречиви фактори, които е възможно да опровергаят евентуалното установяване на истинска причинно-следствена връзка, касаеща епидемиологичния критерий, че експозицията предшества резултата във времето. Първо, поради коварната поява на нарушенията, свързани с деменция, е предизвикателство да се установят причинно-следствени връзки между рисковите фактори и резултатите. Понастоящем, идентифицирането на конкретен момент на настъпване на деменция е предизвикателство и макар че отчасти може да е възможно с наличните биомаркери, последните са скъпи, изследването им отнема време и изисква провеждането на инвазивни процедури, ограничавайки употребата в общата популация. На второ място, повечето епидемиологични проучвания се провеждат при по-възрастни популации с по-кратко време за проследяване и има малко големи проспективни дългосрочни проучвания, започващи в средна или в млада възраст, при които предклиничните невропатологични промени са по-малко вероятни да започнат [van der Flier WM et al., 2005]. В допълнение, въпреки че сега знаем много за отделните рискови фактори за деменция, не знаем как те взаимодействат помежду си, нито можем да определим относителната тежест на всеки един от тях за развитието ѝ. Тези въпроси, оправдават необходимостта от по-нататъшни проучвания върху потенциални рискови фактори, техните взаимодействия и времева връзка с проявата на когнитивни увреждания, особено при по-големи проспективни проучвания с по-дълго проследяване.

На този етап няма лечение за БА и ФТД, въпреки че деменцията е голямо предизвикателство за общественото здраве. Тъй като продължителността на живота се увеличава и все повече хора доживяват до късна възраст, се очаква разпространението на деменцията да се увеличи драстично. Ако искаме да повлияем на бъдещата поява на деменция, трябва да определим ефективни превантивни мерки. Натрупват се доказателства, че фактори, свързани с начина на живот, са свързани с развитието на деменция, включително за БА и ФТД, което може да доведе до установяване на методи за превенция на тези заболявания.

В епидемиологичните изследвания са идентифицирани няколко отделни рискови фактора за деменция. Тъй като всеки отделен индивид има набор от различни рискови и протективни фактори, подходът за опит за оценка на абсолютните нива на риск на индивида, като се вземат

предвид всички негови/нейни характеристики, може да представлява следващата стъпка. Това вече е реалност по отношение на сърдечно-съдовите заболявания, където за лекарите и пациентите са разработени практически инструменти, базирани на резултатите от изследванията. Това може да се направи в бъдеще и за заболяванията, протичащи с когнитивни нарушения и да доведе до намаляване на броя на тези пациентите в световен мащаб.

4.4. Невропсихологични изследвания при пациентите с БА и ФТД

Точната и ранна диагностика на заболяванията, протичащи с деменция, е наложителна с цел определяне на прогнозата, осъществяване на психосоциална адаптация и провеждане на лечение.

Когнитивните и поведенческите дефицити обикновено представляват най-ранните симптоми на деменция, като различни когнитивни и поведенчески профили са свързани с различни заболявания. По този начин цялостното невропсихологично изследване на паметта, езиковите умения, зрително-пространствените способности, вниманието и екзекутивните функции може значително да подпомогне диференциално-диагностичния процес при заболяванията протичащи с деменция (Braaten et al. 2006, Burrell & Piguet 2015, Jacova et al. 2007). В клиничната практика диференциалната диагноза на ФТД и БА е предизвикателство, поради това, че и двете демонстрират прогресивни когнитивни и поведенчески промени, с потенциално припокриващи се невропсихологични дефицити [Hutchinson & Mathias 2007, Ritter et al. 2016].

Болест на Алцхаймер

Невропсихологичният профил на типичната БА се характеризира с нарушение на епизодичната памет, т.е. намаляване на способността за заучаване и запаметяване на нова информация. Счита се, че когнитивните тестове, включващи отсрочено припомняне, осигуряват най-чувствително ранно откриване на БА и разкриват бързо забравяне с течение на времето, причинено главно от неефективно консолидиране на нова информация [Economou et al. 2016, Weintraub et al. 2012]. Дефицити в семантичната памет, зрително-пространствените умения и екзекутивните функции обикновено се наблюдават в началото на хода на БА [Weintraub et al. 2012]. В допълнение към когнитивните дефицити, невропсихиатрични или поведенчески симптоми могат да присъстват от ранните фази на заболяването. Въз основа на въпросника за невропсихиатрични симптоми (NPI), най-често наблюдаваните невропсихиатрични симптоми при БА включват апатия, депресия, агресия, тревожност и нарушения на съня [Zhao et al. 2016]. Грижещите се за пациенти с много лека БА при над 75% от тях съобщават за наличие на поне един невропсихиатричен симптом, докато три или повече симптома се съобщават при почти половината от всички пациенти [Karttunen et al. 2011].

В допълнение към типичната или амнестична БА, са описани атипични прояви на БА [Warren et al. 2012]. Тези атипични варианти са по-често срещани при пациенти с ранно начало -

появата на първите симптоми е преди 65-годишна възраст и се представят с езикови, екзекутивни, поведенчески или зрително-пространствени дефицити [Barnes et al. 2015, Koedam et al. 2010, Smits et al. 2012].

Л-ППА е най-скоро описаният подтип на ППА, характеризиращ се с дефицити при извличане на думи, нарушено повторение на изречения и фонологични грешки в речта [Gorno-Tempini et al. 2011, Leyton & Hodges 2013]. Тъй като Л-ППА, за разлика от другите синдроми на ППА, най-често се свързва с патология на БА [Leyton et al. 2011], много често той бива описван като вариант на БА, вместо да се разглежда като някой от синдромите на ФТД. При пациентите с Л-ППА се предполага, че основният симптом, който представлява изразено затруднение при повторение на изречения и фрази, съхранено повтаряне на отделни думи, произтича от фонологичен дефицит на краткосрочната памет [Gorno-Tempini et al. 2008]. Подобно на НФ-ППА, скоростта на говорене при Л-ППА е забавена и паузите при намиране на думи са чести [Gorno-Tempini et al. 2008]. Въпреки това пациентите с Л-ППА не демонстрират ясен аграматизъм, проблеми с артикулацията или нарушена артикулация, типични за НФ-ППА [Gorno- Tempini et al. 2011]. Дефицитите при назоваване при Л-ППА обикновено са по-леки, в сравнение със С-ППА и разбирането на отделни думи е относително съхранено [Gorno-Tempini et al. 2011]. В допълнение, в сравнение със С-ППА, Л-ППА се асоциира с по-бърз и генерализиран когнитивен спад и допълнителни дефицити, като тези в невербалните когнитивни области се появяват в по-ранните етапи на прогресия на заболяването [Butts et al. 2015, Leyton et al. 2013]. Честата дисфункция на паметта и ориентацията, наблюдавана при пациенти с Л-ППА, затруднява диференцияцията от амнестичната БА [Flanagan et al. 2014]. Дисоциацията между вербалната и зрителната памет, в съчетание със съхраненото, но забавено припомняне при Л-ППА улесняват диференциалната диагноза с БА [Magnin et al. 2013]. Наличната обща симптоматика с другите синдроми на ППА затруднява клиничната диференциация спрямо тях. Предполага се, че фонологичните грешки в спонтанната реч, заедно с грешките при наименуване, могат да представляват най-отличителните характеристики на Л-ППА [Leyton et al. 2014]. Допълнителни доказателства показват, че езиковите дефицити, наблюдавани при пациенти с ППА причинена от патология на БА, са хетерогенни по природа и не всички пациенти отговарят на основните критерии на Л-ППА [Louwersheimer et al. 2016].

Поведенчески-дисекзекутивен (фронтален) вариант на БА, наричан по-долу фронтална БА, описва клиничен фенотип с преобладаващи екзекутивни и/или поведенчески дефицити, които са

причинен от БА патология [Johnson et al. 1999, Ossenkoppele et al. 2015b]. Въпреки че е призната в настоящите диагностични критерии за БА [McKhann et al. 2011], фронталната БА поражда значителни теоретични и клинични предизвикателства, в сравнение с основният амнестичен вариант на БА. Фронталната БА може да се дефинира или чрез преобладаващо поведенческо или дисекзекутивно представяне, или комбинирано поведенческо-дисекзекутивно представяне [Ossenkoppele et al. 2015b]. В клиничната си изява дефицитите, както в паметта, така и в зрително-пространствените функции; са често срещани, въпреки че обикновено са по-леки нарушенията на поведенческите и екзекутивните функции. Взети заедно, тези характеристики правят диференцирането на фронталната БА от други варианти на БА значително затруднено [Warren et al. 2012]. В допълнение, поради споделените основни клинични характеристики, разграничаването на фронталната БА от ФТД-П може да бъде изключително затруднено, като част от пациентите с клинична диагноза ФТД-П в крайна сметка се установява, че изявяват патология, характерна за БА [Balasa et al. 2015, Mendez et al. 2013]. В проучване, сравняващо потвърдени след аутопсия или посредством биомаркери случаи на пациенти с фронтален вариант на БА, типична БА и ФТД-П, е установено, че пациентите с фронтална БА се представят предимно с когнитивни дефицити, имат по-малко поведенчески симптоми в сравнение с пациенти с ФТД-П и показват по-лошо представяне при тестове, включващи екзекутивни функции, спрямо пациентите с типична БА и ФТД-П [Ossenkoppele et al. 2015b]. Освен това, фронталната БА може да бъде свързана с по-голям орбитофронтален и медиален фронтален хипометаболизъм, в сравнение с типичната БА [Woodward et al. 2015].

Задната кортикална атрофия (ЗКА), наричан още зрителен или заден вариант на БА, се характеризира със зрително-пространствени и зрително-перцептивни увреждания, алексия, акалкулия и/или апраксия с относително запазена епизодична памет и самовъзприемане [Crutch et al. 2017, Tang-Wai et al. 2004]. Пациентите със ЗКА често изявяват затруднения при четене, преценката на разстоянията и идентифициране на обекти в зрителното поле [Crutch et al. 2012]. Въпреки че, БА е най-честата основна патология на ЗКА, са докладвани алтернативни причини като кортикобазална дегенерация и ДТЛ [Renner et al. 2004, Tang-Wai et al. 2004]. ЗКА се свързва с атрофия и хипометаболизъм в теменните и тилните дялове [Singh et al. 2015, Tang-Wai et al. 2004].

Концепцията за деменция и нейната класификация се е развила въз основа на натрупване на доказателства за клинико-патологични образувания и предполагаеми етиологични фактори.

Фронтотемпорална деменция

ФТД е клинично, генетично и патологично хетерогенна група от прогресивни заболявания, които са свързани с дегенерация, специфично локализирана във фронталните и темпоралните дялове на мозъка. Клиничният фенотип на ФТД зависи от първичното място на мозъчна дисфункция. Характеризира се с прогресивни поведенчески, екзекутивни и/или езикови дефицити. ФТД е общ термин, обхващащ две основни клинични прояви, - фронтотемпорална деменция поведенчески вариант (ФТД-П) и първична прогресивна афазия (ППА).

ФТД-П се характеризира с прогресивни промени в поведението и личността, социална дисфункция и екзекутивни дефицити [Rascovsky et al. 2011], като представлява до 80% от всички случаи на ФТД [Hogan et al. 2016]. Най-честите поведенчески симптоми включват: апатия, дезинхибиране и импулсивност, стереотипно поведение, загуба на емпатия, умствена ригидност, емоционална притъпеност и промени в хранителното поведение [Piguet et al. 2011]. От двата основни симптома, апатията обикновено се засилва с прогресията на заболяването, докато дезинхибирането има тенденция да намалява с времето [O'Connor et al. 2016]. Дефицитите на екзекутивните функции при ФТД-П могат да се проявят като дефицити в планирането и вземането на решения [Huey et al. 2009, Manes et al. 2011, Torralva et al. 2009], вниманието [Stopford et al. 2012], потискане на реакцията [O'Callaghan et al. .2013, Stopford et al. 2012]. Освен това пациентите с ФТД-П често изявяват нарушения на емоционалните и социални възприятия на ранен етап, като например нарушена способност за разпознаване на емоции [Bora et al. 2016], неспособност за вземане на социални решения [Possin et al. 2013], приписване на изолирани психични и емоционални състояния на други [Henry et al. 2014, Torralva et al. 2015] и неразбиране на ситуации, изискващи морална преценка [Baez et al. 2016]. Езиковата дисфункция, включително трудности при семантичната обработка и именуване, може да присъства при пациентите с ФТД-П, макар и в по-лека форма от тази, наблюдавана при вариантите на ППА [Hardy et al. 2016]. Докато епизодичната памет обикновено остава относително непокътната в ранните етапи на ФТД-П, тя може да покаже значително влошаване с напредване на заболяването [Ranasinghe et al. 2016]. Липсата на представа за техните когнитивни и поведенчески симптоми, както и безразличието към въздействието на заболяването върху тях самите и другите, представляват допълнителни общи симптоми при пациентите с ФТД-П [Mendez & Shapira 2011, Salmon et al. 2008].

НФ-ППА (наричана още прогресивна нефлуентна афазия) е вторият най-разпространен подтип на ФТД, който се характеризира с речеви затруднения и аграматизъм [Gorno-Tempini et al.

2011]. Основните симптоми включват намалена бързина на говорене, аномия и трудности при намиране на думи, повторение на речта и затруднения при четене [Rohrer et al. 2010]. Плавността на говора е значително намалена, пациентите имат артикулационни проблеми, а възпроизвеждането на говор става затруднено и на даден етап изцяло спира. Граматичните грешки, като пропуски, фонемни парафазии и недостиг на глаголи, са типични при пациенти с НФ-ППА. В по-късните стадии на заболяването речта се състои само от кратки и прости фрази [Gorno- Tempini et al. 2011, Kertesz & Harciarek 2014]. Граматични грешки също са очевидни при писане, като е възможно да се наблюдават значителни нарушения още в началната фаза на заболяването [Gorno-Tempini et al. 2011]. Апраксията на речта, т.е. нарушеното двигателно планиране и последователност на артикулационните движения, е често срещана и дори може да представлява първия признак на заболяването [Ogar et al. 2007]. Допълнителни дефицити често се наблюдават при разбирането на синтактично сложни изречения [Rohrer et al. 2010]. От друга страна, разбирането на отделни думи и познанието за обекти, са относително добре запазени [Gorno-Tempini et al. 2011]. С напредването на заболяването може да се появят дисфункция на екзекутивните функции, апатия, загуба на емпатия, екстрапирамидни белези и апраксия на крайниците [Rohrer et al. 2010, Van Langenhove et al. 2016].

С-ППА (известна още като семантична деменция) се характеризира с прогресивна загуба на семантично знание, пациентите не разбират значението на думите, но се отчита запазване на повторението и моторната страна на речта [Gorno-Tempini et al. 2011, Kertesz & Harciarek 2014]. Основните диагностични характеристики на С-ППА са аномия и дефицити е разбирането на отделни думи [Gorno-Tempini et al. 2011]. Докато трудностите при назоваването се наблюдават при всички варианти на ППА, при С-ППА аномията е едновременно ранна и тежка характеристика на заболяването [Kashibayashi et al. 2010, Kertesz et al. 2010, Reilly et al. 2011]. В началните етапи пациентите показват трудности при назоваването и разбирането на думи с рядко назоваване, те произвеждат заобикалящи думи и семантични парафазии, както и заменят по-рядко срещаните думи с по-познати [Kertesz & Harciarek 2014]. Пациентите също показват трудности при дефинирането на значението на думите, особено за съществителните, и често поставят под въпрос значението на думите, чути по време на дискусия [Kertesz et al. 2010]. В разговорен контекст пациентите с С-ППА често се представят незадоволително. Обикновено речта е гладка, но без съдържание и не е свързана с обсъжданата тема [Kertesz et al. 2010]. Допълнителните характеристики на С-ППА включват повърхностна дислексия и дисграфия, отнасящи се до

нарушена способност за четене или писане – пациентите започват да четат или пишат единствено по фонология, което води до грешки при четене на думи - изключения / неправилни думи [Gorno-Tempini et al. 2011, Kertesz et al. 2010 г.]. Въпреки че семантичното увреждане засяга предимно езиковата обработка, то може да присъства и в други модалности [Kertesz & Harciarek 2014]. Пациентите могат да имат различни форми на агнозии, причиняващи нарушения в разпознаването на обекти и хора, а някои пациенти показват тежки дефицити в разпознаването на лица, прозопагнозия [Kashibayashi et al. 2010, Kertesz et al. 2010]. Ранните промени в поведението и личността, типични за ФТД-П, са по-често срещани при пациенти с С-ППА в сравнение с други варианти на ППА и те обикновено включват стереотипно поведение, загуба на емпатия, апатия, промени в хранителните навици и дезинхибирано поведение [Van Langenhove et al. 2016]. Освен това, анозогнозията е характерна за пациентите с С-ППА и за разлика от НФ-ППА, пациентите обикновено не са наясно със собственото си езиково увреждане [Kertesz & Harciarek 2014]. Докато началната възраст на С-ППА е променлива, първите симптоми обикновено се появяват на около 60-годишна възраст [Hodges et al. 2010]. От подтиповете ФТД, С-ППА показва най-дългата средна преживяемост от 12 години от началото на симптомите [Kansal et al. 2016].

Л-ППА е прогресивна нефлуентна афазия, която се характеризира със забавена реч и затруднение при намиране на думите [Gorno-Tempini et al., 2004b, 2008]. Силно нарушено е повтарянето на фразите, частично в резултат на ограничена слухово- вербална краткосрочна памет. Разбирането на отделни думи и семантичните асоциации са съхранени. Езиковият вариант на БА се припокрива с Л-ППА [Galton et al., 2000; Alladi et al., 2007]. Предполага се, че Л-ППА и задната кортикална атрофия се изявяват като клинична картина на спорадична БА с ранно начало [Migliaccio et al., 2009]. Една четвърт от пациентите се характеризират с този фенотип без наличие на паметови нарушения [Van der Flier et al., 2011]. Наличието на APOE ε4 алела не се установява като рисков фактор при Л-ППА и задна кортикална атрофия за разлика от амнестичните форми на БА [Strittmatter and Roses, 1995].

Класификация на ППА

Първата широко приета класификация на ППА е публикувана през 1998 г. [Neary et al. 1998] под формата на консенсусен доклад с цел да обхване клиничния спектър на фронтотемпоралната лобарна дегенерация (ФТЛД). Названието "прогресивна нефлуентна афазия" (НФ-ППА) се дава на повечето случаи с нарушена вербална флуентност, а названието "семантична деменция" се

дефинира като синдром с нарушение в разбирането на думи и нарушения в разпознаването на предметите (асоциативна агнозия), при съхранена вербална флуентност. Въпреки че критериите за ППА от 1998 г. не са предназначени да характеризират спектъра на ППА синдромите като цяло, използването им за тази цел има важни последици. Не е признат като отделна нозологична единица логопеничният модел с нарушение в намирането на думите, при съхранена граматика и разбирането на думите. Тази патология се характеризира с нарушено намиране на думи, което води до интермитентна загуба на вербална флуентност, но без нарушения в моторната страна на речта, с други думи не се покрива критерият за устойчива неплавност при типичните неплавни афазии, а граматиката и езиковото разбиране са съхранени [Mesulam 1982, Mesulam&Weintraub 1992, Мехрабиан, 2018].

Диагностично упътване за класифициране на типовете ППА

Критериите от 2011г. изискват оценка на най-малко 10 различни аспекти на езиковите функции, което ги прави трудоемки. По-практичният и по-малко строг подход се фокусира само върху граматическите способности и разбирането на отделните думи при пациенти, които вече са отговорили на диагностичните критерии за ППА. Mesulam et al. (2012г.) комбинират горните критерии и предлагат двумерна матрица с четири квадранта, за да се дефинират по пълно подтиповете на ППА като същевременно се даде и опростено диагностично упътване за класифицирането им (таблица 23). Горният ляв и долният десен квадранти определят аграматичният и семантичният вариант на ППА на базата на нарушенията в граматиката или разбирането на думите. Горният десен квадрант определя по-скоро липсата на дефицити в тези две основни характеристики на езика и следователно включва най-разнородна група от пациенти. Тези пациенти показват предимно клиничната характеристика на логопеничния вариант (с паузи при намиране на думи и съхранена граматика и разбиране) с важното уточнение, че те могат да имат или да нямат нарушения в повтарянето. Някои от тези пациенти запазват логопеничния модел на афазия през по-голямата част от развитието на болестта, а други по-късно развиват характерните черти на аграматична или семантична ППА [Mesulam et al. 2012]. Клиничната насоченост на предложената матрица извежда тежестта на основните видове езикови нарушения, а именно аграматизъм и нарушено разбиране на думи като централен критерий; този подход допуска промяна на класификацията в курса на заболяването, като обхваща и пациентите със смесени форми на ППА [Мехрабиан, 2018].

Класификацията на ППА, съгласно предложения шаблон, зависи от времето на дебюта на симптомите [Mesulam et al. 2012]. Ако се направи твърде рано в хода на заболяването, пациенти в продромалните етапи на аграматичния или семантичния вариант на ППА ще се класифицират като логопеничен вариант на ППА, ако се направи твърде късно в хода на заболяването, пациентите отговарят на дефиницията на смесена ППА, поради напредване на езиковите нарушения.

Таблица 23: Двумерна матрица на Mesulam et al. (2012г.) [Мехрабиан, 2018]

Аграматичен вариант на ППА Синтаксисът и използването на окончания, модификатори за време и число са нарушени. Структурата на фразите е обеднена. Флуентността е засегната и речта е с усилие, апраксична, с колебания за намиране на думи. Повтарянето на фрази и изречения и разбирането на синтактично сложни изречения могат да бъдат нарушени, но разбирането на отделни думи е съхранено. Назоваването може да бъде или да не бъде нарушено. Атрофията е най-изразена в долната част на левия фронтален гирус. Най-честата патология е ФТД-тау патология.	**Логопеничен вариант на ППА** Паузите за намиране на думи могат да доведат до променливо нарушена флуентност, обикновено придружена с аномия. За разлика от аграматичния вариант, флуентността може да е нормална по време на кратък разговор. Фонемните парафазии са чести. Граматиката и разбирането на отделните думи са съхранени. Пациентите могат да бъдат разделени в две групи на базата на способността за повтаряне. Темпоропариеталната област на езиковата мрежа е най-засегната от атрофия. Най-честата патология представлява патология по типа на БА.
Смесен вариант на ППА Основната картина е комбинацията от нарушения и в разбирането и в граматиката с почти еднаква тежест в сравнително ранните стадии на заболяването.	**Семантичен вариант ППА** Има изразено нарушение в разбирането на отделните думи. Назоваването е тежко нарушено. Граматиката и повтарянето са съхранени. Речта е неясна /„празна“/ и може да съдържа семантични парафазии.

Атрофията е изразена в долната част на левия фронталния гирус, както и в предната част на левия темпорален лоб. Най-често патологията е по типа на патология при БА.	Най-изразената атрофия е в предната част на левия темпорален лоб. Патологията е обикновено ФТД-TDP от тип B.

Малко вероятно е да се намери универсално приложима система за класификация на ППА, като се има предвид сложността на синдромите на афазия, хетерогенността на локализацията на атрофията и прогресивния характер на заболяването. Въпреки че моделите на езиковите нарушения не са идентични с класическите модели, идентифицирани при пациенти с инсулт, аграматичният вариант наподобява афазия на Брока, докато логопеничният вариант прилича на проводникова или аномична афазия, семантичният вариант прилича на сензорна транскортикална афазия и смесената афазия наподобява глобална афазия [Мехрабиан, 2018].

Общоприето е диганозата ППА да се постави, когато се покриват и 3-те критерия формулирани от Mesulam, 2001г. (таблица 24).

Таблица 24: Критерии на Mesulam (2001г.) за поставяне на диагноза ППА [Мехрабиан, 2018]

(I) Постепенно нарушение на езиковите функции	Езиковите нарушения трябва да се развиват постепенно. Проявите включват чести паузи за намиране на думи, последвани от неинформативни запълващи думи (като "нещо" и "онова"), граматично неправилни и обеднели изречения, невъзможност да се назоват част от предметите (напр., каишката на часовника, капака на буркан), нарушено повтаряне на фрази и изречения, нарушено разбиране на думи (като каишка, стъбло, капак) и правописни грешки, които са възникнали скоро. Самостоятелната дизартрия или речевата апраксия не са достатъчни да изпълнят този критерий.
(II) Потвърждение на дегенеративната етиология	Диагностичните невроизобразявания трябва да установят невродегенеративен процес като единствената етиология, изключвайки инсулт, неоплазми или други потенциални причини за придобито езиково разстройство.

(III) Диспропорционално тежка афазия	Афазията първоначално трябва да е възникнала като изолирано и изразено (първично) нарушение и трябва да остане основната причина за нарушение в ежедневните дейности поне за 1-2 години. За да се изпълни този критерий, е необходимо да се установи (чрез интервю от запознат, медицинска документация или клиничен преглед), че епизодичната памет, зрително-пространствените способности, екзекутивните функции и разпознаването на лица и предмети и двигателните функции са запазени най-вече по време на първоначалния период от 1-2 години след появата на симптомите. За предпочитане е да се използват невербални стандартизирани тестове за оценка на неезикови когнитивни и поведенчески домейни. Въпреки това трябва да се избягва прекомерната зависимост от резултатите от тестовете. Ако пациентът е видно с прогресивно нарушение в намирането на думи, с по-ниски резултати при запаметяването на списък от думи или при тестовете за внимание, но без съответното нарушение в ежедневните дейности (като забравяне на последните събития, неспособност за извършване на няколко задачи едновременно или намалена инициатива), тогава диагнозата на първична прогресивна афазия е оправдана.

Както вече бе отбелязано има състояния на прогресивни афазии, които не отговарят на критериите за ППА, т.е. езиковият дефицит е с прогресиращ характер, но в рамките на други синдроми. Обобщено представяме разграничаването в таблицата.

Таблица 25: Не-първични прогресивни афазии, адаптирана от Mesulam, M. M. et al. (2014) [Мехрабиан, 2018]

Не-първични прогресивни афазии	Прогресивните афазии могат да възникнат при пациенти, чиито основни и първоначални нарушения са забравяне от Алцхаймеров тип, синдром на задна кортикална атрофия, поведенчески вариант на ФТД, синдром на кортикобазална дегенерация, синдром на прогресивна супрануклеарна парализа, апраксия на речта или БДН. Прогресивната афазия, която възниква като вторичен компонент на тези синдроми не може да се класифицира с диагнозата ППА. Такива пациенти могат да бъдат описани като имащи прогресивна афазия във връзка с основния синдром. Някои пациенти показват комбинация от афазия и невербална асоциативна агнозия в ранните стадии на болестта. Този синдром, известен като семантична деменция, също е в противоречие с диагнозата ППА, ако асоциативната агнозия първоначално е изразена и отговаря за последващи нарушения, като неспособност да се разпознават познати лица или предмети.

Таблицата предлага по-прост описателен набор от насоки, които са подходящи за използване за повечето клинични и дори изследователски цели, без да има големи отклонения от критериите от 2011г. [Gorno-tempini et al, 2011].

Диференциална диагноза

Основно предизвикателство за диференциалната диагноза на ФТД до голяма степен представляват другите заболявания, протичащи с деменция, особено БА, както и психиатричните синдроми [Mendez et al. 2007b, Woolley et al. 2011]. По-конкретно ФТД-П представлява диагностично предизвикателство, като в средни срокове, 4-5 години след началото на симптомите, се наблюдават всички критерии за поставяне на диагнозата, което е значително по-късно, отколкото при БА [Draper et al. 2016, Rosness et al. 2008]. В допълнение, пациентите с ФТД-П често получават различна първоначална диагноза, преди правилното идентифициране на заболяването. В проучване с патологично потвърдени случаи на ФТД-П и БА, само 57% от пациентите с невропатология на ФТД са получили точна клинична диагноза през целия си живот и до 1 от 5

пациенти с невропатология на ФТД първоначално е погрешно диагностициран с БА [Ritter et al 2016]. Едно обяснение за ниската точност на клиничните диагнози може да се отнася до клиничната хетерогенност на синдрома, пациентите с ФТД-П не успяват да представят един ясен и разпознаваем първоначален симптом, както е нарушението на паметта при БА [Shinagawa et al. 2006]. Освен това, оплакванията от наличие на паметови нарушения са чести и при пациенти с ФТД-П [Pijnenburg et al. 2004].

От друга страна, промените в поведението и личността, типични за ФТД-П, могат погрешно да се тълкуват като произтичащи от психиатрични причини. Наистина, някои от типичните обяснения за симптомите, представени от пациенти с ФТД-П, предхождащи правилната диагноза, включват атипична депресия, burnout, икономически затруднения и злоупотреба със субстанции [Rosness et al. 2008]. Първоначално поставени психиатрични диагнози са докладвани при цели 42% от невропатологично изследваните пациенти с ФТД [Landqvist Waldo et al. 2015]. Симптомите на ФТД-П, като апатия, липса на емпатия и социално изолиране, могат да доведат до първоначална диагноза депресия, докато дезинхибирането, импулсивността и еуфорията могат да се тълкуват като произтичащи от биполярно разстройство с късно начало [Woolley et al. 2011]. Едно проучване, сравняващо пациенти със синдром на фронталния лоб с късно начало, които се определя от поведенческите промени, появяващи се през средна до късна зряла възраст, поради ФТД-П или психиатрични състояния, установи, че езиковите дефицити и импулсивността са показателни за ФТД-П, докато предишната психиатрична история, депресивни симптоми и раздразнителност са свързани с първично психиатрично разстройство [Dols et al. 2016].

Въпреки че по-рано психотичните симптоми се считаха за редки при ФТД-П [Mendez et al. 2008], напоследък се появи голям брой такива доклади, което ги направи относително често срещани, особено при свързаното с C9ORF72 ФТД-П [Devenney et al. 2016, Solje et al. 2015 г.]. Психотичните симптоми при ФТД-П включват заблуди, параноични идеи, както и зрителни и слухови халюцинации [Hall & Finger 2015, Landqvist Waldo et al. 2015]. Шизофренията с късно начало [Pose et al. 2013, Woolley et al. 2011] и ДТЛ, които обикновено се проявяват със зрителни халюцинации [Claassen et al. 2008, Hall & Finger 2015, Snowden et al. 2012a], също трябва да бъдат взети предвид в процеса на вземане на решение за диференциална диагноза на П-ФТД.

Невропсихологични изследвания на пациентите включени в дисертационния труд:

При изследваната група пациенти с БА и ФТД бяха проведени детайлни невропсихологични изследвания при отделните подгрупи пациенти. Представени са резултатите от проведената невропсихологична батерия преди и след поставянето на окончателната диагноза след проведеното ликворологично изследване. С цел по-прецизно представяне на получените резултати и установяване на ранни белези на нарушения основно ще се анализират резултатите на пациентите с ЛКН и лек дементен синдром с MMSE над 18т., като при някои пациенти с водещи езикови нарушения е приет MMSE над 16т.

По-детайлен анализ ще бъде направен на резултатите от тестовете в коригираните групи с цел установяване на значими разлики между групите, които да послужат при диференциалната диагноза на пациентите с БА и ФТД в отделните групи.

Статистическият анализ на получените резултати от проведените невропсихологични тестове е проведен, използвайки програмата Statistica 12. Резултатите от проведените невропсихологични тестове са сравнени, като се използва еднопосочен дисперсионен анализ (ANOVA) за количествени променливи и непараметричният тест на Крускал-Уолис за проверка на статистически значима разлика между няколко групи, когато не са изпълнени условията за употреба на еднофакторен дисперсионен анализ. Проведени са последващи сравнения по двойки с помощта на непараметричният тест на Ман-Уитни, когато не са изпълнени условията за употреба на t-test на Стюдънт. Категорийните (качествени) данни са представени като честоти, а непрекъснатите данни са представени като средни стойности ± стандартно отклонение. Стойността на p-value ≤ 0,05 се приема за сигнификантна.

Резултати от невропсихологичните тестове

При всички пациенти е проведено детайлно невропсихологично изследване (описание в Методика).

Сравнение на резултатите от невропсихологичните тестове преди ликворологичното изследване

В таблицата са представени резултатите от проведената детайлна невропсихологична оценка при пациентите в отделните подгрупи, като стойностите са представени като средни величини ± стандартни отклонения.

Таблица 26: Сравнение на резултатите от невропсихологичните тестове преди ликворологичното изследване при пациентите с БА и ФТД в отделните подгрупи.

Диагноза	БА с късно начал on=7	БАРН – типи-чен n=18	БАРН-П n=9	Л-ППА n=18	БАРН-ЗКА n=8	ФТД-П n=51	ФТД-НФ-ППА n=7	ФТД-С-ППА n=12	Здрави кон-троли n=30
	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ±SD	Mean ±SD	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD
Скринингови тестове за определяне на общ когнитивен статус									
MMSE	23,14 ±3,13	22,83 ±3,52	23,67 ± 2,35	20,22 ± 3,46	21,50 ± 3,12	24,27 ± 3,48	23,00 ± 3,11	21,33 ± 3,75	29,70 ± 0,65
MoCA	19,60 ±6,02	15,80 ±4,78	17,67 ± 6,66	14,43 ± 4,79	13,00 ± 0,00	17,44 ± 5,37	14,00 ± 1,41	12,33 ± 6,11	29,43 ± 0,77
Тестове за вербална епизодична памет									
CERAD imm.	12,50 ± 3,42	9,86 ± 5,59	12,25 ± 4,20	9,83 ± 3,41	12,50 ± 5,65	13,15 ± 5,02	11,57 ± 4,96	8,09 ± 4,61	24,43 ± 2,67
Intrusions	1,00 ± 0,00	1,64 ±1,21	1,75 ± 1,71	0,55 ± 0,69	1,00 ± 1,00	1,30 ± 2,16	1,00 ± 0,71	2,40 ± 1,34	
CERAD d. recall	1,75 ± 2,36	1,43 ± 1,65	1,38 ± 1,77	1,67 ± 1,78	2,83 ± 2,93	2,85 ± 2,34	2,86 ± 3,34	0,82 ± 0,98	8,87 ± 1,33
CERAD recogn.	15,00 ± 3,16	14,64 ± 2,65	15,13 ± 2,80	14,50 ± 3,50	16,17 ± 2,48	16,40 ± 3,21	17,29 ± 3,25	14,45 ± 2,58	19,60 ± 0,50
Тестове за невербална епизодична памет									

Rey recall	6,50 ± 2,12	1,60 ± 4,12	2,2 ± 3,19	8,00 ± 8,60	1,00 ± 0,00	9,38 ± 9,69	13,00 ±8,89	8,36 ± 7,02	27,70 ±4,74
Тестове за внимание									
TMT A	160,75 ±135,6	160,56 ±112,0	167,17 ±85,78	108,57 ±41,72		117,14 ±69,27	78,33 ± 22,72	90,00 ±31,01	49,57 ± 7,70
Digit span forward	5,00 ± 1,41	5,00 ± 1,18	5,00 ± 1,26	4,27 ± 1,62	5,40 ± 1,14	4,78 ± 1,29	4,40 ± 2,07	5,10 ± 1,37	6,67 ±0,48
Тестове за изследване на екзекутивните функции									
Digit symbol 90"	15,67 ± 9,87	7,75 ± 3,62	24,50 ± 3,54	13,20 ± 8,11		19,62 ± 11,89	31,00 ± 0,00	25,00 ± 0,00	58,73 ±10,22
Digit symbol 120"	22,33 ± 13,58	11,00 ± 3,74	34,00 ± 4,24	17,80 ± 9,88		27,00 ± 15,39	43,00 ± 0,00	36,00 ± 0,00	80,30 ± 15,61
Digit span backwards	4,00 ± 1,83	2,09 ± 0,70	2,50 ± 0,84	2,64 ± 1,50	3,40 ± 1,52	3,00 ± 1,48	2,80 ± 1,48	3,91 ± 1,30	6,23 ± 0,68
Isaac'sT	19,43 ± 6,70	21,24 ± 5,91	22,89 ± 6,70	18,86 ± 6,69	23,75 ± 8,31	22,92 ± 7,19	17,00 ± 6,16	14,27 ± 6,65	46,50 ± 4,99
животни 1 min	10,67 ± 4,93	10,20 ± 3,63	14,25 ± 8,12	9,00 ± 4,69	10,25 ± 5,78	11,93 ± 7,65	11,71 ± 11,28	9,44 ± 6,11	24,70 ± 2,22
плодове 1 min	9,00 ± 3,37	7,73 ± 3,07	8,00 ± 1,73	7,50 ± 3,30	8,83 ± 5,15	8,07 ± 3,10	5,00 ± 3,61	5,00 ± 4,24	21,23 ± 4,25
инструменти 1 min	6,00 ± 2,45	4,82 ± 2,64	4,00 ± 2,65	4,50 ± 2,00	6,60 ± 0,89	5,19 ± 3,99	2,50 ± 0,71	2,00 ± 0,00	17,27 ± 2,70
мебели 1 min	7,50 ± 3,11	6,18 ± 1,99	6,67 ± 3,79	4,25 ± 1,83	8,00 ± 3,16	5,56 ± 2,48	2,50 ± 0,71	3,00 ± 0,00	18,83 ± 3,66
м	6,00	6,50	8,00	4,91	8,86	7,46	4,25	9,00	20,07

	± 3,16	± 5,25	± 5,93	± 3,08	± 4,34	± 5,39	± 3,59	± 6,66	± 2,13
к	7,00 ± 4,24	5,45 ± 4,08	8,00 ± 3,61	6,63 ± 3,25	10,50 ± 4,89	6,95 ± 4,85	1,50 ± 0,71	5,50 ± 7,78	19,90 ± 1,52
с	6,50 ± 4,65	5,82 ± 3,87	5,33 ± 3,79	4,63 ± 3,02	7,33 ± 4,08	6,44 ± 4,20	2,00 ± 1,41	7,50 ± 10,61	20,27 ± 2,18
Stroop read	71,00 ± 14,73	46,50 ± 8,86	50,75 ± 8,85	52,71 ± 21,94	28,50 ±20,51	55,65 ± 13,43	73,67 ± 15,50	54,67 ± 17,96	88,63 ± 6,81
Stroop color	33,33 ± 15,50	31,80 ±11,77	35,75 ± 7,50	31,29 ± 12,62	29,00 ±22,63	39,53 ± 12,70	53,67 ± 14,47	35,33 ± 9,61	76,86 ± 10,38
Stroop interf	14,33 ± 3,51	10,80 ± 6,39	13,00 ± 4,97	12,86 ± 11,05	16,50 ±19,09	18,81 ± 10,36	19,50 ± 26,16	16,50 ± 13,07	34,10 ± 6,52
TMT B	210,00 ± 0,00	381,50 ±235,1	291,60 ±115,85	291,67 ±176,66		217,50 ±129,9	175,33 ± 58,11	264,71 ±174,7	73,73 ± 13,63
Тестове за изследване на речта и езиковите функци									
BNT oral	13,00 ± 1,00	12,83 ± 1,64	13,00 ± 2,00	10,58 ± 3,34	10,57 ± 4,04	13,29 ± 1,80	10,29 ± 4,15	6,55 ± 4,13	15,00 ± 0,00
BNT writting	15,00 ± 0,00	13,36 ± 2,06	13,40 ± 2,30	13,57 ± 2,30	11,67 ± 4,93	13,54 ± 4,00	10,4 ± 6,31	7,88 ± 4,26	15,00 ± 0,00
BDAE comands	14,00 ± 0,00	12,86 ± 1,95	14,33 ± 11,63	11,63 ± 4,87	13,67 ± 2,31	12,67 ± 2,11	11,17 ± 3,76	10,25 ± 4,27	15,00 ± 0,00
BDAE parag. comp	10,00 ± 0,00	7,10 ± 1,73	7,50 ± 9,00	9,00 ± 3,51	8,67 ± 2,66	8,27 ± 1,87	6,25 ± 3,20	5,44 ± 2,24	11,90 ± 0,31
BDAE rep.H	7,00 ± 0,00	7,70 ± 0,67	7,50 ± 5,91	5,91 ± 2,12	7,00 ± 2,00	7,05 ± 1,86	5,25 ± 1,89	7,33 ± 0,87	7,90 ± 0,31

BDAE rep.L	5,00 ± 0,00	6,70 ± 1,57	6,25 ± 4,55	4,55 ± 2,54	5,50 ± 1,29	6,19 ± 1,57	3,50 ± 2,52	4,89 ± 1,62	7,80 ± 0,41
BDAE read comp.		7,00 ± 0,00	7,00 ± 6,00	6,00 ± 0,82	6,00 ± 1,15	8,00 ± 7,82	5,00 ± 2,00	4,25 ± 2,38	7,93 ± 0,25
PNO	57,00 ± 0,00	54,00 ± 3,46	45,50 ± 5,45	45,18 ± 14,92	47,33 ±14,98	48,96 ± 8,04	43,67 ±3,51	31,91 ± 18,09	59,57 ±0,73
Рак и октопод	42,00 ± 0,00	41,27 ± 1,74	40,00 ± 2,83	40,33 ± 4,50	34,25 ± 9,91	34,42 ±13,15	32,50 ±3,54	40,75 ± 5,25	44,77 ±0,43
Тестове за изследване на зрително-пространствения праксис									
Часовник	9,50 ± 1,00	5,82 ± 2.36	6,86 ± 3,48	5,50 ± 3,06	5,50 ± 6,36	8,68 ± 5,32	9,00 ± 1,15	7,50 ± 2,20	9,97 ± 0,18
Rey copy	31,50 ± 4,95	14,70 ±11,77	18,60 ± 15,03	22,06 ± 13,14	6,00 ± 1,41	24,70 ± 11,12	23,42 ± 8,95	33,36 ± 3,83	34,37 ± 2,03
Тестове за изследване на разпознаването на емоции									
Emotions val.	34,00 ± 0,00	37,75 ± 6,34	39,29 ± 11,50	45,33 ± 2,55	40,60 ± 7,77	42,33 ± 5,69	34,50 ± 5,51	40,78 ± 6,55	46,67 ± 0,84
Emotions cat.	30,00 ± 0,00	30,00 ± 10,64	31,75 ± 2,87	37,89 ± 4,76	35,80 ±10,52	32,80 ± 8,51	30,40 ±12,32	34,29 ± 9,27	45,37 ± 0,89
Въпросници за определяне на поведенческите нарушения									
FBI	4,33 ± 2,52	11,60 ± 10,95	20,25 ± 9,22	10,60 ± 6,52	20,00 ±15,19	22,08 ± 10,07	15,33 ± 5,75	22,14 ± 11,51	0,00 ± 0,00
NPI	0,00 ± 0,00	5,80 ± 8,07	7,67 ± 8,62	5,71 ± 7,80	0,00 ± 0,00	12,79 ± 7,94	0,00 ± 0,00	4,50 ± 6,36	0,00 ± 0,00
GDS	2,25 ± 2,06	3,60 ± 2,80	3,67 ± 3,06	3,29 ± 2,75	8,00 ± 0,00	5,40 ± 4,58	5,00 ± 0,00	1,67 ± 1,53	0,00 ± 0,00
Въпросници за справяне с ежедневните дейности									

IADl	23,67 ± 0,58	19,73 ± 4,52	18,75 ± 5,12	19,10 ± 5,02	13,50 ± 6,40	16,71 ± 5,92	20,67 ± 4,16	17,14 ± 5,96	24,00 ± 0,00
ADL	24,00 ± 0,00	23,18 ± 1,83	23,75 ± 0,50	22,80 ± 3,46	21,50 ± 5,00	20,91 ± 4,25	24,00 ± 0,00	21,57 ± 3,55	24,00 ± 0,00

Резултатите са представени като средни стойности ± стандартни отклонения.

Както беше обяснено по-горе, по-голям интерес представляват резултатите от проведените невропсихологични изследвания при пациентите в ревизираните групи след проведеното ликворологично изследване с цел установяване на сензитивни невропсихологични промени, които могат да подпомогнат при диференциалната диагноза на припокриващите се синдроми на БА и ФТД.

Сравнение на резултатите от невропсихологичните тестове след ликворологичното изследване

В следващите таблици са представени резултатите от проведената детайлна невропсихологична оценка при пациентите с клинично поставена диагноза БА и ФТД в ревизираните подгрупи след ликворологичното изследване.

Таблица 27: Сравнение на резултатите от невропсихологичните тестове след ликворологичното изследване при пациентите с БА и ФТД в отделните подгрупи.

Диагноза	БА с късно начало n=10	БАРН – типич-ен n=18	БАРН -П n=15	БАРН-езиков n=16	БАРН -ЗКА n=8	ФТД-П n=44	ФТД-НФ-ППА n=6	ФТД-С-ППА n=9	ФТД-Л-ППА n=4
	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD
Скринингови тестове за определяне на общ когнитивен статус									
MMSE	23,90 ± 2,88	22,83 ±3,52	23,00 ± 3,93	19,56 ± 3,03	21,50 ± 3,12	24,43 ± 3,19	22,33 ± 2,80	22,56 ± 3,40	21,25 ± 5,19

MoCA	20,83 ± 5,19	15,80 ± 4,78	14,83 ± 6,27	12,50 ± 3,62	13,00 ± 0,00	17,62 ± 4,72	14, 00 ± 1,41	19,00 ± 0,00	15,50 ± 10,61
Тестове за вребална еизодична памет									
CERAD imm.	13,00 ± 4,54	9,86 ± 5,59	12, 00 ± 5,53	8,73 ± 3,98	12,50 ± 5,65	13,21 ± 4,66	11,00 ± 5,18	8,88 ± 4,36	11,67 ± 3,79
Intrusions	0,67 ± 0,58	1,64 ± 1,21	2,38 ± 3,34	1,00 ± 1,00	1,00 ± 1,00	1,00 ± 1,41	1,00 ± 0,71	2,67 ± 1,53	0,33 ± 0,58
CERAD d. recall	2,00 ± 2,33	1,43 ± 1,65	2,60 ± 2,47	1,45 ± 1,70	2,83 ± 2,93	2,68 ± 2,29	2,50 ± 3,51	1,00 ± 1,07	1,67 ± 2,08
CERAD recogn.	15,88 ±3,83	14,64 ± 2,65	15,80 ± 3,12	14,73 ± 3,50	16,17 ± 2,48	16,26 ± 3,24	16,83 ± 3,31	14,75 ± 2,55	14,33 ± 2,52
Тестове за невербална епизодична памет									
Rey recall	9,00 ±6,60	1,60 ±4,12	5,50 ±6,29	3,71 ±4,35	1,00 ±0,00	9,29 ±10,41	11,25 ±9,22	9,75 ±6,54	19,00 ±0,00
Тестове за внимание									
TMT A	104,86 ±44,62	160,56 ±112,0	167,80 ±79,69	116,00 ±20,75		132,52 ± 88,92	76,50 ±31,82	87,71 ± 32,76	59, 00 ± 2,83
Digit span forward	5,14 ± 1,07	5,00 ± 1,18	3,88 ± 0,83	4,50 ± 1,35	5,40 ± 1,14	5,00 ± 1,28	4,50 ± 2,38	5,14 ± 1,21	4,00 ± 3,00
Тестове за изследване на екзекутивните функции									
Digit symbol 90"	15,00 ± 9,49	7,75 ± 3,62	13,00 ± 1,00	12,67 ± 7,02		22,00 ± 12,45	31,00 ± 0,00	25,00 ± 0,00	23,00 ± 0,00
Digit symbol 120"	20,80 ±12,32	11,00 ± 3,74	19,67 ± 4,73	16,67 ± 7,64		30,09 ± 16,26	43,00 ± 0,00	36,00 ± 0,00	31,00 ± 0,00

Digit span backwards	4,14 ± 1,46	2,09 ± 0,70	2,00 ± 0,76	2,50 ± 0,85	3,40 ± 1,52	3,03 ± 1,38	2,75 ± 1,71	4,38 ± 1,06	3,00 ± 3,00
Isaac'sT	21,70 ± 6,29	21,24 ± 5,91	20,27 ± 6,79	20,58 ± 3,85	23,75 ± 8,31	23,41 ± 7,18	15,83 ± 5,85	12,63 ± 6,86	14,25 ± 10,37
животни 1 min	17,22 ±11,17	10,20 ± 3,63	10,08 ± 5,02	8,67 ± 2,29	10,25 ± 5,78	12,08 ± 7,65	7,67 ± 3,88	9,43 ± 7,04	11,33 ± 8,74
плодове 1 min	10,20 ± 1,92	7,73 ± 3,07	7,60 ± 2,70	7,83 ± 2,93	8,83 ± 5,15	7,62 ± 3,01	5,00 ± 3,61	2,00 ± 0,00	7,00 ± 5,66
инструменти 1 min	8,20 ± 6,02	4,82 ± 2,64	4,60 ± 2,07	4,33 ± 2,25	6,60 ± 0,89	4,07 ± 2,16	2,50 ± 0,71		5,00 ± 1,41
мебели 1 min	7,80 ± 3,27	6,18 ± 1,99	6,20 ± 0,84	3,83 ± 1,17	8,00 ± 3,16	5,14 ± 2,77	2,50 ± 0,71		5,50 ± 3,64
м	9,86 ± 5,24	6,50 ± 5,25	6,15 ± 3,67	4,14 ± 2,97	8,86 ± 4,34	7,34 ± 5,61	2,67 ± 2,08	10,60 ± 6,02	5,25 ± 4,19
к	8,60 ± 5,77	5,45 ± 4,08	4,75 ± 4,30	6,67 ± 3,67	10,50 ± 4,89	7,38 ± 4,26	1,50 ± 0,71	11,00 ± 0,00	6,00 ± 4,24
с	7,80 ± 4,32	5,82 ± 3,87	4,43 ± 4,35	3,83 ± 2,04	7,33 ± 4,08	6,36 ± 3,93	2,00 ± 1,41	15,00 ± 0,00	6,50 ± 6,36
Stroop read	65,29 ± 11,10	46,50 ± 8,86	47,00 ± 15,00	45,33 ± 19,65	28,50 ±20,51	55,56 ± 12,83	82,50 ± 3,54	64,50 ± 12.26	49,00 ± 31,11
Stroop color	35,86 ± 11,05	31,80 ± 11,77	29,33 ± 12,06	28,67 ± 9,33	29,00 ±22,63	40,38 ± 11,58	62,00 ± 1,41	38,75 ± 9,95	35,50 ± 21,92
Stroop interf	11,86 ± 7,06	10,80 ± 6,39	8,67 ± 6,03	9,50 ± 9,25	16,50 ±19,09	19,93 ± 9,42	38,00 ± 0,00	21,50 ± 13,08	17,50 ± 17,68

TMT B	199,50 ± 34,68	381,50 ± 235,1	320,00 ± 0,00	360,50 ± 38,89		238,93 ± 137,6	170,50 ± 81,32	244,17 ± 181,7	271,00 ± 244,6
Тестове за изследване на речта и езиковите функции									
BNT oral	12,14 ± 2,85	12,83 ± 1,64	13,25 ± 1,91	10,82 ± 2,75	10,57 ± 4,04	13,27 ±1,86	9,67 ±4,18	5,25 ±3,92	10,67 ±4,51
BNT writting	14,00 ± 2,24	13,36 ± 2,06	13,20 ± 1,92	11,86 ± 4,63	11,67 ± 4,93	13,50 ±4,19	9,25 ±6,65	7,80 ±4,38	13,50 ±2.12
BDAE comands	14,20 ± 1,30	12,86 ± 1,95	13,75 ± 2,50	10,50 ± 5,21	13,67 ± 2,31	12,61 ±2,03	10,40 ±3,65	12,00 ±3,03	8,33 ±6,11
BDAE parag. comp	9,50 ± 0,58	7,10 ± 1,73	8,33 ± 2,08	8,13 ± 3,76	8,67 ± 2,66	8,04 ±2,09	5,33 ±3,21	5,83 ±1,60	6,00 ±5,66
BDAE rep.H	7,40 ± 0,89	7,70 ± 0,67	8,00 ± 0,00	5,78 ± 2,22	7,00 ± 2,00	6,95 ±1,84	4,33 ±0,58	7,50 ±0,84	7,00 ±1,41
BDAE rep.L	6,40 ± 1,34	6,70 ± 1,57	4,50 ± 0,71	4,22 ± 2,59	5,50 ± 1,29	6,24 ±1,55	2,33 ±1,15	5,00 ±1,79	5,25 ±2,06
BDAE read comp.	7,00 ± 0,00	7,00 ± 0,00	4,00 ± 0,00	4,67 ± 2,34	6,00 ± 1,15	8,12 ±7,52	4,00 ±1,41	4,60 ±2,07	7,00 ±0,00
PNO	43,80 ± 14,25	54,00 ± 3,46	53,67 ± 3,88	51,88 ± 7,55	47,33 ±14,98	47,14 ±7,99	43,50 ±4,95	27,44 ±16,88	41,00 ±17,91
Рак и октопод	39,67 ±6,81	41,27 ±1,74	42,00 ±0,00	42,33 ±2,07	34,25 ±9,91	33,83 ±12,78	32,50 ±3,54	37,50 ±6,36	44,00 ±0,00
Тестове за изследване на зрително-пространствения праксис									
Часовник	9,14 ±2,27	5,82 ±2,36	6,80 ±2,39	6,00 ±2,75	5,50 ±6,36	8,45 ±5,40	8,67 ±1,15	8,00 ±1,22	5,50 ±6,36
Rey copy	31,50 ± 4,95	14,70	18,60 ±15,03	22,06 ±3.14	6,00 ± 1.41	24,70	23,42 ± 8,95	33,36 ± 3,83	19,00 ±9,90

		± 11,77				± 11,12			
Тестове за изследване на разпознаването на емоции									
Emotions val.	42,00 ±6,93	37,75 ±6,34	43,67 ±5,77	41,89 ±6,97	40,60 ±7,77	41,15 ±7,09	34,50 ±5,51	43,33 ±3,08	46,00 ±2,65
Emotions cat.	35,75 ±4,19	30,00 ±10,64	28,33 ±4,93	37,89 ±6,60	35,80 ±10,52	32,75 ±8,33	28,75 ±13,57	33,00 ±9,63	36,00 ±5,20
Въпросници за определяне на поведенческите нарушени									
FBI	5,00 ±2,45	11,60 ±10,95	20,36 ±9,96	13,70 ±8,27	20,00 ±15,19	23,94 ±8,92	15,33 ±5,75	25,50 ±12,18	7,00 ±5,66
NPI	2,20 ±4,92	5,80 ±8,07	16,60 ±5,37	6,80 ±8,76	0,00 ±0,00	10,82 ±8,08	0,00 ± 0,00	0,00 ±0,00	2,00 ±2,83
GDS	2,20 ±2,28	3,60 ±2,80	6,40 ±2,51	2,50 ±2,95	8,00 ±0,00	4,92 ±4,73	5,00 ± 0,00	2,00 ±0,00	2,50 ±0,71
Въпросници за справяне с ежедневните дейности									
IADl	23,40 ±0,89	19,73 ±4,52	15,44 ±5,39	17,40 ±5,66	13,50 ±6,40	17,39 ±5,90	20,67 ±4,16	19,50 ±5,74	18,50 ±6,36
ADL	24,00 ±0,00	23,18 ±1,83	20,56 ±4,48	22,00 ±4,03	21,50 ±5,00	21,59 ±3,97	24,00 ±0,00	21,75 ±3,30	24,00 ±0,00

Резултатите са представени като средни стойности ± стандартни отклонения.

Резултатите от невропсихологичните тестове ще бъдат представени по домейни на засягане, тъй като подгрупите на пациентите с БА и ФТД са доста специфични и трудни за диагностициране, поради многообразието на отделните клинични диагнози.

Сравнение на резултатите от тестовете за оценка на общия когнитивен статус

Анализът на резултатите от теста MMSE в отделните подгрупи на БА и ФТД показва наличие на статистически значима разлика между групите (тест на Крускал-Уолис, H (9, N= 160) =85,702 p <0,001). Последващите две по две сравнения между тях с теста на Ман-Уитни установиха

наличие на статистически значима разлика между пациентите с БАРН-езиков и БА с късно начало (p= 0,003), БАРН-типичен (p= 0,007), БАРН-П (p= 0,006), ФТД-П (p< 0,001), ФТД-НФ-ППА (p= 0,041) и ФТД-С-ППА (p= 0,030), като от проведеното изследване се демонстрира, че резултатите на пациентите с БАРН-езиков (19,56) са значимо по-ниски в сравнение с тези на БА с късно начало (23,90), БАРН-типичен (22,83), БАРН-П (23,00), ФТД-П (24,43), ФТД-НФ-ППА (22,33) и ФТД-С-ППА (22,56). Сравнението със здравите контроли доказа статистически значима разлика с всички подгрупи с БА и ФТД (p<0,005).

Налична е и статистически значима разлика между пациентите с БАРН-ЗКА и ФТД-П (p=0,029), като тези с БАРН-ЗКА (21,50) демонстрират значимо по-слабо представяне в сравнение с пациентите с ФТД-П (24,43).

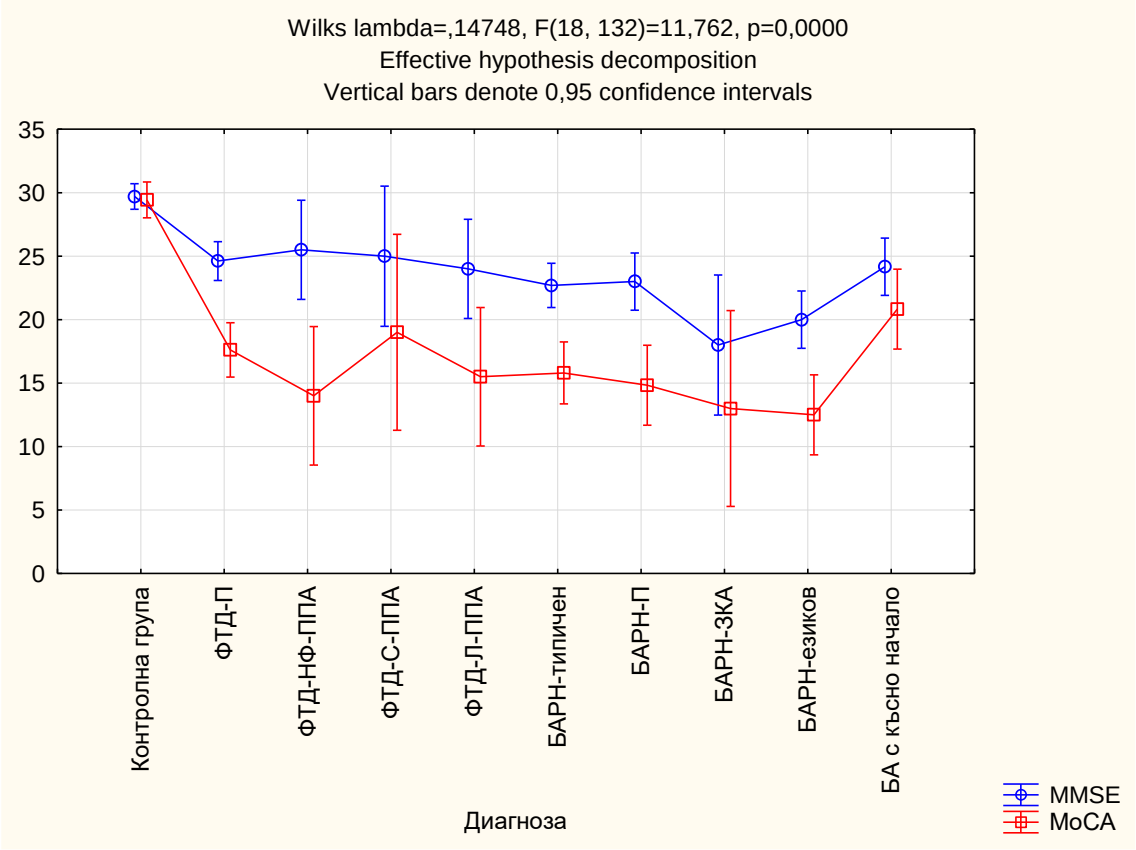
От общото съпоставяне на резултатите от теста MMSE прави впечатление, че пациентите с езикови нарушения са се справили по-слабо в сравнение с останалите групи пациенти, като представянето на пациентите с БАРН-езиков е значимо по-незадоволително в сравнение с всички останали групи, като те имат най-нисък резултат от всички.

В сравнение с тях пациентите с ФТД-П са се представили най-добре на теста MMSE от всички изследвани групи.

Проведеното изследване на резултатите от теста MoCA в отделните подгрупи на БА и ФТД показва наличие на статистически значима разлика между групите (тест на Крускал-Уолис, H (9, N= 77) =58,534, p <0,001). Последващите две по две сравнения между тях с теста на Ман-Уитни установиха наличие на статистически значима разлика между БА с късно начало и БАРН-езиков (p= 0,025), като пациентите с БАРН-езиков (12,50) са се справили значимо по-слабо в сравнение с тези с БА с късни начало (20,83). От сравнението на резултатите с това на здравите контроли се установи статистически значима разлика с всички подгрупи, с изключение на тази на ФТД-С-ППА (p=1,000).

От анализа на резултатите се показва, че пациентите с БАРН-езиков са се справили най-слабо на теста, заедно с пациентите с БАРН-ЗКА, докато пациентите с БА с късно начало са постигнали най-висок резултат.

От общото сравнение на резултатите от теста MoCA прави впечатление, че всички групи пациенти са се представили по-слабо на теста, което най-вероятно се дължи на по-големия брой екзекутивни тестове включени в него.



Фигура 74: Сравнение на резултатите от теста MMSE и MoCA при изследваните групи пациенти.

Сравнение на резултатите от тестовете за вербална епизодична памет

Анализът на резултатите от теста за оценка на вербалната епизодична памет в частта за непосредствено припомняне CERAD imm. при отделните подгрупи на БА и ФТД показва наличие на статистически значима разлика между тях (тест на Крускал-Уолис, H (9, N= 139) =75,355, p<0,001). Последващите две по две сравнения между тях с теста на Ман-Уитни установиха наличие на статистически значима разлика между пациентите с ФТД-П и БАРН-типичен (p= 0,039), БАРН-езиков (p= 0,007) и ФТД-С-ППА (p= 0,026), като се доказа, че пациентите с ФТД-П (13,21) са се представили значимо по-добре с теста за непосредствено припомняне, в сравнение с пациентите с БАРН-типичен (9,86), БАРН-езиков (8,73) и ФТД-С-ППА (8,88). При съпоставяне на резултатите

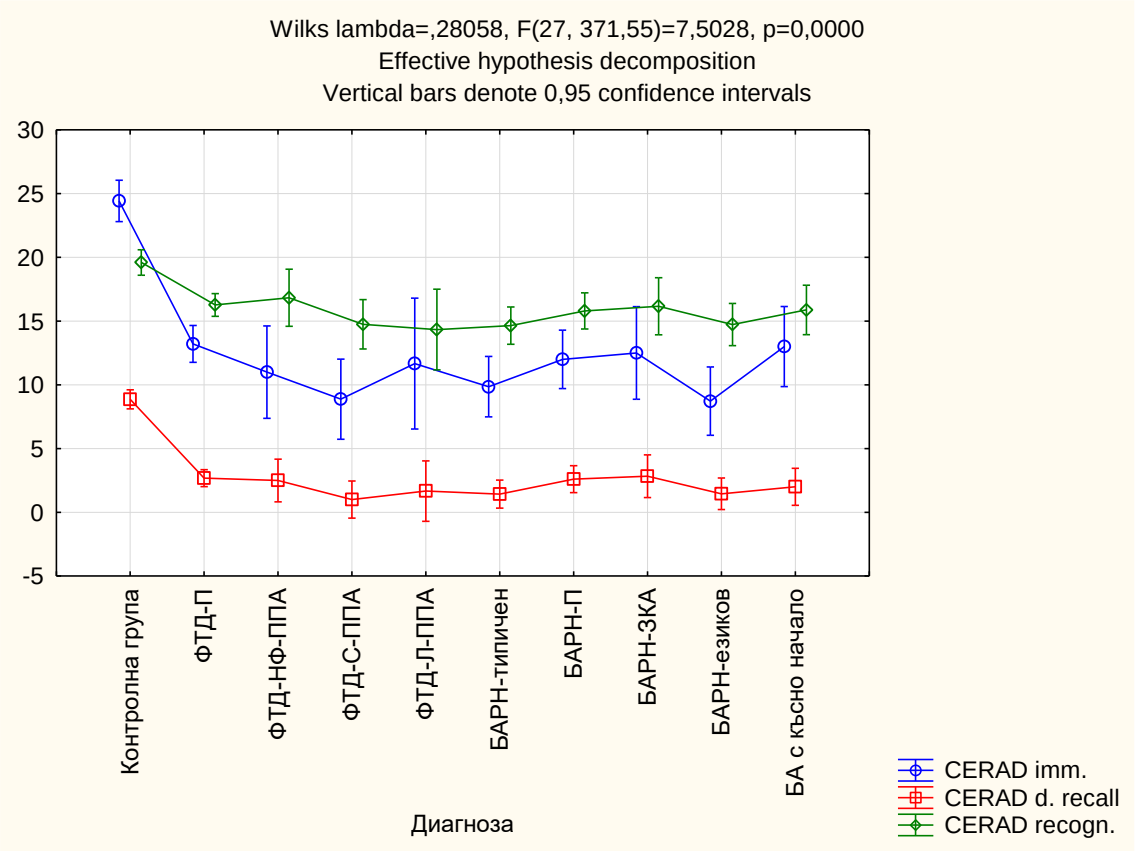
на здравите контроли се демонстрира наличие на статистически значима разлика с всички подгрупи с БА и ФТД (p<0,005).

Общият анализ на резултатите в частта за непосредствено припомняне показва, че пациентите с ФТД-П са се представили най-добре в сравнение с всички останали подгрупи, докато тези с БАРН-езиков са постигнали най-нисък резултат.

Проведеното изследване на резултатите от теста за оценка на вербалната епизодична памет в частта за отдалечено припомняне CERAD d.recall. при отделните подгрупи показа наличие на статистически значима разлика между тях (тест на Крускал-Уолис, H (9, N= 139) =73,380, p <0,001). Последващите две по две сравнения между тях с теста на Ман-Уитни установиха наличие на статистически значима разлика между здравите контроли и всички групи пациенти с БА и ФТД (p<0,05).

Анализът на резултатите от теста за оценка на вербалната епизодична памет в частта за разпознаване CERAD recogn. при отделните подгрупи на БА и ФТД показва наличие на статистически значима разлика между тях (тест на Крускал-Уолис, H (9, N= 139) =50,440, p<0,001). Последващите две по две сравнения между тях с теста на Ман-Уитни установиха наличие на статистически значима разлика между пациентите с БАРН-типичен и ФТД-П (p= 0,046), като се доказва, че групата на БАРН-типичен (14,64) успели да разпознаят значимо по-малко на брой думи в сравнение с групата на ФТД-П (16,26). При сравнение със здравите контроли се демонстрира наличие на статистически значима разлика с всички подгрупи (p<0,005).

От общото сравнение на трите части на теста CERAD прави впечатление, че вербална епизодична памет е най-засегната при пациентите с БАРН-типичен, БАРН-езиков и ФТД-С-ППА, като затрудненото справяне с теста при пациентите с БАРН-езиков и ФТД-С-ППА може да се дължи на изразения езиков дефицит или заради наличие на по-изразена хипокампална атрофия в групите, която да е причина за нарушенията във вербалната епизодична памет. От всички групи пациенти тези с ФТД-П са представили с най-висок резултат по отношение и на трите части на теста, което показва, че те имат най-малко нарушения по отношение на вербалната епизодична памет в сравнение с останалите групи.



Фигура 75: Сравнение на резултатите от теста за вербална епизодична памет при изследваните пациенти с БА и ФТД.

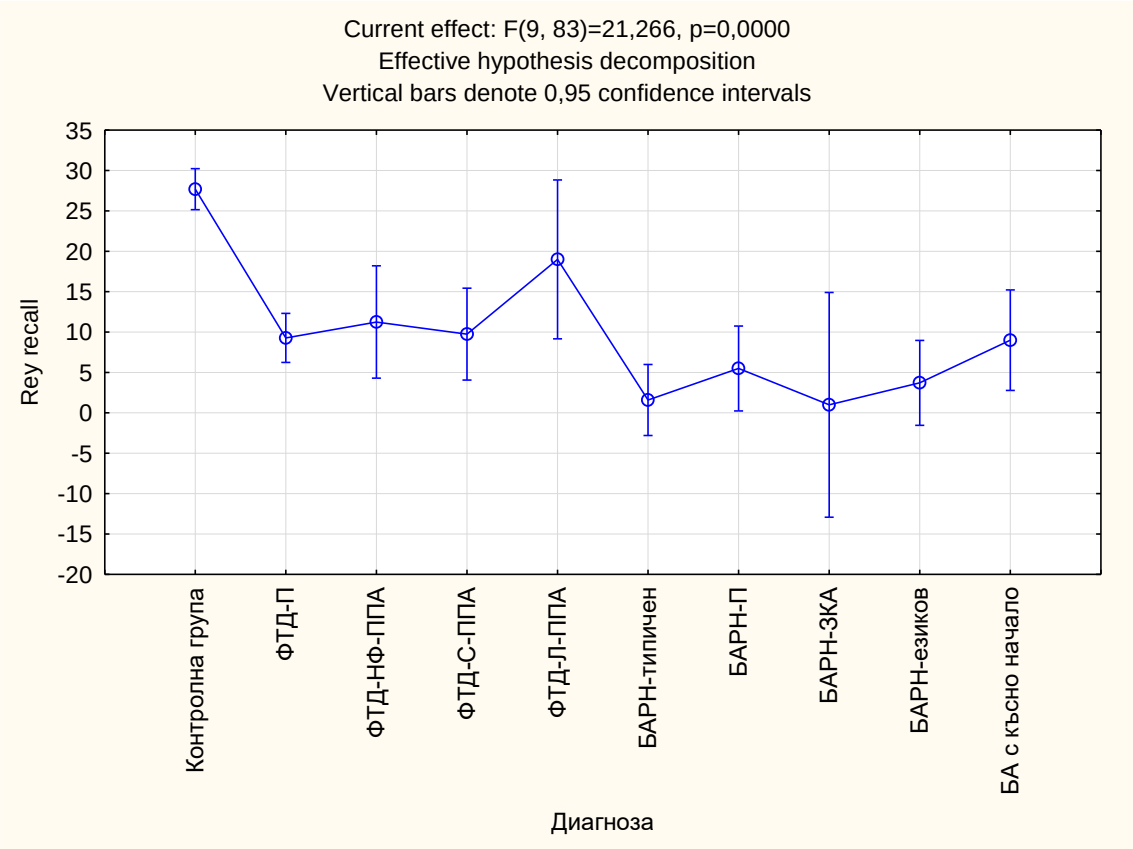
Сравнение на резултатите за невербална епизодична памет

Анализът на резултатите от теста за оценка на невербалната епизодична памет, посредством теста за припомняне на сложната фигура на Rey при отделните подгрупи на БА и ФТД, показва наличие на статистически значима разлика между тях (тест на Крускал-Уолис, H (9, N= 93) =60,593, p <0,001). Последващите две по две сравнения между тях с теста на Ман-Уитни установиха наличие на статистически значима разлика между групата на БАРН-типичен и тези с БА с късно начало (p= 0,008), БАРН-П (p= 0,043), ФТД-П (p=0,004), ФТД-НФ-ППА (p= 0,039), ФТД-С-ППА (p =0,007) и ФТД-Л-ППА (p= 0,030). От анализа се демонстрира, че пациентите с БАРН-типичен (1,60т.) имат значимо по-ниски резултати в сравнение с останалите групи пациенти с БА с късно начало (9,00т.), БАРН-П (5,50т.), ФТД-П (9,29т.), ФТД-НФ-ППА (11,25т.), ФТД-С-ППА (9,75т.) и ФТД-Л-ППА (19,00т.). По отношение на сравнението с контролната група се установява наличие на статистически значима разлика с всички групи пациенти с изключение на БА с късно начало (p= 0,275), ФТД-С-ППА (p=1,000) и ФТД-Л-ППА (p=0,803).

От сравняването по отношението на теста за невербална епизодична памет в отделните групи прави впечатление, че пациентите с БАРН-ЗКА са се представили с най-нисък резултат, което най-вероятно се дължи на наличните зрително-пространствени нарушения при тези пациенти. От друга страна пациентите с ФТД-Л-ППА са се представили най-добре на теста за прерисуване на сложната фигура на Рей.

При съпоставянето на резултатите във всички групи прави впечатление, че всички пациенти с БАРН са се справили с много нисък резултат от теста в сравнение с пациентите с ФТД

При сравняването на двата теста за оценка на паметовите функции се доказва, че тестът за оценка на невербалната епизодична памет е по-дискриминативен в сравнение с този за вербална епизодична памет, което може да се дължи на характерните езикови нарушения в определени групи, затрудняващи справянето с теста за вербална епизодична памет, въпреки липсата на изразен паметов дефицит.



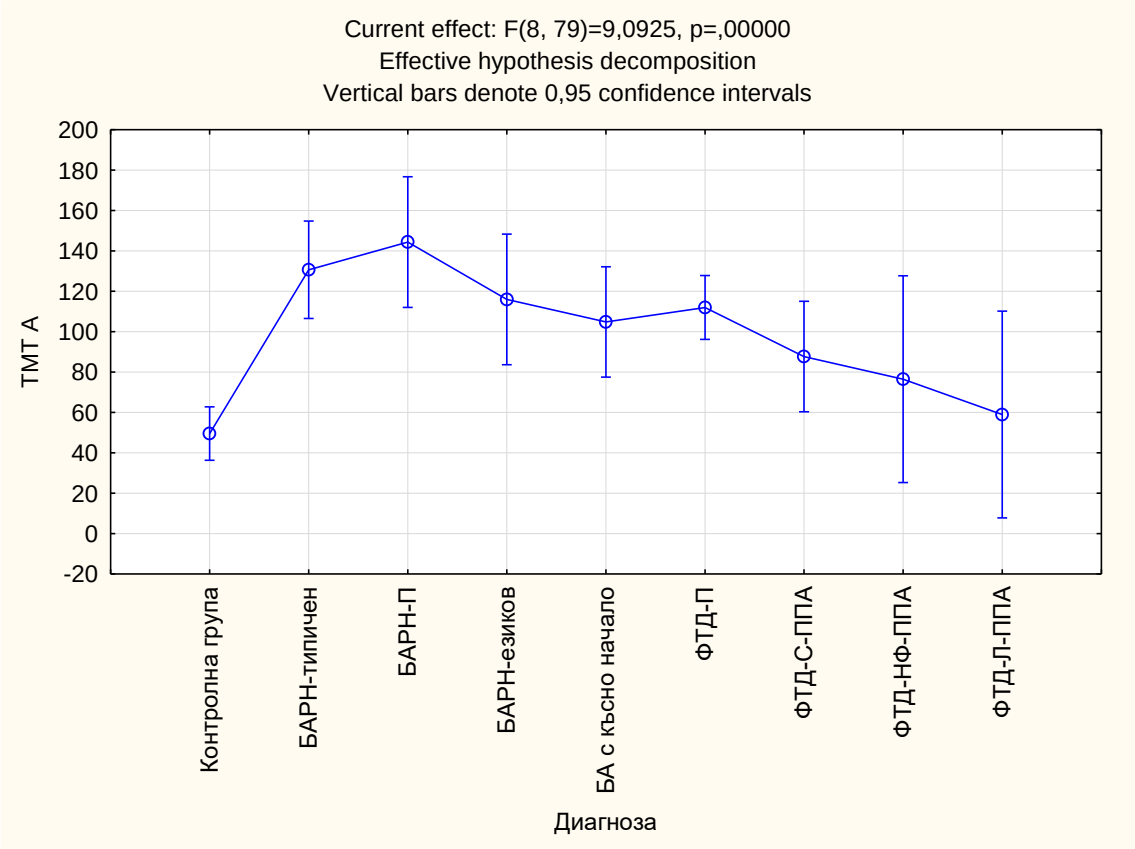
Фигура 76: Сравнение на резултатите от теста за невербална епизодична памет в изследваните подгрупи с БА и ФТД.

Скринингови тестове за оценка на нарушенията във вниманието

С цел оценяване на нарушенията във вниманието при изследваните групи пациенти бяха приложени тестовете TMT-A и Digit span forward.

Анализът на резултатите от теста TMT-A при отделните подгрупи на БА и ФТД показва наличие на статистически значима разлика между тях (тест на Крускал-Уолис, $p<0,001$). Последващите две по две сравнения между тях с теста на Ман-Уитни установиха наличие на статистически значима разлика между резултатите на пациентите с БАРН-П и ФТД-Л-ППА ($p=0,041$). При анализа на резултатите е видимо, че на пациентите с БАРН-П (167,80 сек.) е отнело значимо повече време да се справят с теста, в съпоставка е пациентите с ФТД-Л-ППА (59,00 сек.), които са се справили за значимо по-кратко време. По отношение на сравнението със здравите контроли се доказва наличие на статистически значима разлика само с пациентите с БАРН-типичен ($p=0,001$), БАРН-П ($p=0,002$) и ФТД-П ($p=0,001$).

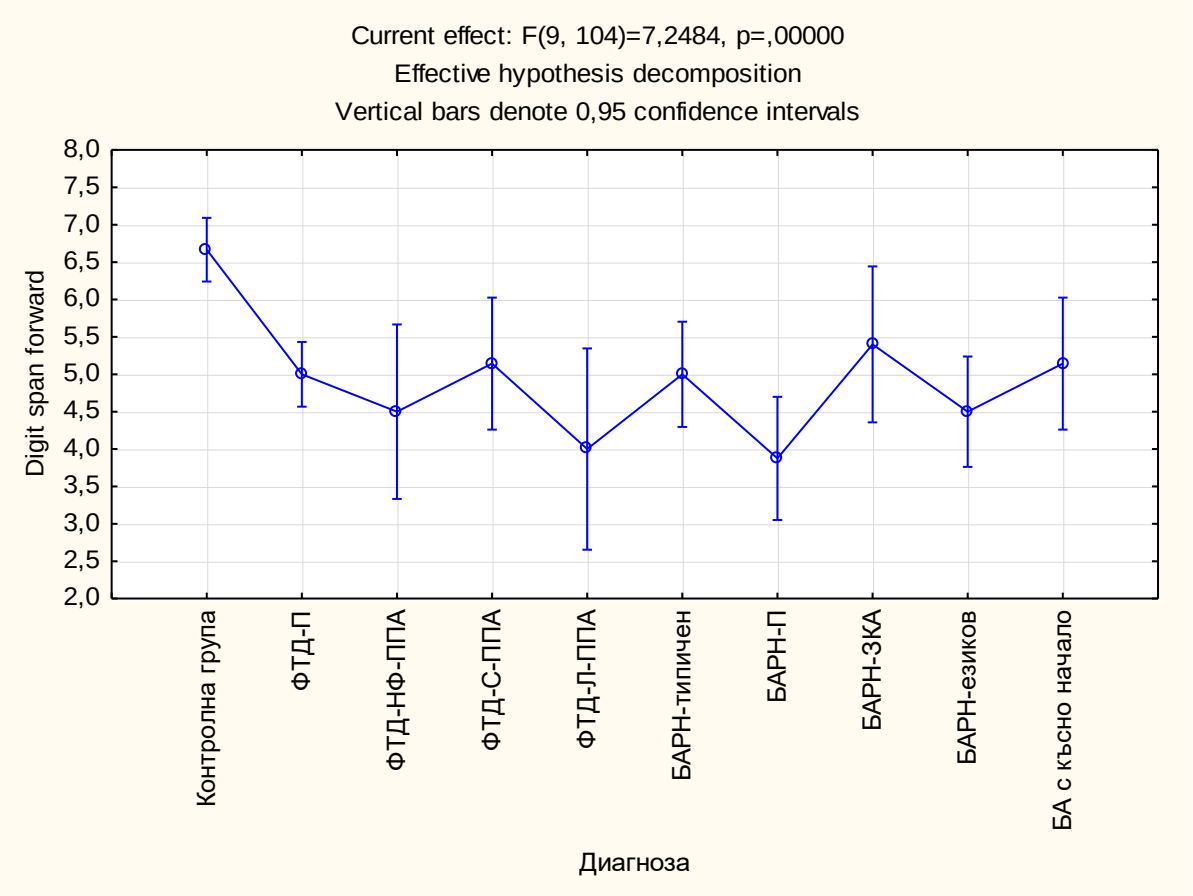
От сравняването на резултатите в групите прави впечатления, че на пациентите с БАРН-П им е отнело най-голям период от време да се справят с поставената задача, докато пациентите с ФТД-Л-ППА са се справили за най-кратко време.



Фигура 77: Сравнение на резултатите от теста ТМТ - А в изследваните подгрупи с БА и ФТД.

Анализът на резултатите от теста Digit span forward при отделните подгрупи на БА и ФТД показва наличие на статистически значима разлика между тях (тест на Крускал-Уолис, H (9, N= 114) = 47,772, p<0,001). Последващите две по две сравнения между тях с теста на Ман-Уитни установиха наличие на статистически значима разлика между пациентите с БАРН-П и БА с късно начало (p= 0,035), БАРН-типичен (p= 0,033), БАРН-ЗКА (p= 0,034), ФТД-П (p= 0,021) и ФТД-С-ППА (p= 0,039). От сравнението на резултатите от теста се доказва, че на пациентите с БАРН-П (3,88) са успели да повторят значимо по-малък брой цифри в прав ред в сравнение с пациентите с БА с късно начало (5,14), БАРН-типичен (5,00), БАРН-ЗКА (5,40), ФТД-П (5,00) и ФТД-С-ППА (5,14). От анализа на резултатите на подгрупите на БА и ФТД в сравнение със здравите контроли се демонстрира наличие на статистически значима разлика с всички групи пациенти с изключение на тези с ФТД-НФ-ППА (p= 0,073) и ФТД-Л-ППА (p= 0,070).

От съпоставянето на резултатите в отделните подгрупи прави впечатление, че докато пациентите с БАРН-П са се справили значимо по-зле в сравнение с останалите групи, пациентите с БАРН-ЗКА са се справили най-добре с теста Digit span forward.



Фигура 78: Сравнение на резултатите от теста Digit span forward в изследваните подгрупи с БА и ФТД.

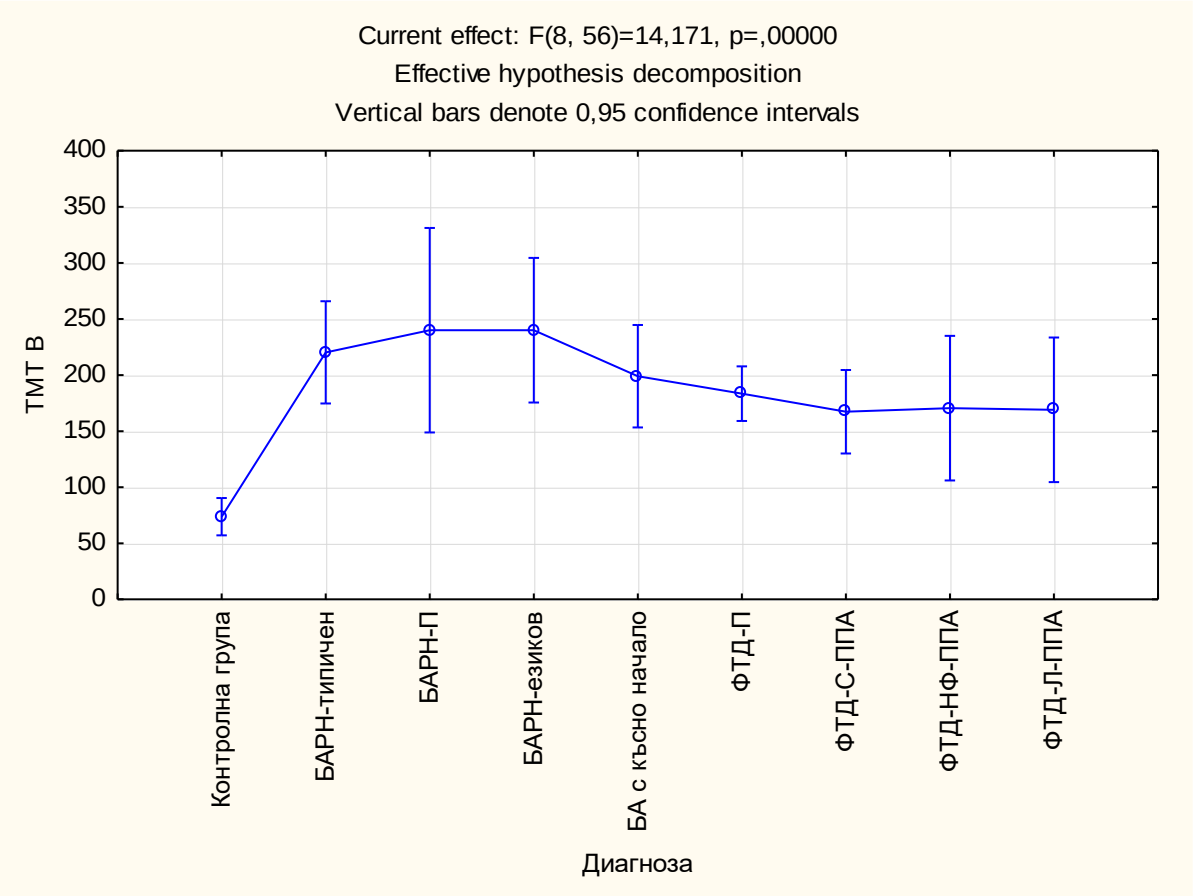
От резултатите на тестовете за внимание прави впечатление, че пациентите с БАРН-П са се справили с най-нисък резултат и на двата теста в сравнение с всички останали групи. По отношение на тестовете за оценка на вниманието се доказва, че пациентите с БАРН-П имат по-изразени нарушения в сравнение с пациентите с ФТД-П.

Скринингови тестове за оценка на екзекутивните функции

С цел определяне на нарушенията в екзекутивните функции се приложиха тестовете Isaac'sT, Digit symbol за 90 и 120 сек, Digit span backwards, Stroop, TMT B, както и тестове за

семантична (животни, плодове, мебели, инструменти за 1 мин) и фонемна флуентност (думи започващи с „м“, „к‘ и „с“ за 1 мин).

Анализът на резултатите от теста ТМТ-В при отделните подгрупи показа наличие на статистически значима разлика между тях (тест на Крускал-Уолис, p<0,001). Последващите две по две сравнения между тях с теста на Ман-Уитни установиха наличие на статистически значима разлика между здравите контроли и всички останали групи пациенти с изключение на тези с ФТД-НФ-ППА (p=0,186) и ФТД-Л-ППА (p=0,210).



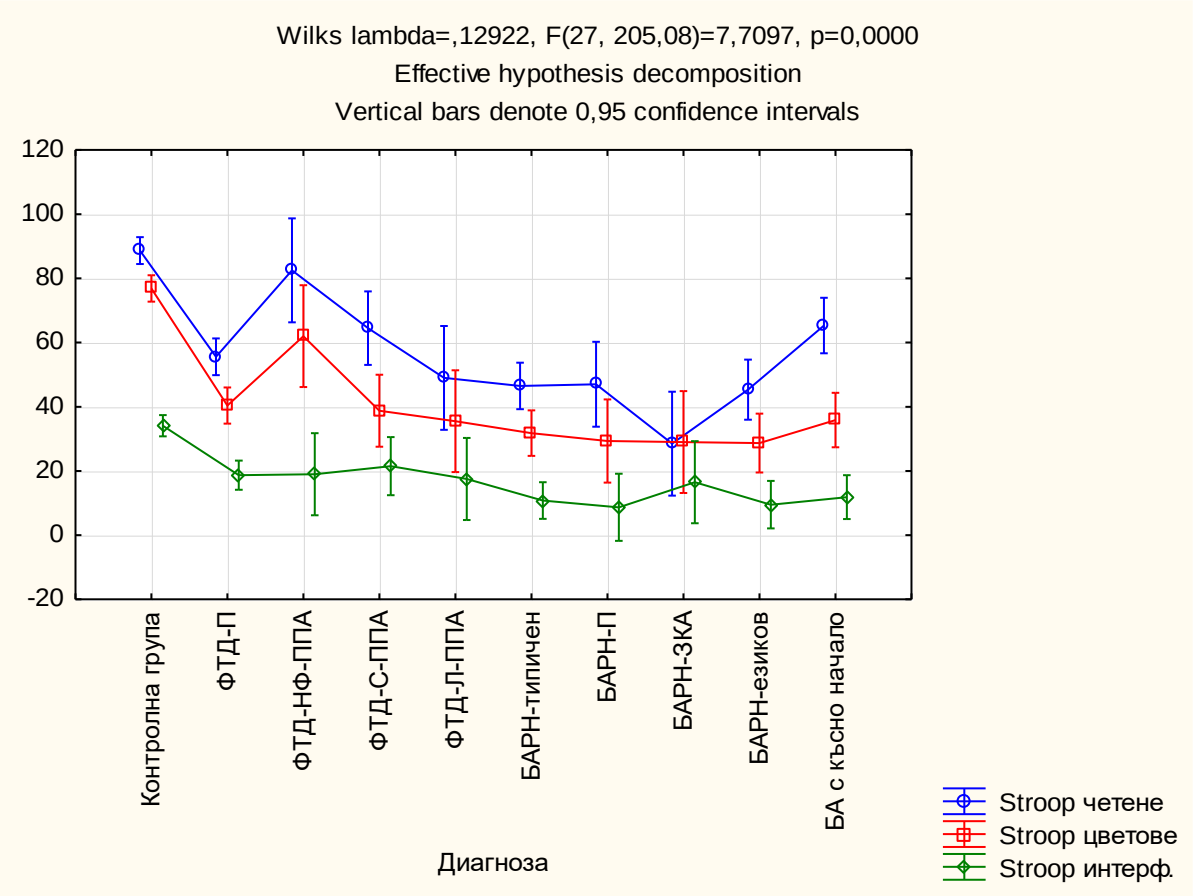
Фигура 79: Сравнение на резултатите от теста ТМТ-В в изследваните подгрупи с БА и ФТД.

Анализът на резултатите от теста Stroop в частта за четене при отделните подгрупи на БА и ФТД показа наличие на статистически значима разлика между тях (тест на Крускал-Уолис, H (9, N= 82) =60,627, p<0,001). Последващите две по две сравнения между тях с теста на Ман-Уитни установиха статистически значима разлика между пациентите с БАРН-типичен и тези с БА с късно начало (p= 0,002), ФТД-НФ-ППА (p= 0,041) и ФТД-С-ППА (p= 0,028), като пациентите с БАРН-

типичен (46,50) са успели да прочетат значимо по-малко цветове в сравнение с пациентите с БА с късно начало (65,29), ФТД-НФ-ППА (82,50) и ФТД-С-ППА (64,50). Доказва се и наличие на статистически значима разлика между пациентите с БА с късно начало и БАРН-езиков (p= 0,038), където пациентите с БАРН-езиков (45,33) са се представили значимо по-зле с теста при съпоставка с БА с късно начало. При анализа се установява и значима разлика между групите на ФТД-П и ФТД-НФ-ППА (p= 0,035), където пациентите с ФТД-П (55,56) са се представили със значимо по-малък брой прочетени думи в сравнение с ФТД-НФ-ППА. От проведения анализ се показа и наличие на статистически значима разлика между здравите контроли и всички останали групи пациенти с изключение на тези с ФТД-НФ-ППА (p= 0,197).

Съпоставката на резултатите от теста Stroop в частта за назоваване на цветове при отделните подгрупи на БА и ФТД показа наличие на статистически значима разлика между тях (тест на Крускал-Уолис, H (9, N= 82) =58,202, p<0,001). Последващите две по две сравнения между тях с теста на Ман-Уитни установиха статистически значима разлика между пациентите с ФТД-НФ-ППА и тези с БАРН-типичен (p= 0,039) и ФТД-П (p= 0,042), като пациентите с БАРН-типичен (31,80) и ФТД-П (40,38) са успели да назоват значимо по-малко цветове в сравнение с пациентите с ФТД-НФ-ППА (62,00). Демонстрира се и наличие на статистически значима разлика между групите на БАРН-езиков и ФТД-П (p= 0,042), при които пациентите с БАРН-езиков (28,67) са назовали значимо по-малко цветове в сравнение с пациентите с ФТД-П. От проведения анализ се показа и наличие на статистически значима разлика между здравите контроли и всички останали групи пациенти (p<0,005).

От проведеното изследване на резултатите от теста Stroop в частта за интерференции при отделните подгрупи на БА и ФТД показа наличие на статистически значима разлика между тях (тест на Крускал-Уолис, H (9, N= 82) =48,349, p<0,001). Последващите две по две сравнения между тях с теста на Ман-Уитни установиха статистически значима разлика между здравите контроли и всички останали групи пациенти (p<0,005), с изключение на пациентите с ФТД-НФ-ППА (p= 0,667), ФТД-С-ППА (p= 0,064) и ФТД-Л-ППА (p=0,099).

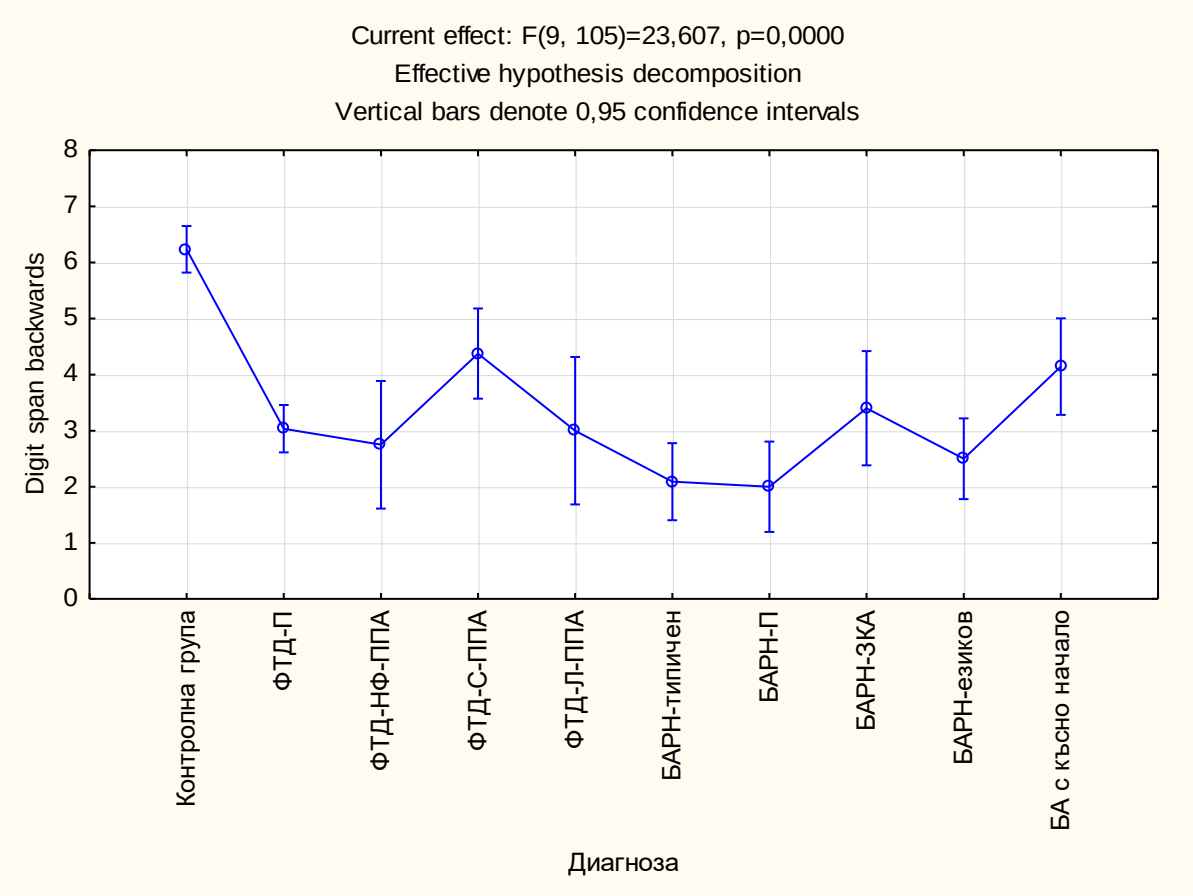


Фигура 80: Сравнение на резултатите от теста Stroop в изследваните подгрупи с БА и ФТД.

Анализът на резултатите от теста Digit span backwards при отделните подгрупи на БА и ФТД показва наличие на статистически значима разлика между тях (тест на Крускал-Уолис, H (9, N= 115) =74,540, p<0,001). Последващите две по две сравнения между тях с теста на Ман-Уитни установиха наличие на статистически значима разлика между групите на БАРН -типичен и БА с късно начало (p=0,002), ФТД-П (p= 0,029) и ФТД-С-ППА (p= 0,001), като се показва, че пациентите с БАРН-типичен (2,09) са успели да назоват значимо по-малко числа в обратен ред, в сравнение с пациентите с БА с късно начало (4,14), ФТД-П (3,03) и ФТД-С-ППА (4,38). Налична е и статистически значима разлика между групите на БАРН-П, като пациентите с БАРН-П (2,00) също са повторили значимо по-малък брой числа в сравнение с БА с късно начало, ФТД-П и ФТД-С-ППА. От проведения анализ се установява и значимо по-малък брой назовани числа в обратен ред от пациентите с БАРН-езиков (2,50) в сравнение с пациентите с БА с късно начало (p= 0,020) и ФТД-С-ППА (p= 0,003).

От проведения тест се вижда, че пациентите с БАРН-типичен, БАРН-езиков и БАРН-П са показали най-значимо нарушение по отношение на справянето с теста Digit span backwards.

От направеното сравнение със здравите контроли се установява, че се доказва наличие на статистически значима разлика с всички групи пациенти (p<0,005).

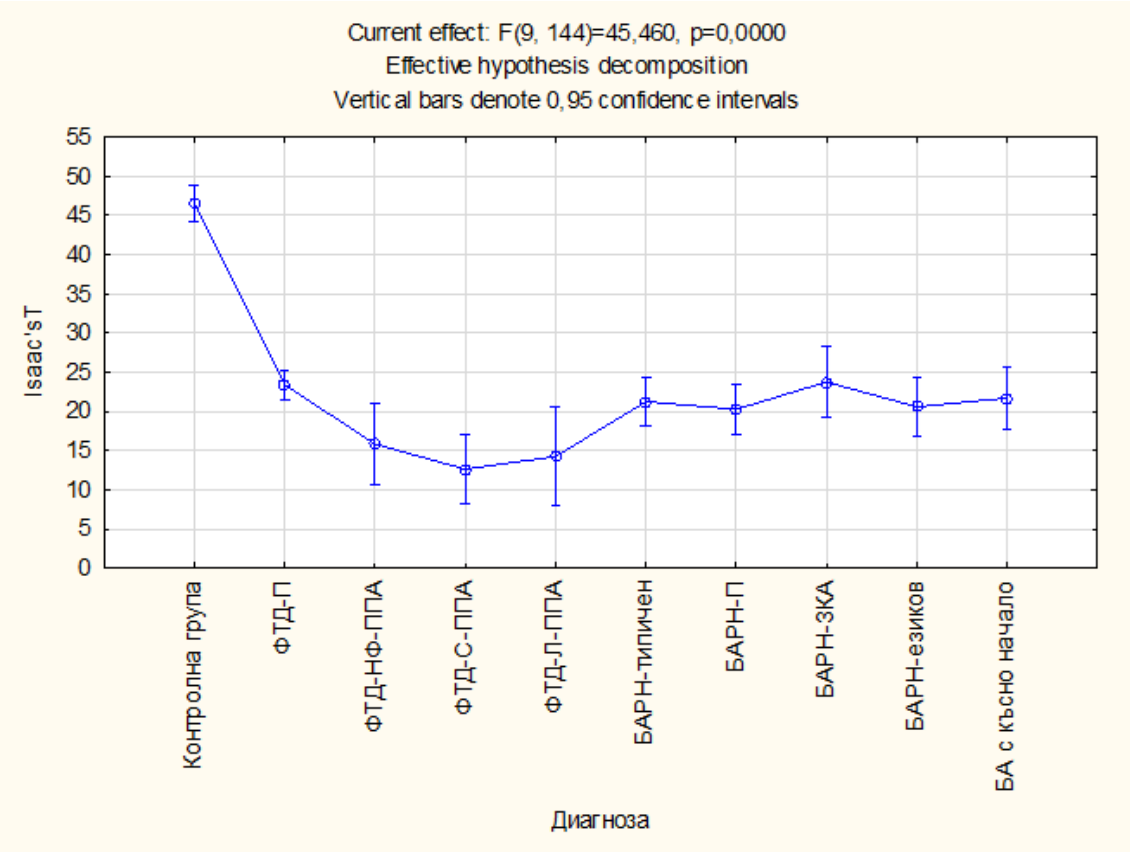


Фигура 81: Сравнение на резултатите от теста Digit span backwards в изследваните подгрупи с БА и ФТД.

От направеното изследване на резултатите от теста Isaac'sT при отделните подгрупи на БА и ФТД показва наличие на статистически значима разлика между тях (тест на Крускал-Уолис, H (9, N= 154) =84,303, p<0,001). Последващите две по две сравнения между тях с теста на Ман-Уитни установиха наличие на статистически значима разлика между пациентите с ФТД-С-ППА и БА с късно начало (p= 0,016), БАРН-типичен (p= 0,014), БАРН-П (p= 0,024), БАРН-ЗКА (p= 0,021), ФТД-С-ППА (p= 0,025) и ФТД-П (p= 0,001), като пациентите с ФТД-С-ППА (12,63) са назовали значимо по-малък брой думи в четирите категории в сравнение с останалите групи пациенти.

Показва се и наличие на значима разлика между групите на ФТД-П и ФТД-НФ-ППА (p= 0,017), като пациентите с ФТД-НФ-ППА (15,83) са се справили със значимо по-нисък резултат в сравнение с пациентите с ФТД-П (23,41). От сравнението направено със здравите контроли се установява наличие на статистически значима разлика с всички групи пациенти с БА и ФТД (p<0,005).

От анализа на резултатите в отделните групи се вижда, че пациентите с ФТД-С-ППА са постигнали значимо по-нисък резултат, в сравнение с останалите групи, докато пациентите с БАРН-ЗКА са постигнали най-висок брой назовани думи.



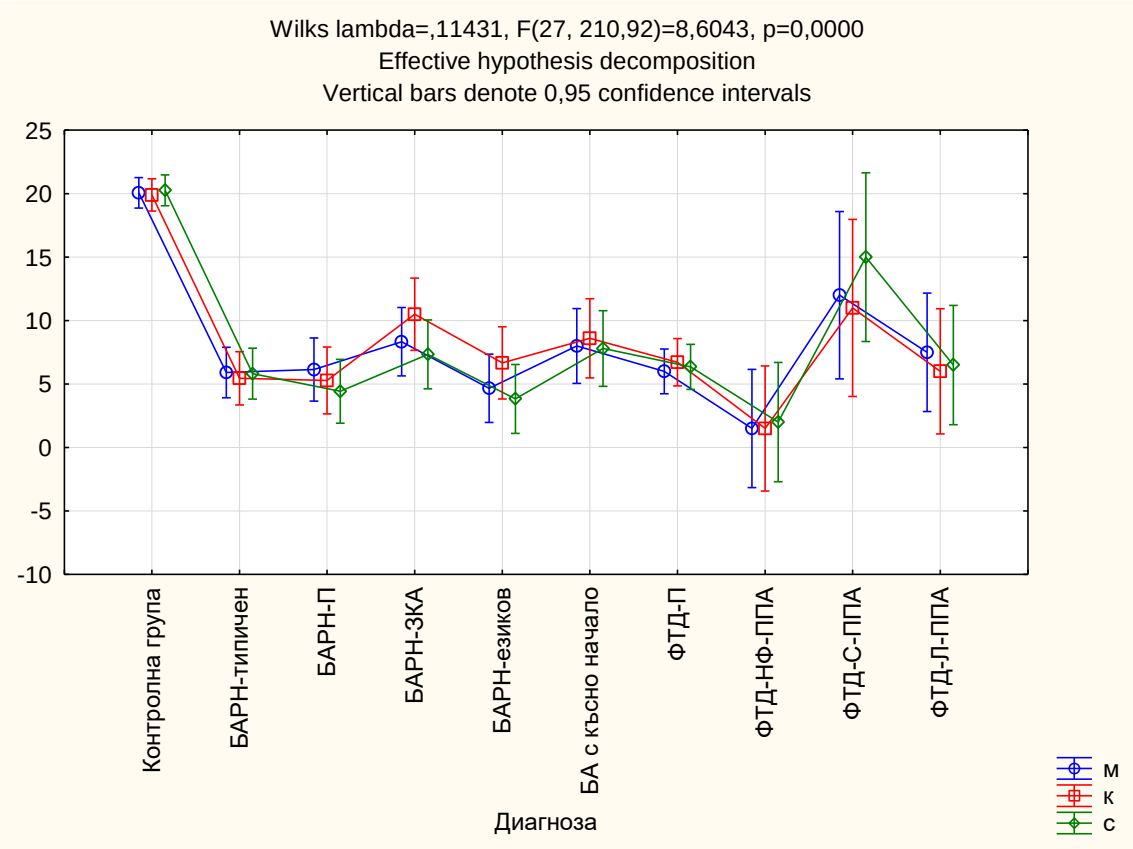
Фигура 82: Сравнение на резултатите от теста Isaac'sT в изследваните подгрупи с БА и ФТД.

Проведеният анализ на резултатите от теста за оценка на фонемната флуентност за буквите „м“, „к“ и „с“ при отделните подгрупи на БА и ФТД показва наличие на статистически значима разлика между тях (тест на Крускал-Уолис, p<0,001). Последващите две по две сравнения между тях с теста на Ман-Уитни установиха наличие на статистически значима разлика между пациентите с БА с късно начало и БАРН-езиков (p= 0,038) и ФТД-НФ-ППА (p= 0,037) по

отношение на фонемната флуентност за буквата „м“, като пациентите с БА с късно начало (9,86) са назовали значимо по-голям брой думи, започващи с буквата „м“, в сравнение с пациентите с БАРН-езиков (4,14) и ФТД-НФ-ППА (2,67). Показва се и статистически значима разлика между БАРН-типичен и БАРН-ЗКА (p= 0,049) по отношение на фонемната флуентност за буквата „к“, като пациентите с БАРН-типичен са назовали значимо по-малък брой думи, започващи с буквата „к“, в сравнение с другите групи.

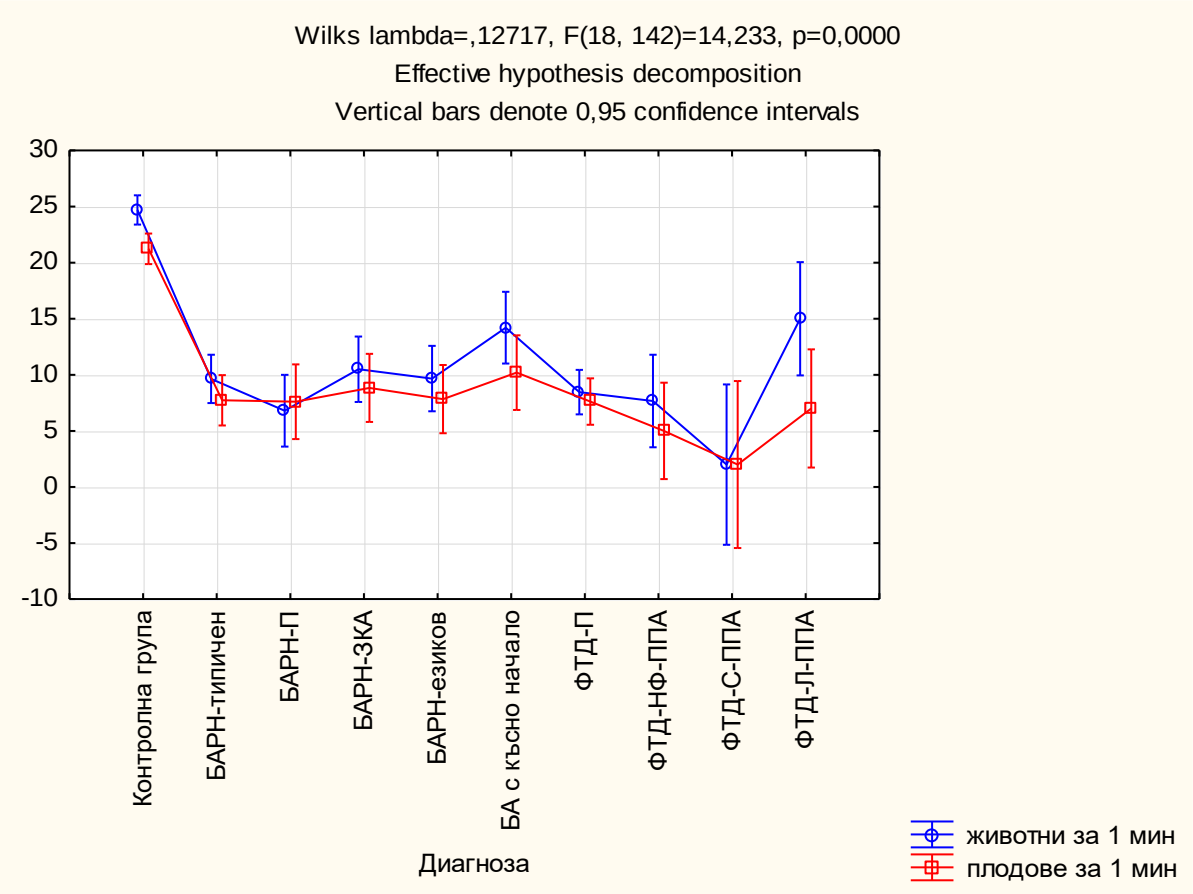
От изследването на резултатите от трите теста за фонемна флуентност в сравнение със здравите контроли единствено не се установява статистически значима разлика с групата на ФТД-С-ППА за „к“ и „с“ (p=1,000).

От сравнението на трите теста е видимо, че пациентите с ФТД-НФ-ППА имат най-изразено нарушение, следвани от пациентите с БАРН-езиков, докато пациентите с ФТД-С-ППА са се представили най-добре, в сравнение с всички останали групи.

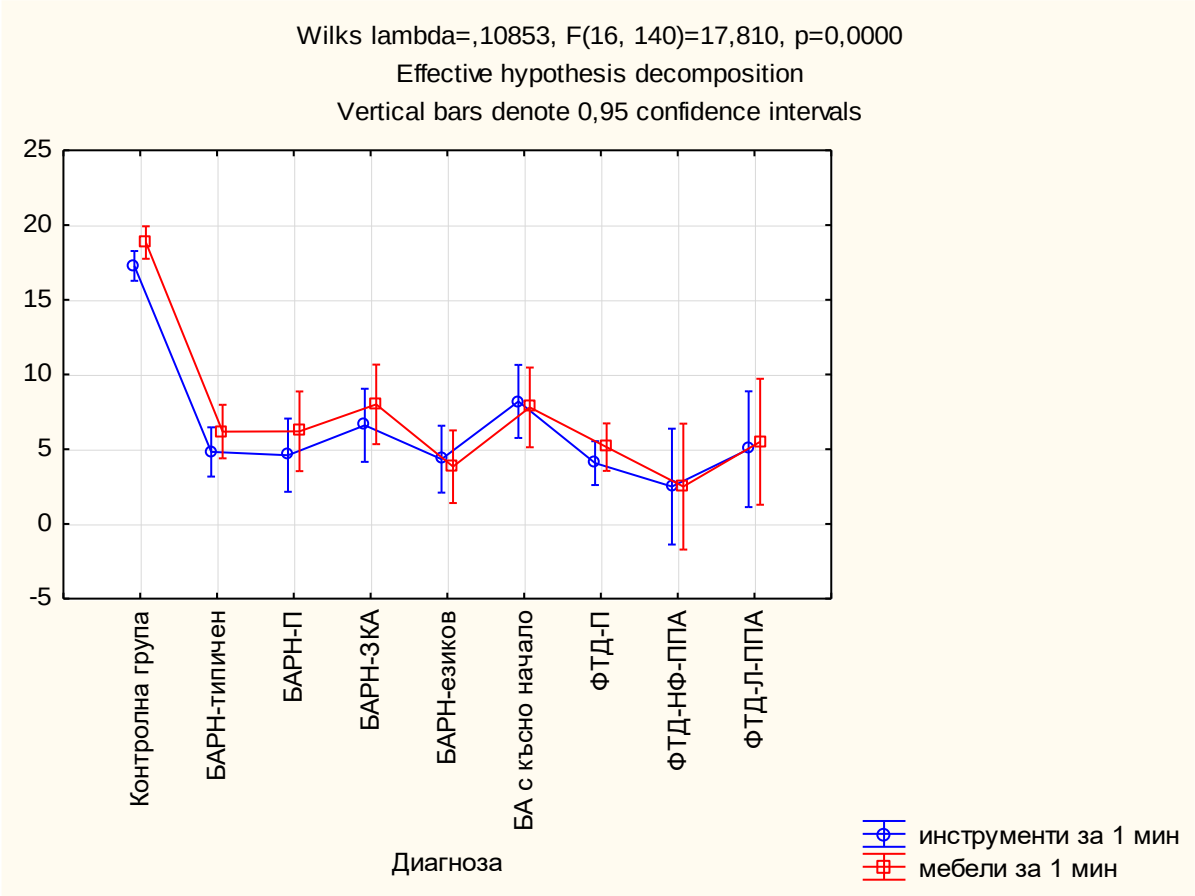


Фигура 83: Сравнение на резултатите от теста за фонемна флуентност в изследваните подгрупи с БА и ФТД.

Анализът на резултатите от теста за семантична флуентност за групите „животни“, „плодове“, „инструменти“ и „мебели“ при отделните подгрупи на БА и ФТД показва наличие на статистически значима разлика между тях (тест на Крускал-Уолис, $p<0,001$) за категориите „инструменти“ и „мебели“, като по отношение на категориите за „животни“ и „плодове“ се установи наличие на статистически значима разлика единствено между част от групите със здравите контроли. Последващите две по две сравнения между тях с теста на Ман-Уитни установиха наличие на статистически значима разлика между пациентите с БАРН-ЗКА и ФТД-П ($p= 0,032$) по отношение на категорията „инструменти“, като пациентите с БАРН-ЗКА (6,60) са назовали значимо по-голям брой инструменти, в сравнение с пациентите с ФТД-П (2,50). По отношение на семантичната флуентност за „мебели“ се доказа наличие на значима разлика между представянето на пациентите с БАРН-езиков и тези с БАРН-типичен ($p= 0,022$), БАРН-П ($p= 0,020$) и БАРН-ЗКА ($p= 0,016$), като пациентите с БАРН-езиков са успели да назоват значимо по-малко мебели в сравнение с другите групи (3,83), както и между групите на БАРН-типичен и ФТД-НФ-ППА ($p= 0,046$), където пациентите с ФТД-НФ-ППА са постигнали значимо по-слаб резултат (2,50).



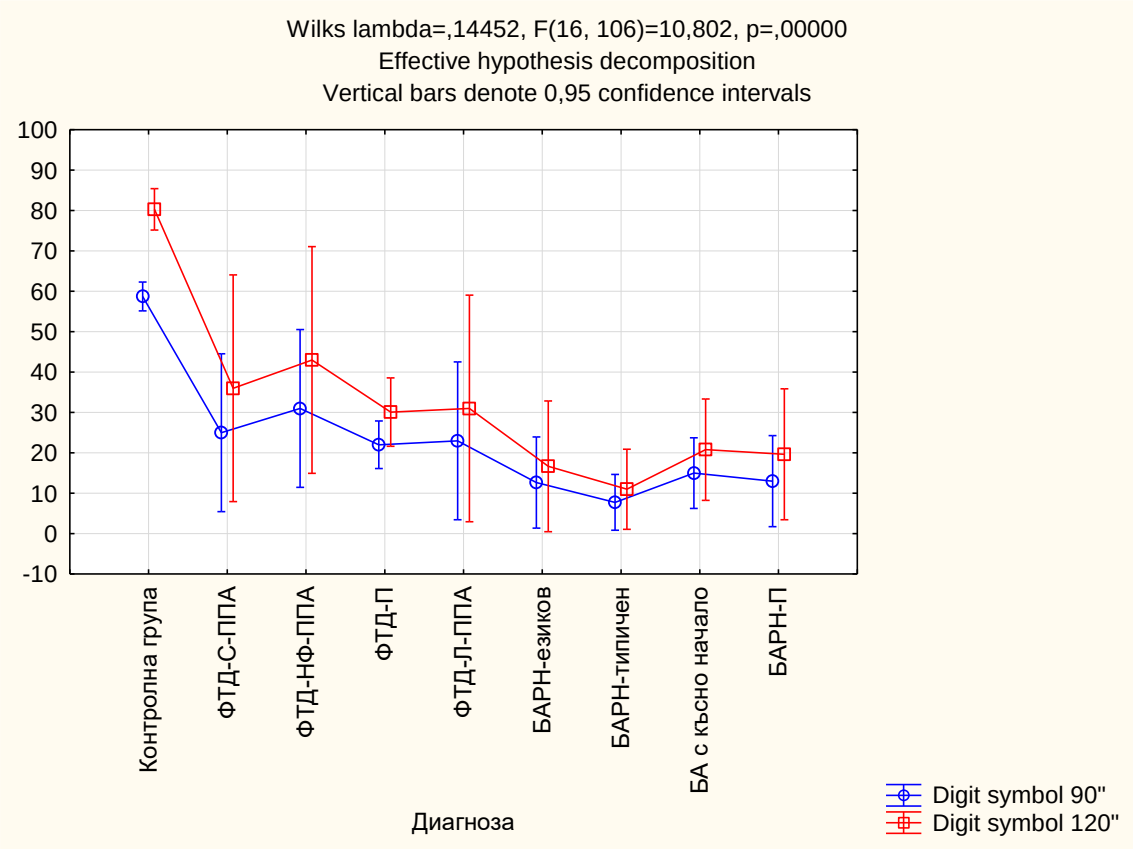
Фигура 84: Сравнение на резултатите от теста за семантична флеутност за животни и плодове в изследваните подгрупи с БА и ФТД.



Фигура 85: Сравнение на резултатите от теста за семантична флеутност за инструменти и мебели в изследваните подгрупи с БА и ФТД.

Направеното сравнение на представянето на пациентите на теста Digit symbol при отделните подгрупи на БА и ФТД показва наличие на статистически значима разлика между тях (тест на Крускал-Уолис, p<0,001). Последващите две по две сравнения между тях с теста на Ман-Уитни установиха наличие на статистически значима разлика между пациентите с БАРН-типичен и БАРН-П (p= 0,040 за 90 сек.; p= 0,050 за 120 сек.) и ФТД-П (p= 0,003 за 90 сек. и p= 0,003 за 120 сек.), като пациентите с БАРН-типичен са се справили значимо по-зле в сравнение с пациентите с ФТД-П и БАРН-П, като пациентите с БАРН-типичен са постигнали и най-нисък резултат и на двете отчитания, в сравнение с всички групи пациенти.

От изследването на представянето на пациентите, в съпоставка със здравите контроли, се установява наличие на статистически значима разлика (p<0,005) в сравнение с всички групи пациенти, с изключение на пациентите с ФТД-НФ-ППА, ФТД-С-ППА и ФТД-Л-ППА (p=1,000).



Фигура 86: Сравнение на резултатите от теста Digit symbol в изследваните подгрупи с БА и ФТД.

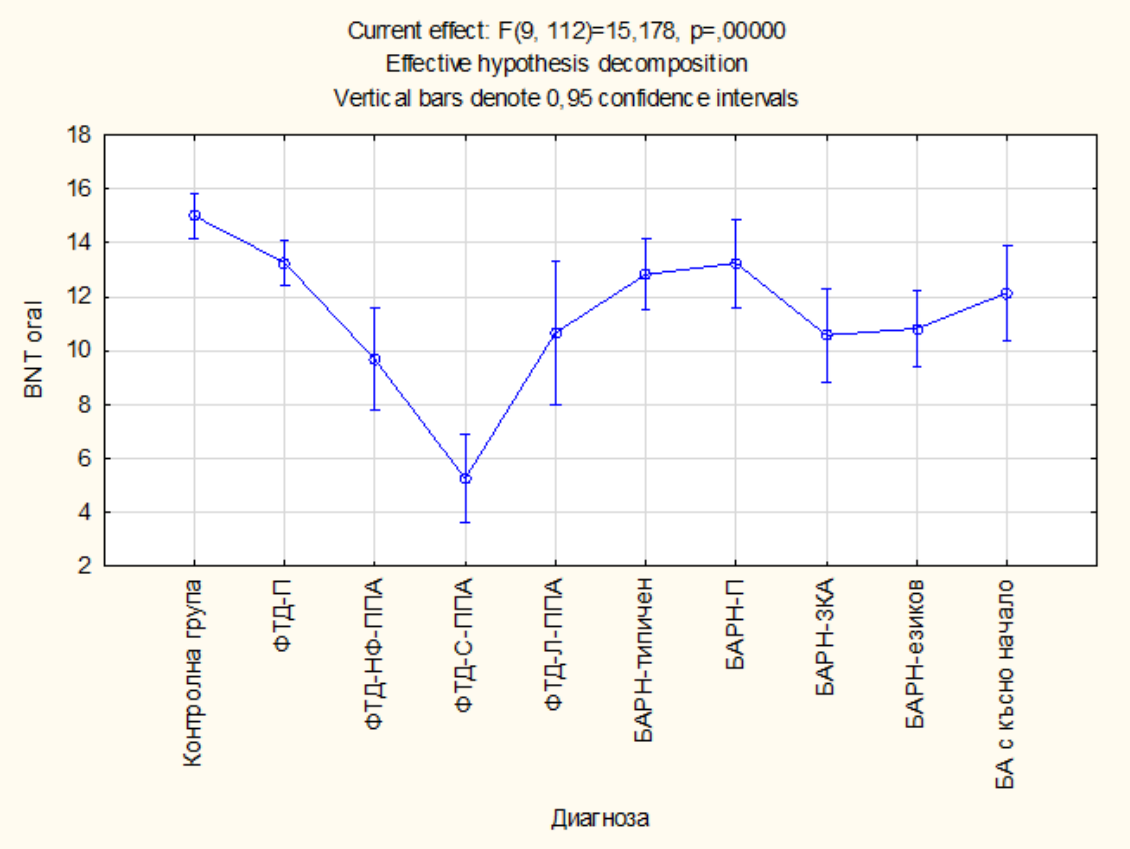
От проведените изследвания за установяване на екзекутивните нарушения се определя, че пациентите с БАРН-П са показали значимо по-изразени нарушения, в сравнение с пациентите с ФТД-П, като се установяват и значими нарушения по отношение на справянето с част от тестовете на пациентите с БАРН-типичен.

Липсата на точен профил на екзекутивните нарушения доказва, че поради припокриващите се симптоми и множеството подвидове на БА и ФТД, в някои случаи детайлната невропсихологична оценка не е достатъчна за постигането на диференциална диагноза между различните нозологии. В такива случаи изследването на ликворните биомаркери би било полезно за диференцирането на състояния с подлежаща алцхаймерова патология.

Изследване на езиковите нарушения в отделните подгрупи

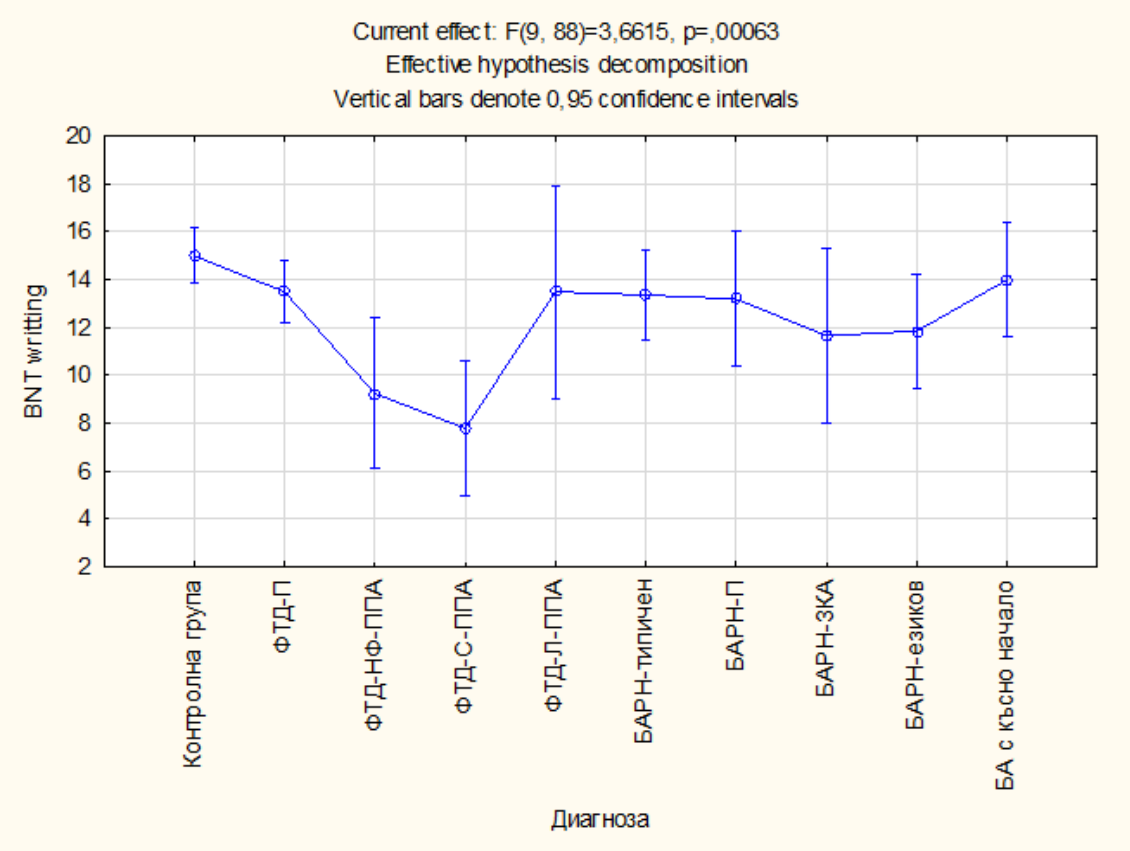
С цел изследване на езиковите нарушения в отделните подгрупи бяха приложени тестовете от BDAE, BNT, PNO и теста Рак и октопод.

Съпоставката на резултатите от теста BNT устна форма при отделните подгрупи на БА и ФТД показва наличие на статистически значима разлика между тях (тест на Крускал-Уолис, H (9, N= 122) =63,744, p<0,001). Последващите две по две сравнения между тях с теста на Ман-Уитни установиха наличие на статистически значима разлика между пациентите с ФТД-С-ППА и тези с БА с късно начало (p= 0,009), БАРН-типичен (p= 0,002), БАРН-П (p= 0,003), БАРН-езиков (p= 0,009), БАРН-ЗКА (p= 0,023) и ФТД-П (p<0,001), като пациентите с ФТД-С-ППА (5,25) са успели да назоват значимо по-малък брой картини, в сравнение с останалите групи пациенти. Доказва се и наличие на статистически значима разлика между резултатите на БАРН-езиков и БАРН-П (p= 0,049) и ФТД-П (p= 0,011), където пациентите с БАРН-езиков (10,83) са могли да назоват значимо по-малко на брой картини, в сравнение с пациентите с БАРН-П и ФТД-П. От сравнението с контролната група се установява наличие на статистически значима разлика с всички подгрупи на БА и ФТД (p<0,005).



Фигура 87: Сравнение на резултатите от теста BNT устна форма в изследваните подгрупи с БА и ФТД.

Проведеният анализ на постигнатите резултати от теста BNT писмена форма при отделните подгрупи на БА и ФТД доказа наличие на статистически значима разлика между тях (тест на Крускал-Уолис, H 9, N= 98) =32,957, p<0,001). Последващите две по две сравнения между тях с теста на Ман-Уитни установиха наличие на статистически значима разлика между пациентите с ФТД-С-ППА и тези с БА с късно начало (p= 0,011), БАРН-типичен (p= 0,013) и ФТД-П (p= 0,006), като се доказва, че пациентите с ФТД-С-ППА са успели да напишат имената на значимо по-малко на брой картини (7,80) в сравнение с пациентите с БА с късно начало, БАРН-типичен и ФТД-П. От сравнението с контролната група се установява наличие на статистически значима разлика с всички подгрупи на БА и ФТД (p<0,005).



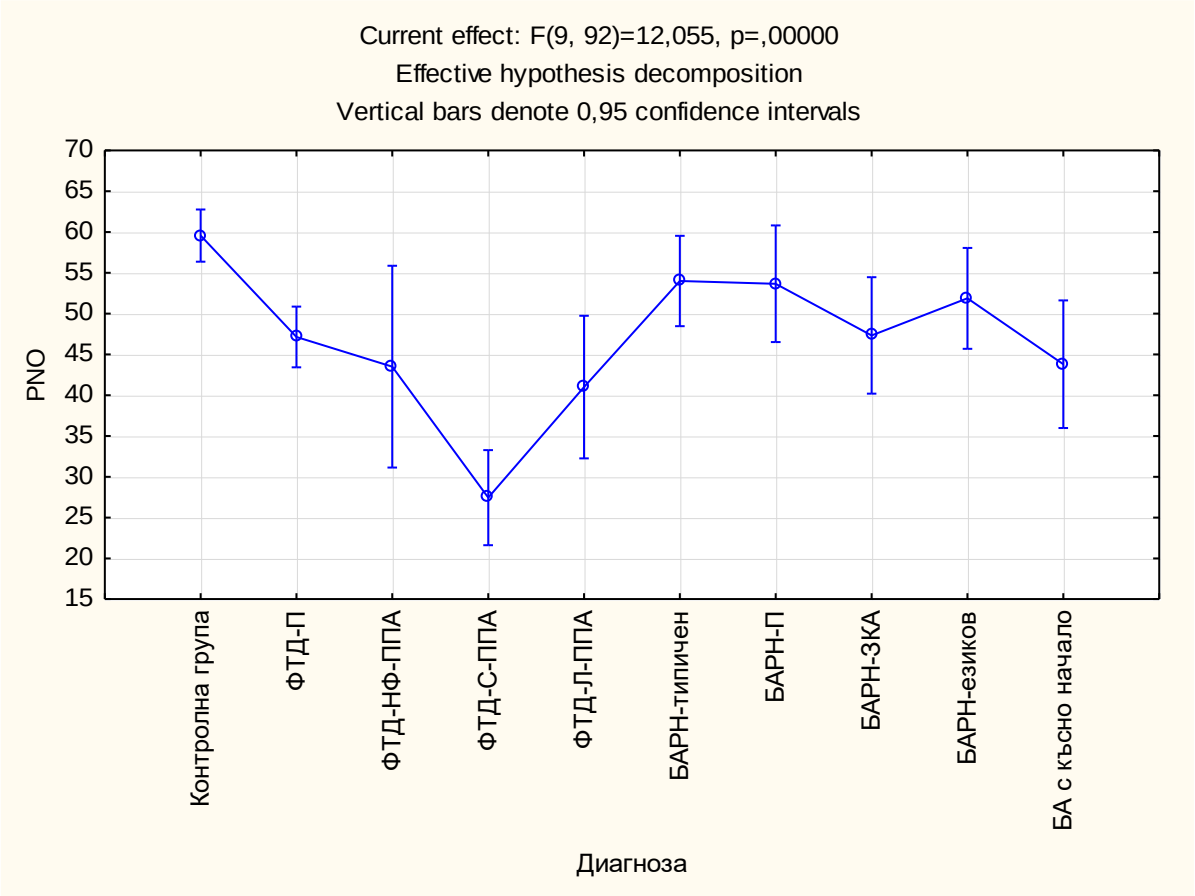
Фигура 88: Сравнение на резултатите от теста BNT писмена форма в изследваните подгрупи с БА и ФТД.

При сравняването на резултатите от теста BNT в писмена и устна форма се демонстрира, че пациентите с диагноза ФТД-С-ППА са имали най-изразено затруднение по отношение на справянето, в сравнение с всички останали групи пациенти.

Анализът на точките от теста PNO при отделните подгрупи на БА и ФТД показва наличие на статистически значима разлика между тях (тест на Крускал-Уолис, H (9, N= 102) =71,623, p<0,001). Последващите две по две сравнения между тях с теста на Ман-Уитни установиха наличие на статистически значима разлика между групите на ФТД-С-ППА и БАРН-типичен (p< 0,001), БАРН-П (p= 0,002), БАРН-ЗКА (p= 0,039), БАРН-езиков (p= 0,002) и ФТД-П (p= 0,002), като пациентите с ФТД-С-ППА са могли да назоват значимо по-малко на брой картини, в сравнение с останалите групи (27,44). Доказва се и наличие на статистически значима разлика между групата на БАРН-типичен и тези на ФТД-П (p= 0,029) и ФТД-НФ-ППА (p= 0,040), като пациентите с БАРН-типичен (54,00) са назовали значимо по-голям брой картини, в сравнение с пациентите с ФТД-П и ФТД-НФ-ППА.

От направената съпоставка с контролната група се установява наличие на статистически значима разлика във всички подгрупи на БА и ФТД (p<0,05).

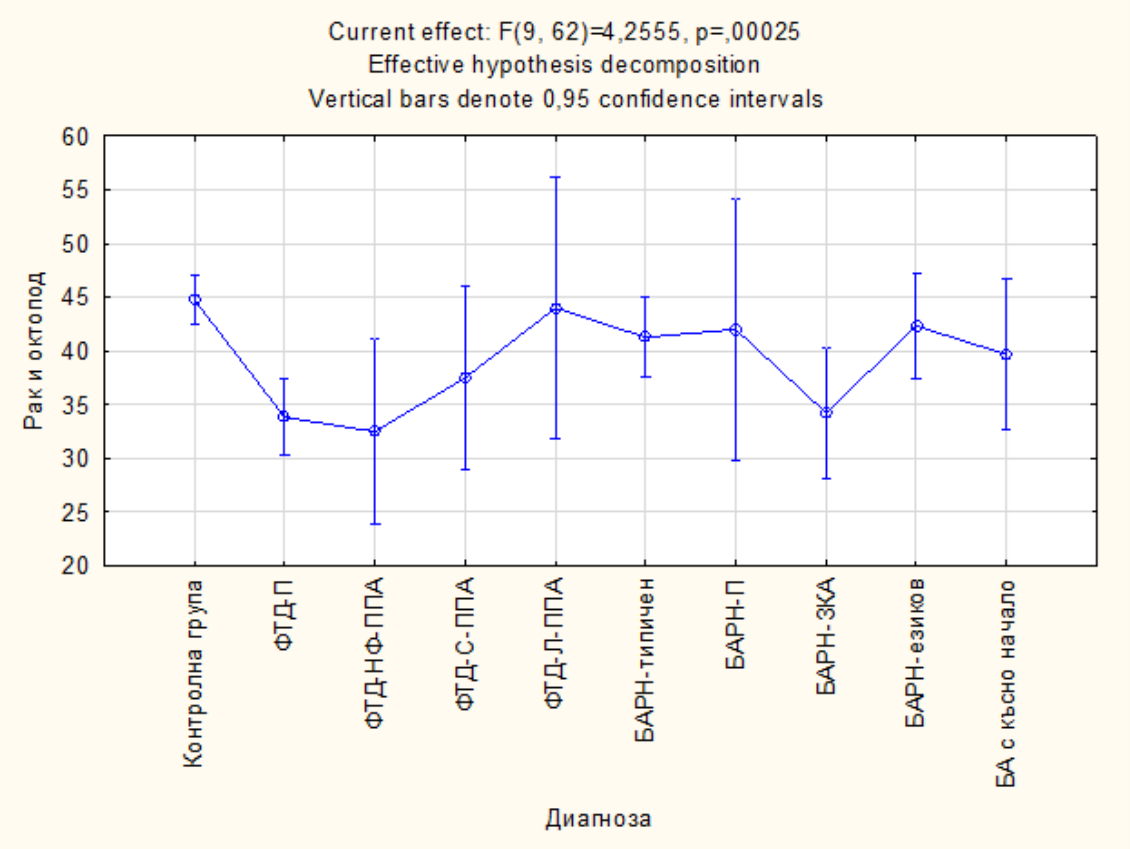
При сравняването на общото представяне по отношение на теста PNO прави впечатление, че най-изразени са нарушенията в групата на ФТД-С-ППА, докато пациентите с БАРН-типичен са постигнали най-висок резултат.



Фигура 89: Сравнение на резултатите от теста PNO в изследваните подгрупи с БА и ФТД.

От проведеното изследване на успеваемостта от теста „Рак и октопод“ при отделните подгрупи на БА и ФТД демонстрира наличие на статистически значима разлика между тях (тест на Крускал-Уолис, H (9, N= 72) =52,333, p<0,001). Последващите две по две сравнения между тях с теста на Ман-Уитни установиха наличие на статистически значима разлика между пациентите с БАРН-типичен и ФТД-НФ-ППА (p= 0,036), като пациентите с ФТД-НФ-ППА (32,50) са се представили значимо по-зле с теста, в сравнение с пациентите с БАРН-типичен (41,27). От направеното сравнение със здравите контроли единствено не се установява наличие на статистически значима разлика с пациентите с БАРН-П и ФТД-Л-ППА (p=1,000), които са се справили с най-високи резултати по отношение на теста.

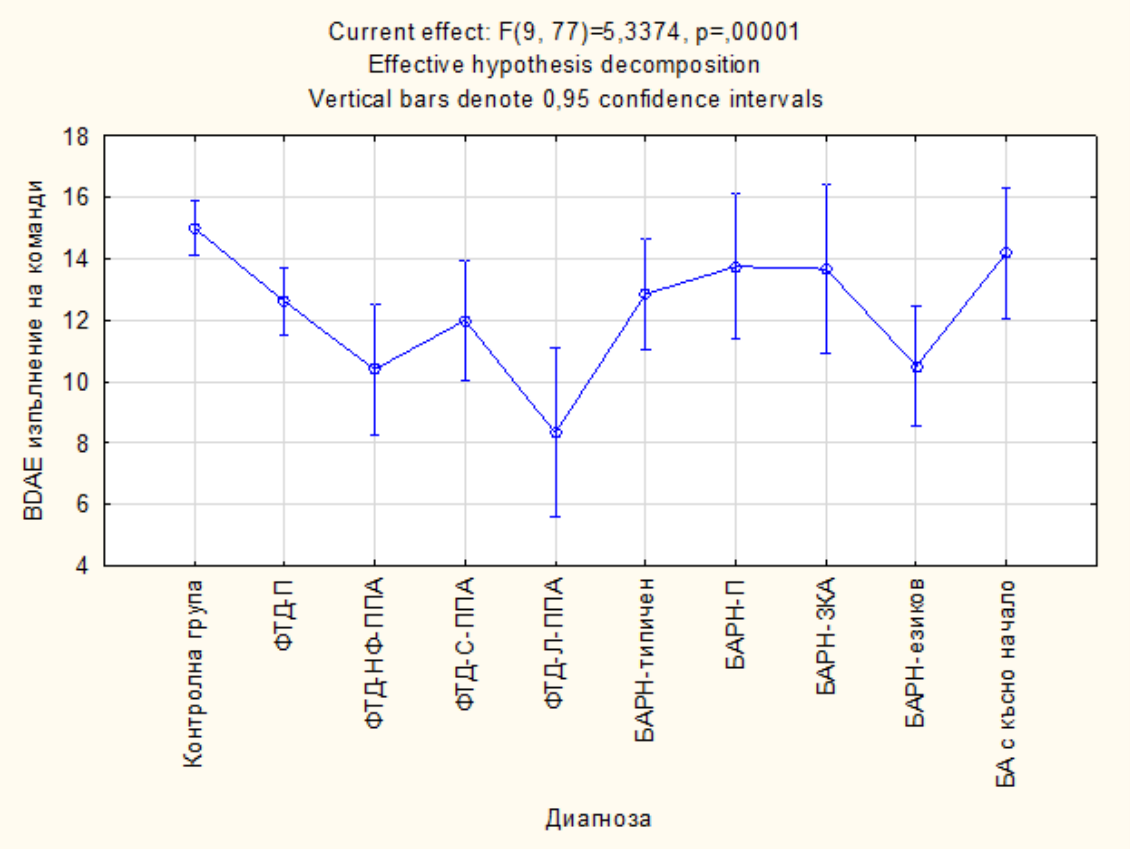
От направената съпоставка в групите се вижда, че пациентите с ФТД-НФ-ППА са се справили с най-слаб резултат, в сравнение с всички останали пациенти.



Фигура 90: Сравнение на резултатите от теста „Рак и октопод“ в изследваните подгрупи с БА и ФТД.

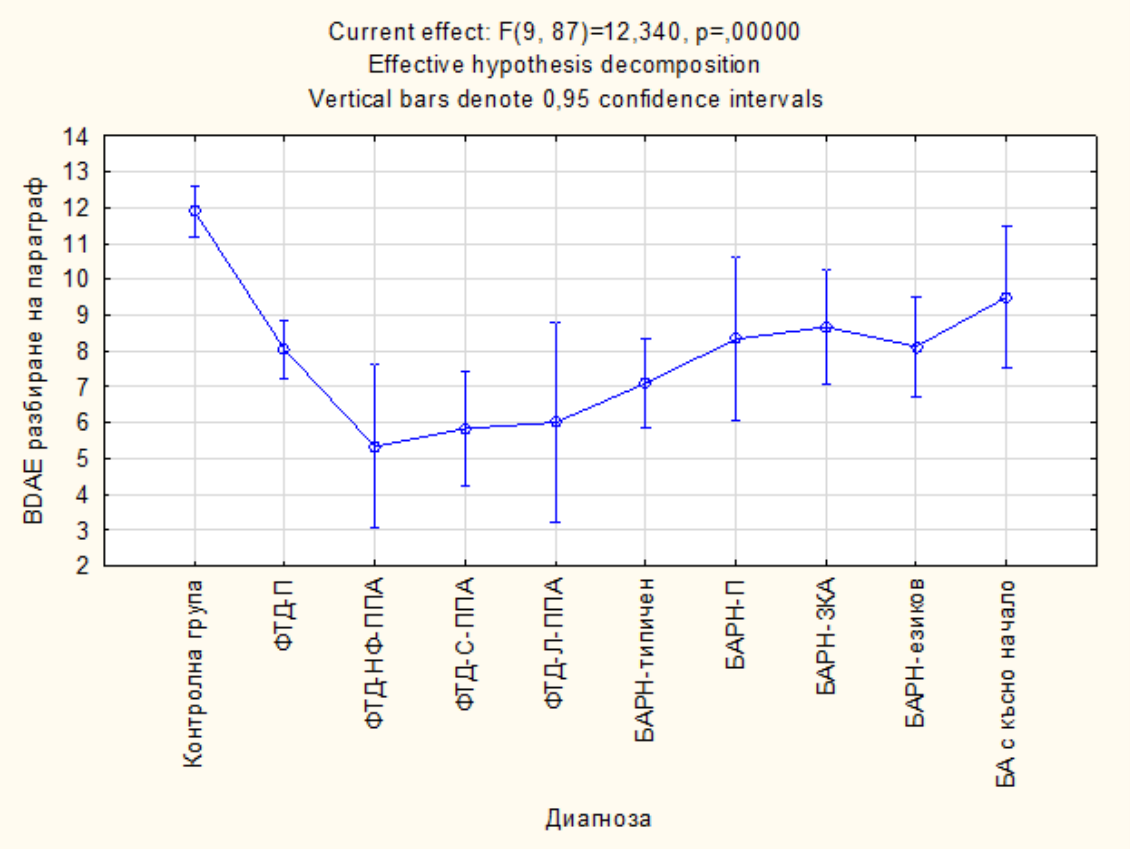
Сравнението на резултатите от теста BDAE, в частта за разбиране на команди при отделните подгрупи на БА и ФТД, показва наличие на статистически значима разлика между тях (тест на Крускал-Уолис, (9, N= 87) =36,377, p<0,001). Последващите две по две сравнения между тях с теста на Ман-Уитни установиха наличие на статистически значима разлика между здравите контроли и всички пациенти с БА и ФТД (p<0,005).

От анализа на резултатите в групите се вижда, че пациентите с ФТД-Л-ППА са постигнали по-нисък резултат в сравнение с останалите групи (8,33).



Фигура 91: Сравнение на резултатите от теста BDAE – разбиране на команди в изследваните подгрупи с БА и ФТД.

Съпоставката на успеваемостта по отношение на теста BDAE в частта за разбиране на параграф при отделните подгрупи на БА и ФТД показва наличие на статистически значима разлика между тях (тест на Крускал-Уолис, H (9, N= 97) =63,346, p<0,001). Последващите две по две сравнения между тях с теста на Ман-Уитни установиха наличие на статистически значима разлика между пациентите с БА с късно начало и тези с БАРН-типичен (p= 0,036) и ФТД-С-ППА (p= 0,013), като пациентите с БА с късно начало са разбрали значимо повече прочетените параграфи (9,50) в сравнение с пациентите с БАРН-типичен (7,10) и ФТД-С-ППА (5,83). Демонстрира се и наличие на статистически значима разлика между пациентите с ФТД-П и ФТД-С-ППА (p= 0,025), където пациентите с ФТД-С-ППА отново са демонстрирали значимо затруднение по отношение на справянето с теста. Показа се и наличие на статистически значима разлика между здравите контроли и всички пациенти с БА и ФТД (p<0,005).



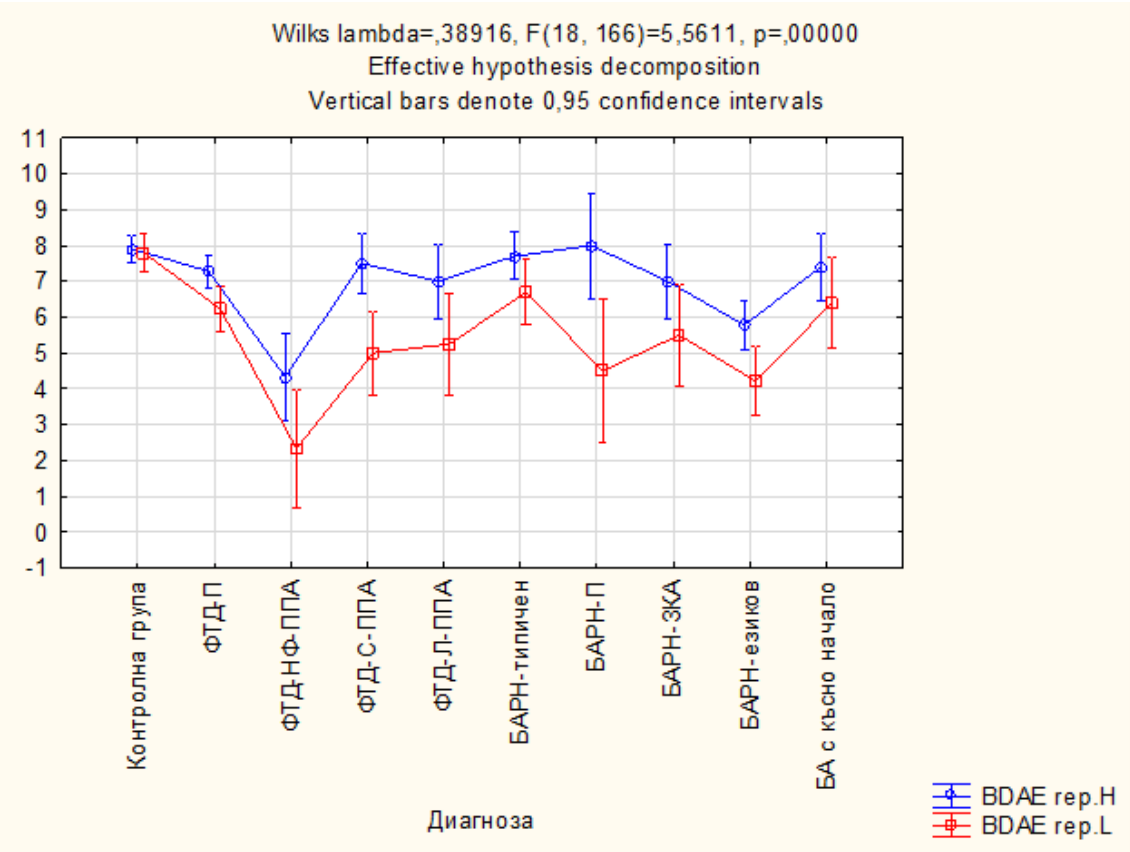
Фигура 92: Сравнение на резултатите от теста BDAE – разбиране на параграф в изследваните подгрупи с БА и ФТД.

Анализът на резултатите от теста BDAE в частта за повторение на фрази с висока и ниска честота при отделните подгрупи на БА и ФТД показва наличие на статистически значима разлика между тях (тест на Крускал-Уолис, p<0,001). Последващите две по две съпоставки между тях с теста на Ман-Уитни установиха наличие на статистически значима разлика между групите на ФТД-НФ-ППА и БА с късно начало (p= 0,031), БАРН-типичен (p= 0,005), ФТД-П (p= 0,011) и ФТД-С-ППА (p= 0,021), като пациентите с ФТД-НФ-ППА са показали значимо затруднение по отношение на повторението на фрази във висока честота (4,33), в сравнение с останалите групи. Демонстрира се и наличие на значима разлика между пациентите с БАРН-типичен и БАРН-езиков (p= 0,026), където тези с БАРН-езиков (5,78) са показали значимо нарушение по отношение на повтарянето, в сравнение с пациентите с БАРН-типичен.

По отношение на справянето с повторението на фрази с ниска честота се доказва значима разлика между групите на ФТД-НФ-ППА и групите на БА с късно начало (p= 0,034), БАРН-типичен (p= 0,018), БАРН-ЗКА (p=0,050) и ФТД-П (p= 0,008), като пациентите с ФТД-НФ-ППА

показват изразени затруднения по отношение на повторението на фрази с ниска честота, в сравнение с останалите групи (2,33). Демонстрира се и наличие на значима разлика при сравнението на постигнатите резултати на БАРН-езиков и БАРН-типичен (p= 0,030) и ФТД-П (p= 0,046), където БАРН-езиков (4,22) са показали по-ниски резултати от теста. Видима е и статистически значима разлика между групите на БАРН-типичен и ФТД-С-ППА (p= 0,039), където пациентите с ФТД-С-ППА са се представили значимо по-слабо (5,00), в сравнение с пациентите с БАРН-типичен.

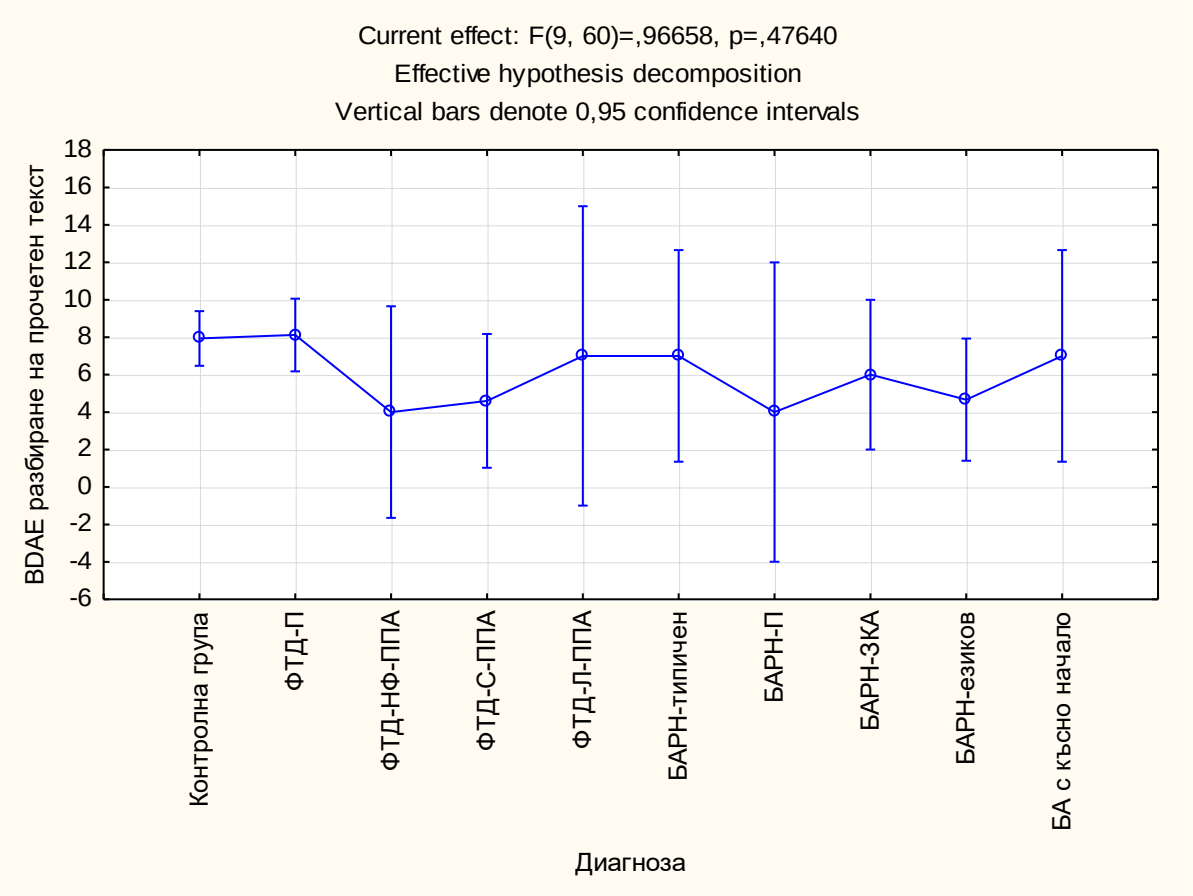
От изследването на резултатите се доказа и наличие на статистически значима разлика между здравите контроли и всички пациенти с БА и ФТД (p<0,005) с изключение на пациентите с БА с късно начало (p=0,068), БАРН-П (p=0,700) и ФТД-С-ППА (p=0,120) по отношение на фразите с висока честота



Фигура 93: Сравнение на резултатите от теста BDAE – повторение на фрази с висока и ниска честота в изследваните подгрупи с БА и ФТД.

Анализът на резултатите от теста BDAE в частта за разбиране на прочетен текст при отделните подгрупи на БА и ФТД показва наличие на статистически значима разлика между тях (тест на Крускал-Уолис, H (9, N= 70) =47,561, p<0,001). Последващите две по две сравнения между тях с теста на Ман-Уитни установиха наличие на статистически значима разлика между пациентите с ФТД-П и ФТД-НФ-ППА (p= 0,045), като пациентите с ФТД-НФ-ППА (4,00) са демонстрирали значимо по-изразени нарушения по отношение на разбиране на прочетен текст в сравнение с пациентите с ФТД-П (8,12).

От направената съпоставка с резултатите на пациентите със здравите контроли се установява наличие на статистически значима разлика с всички пациенти с изключение на тези с ФТД-Л-ППА.



Фигура 94: Сравнение на резултатите от теста BDAE – разбиране на прочетен текст в изследваните подгрупи с БА и ФТД.

От общия анализ на проведените тестове за езикови нарушения се установява, че при различните тестове пациентите с езикови нарушения са се представяли със значимо по-нисък

резултат, което е очаквано. От проведените тестове обаче не се установява достатъчно сензитивен, който да разграничи пациентите с БАРН-езиков от пациентите с езикови нарушения в подгрупите на ФТД, поради припокриващите се езикови нарушения. Това отново е в потвърждение на необходимостта от ликворологичен анализ при такъв тип пациенти, в съчетание с детайлната невропсихологична оценка, без която не е възможно да се осъществи диагностиката на пациентите в отделните подгрупи.

Тестове за оценка на зрително-пространствените нарушения

За установяването на зрително-пространствени нарушения в изследваните групи пациенти са използвани теста за прерисуването на сложната фигура на Рей и за рисуване на часовник.

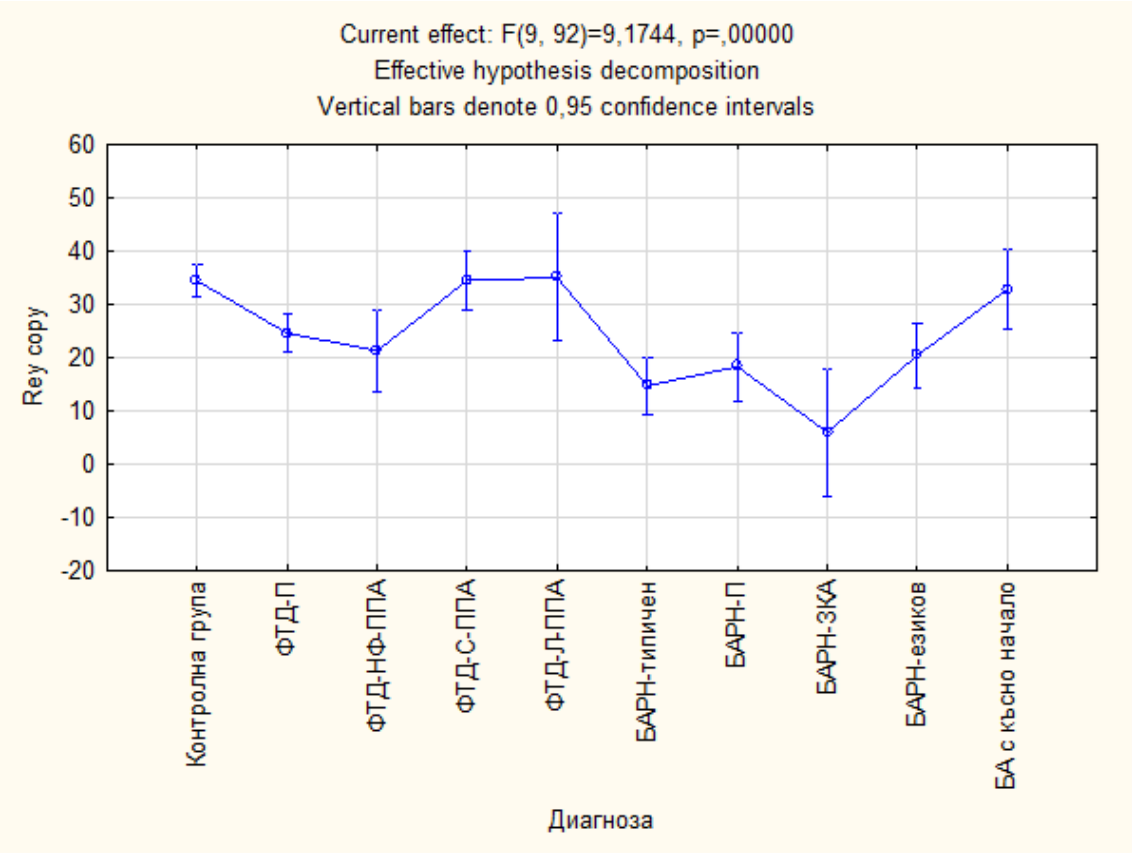
Сравнението на резултатите от теста за прерисуване на сложната фигура на Рей при отделните подгрупи на БА и ФТД показва наличие на статистически значима разлика между тях (тест на Крускал-Уолис, H (9, N= 102) =54,826, p<0,001). Последващите две по две сравнения между тях с теста на Ман-Уитни установиха наличие на статистически значима разлика между пациентите с БАРН-типичен и тези с БА с късно начало (p= 0,012), ФТД-П (0,036), ФТД-С-ППА (p= 0,001) и ФТД-Л-ППА (p= 0,041), като пациентите с БАРН-типичен (14,70) са показали значимо по-слабо представяне при прерисуването на фигурата.

При изследването на резултатите е налична и значима разлика в представянето на групите на БАРН- П и пациентите с БА с късно начало (p= 0,042) и ФТД-С-ППА (p= 0,002), като пациентите с БАРН-П са постигнали по-нисък резултат по отношение на теста (18,60).

От анализа се доказва се наличие на значима разлика между групите на БАРН-езиков и БА с късно начало (p= 0,040) и ФТД-С-ППА (p= 0,002), като пациентите с БАРН-езиков са се представили със значимо затруднение по отношение на прерисуването на фигурата (22,06).

Демонстрира се и наличие на статистически значима разлика между пациентите с ФТД-С-ППА и тези с БАРН-ЗКА (p= 0,041), ФТД-П (p= 0,005) и ФТД-НФ-ППА (p= 0,004), като пациентите с ФТД-С-ППА са се справили значимо по-добре с прерисуването на фигурата на Рей.

От направената съпоставка с резултатите на пациентите със здравите контроли се установява наличие на статистически значима разлика с всички пациенти с БА и ФТД (p<0,001).

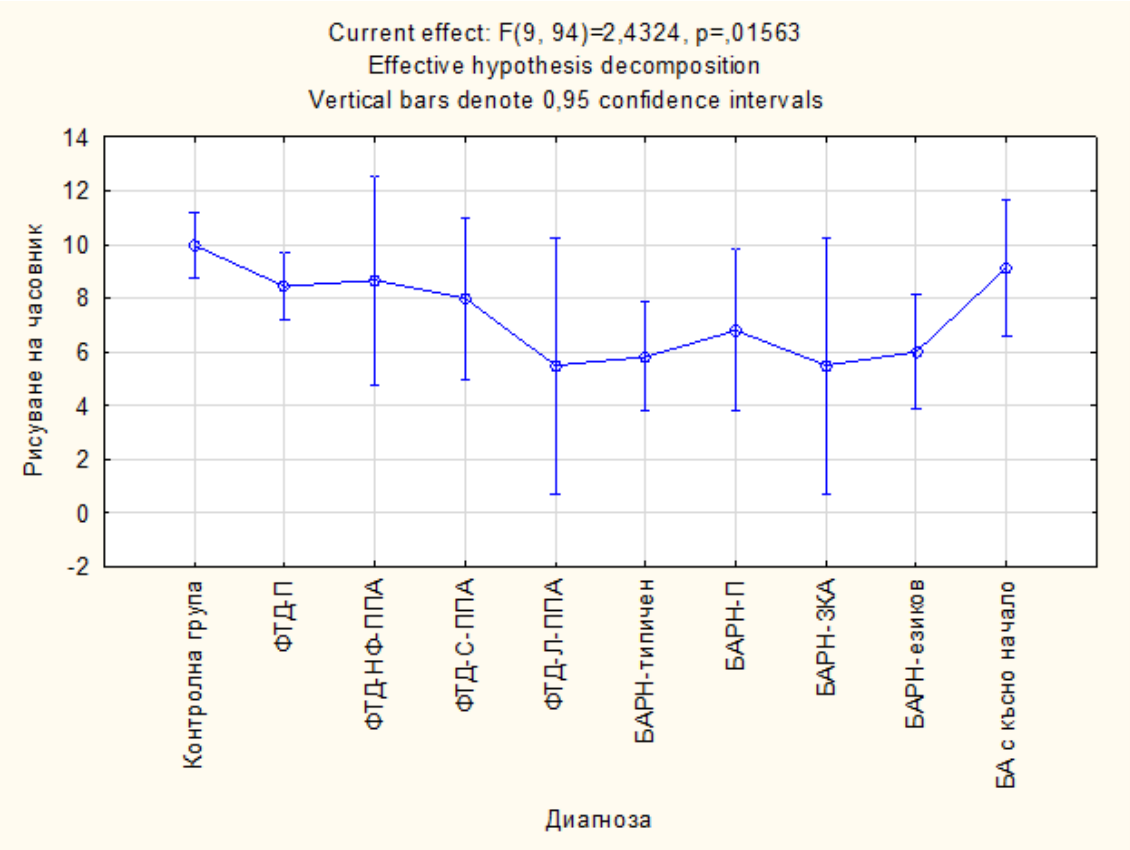


Фигура 95: Сравнение на резултатите от теста за прересуване на сложната фигура на Рей в изследваните подгрупи с БА и ФТД.

Сравнението на резултатите от теста за рисуване на часовник при отделните подгрупи на БА и ФТД показва наличие на статистически значима разлика между тях (тест на Крускал-Уолис, H (9, N= 104) =41,364, p<0,001). Последващите две по две изследвания между тях с теста на Ман-Уитни установиха наличие на статистически значима разлика между пациентите с БАРН-типичен и тези с БА с късно начало (p= 0,013) и ФТД-П (p= 0,033), както и между пациентите с БА с късно начало и БАРН-езиков (p= 0,023). От анализа се установява, че пациентите с БАРН-типичен (5,82) и тези с БАРН-езиков (6,00) са се справили значимо по-трудно с теста за рисуване на часовник в сравнение с останалите групи.

От направената съпоставка с резултатите на пациентите със здравите контроли се установява наличие на статистически значима разлика с всички пациенти с БА и ФТД (p<0,005) с изключение на пациентите с БА с късно начало (p= 0,255).

Въпреки липсата на статистически значима разлика с останалите групи при съпоставянето на резултатите от двата за оценка на зрително-пространствените нарушения се вижда, че пациентите с БАРН-ЗКА са постигнали най-нисък резултат, в сравнение с всички останали групи.

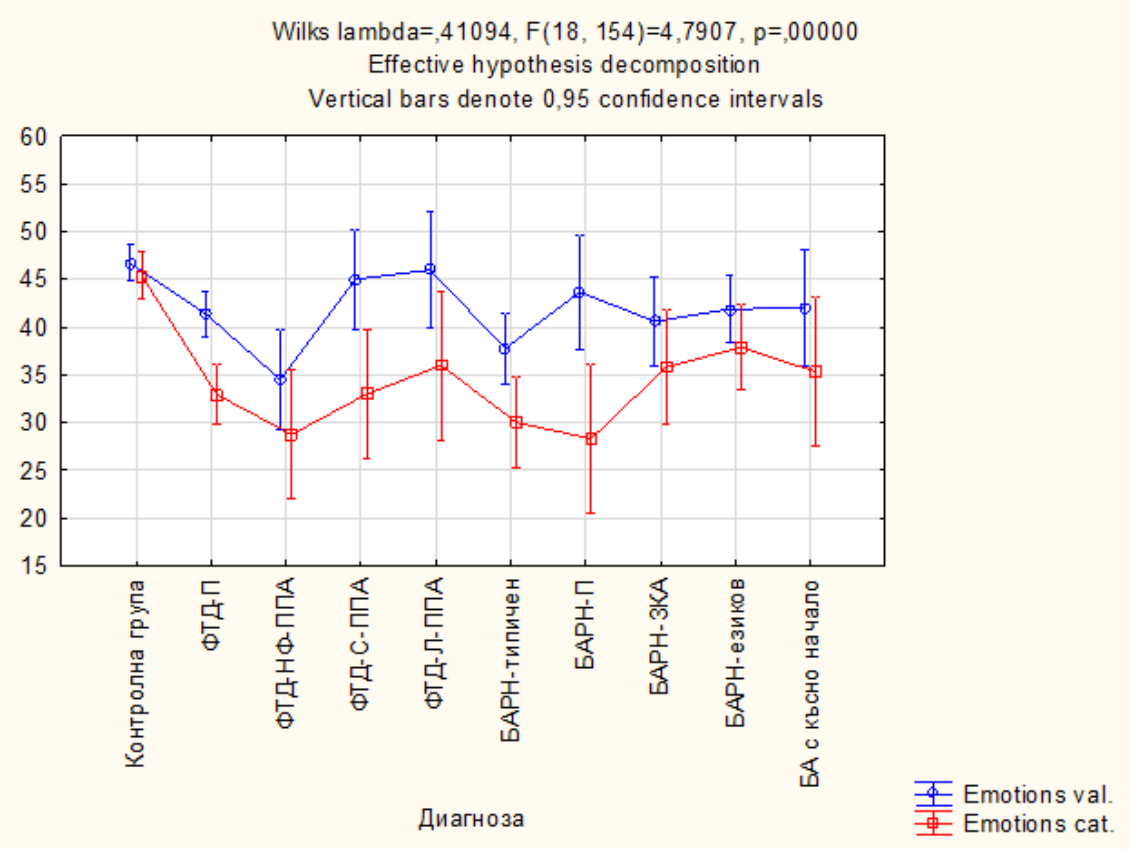


Фигура 96: Сравнение на резултатите от теста за рисуване на часовник в изследваните подгрупи с БА и ФТД.

Тестове за определяне на нарушенията за разпознаването на емоции

Сравнението на резултатите от теста за разпознаване на емоции при отделните подгрупи на БА и ФТД показва наличие на статистически значима разлика между тях (тест на Крускал-Уолис, $p<0,001$). Последващите две по две сравнения между тях с теста на Ман-Уитни установиха наличие на статистически значима разлика между пациентите с ФТД-НФ-ППА и ФТД-С-ППА ($p= 0,025$) по отношение на теста за валенсия, като пациентите с ФТД-НФ-ППА (34,50) са показали значимо по-голямо затруднение по отношение на разпознаването на емоции.

От проведения анализ със съпоставка на резултатите на пациентите със здравите контроли се установява наличие на статистически значима разлика с всички пациенти с БА и ФТД ($p<0,005$).



Фигура 97: Сравнение на резултатите от теста за разпознаване на емоции в изследваните подгрупи с БА и ФТД.

Въпросници за определяне на наличието на поведенчески нарушения

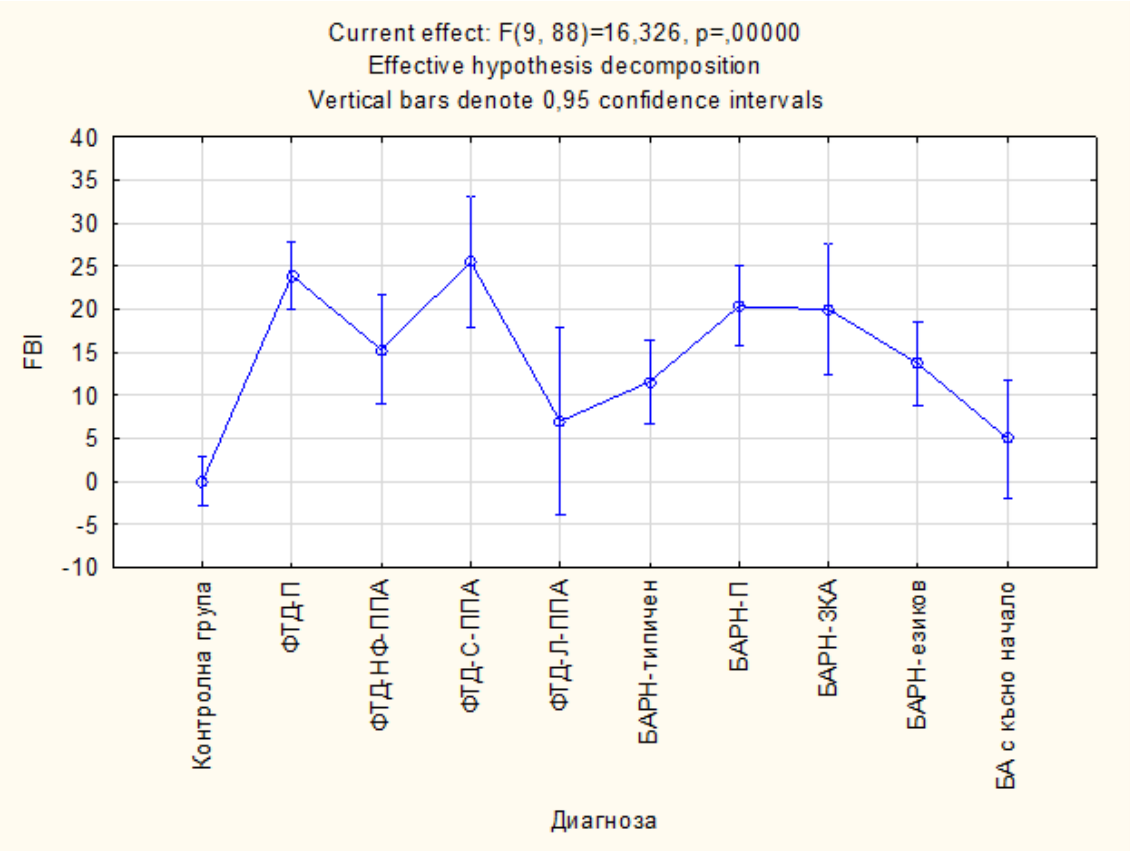
За да се определи наличието на поведенчески нарушения в групите са изследвани следните въпросници – NPI, GDS и FBI.

Съпоставянето на резултатите от теста FBI при отделните подгрупи на БА и ФТД показва наличие на статистически значима разлика между тях (тест на Крускал-Уолис, H (9, N= 98) =75,183, p<0,001). Последващите две по две сравнения между тях с теста на Ман-Уитни установиха наличие на статистически значима разлика между пациентите с БА с късно начало и БАРН-П (p= 0,011), БАРН-езиков (p= 0,043), ФТД-НФ-ППА (p= 0,010) и ФТД-С-ППА (p= 0,020), като пациентите с БА с късно начало са показали значимо по-малко нарушения в поведението, в съответствие с останалите пациенти (5,00).

Демонстрира се и наличие на значима разлика между резултатите на пациентите с ФТД-П и тези с БА с късно начало (p= 0,001), БАРН-типичен (p= 0,003), БАРН-езиков (p= 0,010) и ФТД-

Л-ППА (p= 0,041), като пациентите с ФТД-П (23,94) са показали значимо повече нарушения в поведението в сравнение с пациентите с БА с късно начало, БАРН-типичен, БАРН-езиков и ФТД-Л-ППА.

От направената съпоставка с резултатите на пациентите със здравите контроли се установява наличие на статистически значима разлика с всички пациенти с БА и ФТД (p<0,005).

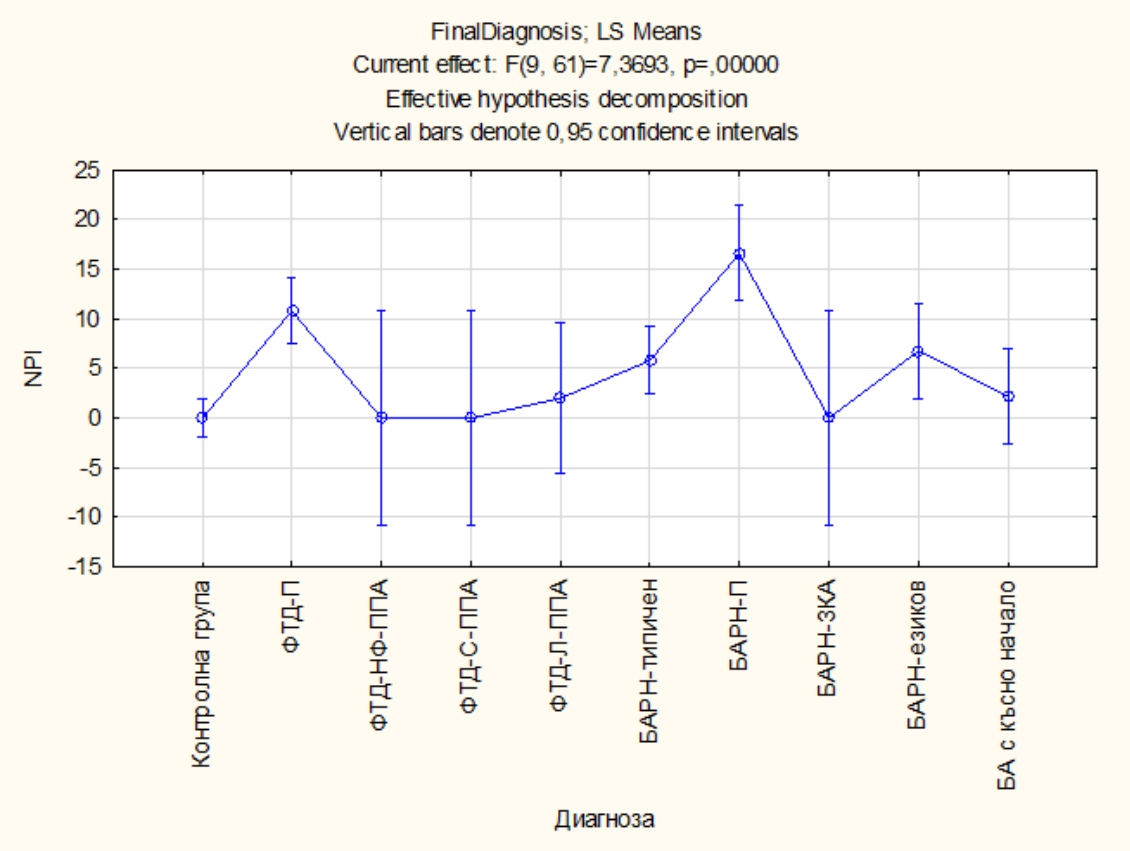


Фигура 98: Сравнение на резултатите от теста FBI в изследваните подгрупи с БА и ФТД.

Изследването на резултатите от теста NPI при отделните подгрупи на БА и ФТД показва наличие на статистически значима разлика между тях (тест на Крускал-Уолис, H (9, N= 98) =42,274, p<0,001). Последващите две по две сравнения между тях с теста на Ман-Уитни установиха наличие на статистически значима разлика между пациентите с БА с късно начало и БАРН-П (p= 0,018) и ФТД-П (p= 0,036), като пациентите с БАРН-П (16,60) и пациентите с ФТД-П (10,92) са показали най-значими нарушения в поведението от оценката с теста NPI.

От направения анализ се доказва и наличие на значима разлика между резултатите на пациентите с БАРН-типичен и БАРН-П (p= 0,035), където пациентите с БАРН-П са със значимо по-изразени нарушения в поведението, в сравнение с пациентите с БАРН-типичен.

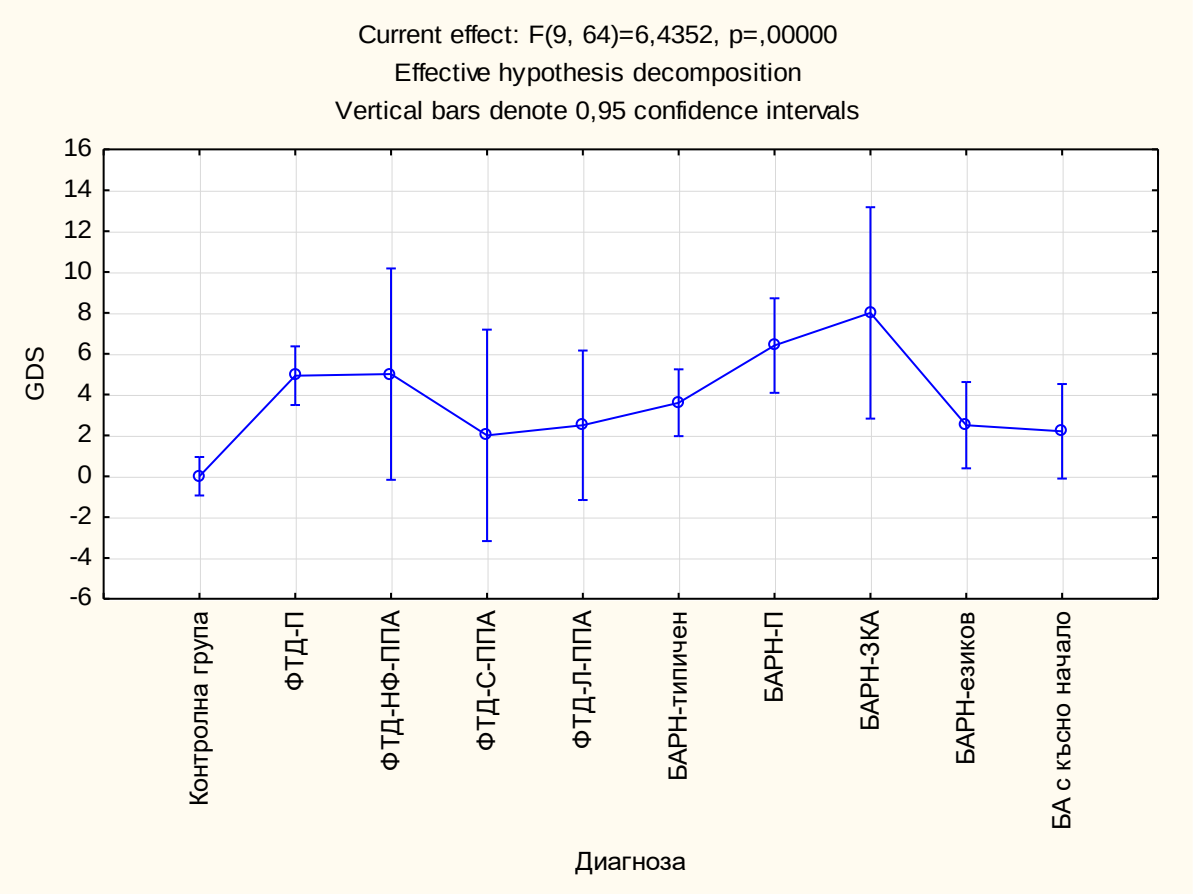
От направената съпоставка с резултатите на пациентите със здравите контроли се демонстрира наличие на статистически значима разлика с всички пациенти с БА и ФТД (p<0,005) с изключение на пациентите с ФТД-С-ППА и ФТД-НФ-ППА (p=1,000).



Фигура 99: Сравнение на резултатите от теста NPI в изследваните подгрупи с БА и ФТД.

Проведеният анализ на резултатите от теста GDS при отделните подгрупи на БА и ФТД показва наличие на статистически значима разлика между тях (тест на Крускал-Уолис, H (9, N= 98) =53,250, p<0,001). Последващите две по две изследвания между тях с теста на Ман-Уитни установиха наличие на статистически значима разлика между пациентите с БАРН-П и тези с БА с късно начало (p= 0,034) и БАРН-типичен (p= 0,040), като поведенческите нарушения оценени с теста GDS при пациентите с БАРН-П (6,40) са значимо по-изразени в сравнение с останалите групи.

От направеното сравнение с резултатите на пациентите със здравите контроли се демонстрира наличие на статистически значима разлика с всички пациенти с БА и ФТД (p<0,005) с изключение на пациентите с ФТД-С-ППА и ФТД-НФ-ППА (p=1,000).



Фигура 100: Сравнение на резултатите от теста GDS в изследваните подгрупи с БА и ФТД.

От проведената съпоставка по отношение на поведенческите нарушения се установява, че пациентите с БАРН-П и ФТД-П са най-тежко засегнати. Поради припокриващия се фенотип при тях, диференциалната диагноза е изключително предизвикателство само на база на резултатите от невропсихологичните изследвания.

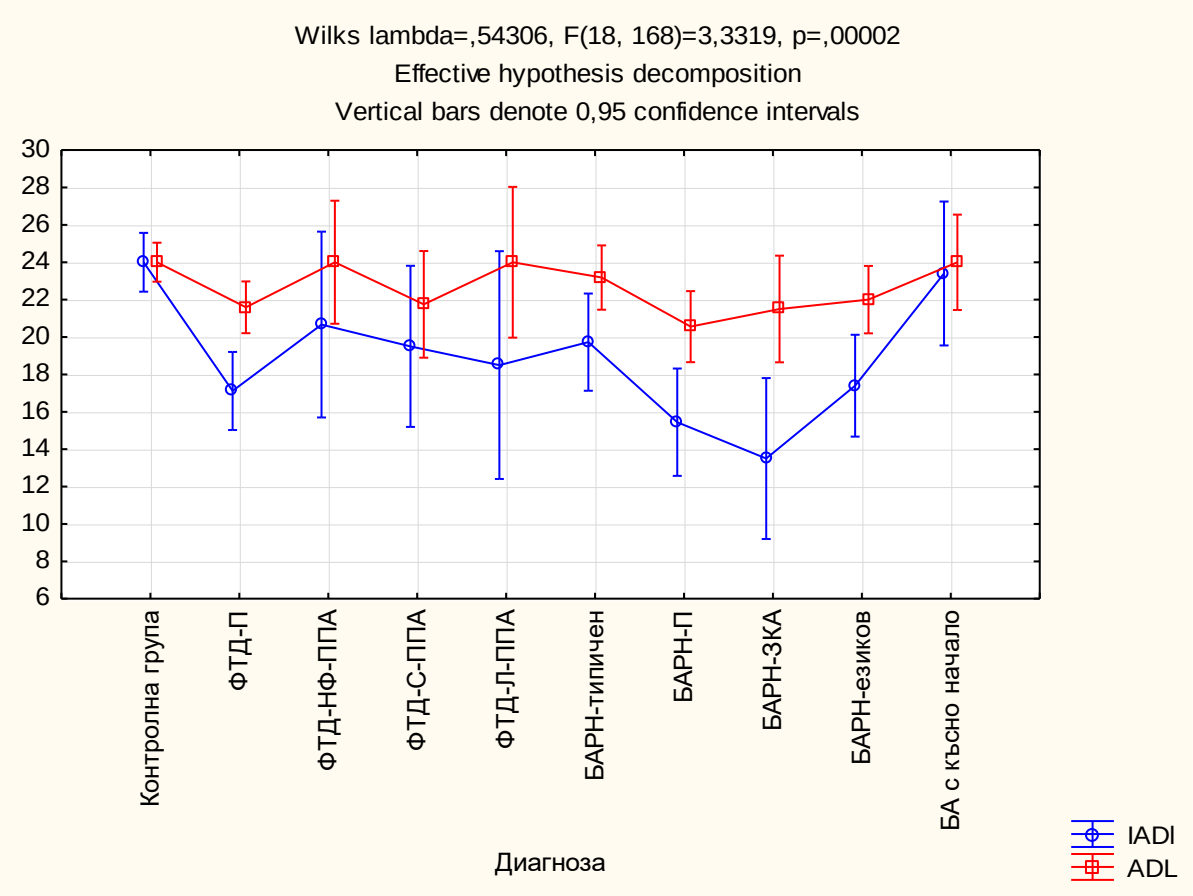
Въпросници за справянето с ежедневните дейности

Проведеният анализ на резултатите от тестовете за оценка на справянето с ежедневните дейности при отделните подгрупи на БА и ФТД показва наличие на статистически значима разлика между тях (тест на Крускал-Уолис, p<0,001). Последващите две по две сравнения между тях с теста на Ман-Уитни установиха наличие на статистически значима разлика между пациентите с БА с

късно начало и БАРН-П (p= 0,032) по отношение на справянето с ежедневните дейности, като групата на БАРН-П са със значимо по-изразени затруднения.

От съпоставянето на частта за справяне с инструменталните ежедневните дейности се демонстрира наличие на статистически значима между групата на БА с късно начало и тези на БАРН-П (p= 0,040), БАРН-ЗКА (p= 0,017), БАРН-езиков (p= 0,013) и ФТД-П (p= 0,028), които показват най-големи затруднения в справянето с ежедневните инструментални дейности.

От направеното сравнение с резултатите на пациентите със здравите контроли се демонстрира наличие на статистически значима разлика с всички пациенти с БА и ФТД (p<0,005).



Фигура 101: Сравнение на резултатите от теста наличие на нарушения в справянето с ежедневните дейности в изследваните подгрупи с БА и ФТД.

От съпоставката на получените резултати в отделните тестове не са достатъчно чувствителни по отношение на отдиференциарането на отделите подгрупи, поради което в

следващата част на тази глава ще представим проведеният анализ посредством z-score за оценка на нарушенията в отделните домейни на засягане.

Анализ на резултатите от проведените невропсихологични тестове по домейни

Таблица 28: Стойности на z-score в отделните групи по домейни

		Общ когнитивен статус	Вербална епизодична памет	Невербална епизодична памет	Внимание	Екзекутивни функции	Реч и езикови функции	Зрително-пространствени	Емоции	Нарушения в поведението	Ежедневни дейности
ФТД-П	Valid N	44	38	21	32	44	34	34	25	18	18
	Mean	-9,19	-4,70	-3,89	-5,11	-4,94	-6,89	-8,49	-11,17	16,00	-4,50
	Std. Dev.	5,29	2,95	2,20	4,42	1,73	5,85	17,41	7,48	8,76	4,61
ФТД-Л-ППА	Valid N	4	3	2	3	4	4	3	3	2	2
	Mean	-15,29	-5,27	-1,84	-5,16	-6,73	-10,42	-16,27	-5,66	3,83	-2,75
	Std. Dev.	7,45	2,11	2,09	5,94	2,63	8,00	28,45	1,41	3,06	3,18
ФТД-С-ППА	Valid N	9	8	6	7	9	9	9	6	4	4
	Mean	-11,32	-6,74	-3,79	-4,07	-5,45	-18,54	-2,93	-7,92	23,33	-3,38
	Std. Dev.	5,03	2,23	1,38	2,98	1,82	11,48	3,83	4,32	15,28	4,50
ФТД-НФ-ППА	Valid N	6	6	4	4	6	6	5	4	6	3
	Mean	-13,56	-4,09	-3,47	-4,79	-5,59	-8,48	-7,32	-16,54	14,72	-1,67
	Std. Dev.	1,90	2,56	1,95	2,45	1,78	5,84	3,71	7,59	6,79	2,08
БАРН-типични	Valid N	18	14	10	12	17	12	12	8	10	11
	Mean	-12,45	-6,01	-5,51	-6,33	-5,18	-4,98	-16,75	-13,91	7,00	-2,55
	Std. Dev.	5,82	2,07	0,87	3,08	1,04	2,11	7,88	8,44	6,62	2,69
БАРН-езикови	Valid N	15	11	7	10	13	12	11	9	10	10
	Mean	-16,70	-5,91	-5,07	-5,60	-5,77	-7,46	-17,97	-7,03	11,97	-4,30

	Std. Dev.	4,14	2,62	0,92	2,95	1,22	3,73	13,45	6,60	8,65	4,68
БАРН-ЗКА	Valid N	8	6	1	5	8	8	3	5	4	4
	Mean	-12,80	-4,82	-5,64	-2,64	-5,06	-9,20	-23,26	-8,97	19,17	-6,50
	Std. Dev.	5,07	2,38		2,38	1,74	4,40	22,61	10,05	16,06	5,07
БАРН-П	Valid N	15	15	7	9	15	11	8	3	11	9
	Mean	-12,00	-5,11	-4,69	-7,38	-6,07	-3,93	-12,95	-11,35	19,48	-6,00
	Std. Dev.	6,82	2,97	1,33	3,59	1,35	2,48	10,12	5,21	9,71	4,35
БА с късно начало	Valid N	10	8	5	7	10	7	8	4	5	5
	Mean	-9,69	-5,10	-3,95	-5,18	-4,82	-4,82	-4,22	-8,65	3,13	-0,30
	Std. Dev.	4,85	2,72	1,39	3,14	1,56	5,08	11,52	5,57	2,93	0,45
Всички групи	Valid N	159	139	93	119	156	133	123	97	100	96
	Mean	-9,45	-4,09	-2,91	-3,99	-4,29	-5,97	-8,18	-7,20	9,74	-2,68
	Std. Dev.	6,91	3,22	2,55	3,98	2,56	6,70	13,53	7,76	10,69	3,88
Контрол-на група	Valid N	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30
	Mean	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	Std. Dev.	0,65	0,61	1,00	0,78	0,45	0,30	0,65	0,75	0,00	0,00

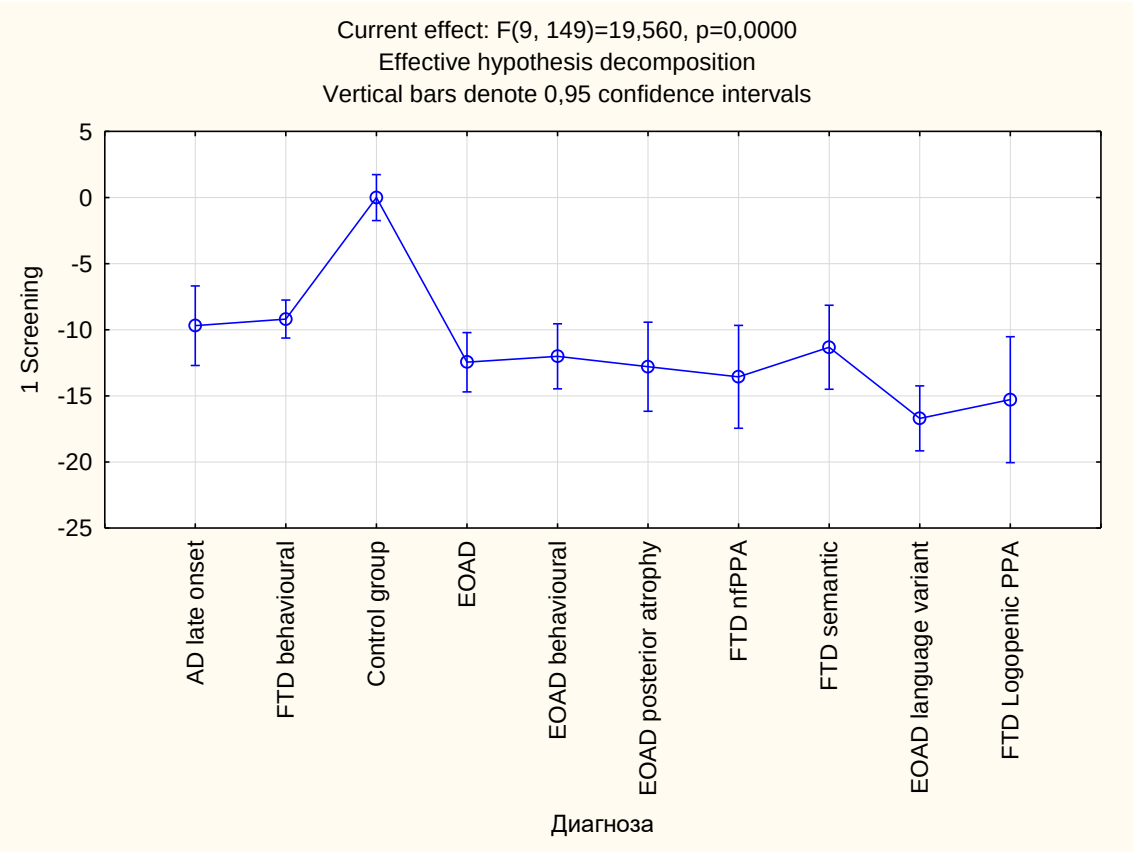
Анализ на резултатите по отношение на оценка на общия когнитивен статус

От проведеният анализа посредством one-way ANOVA с последваща корекция на Бонферони се установи наличие на статистически значима разлика по отношение на оценката на общия когнитивен статус между отделните подгрупи и здравите контроли ($p<0,001$).

Установява се и наличие на значима разлика между подгрупите на пациентите с БАРН-езиков и пациентите с БА с ранно начало ($p=0,022$) и ФТД-П ($p<0,001$).

Резултатите по отношение на общия когнитивен статус при пациентите с БАРН-езиков е с най-голяма разлика в сравнение в всички изследвани подгрупи пациентите, за разлика от групите

на БА с късно начало и ФТД-П, при които се установява най-малко значима разлика в сравнение с контролната група пациенти.

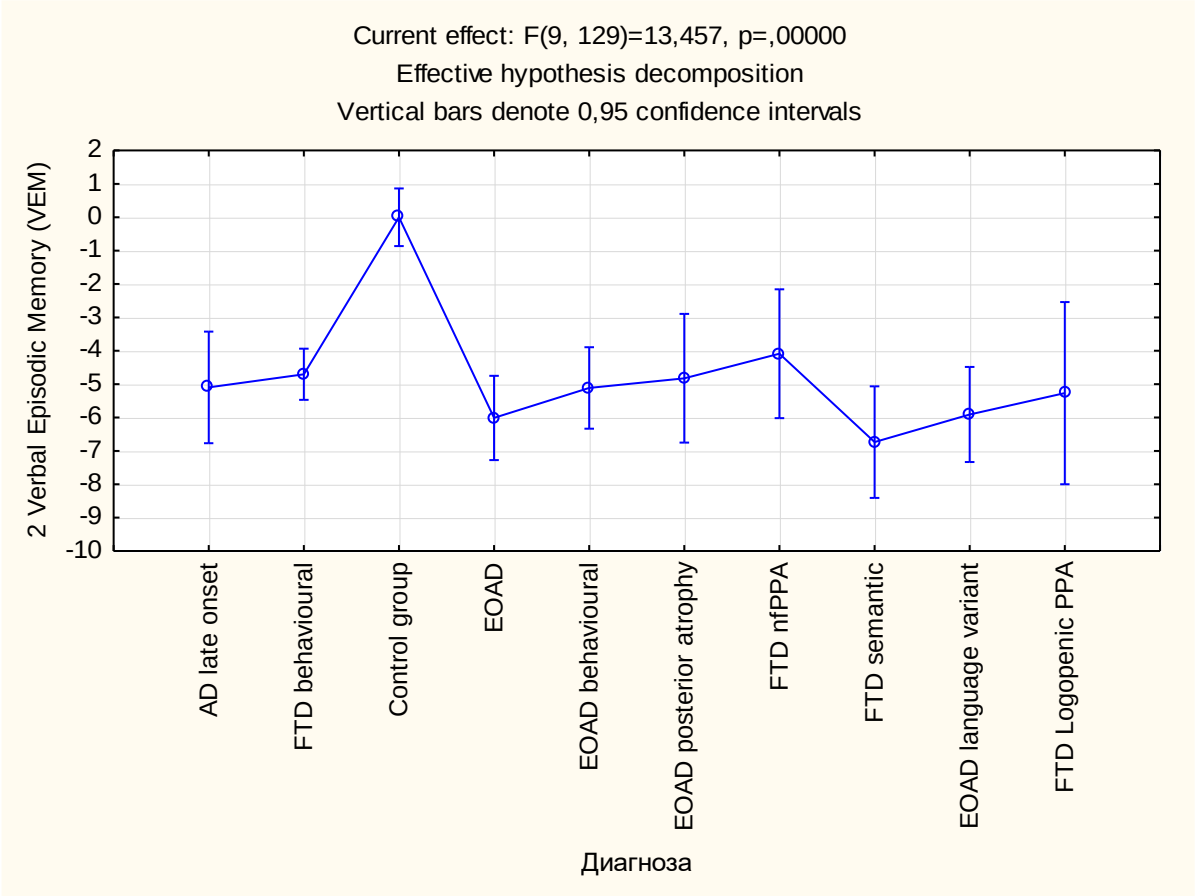


Фигура 102: Резултати от анализа за оценка на общия когнитивен статус

Анализ на резултатите по отношение на вербалната епизодична памет

От проведеното изследване по отношение на вербалната епизодична памет посредством one-way ANOVA с последваща корекция на Бонферони се доказа наличие на статистически значима разлика между всички групи пациенти и здравите контроли ($p<0,001$).

При съпоставката на резултатите между отделните групи се установява, че при пациентите с ФТД-С-ППА е налична най-голяма разлика по отношение на получените резултати в сравнение със здравите контроли, докато в подгрупата на пациентите с ФТД-НФ-ППА разликата с контролната група е най-малка.

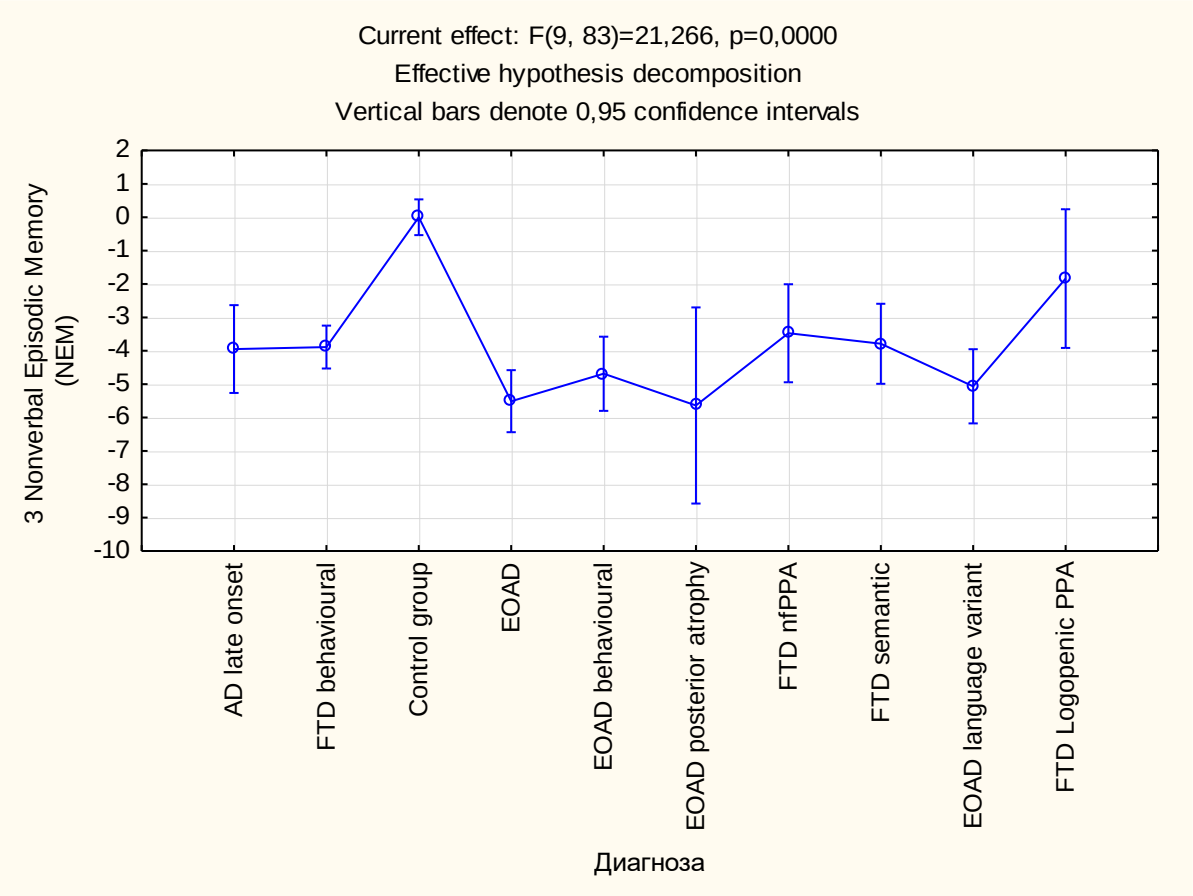


Фигура 103: Резултати от анализа за оценка на вербалната епизодична памет

Анализ на резултатите от оценката на невербалната епизодична памет

Проведеният анализа на резултатите от тестовете, оценяващи домейна на невербалната епизодична памет посредством one-way ANOVA с последваща корекция на Бонферони, установи наличие на значима статистическа разлика между получените резултати на всички подгрупи пациенти, в сравнение със здравите контроли ($p<0,05$) с изключение на пациентите с ФТД-Л-ППА, при които резултата от проведените тестове за оценка на невербалната епизодична памет не се различават значимо от резултатите на здравите контроли.

При съпоставка на резултатите в отделните подгрупи се установява, че пациентите с БАРН-ЗКА имат най-голяма разлика по отношение на получените резултати в сравнение с контролната група, докато очаквано предвид липсата на статистически значима разлика пациентите с ФТД-Л-ППА имат най-малка разлика по отношение на справянето с тестовете за невербална епизодична памет в сравнение с контролите.



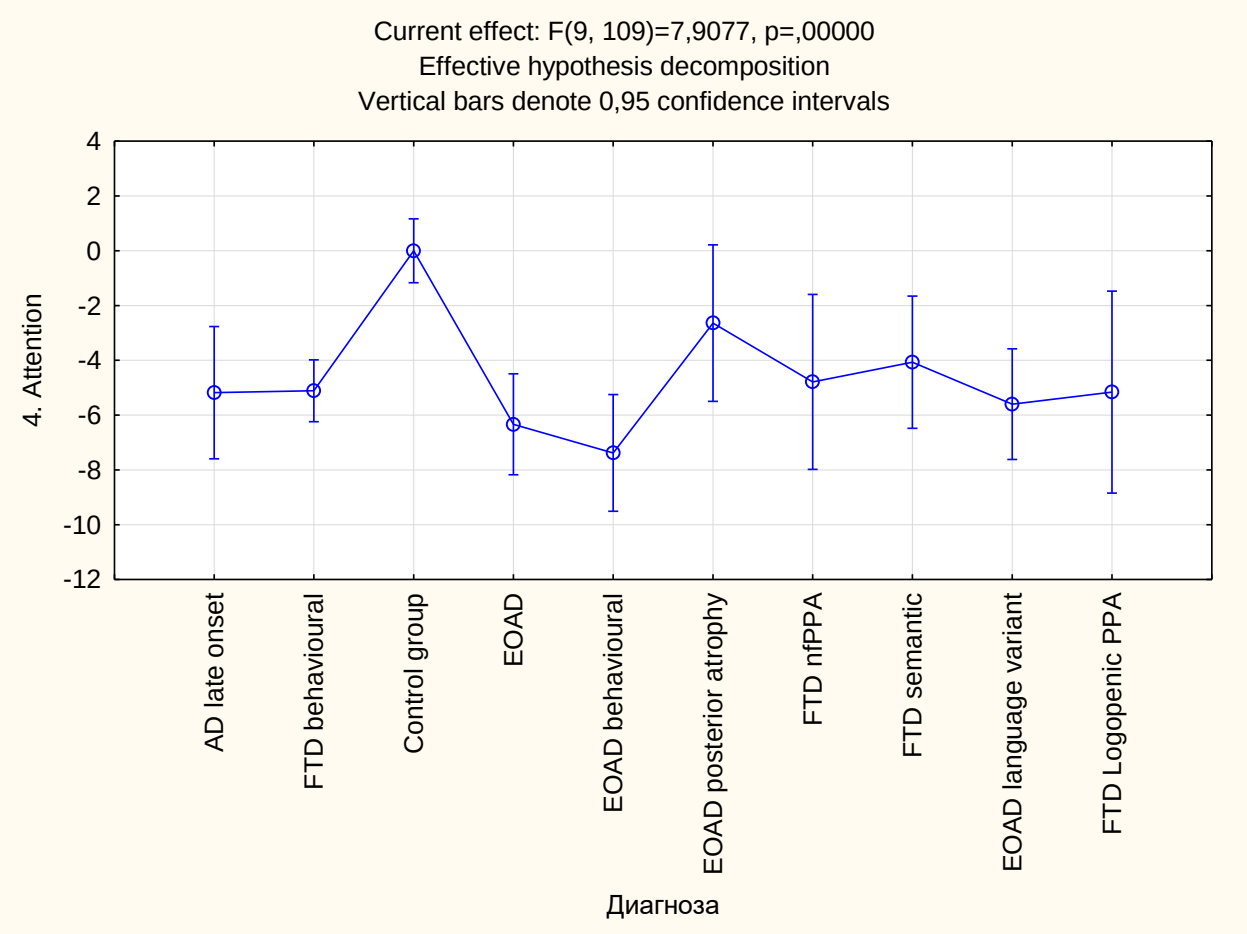
Фигура 104: Резултати от анализа за оценка на невербалната епизодична памет

Анализ на резултатите за оценка на вниманието

От проведеното изследване на получените резултати за оценка на вниманието посредством one-way ANOVA и последваща корекция на Бонферони се демонстрира наличие на статистически значима разлика между здравите контроли и пациентите с БА с късно начало (p=0,009), ФТД-П (p<0,001), БАРН-типични (p<0,001), БАРН- П (p<0,001) и БАРН-езиков (p<0,001). При останалите групи не се доказа наличие на значима разлика по отношение на тестовете за оценка на вниманието в сравнение със здравите контроли.

При сравняване на резултатите между групите с налична статистически значима разлика се установява, че подгрупата на БАРН-П са с най-значима разлика с контролите по отношение на тестовете, следвани от пациентите с БА с късно начало.

От друга страна при пациентите с БАРН-ЗКА се установява най-малка разлика в сравнение с контролите, което означава, че те са се справили най-добре по отношение на тестовете за внимание.



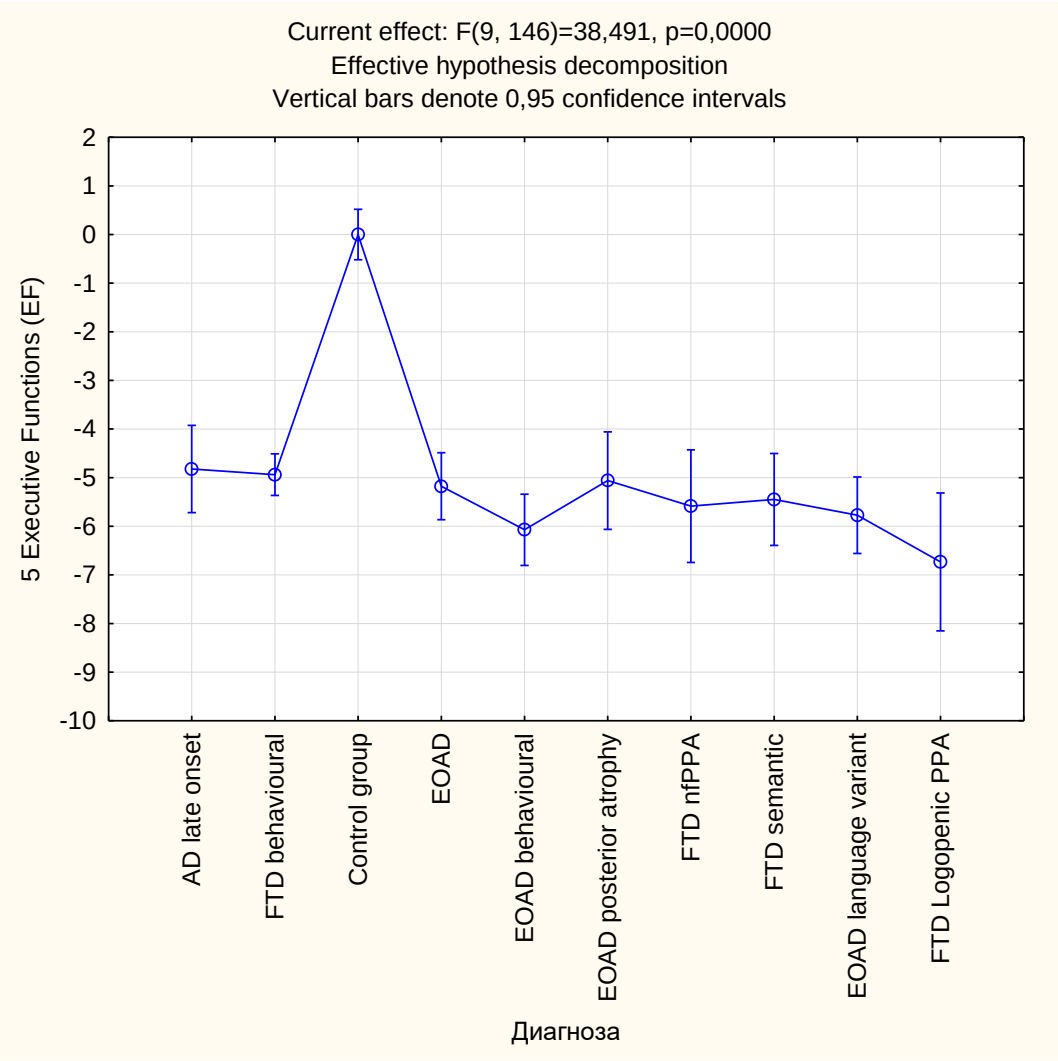
Фигура 105: Резултати от анализа за оценка на нарушенията във вниманието

Анализ на резултатите за оценка на екзекутивните функции

От проведеното сравнение на получените резултати за оценка на вниманието посредством one-way ANOVA и последваща корекция на Бонферони се доказа наличие на статистически значима разлика между всички подгрупи с БА и ФТД в сравнение със здравите контроли ($p<0,001$).

При съпоставка на получените резултати се установява, че при пациентите в групата на ФТД-Л-ППА се установява най-голяма значима разлика по отношение на справянето с тестовете, което означава, че при тази група пациенти се установява най-значимото нарушения по отношение

на справянето с тестовете за екзекутивни функции, докато при пациентите с БА с късно начало се установява най-малка значима разлика.



Фигура 106: Резултати от анализа за оценка на екзекутивните функции

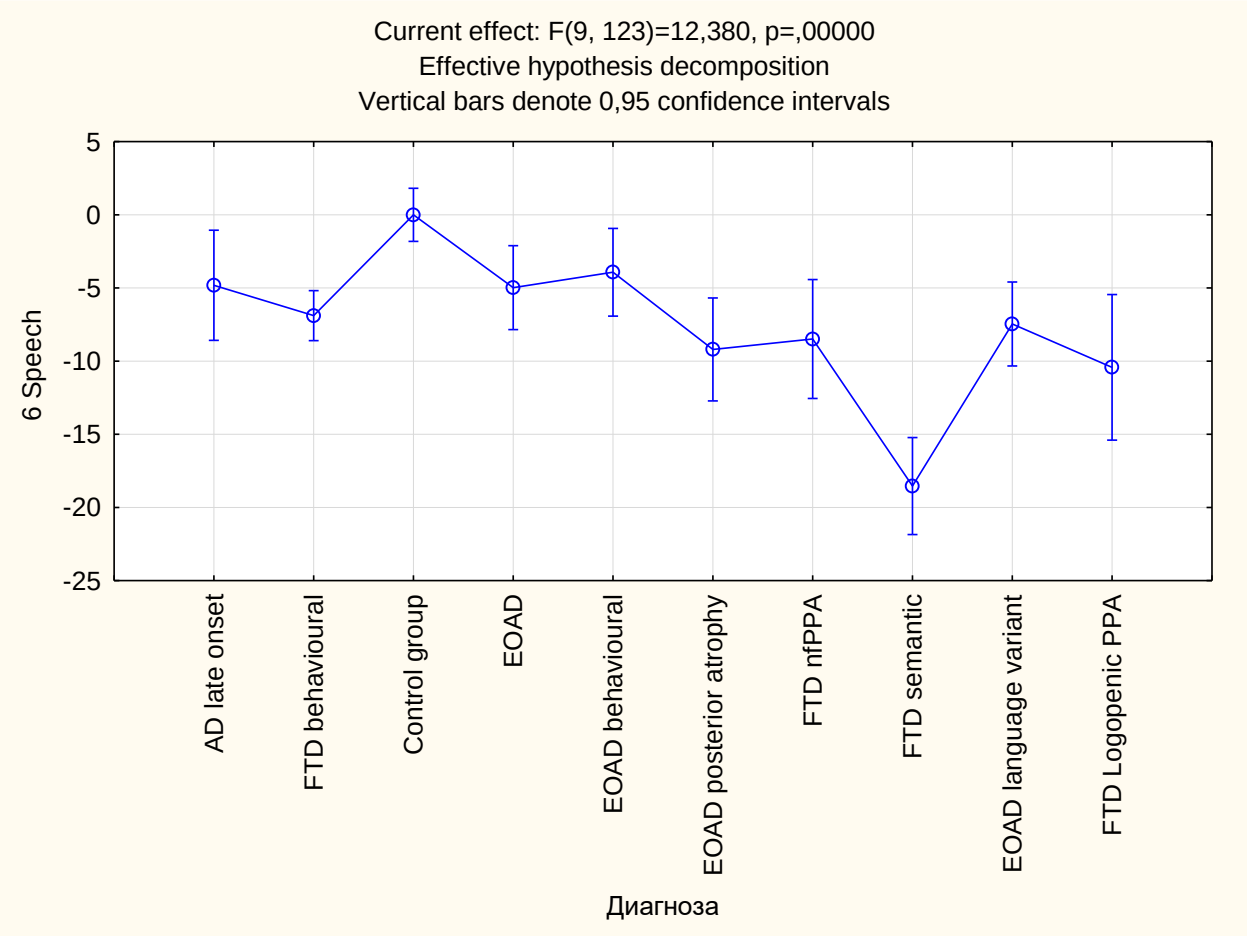
Анализ на резултатите от проведените тестове за оценка на езиковите функции

От проведения анализ на получените резултати за оценка на езиковите функции посредством one-way ANOVA и последваща корекция на Бонферони се демонстрира наличие на статистически значима разлика между здравите контроли и всички пациенти с водещи езикови нарушения (БАРН-езикови, ФТД-НФ-ППА, ФТД-С-ППА, ФТД-Л-ППА), както и между здравите контроли и пациентите с БАРН-ЗКА и ФТД-П ($p<0,001$).

Не се установява значима разлика по отношение на справянето с тестовете за оценка на езиковите функции между здравите контроли и пациентите с БА с късно начало, БАРН-типични и БАРН-П.

От направеното сравнение се доказва и наличие на статистически значима разлика ($p<0,05$) между резултатите на пациентите с ФТД-С-ППА, които са се представили със значимо по-нисък резултат по отношение на тестовете в сравнение с всички останали групи пациенти. Изключение прави подгрупата на пациентите с ФТД-Л-ППА, при която разликата в представянето, в сравнение с тази на ФТД-С-ППА не се оценява като значима.

От анализа се установява, че при пациентите с БАРН-П разликата със здравите контроли е най-малка, което означава, че те са се представили най-добре на тестовете за оценка на езиковите функции.

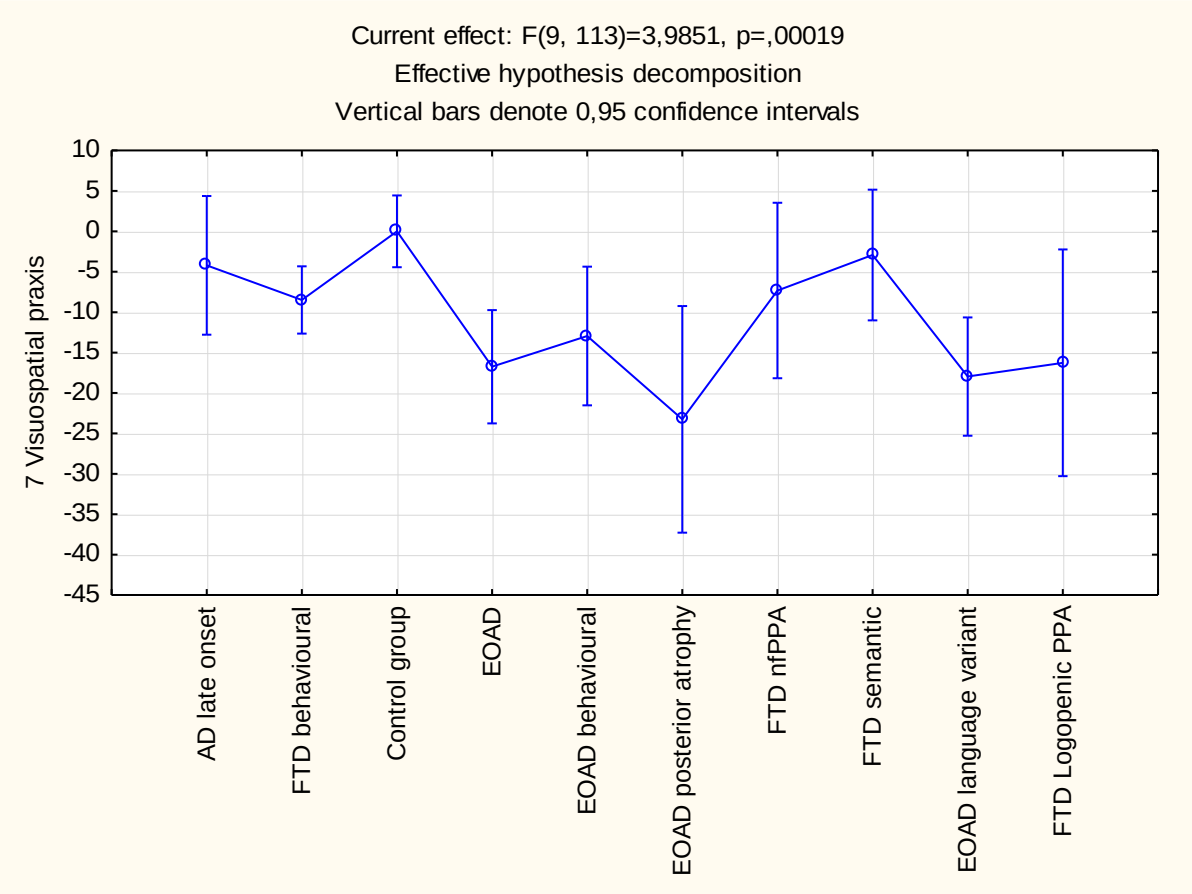


Фигура 107: Резултати от анализа за оценка на езиковите функции

Анализ на получените резултати от оценката на зрително-пространствените способности

От проведеното изследване на получените резултати за оценка на зрително-пространствените функции посредством one-way ANOVA и последваща корекция на Бонферони се доказа наличие на статистически значима разлика ($p<0,005$) между здравите контроли и пациентите с БАРН-типичен и БАРН-езиков, което означава, че тези групи пациенти са се справили най-зле по отношение на тестовете.

При сравняване на резултатите по групи се установява, че пациентите с БАРН-типичен са се справили с най-голяма разлика, в сравнение със здравите контроли, докато пациентите с ФТД-С-ППА са се справили най-добре по отношение на тестовете.

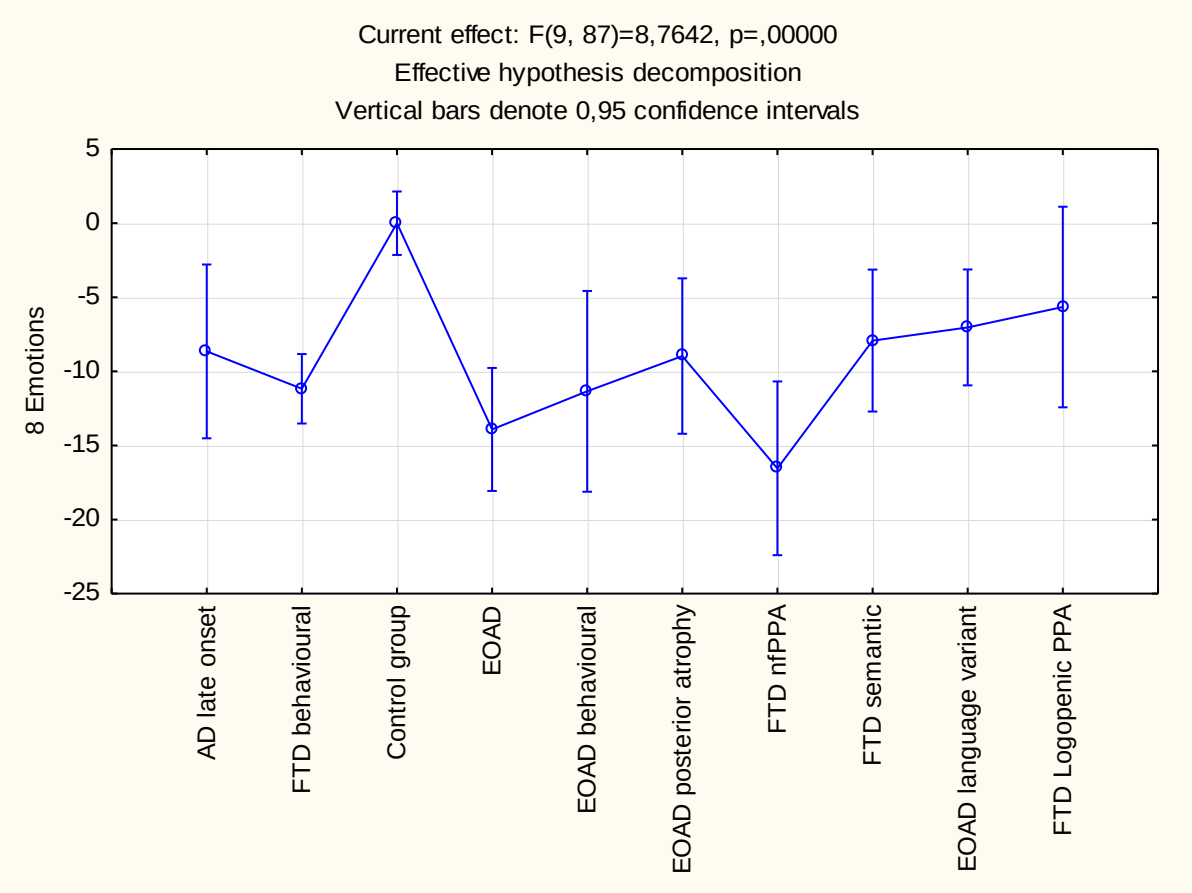


Фигура 108: Резултати от анализа за оценка на зрително-пространствените функции

Анализ на резултатите от тестовете за разпознаване на емоциите

От проведеното сравнение на резултатите от теста за способността за разпознаване на емоции посредством one-way ANOVA и последваща корекция на Бонферони се установи наличие на статистически значима разлика (<0,001) между здравите контроли и пациентите с ФТД-П, БАРН-типичен и ФТД-НФ-ППА.

От съпоставянето на резултатите по групи се установява, че при групата на ФТД-НФ-ППА са най-изразени нарушенията по отношение на справянето с тестовете за определяне на емоцията, докато пациентите с ФТД-Л-ППА са се справили най-добре с тях.



Фигура 109: Резултати от анализа за оценка на способността за разпознаване на емоции

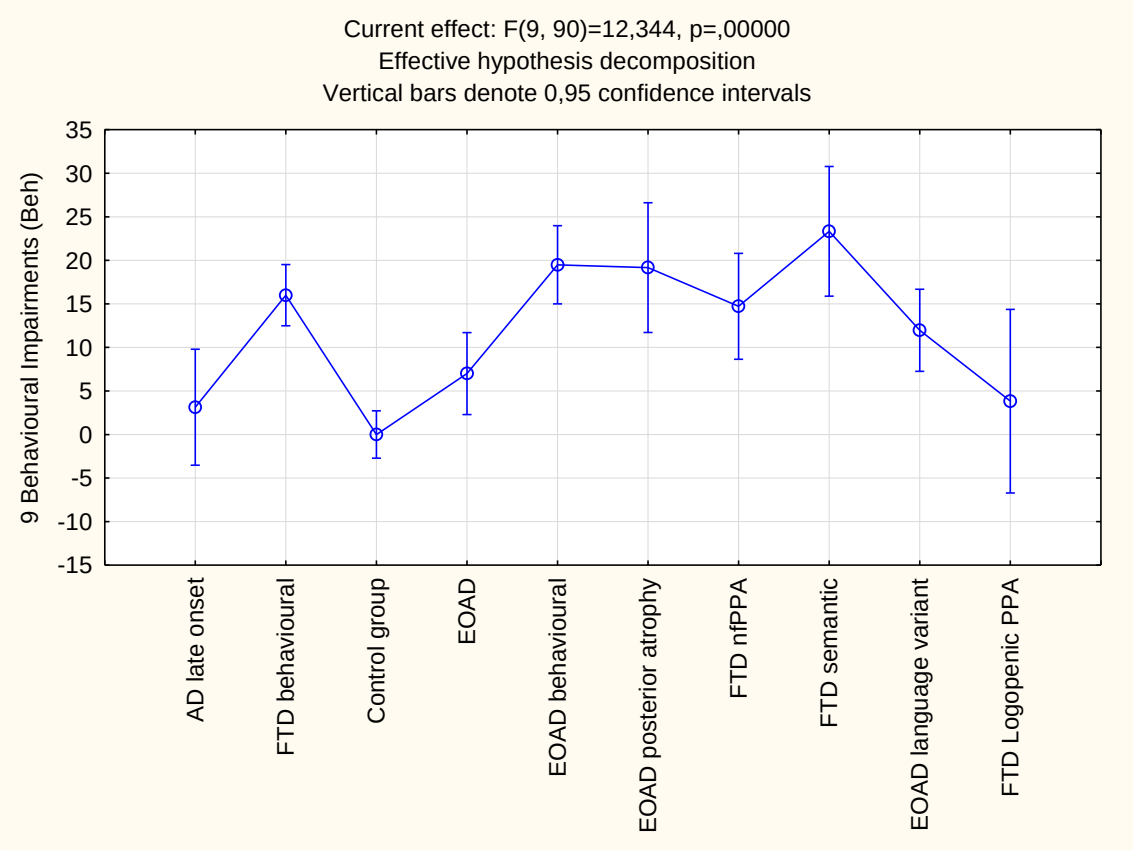
Анализ на резултатите за наличие на поведенчески нарушения

От проведения анализ на получените резултатите от тестовете за наличие на поведенчески нарушения посредством one-way ANOVA и последваща корекция на Бонферони се установи

наличие на статистически значима разлика (p<0,05) между здравите контроли и пациентите с ФТД-П, БАРН-П, БАРН-езиков, ФТД-НФ-ППА и ФТД-С-ППА.

От резултатите се демонстрира и наличие на статистически значима разлика (p<0,05) между подгрупите на БА с късно начало и тези с ФТД-П, БАРН-П и ФТД-С-ППА, както и между БАРН-типични и ФТД-П, БАРН-П и ФТД-С-ППА.

От сравнението на резултатите в отделните подгрупи по отношение на наличието на поведенчески нарушения се доказва, че поведенческите нарушения са най-изразени в подгрупата на пациентите с ФТД-НФ-ППА, докато при пациентите с БА с късно начало те са най-малко значими.



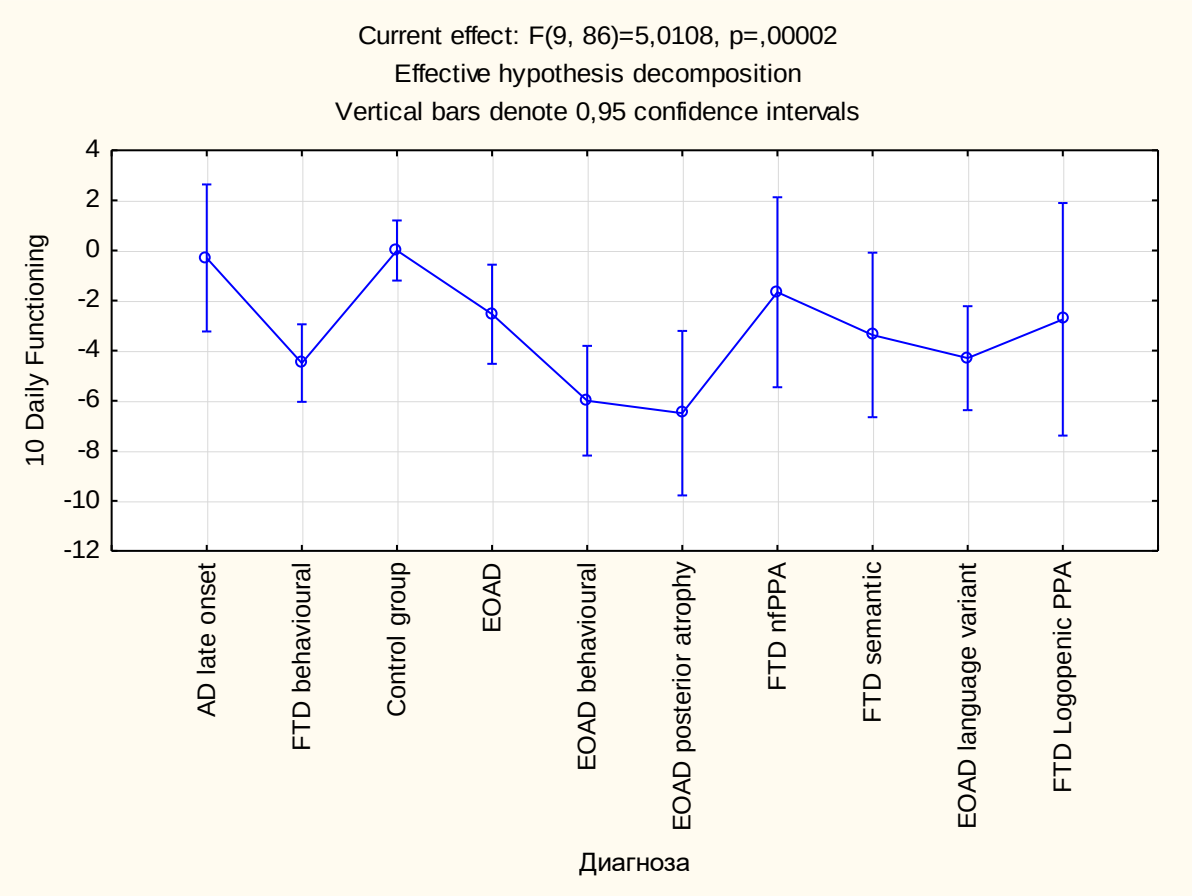
Фигура 110: Резултати от анализа на тестовете за оценка на налични поведенчески нарушения

Анализ на резултатите за справяне с ежедневните дейности

От проведеното сравнение на получените резултати от тестовете за оценка на нивото на справяне в ежедневното функциониране посредством one-way ANOVA и последваща корекция на

Бонферони се доказа наличие на статистически значима разлика между здравите контроли и пациентите с ФТД-П, БАРН-П, БАРН-езиков и БАРН-ЗКА (p<0,005).

От съпоставянето на резултатите в групите се установи, че при пациентите с БАРН-ЗКА е налична най-голяма значима разлика в сравнение със здравите контроли, докато при пациентите с БА с късно начало се установяват най-малко затруднения.



Фигура 111: Резултати от анализа на тестовете за оценка на справянето с ежедневните функции

Обсъждане:

Болестта на Алцхаймер представлява голямо предизвикателство за диференциалната диагноза на ФТД.

Когнитивният профил, свързан с екзекутивни дефицити, заедно с относително съхранени памет и зрително-пространствени функции, представлява част от диагностичните критерии за ФТД-П [Rascovsky et al. 2011]. Въз основа на съществуващите доказателства, диагностичната

стойност на невропсихологичния профил изглежда противоречива. Докато Harris и колеги откриват, че изпъкването на дефицитите в екзекутивните функции над други когнитивни области демонстрира най-високата чувствителност на диагностичните характеристики на ФТД-П [Harris et al. 2013], в друго проучване е установено, че същият критерий показва най-ниската чувствителност [Balasa et al. 2015]. Тук трябва да се отбележи, че в последното проучване официалната невропсихологична оценка не е налична за всички пациенти, като по този начин се подчертава важността на подробна невропсихологична оценка в диагностичния процес на ФТД-П.

Липсата на установени последователни и систематични разлики в невропсихологичните профили между пациентите с ФТД-П и БА, може поне отчасти да се дължи на малкия размер на изследваните извадки и на променливостта в тежестта на заболяването в проучванията, които формират литературата. Тази постулация е подкрепена от проучване с голяма извадка от пациенти с ФТД-П и пациенти с БА, съпоставени по възраст и тежест на заболяването, при което са наблюдавани значителни разлики между групите пациенти при стандартни невропсихологични тестове още в най-ранните стадии на заболяването. По-конкретно, пациентите с ФТД-П показват по-големи нарушения по отношение на фонемната вербална флуентност и чувствителността към грешки, в сравнение с пациентите с БА, като същевременно превъзхождат тези с БА при тестовете за епизодична памет и скоростта на обработка [Ranasinghe et al. 2016].

Освен това, хетерогенността в клиничните диагностични процедури може да попречи на невропсихологичната диференциация между ФТЛД и БА. Тъй като по-голямата част от проучванията на ФТЛД са проведени с пациенти с клинични диагнози, има само няколко съществуващи проучвания, сравняващи невропсихологичното представяне при патологично потвърдена ФТЛД и БА. В тези проучвания пациентите с ФТЛД като цяло са показали по-ниски нива на представяне на словесната плавност [Liscic et al. 2007, Rascovsky et al. 2002, Ritter et al. 2016, Yoshizawa et al. 2013] и работната памет [Ritter et al. 2016, Yoshizawa et al. 2013], в сравнение с тези с БА. За разлика от тях, се съобщава, че патологично потвърдените пациенти с БА показват по-изразени дефицити при тестове, засягащи епизодичната памет и ориентация [Liscic et al. 2007, Rascovsky et al. 2002, Ritter et al. 2016, Yoshizawa et al. 2013], скорост на обработка [Liscic et al. 2007, Ritter et al. 2016] и зрително-пространствените способности [Rascovsky et al. 2002]. Едно основно ограничение на тези проучвания се отнася до факта, че те често включват както ФТД-П,

така и ППА варианти в една и съща група пациенти, като по този начин пренебрегват разликите в техните характерни профили.

Внимателната оценка на модела на когнитивен дефицит на пациентите въз основа на задълбочена невропсихологична оценка представлява важен аспект от диагностичния процес на ФТЛД [Bozoki & Farooq 2009, Harris et al. 2013, Rascovsky & Grossman 2013]. Въпреки това в най-ранните фази на заболяването пациентите с ФТД-П могат да се представят относително добре при структурирана невропсихологична оценка, а проучванията, насочени към идентифициране на пациенти с ФТД-П със стандартни невропсихологични тестове, са дали противоречиви резултати [Wittenberg et al. 2008].

По-голямата част от проучванията, относно диференциалната диагностика на ФТЛД, са фокусирани върху сравняването на ФТД-П и пациенти с БА. Въпреки че всички отделни невропсихологични тестове обикновено не успяват да разграничат тези синдроми на деменция [Hutchinson & Mathias 2007]. Проучванията, оценяващи профила на невропсихологичните симптоми и относителното ниво на дисфункция в различни когнитивни области, дават по-обещаващи резултати. В тези проучвания най-изявените когнитивни дефицити при пациенти с ФТЛД са наблюдавани в областта на екзекутивните функции, езика и социалното познание, докато паметовите и зрително-пространствените функции обикновено са по-добре запазени в сравнение с пациентите с БА [Harciarek & Cosentino 2013, Kramer et al. 2003, Libon et al. 2007, Perri et al. 2005, Yoshizawa et al. 2013]. Въпреки това, конкретно в областта на екзекутивните способности и паметовите функции, ситуацията е подчертано двусмислена, тъй като екзекутивните дефицити също са често срещани при БА, а допълнителна амбивалентност се въвежда от факта, че пациентите с ФТД-П могат също да демонстрират изразен амнестичен синдром [Giovagnoli et al. 2008 , Godefroy et al. 2016, Hornberger et al. 2010a, Ramanan et al. 2017].

В тази глава, по-детайлен анализ беше проведен на получените резултати след ликворологичното изследване с цел установяване на сензитивни невропсихологични маркери за диференциална диагноза между отделните подвидове.

Скали за оценка на общия когнитивен статус

Съпоставяне на резултатите от теста MMSE прави впечатление, че пациентите с езикови нарушения са се справили по-слабо в сравнение с останалите групи пациенти, като представянето

на пациентите с БАРН-езиков е значимо по-незадоволително в сравнение с всички останали групи, като те имат най-нисък резултат от всички. В сравнение с тях пациентите с ФТД-П са се представили най-добре на теста MMSE от всички изследвани групи. От поведеният скринингов тест MoCA се доказва, че и тук пациентите с БАРН-езиков са се справили най-слабо на теста, заедно с пациентите с БАРН-ЗКА, докато пациентите с БА с късно начало са постигнали най-висок резултат. От общото сравнение на резултатите от теста MoCA прави впечатление, че всички групи пациенти са се представили по-слабо на теста, което най-вероятно се дължи на по-големия брой екзекутивни тестове включени в него.

Резултатите от нашето проучване сочат, че скрининговите скали при пациенти с езиков вариант на БА и ФТД, имат по-нисък резултат, който не отразява реалната тежест на деменцията.

По литературни данни се установява, че тестовете за оценка на когнитивните функции (MMSE и MoCA) не са достатъчно чувствителни, за да осигурят възможност за различаване на пациентите с ФТД-П от тези с БА [Mariel Deutsch et al., 2016]. Не се намират публикации относно сравнението на тези тестове в отделните подгрупи пациенти с ФТД и БА, особено при атипичните форми на БАРН.

Оценка на нарушенията в паметовите функции

Проведеният тест за оценка на нарушенията във вербалната епизодична памет в частта за непосредствено припомняне доказва, че пациентите с ФТД-П са се представили значимо по-добре с теста за непосредствено припомняне, в сравнение с част от пациентите. Общият анализ на резултатите в частта за непосредствено припомняне показва, че пациентите с ФТД-П са се представили най-добре в сравнение с всички останали подгрупи, докато тези с БАРН-езиков са постигнали най-нисък резултат. Анализът на резултатите от теста за оценка на вербалната епизодична памет в частта за разпознаване (CERAD recogn.) показа, че групата на БАРН-типичен са успели да разпознаят значимо по-малко на брой думи в сравнение с групата на ФТД-П. От общото сравнение на трите части на теста CERAD прави впечатление, че вербалната епизодична памет е най-засегната при пациентите с БАРН-типичен, БАРН-езиков и ФТД-С-ППА, като затрудненото справяне с теста при пациентите с БАРН-езиков и ФТД-С-ППА може да се дължи на изразения езиков дефицит или заради наличие на по-изразена хипокампална атрофия в групите, която да е причина за нарушенията във вербалната епизодична памет. От всички групи пациенти

тези с ФТД-П са се представили с най-висок резултат по отношение и на трите части на теста, което показва, че те имат най-малко нарушения по отношение на вербалната епизодична памет в сравнение с останалите групи.

Анализът на резултатите от теста за оценка на невербалната епизодична памет демонстрира, че пациентите с БАРН-типичен имат значимо по-ниски резултати в сравнение с останалите групи пациенти. От сравняването по отношението на теста за невербална епизодична памет в отделните групи прави впечатление, че пациентите с БАРН-ЗКА са се представили с най-нисък резултат, което най-вероятно се дължи на наличните зрително-пространствени нарушения при тези пациенти. От друга страна пациентите с ФТД-Л-ППА са се представили най-добре на теста за прерисуване на сложната фигура на Рей. При съпоставянето на резултатите във всички групи прави впечатление, че всички пациенти с БАРН са се справили с много нисък резултат от теста в сравнение с пациентите с ФТД

При сравняването на двата теста за оценка на паметовите функции може да се заключи , че тестът за оценка на невербалната епизодична памет е по-дискриминативен при езиковите варианти, а тестът за оценка на вербалната памет е по-дискриминативен, в случаите със задна кортикална атрофия

По литературни данни увреждането на епизодичната памет е основният клиничен белег за БА [Morris et al. 2014], докато относителното съхранена епизодичната памет е диагностичен критерий за ФТД-П [Rascovsky et al. 2011]. Различни доказателства за това са предоставени от проучване на Hornberger et al., които установяват, че пациентите с прогресиращ ФТД-П демонстрират забележимо нарушение при много тестове на епизодичната памет, подобно на това, наблюдавано при пациенти с БА. Допълнителни резултати обаче показват, че пациентите с ФТД-П са постигнали по-висок резултат при задачи, изискващи възпроизвеждане на скорошно нарочно запаметена информация, след определен интервал от време (забавено припомняне), както и ориентация за време и място, в сравнение с пациентите с БА [Hornberger et al. 2010a]. Пациентите с ФТД-П са се представили на по-високо ниво в сравнение с пациентите с БА, специално при отсрочено припомняне [Mansoor et al. 2015].

Предполага се, че тестовете за невербална памет могат да осигурят по-висока чувствителност при разграничаване между ФТД и БА, отколкото тези на вербалната памет

[Baldock et al. 2016]. Въпреки че увреждането на паметта при ФТД-П традиционно се счита за произтичащо от наличната екзекутивна дисфункция, последните данни показват, че в някои случаи на ФТД-П нарушенията в паметта са независими от екзекутивните функциии. Такива пациенти проявяват и истински амнестични нарушения, които не са ясно различимиот тези при БА [Bertoux et al. 2016b].

Проучвания, сравняващи директно невропсихологичното представяне на пациенти с НФ-ППА и С-ППА, съобщават, че пациенти с НФ-ППА показват по-големи нарушения при тестове за вербална епизодична памет, повторение и фонемна флуентност в сравнение с тези със С-ППА. За разлика от тях, пациентите с С-ППА обикновено показват по-лошо представяне на тестове за назоваване и задачи, включващи семантична памет, в сравнение с тези с НФ-ППА [Carthery-Goulart et al. 2012, Libon et al. 2009].

Въпреки че нарушение на епизодичната памет не е централна характеристика на синдромите на ППА, голям брой тестове за памет са базирани на езика, като по този начин поставят пациентите с ППА в неблагоприятно положение, поради техните езикови дефицити [Irish et al. 2016, Kertesz & Harciarek 2014]. Следователно, някои пациенти с ППА биха могли да бъдат погрешно диагностицирани с БА. Съществуват важни доказателства, които да илюстрират, че пациентите с ППА показват по-леки нарушения при тестове на невербалната памет, в сравнение с тестовете за вербалната памет, което по същество различава тези пациенти от пациентите с БА [Irish et al. 2016, Weintraub et al. 2013].

Оценка на нарушенията във вниманието

С цел оценяване на нарушенията във вниманието при изследваните групи пациенти бяха приложени тестовете TMT-A и Digit span forward.

Анализът на резултатите от теста TMT-A при отделните подгрупи на БА и ФТД показва, че на пациентите с БАРН-П им е отнело най-голям период от време да се справят с поставената задача, докато пациентите с ФТД-Л-ППА са се справили за най-кратко време.

От сравняването на резултатите от теста Digit span forward се доказва, че пациентите с БАРН-П са успели да повторят значимо по-малък брой цифри в прав ред в сравнение с пациентите с БА с късно начало, БАРН-типичен, БАРН-ЗКА, ФТД-П и ФТД-С-ППА. От анализа на

резултатите в сравнение със здравите контроли не се установява значима разлика с резултатите на ФТД-НФ-ППА и ФТД-Л-ППА.

От резултатите на тестовете за внимание прави впечатление, че пациентите с БАРН-П са се справили с най-нисък резултат и на двата теста в сравнение с всички останали групи. По отношение на тестовете за оценка на вниманието се доказва, че пациентите с БАРН-П имат по-изразени нарушения, в сравнение с пациентите с ФТД-П.

Разсеяността, или наличието на нарушения по отношение на съсредоточаването са описани при повечето пациенти с ФТД. От публикувани научни статии се установява, че пациентите с ФТД-П обикновено показват нарушения при приложение на теста Digit span forward в сравнение със здравите контроли, като се установява и че правят повече последователни грешки при изпълнението на задачата от пациентите с БА [Torralva T et al., 2009]. По отношение на теста ТМТ-А, макар че този тест за оценка на нарушенията във внимание често се засяга при пациентите с ФТД-П, особено в умерените и тежките стадии на заболяването, той невинаги е достатъчно чувствителен към фините промени в ранната фаза на ФТД-П [Torralva T et al., 2009].

Оценка на нарушенията в екзекутивните функции

С цел определяне на нарушенията в екзекутивните функции се приложиха тестовете Isaac'sT, Digit symbol за 90 и 120 сек, Digit span backwards, Stroop, ТМТ В, както и тестове за семантична (животни, плодове, мебели, инструменти за 1 мин) и фонемна флуентност (думи започващи с „м“, „к‘ и „с“ за 1 мин).

Сравнителния анализ на резултатите от теста Stroop в частта за четене установява най-изразени нарушения по отношение на справянето с теста в групите на БАРН-типичен и БАРН-езиков, което е налично и по отношение на теста Stroop в частта за назоваване на цветове по отношение на пациентите с БАРН-езиков.

От проведения тест Digit span backwards се демонстрират най-значими нарушения при пациентите с БАРН- типичен, БАРН-П и БАРН-езиков.

Анализът на резултатите от теста Isaac'sT доказа, че пациентите с ФТД-С-ППА са постигнали значимо по-нисък резултат, в сравнение с останалите групи, докато пациентите с БАРН-ЗКА са постигнали най-висок брой назовани думи.

От анализа на трите теста за фонемна флуентност е видимо, че пациентите с ФТД-НФ-ППА имат най-изразено нарушение, следвани от пациентите с БАРН-езиков, докато пациентите с ФТД-С-ППА са се представили най-добре, в сравнение с всички останали групи. Сравняването на резултатите от теста за семантична флуентност при отделните подгрупи доказа най-изразени нарушения при пациентите с БАРН-езиков и ФТД-НФ-ППА.

От друга страна теста Digit symbol установи най-изразени по отношение на справянето в групата на БАРН-типичен.

Като цяло проведените изследвания за установяване на екзекутивните нарушения показват, че пациентите с БАРН-П са показали значимо по-изразени нарушения в сравнение с пациентите с ФТД-П, като се установяват и значими нарушения по отношение на справянето с част от тестовете на пациентите с БАРН-типичен.

При съпоставка на получените резултати от тестовете за оценка на екзекутивните функции се установява, че при пациентите с ФТД-Л-ППА е налично най-значимо нарушение по отношение на общата оценка на домейна като цяло. По отношение на тестовете е установим значим дефицит при пациентите с БАРН-типичен и БАРН-езиков с сравнение с останалите групи.

Сложни екзекутивни тестове (Stroop и TMT-B), които изискват комплексни способности от различни домейни, са трудни за пациентите от всички групи, независимо от относително високия им общ когнитивен статус.

От проведените проучвания до момента е известно, че екзекутивните способности са силно свързани с функцията на фронталния лоб [Royall et al. 2002], като екзекутивните дефицити традиционно се считат за отличителен белег на невропсихологичната симптоматика при ФТД-П. Въпреки това, голям мета-анализ не успява да идентифицира индивидуални мерки за функциониране на екзекутивните функции, които адекватно да разграничават пациентите с ФТД-П и БА [Hutchinson & Mathias 2007]. Освен това се съобщава, че в ранните фази на заболяването някои традиционни екзекутивни тестове дори не успяват да разграничат ФТД-П от здравите контроли [Torralva et al. 2009].

Установено е, че с прогресия на заболяването пациентите с ФТД-П показват нарушения при оценка с екзекутивни тестове [Hornberger et al. 2008]. Отчитането на качествените характеристики

на работата, както и видовете грешки, допуснати от пациентите при невропсихологичните тестове, може допълнително да повиши точността на диференциацията между пациентите с ФТД-П и БА [Thompson et al. 2005]. Например, Libon et al. отбелязват, че въпреки че пациентите с ФТД-П и БА са се представили незадоволително на тест, изискващ когнитивна гъвкавост, по-внимателната оценка на характеристиките на ефективността разкрива разлики между двете групи - докато пациентите с ФТД-П се представят по-бързо от пациентите с БА, те са допуснали повече грешки [Libon et al. 2007]. В друго проучване, изследващо спазването на правила при ФТД-П и БА, беше установено, че докато групите не се различават в общите резултати по отношение на тестове за оценка на екзекутивните функции, групата на ФТД-П е допуснала значително повече грешки при нарушаване на правила от групата на БА [Carey et al. 2008 г.]. Освен това се твърди, че докато при ФТД-П изпълнението на екзекутивните задачи се характеризира с първичен дефицит на вниманието и инхибиране на реакцията, при БА лошото представяне на тези задачи до голяма степен се дължи на проблеми с капацитета на краткосрочната памет [Stopford et al. 2012 г.].

Оценка на нарушенията в езиковите функции

С цел изследване на езиковите нарушения в отделните подгрупи бяха приложени тестовете от BDAE, BNT, PNO и теста Рак и октопод.

При сравняването на резултатите от теста BNT в писмена и устна форма се демонстрира, че пациентите с диагноза ФТД-С-ППА са имали най-изразено затруднение по отношение на справянето в сравнение с всички останали групи пациенти, което се установява и от проведения тест PNO, където пациентите с ФТД-С-ППА са назовали значимо най-малък брой картини в сравнение с всички останали пациенти.

Анализът на резултатите от теста „Рак и октопод“ показва, че пациентите с ФТД-НФ-ППА имат най-изразени нарушения, докато пациентите с БАРН-П и ФТД-Л-ППА са се представили с най-високи резултати по отношение на теста.

Сравнението на резултатите от теста BDAE в частта за разбиране на параграф са показали най-изразени нарушения в групата на пациентите с ФТД-С-ППА, докато по отношение на теста за повторение на фрази с висока и ниска честота се установява, че пациентите с ФТД-НФ-ППА са показали най-значимо затруднение по отношение и на двете части на теста. Получените резултати

от теста BDAE в частта за разбиране на прочетен текст показват, че пациентите с ФТД-НФ-ППА отново са демонстрирали по-значими нарушения в сравнение с другите пациенти.

От общия анализ на проведените тестове за езикови нарушения се установява, че при различните тестове пациентите с езикови нарушения са се представяли със значимо по-нисък резултат, което е очаквано. От проведените тестове обаче не се установява достатъчно сензитивен тест, който да разграничи пациентите с БАРН-езиков от пациентите с езикови нарушения в подгрупите на ФТД, поради припокриващите се езикови нарушения. Това отново е в потвърждение на необходимостта от ликворологичен анализ при такъв тип пациенти в съчетание с детайлната невропсихологична оценка, без която не е възможно да се осъществи диагностиката на пациентите в отделните подгрупи.

По литературни данни от невропсихологичната оценка на синдромите на ППА, тестовете, оценяващи различни аспекти на езиковото представяне, са от съществено значение, като следва да се оценяват и невербалните умения [Kertesz & Harciarek 2014]. Въпреки че всички пациенти със синдром на ППА показват влошено представяне на вербалните тестове, естеството на дефицитите при НФ-ППА, спрямо С-ППА се фокусира върху различни аспекти на езиковите възможности. Например, въпреки факта, че почти всички пациенти с ППА демонстрират нарушено представяне при задачи за последователно, непрекъснато говорене, пациентите с НФ-ППА показват по-значителни увреждания на фонемната флуентност, отколкото при тестове за семантична флуентност, докато тези със С-ППА обикновено демонстрират обратния модел [Carthery-Goulart et al. 2012, Marczinski, Kertesz 2006]. Освен това е доказано, че пациентите с С-ППА се представят по-слабо при тестове за семантична флуентност, в сравнение с пациентите с ФТД-П, докато и при двете групи е установено, че се представят сходно при тестове за фонемна флуентност [Laisney et al. 2009]. В допълнение, както пациентите с НФ-ППА, така и тези със С-ППА показват по-тежко нарушена вербална флуентност, в сравнение с пациентите с БА [Marczinski & Kertesz 2006].

Оценка на нарушенията в зрително-пространствените способности

За установяването на зрително-пространствени нарушения в изследваните групи пациенти са използвани теста за прерисуването на сложната фигура на Рей и за рисуване на часовник.

Сравнението на резултатите от теста за прересуване на сложната фигура на Рей показа най-изразено нарушение при пациентите с БАРН-типичен, БАРН-П и БАРН-езиков, докато пациентите с ФТД-С-ППА са показали най-малко нарушения.

От анализа на резултатите от теста за рисуване на часовник установи, че пациентите с БАРН-типичен и тези с БАРН-езиков са се справили значимо по-трудно с теста за рисуване на часовник в сравнение с останалите групи.

Въпреки липсата на статистически значима разлика с останалите групи при съпоставянето на резултатите от двата за оценка на зрително-пространствените нарушения се вижда, че пациентите с БАРН-ЗКА са постигнали най-нисък резултат в сравнение с всички останали групи, като се установява значимо нарушение по отношение на зрително-пространствени и конструктивни способности.

По литературни данни се установява, че пациенти с НФ-ППА и С-ППА се представят сравнително добре при тестове, засягащи зрително-пространственото функциониране [Carthery-Goulart et al. 2012].

Няколко проучвания са сравнявали зрително-пространствените способности на пациенти с ФТД и БА, но не са открити последователни заключения. Някои от тях установяват сходни увреждания при двете групи пациенти [Gasparini MA et al., 2008], докато други не потвърждават тези открития. Пациентите с БА и ФТД-П обикновено се представят с нарушения в справянето с различните зрително-пространствени тестове вследствие на различни анатомични субстрати и отличителни когнитивни механизми [Possin KL et al., 2011]. Следователно това, което знаем, е, че представянето на пациентите с ФТД-П по отношение на зрително-пространствените задачи обикновено може да бъде по-ниско в резултат на техните екзекутивни нарушения. Очаква се да се появят екзекутивни грешки (персеверативни), а лошите организационни стратегии могат да влошат резултатите при някои сложни задачи, като например копиране на фигурата на Рей.

Оценка на способността за разпознаване на емоции

Сравнението на резултатите от теста за разпознаване на емоции доказа, че пациентите с ФТД-НФ-ППА са показали значимо по-голямо затруднение по отношение на разпознаването на емоции, като изразено нарушения по отношение на справянето с теста се установява и при

пациентите с БАРН-типичен вариант, ФТД-П и БАРН-П. Наличието на нарушение по отношение на възможността за разпознаване на емоции при пациентите с ФТД-НФ-ППА показва, че методиката за разпознаване на емоции (социално познание) затруднява не само пациентите с поведенчески нарушения.

От проведени проучвания в най-ранните фази на ФТД-П е установено, че социалното поведение и процесът за комплексно вземане на решения показват по-чувствителна дискриминативна стойност за диагностициране на пациенти с ФТД-П и разграничаването им от здрави контроли и пациенти с БА [Bertoux et al. 2016a, Funkiewiez и др. 2012, Torralva и др. 2009]. Последните мета-анализи с изследване на способностите за разпознаване на емоции и осъществяването на логическо мислене при ФТД-П подчертават значителни разлики в сравнение с БА [Bora et al. 2015, Bora et al. 2016, Henry et al. 2014]. Тези тестове обаче все още не са широко използвани в клиничната практика, отчасти защото често отнемат време за провеждане и изискват специално обучение на изследващия [Rascovsky & Grossman 2013].

Оценка на нарушенията в поведението

За да се определи наличието на поведенчески нарушения в групите, са изследвани следните въпросници – NPI, GDS и FBI.

Сравнението на резултатите от теста FBI установи значими нарушения при пациентите с ФТД-П и БАРН-П, докато проведеният анализ на резултатите от теста GDS показа най-значими нарушения в групата на пациентите с БАРН-П.

От проведеното сравнение по отношение на поведенческите нарушения се установява, че пациентите с БАРН-П и ФТД-П са най-тежко засегнати. Поради припокриващия се фенотип при тях, диференциалната диагноза е изключително предизвикателство само на база на резултатите от невропсихологичните изследвания.

В групите на пациентите с поведенчески нарушения се установява съответно нарушено социално познание (разпознаване на емоции) и изразена невропсихиатрична симптоматика (NPI).

В литературата се докладва, че промените в поведението, които са най-често срещан симптом при ФТД-П, въпреки това те могат да присъстват и при други заболявания, протичащи с

деменция [Van der Mussele et al. 2013]. Често срещаните методи за оценка на поведенческите симптоми са или чрез интервюиране на роднини на пациента, или чрез прилагане на въпросници.

Поведенческите симптоми поставят основата на диагностичните критерии за ФТД-П, тъй като пет от шестте диагностични характеристики на възможно ФТД-П се отнасят до поведенчески промени [Rascovsky et al. 2011]. В патологично доказани случаи с ФТД-П ранната апатия и дезинхибирането са отбелязани като най-честите диагностични характеристики [Balasa et al. 2015, Rascovsky et al. 2011]. Въпреки това, поведенческите симптоми могат да се установяват и като ранни и преобладаващи характеристики при БА [Karttunen et al. 2011, Zhao et al. 2016], които могат да се припокриват с поведенческите характеристики, наблюдавани при ФТД-П. Независимо от това, скалите, специално предназначени за измерване на поведенческите характеристики, типични за ФТД-П, могат да осигурят ценно допълнение към когнитивните оценки, фокусирани върху диференциалната диагноза между ФТД-П и БА [Mathias & Morphett 2010].

Оценка на нарушенията в справянето с ежедневното функциониране

Проведеният анализ на резултатите от тестовете за оценка на справянето с ежедневните дейности демонстрира най-изразени нарушения в групата на БАРН-П по отношение на ежедневните функции и при пациентите с БАРН-П, БАРН-ЗКА, БАРН-езиков и ФТД-П по отношение на справянето с ежедневните инструментални дейности.

По отношение на инструменталните активности се установява, че пациентите имат най-изразени значими изменения. Ежедневното функциониране, оценено със съответната методика е изразено ниска при пациентите с БАРН-П, ФТД-П и тези с БАРН-ЗКА и БАРН-езиков. Установяването на тези нарушения е очакван резултат предвид предсказуемият дефицит по отношение на справянето в ежедневието – дезорганизацията, импулсивното дисекзекутивно поведение при ФТД-П и БАРН-П, зрителните и зрително-пространствените нарушения при БАРН-ЗКА.

Установява се, че въпреки високия общ когнитивен статус по скрининговите тестове, пациентите с поведенчески нарушения имат ниско ниво на ежедневно функциониране.

По отношение на ежедневното функциониране в литературата се установяват данни, че пациентите с ФТД-П имат по-изразени нарушения, особено по отношение на оценките на частта за справяне с IADL [Clarissa M. Giebel et al, 2021]

От детайлните невропсихологични изследвания, проведени при кохортата пациенти, можем да заключим, че клиничната диагноза и диференциална диагноза между различните варианти на БА и ФТД, базирана на невропсихологичните изследвания е изключително важна. Нужни са подробни невропсихологични тестове оценяващи различните когнитивни домейни за по-детайлното отдифиренциране на различните варианти на БА и ФТД.

От друга страна, ревизираните клинични критерии не са достатъчни за уточняване на подлежащата патология, дължаща на БА. Това се обяснява, поради голямото разнообразие на клиничните варианти на БА и ФТД, припокриването на фенотипа (клиничен, когнитивен, невропсихиатричен и невроизобразяващ), протеотипа и генотипа при тях, атипичното протичане на голяма част от наследствените форми и наличие на смесени форми. Въпреки огромната роля на биомаркери за доказване на подлежаща патология на БА, диференцирането на различните варианти на БА и ФТД на базата на подробните невропсихологични и невроизобразяващи изследвания остава есенциална.

При подходящо подбрани случаи, ликворните биомаркери подпомагат диагнозата на БА и диференциална диагноза от сродни заболявания. Нужни са допълнителни биомаркери, включително неинвазивни и по-евтини биомаркери, които да допринесат за по-голяма чувствителност и специфичност на диагнозата на различни невродегенеративни заболявания.

4.5. Невроизобразяващи изследвания при пациентите с БА и ФТД

Магнитно-резонансната томография (МРТ) е образна техника, използвана за изобразяване на мозъчна анатомия in vivo [C. Westbrook et al., 2018]. Той се базира на ефекта на ядрено-магнитния резонанс, при който частиците с ненулев спин се движат в условията на силно постоянно магнитно поле и осцилират при слабо и ортогонално магнитно поле. Различните конфигурации на тъкани изглеждат с различен интензитет на сигнала в полученото невроизобразяване. По-дифузните среди, като цереброспиналната течност, ще произведат различен сигнал, спрямо тъканите на бялото мозъчно вещество или сивото вещество, които са по-малко дифузни и съдържат по-висок дял от други частици (напр. мазнини). Мозъчните лезии (напр. тумори, хиперинтензитет на бялото вещество или травматични наранявания) също ще изглеждат различно от околните. МРТ може да произведе няколко модалности на невроизобразяването, като адаптира параметрите за придобиване, за да произведе различни контрасти между мозъчните тъкани и по този начин да предостави допълнителна информация. Възможността да се използват множество контрасти в една и съща сесия е мощна техника, интересна за много приложения за невроизобразявания на мозъка. Освен това, може да се използват контрастни вещества, които променят конфигурацията на мозъчната тъкан и произвеждат повече контраст между различните среди (напр. използването на гадолиний [R. Felix et al., 1985] за по-добро откриване на мозъчни тумори).

МРТ се използва като неинвазивен биомаркер за невродегенерация, която не е специфична за БА. Съществува обаче обширна литература, свързана с приложението на МРТ при БА, в която се търсят различни времеви и пространствени промени, свързани с БА, които биха могли да установят промени в предклиничната фаза на развитие на болестта. Смята се, че атрофията при пациенти с БА се появява години след началото на отлагането на амилоидни плаки и създаването на неврофибриларни възли и точно преди появата на първите симптоми [C. R. Jack Jr, et al. 2010]. Различни пространствени модели на атрофия корелират с невропатологични подтипове на БА [J. L. Whitwell et al., 2012], които показват различни клинични фенотипи [M. E. Murray et al. 2011]. Съществува обаче значителна невроанатомична хетерогенност сред субектите в континуума на Алцхаймер [A. Dong et al., 2016], поради вариабилност в основната генетика, мозъчни патологии, фактори на околната среда или когнитивен резерв и може да доведе до големи вариации в клиничните фенотипове. Когнитивният резерв е все още слабо разбрана концепция, използвана за

обяснение на случаите, при които пациенти с напреднало мозъчно увреждане не развиват клинични симптоми или когнитивен спад [Y. Stern et al., 2011].

Различните техники за изобразяване с МРТ предоставят информация за магнитните свойства на мозъчната тъкан (структурна МРТ), дифузивността на молекулите в мозъчните тъкани (дифузионна МРТ) или мозъчната активност (функционална МРТ).

Компютърна томография (КТ)

Компютърната томография (КТ) е полезна при откриването на атрофия, както и на други фокални процеси в мозъка и гръбначния мозък, но е недостатъчна, за да се приеме диагнозата БА. Въз основа на ниския контраст на тъканите, в сравнение с (МРТ, КТ служи добре в диагностичната класификация на синдромите протичащи с деменция. Предимствата в сравнение с МРТ включват по-кратко време на изследване, ниски разходи и широко разпространение [Ortiz-Teran L. et al., 2011]. В допълнение, КТ позволява неусложнено наблюдение на критично болни пациенти. С напредването на възрастта обемът на мозъка намалява поради намаленото количество неврони и намаляването на съдържанието на вода. Годишният процент на атрофия варира около 0,24% от общия мозъчен обем и е видим от разширяването на вентрикуларната система [de Leon MJ et al., 1997]. При БА пациентите показват прогресивна мозъчна атрофия при прогресиращо заболяване, което надвишава възрастово-обусловените изменения. Това се демонстрира чрез увеличаване на сулкусите и разширяване на вентрикулната система. С това дилатацията на вентрикуларната система сочи към субкортикална загуба на тъкани, докато разширяването на външните пространства на ликвора насочва към кортикална загуба на тъкан [Wallesch C. et al., 2012]. Сензо-моторната и първичната-зрителна кора остават незасегнати.

Структурна МРТ

Структурната МРТ предоставя статична анатомична информация за мозъка. Тя описва качествено и количествено формата, размера и текстурата на структурите на сивото и бялото вещество в мозъка. Може да се използва в клиничната практика за радиологично отчитане или за подробен анализ.

Могат да се използват различни конфигурации на параметри за придобиване, за да се предостави допълнителна информация

- T1-претеглен: подчертава контраста между сивото и бялото мозъчно вещество. Ликворът изглежда тъмен, бялото мозъчно вещество изглежда ярко и сивото мозъчно вещество изглежда сиво.
- T2-претеглено: подчертава контраста между мозъчната тъкан (бяло и сиво мозъчно вещество) и ликвора. Бялото и сиво мозъчно вещество изглеждат светло и тъмно сиви, докато ликворът изглежда светъл.
- T2*-претеглен: това е модифицирана T2 последователност за коригиране на нехомогенностите на магнитното поле. Използва се за по-добро откриване на кръвоизливи или калцификации и формира основата на функционалната МРТ.
- FLAIR: подчертава контраста между мозъчната тъкан и аномалиите. Той е много подобен на T2-претегления контраст, но ликвора изглежда по-тъмен, докато аномалиите (напр. хиперинтензитет на бялото вещество) остават ярки.

T1-претеглената последователност е най-широко използваната поради контраста между мозъчната тъкан (сиво и бяло мозъчно вещество) и се използва за оценка на анатомията на мозъка, особено на мозъчната кора. T2-претеглените, T2*-претеглените и FLAIR невроизобразявания се използват най-широко за откриване на аномалии (напр. мозъчни тумори, множествена склероза [P. Pretorius et al., 2003] или хиперинтензитет на бялото вещество [H. J. Kuijf et al., 2019]).

Морфометричните изследвания измерват обема и формата на структурите на сивото вещество и повърхността на неокортекса на главния мозък. Различни видове морфометрични техники се използват в анализа на медицински невроизобразявания: базирани на воксел (VBM), базирани на тензор (TBM) и базирани на повърхността (SBM). Всички техники изискват стъпка на регистрация към шаблон (стъпка на пространствена нормализация), за да могат да се сравняват различни обекти. VBM измерва разликите воксел по воксел в концентрациите на мозъчната тъкан [X. Hua et al., 2008] и е най-широко използваната техника поради своята простота в сравнение с другите методи. За да се увеличи статистическата устойчивост и да се отчетат потенциалните грешки при регистрацията, обикновено се използва стъпка на изглаждане за осредняване на интензитета на съседни воксели. TBM изследва формата на мозъка директно с помощта на полета на деформация от стъпката на регистрация [M. J. Clarkson et al., 2011]. SBM се фокусира върху анализа на неокортекса на мозъка, разгръщащ гируса и сулкуса като 2D повърхност [N. Tzourio-Mazoyer et al., 2002]. Други видове анализи се основават на региона на интерес (ROI) и обикновено

се основават на предварително дефинирани анатомични атласи на мозъка [B. Fischl et al., 2002; R. S. Desikan et al., 2006]. Стабилни алгоритми за сегментиране, които могат да включват стъпка на регистрация, се използват за обработка на МРТ невроизобразяванията преди анализа. Сегментирането и регистрирането са две от основните стъпки на обработка за структурни МРТ изследвания.

Дифузионна МРТ

Дифузионно претегленото невроизобразяване (DWI) предоставя информация за дифузивността на средата. Той използва скоростта на дифузия на молекули, главно вода, за генериране на контраст в МРТ. Той е особено полезен в области като мозъчен инфаркт или откриване на тумори. При оценка на настъпващите промени свързани с развитието на деменция дифузионното тензорното невроизобразяване (DTI) изглежда уместно за приложение, тъй като изгражда 3D представяне на вероятността за посоката на дифузия при всеки отделен воксел. Поради основната структура на тъканта на бялото вещество, където архитектурата на аксоните в миелинизираните паралелни снопове улеснява дифузията в определена посока, DTI може да помогне за реконструиране in vivo на основните пътища на бялото вещество, както и за оценка на целостта на сноповете бяло вещество .

Свързани с болестта на Алцхаймер, проучванията на DTI показват повишена средна дифузивност в бялото вещество и намалена фракционна анизотропия при хора с деменция, което показва загуба на насоченост в сноповете влакна [G. Stebbins et al., 2009]. Освен това, използването на трактографски алгоритми показва дегенерация на кортикални [J. W. Prescott, et al., 2014] и субкортикални [J. Acosta-Cabronero et al., 2014] мрежи. Той показва ранни прекъсвания на връзката в темпоралния лоб на предклиничните етапи, последвани от прекъсвания на теменните и фронталните дялове на етапа на ЛКН [A. Tucholka et al., 2018].

Функционална МРТ

Функционалното магнитно резонансно невроизобразяване (fMRI) е техника, която измерва мозъчната активност чрез насочване към промени в свързания кръвен поток. Тази техника се основава на предположението, че кръвният поток и невронната активация са свързани. Използва се за картографиране на функционални области, свързани със задачи, като например за идентифициране на региони, свързани с критични функции като говорене, планиране или

разсъждение. Приложението на fMRI преди мозъчни операции може да послужи да се избегне промяна на критичните мозъчни функции при отстраняване на мозъчна тъкан поради тумор или лезия. Освен това може да се използва за оценка на развитието на терапията при пациенти с депресия или претърпели инсулт.

fMRI в състояние на покой (rs-fMRI) е fMRI метод, който картографира мозъчната активност в покой, т.е. когато не се изпълнява изрична задача. Редица състояния са идентифицирани в мозъка, като мрежата в режим по подразбиране, която включва силно корелирани региони, които експериментират с увеличаване на мозъчната активност, когато са в покой. Подходът в състояние на покой е полезен за изследване на неврологични състояния или психологически разстройства.

При болестта на Алцхаймер rs-fMRI се използва за изчисляване на функционалната свързаност, разкриваща мрежовите динамични промени и връзката между активността в отдалечени региони, независимо от основната структурна свързаност [E. L. Dennis et al., 2014]. Повечето от проучванията съобщават за намалена активност в някои региони (напр. медиален темпорален лоб) и повишена активност в други (напр. фронтален лоб) в рамките на мрежата на режим по подразбиране [P. Vemuri et al., 2012]. Тази идея за повишена активност може да се тълкува като компенсаторни механизми от загубата на активност. В същото проучване се показва, че пациентите в напреднали стадии на деменция показват намалена активност в цялата мрежа на режим по подразбиране, което повдига хипотезата за хиперметаболизъм, предшестващ хипометаболизъм. Освен това, други проучвания показват интересни резултати извън DMN с функционални промени в други мозъчни мрежи, като ранни промени в медиалната париетална мозъчна активност [F. Agosta et al., 2012].

Литературните данни за МРТ са почти единодушни, като показват тясна връзка между загубата на когнитивна функция и загубата на обем или целостта на тъканите при МРТ с течение на времето [Stoub et al., 2005]. Степен на промяна в няколко измервания, включително обема на целия мозък, енториналната кора, хипокампа и обемите на темпоралния лоб, както и вентрикуларното разширяване, тясно корелират с когнитивните резултати [Zhang et al., 2011]. Признаците за промени в бялото вещество също са свързани с клинична тежест и нарушена когнитивна функция [Burgmans et al. 2011; Inzitari et al. 2009; Smith et al. 2011].

Пациентите с ФТД имат класическа фронтална и темпорална атрофия и хипометаболизъм, които често са асиметрични. В клинични условия това често се установява най-добре при

използване на обемни структурни МРТ сканирания (с коронарни Т1 невроизобразявания, които са особено полезни за оценка на асиметрията) или с функционални невроизобразявания, използващи или FDG-PET, или по-рядко, HMPAO-SPECT. Съвсем наскоро невроизобразяващите проучвания имат за цел да усъвършенстват тези първоначални находки, най-вече в клинични кохорти, но също така и в патологично и генетично потвърдена ФТД. Проучванията на лека ФТД-П в клинично дефинирани кохорти показват участие особено на фронталните и паралимбичните области [Seeley WW et al., 2008], а именно предната цингуларна кора и фронталната инсула, както и медиалните фронтални и орбитофронтални кортикали, хипокампа, стриатум и таламус, повече в дясното, отколкото в лявото полукълбо. С увеличаване на тежестта на заболяването се наблюдава по-дифузна атрофия в подобни области с участието на повече странични фронтални области и последствие по-голяма задна темпорална и предна теменна атрофия [Schroeter ML et al., 2008]. Остава неясно дали този модел на атрофия е характеристика на ФТД-П, независимо от основната патология (която е хетерогенна), или различните патологии имат различни модели на атрофия. Понастоящем няма проучвания, които директно да сравняват всички патологични подтипове.

Пациентите с FUS патология изглежда имат подобен модел на челна паралимбична атрофия, по-изразена в сравнение с FTD-tau или FTLD-TDP [Seelaar H et al., 2009; Josephs KA et al., 2010; Rohrer JD et al., 2010]. Проучвания, сравняващи генетично дефинирани пациенти с ФТД с GRN или MAPT мутации, описват различни модели между двете групи: GRN мутациите са свързани с асиметрична атрофия на фронталния, темпоралния и долния париетален лоб, докато MAPT мутациите са свързани с относително симетричен антеромедиален темпорален лоб и орбитофронтална атрофия на сивото вещество [Seelaar H et al., 2009; Josephs KA et al., 2010; Rohrer JD et al., 2010].

Наличието на ранна атрофия на париеталния лоб при мутации на GRN, характеристика, която може да различава такива случаи от други пациенти с ФТД, е показано в проучвания на носители на безсимптомна мутация [Cruchaga C et al., 2009]. Не е ясно дали пациентите с различни мутации в един и същ ген имат различни модели на атрофия, въпреки че едно малко проучване предполага, че може да има разлика между пациенти с MAPT мутации, които не засягат сплайсинг на екзон 10 (по-медиална атрофия на темпоралния лоб), в сравнение с мутации, които повлияват сплайсинга на екзон 10 (по-странична атрофия на темпоралния лоб) [Whitwell JL et al., 2009]. Обединявайки тези констатации, едно проучване, което използва клъстерен анализ за изследване на ФТД-П, предполага, че може да има четири анатомични вида ФТД-П: темпорално-доминиращ

подтип, свързан с MAPT мутации; темпорофронтопариетален подтип, който може да бъде свързан с мутации на GRN, но също и с други патологии като кортикобазална дегенерация (КБД); фронтално-доминиращи и фронтотемпорални подтипове [Whitwell JL et al., 2009]. За потвърждаване на тези находки са необходими по-големи проучвания на патологично доказани пациенти.

Ранните вокселни морфометрични изследвания (VBM) на С-ППА показват асиметрична атрофия на предния и долния темпорален лоб [Mummery CJ et al., 1999; Mummery CJ et al., 2000] обикновено засягаща лявото повече от дясното полукълбо. Тези констатации биват подкрепени от последващи проучвания на региона на интерес (ROI) на темпоралния лоб, които идентифицират ангажиране на темпоралния полюс и предните части на енториналната кора, долната темпорална извивка, амигдалата и хипокампа с относително щадене на горната темпорална извивка [Chan D et al., 2001; Galton CJ et al., 2001]. Повечето проучвания използват клинично дефинирани кохорти, но едно проучване, изследващо дебелината на кората при пациенти с атрофия на левия темпорален лоб, показва подобен модел при пациенти с FTLD-TDP [Rohrer JD et al., 2009]. Това проучване също така показва, че областите в лявото полукълбо извън темпоралния лоб са ангажирани с нарастваща тежест на заболяването, а именно орбитофронтална, долна фронтална, инсуларна и предна цингуларна кора [Rohrer JD et al., 2009]. Нарастващото участие на темпоралния лоб в дясното полукълбо се наблюдава при прогресия на заболяването [Rohrer JD et al., 2009; Rohrer JD et al., 2008]. Огледален образ на първоначална атрофия и прогресия на заболяването изглежда се среща при тези с дясно, по-голямо от засягане на темпоралния лоб (RTLA) [Brambati SM et al., 2009]. Въпреки че С-ППА е патологично характерно за FTLD-TDP, в малък брой случаи може да се наблюдава болест на Пик (FTLD-tau) и понякога БА патология. Едно малко проучване показва сходни модели на атрофия при FTLD-TDP и FTLD-tau, но с качествено различен модел при тези с БА, които са имали предимно хипокампално участие, липса на предна темпорална атрофия, наблюдавана в останалите групи и без щадене на горната темпорална извивка [Pereira JM et al., 2009].

Изследванията на НФ-ППА са по-малко и по-разнородни, което отразява клиничната хетерогенност на тази група. Асиметричното засягане с по-голяма атрофия в лявото полукълбо и най-значимо ангажиране на долния фронтален лоб и предната инсула се наблюдават и при тези случаи [Ogar JM et al., 2007; Nestor PJ et al., 2003]. Засягането на горния ляв темпорален, средия фронтален и предните париетални лобове имат все по-важно значение [Rohrer JD et al., 2008].

Проучванията на ROI също показват участие на каудатуса в НФ-ППА [Looi JC et al., 2008]. Сходни констатации с клиничните кохортни проучвания се установяват и при редица патологично потвърдени проучвания на НФ-ППА, като обикновено са в смесени патологични групи [Josephs KA et al., 2006]. Някои малки проучвания показват, че може да има различни клинично изявени модели на атрофия при пациенти с НФ-ППА (и следователно вероятно патологично) в сравнение с тези без ПСП [Rohrer JD et al., 2010], а също и при тези с GRN мутации (FTLD- TDP патологично) в сравнение с тези без [Rohrer JD et al., 2009]. За потвърждаване на тези констатации ще са необходими по-подробни проучвания на подгрупите НФ-ППА.

Възможността да се разграничи ФТД от БА е клинично важна и последните проучвания показват, че атрофията или кортикалното изтъняване на задния цингулус, задните темпорални и париетални области е характерно за патологията на БА, независимо от клиничната диагноза и следователно е полезно за разграничаването на тези с атипична БА (които могат да включват ФТД-П или прогресивна афазия) от тези с патология на ФТД [Lehmann M et al., 2010; Whitwell JL et al., 2009; Migliaccio R et al., 2009]. Клинично обаче е малко вероятно да бъдат налични проучвания на VBM или дебелина на кората, поради което са разработени по-прости техники като визуални скали, които могат да помогнат за разграничаване на ФТД и БА [Davies RR et al., 2009]. Разработват се по-усъвършенствани методи, използващи техники като поддържащи векторни машини, които позволяват автоматично класифициране на пациентите в ФТД или БА групи с малко необходимо потребителско въвеждане [Kloppel S et al., 2008]. Друга възможност е да се използват векторно машинно базирани МРТ анализи, които интегрират сивото вещество и дифузно тензорно изобразяване (DTI), което показва точна патологична или ликворно-дефинирана ФТД и БА [Avants BB et al., 2010]. Различен инструмент за невроизобразяване, който точно разграничава ФТД от БА, е перфузионната МРТ с артериално центруфугиране (ASL), която разкрива неинвазивно количествено определяне на мозъчния кръвен поток, без използването на йонизиращо лъчение както при SPECT или PET [Hu WT et al., 2010]. Пациентите с БА патологично могат да бъдат определени и с помощта на амилоидно молекулярно невроизобразяване (напр. PIB-PET) [Rabinovici GD et al., 2007], но употребата на такива сканирания е ограничена до няколко големи изследователски центъра.

Една от най-новите концепции, които се появяват в последните невроизобразяващи проучвания на ФТД, използвайки техниката на fMRI в състояние на покой, е идеята, че ФТД се причинява от дегенерация в специфични вътрешни мрежи за функционална свързаност, които са

селективно уязвими към патологии на ФТД [Seeley WW et al., 2009]. В съответствие с по-ранни констатации от VBM в структурни МРТ проучвания на ФТД-П, fMRI проучвания в състояние на покой показват отслабена свързаност в предната „изпъкваща“ мрежа на гръбначния преден цингулум и фронто-инсуларната кора, която има връзка със субкортикални и лимбични структури [Zhou J et al., 2010]. Тези открития са свързани със специфични невропатологични находки [Seeley WW et al., 2006] и в бъдеще следва да се изследва възможността конкретни патологични подтипове да бъдат свързани със специфична и отчетлива дегенерация на невронната мрежа.

Невроизобразяващи изследвания на пациентите с БА и ФТД включени в дисертационния труд:

В настоящата глава от дисертационния труд са представени резултатите от проведените МРТ изследвания на главния мозък при отделните подгрупи пациенти с ликворологично потвърдена диагноза. При общо n=9 от всички пациенти беше проведен КТ на главен мозък, поради наличие на контраиндикации за провеждане на МРТ (пейсмейкър, метална планка), като при един от пациентите МРТ на главен мозък не се проведе, поради изразена клаустрофобия.

Кохортата изследвани пациенти включва n=94 пациента с ФТД (ФТД-поведенчески вариант (ФТД-П, n=61), ФТД- нефлуентна първична прогресивна афазия (ФТД-НФ-ППА, n=12), ФТД - логопеничен вариант на първична прогресивна афазия (ФТД-Л-ППА, n=4), ФТД – семантичен вариант на първична прогресивна афазия (ФТД-С-ППА, n=17) и БА, n=84 (БА с късно начало (n=12), БА с ранно начало с типично представяне (БАРН-типичен, n=34), БА с ранно начало – поведенчески-дисекзекутивен вариант (БАРН-П, n=16), БА с ранно начало – логопеничен вариант (БАРН-Л, n=14) и БА с ранно начало – задна кортикална атрофия (БАРН-ЗКА, n=8)).

Статистическият анализ на получените резултати от проведените невропсихологични тестове е проведен използвайки програмата Statistica 12. Резултатите от проведените невропсихологични тестове са сравнени, като се използва еднопосочен дисперсионен анализ (ANOVA) за количествени променливи. Категорийните (качествени) данни са представени като честоти, а непрекъснатите данни са представени като средни стойности ± стандартно отклонение. Стойността на p-value ≤ 0,05 се приема за сигнификантна.

Изследване на невроизобразяването при пациентите с БА и ФТД

В следващата таблица са представени резултатите от проведеното невроизобразяване при пациентите. В таблицата са представени първичните резултати с официално признатото точкуване за всяка скала

Таблица 29: Резултати от проведеното невроизобразяване при пациентите с БА и ФТД в отделните подгрупи

Променлива		**MTA 0-4 L**	**MTA 0-4 R**	**Fazekas 0-3**	**Ant Temp L**	**Ant Temp R 0-4**	**Fron L**	**Front R 0-4**	**Koedam L 0-3**	**Koedam R**
ФТД-Л-ППА	Valid N	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	Mean	2,75	2,00	0,25	1,25	1,00	1,75	1,25	1,75	0,75
	Std.Dev.	0,96	0,82	0,50	0,50	0,00	0,50	0,96	0,96	0,50
ФТД-П	Valid N	41	41	41	41	41	41	41	41	41
	Mean	1,12	1,17	0,15	1,22	1,24	2,05	1,93	0,61	0,59
	Std.Dev.	0,98	0,97	0,42	0,96	1,02	0,77	0,75	0,59	0,55
ФТД-НФ-ППА	Valid N	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	Mean	1,60	1,20	0,20	1,40	0,80	2,60	1,60	0,20	0,20
	Std.Dev.	0,55	0,45	0,45	0,55	0,45	0,55	0,55	0,45	0,45
БА с късно начало	Valid N	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	Mean	2,10	2,00	0,50	1,10	0,90	2,00	1,80	1,00	0,90
	Std.Dev.	0,74	0,82	0,71	0,99	0,74	0,67	0,42	0,47	0,57
ФТД-С-ППА	Valid N	9	9	9	9	9	9	9	9	9
	Mean	3,00	1,78	0,11	2,67	1,11	1,78	1,22	1,22	0,56
	Std.Dev.	1,00	1,39	0,33	0,50	0,60	0,67	0,44	0,67	0,53
БАРН-езиков	Valid N	14	14	14	14	14	14	14	14	14
	Mean	1,07	0,93	0,07	1,36	0,93	1,79	1,14	1,64	0,93
	Std.Dev.	1,00	0,83	0,27	0,84	0,47	0,58	0,36	0,50	0,62
БАРН-ЗКА	Valid N	8	8	8	8	8	8	8	8	8
	Mean	1,00	1,00	0,00	0,38	0,38	1,13	0,88	1,50	1,25
	Std.Dev.	0,93	0,93	0,00	0,52	0,52	0,35	0,35	0,76	0,71

БАРН-П	Valid N	15	15	15	15	15	15	15	15	15
	Mean	1,07	1,13	0,13	1,47	1,40	2,13	2,20	0,60	0,67
	Std.Dev.	0,80	0,74	0,35	0,92	0,83	0,52	0,56	0,51	0,49
БАРН	Valid N	18	18	18	18	18	18	18	18	18
	Mean	1,44	1,56	0,11	0,83	0,94	1,83	1,83	1,11	1,06
	Std.Dev.	0,62	0,86	0,32	0,71	0,87	0,62	0,79	0,58	0,64
Всички групи	Valid N	124	124	124	124	124	124	124	124	124
	Mean	1,44	1,32	0,15	1,26	1,06	1,93	1,69	0,95	0,76
	Std.Dev.	1,04	0,95	0,40	0,94	0,83	0,69	0,73	0,71	0,60

От проведения анализ по отношение на получените резултати от невроизобразяването, по отношение на атрофията на медиалния темпорален лоб (Medial temporal atrophy (MTA), оценена отделно за лява хемисфера, се установява, че атрофията е най-изразена при пациентите с ФТД-С-ППА, следвана от тези с ФТД-Л-ППА и БА с късно начало. При сравняването на получените резултати се установява, че при пациентите с БАРН-ЗКА атрофията на левия медиален темпорален лоб е най-малко изразена, следвана от атрофията при пациентите с БАРН-езиков и БАРН-П, при които се установява еднаква атрофия. Съпоставянето на резултатите по отношение на атрофията на десния медиален темпорален лоб установява, че атрофията е по-изразена в групите на БА с късно начало и ФТД-Л-ППА, като при тях се наблюдава еднаква атрофия. За разлика от тях при пациентите с БАРН-езиков на десния темпорален лоб е най-слабо изразена в сравнение с останалите подгрупи пациенти.

В литературата са описани случаи на ФТД, при които имат доказателства за умерена до тежка хипокампална склероза, поради най-често подлежаща TDP-43 патология, като всички са с клинична диагноза на БА [Murray et al., 2011, Adeli A et al 2014]. Амнестичният фенотип на хипокампалната склероза, който е в съответствие с фокална хипокампална атрофия, следва да бъде включен в клиничните категории на ФТД [Majounie et al., 2012, Pletnikova et al, 2014].

Анализа на резултатите от приложената скала на Fazekas в отделните подгрупи пациенти с БА и ФТД разкрива, че при пациентите с БАРН-ЗКА не се установява наличие на промени на подкоровото мозъчно вещество, докато при пациентите с БА с късно начало се установяват най-много съдови промени, в сравнение с останалите подгрупи. Първоначално пациентите с исхемични

инсулти и изразена подкорова мозъчно-съдова болест са изключени. По-изразените подкоровите съдови промени при БА с късно начало може да са свързани с по-късната възраст на начало на тази група.

Оценката на получените резултати за наличие на атрофия на преден темпорален лоб вляво при изследваните подгрупи пациенти разкрива, че при изследваната кохорта най-изразена атрофия на левия преден темпорален лоб се установява при пациентите с ФТД-С-ППА, докато при тези с БАРН-ЗКА атрофията на левия темпорален лоб е най-малко изразена в сравнение с останалите подгрупи. От друга страна атрофията на десния преден темпорален лоб се показва, че е най-изразена в групите на БАРН-П, докато при пациентите с БАРН-ЗКА, както и по отношение на атрофията в левия темпорален лоб е най-малко изразена.

Съпоставянето на резултатите от оценката на атрофията фронтално вляво установява, че при пациентите с ФТД-НФ-ППА тя е най-изразена, докато в подгрупите на БАРН-ЗКА тя е най-слабо изразена. В сравнение с това, по отношение на атрофията фронтално вдясно, се установява, че тя в най-изразена при пациентите с БАРН-П, докато както и в лявата хемисфера при пациентите с БАРН-ЗКА тя е най-малко изразена.

Сравнението на получените резултати по отношение на скалата на Koedam за атрофия на задните дялове се установява, че по отношение на лявата хемисфера атрофията е най-забележима при пациентите с ФТД-Л-ППА и съответно най-слабо забележима при тези с ФТД-НФ-ППА. От друга страна арофията на задните дялове в дясна хемисфера е най-изразена при пациентите с БАРН-ЗКА, докато при тези с ФТД-НФ-ППА и в тази хемисфера е най-слабо проявена.

Като извод от приложените скали за оценка на наличната корова атрофия и на наличните съдови изменения в изследваната кохорта пациенти можем да изведем, че при пациентите с БАРН-ЗКА се установява най-изразена атрофия в задните отдели в дясна хемисфера, при тях фронталната атрофия е най-малко, в сравнение с останалите групи, установява се най-малко атрофия на преден темпорален лоб вляво и вдясно, от всички изследвани пациенти са с най-малко, дори липсващи съдови изменения и при тях се установява най-слабо изразена атрофия на леви медиален темпорален лоб.

При пациентите с ФТД-С-ППА се установява най-изразена атрофия на медиален и преден темпорален лоб вляво.

При пациентите с ФТД-НФ-ППА се установява най-слабо изразена атрофия в задните дялове двустранно, но по отношение на атрофията фронтално вляво при тях тя е най-изразена, в сравнение с останалите групи пациенти.

Анализа на резултатите от невроизобразяването разкрива, че при пациентите с БА с късно начало се установява най-изразена атрофия на медиалния темпорален лоб вляво и при тази група пациенти се наблюдават най-изразени съдови промени на бялото мозъчно вещество, в сравнение с останалите подгрупи.

При пациентите с БАРН-езиков се наблюдава най-слабо изразена атрофия на медиалния темпорален лоб двустранно, в сравнение с останалите пациенти с БА и ФТД.

Тъй като различните скали се оценяват по различна бална система, което би затруднило съпоставянето на резултатите от тях, те бяха нормализирани до максимална степен 4.

В следващата таблица са представени резултатите от невроизобразяването след нормализирането на скалите.

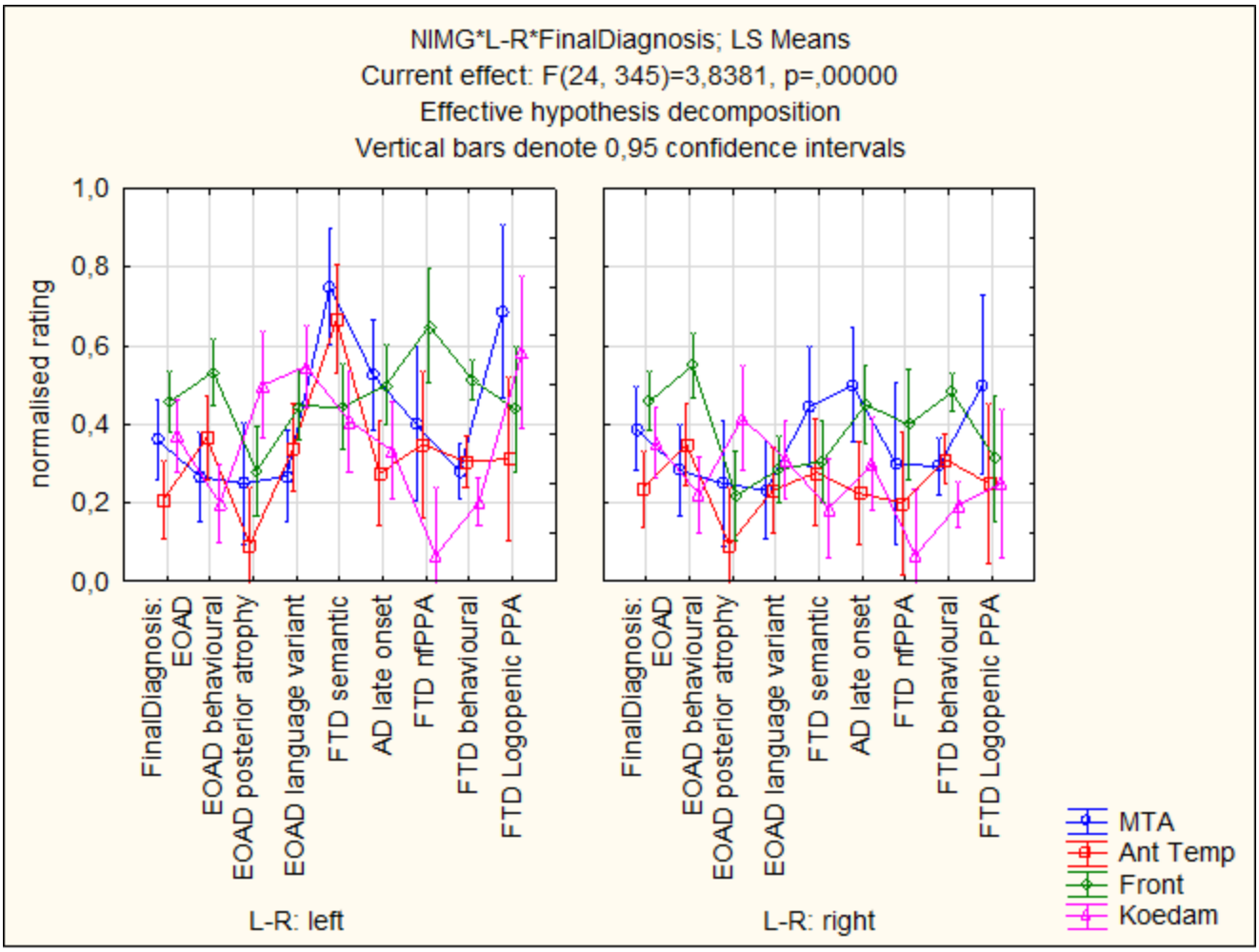
Таблица 30: Нормализирани резултати от проведеното невроизобразяване

Променилива		nMTA L	nMTA R	nFazekas	nAnt Temp L	nAnt Temp R	nFron L	nFront R	nKoedam L	nKoedam R
ФТД-Л-ППА	Valid N	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	Mean	0,69	0,50	0,08	0,31	0,25	0,44	0,31	0,58	0,25
	Std.Dev.	0,24	0,20	0,17	0,13	0,00	0,13	0,24	0,32	0,17
ФТД-П	Valid N	41	41	41	41	41	41	41	41	41
	Mean	0,28	0,29	0,05	0,30	0,31	0,51	0,48	0,20	0,20
	Std.Dev.	0,24	0,24	0,14	0,24	0,25	0,19	0,19	0,20	0,18
ФТД-НФ-ППА	Valid N	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	Mean	0,40	0,30	0,07	0,35	0,20	0,65	0,40	0,07	0,07
	Std.Dev.	0,14	0,11	0,15	0,14	0,11	0,14	0,14	0,15	0,15

БА с късно начало	Valid N	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	Mean	0,53	0,50	0,17	0,28	0,23	0,50	0,45	0,33	0,30
	Std.Dev.	0,18	0,20	0,24	0,25	0,18	0,17	0,11	0,16	0,19
ФТД-С-ППА	Valid N	9	9	9	9	9	9	9	9	9
	Mean	0,75	0,44	0,04	0,67	0,28	0,44	0,31	0,41	0,19
	Std.Dev.	0,25	0,35	0,11	0,13	0,15	0,17	0,11	0,22	0,18
БАРН-езиков	Valid N	14	14	14	14	14	14	14	14	14
	Mean	0,27	0,23	0,02	0,34	0,23	0,45	0,29	0,55	0,31
	Std.Dev.	0,25	0,21	0,09	0,21	0,12	0,14	0,09	0,17	0,21
БАРН-ЗКА	Valid N	8	8	8	8	8	8	8	8	8
	Mean	0,25	0,25	0,00	0,09	0,09	0,28	0,22	0,50	0,42
	Std.Dev.	0,23	0,23	0,00	0,13	0,13	0,09	0,09	0,25	0,24
БАРН-П	Valid N	15	15	15	15	15	15	15	15	15
	Mean	0,27	0,28	0,04	0,37	0,35	0,53	0,55	0,20	0,22
	Std.Dev.	0,20	0,19	0,12	0,23	0,21	0,13	0,14	0,17	0,16
БАРН-типичен	Valid N	18	18	18	18	18	18	18	18	18
	Mean	0,36	0,39	0,04	0,21	0,24	0,46	0,46	0,37	0,35
	Std.Dev.	0,15	0,21	0,11	0,18	0,22	0,15	0,20	0,19	0,21
Всички групи	Valid N	124	124	124	124	124	124	124	124	124
	Mean	0,36	0,33	0,05	0,31	0,27	0,48	0,42	0,32	0,25
	Std.Dev.	0,26	0,24	0,13	0,24	0,21	0,17	0,18	0,24	0,20

От проведения анализ по отношение на наличието на статистически значима разлика между групите посредством one-way ANOVA с последваща корекция на Бонеферони, се установи, че не е наличен главен ефект на диагнозата. Въпреки това има главен ефект на скалите и има въздействие между скалите и диагнозите, което означава, че при някои диагнози скалите се различават значимо.

На следващата фигура визуално са представени разпределенията на диагнозите и резултатите от невроизобразяващите скали при пациентите, отделно представени за лява и дясна хемисфера.



Фигура 112: Резултати от невроизобразяващите скали при пациентите с БА и ФТД.

От проведения анализ за наличието на медиална темпорална атрофия в лявата хемисфера се установява значима разлика при ФТД семантична с БАРН-типичен, БАРН-П, БАРН-ЗКА, БАРН-езиков, ФТД-НФ-ППА, ФТД-П, като се установява, че атрофията при пациентите с ФТД-С-ППА е много по-изразена. От сравнението на резултатите за наличие на медиална темпорална атрофия в лявата хемисфера се установява и значима разлика между пациентите с ФТД-Л-ППА и тези с БАРН-типичен, БАРН-П, БАРН-ЗКА, БАРН-езиков, ФТД-НФ-ППА, ФТД-П, като при тях атрофията също е значимо по-изразена при пациентите с ФТД-Л-ППА, в сравнение с пациентите с БАРН, ФТД-НФ-ППА и ФТД-П. Определя се и наличие на значима разлика по отношение на медиалната темпорална атрофия в лява хемисфера между БА с късно начало и пациентите с БАРН-типичен, БАРН-П, БАРН-ЗКА, БАРН-езиков, като атрофията при БА с късно начало е значимо по-изразена в сравнение с пациентите с БАРН.

По отношение на медиалната темпорална атрофия в дясната хемисфера се доказва значима разлика по отношение на атрофията между групите на БАРН-езиков и ФТД-П, както и между пациентите с ФТД-С-ППА и БА с късно начало, като се установява, че медиалната темпорална атрофия е значимо по-изразена при пациентите с ФТД-С-ППА и БА с късно начало.

От проведения анализ се демонстрира значима разлика по отношение на атрофията на преден темпорален дял в лява хемисфера между групата на ФТД семантична и всички останали подгрупи пациенти, като атрофията при пациентите с ФТД-С е значимо по-изразена. Установява се и значима разлика между БАРН-ЗКА и БАРН-П, БАРН-езиков, ФТД-С-ППА, ФТД-НФ-ППА и ФТД-П, като в този случай пациентите БАРН-ЗКА са със значимо по-малко изразена атрофия, в сравнение с останалите групи.

От разпределението на атрофията на преден темпорален дял в дясна хемисфера се показва значима разлика по отношение на атрофията между пациентите с БАРН-ЗКА и тези с БАРН-П и ФТД-П, като при пациентите с БАРН-ЗКА се доказва значимо по-малко изразена атрофия, в сравнение с останалите групи.

По отношение на наличието на атрофия в задните отдели вляво се установява значима разлика между групите на БАРН-П и БАРН-ЗКА, БАРН-езиков, ФТД-Л-ППА и ФТД-С-ППА, като в този случай атрофията при пациентите с БАРН-П е значимо по-леко изразена, в сравнение с останалите изброени групи. Налице е и значима разлика между пациентите с ФТД-НФ-ППА и БАРН-ЗКА, БАРН-езиков, ФТД-Л-ППА и ФТД-С-ППА, като и тук атрофията в задните отдели вляво при пациентите с ФТД-НФ-ППА е значимо по-малко изразена, в сравнение с изброените групи. Установява се и наличие на статистически значима разлика между пациентите с ФТД-Л-ППА и БАРН-типичен, ФТД-П и БА с късно начало, като атрофията в задните отдели вляво е значимо по-изразена при пациентите с ФТД-Л-ППА.

Съпоставянето на атрофията в задните отдели вдясно доказва наличие на значима разлика между БАРН-ЗКА и ФТД-С-ППА, БАРН- П, ФТД-НФ-ППА и ФТД-П, като при пациентите с БАРН-ЗКА се установява значимо по-изразена атрофия. Демонстрира се и значима разлика между ФТД-НФ-ППА и БА с късно начало, ФТД-П, БАРН-типичен, БАРН-езиков и БАРН-ЗКА.

От анализа на резултатите в подгрупите се вижда, че по отношение на наличието на атрофия във фронталните дялове вляво има значима разлика между пациентите с ФТД-НФ-ППА, в сравнение с всички останали групи, като пациентите с ФТД-С-ППА са с значимо по-изразена атрофия във фронталните дялове вляво. Установява се и значима разлика между групите на БАРН-ЗКА и всички останали групи, като пациентите с БАРН-ЗКА имат значимо по-малко атрофия във фронталните дялове вляво, в сравнение с останалите групи.

Анализът на атрофията във фронталните дялове вдясно установява значима разлика между групите на БАРН-ЗКА и всички останали групи, като пациентите с БАРН-ЗКА имат значимо по-малко атрофия в сравнение с останалите групи. Налична е и значима разлика между пациентите с БАРН-П и тези с БАРН-езиков и ФТД-С-ППА, като пациентите с БАРН-П са със значимо по-изразена атрофия, в сравнение с останалите пациенти.

Обсъждане:

МРТ-базирани измервания на атрофията се считат за валидни маркери на състоянието и прогресията на заболяването по няколко причини. Първо, в развитието на БА моделът на невродегенерация е подобен на прогресията на неврофибриларната патология, както е описано от Braak и Braak [McDonald et al. 2009; Vemuri et al. 2009]. По този начин количествените мерки за атрофия са чувствителни към невродегенерация, възникваща при БА. Въпреки че самата атрофия не е специфична за БА, топографският модел на атрофия може да бъде чувствителен и специфичен маркер за БА. Второ, този топографски модел на невродегенерация се припокрива, поне частично, с мозъчните области, отговорни за специфични когнитивни функции, които обикновено са нарушени при БА. Съществуват сериозни доказателства, които предполагат силна корелация между тежестта на атрофията и тежестта на когнитивното нарушение [Vemuri et al. 2009], както и между темповете на промяна в няколко структури (напр, хипокампална атрофия) и промени в когнитивните резултати [Cardenas et al. 2011]. Освен това са разработени няколко скали за оценка и се използват широко за изследване на атрофията [Scheltens et al. 1992]. Визуалните рейтингови скали корелират добре с основната патология на БА и имат висока диагностична точност, спрямо патологично потвърдената диагноза БА [Burton et al. 2009; Westman et al. 2011; Cavallin et al. 2012]. Както се очаква от патологията и клиничната експресия на БА, заболяването обикновено започва и в крайна сметка е най-тежко в свързаните с паметта структури на медиалния темпорален лоб, особено в енториналната кора и хипокампа [Thompson et al. 2003]. Наличието на атрофия в

структурите на медиалния темпорален лоб е валидиран кандидат-маркер за ранна диагностика на етапа на ЛКН [Albert et al., 2011; Dubois et al. 2007]. В неотдавнашен мета-анализ медиалната атрофия на темпоралния лоб при амнестично ЛКН също се оказа най-последователният предиктор за прогресия към деменция [Ferreira et al. 2011]. По-късно в заболяването (напр. ЛКН) патологията се разпространява в базалния темпорален лоб и паралимбичните кортикални области [McDonald et al. 2009]. Намаляването на сивото мозъчно вещество е идентифицирано в медиалния темпорален лоб (включително енторинална кора, хипокамп, парахипокамп, амигдала и ункус), таламус, цингуларна кора и прекунеус [Yang et al. 2012]. Появата на деменция се дължи на разпространението на атрофията в мултимодални асоциативни неокортикали зони [McDonald et al. 2009; Whitwell et al. 2008a]. В сравнение с ЛКН, пациентите с деменция, дължаща се на БА, са показали значителна атрофия на сивото мозъчно вещество в темпоралните, париеталните, фронталните, цингуларните и инсуларните кортикални зони.

Пациентите с БА с ранно начало, като цяло имат различен профил на структурни невроизобразяващи промени, в сравнение с пациентите с БА с късно начало, вероятно дължащ се на наличието на неамнестични подтипове. За неамнестичните подтипове на БА с ранно начало, проучванията демонстрират различия в степентта и разпространението на атрофичния процес в сивото вещество на задните части на мозъка, в сравнение с по-изразена атрофия в медиалните темпорални региони при БА с късно начало [Mendez, 2012]. При неамнестичните подтипове на БА с ранно начало, МРТ на глава показва темпоро-париетална атрофия и сравнително съхранени хипокампи [Whitwell et al., 2011]. Други проучвания откриват двустранно засягане на припокриващи се региони на париеталния и задния темпорален лоб при прогресивна логопенична афазия и задна кортикална атрофия [Migliaccio et al., 2009]. Въпреки това, при прогресивната логопенична афазия има изтъняване на лявата задна темпорална, инферопариетална, медиално-темпорална и задната сингуларна област [Rohrer et al., 2012], а при задна кортикална атрофия има по-голямо участие на дясната париетална област и двустранно на окципиталните дялове [Mendez, 2012]. В обобщение, въпреки наличието на припокривания в париеталния неокортекс, съществуват ясни различия между отделните подтипове с по-голямо участие на горния темпорален дял при прогресивна логопенична афазия, билатералните окципито-париетални области при задна кортикална атрофия и билатералните медиално-темпорални и задни париетални области при типичната амнестична БА с ранно начало. Пациентите с БА с ранно начало не само показват по-

тежка кортикална атрофия, но също така имат по-изразен глюкозен хипометаболизъм, в сравнение с пациентите с БА с късно начало [Mendez, 2012].

Възможността да се разграничи ФТД от БА е клинично важна и последните проучвания показват, че атрофията или кортикалното изтъняване на задния цингулус, задните темпорални и париетални области е характерно за патологията на БА, независимо от клиничната диагноза и следователно е полезно за разграничаването на тези с атипична БА (които могат да включват ФТД-П или прогресивна афазия) от тези с патология на ФТД [Lehmann M et al., 2010; Whitwell JL et al., 2009; Migliaccio R et al., 2009]. Клинично обаче е малко вероятно да бъдат налични проучвания на VBM или дебелина на кората, поради което са разработени по-прости техники като визуални скали, които могат да помогнат за разграничаване на ФТД и БА [Davies RR et al., 2009]. Разработват се по-усъвършенствани методи, използващи техники като поддържащи векторни машини, които позволяват автоматично класифициране на пациентите в ФТД или БА групи с малко необходимо потребителско въвеждане [Kloppel S et al., 2008]. Друга възможност е да се използват векторно машинно базирани МРТ анализи, които интегрират сивото вещество и дифузно тензорно изобразяване (DTI), което показва точна патологична или ликворно-дефинирана ФТД и БА [Avants BB et al., 2010]. Различен инструмент за невроизобразяване, който точно разграничава ФТД от БА, е перфузионната МРТ с артериално центруфугиране (ASL), която разкрива неинвазивно количествено определяне на мозъчния кръвен поток, без използването на йонизиращо лъчение, както при SPECT или PET [Hu WT et al., 2010]. Пациентите с БА патологично могат да бъдат определени и с помощта на амилоидно молекулярно невроизобразяване (напр. PIB-PET) [Rabinovici GD et al., 2007], но употребата на такива сканирания е ограничена до няколко големи изследователски центъра.

Една от най-новите концепции, които се появяват в последните невроизобразяващи проучвания на ФТД, използвайки техниката на fMRI в състояние на покой, е идеята, че ФТД се причинява от дегенерация в специфични вътрешни мрежи за функционална свързаност, които са селективно уязвими към патологии на ФТД [Seeley WW et al., 2009]. В съответствие с по-ранни констатации от VBM в структурни МРТ проучвания на ФТД-П, fMRI проучвания в състояние на покой показват отслабена свързаност в предната „изпъкваща“ мрежа на гръбначния преден цингулум и фронто-инсуларната кора, която има връзка със субкортикални и лимбични структури [Zhou J et al., 2010]. Тези открития са свързани със специфични невропатологични находки [Seeley

WW et al., 2006] и в бъдеще следва да се изследва възможността конкретни патологични подтипове да бъдат свързани със специфична и отчетлива дегенерация на невронната мрежа.

В настоящата глава на дисертационния труд бяха представени резултатите от проведените МРТ изследвания на главния мозък при отделните подгрупи пациенти с ликворологично потвърдена диагноза.

От проведеното невроизобразяване се установява, че пациентите с ФТД-С-ППА има най-изразена корова атофия в медиалния темпорален дял, както по отношения на лявата, така и на дясната хемисфера. Наличието на по-изразена медиална темпорална атрофия се свързва с амнестичен синдром. От проведените детайлни невропсихологични изследвания на пациентите беше установено наличие на нарушения по отношение на тестовете за вербална епизодична памет при пациентите с ФТД-С-ППА, което беше интересна находка и може да се обясни с установената от невроизобразяването медиална темпорална атрофия.

Прави впечатление наличието на изразени поведенчески нарушения при пациентите с ФТД-НФ-ППА. От проведените невроизобразявания се установява, че фронтално вляво атрофията е най-изразена именно в групата на пациентите с ФТД-НФ-ППА, което може да обясни демонстрираните нарушения в поведението.

От проведените невроизобразяващи изследвания прави впечатление, че пациентите с БАРН-П имат по-изразена фронтална атрофия, в сравнение с пациентите с ФТД-П. По отношение на проведените тестове за оценка на екзекутивните функции се установява, че пациентите с БАРН-П са показали значимо по-изразени нарушения, в сравнение с пациентите с ФТД-П, което може да се обясни с установената по-изразена атрофия при тях. Въпреки това по отношение на поведенческите тестове пациентите не са проявили изразена диференциация с пациентите с ФТД-П. Диференциацията между тези две диагнози е много затрудняваща, поради общата симптоматика с припокриващ се невропсихологичен профил. Именно при такъв тип диагнози изследването на ликворните биомаркери е необходимо.

Невроизобразяващите проучвания показват, че атрофията на медиален темпорален лоб е характерна не само при БА с късно начало, но се наблюдава в значителна степен при ФТД-С-ППА и ФТД-Л-ППА. Интересно е, че се установява най-слабо изразена атрофия на медиален темпорален

лоб при пациенти с БАРН-езиков вариант и БАРН-П. Най-изразената атрофия на преден темпорален лоб се установява при пациенти с ФТД-С-ППА, ФТД-П и БАРН-П. Най-изразена фронтална атрофия се установява при НФ-ФТД и БАРН-П. Интересен е също фактът, че фронталната атрофия е по-изразена при БАРН-П, отколкото ФТД-П. Задна кортикална атрофия е най-малко установена при БАРН-П.

Диференциалната диагноза на ФТД и БА е трудна поради припокриването на клиничните симптоми. Структурния-магнитен резонанс (sMRI) показва отчетлива мозъчна атрофия и потенциално помага при тяхното диференциране.

Идеалната диагностика с помощта на невроизобразяване за клинична употреба трябва да бъде обективна, икономична, проста и ефективна. Поради това много проучвания възприеха инструменти за автоматично сегментиране на мозъка за идентифициране на ФТД и БА чрез машинно обучение. Тепърва тези модели трябва да бъдат обучени посредством голям брой висококачествени и еднакво получени невроизобразявания, което е голямо предизвикателство, предвид по-ниската честота на пациентите с ФТД в населението [Qun Yu et al., 2021].

4.6. Представяне на клинични случаи на неврологични заболявания протичащи с деменция с данни от проведено изследване на ликворни биомаркери:

4.6.1. Първият генетично верифициран случай на пациент с Бета-пропелер протеин-асоциирана невродегенерация (BPAN) в България - клинично представяне и ликворни биомаркери:

Невродегенерацията с натрупване на желязо в мозъка (NBIA) са група наследствени неврологични разстройства с натрупване на желязо, които се характеризират с екскреторно натрупване на желязо в базалните ганглии (най-често в globus pallidus и/или substantia nigra). Клинична картина, включваща екстрапирамидни симптоми, когнитивно нарушение, пирамидни белезии, оптична атрофия или дегенерация на ретината. Възрастта на началото на заболяването варира от ранна детска възраст до късна зряла възраст. Осем от десетте генетично верифицирани типа NBIA се унаследяват по автозомно-рецесивен начин. Изключения са: свързаната с бета-пропелер протеин невродегенерация (BPAN) и невроферитинопатия [Schneider et al, 2016].

Бета-пропелер протеин-асоциирана невродегенерация (BPAN), е описана за първи път от Haack et al. през 2012 г. Преди изясняването на нейната генетична етиология, разстройството е било наречено статична енцефалопатия в детска възраст с невродегенерация в зряла възраст (SENDA). Този термин отразява типичния клиничен ход на разстройството, включващ статично психомоторно забавяне в детска възраст, последвано от прогресивно влошаване в юношеска или млада възраст с прогресивна дистония, паркинсонизъм и деменция [Haack et al, 2012]. BPAN е наскоро идентифициран подтип на NBIA, който е уникален по отношение на генетиката на основното заболяване, свързаното с него клинично представяне и патомеханизъм. Невропатологично изследване с широко разпространена тау патология показва, че това заболяване трябва да се разглежда като тауопатия. Разстройствата на NBIA имат разпространение 1/1 000 000 и от тях BPAN представлява само 7% [Hogarth et al, 2015].

BPAN е X-свързано доминантно заболяване. Повечето засегнати индивиди са жени и по-голямата част са единични случаи (т.е. единично явление в семейство), произтичащи от de novo WDR45 патогенен вариант, най-вероятно водещ до аномалии в процесите на автофагия чрез повторен протеин WD40 с бета- пропелерна структура. В едно проучване [Haack, 2013], 25 от 28

пациенти с мутация в WDR45 гена са жени, предполагайки, че тези мутации са летални при повечето мъже. Установени са пост-зиготни мутации, водещи до соматичен мозаицизъм.

BPAN обикновено се представя с припадъци, забавяне на развитието в детска възраст, интелектуални затруднения, липса или ограничена експресивна реч и абнормно поведение с подобни на синдрома на Rett характеристики. По време на юношеството и ранната зряла възраст (средна възраст 25 години; диапазон 15-37 години) някои от отличителните черти в детството (напр. гърчове) изчезват или стават по-малко забележими, докато когнитивният спад и прогресиращият паркинсонизъм и дистония се появяват като характерни находки [Hayflick et al , 2013].

Диагнозата на BPAN обикновено се установява при женски пробанд чрез идентифициране на хетерозиготния патогенен вариант на WDR45 чрез молекулярно генетично тестване.

Невроизобразяването в ранна детска възраст показва неспецифична хипомиелинизация и изтъняване на corpus callosum и еволюира до силно специфични аномалии на сигнала в по-късно детство, юношество или ранна възраст: МРТ T2-weighted или чувствителни към желязо секвенции разкриват хипоинтензен сигнал в substantia nigra и globus pallidus; МРТ T1-weighted секвенциите показват хиперинтензно "хало", заобикалящо централната линейна област на сигнален хипоинтензитет в рамките на substantia nigra и церебралните педункули [Stige et al, 2018].

Този клиничен случай описва клиничните, невропсихологични и невроизобразяващи характеристики на случай на BPAN при 40-годишна жена. Изследвани са амилоидни и тау биомаркери в ликвора. Диагнозата на BPAN е установена чрез идентифициране на патогенен вариант WDR45 при молекулярно-генетично тестване. Доколкото ни е известно, този пациент е първият генетично доказан случай на BPAN в България.

Описание на клиничния случай:

Касае се за 40-годишна жена, постъпваща в нашето отделение в Клиника по нервни болести към УМБАЛ “Александровска”. Родена от трета патологично протекла бременност (кървене в първи триместър и загуба на съзнание на майката по време на разговор за период от около 20 минути), след два спонтанни аборта при родители без анамнеза за придружаващи заболявания.

Пациентката е имала нормално психомоторно развитие до 2-годишна възраст. След епизод на висока температура, продължил няколко дни, родителите забелязват спиране на говора с произнасяне на отделни звуци, липса на инициативност и поява на апатия, последващо забавяне в

развитието и ниска успеваемост за усвояване на нови знания. Пациентката завършва 8 клас, като посещавала социален център за работа с младежи с увреждания. Наблюдава се плато в развитието на клиничните прояви до 3-то десетилетие.

На 34-годишна възраст майката забелязала „замръзване" при слизане по стълби; специфична поза на ръцете (прибрани до тялото); промяна в походката; забавеност и несръчност в движенията; пристъпно изпотяване и пребледняване; трудности при обръщане и клякане; затруднило се храненето и ежедневните дейности; появили се нарушения на съня с често будене и поява на емоционално-поведенчески нарушения: плачливост, капризност, резистентност, раздразнителност и агресивност.

На 37-40г. възраст се наблюдава прогресивен когнитивен спад, изразена апраксия, прогресия на екстрапирамидните симптоми с невъзможност да се изправи сама и много чести падания.

Фамилната анамнеза включва баба по майчина линия с когнитивни нарушения на 80-годишна възраст. Не е имало друга история на неврологични разстройства в семейството. От медицинската история е съобщено лечение с фенобарбитал за фебрилни гърчове в предучилищна възраст.

По време на медицинския преглед, свързан с настоящото проучване, пациентката не е приемала никакви лекарства. Провеждала лечение в предишните години с Nootropil, PK Merz (спрян поради липса на ефект и отоци на долните крайници) и Madopar (спрян поради липса на ефект и поява на халюцинации). Рисковите фактори бяха изключени.

Соматичният преглед е без особености, с изключение на отоците в областта на глезените. Неврологичният преглед установява лимитирани очни движения с апраксия на погледа, псевдобулбарни белези с положителни аксиални рефлекси и насилствен плач, квадрипирамиден синдром с оживени сухожилно-надкостни рефлекси двустранно със спастицитет в крайниците, Бабински положителен двустранно, тежък екстрапирамиден синдром с ригидно повишен мускулен тонус, брадикинезия, постурална нестабилност, дистония на езика и дистално в ръцете, походка - с помощ и тежък дементен синдром с мутизъм.

Проведените лабораторни тестове включват основен метаболитен панел, както и изследване на електролити, нива на глюкоза, пълна кръвна картина, метаболитен скрининг, чернодробни ензими, LDH, CPK, лактат - всички те бяха в нормални граници с изключение на

наличния лек анемичен синдром (HBG 109 g/l). Кръвната цитонамазка не показва аномалии, включително акантоцити.

Серумни проби бяха изпратени за молекулярно-генетичен анализ за NBIA генен панел, като генетичният анализ не разкри генетични варианти на гена PANK2. Установен е генетичен дефект в гена WDR45.

На пациентката бяха изследвани евокирани потенциали, като зрителните евокирани потенциали при монокулярна стимулация двустранно показват смутена зрителна аферентация предимно на прехиазмално ниво, без определена интерокулярна асиметрия. Слуховите евокирани потенциали установяват двустранно смутена слухова аферентация на високо стволово ниво с превес на промените вляво, по-изразено при ипсилатерална стимулация.

Проведената електроенцефалографията (ЕЕГ) е от бета тип, без пароксизмална активност. Извършена е и коремната ехография, която е без патологични изменения, ехокардиографията показва запазени функции и контрактилитет на миокарда с нормална морфология на клапите. От извършения неврофталмологичен преглед не са налични доказателства за пигментозен ретинит.

Резултатите от анализа на биомаркерите на цереброспиналната течност показват ниски нива на Aβ1-42 - 327 pg ml и пикова стойност за общия тау (t-tau) - 455 pg/ml на фона на нормални стойности на фосфорилиран-tau (p-tau) - 46 pg/ml. Изненадващо е, че ниските нива на Aβ1-42 и високите нива на тау наподобят промените при БА.

Ликворно изследване:

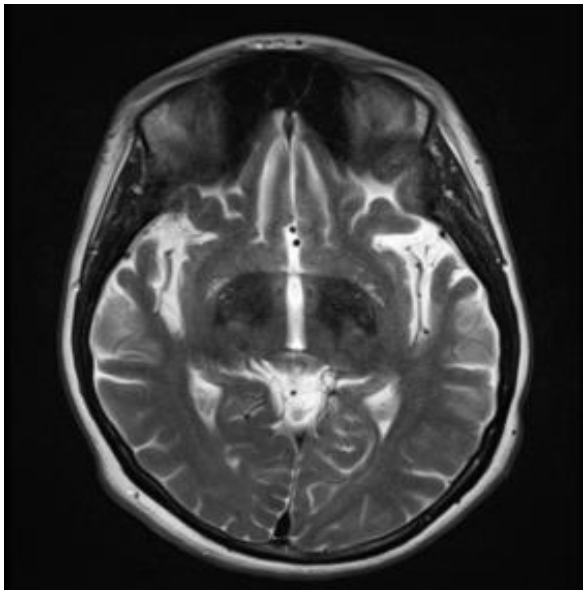
Таблица 31: Резултати от проведеното ликворологично изследване при пациентката

Резултат	**Реф. Стойности**
	CSF T-tau
455 (pg/ml)	< 358 pg/ml
	CSF P-tau
46 (pg/ml)	< 70 pg/ml
	CSF β-amyloid
327 (pg/ml)	> 550 pg/mL

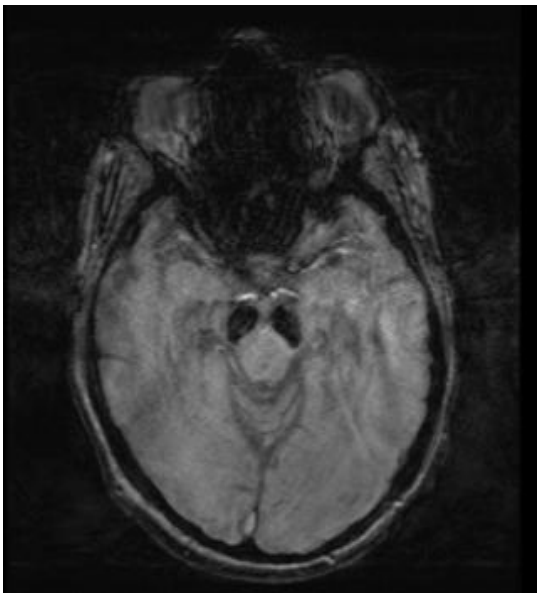
Таблица 32: Сравнение на T-tau/P-tau ratio при разлините диагнози

	CSF T-tau/P-tau ratio
Нормални нива	5
Нива при болест на Алцхаймер	**6-10**
Пациент	**10**

Ядрено-магнитен резонанс на мозъка разкрива мозъчна атрофия, по-изразена в челните дялове и хипоинтензни фокуси в субстанция нигра и церебралните педункули в аксиална T2-секвенция (фигура А) и SWI (фигура Б).



Фигура А



Фигура Б

Фигура 111: МРТ изследване на пациентката

Подробни невропсихологични изследвания са извършени на пациентката на 38 и 40 годишна възраст. На 38 години пациентката е напълно дезориентирана и несамостоятелна по отношение на ежедневното функциониране. Вербалният контакт е много беден, ехолалиен тип. Общият когнитивен статус е MMSE = 9т., на фона на лека умствена изостаналост; Isaac`sT = 6 думи; семантична флуентност – 5 думи/1 мин. Пациентката успява да назове отделни предмети и да генерира по няколко думи. Успява да прочете и изпълни проста команда. Налице е изразна апраксия, пациентката е неспокойна с ограничени интереси. Наличен е тежък дементен синдром, апраксия, поведенчески наршения, на фона на лека умствена изостаналост.

Последващата невропсихологична оценка, извършена на 40 годишна възраст, се провежда изцяло със съдействието на майката. Вербалната комуникация с пациентката е практически недостъпна, като самостоятелна реч почти липсва. Тя разбира обобщено разговора и има съответен емоционален, предимно невербален отговор. През по-голямата част от интервюто проявява негативизъм, като дава вокален и невербален израз на недоволството си. Пациентката понякога може да произнесе отделни думи и много кратки фрази и да изпълни прости команди - да се изправи или да донесете предмет. През последните 6-7 години постепенно развива тежка апраксия (мануална, орална, речева, туловищна), а през последната година самообслужването е невъзможно. Наред с прогресиращите груби когнитивни нарушения се наблюдават изразени промени в поведението – станала е много апатична, раздразнителна и с доминиращи прояви на негативизъм не само към непознати. Установява се много тежък дементен синдром (MMSE = 0т.) с тежка апраксия и поведенчески нарушения.

Дискусия:

Пациентката е 40-годишна жена с двуфазен клиничен курс: забавяне на развитието в детството, платовидна крива на развитие на клиничните прояви до трето десетилетие и прогресивно развитие на пирамидни, екстрапирамидни, когнитивни и поведенчески симптоми до степен тежка деменция със загуба на автономност от 34-годишна възраст. Нашето проучване показа понижено ниво на β-amyloid и повишено ниво на t-tau в ликвора на пациентката. Клиничната картина, хода на заболяването, МРТ находката с характерни промени в базалните ганглии и установения генетичен дефект в RDW45 гена довежда до дефинитивната диагноза на тип 5 невродегенерация с акумулация на желязо.

На пациента са извършени подробни невропсихологични изследвания на 38 и 40 годишна възраст разкриващи синдром на тежка деменция в комбинация с лека умствена изостаналост, прогресиращ когнитивен спад с поведенчески промени - апатия, раздразнителност и доминиращ негативизъм и развитие на тежка апраксия (мануална, орална, речева, туловищна).

Припокриването между различни невродегенеративни нарушения е добре известно явление при пациентите. Базирайки се на нашите познания, след подробен преглед на наличните публикации, при пациенти с NBIA няма проведени изследвания на ликворни биомаркери. Няколко статии за NBIA съобщават за наличие на тау-положителни неврофибриларни заплитания, но според нашето знание това е първият случай, в който ликворните биомакери показват промени,

подобни на пациенти с болест на Алцхаймер, с намалено ниво на бета-амилоид и високо ниво на t-tau в ликвора.

Необходимо е да се има предвид, че по-ниските стойности на Aβ се установяват и при други заболявания, като в литературата са съобщени по-ниски нива в ликвора на някои пациенти с болест на Кройцфелд-Якобс, както и при пациенти с бактериален менингит [Spies et al., 2021].

Освен това амилоидна патология не е специфична за болестта на Алцхаймер, като по литературни данни тя се установява и при пациенти с болест на Паркинсон, при пациенти с фамилна и ятрогенна форма на болест на Кройцфелд-Якобс, при травматично мозъчно увреждане, като се доказва и наличие на амилоидна патология при 30% от здравите възрастни индивиди [K Höglundp et al., 2017].

Смята се, че дерегулирания tau може да отразява невроналното и аксоналното увреждане, присъстващо в мозъчната тъкан и следователно, наличието на повишени нива на tau не е специфично събитие за БА. Високите нива на tau също се наблюдават при други заболявания, например при остър инсулт [Hesse C et al., 2001], а най-повишените нива на tau се наблюдават и при прионови заболявания, като например при болестта на Кройцфелд-Якобс, където е налице масивна смърт на нервни клетки [Stoeck K et al., 2012; Buerger K et al., 2006]. Установяват се и екстремно повишени нива при пациентите със съдова деменция, след ЧМТ или при налична КБД. В по-малка степен може да се докажат и повишени нива на t-tau при някои варианти на ФТД.

Въпреки че ниските нива на амилоид бета и високите нива на тау се наблюдават и при някои други заболявания – съчетанието им при заболяване, което съобразно единствено проведено невропатологично проучване се смята за тау-патия е интересно. Интерес представлява и ликворно изследване на биомаркери при други пациенти, които са носители на тази мутация.

От друга страна, не може напълно да се изключи е съвместно съществуване на NBIA и патология на БА, предвид факта, че биомаркерите могат да се позитивират в предклиничната фаза на БА до 20-25 години преди дебюта на заболяването.

Известно е, че поддържането на хомеостаза на желязото е критично за клетката: дефицитът на желязо влошава растежа на клетките, докато претоварването с желязо може да причини клетъчно увреждане. Характерна особеност за NBIA е необичайно отлагане на желязо, но това явление се съобщава не само при генетични нарушения с мутации в метаболитните пътища на желязото, но и при много други невродегенеративни нарушения, включително БА.

При постмортем анализ на мозъчната тъкан на пациенти с БА е установена повишена концентрация на желязо в и около амилоидните плаки [Collingwood JF et al., 2008], което предполага, че натрупването на желязо може да повлияе на образуването на амилоидни плаки [Armstrong RA et al., 2009]. Бета-амилоидът е високоафинитетен металопротеин, който лесно се агрегира в присъствието на биометали като желязо [Huang X et al., 2004]. Демонстрирано е също така, че желязото може да модулира експресията на амилоиден предшественик холо-протеин [Mandel S et al., 2007]. В тази връзка е интересен фактът, че в единственото невроптологично изследване на заболяването не са открити амилоидни плаки около натрупаните участъци с желязо. Възниква и въпросът дали и при другите форми на невродегенерация с акумулация на желязо се установява наличие на амилоидни плаки.

Въпреки значителните изследвания, все още не е ясно дали прекомерното натрупване на желязо в NBIA е първоначално събитие, което причинява невронална смърт или е следствие от болестния процес. Въз основа на настоящите невропатологични доказателства изглежда разумно да се предположи, че натрупването на желязо е първата стъпка в дегенеративния процес при NBIA [Zarranz JJ et al., 2006]. Възможно е натрупването на желязо в NBIA да наруши нормалните механизми за контрол на експресията на амилоид и тау протеин. Нарушенията в метаболизма на желязото, водещи до натрупване на метали, водят до генериране на свободни радикали, увреждащи клетъчните макромолекули. Анормалните протеини от своя страна могат да нарушат критичните клетъчни метаболитни процеси, водещи до клетъчна смърт. Смята се, че пътят на свободните радикали може да бъде често срещан механизъм при много невродегенеративни заболявания.

Невродегенеративните разстройства споделят не само подобни метаболитни процеси, но мозъчните клетки, особено невроните, имат ограничен репертоар на реакция при нараняване. Този тесен диапазон на неспецифична реактивност прави, че някои неврони могат да показват фибриларни агрегати, типични за две или повече различни заболявания.

В заключение, това е първият генетично доказан случай на BPAN описан в България. Клиничните и невроизобразяващите характеристики наподобяват редките описани случаи в литературата. Подробното невропсихологично изследване показва изразена апраксия, която не е описана при известните случаи, възможно заради недостъпно и подробно невропсихологично изследване. Интрес представлява наличието на ликворни промени с понижени нива на β-amyloid и повишени нива на t-tau, наподобяващи промените при БА. Необходими са повече проучвания за изследване на патогенезата на заболяването.

4.6.2. Представяне на клиничен случай на пациент с невродегенерация с натрупване на желязо в мозъка (NBIA)

Невродегенерацията с натрупване на желязо в мозъка (NBIA) включва клинично и генетично хетерогенна група от заболявания, засягащи деца и възрастни. Терминът NBIA обхваща както едногенни нарушения, така и нарушения с неизвестна етиология, които споделят характеристиката на високите нива на желязо в базалните ганглии [Hayflick et al., 2003]. За повечето нарушения от групата на NBIA е очертана генетичната основа и са налични клинични тестове. Често се подозира диагноза NBIA въз основа на доказателства за повишено ниво на желязо в базалните ганглии, в съгласие с характерните клинични характеристики от проведения магнитен резонанс. Широкото използване на МРТ на мозъка като диагностичен инструмент и подобрените техники улесняват ранната диагностика на разстройство от групата на NBIA, дори когато клиничните характеристики не са специфични. Нарушенията на NBIA са редки. Въз основа на оценки на разпространението на свързаната с пантотенат киназа невродегенерация (PKAN), която представлява около половината от случаите, NBIA се среща при около 1 на 500 000 души по света. Някои географски региони имат висока честота на специфичен мутантен алел, което отчита относително високо разпространение на специфично NBIA разстройство в избрани популации (като например PKAN в Доминиканската република) [Hayflick, S. J. et al., 2018].

Епонимът синдром на Hallervorden-Spatz първоначално се отнася до генетичното разстройство на NBIA, сега известно като PKAN и описано за първи път през 1922 г. от Julius Hallervorden и Hugo Spatz. Непоследователното използване на този термин в медицинската литература допълнително усложни провежданите изследвания. В резултат на това докладите, предшестващи откритията на гените, са трудни за тълкуване в контекста на специфично нарушение на NBIA.

Заради неетичните действия и изучаването на мозъци от институционализирани деца и възрастни с увреждания, които са били систематично убивани по време на Третия райх, Hallervorden и Spatz са дискредитирани и използването на епонима на болестта е преустановено (Shevell, 1992, 2012; Zhou et al., 2001). Франц Зайтелбергер, който описва инфантилна невроаксонална дистрофия (INAD), е обучаван при Hallervorden и се е възползвал научно от връзката си с нацистките програми (Kondziella, 2009). Следователно употребата на епонима болест на Seitelberger трябва да бъде преустановена. Сега е установена номенклатура на заболяването,

която препраща към името на гена или протеина, за да свърже тези заболявания с тяхната етиология (Hayflick et al., 2003).

Този клиничен случай описва клиничните, невропсихологични и невроизобразяващи характеристики на пациент на 36г. с невродегенерация с акумулация на желязо и данните от проведените ликворологични изследвания.

Описание на клиничния случай:

Касае се за пациент, постъпващ в нашето отделение в Клиника по нервни болести към УМБАЛ "Александровска" на 36г. възраст. Пациентът е от турски произход, дете от нормално протекла бременност с нормално раждане и психомоторно развитие, като прохожда на 1г. и 2 месеца и проговаря на 1г. възраст. Справя се нормално в училище и завършва със среден успех средното си образование. След дипломирането си провежда курсове за професионален шофьор и започва работа след казарма. На 21г. възраст се оженил, като в момента на прегледа има две деца на 9 и 11г. след два аборта в 6 и 8 месец от бременността на жена му.

На 31г. възраст близките забелязали промяна в походката, която станала забавена, появила се нестабилност, след 1-2 месеца се появила и промяна в говора, който станал по-тих и неразбираем. Започнал да пада. На 31г. възраст поставена диагноза болест на Паркинсон и започната терапия с Прамипексол, без подобрение. Поради задълбочаване на двигателните нарушения със забавеност, скованост и падания към терапията са добавени Мадопар 200/50 мг и Акинетон, без подобрение на симптоматиката. В следващата година се появили паметови нарушения и инконтиненция на тазовите резервоари. Появили се поведенчески нарушения с поява на безразличие, апатия, безинициативност. От 34г. възраст двигателните нарушения се влошили до степен неподвижност и поява на дистонни пози на крайниците. На 36г. възраст контактът с пациента значително се затруднил с почти пълна липса на реч.

От фамилната анамнеза не се установяват неврологични разстройства в семейството, има двама вуйчовци с онкологични заболявания. Пациентът няма придружаващи заболявания, отрича прием на алкохол, не употребява цигари от 3г., като преди това е пушел по 1 кутия/ден.

По време на постъпването в клиниката пациентът приема терапия с Мадопар 200/50мг - 3х ½ т.; Прамипексол 0,18мг - 3х1т.; Акинетон 2мг - 2х1т. и Баклофен 10мг - 3х2т.

От проведения соматичен преглед не се установяват патологични промени. От неврологичния преглед са налични силно ограничени вертикални очни движения, мускулният

тонус е силно повишен в четирите крайника с дистонни пози на двете ръце и десен крак. Налице са пирамидни белези, повече вляво, полиневритен синдром в долни крайници, положителни аксални рефлекси. Походката е невъзможна, като пациентът се придвижва с инвалидна количка.

Лабораторните тестове включват основен метаболитен панел, както и изследване на електролити, нива на глюкоза, пълна кръвна картина, метаболитен скрининг, чернодробни ензими, LDH, CPK и лактат, и са в нормални граници. От изследване на морфологията на еритроцитите не са налични аномалии. Изследванията за церулоплазмин в кръв и мед в серума са в норма.

Резултатите от ликворните биомаркери при пациента показват много ниски стойности на β-amyloid (Aβ1-42) - 176 pg/ml, на фона на нормални стойности на изследвания t-tau и p-tau.

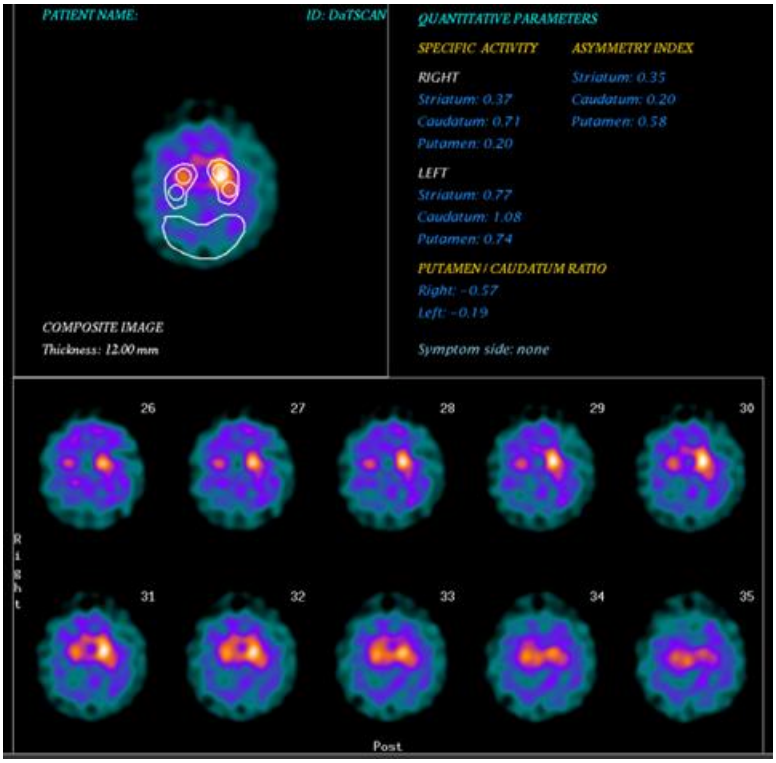
Ликворно изследване:

Таблица 33: Резултати от проведеното ликворологично изследване при пациентката

Резултат	**Реф. Стойности**
	CSF T-tau
148 (pg/ml)	< 358 pg/ml
	CSF P-tau
14 (pg/ml)	< 70 pg/ml
	CSF β-amyloid
176 (pg/ml)	> 550 pg/mL

Чрез ензимно изследване е отхвърлена възможността за наличие на болест на Ниман-Пик тип С. Проведено е генетично изследване за мутации в гена PANK2 и C19orf12 (MPAN), които са негативни. Ликворът е изследван и за 14-3-3 протеин, чийто резултат е отрицателен.

При пациентът е проведено двукратно изследване с DatSCAN на 31г. и 32г. възраст с данни за значително изразена загуба на допаминергичните неврони в двата стриатума, повече за десния, насочващи за паркинсонизъм. В сравнение с проведения на 31г. възраст DatSCAN, този на 32г. възраст установява по-ниски стойности на индексите.

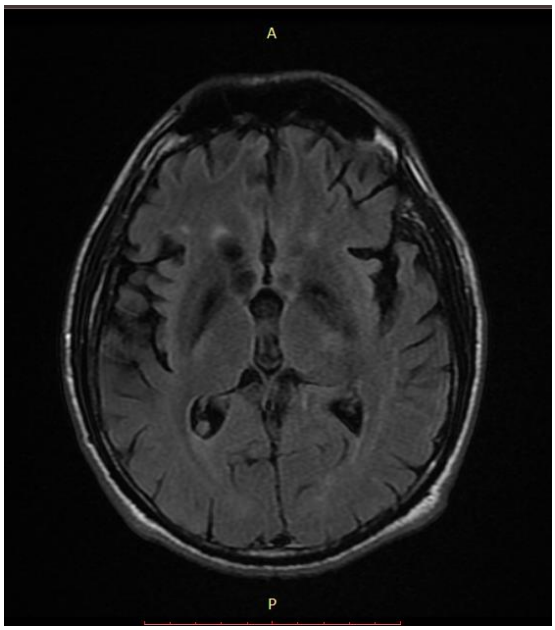


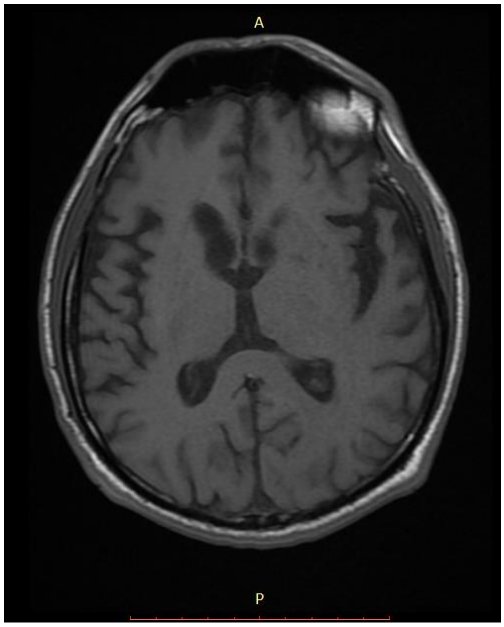
Фигура 112: Резултат от DaTSCAN проведен при пациента

Проведено е ЕЕГ изследване с данни за силно абнормно ЕЕГ със забавена основна активности и честа изява на пароксизмална активност от бавни вълни и бавни комплекси острие/бавна вълна с фронтален максимум. От проведеното ЕМГ се установява периферностволова увреда от аксонален тип на n.peroneus двустранно.

От проведената неврофталмологична консултация не се установяват данни за пигментозен ретинит. Проведена е ехокардиография със структури в границите на нормата с изключение на хиперкинетично състояние с малки регургитации. От проведената ехография на коремните органи не се установяват патологични промени.

От МРТ на главен мозък проведен на 36г. възраст се установяват хипоинтенсни в Т2 (фигура А) и хиперинтенсни в Т1 (фигура Б) лезии в базалните ганглии.





Фигура А Фигура Б

Фигура 113: МРТ изследване на пациента

Проведено е невропсихологично проследяване на състоянието на пациента, като на 32г. възраст е бил с MMSE = 25т. При постъпването в клиниката на 36г. възраст, вербалният контакт е силно ограничен до липсващ. Налична е тежка дизартрия с хипо- до афония. Недостъпно е изпълнението на двигателни инструкции. Пациентът разбира прости едностъпкови команди (затваря очи, поглежда към един предмет от зрителното поле). Тежкият когнитивен спад не може да се прецизира, поради тежкия неврологичен статус. Недостъпно е допълнително тестуване.

Дискусия:

Касае се за пациент на 36 годишна възраст с прогресия на заболяването от 31г. възраст с изразен екстрапирамиден синдром, пирамидни белези, полиневритен синдром в долни крайници и инконтиненция на тазовите резервоари. При пациентът е установен пигментозен ретинит. Нашето проучване показва понижено ниво на β-amyloid в ликвора и МРТ данни за наличие на хипоинтензни в T2 и хиперинтензни в T1 лезии в базалните ганглии. Пациентът е изследван за мутация в ген PANK2 с отрицателен резултат. Предвид възрастта на дебют и наличието на аксонална полиневропатия, пациентът беше изследван за невродегенерация, асоциирана с протеин в митохондриалната мембрана (MPAN) с мутация в ген C19orf112 – отрицателен резултат. При

пациента, след проведеното ликворологично изследване, се установяват понижени нива на β-amyloid.

Четирите най-често срещани нарушения на NBIA включват невродегенерация, свързана с пантотенат киназа (PKAN), дължаща се на мутации в PANK2, невродегенерация, свързана с фосфолипаза A2, причинена от мутация в PLA2G6, свързана с митохондриалната мембрана, невродегенерация с мутация в ген C19orf12 и бета-пропелер-асоцииираната невродегенерация, поради мутации в WDR45. Много рядките NBIA нарушения се причиняват от мутации в CoASY, ATP13A2 и FA2H (причинявайки съответно CoA синтаза протеин-асоциирана невродегенерация, болестта на Kufor-Rakeb и свързана с хидроксилаза на мастните киселини невродегенерация). Заедно тези гени представляват заболяване при приблизително 85% от пациентите с диагноза NBIA [Hayflick, S. J. et al., 2018]. Въпреки отрицателните генетични резултати за PANK2 и C19orf112, ретроспективният анализ на клиничните симптоми, хода на заболяването и характерните невроизобразяващи промени позволиха да се приеме диагнозата невродегенерация с натрупване на желязо (NBIA), като е необходимо диагностично прецизиране по отношение на конкретната мутация в групата на NBIA.

При значителна част от пациетите с NBIA понастоящем няма известна генетична диагноза и са приети да се наричат „идиопатини“ NBIA. Тази група индивиди показват изразена клинична хетерогенност и е вероятно да има повече причиняващи NBIA гени, които довеждат до основното заболяване при редица от тях. Възрастта при представяне варира значително от поява на симптомите в ранна детска възраст (често с бърза прогресия на заболяването), до първоначално представяне през третото до петото десетилетие (често свързано с по-бавно прогресиране на заболяването). Клиничните симптоми са разнообразни, но могат да включват пирамидни, екстрапирамидни и офталмологични характеристики [Kurian et al., 2011].

Наличието на ликворни промени с понижени нива на β-amyloid смятаме за интересна находка. По-ниските нива на бета-амилоид при втори пациент с невродегенерация с натрупване на желязо по-скоро прави много малка вероятна съвместната патология на невродегенерация с натрупване на желязо и БА.

По-вероятно се касае за ниски нива на бета-амилоид при това невродегенеративно заболяване, като е възможна ролята на натрупване на желязо и механизмите за възникване на амилоидни плаки или снижение в вета-амилоид без наличие на амилоидни плаки.

4.6.3. Представяне на клиничен случай на пациентка с вероятна нефлуентна ППА, в съчетание с КБС, в рамките на Фронтотемпорална деменция с изключително ранно начало

Фронтотемпоралната деменция (ФТД) се отнася до група деменции, характеризиращи се с дегенерация в челните и темпоралните дялове на мозъка [Merrilees J et al., 2010]. Честотата на ФТД с ранно начало е висока, като 13% от хората са на възраст под 50 години [Onyike CU et al., 2013]. По-младите случаи на ФТД, с начало преди 30-годишна възраст, са склонни да проявяват чести резки промени в настроението, повишена агресивност, дезинхибиция, липса на съпричастност и дефицити в работната памет [Lanata SC et al. 2016]. Съществуват два клинични варианта на ФТД: поведенчески вариант (П-ФТД) и три форми на първична прогресивна афазия [Goldman JS, 2015]. В допълнение, ФТД може да се припокрива с други двигателни дефицити на невродегенеративни заболявания, включително: кортикобазална дегенерация, прогресивна супрануклеарна парализа и латерална амиотрофична склероза (ЛАС) [Liu MN et al, 2019]. Приблизително 30–50% от случаите на ФТД имат известна фамилна анамнеза за деменция, паркинсонизъм или ЛАС [Goldman JS et al., 2004] и в 10–20% се открива генетична причина [Goldman JS et al., 2018]. Положителната фамилна анамнеза за деменция / паркинсонизъм / ЛАС обикновено показва автозомно-доминантен модел на унаследяване с висока пенетрантност, като най-малко един роднина от първа степен на пробанда е засегнат [Goldman JS et al., 2004; Castro M et al., 2020].

В следващия клиничен случай е представена пациентка на 21г. с вероятна НФ-ППА, в съчетание с КБС, в рамките на ФТД с ранно начало, с проведените клинични, невропсихологични, невроизобразяващи изследвания и резултати от ликворни биомаркери.

Описание на клиничния случай:

Касае се за пациентка на 20г., постъпваща за първи път в клиниката. Пациентката е родена от нормално протекла бременност с оперативно родоразрешение и нормално психомоторно развитие до началото на оплакванията. Пациентката е леворъка.

От около 2г. родителите забелязали, че се затруднило изразяването й, не намирала правилните думи, затруднено изказвала думите, започнала да говори с кратки и недовършени изречения, допускала грешки при писане и се появили проблеми със смятането, впоследствие пациентката започнала да забравя ежедневни задачи, появила се дезориентация за време,

трудности с обличането на дрехи. Станала неразговорлива и апатична. По-рядко е използвала десните крайници.

Като придружаващи заболявания има прекаран вирусен менингит на 8 месечна възраст с фебрилитет и единичен епилептичен гърч по анамнестични данни. Родителите нямат неврологични заболявания, има баба с доброкачествен мозъчен тумор, като не е налична фамилна обремененост за невродегенеративни заболявания.

Соматичният статус на пациентката е нормален. От изследването на неврологичния статус се установява пирамидни, екстрапирамидни белези, апраксия и алиен лимб синдром вдясно,

При постъпването в клиниката пациентката не приема медикаментозно лечение.

Лабораторните тестове, включващи основен метаболитен панел, както и изследване на електролити, нива на глюкоза, пълна кръвна картина, метаболитен скрининг, чернодробни ензими, са в базата на нормата. От изследването на морфология на еритроцитите е установена нормоцитоза и нормохромия с единични елиптоцити.

На пациентката е извършена лумбална пункция по време на болничния престой. От общото изследване на ликвора не се установяват промени, а от проведената електрофореза са налични две ясно изразени фракции с ясни граници и различна оцветка в гама-региона. При пациентката е проведено и изследване за ликворни биомаркери. От получените резултати се установяват нормални стойности на β-amyloid, t-tau и p-tau, като не се установяват патологични промени от алцхаймеров тип.

Ликворно изследване:

Таблица 34: Резултати от проведеното ликворологично изследване при пациентката

Резултат	**Реф. Стойности**
	CSF T-tau
248 (pg/ml)	< 358 pg/ml
	CSF P-tau
29 (pg/ml)	< 70 pg/ml
	CSF β-amyloid
898 (pg/ml)	> 550 pg/mL

Пациентката е изследвана за болест на Уилсън, антинуклеарни антитела, ANCA, C3,C4, Anti-Hu, Anti-Ma, антитела срещу NMDA рецептори и GAD, протеин 14-3-3, HIV, хепатит A, B, C, автоантитела за автоимунен и паранеопластичен енцефалит (anti-AMPA, антитела срещу калиевите канали, anti-Yo, anti-Ri), които са отрицателни.

Проведена е еднофотонна емисионна компютърна томография на главен мозък с DatSCAN с данни за несиметрично натрупване на радиофармацевтика в стриатума, със запазени структури на ляв n.caudatus и десен и ляв putamen. Не се установяват суспектни сцинтиграфски данни за паркинсонова болест и съотношението стриатум/оципитум е нормално.

Проведено е ЕЕГ изследване с данни за ЕЕГ от алфа тип, бавновълнов фокус вляво темпорално и фокус от острия вляво темпоро-окципитално.

От ехография на коремни органи и ехокардиография не се установяват патологични изменения. Гинекологичният преглед също не установява промени.

Проведената доплерова сонография е без изменения. От селективната мозъчна артериография при пациентката се установява грацилен ход на дясната a.vertebralis, която интракраниално завършва като PICA. При изобразяване на двете каротидни артерии прави впечатление, че дясната предна мозъчна артерия се контрастира посредством предна комуницираща артерия от лявата вътрешна каротидна артерия. Не се визуализира A1 сегмент вдясно.

При пациентката е проведено невроизобразяващо проследяване на състоянието. От проведения КАТ/МРТ на главен мозък на 20г. възраст е установена обширна постисхемична поренцефална киста (вероятно интраутеринна), ангажираща цял ляв темпорален лоб, левкоенцефалопатни лезии и дифузна корова атрофия, с асиметрия, повече вляво. Проследяващите невроизобразяващи изследвания показват прогресия на корвоатрофичните промени, с предилекция в лява хемисфера

Фигура А

Фигура Б

Фигура В

Фигура Г

Фигура 114: КАТ изследване на пациентката

При пациентката е проведено невропсихологично проследяване на състоянието. От проведения невропсихологичен преглед на 20г. възраст - MMSE = 21т., налична е акалкулия, Isaac'sT = 23 думи. Пациентката е с прогресиращи езикови нарушения по типа на кортикална моторна (Брока) афазия, тежка аномия, аграфия. Налична е орална, мануална и конструктивна апраксия. От прегледа се установява прогресиращ когнитивен дефицит в рамките на лек дементен синдром.

От проследяващото невропсихологично изследване на 21г. възраст се установява, че самостоятелната реч е с редуцирана информативност - неплавна, с множество артикулаторни и фонологични нарушения, с ехолалия и персеверации. Наличен е челен тип поведение, импулсивни отговори, ехолалии, персевериране на предишен материал. MMSE = 20т., съхранена ориентация. От изследването на вербална епизодична памет (CERAD) е налично ниско плато на заучаване - 4/30; множество персеверации и интрузии при заучаване; отдалечено припомняне - 0/10; разпознаване на нивото на шанс - 11/20. BNT - 9/15 (6 неразпознати символа); Isaacs'T = 13 думи, множество персеверации; семантична флуентност - 7 думи/1 минута. Аграфия, включително в проби за преписване. Тежък дизекзекутивен синдром по челен тип. В заключение е наличен лек към умерен дементен синдром с предимно езикови, апраксични и поведенчески нарушения. Езиковите нарушения са по типа на нефлуентна ППА.

При последното невропсихологично проследяване през 2022г. се установява много тежък дементен синдром с изразени множествени когнитивни нарушения (MMSE=0) и поведенчески нарушения по челен тип**.** Вербалната комуникация е грубо редуцирана до липсваща самостоятелна експресия и тежко нарушено разбиране; пациентката е напълно дезориентирана за време, място и собствена личност. Не може да актуализира никакви лични данни, със семантичен дефицит, алексия, аграфия, акалкулия, не разбира значението на всички думи, трудно следва елементарни инструкции. Не може да организира самостоятелно поведението си, трудно поддържа очен контакт, с утилизиращо поведение.

Дискусия:

Касае се за жена на 21г., преживяла вирусен менингит на 8-месечна възраст с нормално психомоторно развитие и липса на оплаквания до 18г. възраст, когато започват бавно прогресиращи когнитивни (с дебют на езикви нарушения, апраксия и акалкулия) и поведенчески нарушения. На 20г. възраст е проведен МРТ на главен мозък с данни за ангажираща целия ляв темпорален дял лезия, интерпретирана като поренцефална киста след мозъчна исхемия (вероятно интраутеринна), но би могло да се обсъжда и като последствие от прекаран менингоенцефалит. Тази лезия би могла да обясни леворъкостта на пациентката, но въпреки значителния си размер и стратегическата си локализация не би могла да обясни когнитивния дефицит с бавно прогресиращ характер, обхващащ множество домейни от двете хемисфери и образните данни за прогресия в дифузни атрофични промени, с предилекция в лява хемисфера. Двигателните нарушения в рамките

на екстрапирамидна симптоматика са дискретни и от проведения DatSCAN не се установяват суспектни сцинтиграфски данни за паркинсонова болест. Лабораторните резултати от медната обмяна и ехографията на коремни органи са в норма, изключени са редица възпалителни заболявания, отрицателни са някои изследвания за автоимунни заболявания, автоантитела за автоимунен и паранеопластичен енцефалит, изследване за 14-3-3 протеин. При клинично, невропсихологично и невроизобразяващо проследяване на 21 годишна възраст се установява прогресиращ когнитивен спад, обхващащ множество домейни, прогресия на функционален спад и прогресия по отношение на атрофичните процеси. От проведеното изследване за ликворни биомаркери не са налични промени от алцхаймеров тип, като стойностите на β-amyloid, t-tau и p-tau са в границата на нормата.

Необходимо е да се обърне внимание и на придобитата интраутеринна или в ранна детска възраст поренцефална киста, която не може да се приеме за причина за прогресиращия когнитивен дефицит при пациентката, но е възможно да е допринесла за развитието на дегенеративния процес в млада възраст. По литературни данни е описано, че наличието на нарушения в развитието на езиковите функции в детската възраст е причина за редките описани случаи на поява на езикови нарушения с ранно начало по типа на ППА.

Представяме случай на вероятна НФ-ППА, в съчетание с поведенчески нарушения и КБС, в рамките на ФТД - при жена в млада възраст,

При пациентката не е проведен генетичен анализ за гени, причиняващи ФТД. Въпреки това от проведената литературна справка се установява, че при налична MAPT мутация в литературата са описани случаи с дебют на болестта между 20 и 30 годишна възраст. Rossi et al (2008) описват MAPT G389R мутация в спорадичен случай, с дебют на заболяването на 41 години, с клинична картина на ФТД и КБС, с дегенерация на кортикоспиналния тракт. Тази мутация показва непълна пенетрантност, като възрастният баща на пробанда, носител на мутацията, е клинично здрав.

От проведено изследване на нашия екип е описан клиничен случай на пациент на 31 годишна възраст със спорадичен случай на носител на Gly389Arg мутация в MAPT гена, който има атипичен фенотип с много ранно начало, бърза прогресия и вероятно непълна пенетрантност. Клиничният фенотип при нашия пациент представляваше интерес. поради изключително рядкото съчетание на НФ-ППА с КБС от една страна, и развитие на ППА на фона на предимно десностранна корова атрофия. Наличието на нарушения в развитието на езиковите функции в детската възраст е в съответствие с много редките описани случаи на подобни нарушения при

случаи с ППА. Този случай показва някои общи черти и някои различия от фенотиповете, описани при предишните две съобщения за тази мутация. Първият случай описва поведенчески нарушения, пирамидни и екстрапирамидни белези, в съчетание с прогресивни езикови нарушения по типа на Вернике афазия. Тази клинична характеристика предполага поведенчески вариант на ФТД. Описаните прогресивни езикови нарушения се отличават от типа на езикови нарушения при нашия пациент, които определят на първо място нарушения по типа на нефлуентна ППА. От друга страна, поведенческите нарушения не са толкова силно изявени при нашия пациент. При втория случай е описан спорадичен КБС без афазия и установена непълна пенетрантност при бащата на пациента.

Въпреки липсата на проведено генетично изследване на този етап при сегашния описан случай на база на клиничната картина и проведените невропсихологични и невроизобразяващи изследвания може да се предположи, че се касае за налична вероятна MAPT мутация, като при пациентката тепърва предстои провеждане на генетично изследване.

От проведената литературна справка се установява описан клиничен случай на пациентката с потвърдена аутопсионно ФТД с проява на симптомите на 21 годишна възраст [Snowden et al.], както и описание на двама братя с фамилна ФТД на 21 и 25 годишна възраст [Lowenberg K et al., 1934; Malaud N et al., 1943]. Не се открива в литературата описание на клиничен случай на ФТД преди 20 годишна възраст, какъвто е нашият.

4.6.4. Представяне на клиничен случай на пациентка с болест на Кройцфелд-Якоб с изследване на ликворни биомаркери:

Невродегенеративните деменции са група клинично хетерогенни заболявания, характеризиращи се с постепенно прогресиращи когнитивни нарушения, психиатрични, поведенчески и двигателни нарушения. Те могат да бъдат свързани или с агрегирането и натрупването на неправилно нагънати протеини (болест на Алцхаймер (БА), Фронтално-темпоралната деменция, деменцията с телата на Lewy (ДТЛ), деменцията при болестта на Паркинсон (ПД) и болестта на Creutzfeldt-Jakob (БКЯ)) или с мозъчно увреждане поради нарушен кръвен поток, водещ до съдова деменция (СД).

Наличието на припокриващи се симптоми при невродегенеративните деменции е често, поради което диференциалната диагноза, базирана в момента на клинична оценка и биологични и топологични маркери, може да бъде предизвикателство. Тестовете, базирани на цереброспинална течност за общ тау (t-tau), фосфо-тау (p-tau) и амилоид β (Aβ42) са включени в диагностичните критерии на БА, докато 14-3-3 протеин и PrPSc чрез RT-QuIC (real-time quacking induced conversion), са включени в диагностичните критерии на БКЯ.

Болестта на Кройцфелд-Якоб (БКЯ) е бързо прогресиращо, неизменно фатално невродегенеративно разстройство, за което се смята, че е причинено от анормална изоформа на клетъчен гликопротеин, известен като прион протеин. Това състояние е описано за първи път през 1920 г. от Ханс Кройцфелд, по-късно описано през 1921 и 1923 г. от Алфонс Якоб.

Болестта на Кройцфелд-Якоб принадлежи към семейството на прионови болести или трансмисивни спонгиформни енцефалопатии, които могат да причинят няколко фатални невродегенеративни нарушения при хора и животни. Инфекциозният агент е „прион“ (протеин), който може да се предаде или чрез директен контакт със замърсена тъкан (ятрогенен), или чрез наследяване на мутация в прионния протеинов ген (фамилен). Повечето случаи на БКЯ обаче са спорадични. Нормалният клетъчен прион протеин (PrP) се намира в мембраните на клетките в цялото тяло, дори при здрави хора и животни. БКЯ се причинява от трансформацията на нормалния клетъчен прион протеин PrP в анормална, структурно променена, причиняваща болести форма, наречена прион PrP скрейпи (прионната болест на овцете и козите), която след това се саморазмножава и натрупва в мозъка. Инфекциозната изоформа задейства нормалните PrP протеини да се преобразуват в инфекциозната изоформа (PrP) скрейпи чрез индуциране на

структурна промяна в естествените прионови протеини, което отчита нейната инфекциозна способност. Смята се, че както трансформацията на прионните протеини в прионни, така и натрупването на прионни води до невродегенерация.

Болестта на Кройцфелд-Якоб е рядко, фатално и опустошително невродегенеративно заболяване. Честотата на БКЯ варира от 1,7 до 2,2 на милион. Типичните клинични прояви включват когнитивно нарушение, миоклонус, атаксия и зрителни нарушения, пирамидни или екстрапирамидни характеристики и акинетичен мутизъм. Болестта има сериозна прогноза и продължителността на живота варира от няколко месеца до 2 години. Освен това няма специфично лечение за забавяне на развитието на това заболяване. Той не е добре разпознат и често се диагностицира неправилно поради различни причини, включително различни прояви на клиничната картина и липса на златни диагностични критерии в клиничната обстановка. [Xu Z et al., 2020]

БКЯ се появяват спорадично в около 85% от случаите; 10%-15% са наследствени, <1% са ятрогенни и <1% са вариантни. Най-честата форма, спорадична БКЯ, наричана още сБКЯ, обикновено се проявява през шестото десетилетие, няма предразположение към пола и има честота от около един случай на милион души годишно. сБКЯ се причинява от спонтанна трансформация на прион протеин или чрез соматична мутация. Наследствената БКЯ е свързана с мутацията в човешкия прионен протеинов ген (PRNP). Ятрогенната БКЯ е изключително рядка и въпреки това се съобщава, че се появява след прилагане на трупни човешки хипофизни хормони, чрез замърсени неврохирургични инструменти и след трансплантация на роговица или дурален трансплантат. Вариантната БКЯ се причинява най-вече от консумация на месо от крава, която е имала говежда спонгиформна енцефалопатия (болест на лудата крава) и има нетипични клинични характеристики, електрофизиологични и невроизобразяващи данни в сравнение с други видове. Преливането на кръв или кръвен продукт от асимптоматични носители на вариантната БКЯ в някои случаи е било свързано като източник на предаване на заболяването [Sitammagari KK et al., 2021].

Болестта на Кройцфелд-Якоб често е диагностично предизвикателство за лекарите, тъй като се представя клинично като бързо прогресираща деменция. Няколко теста могат да помогнат за диагностицирането на БКЯ, включително МРТ на главния мозък, ликворологични тестове и ЕЕГ. През 1998 г. СЗО публикува диагностични критерии за БКЯ, като диагнозата се основава на клинични изследвания, ЕЕГ и констатациите от ликворологичните изследвания. Диагностичните

критерии, използвани от Международната мрежа за наблюдение на БКЯ, се развиха с развитието на изследванията, като първоначално включват електроенцефалография (ЕЕГ), а впоследствие и измервания на ликворните нива на 14-3-3 протеин. На по-късен етап се добавя и установяването хиперинтензитет на базалните ганглии посредством ядрено-магнитен резонанс (МРТ). Критериите бяха преразгледани през 2017г, за да се включат и мултифокалните промени в кортикалния сигнал, установени чрез МРТ (т.е. уплътнения), както и приложение на теста RT-QuIC в реално време. Hermann et al съобщават, че тези критерии са с 97% чувствителност и 99% специфичност, подобрявайки класификацията на случаите, при приложение приживе като вероятна БКЯ. Констатациите от това едноцентрово проучване предполагат, че повишената диагностична точност е причина за някои от докладваните нарастващи случаи на заболяване чрез подобрено установяване на случаите. Hermann et al препоръчаха многоцентрова оценка, тъй като тяхното проучване не беше в състояние да оцени важни фактори като генотип на прион протеин PRNP кодон 129 (c129) и комбинации от гликотипове на прион протеин (PrPSc), свързан със заболяването.

Съгласно ревизираните критерии, дефинитивна диагноза се поставя в случаите на наличен прогресивен невропсихиатричен синдром и невропатологично или имуночитохимично или биохимично потвърдена диагноза. За възможна се приема диагнозата при наличие на бързо прогресиращо когнитивно нарушение в съчетание с две от следните – миоклонии, зрителни или церебеларни нарушения, пирамидни или екстрапирамидни безели и акинетичен мутизъм и атипично ЕЕГ или типична МРТ промяна, или положително изследване за 14-3-3 от ликвора. Възможна е и диагнозата при наличие на прогресивен невропсихиатричен синдром и позитивен RT-QuIC тест от ликвора или друга тъкан. За поставяне на възможната диагноза е необходимо изключване на други вероятни причини за наличната клинична картина. Вероятна диагноза на БКЯ се приема в случаите на бързо прогресиращо когнитивно нарушение, в съчетание с две от следните – миоклонии, зрителни или церебеларни нарупения, пирамидни или екстрапирамидни безели и акинетичен мутизъм с продължителност на заболяването по-малко от 2 години.

Ядрено-магнитен резонанс на мозъка с T2-weighted, diffusion-weighted imaging (DWI) и очевидни дифузионни коефициенти последователности често разкриват аномалии в кортикалното сиво вещество (кортикално уплътнение) и дълбоките ядра при сБКЯ. МРТ с DWI / FLAIR изображения има чувствителност 98% и специфичност 93%. DWI обикновено демонстрира

хиперинтензивност в базалните ганглии, таламуса и кората. Знакът „хокейна тояга“ или „пулвинар“ е показателен за вариантната БКЯ, но се среща и при други форми на БКЯ.

Ликворния 14-3-3 протеин, който е маркер за невронална смърт, открит с помощта на Western blotting технология, е високо чувствителен и специфичен тест за диагностициране на сБКЯ. Друго значение на този тест е, че той може да бъде положителен дори в ранните етапи на сБКЯ. Въпреки това, тестът при вариантната БКЯ обикновено е отрицателен. Въпреки неговата стойност при диагностицирането на сБКЯ много други състояния също могат да произведат 14-3-3 протеин в ликвора, но те могат лесно и ефективно да бъдат изключени. Тези заболявания включват вирусен енцефалит, субарахноидален кръвоизлив, хипоксично мозъчно увреждане, метаболитна/токсична енцефалопатия, глиобластом, метастази на дребноклетъчен рак на белия дроб, паранеопластична енцефалопатия и кортикобазална дегенерация. През 2012 г. Американската академия по неврология препоръча ликворния 14-3-3 да се изследва, само когато силно се подозира БКЯ.

Диагнозата на сБКЯ може да бъде трудна, а в някои случаи спомагателните тестове като ЕЕГ, МРТ и изследванията на ликвора могат да бъдат фалшиво положителни или отрицателни. Наскоро обаче се появи нов диагностичен метод, а именно RT-QuIC (real-time quacking-induced conversion). Тази техника се възползва от способността на неправилно сгънатия патологичен прион протеин (PrPSc), намиращ се в цереброспиналната течност, да индуцира превръщането на нормалния PrP в неправилно сгъната форма. Ликворния RT-QuIC има чувствителност 92% и специфичност 100%. Ликворните биомаркери като общ тау и неврофиламентен лек верижен протеин (NfL) се използват все по-често при диагностицирането на БКЯ и други невродегенеративни заболявания, проявяващи се с деменция. Установено е, че общия тау има 91% чувствителност и 79% специфичност при диагностицирането на БКЯ, което е по-добре от теста за ликворен 14-3-3. По подобен начин е установено високо ниво на ликворния NfL при БКЯ, в сравнение с други невродегенеративни деменции. Въпреки че NfL е най-чувствителният (> 95%) биомаркер за БКЯ, неговата специфичност е само около 43%. По този начин общият тау от ликвора е препоръчителният биомаркер като алтернатива на RT-QuIC анализа за диагностика на БКЯ [Ojha R et al, 2020].

ЕЕГ е най-слабо чувствителният тест, в сравнение с изследванията на МРТ за мозъка или ликвора, като при изследване могат да се видят типични периодични комплекси с остри вълни.

Диагнозата БКЯ изисква бдителност от страна на лекарите от първичната медицинска помощ, а навременното насочване към невролозите несъмнено е полезно за точна диагноза и прогноза. Въпреки че сБКЯ винаги е фатална и понастоящем не е налице прието лечение, важно е да се постави ранна и точна диагноза, така че прогнозата и планът за правилно управление да бъдат обяснени на грижещите се за пациента и членовете на семейството. [Ojha R et al., 2020].

Този клиничен случай описва клиничните, невропсихологични, невроизобразяващи и ликворологични характеристики на 67г. жена със спорадична форма на Кройцфелд-Якоб.

Описание на клиничния случай:

Касае се за пациентка на 67г., постъпваща за първи път в клиниката по повод оплаквания от силно влошаване на ежедневното функциониране до пълна зависимост от около половин година. Преди този период пациентката била активна, инициативна по характер, справяла се с работните си задължения.

На 66 годишна възраст близките забелязали поява на объркване и затруднения на работното й място с поява на поведенчески нарушения, като пациентката станала недоверчива, повтаряла многократно едно и също действие, започнала да се храни прекомерно. Появила се пространствена дезориентация, включително и на познати места. Постепенно говорът се нарушил и станал накъсан, трудно разбираем, с неправилен подбор и търсене на думи, пациентката незавършвала изречения и думи. Същевременно се появили затруднения в походката, като трудно пазела равновесие със залитане и неколкократни падания, предимно надясно и напред.

При постъпването в клиниката пациентката има затруднения в разбирането, изказването е силно ограничено, необходимо е придържане при ходене и съдействие за извършване на повечето ежедневни дейности. През последния месец преди хоспитализацията се появили леки гълтателни и тазово-резервоарни нарушения.

Пациентката няма придружаващи заболявания и близките отричат фамилна обремененост. Няма рискови фактори.

При постъпването в клиниката провежда лечение с Донецепт 10мг - 1т. вечер; Ремирта 30мг - 1т. вечер и Сомазина. Провеждала е терапия с Хедонин един месец преди хоспитализацията.

От соматичния статус не се установяват патологични изменения. От неврологичния статус са налични сакадирани очни движения с вертикална имитация, екстрапирамиден синдром с

ригидно повишен мускулен тонус, брадикинезия и интенционен и по-лек постурален тремор двустранно, походката е невъзможна самостоятелна, атактична.

Проведените лабораторни изследвания са в базата на нормата. При пациентката е проведено ликворологично изследване, като общото ликворологично изследване е без патологични промени, електрофорезата също е нормална.

Проведено е ликворологично изследване за ликворни биомаркери, което показва изключително високи стойности на t-tau - 14978 pg/ml, на фона на леко повишени стойности на p-tau - 83 pg/ml и нормални стойности на Aβ1-42 - 722 pg/ml.

Ликворно изследване:

Таблица 35: Резултати от проведеното ликворологично изследване при пациентката

Резултат	**Реф. Стойности**
	CSF T-tau
14987 (pg/ml)	< 358 pg/ml
	CSF P-tau
83 (pg/ml)	< 70 pg/ml
	CSF β-amyloid
722 (pg/ml)	> 550 pg/mL

Таблица 36: Сравнение на нивата на T-tau/P-tau ratio при различните диагнози

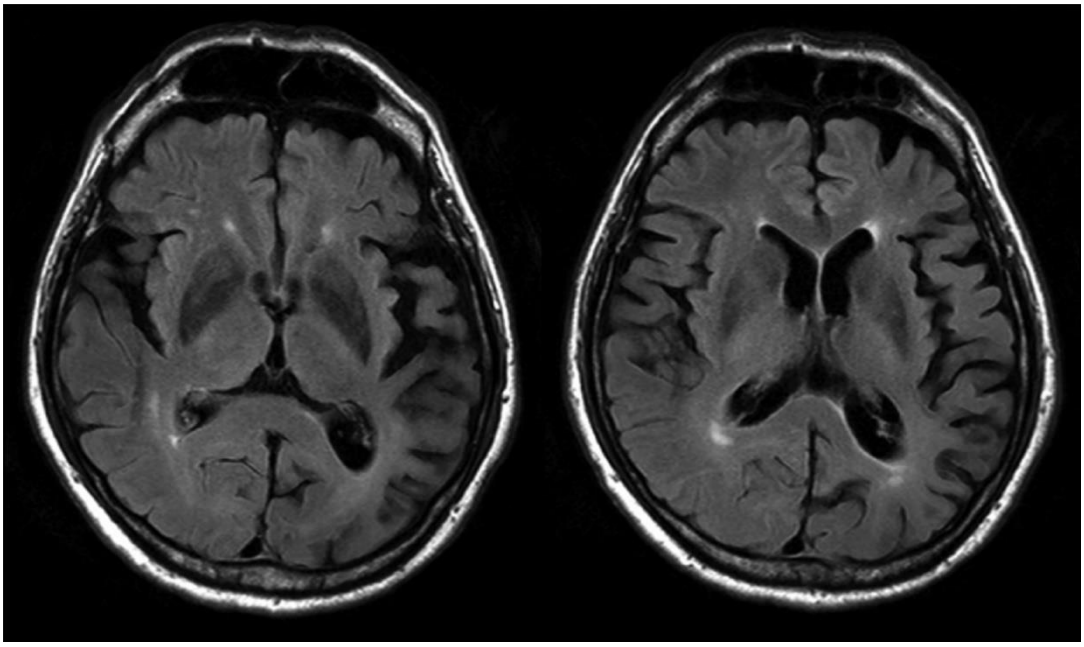
	CSF T-tau/P-tau ratio
Нормални нива	5
Нива при болест на Алцхаймер	**6-10**
Нива при БКЯ	**Обикновено 50-300**
Пациент	**181**

Пациентката е изследвана за 14-3-3 протеин в ликвора, който е положителен. Изследваните антитела срещу NMDA рецептори в ликвора, както и anti-GAD65, панел антиневронални антитела (anti-Hu, anti-Ma, anti-Ri, anti-Yo), anti-CASPr и anti-AMPA 1 и 2 в серум са отрицателни.

Проведеното ЕЕГ изследване е от алфа тип с дифузни неспецифични промени.

От проведения DatSCAN на главен мозък се установява намалено натрупване на радиофармацевтика в десен n.caudatus и силно редуцирано в десен putamen. Нормална фиксация на радиофармацевтика в ляв n.caudatus и липсващо в ляв putamen. Съотношението стриатум/окципитум е редуцирано. Проведеният допа-тест е отрицателен, без промяна по отношение на екстрапирамидния синдром.

От проведения МРТ на главен мозък се установява корова атрофия с лека пределекция фронтално и лявохемисфериално (фигура А и Б)



Фигура: А Фигура: Б

Фигура 115: МРТ изследване на пациентка

Пациентката е с прогресиращи езикови и паметови нарушения. От проведеното невропсихологично изследване по време на хоспитализацията се установява тежка аномия. Вербалният контакт е силно ограничен. Общото когнитивно функциониране е в рамките на тежък дементен синдром MMSE = 2т. Езиковата експресия е тежко нарушена, с ехолалии и неологизми. Установява се конструктивна апраксия и аграфия.

Дискусия:

Касае се за пациетка на 67г. с бързо прогресиращ дементен синдром, в съчетание с поведенчески и езикови нарушения, екстрапирамиден синдром с тежка постурална нестабилност и атаксия. От проведеният МРТ на главен мозък се установява корова атрофия с лека пределекция фронтално и лявохемисфериално, несъответстваща на наличния тежък дементен синдром. При пациентката е установен положителен резултат за 14-3-3 протеин, а проведеният анализ за ликворни биомаркери разкрива изключително високи стойности на t-tau - 14978 pg/ml, на фона на леко повишени стойности на p-tau - 83 pg/ml и нормални стойности на Aβ1-42 - 722 pg/ml. Клиничната картина, хода на заболяването и данните от ликворологичния анализ за положителен резултат за 14-3-3 протеин и повишени стойности на t-tau при липса на фамилна обремененост довежда до вероятна диагноза болест на Кройцфелд-Якоб - спорадичен вариант (сБКЯ).

Като цяло сБКЯ е бързо развиващо се, фатално невродегенеративно заболяване, което може да се прояви по различни начини и е трудно да се диагностицира рано. Силните страни на нашия клиничен случай включват количественото определяне на биомаркерите при най-често срещаните невродегенеративни деменции, свързани с диференциално-диагностичния контекст на БКЯ, особено бързо прогресиращите форми на БА. Нашият клиничен случай демонстрира бързо прогресиращ дементен синдром с езикови и поведенчески нарушения, с невроизобразяващи промени, наподобяващи ФТД-езиков вариант и данни от ликворното изследавне, подкрепящи диагнозата на вероятна БКЯ. Тъй като много пациенти със сБКЯ показват психиатрични симптоми в началото на болестния процес, диагностицирането на БКЯ изисква бдителност от страна на общопрактикуващи лекари и психиатри. Навременната консултация с невролог несъмнено ще помогне за точна диагноза и прогноза, а също така може да помогне за намаляване на риска от ятрогенно предаване (чрез замърсен човешки хипофизарен растежен хормон, присадки от твърда мозъчна обвивка, трансплантация на роговица, мозъчни електроди и неврохирургични инструменти). Понастоящем няма терапия за модифициране на заболяването за сБКЯ, но бързата диагноза може да инициира подходящи палиативни грижи и да осигури известна емоционална подкрепа, както за пациентите, така и за членовете на семейството. Текущото лечение се фокусира, за да облекчи симптомите и да подпомогне пациентите по възможно най-добрия начин.

Глава 5. ИЗВОДИ и ПРИНОСИ

5.1. Изводи

1. Изследването на ликворните биомаркери (Aβ1-42, t-tau, p-tau) при кохорта от 178 български пациенти с различни варианти на БА (n=87) и ФТД (n=91) установява промяна на окончателната диагноза при 24,72% (n=44) от тях. От изследваните пациенти с БА се установява промяна в диагнозата при БА с късно начало (23%), логопеничен вариант-ППА (25%) и БАРН-П (56%), докато при пациентите с ФТД се установява промяна при ФТД-П (35%), ФТД-НФ-ППА (25%) и ФТД-С-ППА (25%). Резултатите показват, че най-висока достоверност на клиничната диагноза достигат БАРН-типичен вариант и БАРН-ЗКА, при които диагнозата не се променя. Най-съществената промяна на клинично поставените диагнози е налична в групата на пациентите с БАРН-П и ФТД-П.
2. Честотата на различните варианти на БАРН е както следва: БАРН-типичен вариант 33% (28/84), БАРН-ЗКА 12% (10/84), БАРН-П 32% (27/84) и БАРН-езиков вариант 23% (19/84). Честотата на различните варианти на ФТД след изследване на ликворните биомаркери се установява както следва: ФТД-П (51/77) 66%, ФТД-НФ-ППА (9/77) 12%, ФТД-С-ППА (12/77) 15%, ФТД-Л-ППА (5/77) 7%. Интерес представлява фактът, че въпреки че групата пациенти с БАРН с атипичен езиков вариант се състои основно от пациенти с логопеничен вариант на ППА, в тази група се включват и пациенти със семантичен вариант ФТД и НФ-ППА с подлежаща патология на БА.
3. Двигателни нарушения (КБС, ПСП и ЛАС) се установяват в съчетание, както с клиничните прояви на ФТД, така и с вариантите на БА; БА с късно начало, в съчетание с двигателни нарушения, е налична при двама пациенти с КБС и един с ЛАС; БАРН-ЗКА с КБС се установява при пет пациенти; БАРН-типичен вариант с ПСП се наблюдава при двама болни. При пациентите с ФТД-П се установява съчетание с КБС при шест от тях, при двама – с ПСП, а при четирима – с ЛАС; в групата на ФТД-НФ-ППА се установява КБС при един пациент.
4. При пациентите с БА по-често срещан е женския пол (66%), докато при ФТД е мъжкия (56%). Диагностицирането на пациентите с ФТД отнема повече време, в сравнение с тези с БА, основно за сметка на езиковите варианти на ФТД, като при БА също най-времеемко е било диагностицирането на пациентите с БАРН-езиков. Интересен е фактът, че при 31% от

пациентите с ФТД, заболяването дебютира с паметови нарушения. Процентното разпределение на пациентите с двигателните нарушения като първи симптом е най-голямо в групата болни с ФТД-П (14%), следвани от групата пациенти с БАРН-ЗКА (10%), въпреки, че клинично при пациентите с БАРН-П се установява най-често екстрапирамидна симптоматика (48%).

5. По отношение на наследствеността, вътрегруповият анализ открива, че автозомно-доминантните и фамилните случаи са с най-голяма честота при ФТД-НФ-ППА (44%), следвани от ФТД-П (26%), БАРН-типичен (25%) и БАРН-П (22%).
6. По отношение на артериалната хипертония и захарния диабет се установява по-голяма честота при БА с късно начало и ФТД-Л-ППА, които са с по-късна възраст на начало на симптомите, в сравнение с другите групи. Тютюнопушенето се открива значимо по-често при БАРН-П, в сравнение с ФТД-П. Употребяващите алкохол се установяват значимо по-често в групите на ФТД-НФ-ППА и ФТД-Л-ППА. Тютюнопушенето и употребата на алкохол биха могли да се свържат и като последица от промените в поведението.
7. Ликворните нива на t-tau и p-tau при пациентите с ФТД са значимо по-ниски, в сравнение с пациентите с БА, докато нивата на ликворния Aβ1-42 при пациентите с ФТД са значимо по-високи, в сравнение с БА. Получените резултати от нашия анализ корелират напълно с данните от литературата. Интерес представлява вътрегруповият анализ на БА, който показва най-ниски стойности на Aβ1-42 в групата на БАРН-езиков. Анализът на ликворните нива на p-tau и t-tau при пациентите с различни варианти на ФТД установява, че те са значимо по-високи при пациентите с ФТД-Л-ППА, в сравнение с пациентите с ФТД-П.
8. Подробните невропсихологични и невроизобразяващи изследвания са есенциални за клиничната диагноза на различните варианти на БА и ФТД. Клиничната диагноза, базирана на невропсихологични и невроизобразяващи изследвания, въпреки ревизираните клинични критерии, не са достатъчни за правилната диагноза на различните варианти на БА и ФТД, поради голямото разнообразие на клиничните варианти, припокриването на фенотипа (клиничен, когнитивен, невропсихиатричен и невроизобразяващ), протеотипа и генотипа при тях, атипичното протичане на голяма част от наследствените форми и наличието на смесени форми. При подходящо подбрани случаи, ликворните биомаркери подпомагат диагнозата на БА и диференциалната диагноза от сродни заболявания.

9. Подробният анализ на невропсихологичните изследвания сред ревизираните групи въз основа на ликворните биомаркери установява:

a. Резултатите от нашето проучване сочат, че скрининговите скали при пациенти с езиков вариант на БА и ФТД имат по-нисък скор, който не отразява реалната тежест на деменцията.

b. По отношение на тестовете за оценка на вербална епизодична памет се демонстрира изразен дефицит не само при типичен амнестичен вариант на БА, но и при ФТД семантичен вариант, което допълнително корелира със степента на атрофията на медиалния темпорален лоб. При сравняването на двата теста за оценка на паметовите функции може да се каже, че тестът за оценка на невербалната епизодична памет е по-дискриминативен при езиковите варианти, а тестът за оценка на вербалната памет е по-дискриминативен в случаи на задна кортикална атрофия

c. От проведените изследвания на екзекутивните нарушения се установява, че пациентите с БАРН-П показват по-изразени нарушения, в сравнение с пациентите с ФТД-П.

d. От проведения анализ по отношение на поведенческите нарушения се демонстрира, че пациентите с ФТД-П, ФТД-С-ППА и БАРН-П, са най-тежко засегнати. Разпознаване на емоциите (социално познание) изразено затруднява пациентите с ФТД-НФ-ППА, БАРН-типичен вариант, ФТД-П и БАРН-П.

10. Въпреки високия общ когнитивен статус от скрининговите тестове, пациентите с изразени поведенчески нарушения (БАРН-П, ФТД-П) и изразени зрително-пространствени нарушения (БАРН-ЗКА) имат ниско ниво на ежедневно функциониране.

11. Невроизобразяващите проучвания показват, че атрофията на медиалния темпорален лоб е характерна не само при БА с късно начало, но се наблюдава в значителна степен при ФТД-С-ППА и ФТД-Л-ППА. Интересно е, че се установява най-слабо изразена атрофия на медиалния темпорален лоб при пациенти с БАРН-езиков вариант и БАРН-П. Най-изразената атрофия на преден темпорален лоб се установява при пациенти с ФТД-С-ППА, ФТД-П и БАРН-П. Най-изразена фронтална атрофия се установява при ФТД-НФ-ППА и БАРН-П. Интересен също е фактът, че фронталната атрофия е по-изразена при БАРН-П, отколкото при ФТД-П. Най-ниски нива на задна кортикална атрофия са установени при БАРН-П.

12. В нашето проучване са описани два изключителни редки случаи от групата на невродегенерация с натрупване на желязо (NBIA). Описан е първият генетично доказан

случай на BPAN в България с дебют на 34 години, при който е установен генетичен дефект в RDW45 гена. Вторият случай е с клинична картина на екстрапирамидна симптоматика, предхождаща деменция с ранно начало (31 годишна възраст), въпреки отрицателните генетични резултати за PANK2 и C19orf112. По наши данни, това са първите случаи на NBIA, при които са изследвани ликворни биомаркери с данни за намалено ниво на бета-амилоид в ликвора. Считаме наличието на ликворни промени с понижени нива на Aβ1-42 за интересна находка.

13. Описваме спорадичен случай с вероятна ФТД-НФ-ППА, в съчетание с КБС и поведенчески нарушения с много ранно начало на 18 годишна възраст, като от проведеното изследване за ликворни биомаркери не са налични промени от алцхаймеров тип.
14. Описваме пациентка на 67г. с клинично вероятна диагноза на БКЯ и атипично протичане с бързо прогресиращ дементен синдром, в съчетание с поведенчески и езикови нарушения по типа на НФ-ППА, екстрапирамиден синдром и атаксия. Подкрепящи диагнозата са положителен резултат за 14-3-3 протеин и изключително високи стойности на t-tau - 14978 pg/ml.
15. Нужни са допълнителни биомаркери, включително неинвазивни и по-евтини такива, които да допринесат за по-голяма чувствителност и специфичност на диагнозата на различните невродегенеративни заболявания.

5.2. Приноси

МЕТОДИЧНИ И НАУЧНО-ПРИЛОЖНИ

1. Събрана е голяма кохорта от пациенти с редки невродегенеративни заболявания с различни субтипове БА с ранно начало и ФТД и сродни заболявания, съобразно ревизираните критерии, при които са проведени клинични, невропсихологични, невризобразяващи и ликворни проучвания. Създадена е биобанка, включително ДНК банка, която е основа на настоящите и бъдещите генетични изследвания.
2. За първи път в България са въведени и валидизирани изследвания на ликворни биомаркери за диагноза на БА (Aβ1-42, t-tau, p-tau) за рутинни клинични цели.
3. Приложени са подробна невропсихологична и невропсихиатрична батерия за когнитивна и поведенческа оценка на пациенти с различни форми на БА с ранно начало и сродни заболявания, в съответствие с ревизираните критерии.
4. Приложен е набор от визуални оценъчни невроизобразяващи скали за оценка на невроизобразяващите промени при БА с ранно начало и сродни заболявания.
5. Това е първото приложение на ликворни биомаркери при голяма кохорта пациенти с БА и ФТД в България. Ликворните биомаркери подобряват диагнозата не само на БА, но и допринасят значително за диференцирането, спрямо ФТД и други невродегенеративни заболявания, протичащи с деменция, и изтъкват необходимостта от тяхното приложение в клиничната практика.
6. При сравнение с консенсусно приетите критерии за подходящи пациенти за изследване на ликворни биомаркери, резултатите от нашето проучване подкрепят добавянето на групата пациенти с ФТД с късно начало за изследване на ликворни биомаркери за диагностични и диференциално-диагностични цели.
7. В потвърждение на скорошни литературни данни, нашето проучване подкрепя да се взима предвид диагнозата ФТД при деменция с късно начало, тъй като при 17% от изследваните пациенти се установява ФТД с късно начало.

НАУЧНО-ТЕОРИТИЧНИ

1. По наши данни, това е първото проучване в литературата, което показва достоверността на клиничната диагноза във всички варианти на БА и ФТД с подробно проведени невропсихологични и невроизобразяващи изследвания.
2. Описани са атипична клинична картина на БА с ранно начало, БА с късно начало и ФТД, в съчетание с двигателни нарушения, като КБС, ПСП и ЛАС. По наши данни, съчетанието на БА с ЛАС е сред първите описани съобщения в литературата.
3. Описани са изключително редки невродегенеративни заболявания с приложение на ликворни биомаркери, в това число двама пациенти с различни генетични варианти от спектъра на NBIA с по-ниски нива на Aβ1-42 в ликвора, което подлежи на задълбочено патогенетично проучване.
4. Описан е случай с вероятна ФТД- нефлуентна ППА, в съчетание с КБС и поведенчески нарушения с дебют преди 20 годишна възраст. По наши данни, това е първият описан случай на дебют на ФТД преди 20 годишна възраст по литературни данни.

Библиография:

1. Мехрабиан Ш, Трайков Л, Йорданова А, Райчева М, Радемейкер Р, Крут М, Кременски И, Ванброекховен К. Нова PSEN1 (l381V) мутация при фамилна болест на Алцхаймер и атипична клинична картина. Българска Неврология, 2006, 6, 3, 152-155.
2. Мехрабиан Ш. Клинико-генетични проучвания при фронтотемпорална деменция и сродни заболявания
3. Мехрабиан Ш., Трайков Л. Генотип-фенотип корелации при болестта на Алцхаймер. Българска Неврология, 2007, 7, 4, 156-160.
4. Мехрабиан Ш., Трайков Л., Йорданова А., Райчева М., Петрова М., Желев Я. Сравнение на невропсихологични проучвания при болни с болест на Алцхаймер в зависимост от генотипа на АроЕ. Българска Неврология, 2008, 8, 2, 52-56.
5. Национален консенсус за ранна диагностика и лечение на болестта на Алцхаймер и други форми на деменция, 2015 г
6. Павлова Р, Райчева М, Петрова М, Мехрабиан Ш, Михова К, Кънева Р, Трайков Л. Аполипопротеин Е ε4 алел и когнитивни нарушния при пациенти с болест на Паркинсон с късно начало. Българска Неврология, 2014, 15, 3, 234-237
7. Райчев Р., М. Райчева, М. Рашева, В. Матанова, К. Стоянова, И. Райчев. Невропсихология.Том 3. Възрастова невропсихология.(2012) Ред. Райчев Р., М. Райчева. София: Артик-2001.
8. Райчева, М., К. Стоянова, А. Джанян, Ш. Мехрабиан, Р. Павлова, М. Петрова, Л. Трайков. Валидизиране на българските версии на скрининговите методики за когнитивни нарушения Mini-Mental State Examination и Isaac's Set Test при възрастни. Психологически изследвания, 2013, 1-2, 139-156.
9. Скелина С, Павлова Р, Петрова М, Мехрабиан Ш, Григорова О, Трайков Л. Проучване на профила на когнитивни нарушения при пациенти с прогресивна супрануклеарна пареза. Българска Неврология, 2015, 16, 2, 138-142
10. Трайков Л, Мехрабиан Ш, Йорданова А, Николова Г, Райчев И, Райчева М, Радемейкер Р, Крут М, Кременски И, Ванброекховен К. Нова PSEN2 (Cys391Arg) мутация при пациент със спорадична болестта на Алцхаймер с ранно начало. Българска Неврология, 2007, 7, 1, 41-44.

11. Трайков Л, Мехрабиан Ш, Йорданова А, Райчева М, Радемейкер Р, Крут М, Масларов Д, Кременски И, Ванброекховен К. Нова PSEN1 мутация при българска фамилия с ранно начало и атипична клинична картина на болестта на Алцхаймер. Българска Неврология, 2007, 7, 1, 36-40.
12. Трайков Л, Мехрабиан Ш, Йорданова А., Райчева М, Петрова М, Желев Я, Йорданова И, Кременски И. Честота на е4 алелът на Аполипопопротеин Е при български пациенти с болест на Алцхаймер. Българска Неврология, 2007, 7, 5, 245-248.
13. Трайков Л, Петрова М, Райчева М, Мехрабиан Ш. Когнитивни нарушения при кортикобазална дегенерация. Българска Неврология, 2006, 6, 3, 149-152.
14. Трайков Л. Маркери за ранна диагноза при болестта на Алцхаймер и съдовата деменция. Дисертационен труд, 2006
15. A. Dong, J. B. Toledo, N. Honnorat, J. Doshi, E. Varol, A. Sotiras, D. Wolk, J. Q. Trojanowski, C. Davatzikos, and A. D. N. Initiative, “Heterogeneity of neuroanatomical patterns in prodromal Alzheimer’s disease: links to cognition, progression and biomarkers,” Brain, vol. 140, no. 3, pp. 735–747, 2016.
16. A. Tucholka, O. Grau-Rivera, C. Falcon, L. Rami, R. Sanchez-Valle, A. Llad´o, J. D. Gispert, J. L. Molinuevo, A. D. N. Initiative, et al., “Structural connectivity alterations along the Alzheimer’s Disease continuum: reproducibility across two independent samples and correlation with cerebrospinal fluid Amyloid-β and Tau,” Journal of Alzheimer’s Disease, vol. 61, no. 4, pp. 1575–1587, 2018.
17. Aebi C. Validierung der neuropsychologischen Testbatterie CERAD-NP. Eine Multi Center Studie. Dissertation, Bassel 2002.: 2002.
18. Alberici A, Benussi A, Premi E, Borroni B, Padovani A. Clinical, genetic, and neuroimaging features of Early Onset Alzheimer Disease: the challenges of diagnosis and treatment. Curr Alzheimer Res. 2014;11(10):909-17. doi: 10.2174/1567205011666141107151606. PMID: 25387334.
19. Alberici, A., Geroldi, C., Cotelli, M. et al. The Frontal Behavioural Inventory (Italian version) differentiates frontotemporal lobar degeneration variants from Alzheimer's disease. Neurol Sci 28, 80–86 (2007). https://doi.org/10.1007/s10072-007-0791-3
20. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment 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):270-9.

21. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, Gamst A, Holtzman DM, Jagust WJ, Petersen RC, Snyder PJ, Carrillo MC, Thies B, Phelps CH. The diagnosis of mild cognitive impairment 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 May;7(3):270-9. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.008. Epub 2011 Apr 21. PMID: 21514249; PMCID: PMC3312027.
22. Alladi , S. , Mekala , S. , Chadalawada , S.K. , Jala , S. , Mridula , R. & Kaul , S. (2011) . Subtypes of dementia: A study from a memory clinic in India . Dementia and Geriatric Cognitive Disorders, 32, 32 – 38 .
23. Alonso, A. del C. et al., 2001. Hyperphosphorylation Induces Self-Assembly of Tau into Tangles of Paired Helical Filaments/Shraight Filaments. Proceedings of the National Academy of Sciences, 98(12), pp.6923–6928.
24. Altman E: Über die umschriebene Gehirnatrophie des späteren Alters. Zeitschrift für Neurol Psychiatr 1923;83:610-643.
25. Alzheimer A: Über eigenartige Krankheitsfalle des späteren Alters. Zeitschrift Ges Neurol Psychiatr 1911;4:356-385.
26. Anand, R., Gill, K.D. & Mahdi, A.A., 2014. Therapeutics of Alzheimer’s disease: Past, present and future. Neuropharmacology, 76(PART A), pp.27–50.
27. Ando K, Tomimura K, Sazdovitch V, Suain V, Yilmaz Z, Authelet M, et al. Level of PICALM, a key component of clathrin-mediated endocytosis, is correlated with levels of phosphotau and autophagy-related proteins and is associated with tau inclusions in AD, PSP and Pick disease. Neurobiol Dis 2016;94:32–43.
28. Andreasen N, Minthon L, Davidsson P, Vanmechelen E, Vanderstichele H, Winblad B, Blennow K. Evaluation of CSF-tau and CSF-Abeta42 as diagnostic markers for Alzheimer disease in clinical practice. Arch Neurol. 2001 Mar;58(3):373-9. doi: 10.1001/archneur.58.3.373. PMID: 11255440.
29. Andreasen NC, Paradiso S, O'Leary DS. "Cognitive dysmetria" as an integrative theory of schizophrenia: a dysfunction in cortical-subcortical-cerebellar circuitry? Schizophr Bull. 1998;24(2):203-18. doi: 10.1093/oxfordjournals.schbul.a033321. PMID: 9613621.

30. Anstey KJ, von Sanden C, Salim A, O'Kearney R. Smoking as a risk fac tor for dementia and cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies. Am J Epidemiol 2007;166:367-78.

31. Anthony JC, LeResche L, Niaz U, von Korff MR, Folstein MF. Limits of the 'Mini-Mental State' as a screening test for dementia and delirium among hospital patients. Psychol Med. 1982 May;12(2):397-408. doi: 10.1017/s0033291700046730. PMID: 7100362.

32. Apostolova LG, Akopyan GG, Partiali N, Steiner CA, Dutton RA, Hayashi KM, Dinov ID, Toga AW, Cummings JL, Thompson PM. Structural correlates of apathy in Alzheimer's disease. Dement Geriatr Cogn Disord. 2007;24(2):91-7. doi: 10.1159/000103914. Epub 2007 Jun 14. PMID: 17570907.

33. Arenaza-Urquijo EM, Vemuri P (2018). Resistance vs resilience to Alzheimer disease: clarifying terminology for preclinical studies. Neurology 90: 695–703. Retrieved from, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29592885. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000005303.

34. Arriagada, P.V., Growdon, H.J., Hedley-Whyte, T. and Hyman, B.T. (1992) Neurofibrillary Tangles but Not Senile Plaques Parallel Duration and Severity of Alzheimer's Disease. Neurology, 42, 631-639. http://dx.doi.org/10.1212/WNL.42.3.631

35. Atti AR, Palmer K, Volpato S, Winblad B, De Ronchi D, Fratiglioni L. Late-life body mass index and dementia incidence: nine-year follow-up data from the Kungsholmen Project. J Am Geriatr Soc 2008;56:111-6.
autopsy-confirmed dementia diagnoses? Arch Neurol. 2003;60(12):1696-702.

36. Avants BB, Yushkevich P, Pluta J, Minkoff D, Korczykowski M, Detre J, Gee JC. The optimal template effect in hippocampus studies of diseased populations. Neuroimage. 2010 Feb 1;49(3):2457-66. doi: 10.1016/j.neuroimage.2009.09.062. Epub 2009 Oct 8. PMID: 19818860; PMCID: PMC2818274.

37. B. Fischl, D. H. Salat, E. Busa, M. Albert, M. Dieterich, C. Haselgrove, A. Van Der Kouwe, R. Killiany, D. Kennedy, S. Klaveness, et al., "Whole brain segmentation: automated labeling of neuroanatomical structures in the human brain," Neuron, vol. 33, no. 3, pp. 341–355, 2002.

38. Baez S, Morales JP, Slachevsky A, Torralva T, Matus C, Manes F, Ibanez A. Orbitofrontal and limbic signatures of empathic concern and intentional harm in the behavioral variant

frontotemporal dementia. Cortex. 2016 Feb;75:20-32. doi: 10.1016/j.cortex.2015.11.007. Epub 2015 Nov 24. PMID: 26707083.

39. Baker , M.C. , Mackenzie , I. , Pickering-Brown , S. , Gass , J. , Rademakers , R. , Lindholm , C. , ... Hutton , M . (2006) . Mutations in progranulin cause tau-negative frontotemporal dementia linked to chromosome 17 . Nature, 442, 916 – 919 .

40. Baker M, Mackenzie IR, Pickering-Brown SM, Gass J, Rademakers R, Lindholm C, Snowden J, Adamson J, Sadovnick AD, Rollinson S, Cannon A, Dwosh E, Neary D, Melquist S, Richardson A, Dickson D, Berger Z, Eriksen J, Robinson T, Zehr C, Dickey CA, Crook R, McGowan E, Mann D, Boeve B, Feldman H, Hutton M. Mutations in progranulin cause tau-negative frontotemporal dementia linked to chromosome 17. Nature. 2006 Aug 24;442(7105):916-9. doi: 10.1038/nature05016. Epub 2006 Jul 16. PMID: 16862116.

41. Balasa B, Yun R, Belmar NA, Fox M, Chao DT, Robbins MD, Starling GC, Rice AG. Elotuzumab enhances natural killer cell activation and myeloma cell killing through interleukin-2 and TNF-α pathways. Cancer Immunol Immunother. 2015 Jan;64(1):61-73. doi: 10.1007/s00262-014-1610-3. Epub 2014 Oct 7. PMID: 25287778; PMCID: PMC4282702.

42. Ballard C, Gauthier S, Corbett A, Brayne C, Aarsland D, Jones E. Alzheimer's disease. Lancet. 2011 Mar 19;377(9770):1019-31. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61349-9. Epub 2011 Mar 1. PMID: 21371747.

43. Ballard C, Gauthier S, Corbett A, Brayne C, Aarsland D, Jones E. Alzheimer's disease. Lancet. 2011 Mar 19;377(9770):1019-31. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61349-9. Epub 2011 Mar 1. PMID: 21371747.

44. Ballatore C, Lee VM, Trojanowski JQ. Tau-mediated neurodegeneration in Alzheimer's disease and related disorders. Nat Rev Neurosci. 2007 Sep;8(9):663-72. doi: 10.1038/nrn2194. PMID: 17684513.

45. Ballatore, C., Lee, VY. & Trojanowski, J. Tau-mediated neurodegeneration in Alzheimer's disease and related disorders. Nat Rev Neurosci 8, 663–672 (2007). https://doi.org/10.1038/nrn2194

46. Bandaru VV, Troncoso J, Wheeler D, Pletnikova O, Wang J, Conant K, Haughey NJ. ApoE4 disrupts sterol and sphingolipid metabolism in Alzheimer's but not normal brain. Neurobiol Aging. 2009 Apr;30(4):591-9. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2007.07.024. Epub 2007 Sep 20. PMID: 17888544; PMCID: PMC2758772.

47. Bang J, Spina S, Miller BL. Frontotemporal dementia. Lancet. 2015 Oct 24;386(10004):1672-82. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00461-4. PMID: 26595641; PMCID: PMC5970949.

48. Barker WW, Luis CA, Kashuba A, Luis M, Harwood DG, Loewenstein D, Waters C, Jimison P, Shepherd E, Sevush S, Graff-Radford N, Newland D, Todd M, Miller B, Gold M, Heilman K, Doty L, Goodman I, Robinson B, Pearl G, Dickson D & Duara R (2002) Relative frequencies of Alzheimer disease, Lewy body, vascular and frontotemporal dementia, and hippocampal sclerosis in the State of Florida Brain Bank. Alzheimer Dis Assoc Disord 16(4): 203–212.

49. Barth S. Neuropsychologische Profile in der Demenzdiagnostik: Eine Untersuchungmit der CERAD-NP-Testbatterie. In: Schönknecht PPJSJ, ed. Fortschritte Neurologie Psychiatrie : 2005:1-9.

50. Bateman RJ, Aisen PS, De Strooper B, Fox NC, Lemere CA, Ringman JM, Salloway S, Sperling RA, Windisch M, Xiong C. Autosomal-dominant Alzheimer's disease: a review and proposal for the prevention of Alzheimer's disease. Alzheimers Res Ther. 2011 Jan 6;3(1):1. doi: 10.1186/alzrt59. PMID: 21211070; PMCID: PMC3109410.

51. Baudic S, Maison P, Dolbeau G, Boissé MF, Bartolomeo P, Dalla Barba G, Traykov L, Bachoud-Lévi AC. Cognitive impairment related to apathy in early Huntington's disease. Dement Geriatr Cogn Disord. 2006;21(5-6):316-21. doi: 10.1159/000091523. Epub 2006 Feb 14. PMID: 16484810.

52. Baumgart, M., et al. (2015) Summary of the Evidence on Modifiable Risk Factors for Cognitive Decline and Dementia: A Population-Based Perspective. Alzheimer’s & Dementia, 11, 718-726. https://doi.org/10.1016/j.jalz.2015.05.016

53. Beach TG, Monsell SE, Phillips LE, Kukull W. Accuracy of the clinical diagnosis of Alzheimer disease at National Institute on Aging Alzheimer Disease Centers, 2005-2010. J Neuropathol Exp Neurol. 2012 Apr;71(4):266-73. doi: 10.1097/NEN.0b013e31824b211b. PMID: 22437338; PMCID: PMC3331862.

54. Beblo T. Neuropsychologie affektiver Störungen. Neuropsychologie psychischer Störungen. 2. Auf Rossor, 2001

55. Beblo T. Neuropsychologie affektiver Störungen. Neuropsychologie psychischer Störungen. 2. Auflage Lautenbacher, S, Gauggel, S (Hrsg.). 2010:211-218.

56. Beblo T. Neuropsychologie der Depression. In: Lautenbacher S, ed. Göttingen: Hogrefe, 2006.

57. Beblo, T., Mensebach, C. (2010). Neuropsychologie der Borderline-Persönlichkeitsstörung. In: Lautenbacher, S., Gauggel, S. (eds) Neuropsychologie psychischer Störungen. Springer, Berlin, Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-540-72340-0_19

58. Becker JT, Davis SW, Hayashi KM, et al. Three-dimensional patterns of hippocampal atrophy in mild cognitive impairment. Arch Neurol 2006 Jan;63:97-101.

59. Benajiba L, Le Ber I, Camuzat A, Lacoste M, Thomas-Anterion C, Couratier P, Legallic S, Salachas F, Hannequin D, Decousus M, Lacomblez L, Guedj E, Golfier V, Camu W, Dubois B, Campion D, Meininger V, Brice A; French Clinical and Genetic Research Network on Frontotemporal Lobar Degeneration/Frontotemporal Lobar Degeneration with Motoneuron Disease. TARDBP mutations in motoneuron disease with frontotemporal lobar degeneration. Ann Neurol. 2009 Apr;65(4):470-3. doi: 10.1002/ana.21612. PMID: 19350673.

60. Benson DF, Davis RJ, Snyder BD. Posterior cortical atrophy. Arch Neurol. 1988 Jul;45(7):789-93. doi: 10.1001/archneur.1988.00520310107024. PMID: 3390033.

61. Berg L, McKeel DW, Jr., Miller JP, Storandt M, Rubin EH, Morris JC, et al. Clinicopathologic studies in cognitively healthy aging and Alzheimer's disease: relation of histologic markers to dementia severity, age, sex, and apolipoprotein E genotype. Arch Neurol. 1998;55(3):326-35.

62. Bernardi , L. , Frangipane , F. , Smirne , N. , Colao , R. , Puccio , G. , Curcio , S.A.M. , ... Bruni , A.C . (2012) . Epidemiology and genetics of frontotemporal dementia: A door-to-door survey in Southern Italy . Neurobiology of Aging, 33, 2948 . e1 – 2948.e10 .

63. Bertoux M, de Souza LC, O'Callaghan C, Greve A, Sarazin M, Dubois B, Hornberger M. Social Cognition Deficits: The Key to Discriminate Behavioral Variant Frontotemporal Dementia from Alzheimer's Disease Regardless of Amnesia? J Alzheimers Dis. 2016;49(4):1065-74. doi: 10.3233/JAD-150686. PMID: 26756325.

64. Bertoux M, O'Callaghan C, Dubois B, Hornberger M. In two minds: executive functioning versus theory of mind in behavioural variant frontotemporal dementia. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2016 Mar;87(3):231-4. doi: 10.1136/jnnp-2015-311643. Epub 2015 Oct 22. PMID: 26492929.

65. Bertram L, McQueen MB, Mullin K, Blacker D, Tanzi RE. Systematic meta-analyses of Alzheimer disease genetic association studies: the AlzGene database. Nat Genet. 2007 Jan;39(1):17-23. doi: 10.1038/ng1934. PMID: 17192785.

66. Biernat, J. et al., 1993. Phosphorylation of Ser262 strongly reduces binding of tau to microtubules: distinction between PHF-like immunoreactivity and microtubule binding. Neuron, 11(1), pp.153–63.

67. Biomarkers Definition Working Group cbtNIoHDsIoBaSE. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. Clinical pharmacology and therapeutics. 2001;69(3):89-95.

68. Biomarkers In Risk Assessment: Validity And Validation. Environmental Health Criteria 222. Geneva; 2001.

69. Bird , T.D. , Knopman , D. , Van Swieten , J. , Rosso , S. , Feldman , H.H. , Tanabe , H. , ... Hutton , M . (2003) . Epidemiology and genetics of frontotemporal dementia/Pick's disease . Annals of Neurology, 54S5 , S29 – 31 .

70. Blennerhassett R, Lillo P, Halliday GM, Hodges JR, Kril JJ. Distribution of pathology in frontal variant Alzheimer's disease. J Alzheimers Dis. 2014;39(1):63-70. doi: 10.3233/JAD-131241. PMID: 24121962.

71. Blennow K, Dubois B, Fagan AM, Lewczuk P, de Leon MJ, Hampel H. Clinical utility of cerebrospinal fluid biomarkers in the diagnosis of early Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. 2015 Jan;11(1):58-69. doi: 10.1016/j.jalz.2014.02.004. Epub 2014 May 3. PMID: 24795085; PMCID: PMC4386839.

72. Blennow K, Zetterberg H, Fagan AM. Fluid biomarkers in Alzheimer disease. Cold Spring Harb Perspect Med. 2012 Sep 1;2(9):a006221. doi: 10.1101/cshperspect.a006221. PMID: 22951438; PMCID: PMC3426814.

73. Blennow, K., Shaw, L.M., Stomrud, E. et al. Predicting clinical decline and conversion to Alzheimer's disease or dementia using novel Elecsys Aβ(1–42), pTau and tTau CSF immunoassays. Sci Rep 9, 19024 (2019). https://doi.org/10.1038/s41598-019-54204-z

74. Blessed, G., Tomlinson, B.E. and Roth, M. (1968) The Association between Quantitative Measures of Dementia and of Senile Change in the Cerebral Grey Matter of Elderly Subjects. The British Journal of Psychiatry, 114, 797. https://doi.org/10.1192/bjp.114.512.797

75. Bloom BS, Banta HD, Gross PF, Peña-Mohr J, Sisk JE, Stocking B. The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care. Int J Technol Assess Health Care. 1989;5(1):154-8. doi: 10.1017/s0266462300006061. PMID: 10292538.

76. Boeve BF, Boylan KB, Graff-Radford NR, DeJesus-Hernandez M, Knopman DS, Pedraza O, Vemuri P, Jones D, Lowe V, Murray ME, Dickson DW, Josephs KA, Rush BK, Machulda MM, Fields JA, Ferman TJ, Baker M, Rutherford NJ, Adamson J, Wszolek ZK, Adeli A, Savica R, Boot B, Kuntz KM, Gavrilova R, Reeves A, Whitwell J, Kantarci K, Jack CR Jr, Parisi JE, Lucas JA, Petersen RC, Rademakers R. Characterization of frontotemporal dementia and/or amyotrophic lateral sclerosis associated with the GGGGCC repeat expansion in C9ORF72. Brain. 2012 Mar;135(Pt 3):765-83. doi: 10.1093/brain/aws004. PMID: 22366793; PMCID: PMC3286335.

77. Bora E, Velakoulis D, Walterfang M. Social cognition in Huntington's disease: A meta-analysis. Behav Brain Res. 2016 Jan 15;297:131-40. doi: 10.1016/j.bbr.2015.10.001. Epub 2015 Oct 8. PMID: 26455876.

78. Bora E, Walterfang M, Velakoulis D. Theory of mind in Parkinson's disease: A meta-analysis. Behav Brain Res. 2015 Oct 1;292:515-20. doi: 10.1016/j.bbr.2015.07.012. Epub 2015 Jul 9. PMID: 26166188.

79. Borroni B et al. (2008) Tau forms in CSF as a reliable biomarker for progressive supranuclear palsy. Neurology 71: 1796–1803

80. Borroni B, Alberici A, Grassi M, Turla M, Zanetti O, Bianchetti A, Dalla Volta G, Rozzini R, Gilberti N, Bellelli G, Padovani A. Is frontotemporal lobar degeneration a rare disorder? Evidence from a preliminary study in Brescia county, Italy. J Alzheimers Dis. 2010;19(1):111-6. doi: 10.3233/JAD-2010-1208. PMID: 20061630.

81. Borroni B, Bonvicini C, Alberici A, Buratti E, Agosti C, Archetti S, Papetti A, Stuani C, Di Luca M, Gennarelli M, Padovani A. Mutation within TARDBP leads to frontotemporal dementia without motor neuron disease. Hum Mutat. 2009 Nov;30(11):E974-83. doi: 10.1002/humu.21100. PMID: 19655382.

82. Bosch B, Bartrés-Faz D, Rami L, Arenaza-Urquijo EM, Fernández-Espejo D, Junqué C, Solé-Padullés C, Sánchez-Valle R, Bargalló N, Falcón C et al. Cognitive reserve modulates task-induced activations and deactivations in healthy elders, amnestic mild cognitive impairment and mild Alzheimer’s disease. Cortex. 2010; 46: 451-461.

83. Bott NT, Radke A, Stephens ML, Kramer JH. Frontotemporal dementia: diagnosis, deficits and management. Neurodegener Dis Manag. 2014;4(6):439-54. doi: 10.2217/nmt.14.34. PMID: 25531687; PMCID: PMC4824317.

84. Boutoleau-Bretonnière C, Lebouvier T, Volteau C, Jaulin P, Lacomblez L, Damier P, Thomas-Anterion C, Vercelletto M. Prospective evaluation of behavioral scales in the behavioral variant of frontotemporal dementia. Dement Geriatr Cogn Disord. 2012;34(2):75-82. doi: 10.1159/000341784. Epub 2012 Aug 23. PMID: 22922703.

85. Bozoki AC, Farooq MU. Frontotemporal lobar degeneration insights from neuropsychology and neuroimaging. Int Rev Neurobiol. 2009;84:185-213. doi: 10.1016/S0074-7742(09)00410-3. PMID: 19501719.

86. Braak H, Braak E. Neuropathological stageing of Alzheimer-related changes. Acta Neuropathol. 1991;82(4):239-59. doi: 10.1007/BF00308809. PMID: 1759558.

87. Braak H, Thal DR, Ghebremedhin E, Del Tredici K. Stages of the pathologic process in Alzheimer disease: age categories from 1 to 100 years. J Neuropathol Exp Neurol. 2011 Nov;70(11):960-9. doi: 10.1097/NEN.0b013e318232a379. PMID: 22002422.

88. Braak, H. and Braak, E. (1991) Neuropathological Stageing of Alzheimer-Related Changes. Acta Neuropathologica, 82, 239-259. http://dx.doi.org/10.1007/BF00308809

89. Brambati SM, Ogar J, Neuhaus J, Miller BL, Gorno-Tempini ML. Reading disorders in primary progressive aphasia: a behavioral and neuroimaging study. Neuropsychologia. 2009 Jul;47(8-9):1893-900. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2009.02.033. Epub 2009 Mar 9. PMID: 19428421; PMCID: PMC2734967.

90. Brinkmalm A, Brinkmalm G, Honer WG, Frölich L, Hausner L, Minthon L, Hansson O, Wallin A, Zetterberg H, Blennow K, Öhrfelt A. SNAP-25 is a promising novel cerebrospinal fluid biomarker for synapse degeneration in Alzheimer's disease. Mol Neurodegener. 2014 Nov 23;9:53. doi: 10.1186/1750-1326-9-53. PMID: 25418885; PMCID: PMC4253625.

91. Brookmeyer R, Johnson E, Ziegler-Graham K, Arrighi HM. Forecasting the global burden of Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. 2007 Jul;3(3):186-91. doi: 10.1016/j.jalz.2007.04.381. PMID: 19595937.

92. Brosch, J.R., Farlow, M.R., Risacher, S.L. et al. Tau Imaging in Alzheimer’s Disease Diagnosis and Clinical Trials. Neurotherapeutics 14, 62–68 (2017). https://doi.org/10.1007/s13311-016-0490-y

93. Brugulat-Serrat A, Salvadó G, Sudre CH, Grau-Rivera O, Suárez-Calvet M, Falcon C, Sánchez-Benavides G, Gramunt N, Fauria K, Cardoso MJ, Barkhof F, Molinuevo JL, Gispert JD; ALFA Study. Patterns of white matter hyperintensities associated with cognition in middle-aged

cognitively healthy individuals. Brain Imaging Behav. 2020 Oct;14(5):2012-2023. doi: 10.1007/s11682-019-00151-2. PMID: 31278650; PMCID: PMC7572336.

94. Buckley RF, Mormino EC, Rabin JS, Hohman TJ, Landau S, Hanseeuw BJ, et al. Sex Differences in the Association of Global Amyloid and Regional Tau Deposition Measured By Positron Emission Tomography in Clinically Normal Older Adults. JAMA Neurol. 2019.

95. Buerger K, Alafuzoff I, Ewers M, Pirttila T, Zinkowski R, Hampel H. No correlation between CSF tau protein phosphorylated at threonine 181 with neocortical neurofibrillary pathology in Alzheimer's disease. Brain : a journal of

96. Buerger K, Ewers M, Pirttila T, Zinkowski R, Alafuzoff I, Teipel SJ, et al. CSF phosphorylated tau protein correlates with neocortical neurofibrillary pathology in Alzheimer's disease. Brain : a journal of neurology. 2006;129(Pt

97. Buerger K, Ewers M, Pirttilä T, Zinkowski R, Alafuzoff I, Teipel SJ, DeBernardis J, Kerkman D, McCulloch C, Soininen H, Hampel H. CSF phosphorylated tau protein correlates with neocortical neurofibrillary pathology in Alzheimer's disease. Brain. 2006 Nov;129(Pt 11):3035-41. doi: 10.1093/brain/awl269. Epub 2006 Sep 29. PMID: 17012293.

98. Burgmans S, Gronenschild EHBM, Fandakova Y, Shing YL, van Boxtel MPJ, Vuurman EFPM, Uylings HBM, Jolles J, Raz N. Age differences in speed of processing are partially mediated by differences in axonal integrity. Neuroimage. 2011; 55: 1287-1297.

99. Burns JM, Church JA, Johnson DK, Xiong C, Marcus D, Fotenos AF, Snyder AZ, Morris JC, Buckner RL. White matter lesions are prevalent but differentially related with cognition in aging and early alzheimer disease. Arch. Neurol. 2005; 62: 1870-1876.

100. Burrell JR, Kiernan MC, Vucic S, Hodges JR. Motor neuron dysfunction in frontotemporal dementia. Brain. 2011 Sep;134(Pt 9):2582-94. doi: 10.1093/brain/awr195. Epub 2011 Aug 11. PMID: 21840887.

101. Burton EJ, Barber R, Mukaetova-Ladinska EB, Robson J, Perry RH, Jaros E, Kalaria RN, O'Brien JT. Medial temporal lobe atrophy on mri differentiates Alzheimer’s disease from dementia with lewy bodies and vascular cognitive impairment: a prospective study with pathological verification of diagnosis. Brain. 2009; 132: 195- 203.

102. C. R. Jack Jr, D. S. Knopman, W. J. Jagust, L. M. Shaw, P. S. Aisen, M. W. Weiner, R. C. Petersen, and J. Q. Trojanowski, “Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer’s pathological cascade,” The Lancet Neurology, vol. 9, no. 1, pp. 119–128, 2010.

103. C. Westbrook and J. Talbot, MRI in Practice. John Wiley & Sons, 2018.

104. Cairns NJ, Bigio EH, Mackenzie IR, Neumann M, Lee VM, Hatanpaa KJ, et al. Neuropathologic diagnostic and nosologic criteria for frontotemporal lobar degeneration: consensus of the Consortium for Frontotemporal Lobar Degeneration. Acta Neuropathol (Berl). 2007 Jul;114(1):5-22.

105. Cardenas VA, Chao LL, Studholme C, Yaffe K, Miller BL, Madison C, Buckley ST, Mungas D, Schuff N, Weiner MW. Brain atrophy associated with baseline and longitudinal measures of cognition. Neurobiol Aging. 2011 Apr;32(4):572-80. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2009.04.011. Epub 2009 May 14. PMID: 19446370; PMCID: PMC2891686.

106. Castillo, G.M. et al., 1997. Perlecan binds to the beta-amyloid proteins (A beta) of Alzheimer's disease, accelerates A beta fibril formation, and maintains A beta fibril stability. Journal of neurochemistry, 69(6), pp.2452–65.

107. Cavallin L, Løken K, Engedal K, Oksengård A, Wahlund L, Bronge L, Axelsson R. Overtime reliability of medial temporal lobe atrophy rating in a clinical setting. Acta Radiol. 2012; 53: 318-323.

108. Chan D, Fox NC, Scahill RI, Crum WR, Whitwell JL, Leschziner G, Rossor AM, Stevens JM, Cipolotti L, Rossor MN. Patterns of temporal lobe atrophy in semantic dementia and Alzheimer's disease. Ann Neurol. 2001 Apr;49(4):433-42. PMID: 11310620.

109. Chapman, P.F., et al. (1999) Impaired Synaptic Plasticity and Learning in Aged Amyloid Precursor Protein Transgenic Mice. Nature Neuroscience, 2, 271-276. http://dx.doi.org/10.1038/6374

110. Chare L, Hodges JR, Leyton CE, McGinley C, Tan RH, Kril JJ, Halliday GM. New criteria for frontotemporal dementia syndromes: clinical and pathological diagnostic implications. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2014 Aug;85(8):865-70. doi: 10.1136/jnnp-2013-306948. Epub 2014 Jan 13. PMID: 24421286.

111. Chávez-Gutiérrez L, Bammens L, Benilova I, Vandersteen A, Benurwar M, Borgers M, Lismont S, Zhou L, Van Cleynenbreugel S, Esselmann H, Wiltfang J, Serneels L, Karran E, Gijsen H, Schymkowitz J, Rousseau F, Broersen K, De Strooper B. The mechanism of γ-Secretase dysfunction in familial Alzheimer disease. EMBO J. 2012 May 16;31(10):2261-74. doi: 10.1038/emboj.2012.79. Epub 2012 Apr 13. PMID: 22505025; PMCID: PMC3364747.

112. Cheng, I.H. et al., 2007. Accelerating amyloid-beta fibrillization reduces oligomer levels and functional deficits in Alzheimer disease mouse models. The Journal of biological chemistry, 282(33), pp.23818–28.

113. Chételat G, Villemagne VL, Pike KE, Baron JC, Bourgeat P, Jones G, Faux NG, Ellis KA, Salvado O, Szoeke C, Martins RN, Ames D, Masters CL, Rowe CC; Australian Imaging Biomarkers and Lifestyle Study of Ageing (AIBL) Research Group. Larger temporal volume in elderly with high versus low beta-amyloid deposition. Brain. 2010 Nov;133(11):3349-58. doi: 10.1093/brain/awq187. Epub 2010 Aug 25. PMID: 20739349.

114. Chiò A, Logroscino G, Hardiman O, Swingler R, Mitchell D, Beghi E, Traynor BG; Eurals Consortium. Prognostic factors in ALS: A critical review. Amyotroph Lateral Scler. 2009 Oct-Dec;10(5-6):310-23. doi: 10.3109/17482960802566824. PMID: 19922118; PMCID: PMC3515205.

115. Clark CM, Xie S, Chittams J, Ewbank D, Peskind E, Galasko D, et al. Cerebrospinal fluid tau and beta-amyloid: how well do these biomarkers reflect

116. Clark DM, Ehlers A, McManus F, Hackmann A, Fennell M, Campbell H, Flower T, Davenport C, Louis B. Cognitive therapy versus fluoxetine in generalized social phobia: a randomized placebo-controlled trial. J Consult Clin Psychol. 2003 Dec;71(6):1058-67. doi: 10.1037/0022-006X.71.6.1058. PMID: 14622081.

117. Clarke CH, R; Rossor, M; Shorvon, SD Neurology: A Queen Square Textbook. London, UK: Wiley, 2009.

118. Cleary JP, Walsh DM, Hofmeister JJ, Shankar GM, Kuskowski MA, Selkoe DJ, Ashe KH. Natural oligomers of the amyloid-beta protein specifically disrupt cognitive function. Nat Neurosci. 2005 Jan;8(1):79-84. doi: 10.1038/nn1372. Epub 2004 Dec 19. PMID: 15608634.

119. Committee. Evidence-based indications for the use of PET-CT in the United Kingdom 2016. London; 2016.

120. Consensus report of the Working Group on: "Molecular and Biochemical Markers of Alzheimer's Disease", 1998

121. Constantinescu R, Romer M, Oakes D, Rosengren L, Kieburtz K. Levels of the light subunit of neurofilament triplet protein in cerebrospinal fluid in Huntington's disease. Parkinsonism Relat Disord. 2009 Mar;15(3):245-8. doi: 10.1016/j.parkreldis.2008.05.012. Epub 2008 Dec 4. PMID: 19056308.

122. Convery R, Mead S, Rohrer JD. Review: Clinical, genetic and neuroimaging features of frontotemporal dementia. Neuropathol Appl Neurobiol. 2019 Feb;45(1):6-18. doi: 10.1111/nan.12535. PMID: 30582889.

123. Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel DE, Gaskell PC, Small GW, Roses AD, Haines JL, Pericak-Vance MA. Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. Science. 1993 Aug 13;261(5123):921-3. doi: 10.1126/science.8346443. PMID: 8346443.

124. Corrada MM, Brookmeyer R, Paganini-Hill A, Berlau D, Kawas CH. Dementia incidence continues to increase with age in the oldest old: the 90+ study. Ann Neurol. 2010 Jan;67(1):114-21. doi: 10.1002/ana.21915. PMID: 20186856; PMCID: PMC3385995.

125. Crehan H, Holton P, Wray S, Pocock J, Guerreiro R, Hardy J. Complement receptor 1 (CR1) and Alzheimer's disease. Immunobiology. 2012 Feb;217(2):244-50. doi: 10.1016/j.imbio.2011.07.017. Epub 2011 Jul 23. PMID: 21840620.

126. Cruchaga C, Chakraverty S, Mayo K, Vallania FLM, Mitra RD, et al. (2012) Rare Variants in APP, PSEN1 and PSEN2 Increase Risk for AD in Late-Onset Alzheimer's Disease Families. PLOS ONE 7(2): e31039. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0031039

127. Crutch SJ, Lehmann M, Schott JM, Rabinovici GD, Rossor MN, Fox NC. Posterior cortical atrophy. Lancet Neurol. 2012 Feb;11(2):170-8. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70289-7. PMID: 22265212; PMCID: PMC3740271.

128. Crutch SJ, Schott JM, Rabinovici GD, Murray M, Snowden JS, van der Flier WM, Dickerson BC, Vandenberghe R, Ahmed S, Bak TH, Boeve BF, Butler C, Cappa SF, Ceccaldi M, de Souza LC, Dubois B, Felician O, Galasko D, Graff-Radford J, Graff-Radford NR, Hof PR, Krolak-Salmon P, Lehmann M, Magnin E, Mendez MF, Nestor PJ, Onyike CU, Pelak VS, Pijnenburg Y, Primativo S, Rossor MN, Ryan NS, Scheltens P, Shakespeare TJ, Suárez González A, Tang-Wai DF, Yong KXX, Carrillo M, Fox NC; Alzheimer's Association ISTAART Atypical Alzheimer's Disease and Associated Syndromes Professional Interest Area. Consensus classification of posterior cortical atrophy. Alzheimers Dement. 2017 Aug;13(8):870-884. doi: 10.1016/j.jalz.2017.01.014. Epub 2017 Mar 2. PMID: 28259709; PMCID: PMC5788455.

129. Cruts , M. , Gijselinck , I. , van der Zee , J. , Engelborghs , S. , Wils , H. , Pirici , D. , ... van Broeckhoven , C . (2006) . Null mutations in progranulin cause ubiquitin-positive fronto temporal dementia linked to chromosome 17q21 . Nature, 44, 920 – 924 .

130. Cruts M, Gijselinck I, van der Zee J, Engelborghs S, Wils H, Pirici D, Rademakers R, Vandenberghe R, Dermaut B, Martin JJ, van Duijn C, Peeters K, Sciot R, Santens P, De Pooter T, Mattheijssens M, Van den Broeck M, Cuijt I, Vennekens K, De Deyn PP, Kumar-Singh S, Van Broeckhoven C. Null mutations in progranulin cause ubiquitin-positive frontotemporal dementia linked to chromosome 17q21. Nature. 2006 Aug 24;442(7105):920-4. doi: 10.1038/nature05017. Epub 2006 Jul 16. PMID: 16862115.

131. Cummings, N. A., Cummings, J. L., & Johnson, J. N. (Eds.). (1997). Behavioral health in primary care: A guide for clinical integration. Psychosocial Press.

132. Cupples LA, Farrer LA, Sadovnick AD, Relkin N, Whitehouse P, Green RC. Estimating risk curves for first-degree relatives of patients with Alzheimer's disease: the REVEAL study. Genet Med. 2004 Jul-Aug;6(4):192-6. doi: 10.1097/01.gim.0000132679.92238.58. PMID: 15266206.

133. Dage JL, Wennberg AMV, Airey DC, Hagen CE, Knopman DS, Machulda MM, Roberts RO, Jack CR Jr, Petersen RC, Mielke MM. Levels of tau protein in plasma are associated with neurodegeneration and cognitive function in a population-based elderly cohort. Alzheimers Dement. 2016 Dec;12(12):1226-1234. doi: 10.1016/j.jalz.2016.06.001. Epub 2016 Jul 18. PMID: 27436677; PMCID: PMC5148697.

134. Damkier HH, Brown PD, Praetorius J. Cerebrospinal fluid secretion by the choroid plexus. Physiological reviews. 2013;93(4):1847-92.

135. Darvesh, S., Leach, L., Black, S. E., Kaplan, E., & Freedman, M. (2005). The Behavioural Neurology Assessment. The Canadian Journal of Neurological Sciences / Le Journal Canadien Des Sciences Neurologiques, 32(2), 167–177. https://doi.org/10.1017/S0317167100003930

136. Davies, R.R., Scahill, V.L., Graham, A. et al. Development of an MRI rating scale for multiple brain regions: comparison with volumetrics and with voxel-based morphometry. Neuroradiology 51, 491–503 (2009). https://doi.org/10.1007/s00234-009-0521-z

137. De Leon MJ, George AE, Golomb J, Tarshish C, Convit A, Kluger A, De Santi S, McRae T, Ferris SH, Reisberg B, Ince C, Rusinek H, Bobinski M, Quinn B, Miller DC, Wisniewski HM. Frequency of hippocampal formation atrophy in normal aging and Alzheimer's disease. Neurobiol Aging. 1997 Jan-Feb;18(1):1-11. doi: 10.1016/s0197-4580(96)00213-8. PMID: 8983027.

138. DeJesus-Hernandez , M. , Mackenzie , I.R. , Boeve , B.F. , Boxer , A.L. , Baker , M.C. , Rutherford , N. J. , ... Rademakers , R . (2011) . Expanded GGGGCC hexanucleotide repeat in noncoding region of C9ORF72 causes chromosome 9p-linked FTD and ALS . Neuron, 72, 245 – 256 .

139. DeJesus-Hernandez M, Mackenzie IR, Boeve BF, Boxer AL, Baker M, Rutherford NJ, Nicholson AM, Finch NA, Flynn H, Adamson J, Kouri N, Wojtas A, Sengdy P, Hsiung GY, Karydas A, Seeley WW, Josephs KA, Coppola G, Geschwind DH, Wszolek ZK, Feldman H, Knopman DS, Petersen RC, Miller BL, Dickson DW, Boylan KB, Graff-Radford NR, Rademakers R. Expanded GGGGCC hexanucleotide repeat in noncoding region of C9ORF72 causes chromosome 9p-linked FTD and ALS. Neuron. 2011 Oct 20;72(2):245-56. doi: 10.1016/j.neuron.2011.09.011. Epub 2011 Sep 21. PMID: 21944778; PMCID: PMC3202986.

140. del Campo M, Mollenhauer B, Bertolotto A, Engelborghs S, Hampel H, Simonsen AH, Kapaki E, Kruse N, Le Bastard N, Lehmann S, Molinuevo JL, Parnetti L, Perret-Liaudet A, Sáez-Valero J, Saka E, Urbani A, Vanmechelen E, Verbeek M, Visser PJ, Teunissen C. Recommendations to standardize preanalytical confounding factors in Alzheimer's and Parkinson's disease cerebrospinal fluid biomarkers: an update. Biomark Med. 2012 Aug;6(4):419-30. doi: 10.2217/bmm.12.46. PMID: 22917144.

141. DeMarshall CA, Nagele EP, Sarkar A, Acharya NK, Godsey G, Goldwaser EL, Kosciuk M, Thayasivam U, Han M, Belinka B, Nagele RG; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Detection of Alzheimer's disease at mild cognitive impairment and disease progression using autoantibodies as blood-based biomarkers. Alzheimers Dement (Amst). 2016 Apr 12;3:51-62. doi: 10.1016/j.dadm.2016.03.002. PMID: 27239548; PMCID: PMC4879649.

142. Dementia: assessment, management and support for people living with dementia and their carers. NICE Guideline 97. 2018.

143. den Heijer T, Launer LJ, Prins ND, van Dijk EJ, Vermeer SE, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Association between blood pressure, white matter lesions, and atrophy of the medial temporal lobe. Neurology. 2005 Jan 25;64(2):263-7. doi: 10.1212/01.WNL.0000149641.55751.2E. PMID: 15668423.

144. Deng R, Iyer S, Theil FP, Mortensen DL, Fielder PJ, Prabhu S. Projecting human pharmacokinetics of therapeutic antibodies from nonclinical data: what have we learned? MAbs. 2011 Jan-Feb;3(1):61-6. doi: 10.4161/mabs.3.1.13799. Epub 2011 Jan 1. PMID: 20962582; PMCID: PMC3038012.

145. Desikan RS, Schork AJ, Wang Y, Thompson WK, Dehghan A, Ridker PM, Chasman DI, McEvoy LK, Holland D, Chen CH, Karow DS, Brewer JB, Hess CP, Williams J, Sims R, O'Donovan MC, Choi SH, Bis JC, Ikram MA, Gudnason V, DeStefano AL, van der Lee SJ, Psaty BM, van Duijn

CM, Launer L, Seshadri S, Pericak-Vance MA, Mayeux R, Haines JL, Farrer LA, Hardy J, Ulstein ID, Aarsland D, Fladby T, White LR, Sando SB, Rongve A, Witoelar A, Djurovic S, Hyman BT, Snaedal J, Steinberg S, Stefansson H, Stefansson K, Schellenberg GD, Andreassen OA, Dale AM; Inflammation working group, IGAP and DemGene Investigators. Polygenic Overlap Between C-Reactive Protein, Plasma Lipids, and Alzheimer Disease. Circulation. 2015 Jun 9;131(23):2061-2069. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015489. Epub 2015 Apr 10. PMID: 25862742; PMCID: PMC4677995.

146. Deutsch, M. B., Mendez, M. F., & Teng, E. (2015). Interactions between traumatic brain injury and frontotemporal degeneration. Dementia and Geriatric Cognitive Disorders, 39(3-4), 143–153. https://doi.org/10.1159/000369787

147. Devenney E, Vucic S, Hodges JR, Kiernan MC. Motor neuron disease-frontotemporal dementia: a clinical continuum. Expert Rev Neurother. 2015 May;15(5):509-22. doi: 10.1586/14737175.2015.1034108. Epub 2015 Apr 11. PMID: 25865485.

148. Dickson DW, Ahmed Z, Algom AA, Tsuboi Y, Josephs KA. Neuropathology of variants of progressive supranuclear palsy. Curr Opin Neurol. 2010 Aug;23(4):394-400. doi: 10.1097/WCO.0b013e32833be924. PMID: 20610990.

149. Dickson, T.C., Saunders, H.L. & Vickers, J.C., 1997. Relationship between apolipoprotein E and the amyloid deposits and dystrophic neurites of Alzheimer’s disease. Neuropathology and applied neurobiology, 23(6), pp.483–91.

150. Dimitrov I, Tzourio C, Milanov I, Deleva N, Traykov L. Prevalence of Dementia and Mild Cognitive Impairment in a Bulgarian Urban Population. American Journal of Alzheimer’s Disease & Other Dementias®. 2012;27(2):131-135. doi:10.1177/1533317512442371

151. Diniz BS, Butters MA, Albert SM, Dew MA, Reynolds CF 3rd. Late-life depression and risk of vascular dementia and Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of community-based cohort studies. Br J Psychiatry. 2013 May;202(5):329-35. doi: 10.1192/bjp.bp.112.118307. PMID: 23637108; PMCID: PMC3640214.

152. Dintchov Traykov L, Mehrabian S, Van den Broeck M, Radoslavova Raycheva M, Cruts M, Kirilova Jordanova A, Van Broeckhoven C. Novel PSEN1 mutation in a Bulgarian patient with very early-onset Alzheimer's disease, spastic paraparesis, and extrapyramidal signs. Am J Alzheimers Dis Other Demen. 2009 Oct-Nov;24(5):404-7. doi: 10.1177/1533317509341464. PMID: 19797784.

153. Dubois B, Albert ML. Amnestic MCI or prodromal Alzheimer's disease? Lancet Neurol. 2004 Apr;3(4):246-8. doi: 10.1016/S1474-4422(04)00710-0. PMID: 15039037.

154. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Cummings JL, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, Delacourte A, Frisoni G, Fox NC, Galasko D, Gauthier S, Hampel H, Jicha GA, Meguro K, O'Brien J, Pasquier F, Robert P, Rossor M, Salloway S, Sarazin M, de Souza LC, Stern Y, Visser PJ, Scheltens P. Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. Lancet Neurol. 2010 Nov;9(11):1118-27. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70223-4. Epub 2010 Oct 9. PMID: 20934914.

155. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J, Delacourte A, Galasko D, Gauthier S, Jicha G, Meguro K, O'brien J, Pasquier F, Robert P, Rossor M, Salloway S, Stern Y, Visser PJ, Scheltens P. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. Lancet Neurol. 2007 Aug;6(8):734-46. doi: 10.1016/S1474-4422(07)70178-3. PMID: 17616482.

156. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Hampel H, Molinuevo JL, Blennow K, DeKosky ST, Gauthier S, Selkoe D, Bateman R, Cappa S, Crutch S, Engelborghs S, Frisoni GB, Fox NC, Galasko D, Habert MO, Jicha GA, Nordberg A, Pasquier F, Rabinovici G, Robert P, Rowe C, Salloway S, Sarazin M, Epelbaum S, de Souza LC, Vellas B, Visser PJ, Schneider L, Stern Y, Scheltens P, Cummings JL. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. Lancet Neurol. 2014 Jun;13(6):614-29. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70090-0. Erratum in: Lancet Neurol. 2014 Aug;13(8):757. PMID: 24849862.

157. Dubois B, Hampel H, Feldman HH, Scheltens P, Aisen P, Andrieu S, Bakardjian H, Benali H, Bertram L, Blennow K, Broich K, Cavedo E, Crutch S, Dartigues JF, Duyckaerts C, Epelbaum S, Frisoni GB, Gauthier S, Genthon R, Gouw AA, Habert MO, Holtzman DM, Kivipelto M, Lista S, Molinuevo JL, O'Bryant SE, Rabinovici GD, Rowe C, Salloway S, Schneider LS, Sperling R, Teichmann M, Carrillo MC, Cummings J, Jack CR Jr; Proceedings of the Meeting of the International Working Group (IWG) and the American Alzheimer's Association on “The Preclinical State of AD”; July 23, 2015; Washington DC, USA. Preclinical Alzheimer's disease: Definition, natural history, and diagnostic criteria. Alzheimers Dement. 2016 Mar;12(3):292-323. doi: 10.1016/j.jalz.2016.02.002. PMID: 27012484; PMCID: PMC6417794.

158. Dudas RB, Berrios GE, Hodges JR. The Addenbrooke's cognitive examination (ACE) in the differential diagnosis of early dementias versus affective disorder. Am J Geriatr Psychiatry. 2005 Mar;13(3):218-26. doi: 10.1176/appi.ajgp.13.3.218. PMID: 15728753.

159. Duits FH, Martinez-Lage P, Paquet C, Engelborghs S, Lleo A, Hausner L, et al. Performance and complications of lumbar puncture in memory clinics: Results of the multicenter lumbar puncture feasibility study. Alzheimers Dement. 2016;12(2):154-63.

160. Dunn B. Early Alzheimer's Disease: Developing Drugs for Treatment; Draft Guidance for Industry. In: Services USDoHaH, Administration FaD, (CDER) CfDEaR, (CBER) CfBEaR, eds. Silver Spring, MD: Office of the Federal Register, National Archives and Records Administration; 2018. p. 7060–1.

161. Duran FL, Zampieri FG, Bottino CC, Buchpiguel CA, Busatto GF. Voxel-based investigations of regional cerebral blood flow abnormalities in Alzheimer's disease using a single-detector SPECT system. Clinics (Sao Paulo) 2007 Aug;62:377-384.

162. E. L. Dennis and P. M. Thompson, "Functional brain connectivity using fMRI in aging and Alzheimer's disease," Neuropsychology review, vol. 24, no. 1, pp. 49–62, 2014.

163. Edwards-Lee T, Miller BL, Benson DF, Cummings JL, Russell GL, Boone K, Mena I. The temporal variant of frontotemporal dementia. Brain. 1997 Jun;120 (Pt 6):1027-40. doi: 10.1093/brain/120.6.1027. PMID: 9217686.

164. Elamin M, Phukan J, Bede P, Jordan N, Byrne S, Pender N, Hardiman O. Executive dysfunction is a negative prognostic indicator in patients with ALS without dementia. Neurology. 2011 Apr 5;76(14):1263-9. doi: 10.1212/WNL.0b013e318214359f. PMID: 21464431.

165. Ellis KA, Bush AI, Darby D, De Fazio D, Foster J, Hudson P, Lautenschlager NT, Lenzo N, Martins RN, Maruff P, Masters C, Milner A, Pike K, Rowe C, Savage G, Szoeke C, Taddei K, Villemagne V, Woodward M, Ames D; AIBL Research Group. The Australian Imaging, Biomarkers and Lifestyle (AIBL) study of aging: methodology and baseline characteristics of 1112 individuals recruited for a longitudinal study of Alzheimer's disease. Int Psychogeriatr. 2009 Aug;21(4):672-87. doi: 10.1017/S1041610209009405. Epub 2009 May 27. PMID: 19470201.

166. Engel S. Kognitives Screening. In: Mück A LFR, ed. Demenzerkrankungen. Deutscher Ärzte-Verlag Mahlberg R, Gutzmann (Hrsg.). 2009.

167. Engelborghs S, Niemantsverdriet E, Struyfs H, Blennow K, Brouns R, Comabella M, et al. Consensus guidelines for lumbar puncture in patients with neurological diseases. Alzheimers Dement (Amst). 2017;8:111-26.

168. Engelborghs S, Sleegers K, Cras P, Brouwers N, Serneels S, De Leenheir E, et al. No association of CSF biomarkers with APOEepsilon4, plaque and tangle burden in definite Alzheimer's disease. Brain : a journal of neurology 2007;130(Pt 9):2320-6.

169. Englund H, Degerman Gunnarsson M, Brundin RM, Hedlund M, Kilander L, Lannfelt L, et al. Oligomerization partially explains the lowering of Abeta42 in Alzheimer's disease cerebrospinal fluid. Neuro-degenerative diseases. 2009;6(4):139-47.

170. Ermann N, Lewczuk P, Schmitz M, Lange P, Knipper T, Goebel S, et al. CSF nonphosphorylated Tau as a biomarker for the discrimination of AD from CJD. Ann Clin Transl Neurol. 2018;5(7):883-7.

171. Erzigkeit H, Lehfeld H, Peña-Casanova J, Bieber F, Yekrangi-Hartmann C, Rupp M, Rappard F, Arnold K, Hindmarch I. The Bayer-Activities of Daily Living Scale (B-ADL): results from a validation study in three European countries. Dement Geriatr Cogn Disord. 2001 Sep-Oct;12(5):348-58. doi: 10.1159/000051280. PMID: 11455136.

172. Esiri MM. Ageing and the brain. J. Pathol. 2007; 211: 181-187.

173. European Commission. The 2015 Ageing Report: Underlying Assumptions and Projection Methodologies.

174. Ewers M, Sperling RA, Klunk WE, Weiner MW, Hampel H. Neuroimaging markers for the prediction and early diagnosis of Alzheimer's disease dementia. Trends Neurosci. 2011 Aug;34(8):430-42. doi: 10.1016/j.tins.2011.05.005. Epub 2011 Jun 21. PMID: 21696834; PMCID: PMC3275347.

175. Ewers M, Zhong Z, Bürger K, Wallin A, Blennow K, Teipel SJ, Shen Y, Hampel H. Increased CSF-BACE 1 activity is associated with ApoE-epsilon 4 genotype in subjects with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. Brain. 2008 May;131(Pt 5):1252-8. doi: 10.1093/brain/awn034. Epub 2008 Mar 11. PMID: 18334538.

176. F. Agosta, M. Pievani, C. Geroldi, M. Copetti, G. B. Frisoni, and M. Filippi, “Resting state fMRI in Alzheimer’s disease: beyond the default mode network,” Neurobiology of aging, vol. 33, no. 8, pp. 1564–1578, 2012.

177. Fadil H, Borazanci A, Ait Ben Haddou E, Yahyaoui M, Korniychuk E, Jaffe SL, Minagar A. Early onset dementia. Int Rev Neurobiol. 2009;84:245-62. doi: 10.1016/S0074-7742(09)00413-9. PMID: 19501722.

178. Fagan AM, Mintun MA, Shah AR, Aldea P, Roe CM, Mach RH, Marcus D, Morris JC, Holtzman DM. Cerebrospinal fluid tau and ptau(181) increase with cortical amyloid deposition in cognitively normal individuals: implications for future clinical trials of Alzheimer's disease. EMBO Mol Med. 2009 Nov;1(8-9):371-80. doi: 10.1002/emmm.200900048. PMID: 20049742; PMCID: PMC2806678.

179. Fagan AM, Xiong C, Jasielec MS, Bateman RJ, Goate AM, Benzinger TL, Ghetti B, Martins RN, Masters CL, Mayeux R, Ringman JM, Rossor MN, Salloway S, Schofield PR, Sperling RA, Marcus D, Cairns NJ, Buckles VD, Ladenson JH, Morris JC, Holtzman DM; Dominantly Inherited Alzheimer Network. Longitudinal change in CSF biomarkers in autosomal-dominant Alzheimer's disease. Sci Transl Med. 2014 Mar 5;6(226):226ra30. doi: 10.1126/scitranslmed.3007901. PMID: 24598588; PMCID: PMC4038930.

180. Farid K, Caillat-Vigneron N, Sibon I. Is brain SPECT useful in degenerative dementia diagnosis? J Comput Assist Tomogr 2011 Jan;35:1-3.

181. Farrer LA, Cupples LA, Haines JL, Hyman B, Kukull WA, Mayeux R, Myers RH, Pericak-Vance MA, Risch N, van Duijn CM. 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 Oct 22-29;278(16):1349-56. PMID: 9343467.

182. Farrer LA, Cupples LA, Haines JL, Hyman B, Kukull WA, Mayeux R, Myers RH, Pericak-Vance MA, Risch N, van Duijn CM. 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 Oct 22-29;278(16):1349-56. PMID: 9343467.

183. Feldman , H.H. , Levy , A.R. , Hsiung , G.-Y. , Peters , K.R. , Donald , A. , Black , S.E. , ... Rockwood , K . (2003) . A Canadian cohort study of cognitive impairment and related dementias (ACCORD): Study methods and baseline results . Neuroepidemiology, 22, 265 – 274 .

184. Ferreira D, Perestelo-Pérez L, Westman E, Wahlund LO, Sarría A, Serrano-Aguilar P. Meta-Review of CSF Core Biomarkers in Alzheimer's Disease: The State-of-the-Art after the New Revised Diagnostic Criteria. Front Aging Neurosci. 2014 Mar 24;6:47. doi: 10.3389/fnagi.2014.00047. PMID: 24715863; PMCID: PMC3970033.

185. Ferreira LK, Diniz BS, Forlenza OV, Busatto GF, Zanetti MV. Neurostructural predictors of Alzheimer’s disease: a meta-analysis of vbm studies. Neurobiol. Aging. 2011; 32: 1733-1741.

186. Ferrera D, Mazzaro N, Canale C, Gasparini L. Resting microglia react to Aβ42 fibrils but do not detect oligomers or oligomer-induced neuronal damage. Neurobiol Aging. 2014 Nov;35(11):2444-2457. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.05.023. Epub 2014 May 29. PMID: 24973120.

187. Ferrero H, Solas M, Francis PT, Ramirez MJ. Serotonin 5-HT6 Receptor Antagonists in Alzheimer's Disease: Therapeutic Rationale and Current Development Status. CNS Drugs. 2017 Jan;31(1):19-32. doi: 10.1007/s40263-016-0399-3. PMID: 27914038.

188. Ferri, C.P., Prince, M., Brayne, C., Brodaty, H., Fratiglioni, L., Ganguli, M., et al. (2005) Global Prevalence of Dementia: A Delphi Consensus Study. The Lancet, 366, 2112-2117. http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67889-0

189. Finkel SI, Costa e Silva J, Cohen G, Miller S, Sartorius N. Behavioral and psychological signs and symptoms of dementia: a consensus statement on current knowledge and implications for research and treatment. Int Psychogeriatr. 1996;8 Suppl 3:497-500. doi: 10.1017/s1041610297003943. PMID: 9154615.

190. Fitzpatrick, A.M., et al. (2009) Tablet and Inhaled Controller Medication Refill Frequencies in Children with Asthma. Journal of Pediatric Nursing, 24, 81-89. https://doi.org/10.1016/j.pedn.2008.02.027

191. Flicker C, Ferris SH, Reisberg B. Mild cognitive impairment in the elderly: predictors of dementia. Neurology. 1991 Jul;41(7):1006-9. doi: 10.1212/wnl.41.7.1006. PMID: 2067629.

192. Foiani MS, Cicognola C, Ermann N, Woollacott IOC, Heller C, Heslegrave AJ, et al. Searching for novel cerebrospinal fluid biomarkers of tau pathology in frontotemporal dementia: an elusive quest. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2019.

193. 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 Nov;12(3):189-98. doi: 10.1016/0022-3956(75)90026-6. PMID: 1202204.

194. Fragtiglioni, L. (2000) Influence of Social Network on Occurrence of Dementia: a Community-Based Longitudinal Study. Lancet, 355, 1315-1319. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02113-9

195. Fragtiglioni, L. (2000) Influence of Social Network on Occurrence of Dementia: a Community-Based Longitudinal Study. Lancet, 355, 1315-1319. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02113-9

196. Fratiglioni L., Launer LJ., Andersen K., et al. Incidence of dementia and major subtypes in Europe: a collaborative study of population-based cohorts. Neurology.2000;54:S10–S15.

197. Frisoni GB, Boccardi M, Barkhof F, Blennow K, Cappa S, Chiotis K, Démonet JF, Garibotto V, Giannakopoulos P, Gietl A, Hansson O, Herholz K, Jack CR Jr, Nobili F, Nordberg A, Snyder HM, Ten Kate M, Varrone A, Albanese E, Becker S, Bossuyt P, Carrillo MC, Cerami C, Dubois B, Gallo V, Giacobini E, Gold G, Hurst S, Lönneborg A, Lovblad KO, Mattsson N, Molinuevo JL, Monsch AU, Mosimann U, Padovani A, Picco A, Porteri C, Ratib O, Saint-Aubert L, Scerri C, Scheltens P, Schott JM, Sonni I, Teipel S, Vineis P, Visser PJ, Yasui Y, Winblad B. Strategic roadmap for an early diagnosis of Alzheimer's disease based on biomarkers. Lancet Neurol. 2017 Aug;16(8):661-676. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30159-X. Epub 2017 Jul 11. PMID: 28721928.

198. Frisoni GB, Fox NC, Jack CR Jr, Scheltens P, Thompson PM. The clinical use of structural MRI in Alzheimer disease. Nat Rev Neurol. 2010 Feb;6(2):67-77. doi: 10.1038/nrneurol.2009.215. PMID: 20139996; PMCID: PMC2938772.

199. Fukumoto H, Asami-Odaka A, Suzuki N, Shimada H, Ihara Y, Iwatsubo T. Amyloid beta protein deposition in normal aging has the same characteristics as that in Alzheimer's disease. Predominance of A beta 42(43) and association of A beta 40 with cored plaques. Am J Pathol. 1996 Jan;148(1):259-65. PMID: 8546214; PMCID: PMC1861616.

200. Fukumoto H, Tokuda T, Kasai T, Ishigami N, Hidaka H, Kondo M, Allsop D, Nakagawa M. High-molecular-weight beta-amyloid oligomers are elevated in cerebrospinal fluid of Alzheimer patients. FASEB J. 2010 Aug;24(8):2716-26. doi: 10.1096/fj.09-150359. Epub 2010 Mar 25. PMID: 20339023.

201. Funkiewiez, A., Bertoux, M., de Souza, L. C., Lévy, R., & Dubois, B. (2012). The SEA (Social Cognition and Emotional Assessment): A clinical neuropsychological tool for early diagnosis of frontal variant of frontotemporal lobar degeneration. Neuropsychology, 26(1), 81–90. https://doi.org/10.1037/a0025318

202. G. Stebbins and C. Murphy, “Diffusion tensor imaging in Alzheimer’s disease and mild cognitive impairment,” Behavioural neurology, vol. 21, no. 1, 2, pp. 39–49, 2009.

203. Gabelle A, Roche S, Gény C, Bennys K, Labauge P, Tholance Y, Quadrio I, Tiers L, Gor B, Boulanghien J, Chaulet C, Vighetto A, Croisile B, Krolak-Salmon P, Perret-Liaudet A, Touchon J, Lehmann S. Decreased sAβPPβ, Aβ38, and Aβ40 cerebrospinal fluid levels in frontotemporal

dementia. J Alzheimers Dis. 2011;26(3):553-63. doi: 10.3233/JAD-2011-110515. PMID: 21709372.

204. Galasko D, Hansen LA, Katzman R, Wiederholt W, Masliah E, Terry R, et al. Clinical-neuropathological correlations in Alzheimer's disease and related dementias. Arch Neurol. 1994;51(9):888-95.

205. Galton CJ, Patterson K, Graham K, Lambon-Ralph MA, Williams G, Antoun N, Sahakian BJ, Hodges JR. Differing patterns of temporal atrophy in Alzheimer's disease and semantic dementia. Neurology. 2001 Jul 24;57(2):216-25. doi: 10.1212/wnl.57.2.216. PMID: 11468305.

206. Gao CM, Yam AY, Wang X, Magdangal E, Salisbury C, Peretz D, Zuckermann RN, Connolly MD, Hansson O, Minthon L, Zetterberg H, Blennow K, Fedynyshyn JP, Allauzen S. Aβ40 oligomers identified as a potential biomarker for the diagnosis of Alzheimer's disease. PLoS One. 2010 Dec 30;5(12):e15725. doi: 10.1371/journal.pone.0015725. PMID: 21209907; PMCID: PMC3012719.

207. Garre-Olmo , J. , Gen í s Batlle , D. , del Mar Fern á ndez , M. , Marquez Daniel , F. , de Eugenio Hu é lamo , R. , Casadevall , T. , ... Lopez-Pousa , S . (2010) . Incidence and subtypes of early-onset dementia in a geographically defined general population . Neurology, 75, 1249 – 1255 .

208. Gass , J. , Cannon , A. , Mackenzie , I.R. , Boeve , B.F. , Baker , M.C. , Adamson , J. , ... Rademakers , R . (2006) . Mutations in progranulin are a major cause of ubiquitin-positive frontotemporal lobar degeneration . Human Molecular Genetics, 15, 2988 – 3001 .

209. Gearing, M. et al., 1995. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer’s Disease (CERAD). Part X. Neuropathology confirmation of the clinical diagnosis of Alzheimer’s disease. Neurology, 45(3 Pt 1), pp.461–6.

210. Genin E, Hannequin D, Wallon D, Sleegers K, Hiltunen M, Combarros O, Bullido MJ, Engelborghs S, De Deyn P, Berr C, Pasquier F, Dubois B, Tognoni G, Fiévet N, Brouwers N, Bettens K, Arosio B, Coto E, Del Zompo M, Mateo I, Epelbaum J, Frank-Garcia A, Helisalmi S, Porcellini E, Pilotto A, Forti P, Ferri R, Scarpini E, Siciliano G, Solfrizzi V, Sorbi S, Spalletta G, Valdivieso F, Vepsäläinen S, Alvarez V, Bosco P, Mancuso M, Panza F, Nacmias B, Bossù P, Hanon O, Piccardi P, Annoni G, Seripa D, Galimberti D, Licastro F, Soininen H, Dartigues JF, Kamboh MI, Van Broeckhoven C, Lambert JC, Amouyel P, Campion D. APOE and Alzheimer disease: a major gene with semi-dominant inheritance. Mol Psychiatry. 2011 Sep;16(9):903-7. doi: 10.1038/mp.2011.52. Epub 2011 May 10. PMID: 21556001; PMCID: PMC3162068.

211. George AJ, Holsinger RM, McLean CA, Laughton KM, Beyreuther K, Evin G, Masters CL, Li QX. APP intracellular domain is increased and soluble Abeta is reduced with diet-induced hypercholesterolemia in a transgenic mouse model of Alzheimer disease. Neurobiol Dis. 2004 Jun;16(1):124-32. doi: 10.1016/j.nbd.2004.01.009. PMID: 15207269.

212. Gezen-Ak D, Dursun E, Hanağası H, Bilgiç B, Lohman E, Araz ÖS, Atasoy IL, Alaylıoğlu M, Önal B, Gürvit H, Yılmazer S. BDNF, TNFα, HSP90, CFH, and IL-10 serum levels in patients with early or late onset Alzheimer's disease or mild cognitive impairment. J Alzheimers Dis. 2013;37(1):185-95. doi: 10.3233/JAD-130497. PMID: 23948885.

213. Ghezzi, L. (2018). Diagnosis of alzheimer's disease typical and atypical forms. In NeurodegeneratIve Diseases: Clinical Aspects, Molecular Genetics and Biomarkers (pp. 21-28). Springer International Publishing AG. https://doi.org/10.1007/978-3-319-72938-1_2

214. Gilberti , N. , Turla , M. , Alberici , A. , Bertasi , V. , Civelli , P. , Archetti , S. , ... Borroni , B . (2012) . Prevalence of frontotemporal lobar degeneration in an isolated population: The Vallecamonica study . Neurological Sciences, 33, 899 – 904 .

215. 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 May 16;120(3):885-90. doi: 10.1016/s0006-291x(84)80190-4. PMID: 6375662.

216. Goate, A., Chartier-Harlin, M.C., Mullan, M., Brown, J., Crawford, F., Fidani, L., et al. (1991) Segregation of a Missense Mutation in the Amyloid Precursor Protein Gene with Familial Alzheimer's Disease. Nature, 349, 704-706. https://doi.org/10.1038/349704a0

217. Goedert M, Spillantini MG, Cairns NJ, Crowther RA. Tau proteins of Alzheimer paired helical filaments: abnormal phosphorylation of all six brain isoforms. Neuron. 1992 Jan;8(1):159-68. doi: 10.1016/0896-6273(92)90117-v. PMID: 1530909.

218. Goedert M, Spillantini MG, Jakes R, Rutherford D, Crowther RA. Multiple isoforms of human microtubule-associated protein tau: sequences and localization in neurofibrillary tangles of Alzheimer's disease. Neuron. 1989 Oct;3(4):519-26. doi: 10.1016/0896-6273(89)90210-9. PMID: 2484340.

219. Goldman , J.S. , Farmer , J. , Wood , E.M. , Johnson , J. , Boxer , A.L. , Neuhaus , J. , ... Miller , B . (2005) . Comparison of family histories in FTLD subtypes and related tauopathies . Neurology, 65, 1817 – 1819 .

220. Golimstok A, Cámpora N, Rojas JI, Fernandez MC, Elizondo C, Soriano E, Cristiano E. Cardiovascular risk factors and frontotemporal dementia: a case-control study. Transl Neurodegener. 2014 Jun 21;3:13. doi: 10.1186/2047-9158-3-13. PMID: 24995127; PMCID: PMC4080770.

221. Gomez-Isla T, West HL, Rebeck GW, Harr SD, Growdon JH, Locascio JJ, et al. Clinical and pathological correlates of apolipoprotein E epsilon 4 in Alzheimer's disease. Annals of neurology. 1996;39(1):62-70.

222. Goossens J, Bjerke M, Van Mossevelde S, Van den Bossche T, Goeman J, De Vil B, Sieben A, Martin JJ, Cras P, De Deyn PP, Van Broeckhoven C, van der Zee J, Engelborghs S. Diagnostic value of cerebrospinal fluid tau, neurofilament, and progranulin in definite frontotemporal lobar degeneration. Alzheimers Res Ther. 2018 Mar 20;10(1):31. doi: 10.1186/s13195-018-0364-0. PMID: 29559004; PMCID: PMC5859717.

223. Gorno-Tempini ML, Brambati SM, Ginex V, Ogar J, Dronkers NF, Marcone A, Perani D, Garibotto V, Cappa SF, Miller BL. The logopenic/phonological variant of primary progressive aphasia. Neurology. 2008 Oct 14;71(16):1227-34. doi: 10.1212/01.wnl.0000320506.79811.da. Epub 2008 Jul 16. PMID: 18633132; PMCID: PMC2676989.

224. Gorno-Tempini ML, Dronkers NF, Rankin KP, Ogar JM, Phengrasamy L, Rosen HJ, Johnson JK, Weiner MW, Miller BL. Cognition and anatomy in three variants of primary progressive aphasia. Ann Neurol. 2004 Mar;55(3):335-46. doi: 10.1002/ana.10825. PMID: 14991811; PMCID: PMC2362399.

225. Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, Kertesz A, Mendez M, Cappa SF, Ogar JM, Rohrer JD, Black S, Boeve BF, Manes F, Dronkers NF, Vandenberghe R, Rascovsky K, Patterson K, Miller BL, Knopman DS, Hodges JR, Mesulam MM & Grossman M (2011) Classification of primary progressive aphasia and its variants. Neurology 76(11): 1006–1014.

226. Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, Kertesz A, Mendez M, Cappa SF, Ogar JM, Rohrer JD, Black S, Boeve BF, Manes F, Dronkers NF, Vandenberghe R, Rascovsky K, Patterson K, Miller BL, Knopman DS, Hodges JR, Mesulam MM, Grossman M. Classification of primary progressive aphasia and its variants. Neurology. 2011 Mar 15;76(11):1006-14. doi: 10.1212/WNL.0b013e31821103e6. Epub 2011 Feb 16. PMID: 21325651; PMCID: PMC3059138.

227. Gravina SA, Ho L, Eckman CB, Long KE, Otvos L Jr, Younkin LH, Suzuki N, Younkin SG. Amyloid beta protein (A beta) in Alzheimer's disease brain. Biochemical and

immunocytochemical analysis with antibodies specific for forms ending at A beta 40 or A beta 42(43). J Biol Chem. 1995 Mar 31;270(13):7013-6. doi: 10.1074/jbc.270.13.7013. PMID: 7706234.

228. Groh-Bordin, C., & Frings, C. (2009). Where has all the inhibition gone? Insights from electrophysiological measures into negative priming without probe distractors. Brain and Cognition, 71(2), 92–98. https://doi.org/10.1016/j.bandc.2009.04.005

229. Grundke-Iqbal I, Iqbal K, Tung YC, Quinlan M, Wisniewski HM, Binder LI. Abnormal phosphorylation of the microtubule-associated protein tau (tau) in Alzheimer cytoskeletal pathology. Proc Natl Acad Sci U S A. 1986 Jul;83(13):4913-7. doi: 10.1073/pnas.83.13.4913. PMID: 3088567; PMCID: PMC323854.

230. Guerreiro R, Wojtas A, Bras J, Carrasquillo M, Rogaeva E, Majounie E, Cruchaga C, Sassi C, Kauwe JS, Younkin S, Hazrati L, Collinge J, Pocock J, Lashley T, Williams J, Lambert JC, Amouyel P, Goate A, Rademakers R, Morgan K, Powell J, St George-Hyslop P, Singleton A, Hardy J; Alzheimer Genetic Analysis Group. TREM2 variants in Alzheimer's disease. N Engl J Med. 2013 Jan 10;368(2):117-27. doi: 10.1056/NEJMoa1211851. Epub 2012 Nov 14. PMID: 23150934; PMCID: PMC3631573.

231. Guillozet AL, Weintraub S, et al. Neurofibrillary tangles, amyloid, and memory in aging and mild cognitive impairment. Arch Neurol 2003;60:729–36.;

232. Gupta VB, Hone E, Pedrini S, Doecke J, O'Bryant S, James I, Bush AI, Rowe CC, Villemagne VL, Ames D, Masters CL, Martins RN; AIBL Research Group. Altered levels of blood proteins in Alzheimer's disease longitudinal study: Results from Australian Imaging Biomarkers Lifestyle Study of Ageing cohort. Alzheimers Dement (Amst). 2017 Apr 23;8:60-72. doi: 10.1016/j.dadm.2017.04.003. PMID: 28508031; PMCID: PMC5423327.

233. Gustaw-Rothenberg K, Lerner A, Bonda DJ, Lee HG, Zhu X, Perry G, Smith MA. Biomarkers in Alzheimer's disease: past, present and future. Biomark Med. 2010 Feb;4(1):15-26. doi: 10.2217/bmm.09.86. PMID: 20387301; PMCID: PMC2855161.

234. Gydesen S, Brown JM, Brun A, Chakrabarti L, Gade A, Johannsen P, Rossor M, Thusgaard T, Grove A, Yancopoulou D, Spillantini MG, Fisher EM, Collinge J, Sorensen SA. Chromosome 3 linked frontotemporal dementia (FTD-3). Neurology. 2002 Nov 26;59(10):1585-94. doi: 10.1212/01.wnl.0000034763.54161.1f. PMID: 12451202.

235. H. J. Kuijf, J. M. Biesbroek, J. de Bresser, R. Heinen, S. Andermatt, M. Bento, M. Berseth, M. Belyaev, M. J. Cardoso, A. Casamitjana, et al., “Standardized assessment of automatic segmentation of white matter hyperintensities; results of the wmh segmentation challenge,” IEEE transactions on medical imaging, 2019.

236. H.-W. Park, E.-S. Shin, J.-E. Lee et al., “Multilocus analysis of atopy in Korean children using multifactor- dimensionality reduction,” Thorax, vol. 62, no. 3, pp. 265–269, 2007.

237. Haass C, Selkoe DJ. Soluble protein oligomers in neurodegeneration: lessons from the Alzheimer's amyloid beta-peptide. Nat Rev Mol Cell Biol. 2007 Feb;8(2):101-12. doi: 10.1038/nrm2101. PMID: 17245412.

238. Hachinski V, Iadecola C, Petersen RC, Breteler MM, Nyenhuis DL, Black SE, Powers WJ, DeCarli C, Merino JG, Kalaria RN, Vinters HV, Holtzman DM, Rosenberg GA, Wallin A, Dichgans M, Marler JR, Leblanc GG. National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Canadian Stroke Network vascular cognitive impairment harmonization standards. Stroke. 2006 Sep;37(9):2220-41. doi: 10.1161/01.STR.0000237236.88823.47. Epub 2006 Aug 17. Erratum in: Stroke. 2007 Mar;38(3):1118. Wallin, Anders [added]. PMID: 16917086.

239. Hampel H, Buerger K, Zinkowski R, Teipel SJ, Goernitz A, Andreasen N, Sjoegren M, DeBernardis J, Kerkman D, Ishiguro K, Ohno H, Vanmechelen E, Vanderstichele H, McCulloch C, Moller HJ, Davies P, Blennow K. Measurement of phosphorylated tau epitopes in the differential diagnosis of Alzheimer disease: a comparative cerebrospinal fluid study. Arch Gen Psychiatry. 2004 Jan;61(1):95-102. doi: 10.1001/archpsyc.61.1.95. PMID: 14706948.

240. Hampel H, Frank R, Broich K, Teipel SJ, Katz RG, Hardy J, Herholz K, Bokde AL, Jessen F, Hoessler YC, Sanhai WR, Zetterberg H, Woodcock J, Blennow K. Biomarkers for Alzheimer's disease: academic, industry and regulatory perspectives. Nat Rev Drug Discov. 2010 Jul;9(7):560-74. doi: 10.1038/nrd3115. PMID: 20592748.

241. Hampel, H., Frank, R., Broich, K. et al. Biomarkers for Alzheimer's disease: academic, industry and regulatory perspectives. Nat Rev Drug Discov 9, 560–574 (2010). https://doi.org/10.1038/nrd3115

242. Hansson O, Mikulskis A, Fagan AM, Teunissen C, Zetterberg H, Vanderstichele H, et al. The impact of preanalytical variables on measuring cerebrospinal fluid biomarkers for Alzheimer's disease diagnosis: A review. Alzheimers Dement. 2018;14(10):1313-33.

243. Hansson O, Zetterberg H, Buchhave P, Andreasson U, Londos E, Minthon L, Blennow K. Prediction of Alzheimer's disease using the CSF Abeta42/Abeta40 ratio in patients with mild cognitive impairment. Dement Geriatr Cogn Disord. 2007;23(5):316-20. doi: 10.1159/000100926. Epub 2007 Mar 19. PMID: 17374949.

244. Hansson O, Zetterberg H, Buchhave P, Londos E, Blennow K, Minthon L. Association between CSF biomarkers and incipient Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: a follow-up study. Lancet Neurol. 2006 Mar;5(3):228-34. doi: 10.1016/S1474-4422(06)70355-6. Erratum in: Lancet Neurol. 2006 Apr;5(4):293. PMID: 16488378.

245. Harciarek M, Cosentino S. Language, executive function and social cognition in the diagnosis of frontotemporal dementia syndromes. Int Rev Psychiatry. 2013 Apr;25(2):178-96. doi: 10.3109/09540261.2013.763340. PMID: 23611348; PMCID: PMC4481322.

246. Harciarek, M., Sitek, E. J., & Kertesz, A. (2014). The patterns of progression in primary progressive aphasia—Implications for assessment and management. Aphasiology, 28(8-9), 964–980. https://doi.org/10.1080/02687038.2014.904498

247. Hardy D, Besnard A, Latil M, Jouvion G, Briand D, Thépenier C, Pascal Q, Guguin A, Gayraud-Morel B, Cavaillon JM, Tajbakhsh S, Rocheteau P, Chrétien F. Comparative Study of Injury Models for Studying Muscle Regeneration in Mice. PLoS One. 2016 Jan 25;11(1):e0147198. doi: 10.1371/journal.pone.0147198. PMID: 26807982; PMCID: PMC4726569.

248. Hardy J, Allsop D. Amyloid deposition as the central event in the aetiology of Alzheimer's disease. Trends in pharmacological sciences. 1991;12(10):383-8.

249. Hardy J, Selkoe DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. Science. 2002 Jul 19;297(5580):353-6. doi: 10.1126/science.1072994. Erratum in: Science 2002 Sep 27;297(5590):2209. PMID: 12130773.

250. Hardy JA, Higgins GA. Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. Science. 1992;256(5054):184-5.

251. Hardy, J. and Selkoe, D.J. (2002) The amyloid hypothesis of Alzheimer’s disease: Progress and problems on the road to therapeutics. Science, 297, 353-356. http://dx.doi.org/10.1126/science.1072994

252. Harold D, Abraham R, Hollingworth P, Sims R, Gerrish A, Hamshere ML, Pahwa JS, Moskvina V, Dowzell K, Williams A, Jones N, Thomas C, Stretton A, Morgan AR, Lovestone S, Powell J, Proitsi P, Lupton MK, Brayne C, Rubinsztein DC, Gill M, Lawlor B, Lynch A, Morgan K, Brown

KS, Passmore PA, Craig D, McGuinness B, Todd S, Holmes C, Mann D, Smith AD, Love S, Kehoe PG, Hardy J, Mead S, Fox N, Rossor M, Collinge J, Maier W, Jessen F, Schürmann B, Heun R, van den Bussche H, Heuser I, Kornhuber J, Wiltfang J, Dichgans M, Frölich L, Hampel H, Hüll M, Rujescu D, Goate AM, Kauwe JS, Cruchaga C, Nowotny P, Morris JC, Mayo K, Sleegers K, Bettens K, Engelborghs S, De Deyn PP, Van Broeckhoven C, Livingston G, Bass NJ, Gurling H, McQuillin A, Gwilliam R, Deloukas P, Al-Chalabi A, Shaw CE, Tsolaki M, Singleton AB, Guerreiro R, Mühleisen TW, Nöthen MM, Moebus S, Jöckel KH, Klopp N, Wichmann HE, Carrasquillo MM, Pankratz VS, Younkin SG, Holmans PA, O'Donovan M, Owen MJ, Williams J. Genome-wide association study identifies variants at CLU and PICALM associated with Alzheimer's disease. Nat Genet. 2009 Oct;41(10):1088-93. doi: 10.1038/ng.440. Epub 2009 Sep 6. Erratum in: Nat Genet. 2009 Oct;41(10):1156. Erratum in: Nat Genet. 2013 Jun;45(6):712. Haun, Reinhard [added]. PMID: 19734902; PMCID: PMC2845877.

253. Harro Seelaar, H. Jurgen Schelhaas, Asma Azmani, Benno Küsters, Sonia Rosso, Danielle Majoor-Krakauer, Maarten C. de Rijik, Patrizia Rizzu, Ming ten Brummelhuis, Pieter A. van Doorn, Wouter Kamphorst, Rob Willemsen, John C. van Swieten, TDP-43 pathology in familial frontotemporal dementia and motor neuron disease without Progranulin mutations, Brain, Volume 130, Issue 5, May 2007, Pages 1375–1385, https://doi.org/10.1093/brain/awm024

254. Hartmann T, Bieger SC, Brühl B, Tienari PJ, Ida N, Allsop D, Roberts GW, Masters CL, Dotti CG, Unsicker K, Beyreuther K. Distinct sites of intracellular production for Alzheimer's disease A beta40/42 amyloid peptides. Nat Med. 1997 Sep;3(9):1016-20. doi: 10.1038/nm0997-1016. PMID: 9288729.

255. Harvey , R. , Skelton-Robinson , M. & Rossor , M . (2003) . The prevalence and causes of dementia in people under the age of 65 years . Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 7, 1206 – 1209 .

256. Harvey RJ, Skelton-Robinson M, Rossor MN. The prevalence and causes of dementia in people under the age of 65 years. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2003 Sep;74(9):1206-9. doi: 10.1136/jnnp.74.9.1206. PMID: 12933919; PMCID: PMC1738690.

257. Henriksen K, O'Bryant SE, Hampel H, Trojanowski JQ, Montine TJ, Jeromin A, Blennow K, Lönneborg A, Wyss-Coray T, Soares H, Bazenet C, Sjögren M, Hu W, Lovestone S, Karsdal MA, Weiner MW; Blood-Based Biomarker Interest Group. The future of blood-based biomarkers for

Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. 2014 Jan;10(1):115-31. doi: 10.1016/j.jalz.2013.01.013. Epub 2013 Jul 11. PMID: 23850333; PMCID: PMC4128378.

258. Henry IM, Nagalakshmi U, Lieberman MC, Ngo KJ, Krasileva KV, Vasquez-Gross H, Akhunova A, Akhunov E, Dubcovsky J, Tai TH, Comai L. Efficient Genome-Wide Detection and Cataloging of EMS-Induced Mutations Using Exome Capture and Next-Generation Sequencing. Plant Cell. 2014 Apr;26(4):1382-1397. doi: 10.1105/tpc.113.121590. Epub 2014 Apr 11. PMID: 24728647; PMCID: PMC4036560.

259. Herholz K, Carter SF, Jones M. Positron emission tomography imaging in dementia. Br J Radiol 2007 Dec;80 Spec No 2:S160-S167.

260. Hernández F, Avila J. Tauopathies. Cell Mol Life Sci 2007;64:2219–33.

261. Herskovits AZ, Guarente L. Sirtuin deacetylases in neurodegenerative diseases of aging. Cell Res. 2013 Jun;23(6):746-58. doi: 10.1038/cr.2013.70. Epub 2013 May 21. PMID: 23689277; PMCID: PMC3674397.

262. Herukka SK, Hallikainen M, Soininen H, Pirttilä T. CSF Abeta42 and tau or phosphorylated tau and prediction of progressive mild cognitive impairment. Neurology. 2005 Apr 12;64(7):1294-7. doi: 10.1212/01.WNL.0000156914.16988.56. PMID: 15824371.

263. Hesse C, Rosengren L, Andreasen N, Davidsson P, Vanderstichele H, Vanmechelen E, Blennow K. Transient increase in total tau but not phospho-tau in human cerebrospinal fluid after acute stroke. Neurosci Lett. 2001 Jan 19;297(3):187-90. doi: 10.1016/s0304-3940(00)01697-9. PMID: 11137759.

264. Hodges J, Miller B: The classification, genetics and neuropathology of frontotemporal dementia. Introduction to the special topic papers: Part I. Neurocase 2001;7:31-35.

265. Hogan ME, Taddio A, Katz J, Shah V, Krahn M. Incremental health care costs for chronic pain in Ontario, Canada: a population-based matched cohort study of adolescents and adults using administrative data. Pain. 2016 Aug;157(8):1626-33. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000561. PMID: 26989805.

266. Höglinger GU, Respondek G, Stamelou M, Kurz C, Josephs KA, Lang AE, Mollenhauer B, Müller U, Nilsson C, Whitwell JL, Arzberger T, Englund E, Gelpi E, Giese A, Irwin DJ, Meissner WG, Pantelyat A, Rajput A, van Swieten JC, Troakes C, Antonini A, Bhatia KP, Bordelon Y, Compta Y, Corvol JC, Colosimo C, Dickson DW, Dodel R, Ferguson L, Grossman M, Kassubek J, Krismer F, Levin J, Lorenzl S, Morris HR, Nestor P, Oertel WH, Poewe W, Rabinovici G, Rowe JB,

Schellenberg GD, Seppi K, van Eimeren T, Wenning GK, Boxer AL, Golbe LI, Litvan I; Movement Disorder Society-endorsed PSP Study Group. Clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy: The movement disorder society criteria. Mov Disord. 2017 Jun;32(6):853-864. doi: 10.1002/mds.26987. Epub 2017 May 3. PMID: 28467028; PMCID: PMC5516529.

267. Hohman TJ, Dumitrescu L, Barnes LL, Thambisetty M, Beecham G, Kunkle B, et al. Sex-Specific Association of Apolipoprotein E With Cerebrospinal Fluid Levels of Tau. JAMA Neurol. 2018;75(8):989-98.

268. Holm IE, Isaacs AM, Mackenzie IR. Absence of FUS-immunoreactive pathology in frontotemporal dementia linked to chromosome 3 (FTD-3) caused by mutation in the CHMP2B gene. Acta Neuropathol. 2009 Oct 21.

269. Hölttä M, Hansson O, Andreasson U, Hertze J, Minthon L, Nägga K, Andreasen N, Zetterberg H, Blennow K. Evaluating amyloid-β oligomers in cerebrospinal fluid as a biomarker for Alzheimer's disease. PLoS One. 2013 Jun 14;8(6):e66381. doi: 10.1371/journal.pone.0066381. PMID: 23799095; PMCID: PMC3682966.

270. Holtzman DM, Morris JC, Goate AM. Alzheimer's disease: the challenge of the second century. Sci Transl Med. 2011 Apr 6;3(77):77sr1. doi: 10.1126/scitranslmed.3002369. PMID: 21471435; PMCID: PMC3130546.

271. Hoshi M, Sato M, Matsumoto S, Noguchi A, Yasutake K, Yoshida N, Sato K. Spherical aggregates of beta-amyloid (amylospheroid) show high neurotoxicity and activate tau protein kinase I/glycogen synthase kinase-3beta. Proc Natl Acad Sci U S A. 2003 May 27;100(11):6370-5. doi: 10.1073/pnas.1237107100. Epub 2003 May 15. PMID: 12750461; PMCID: PMC164453.

272. Hsia, A.Y., et al. (1999) Plaque-Independent Disruption of Neural Circuits in Alzheimer's Disease Mouse Models. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 96, 3228-3233. http://dx.doi.org/10.1073/pnas.96.6.3228

273. Hsieh, H. et al., 2006. AMPAR Removal Underlies Aβ-Induced Synaptic Depression and Dendritic Spine Loss. Neuron, 52(5), pp.831–843.

274. Hu WT, Wang Z, Lee VM, Trojanowski JQ, Detre JA, Grossman M. Distinct cerebral perfusion patterns in FTLD and AD. Neurology. 2010 Sep 7;75(10):881-8. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181f11e35. PMID: 20819999; PMCID: PMC2938974.

275. Hu X, Okamura N, Arai H, Higuchi M, Maruyama M, Itoh M, Yamaguchi K, Sasaki H. Neuroanatomical correlates of low body weight in Alzheimer's disease: a PET study. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2002 Dec;26(7-8):1285-9. doi: 10.1016/s0278-5846(02)00291-9. PMID: 12502015.

276. Huang W, Qiu C, von Strauss E, Winblad B, Fratiglioni L. APOE geno-type, family history of dementia, and Alzheimer disease risk: a 6-year follow-up study. Arch Neurol 2004;61:1930-4.

277. Hugenschmidt CE, Mozolic JL, Laurienti PJ. Suppression of multisensory integration by modality-specific attention in aging. Neuroreport. 2009 Mar 4;20(4):349-53. doi: 10.1097/WNR.0b013e328323ab07. PMID: 19218871; PMCID: PMC2692738.

278. Humpel C. Chronic mild cerebrovascular dysfunction as a cause for Alzheimer's disease? Exp Gerontol. 2011 Apr;46(4):225-32. doi: 10.1016/j.exger.2010.11.032. Epub 2010 Nov 26. PMID: 21112383; PMCID: PMC3070802.

279. Humpel C. Identifying and validating biomarkers for Alzheimer's disease. Trends Biotechnol. 2011 Jan;29(1):26-32. doi: 10.1016/j.tibtech.2010.09.007. Epub 2010 Oct 23. PMID: 20971518; PMCID: PMC3016495.

280. Hutchinson AD, Mathias JL. Neuropsychological deficits in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease: a meta-analytic review. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2007 Sep;78(9):917-28. doi: 10.1136/jnnp.2006.100669. Epub 2007 Mar 19. PMID: 17371908; PMCID: PMC2117891.

281. Hutton , M. , Lendon , C. , Rizzu , P. , Baker , M.C. , Froelich , S. , Houlden , H. , ... Heutink , P . (1998) . Association of missense and 5 ’ -splice-site mutations in tau with the inherited dementia FTDP-17 . Nature, 393, 702 – 705 .

282. Hutton M, Lendon CL, Rizzu P, Baker M, Froelich S, Houlden H, Pickering-Brown S, Chakraverty S, Isaacs A, Grover A, Hackett J, Adamson J, Lincoln S, Dickson D, Davies P, Petersen RC, Stevens M, de Graaff E, Wauters E, van Baren J, Hillebrand M, Joosse M, Kwon JM, Nowotny P, Che LK, Norton J, Morris JC, Reed LA, Trojanowski J, Basun H, Lannfelt L, Neystat M, Fahn S, Dark F, Tannenberg T, Dodd PR, Hayward N, Kwok JB, Schofield PR, Andreadis A, Snowden J, Craufurd D, Neary D, Owen F, Oostra BA, Hardy J, Goate A, van Swieten J, Mann D, Lynch T, Heutink P. Association of missense and 5'-splice-site mutations in tau with the inherited dementia FTDP-17. Nature. 1998 Jun 18;393(6686):702-5. doi: 10.1038/31508. PMID: 9641683.

283. Iadecola C, Park L, Capone C. Threats to the mind: aging, amyloid, and hypertension. Stroke 2009; 40: S40-4.

284. Ian R. A. Mackenzie, Matt Baker, Stuart Pickering-Brown, Ging-Yuek R. Hsiung, Caroline Lindholm, Emily Dwosh, Jennifer Gass, Ashley Cannon, Rosa Rademakers, Mike Hutton, Howard H. Feldman, The neuropathology of frontotemporal lobar degeneration caused by mutations in the progranulin gene, Brain, Volume 129, Issue 11, November 2006, Pages 3081–3090, https://doi.org/10.1093/brain/awl271

285. Ian R. A. Mackenzie, Matt Baker, Stuart Pickering-Brown, Ging-Yuek R. Hsiung, Caroline Lindholm, Emily Dwosh, Jennifer Gass, Ashley Cannon, Rosa Rademakers, Mike Hutton, Howard H. Feldman, The neuropathology of frontotemporal lobar degeneration caused by mutations in the progranulin gene, Brain, Volume 129, Issue 11, November 2006, Pages 3081–3090, https://doi.org/10.1093/brain/awl271

286. Idland AV, Sala-Llonch R, Borza T, Watne LO, Wyller TB, Brækhus A, Zetterberg H, Blennow K, Walhovd KB, Fjell AM. CSF neurofilament light levels predict hippocampal atrophy in cognitively healthy older adults. Neurobiol Aging. 2017 Jan;49:138-144. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2016.09.012. Epub 2016 Sep 28. PMID: 27794264.

287. Ikeda, M., Ishikawa, T. & Tanabe, H . (2004) . Epidemiology of frontotemporal lobar degeneration . Dementia and Geriatric Cognitive Disorders, 17, 265 – 268 .

288. Ikejima , C. , Yasuno , F. , Mizukami , K. , Sasaki , M. , Tanimukai , S. & Asada, T . (2009) . Prevalence and causes of early-onset dementia in Japan: A population-based study . Stroke, 40, 2709 – 2714 .

289. Inzitari D, Pracucci G, Poggesi A, Carlucci G, Barkhof F, Chabriat H et al. Changes in white matter as determinant of global functional decline in older independent outpatients: three year follow-up of LADIS (leukoaraiosis and disability) study cohort BMJ 2009; 339 :b2477 doi:10.1136/bmj.b2477

290. Iqbal K, Alonso Adel C, Chen S, Chohan MO, El-Akkad E, Gong CX, Khatoon S, Li B, Liu F, Rahman A, Tanimukai H, Grundke-Iqbal I. Tau pathology in Alzheimer disease and other tauopathies. Biochim Biophys Acta. 2005 Jan 3;1739(2-3):198-210. doi: 10.1016/j.bbadis.2004.09.008. PMID: 15615638.

291. Iqbal, K. et al., 1989. Identification and localization of a tau peptide to paired helical filaments of Alzheimer disease. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 86(14), pp.5646–50.

292. Irish M, Bunk S, Tu S, Kamminga J, Hodges JR, Hornberger M, Piguet O. Preservation of episodic memory in semantic dementia: The importance of regions beyond the medial temporal lobes. Neuropsychologia. 2016 Jan 29;81:50-60. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2015.12.005. Epub 2015 Dec 9. PMID: 26683384.

293. Irwin DJ, Lee VM, Trojanowski JQ. Parkinson's disease dementia: convergence of α-synuclein, tau and amyloid-β pathologies. Nat Rev Neurosci. 2013 Sep;14(9):626-36. doi: 10.1038/nrn3549. Epub 2013 Jul 31. PMID: 23900411; PMCID: PMC4017235.

294. Ivemeyer D. Demenztests in der Praxis. In: Zerfaß R, ed. München: Urban & Fischer, 2006.

295. Iwatsubo T, Odaka A, Suzuki N, Mizusawa H, Nukina N, Ihara Y. Visualization of A beta 42(43) and A beta 40 in senile plaques with end-specific A beta monoclonals: evidence that an initially deposited species is A beta 42(43). Neuron. 1994;13(1):45-53.

296. J. Acosta-Cabronero and P. J. Nestor, “Diffusion tensor imaging in Alzheimer’s disease: insights into the limbic-diencephalic network and methodological considerations,” Frontiers in aging neuroscience, vol. 6, p. 266, 2014.

297. J. Ashburner and K. J. Friston, “Voxel-based morphometrythe methods,” Neuroimage, vol. 11, no. 6, pp. 805–821, 2000.

298. J. L. Whitwell, D. W. Dickson, M. E. Murray, S. D. Weigand, N. Tosakulwong, M. L. Senjem, D. S. Knopman, B. F. Boeve, J. E. Parisi, R. C. Petersen, et al., “Neuroimaging correlates of pathologically defined subtypes of Alzheimer’s disease:a case-control study,” The Lancet Neurology, vol. 11, no. 10, pp. 868–877, 2012.

299. J. W. Prescott, A. Guidon, P. M. Doraiswamy, K. Roy Choudhury, C. Liu, J. R. Petrella, and A. D. N. Initiative, “The Alzheimer structural connectome: changes in cortical network topology with increased amyloid plaque burden,” Radiology, vol. 273, no. 1, pp. 175–184, 2014.

300. J.-C. Lambert, S. Heath, G. Even et al., “Genome-wide association study identifies variants at CLU and CR1 associated with Alzheimer’s disease,” Nature Genetics, vol. 41, no. 10, pp. 1094–1099, 2009.

301. Jack CR Jr, Albert MS, Knopman DS, McKhann GM, Sperling RA, Carrillo MC, Thies B, Phelps CH. Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's

Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. 2011 May;7(3):257-62. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.004. Epub 2011 Apr 21. PMID: 21514247; PMCID: PMC3096735.

302. Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, Holtzman DM, Jagust W, Jessen F, Karlawish J, Liu E, Molinuevo JL, Montine T, Phelps C, Rankin KP, Rowe CC, Scheltens P, Siemers E, Snyder HM, Sperling R; Contributors. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. 2018 Apr;14(4):535-562. doi: 10.1016/j.jalz.2018.02.018. PMID: 29653606; PMCID: PMC5958625.

303. Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Feldman HH, Frisoni GB, Hampel H, Jagust WJ, Johnson KA, Knopman DS, Petersen RC, Scheltens P, Sperling RA, Dubois B. A/T/N: An unbiased descriptive classification scheme for Alzheimer disease biomarkers. Neurology. 2016 Aug 2;87(5):539-47. doi: 10.1212/WNL.0000000000002923. Epub 2016 Jul 1. PMID: 27371494; PMCID: PMC4970664.

304. Jack CR Jr, Knopman DS, Jagust WJ, Petersen RC, Weiner MW, Aisen PS, Shaw LM, Vemuri P, Wiste HJ, Weigand SD, Lesnick TG, Pankratz VS, Donohue MC, Trojanowski JQ. Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers. Lancet Neurol. 2013 Feb;12(2):207-16. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70291-0. PMID: 23332364; PMCID: PMC3622225.

305. Jack CR Jr, Knopman DS, Jagust WJ, Shaw LM, Aisen PS, Weiner MW, Petersen RC, Trojanowski JQ. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. Lancet Neurol. 2010 Jan;9(1):119-28. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70299-6. PMID: 20083042; PMCID: PMC2819840.

306. Jack CR, Jr., Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. 2018;14(4):535-62.

307. Jack CR, Jr., Knopman DS, Jagust WJ, Petersen RC, Weiner MW, Aisen PS, et al. Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers. Lancet Neurol. 2013;12(2):207-16.

308. 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.

309. Jack CR, Jr., Wiste HJ, Schwarz CG, Lowe VJ, Senjem ML, Vemuri P, et al. Longitudinal tau PET in ageing and Alzheimer's disease. Brain : a journal of neurology. 2018;141(5):1517-28.

310. Jack CR, Jr., Wiste HJ, Weigand SD, Knopman DS, Mielke MM, Vemuri P, et al. Different definitions of neurodegeneration produce similar amyloid/neurodegeneration biomarker group findings. Brain : a journal of neurology. 2015;138(Pt 12):3747-59.

311. Jack CR, Wiste HJ, Weigand SD, Therneau TM, Knopman DS, Lowe V, et al. Age-specific and sex-specific prevalence of cerebral β-amyloidosis, tauopathy, and neurodegeneration in cognitively unimpaired individuals aged 50–95 years: a cross-sectional study. The Lancet Neurology. 2017;16(6):435-44.

312. Jahn T. Neuropsychologie der Demenz. Lautenbacher S, Gauggel (Hrsg.): Neuropsychologie psychischer Störungen. Springer, 2010:360-381.

313. James BD, Wilson RS, Barnes LL, Bennett DA. Late-life social activity and cognitive decline in old age. J Int Neuropsychol Soc. 2011 Nov;17(6):998-1005. doi: 10.1017/S1355617711000531. PMID: 22040898; PMCID: PMC3206295.

314. Jammeh E, Zhao P, Carroll C, Pearson S, Ifeachor E. Identification of blood biomarkers for use in point of care diagnosis tool for Alzheimer's disease. Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc. 2016 Aug;2016:2415-2418. doi: 10.1109/EMBC.2016.7591217. PMID: 28268812.

315. Janel N, Sarazin M, Corlier F, Corne H, de Souza LC, Hamelin L, Aka A, Lagarde J, Blehaut H, Hindié V, Rain JC, Arbones ML, Dubois B, Potier MC, Bottlaender M, Delabar JM. Plasma DYRK1A as a novel risk factor for Alzheimer's disease. Transl Psychiatry. 2014 Aug 12;4(8):e425. doi: 10.1038/tp.2014.61. PMID: 25116835; PMCID: PMC4150238.

316. Janelidze S, Pannee J, Mikulskis A, Chiao P, Zetterberg H, Blennow K, et al. Concordance Between Different Amyloid Immunoassays and Visual Amyloid Positron Emission Tomographic Assessment. JAMA Neurol. 2017;74(12):1492-501.

317. Javier Simón-Sánchez, Elise G. P. Dopper, Petra E. Cohn-Hokke, Renate K. Hukema, Nayia Nicolaou, Harro Seelaar, J. Roos A. de Graaf, Inge de Koning, Natasja M. van Schoor, Dorly J. H. Deeg, Marion Smits, Joost Raaphorst, Leonard H. van den Berg, Helenius J. Schelhaas, Christine E. M. De Die-Smulders, Danielle Majoor-Krakauer, Annemieke J. M. Rozemuller, Rob Willemsen, Yolande A. L. Pijnenburg, Peter Heutink, John C. van Swieten, The clinical and pathological phenotype of C9ORF72 hexanucleotide repeat expansions, Brain, Volume 135, Issue 3, March 2012, Pages 723–735, https://doi.org/10.1093/brain/awr353

318. Jellinger KA. Neuropathological aspects of Alzheimer disease, Parkinson disease and frontotemporal dementia. Neurodegener Dis. 2008;5(3-4):118-21. doi: 10.1159/000113679. Epub 2008 Mar 6. PMID: 18322367.

319. Jennifer Gass, Ashley Cannon, Ian R. Mackenzie, Bradley Boeve, Matt Baker, Jennifer Adamson, Richard Crook, Stacey Melquist, Karen Kuntz, Ron Petersen, Keith Josephs, Stuart M. Pickering-Brown, Neill Graff-Radford, Ryan Uitti, Dennis Dickson, Zbigniew Wszolek, John Gonzalez, Thomas G. Beach, Eileen Bigio, Nancy Johnson, Sandra Weintraub, Marsel Mesulam, Charles L. White, III, Bryan Woodruff, Richard Caselli, Ging-Yuek Hsiung, Howard Feldman, Dave Knopman, Mike Hutton, Rosa Rademakers, Mutations in progranulin are a major cause of ubiquitin-positive frontotemporal lobar degeneration , Human Molecular Genetics, Volume 15, Issue 20, 15 October 2006, Pages 2988–3001, https://doi.org/10.1093/hmg/ddl241

320. Jicha GA, Parisi JE, Dickson DW, Johnson K, Cha R, Ivnik RJ, Tangalos EG, Boeve BF, Knopman DS, Braak H, Petersen RC. Neuropathologic outcome of mild cognitive impairment following progression to clinical dementia. Arch Neurol. 2006 May;63(5):674-81. doi: 10.1001/archneur.63.5.674. PMID: 16682537.

321. Johnson , J. , Diehl-Schmid , J. , Mendez , M. , Neuhaus , J. , Shapira , J. , Forman , M.S. , ... Miller , B.L . (2005) . Frontotemporal lobar degeneration: Demographic characteristics of 353 patients . Archives of Neurology , 62 , 925 – 930.

322. Johnson JK, Head E, Kim R, Starr A, Cotman CW. Clinical and pathological evidence for a frontal variant of Alzheimer disease. Arch Neurol. 1999 Oct;56(10):1233-9. doi: 10.1001/archneur.56.10.1233. PMID: 10520939.

323. Johnson KA, Minoshima S, Bohnen NI, Donohoe KJ, Foster NL, Herscovitch P, et al. Appropriate use criteria for amyloid PET: a report of the Amyloid Imaging Task Force, the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, and the Alzheimer's Association. Alzheimers Dement. 2013;9(1):e-1-16.

324. Johnson KA, Minoshima S, Bohnen NI, Donohoe KJ, Foster NL, Herscovitch P, Karlawish JH, Rowe CC, Carrillo MC, Hartley DM, Hedrick S, Pappas V, Thies WH; Alzheimer's Association; Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging; Amyloid Imaging Taskforce. Appropriate use criteria for amyloid PET: a report of the Amyloid Imaging Task Force, the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, and the Alzheimer's Association. Alzheimers Dement. 2013 Jan;9(1):e-1-16. doi: 10.1016/j.jalz.2013.01.002. PMID: 23360977; PMCID: PMC3733252.

325. Josephs KA, Lin WL, Ahmed Z, Stroh DA, Graff-Radford NR, Dickson DW. Frontotemporal lobar degeneration with ubiquitin-positive, but TDP-43-negative inclusions. Acta Neuropathol. 2008 Aug;116(2):159-67.

326. Josephs KA, Petersen RC, Knopman DS, Boeve BF, Whitwell JL, Duffy JR, Parisi JE, Dickson DW. Clinicopathologic analysis of frontotemporal and corticobasal degenerations and PSP. Neurology. 2006 Jan 10;66(1):41-8. doi: 10.1212/01.wnl.0000191307.69661.c3. PMID: 16401843.

327. Josephs KA. Frontotemporal lobar degeneration. Neurol Clin. 2007 Aug;25(3):683-96, vi. doi: 10.1016/j.ncl.2007.03.005. PMID: 17659185; PMCID: PMC2702867.

328. Kahle PJ, Neumann M, Ozmen L, Muller V, Jacobsen H, Schindzielorz A, Okochi M, Leimer U, van Der Putten H, Probst A, Kremmer E, Kretzschmar HA, Haass C. Subcellular localization of wild-type and Parkinson's disease-associated mutant alpha -synuclein in human and transgenic mouse brain. J Neurosci. 2000 Sep 1;20(17):6365-73. doi: 10.1523/JNEUROSCI.20-17-06365.2000. PMID: 10964942; PMCID: PMC6772969.

329. Kalaria RN, Maestre GE, Arizaga R, Friedland RP, Galasko D, Hall K, Luchsinger JA, Ogunniyi A, Perry EK, Potocnik F, Prince M, Stewart R, Wimo A, Zhang ZX, Antuono P; World Federation of Neurology Dementia Research Group. Alzheimer's disease and vascular dementia in developing countries: prevalence, management, and risk factors. Lancet Neurol. 2008 Sep;7(9):812-26. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70169-8. Epub 2008 Jul 28. Erratum in: Lancet Neurol. 2008 Oct;7(10):867. PMID: 18667359; PMCID: PMC2860610.

330. Kalbe E, Kessler J, Calabrese P, Smith R, Passmore AP, Brand M, Bullock R. DemTect: a new, sensitive cognitive screening test to support the diagnosis of mild cognitive impairment and early dementia. Int J Geriatr Psychiatry. 2004 Feb;19(2):136-43. doi: 10.1002/gps.1042. PMID: 14758579.

331. Kalkonde, Y.V., Jawaid, A., Qureshi, S.U., Shirani, P., Wheaton, M., Pinto-Patarroyo, G.P. and Schulz, P.E. (2012), Medical and environmental risk factors associated with frontotemporal dementia: A case-control study in a veteran population. Alzheimer's & Dementia, 8: 204-210. https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.011

332. Kanai M, Matsubara E, Isoe K, Urakami K, Nakashima K, Arai H, Sasaki H, Abe K, Iwatsubo T, Kosaka T, Watanabe M, Tomidokoro Y, Shizuka M, Mizushima K, Nakamura T, Igeta Y, Ikeda Y, Amari M, Kawarabayashi T, Ishiguro K, Harigaya Y, Wakabayashi K, Okamoto K, Hirai S,

Shoji M. Longitudinal study of cerebrospinal fluid levels of tau, A beta1-40, and A beta1-42(43) in Alzheimer's disease: a study in Japan. Ann Neurol. 1998 Jul;44(1):17-26. doi: 10.1002/ana.410440108. PMID: 9667589.

333. Kang, J., et al. (1987) The Precursor of Alzheimer's Disease Amyloid A4 Protein Resembles a Cell-Surface Receptor. Nature, 325, 733-736. https://doi.org/10.1038/325733a0

334. Kanmert D, Cantlon A, Muratore CR, Jin M, O'Malley TT, Lee G, et al. C-Terminally Truncated Forms of Tau, But Not Full-Length Tau or Its C-Terminal Fragments, Are Released from Neurons Independently of Cell Death. J Neurosci. 2015;35(30):10851-65.

335. Kashibayashi T, Ikeda M, Komori K, Shinagawa S, Shimizu H, Toyota Y, Mori T, Ishikawa T, Fukuhara R, Ueno S, Tanimukai S. Transition of distinctive symptoms of semantic dementia during longitudinal clinical observation. Dement Geriatr Cogn Disord. 2010;29(3):224-32. doi: 10.1159/000269972. Epub 2010 Apr 6. PMID: 20375502.

336. Kassebaum NJ, Smith AGC, Bernabé E, et al. Global, Regional, and National Prevalence, Incidence, and Disability-Adjusted Life Years for Oral Conditions for 195 Countries, 1990–2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors. Journal of Dental Research. 2017;96(4):380-387. doi:10.1177/0022034517693566

337. Katisko K, Cajanus A, Korhonen T, Remes AM, Haapasalo A, Solje E. Prodromal and Early bvFTD: Evaluating Clinical Features and Current Biomarkers. Front Neurosci. 2019 Jun 21;13:658. doi: 10.3389/fnins.2019.00658. PMID: 31293376; PMCID: PMC6598427.

338. Katzman R (1976). Editorial: The prevalence and malignancy of Alzheimer disease. A major killer. Arch Neurol 33: 217–218.

339. Kay, D.W., Beamish, P., & Roth, M. (1964). Old Age Mental Disorders in Newcastle upon Tyne. British Journal of Psychiatry, 110, 146 - 158.

340. Kelley BJ, Boeve BF, Josephs KA. Young-Onset Dementia: Demographic and Etiologic Characteristics of 235 Patients. Arch Neurol. 2008;65(11):1502–1508. doi:10.1001/archneur.65.11.1502

341. Kertesz A, Davidson W, Fox H. Frontal behavioral inventory: diagnostic criteria for frontal lobe dementia. Can J Neurol Sci. 1997 Feb;24(1):29-36. doi: 10.1017/s0317167100021053. PMID: 9043744.

342. Kertesz A, Harciarek M. Primary progressive aphasia. Scand J Psychol. 2014 Jun;55(3):191-201. doi: 10.1111/sjop.12105. Epub 2014 Apr 10. PMID: 24716649.

343. Kertesz A, Nadkarni N, Davidson W, Thomas AW. The Frontal Behavioral Inventory in the differential diagnosis of frontotemporal dementia. J Int Neuropsychol Soc. 2000 May;6(4):460-8. doi: 10.1017/s1355617700644041. PMID: 10902415.

344. Kester MI, Teunissen CE, Crimmins DL, Herries EM, Ladenson JH, Scheltens P, van der Flier WM, Morris JC, Holtzman DM, Fagan AM. Neurogranin as a Cerebrospinal Fluid Biomarker for Synaptic Loss in Symptomatic Alzheimer Disease. JAMA Neurol. 2015 Nov;72(11):1275-80. doi: 10.1001/jamaneurol.2015.1867. PMID: 26366630; PMCID: PMC4694558.

345. Kester MI, van der Vlies AE, Blankenstein MA, Pijnenburg YA, van Elk EJ, Scheltens P, van der Flier WM. CSF biomarkers predict rate of cognitive decline in Alzheimer disease. Neurology. 2009 Oct 27;73(17):1353-8. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181bd8271. PMID: 19858456.

346. Khachaturian, Z.S. (1985). Diagnosis of Alzheimer's Disease. Archives of Neurology, 42, 1097-1105. http://dx.doi.org/10.1001/archneur.1985.04060100083029

347. Kim, J.H. et al., 2001. Use-dependent effects of amyloidogenic fragments of (beta)-amyloid precursor protein on synaptic plasticity in rat hippocampus in vivo. The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience, 21(4), pp.1327–33.

348. Kinkingnehun S, Sarazin M, Lehericy S, Guichart-Gomez E, Hergueta T, Dubois B. VBM anticipates the rate of progression of Alzheimer disease: a 3-year longitudinal study. Neurology 2008 Jun 3;70:2201-2211.

349. Kivipelto, M., Helkala, E.L., Laalso, M.P., et al. (2002) Apolipoprotein E Epsilon4 Allele, Elevated Midlife Total Cholesterol Level, and High Midlife Systolic Blood Pressure Are Independent Risk Factors for Late-Life Alzheimer Disease. Annals of Internal Medicine, 137, 149-155. https://doi.org/10.7326/0003-4819-137-3-200208060-00006

350. Klein WL, Krafft GA, Finch CE. Targeting small Abeta oligomers: the solution to an Alzheimer's disease conundrum? Trends Neurosci. 2001 Apr;24(4):219-24. doi: 10.1016/s0166-2236(00)01749-5. PMID: 11250006.

351. Klöppel S, Stonnington CM, Chu C, Draganski B, Scahill RI, Rohrer JD, Fox NC, Jack CR Jr, Ashburner J, Frackowiak RS. Automatic classification of MR scans in Alzheimer's disease. Brain. 2008 Mar;131(Pt 3):681-9. doi: 10.1093/brain/awm319. Epub 2008 Jan 17. PMID: 18202106; PMCID: PMC2579744.

352. Knopman , D.S. & Roberts , R.O . (2011) . Estimating the number of persons with frontotemporal lobar degeneration in the US population . Journal of Molecular Neuroscience, 45, 330 – 335 .

353. Knopman , D.S., Petersen , R.C. , Edland , S.D. , Cha , R.H. & Rocca , W.A . (2004). The incidence of frontotemporal lobar degeneration in Rochester, Minnesota, 1990 through 1994. Neurology, 62, 506 – 508 .

354. Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, Chui H, Corey-Bloom J, Relkin N, Small GW, Miller B, Stevens JC. Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2001 May 8;56(9):1143-53. doi: 10.1212/wnl.56.9.1143. PMID: 11342678.

355. Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, Chui H, Corey-Bloom J, Relkin N, et al. Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2001;56(9):1143-53.

356. Knopman DS, Roberts R. Vascular risk factors: imaging and neuropathologic correlates. J. Alzheimers Dis. 2010; 20: 699-709.

357. 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. doi: 10.3233/JAD-2010-1337. PMID: 20061618.

358. Korecka M, Waligorska T, Figurski M, Toledo JB, Arnold SE, Grossman M, et al. Qualification of a surrogate matrix-based absolute quantification method for amyloid-beta(4)(2) in human cerebrospinal fluid using 2D UPLC-tandem mass spectrometry. J Alzheimers Dis. 2014;41(2):441-51.

359. Kovacs GG, Lee VM, Trojanowski JQ. Protein astrogliopathies in human neurodegenerative diseases and aging. Brain Pathol. 2017 Sep;27(5):675-690. doi: 10.1111/bpa.12536. PMID: 28805003; PMCID: PMC5578412.

360. Krstic D, Knuesel I. Deciphering the mechanism underlying late-onset Alzheimer disease. Nat Rev Neurol. 2013 Jan;9(1):25–34.

361. Kuhlmann J, Andreasson U, Pannee J, Bjerke M, Portelius E, Leinenbach A, et al. CSF Aβ1–42 – an excellent but complicated Alzheimer's biomarker – a route to standardisation. Clinica Chimica Acta. 2017;467:27-33.

362. Kvartsberg H, Duits FH, Ingelsson M, Andreasen N, Öhrfelt A, Andersson K, Brinkmalm G, Lannfelt L, Minthon L, Hansson O, Andreasson U, Teunissen CE, Scheltens P, Van der Flier WM,

Zetterberg H, Portelius E, Blennow K. Cerebrospinal fluid levels of the synaptic protein neurogranin correlates with cognitive decline in prodromal Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. 2015 Oct;11(10):1180-90. doi: 10.1016/j.jalz.2014.10.009. Epub 2014 Dec 19. PMID: 25533203.

363. Kwiatkowski TJ Jr, Bosco DA, Leclerc AL, Tamrazian E, Vanderburg CR, Russ C, Davis A, Gilchrist J, Kasarskis EJ, Munsat T, Valdmanis P, Rouleau GA, Hosler BA, Cortelli P, de Jong PJ, Yoshinaga Y, Haines JL, Pericak-Vance MA, Yan J, Ticozzi N, Siddique T, McKenna-Yasek D, Sapp PC, Horvitz HR, Landers JE, Brown RH Jr. Mutations in the FUS/TLS gene on chromosome 16 cause familial amyotrophic lateral sclerosis. Science. 2009 Feb 27;323(5918):1205-8. doi: 10.1126/science.1166066. PMID: 19251627.

364. Lage, J.M.M. 2006, "100 Years of Alzheimer's disease (1906-2006)", J Alzheimers Dis, vol. 9, no. 3, pp. 15.

365. Lam B, Middleton LE, Masellis M, Stuss DT, Harry RD, Kiss A, Black SE. Criterion and convergent validity of the Montreal cognitive assessment with screening and standardized neuropsychological testing. J Am Geriatr Soc. 2013 Dec;61(12):2181-2185. doi: 10.1111/jgs.12541. Epub 2013 Dec 9. PMID: 24320735.

366. Lancet. Ageing well: a global priority. Lancet 2012;379:1274.

367. Landau SM, Harvey D, Madison CM, Reiman EM, Foster NL, Aisen PS, Petersen RC, Shaw LM, Trojanowski JQ, Jack CR Jr, Weiner MW, Jagust WJ; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Comparing predictors of conversion and decline in mild cognitive impairment. Neurology. 2010 Jul 20;75(3):230-8. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181e8e8b8. Epub 2010 Jun 30. PMID: 20592257; PMCID: PMC2906178.

368. Le Ber I, Camuzat A, Hannequin D, Pasquier F, Guedj E, Rovelet-Lecrux A, Hahn-Barma V, van der Zee J, Clot F, Bakchine S, Puel M, Ghanim M, Lacomblez L, Mikol J, Deramecourt V, Lejeune P, de la Sayette V, Belliard S, Vercelletto M, Meyrignac C, Van Broeckhoven C, Lambert JC, Verpillat P, Campion D, Habert MO, Dubois B, Brice A; French research network on FTD/FTD-MND. Phenotype variability in progranulin mutation carriers: a clinical, neuropsychological, imaging and genetic study. Brain. 2008 Mar;131(Pt 3):732-46. doi: 10.1093/brain/awn012. Epub 2008 Feb 1. PMID: 18245784.

369. Le Ber I, van der Zee J, Hannequin D, Gijselinck I, Campion D, Puel M, Laquerrière A, De Pooter T, Camuzat A, Van den Broeck M, Dubois B, Sellal F, Lacomblez L, Vercelletto M, Thomas-

Antérion C, Michel BF, Golfier V, Didic M, Salachas F, Duyckaerts C, Cruts M, Verpillat P, Van Broeckhoven C, Brice A; French Research Network on FTD/FTD-MND. Progranulin null mutations in both sporadic and familial frontotemporal dementia. Hum Mutat. 2007 Sep;28(9):846-55. doi: 10.1002/humu.20520. PMID: 17436289.

370. Lee CM, Jacobs HIL, Marquie M, Becker JA, Andrea NV, Jin DS, et al. 18F-Flortaucipir Binding in Choroid Plexus: Related to Race and Hippocampus Signal. J Alzheimers Dis. 2018;62(4):1691-702.

371. Lee, G., Neve, R.L. & Kosik, K.S., 1989. The microtubule binding domain of tau protein. Neuron, 2(6), pp.1615–24.

372. Lehmann M, Crutch SJ, Ridgway GR, et al. Cortical thickness and voxel-based morphometry in posterior cortical atrophy and typical Alzheimer's disease. Neurobiol Aging. 2011;32:1466–76.

373. Leinenbach A, Pannee J, Dulffer T, Huber A, Bittner T, Andreasson U, et al. Mass spectrometry-based candidate reference measurement procedure for quantification of amyloid-beta in cerebrospinal fluid. Clin Chem. 2014;60(7):987-94.

374. Lesné S, Koh MT, Kotilinek L, Kayed R, Glabe CG, Yang A, Gallagher M, Ashe KH. A specific amyloid-beta protein assembly in the brain impairs memory. Nature. 2006 Mar 16;440(7082):352-7. doi: 10.1038/nature04533. PMID: 16541076.

375. Levine J, Canada A, Stern CJ. Fertility preservation in adolescents and young adults with cancer. J Clin Oncol. 2010 Nov 10;28(32):4831-41. doi: 10.1200/JCO.2009.22.8312. Epub 2010 May 10. PMID: 20458029.

376. LeVine, H., 3rd (1993). "Thioflavine T interaction with synthetic Alzheimer's disease beta-amyloid peptides: detection of amyloid aggregation in solution." Protein Sci 2(3): 404-10.

377. Lewczuk P, Esselmann H, Otto M, Maler JM, Henkel AW, Henkel MK, Eikenberg O, Antz C, Krause WR, Reulbach U, Kornhuber J, Wiltfang J. Neurochemical diagnosis of Alzheimer's dementia by CSF Abeta42, Abeta42/Abeta40 ratio and total tau. Neurobiol Aging. 2004 Mar;25(3):273-81. doi: 10.1016/S0197-4580(03)00086-1. PMID: 15123331.

378. Lewczuk P, Lelental N, Spitzer P, Maler JM, Kornhuber J. Amyloid-beta 42/40 cerebrospinal fluid concentration ratio in the diagnostics of Alzheimer's disease: validation of two novel assays. J Alzheimers Dis. 2015;43(1):183-91.

379. Leyton CE, Villemagne VL, Savage S, Pike KE, Ballard KJ, Piguet O, Burrell JR, Rowe CC & Hodges JR (2011) Subtypes of progressive aphasia: application of the International Consensus Criteria and validation using beta-amyloid imaging. Brain 134(Pt 10): 3030–3043.

380. Leyton CE, Villemagne VL, Savage S, Pike KE, Ballard KJ, Piguet O, Burrell JR, Rowe CC, Hodges JR. Subtypes of progressive aphasia: application of the International Consensus Criteria and validation using β-amyloid imaging. Brain. 2011 Oct;134(Pt 10):3030-43. doi: 10.1093/brain/awr216. Epub 2011 Sep 9. PMID: 21908392.

381. Li, S. et al., 2009. Soluble Oligomers of Amyloid β Protein Facilitate Hippocampal Long-Term Depression by Disrupting Neuronal Glutamate Uptake. Neuron, 62(6), pp.788–801.

382. Libon DJ, Xie SX, Moore P, Farmer J, Antani S, McCawley G, Cross K, Grossman M. Patterns of neuropsychological impairment in frontotemporal dementia. Neurology. 2007 Jan 30;68(5):369-75. doi: 10.1212/01.wnl.0000252820.81313.9b. PMID: 17261685.

383. Lillo P, Mioshi E, Hodges JR. Caregiver burden in amyotrophic lateral sclerosis is more dependent on patients' behavioral changes than physical disability: a comparative study. BMC Neurol. 2012 Dec 7;12:156. doi: 10.1186/1471-2377-12-156. PMID: 23216745; PMCID: PMC3541170.

384. Lindwall G, Cole RD. The purification of tau protein and the occurrence of two phosphorylation states of tau in brain. J Biol Chem. 1984 Oct 10;259(19):12241-5. PMID: 6090460.

385. Lista S, Hampel H. Synaptic degeneration and neurogranin in the pathophysiology of Alzheimer's disease. Expert Rev Neurother. 2017 Jan;17(1):47-57. doi: 10.1080/14737175.2016.1204234. Epub 2016 Jul 1. PMID: 27332958.

386. Litvan I, Campbell G, Mangone CA, Verny M, McKee A, Chaudhuri KR, Jellinger K, Pearce RK, D'Olhaberriague L. Which clinical features differentiate progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome) from related disorders? A clinicopathological study. Brain. 1997 Jan;120 (Pt 1):65-74. doi: 10.1093/brain/120.1.65. PMID: 9055798.

387. Litvan I, Hauw JJ, Bartko JJ, Lantos PL, Daniel SE, Horoupian DS, McKee A, Dickson D, Bancher C, Tabaton M, Jellinger K, Anderson DW. Validity and reliability of the preliminary NINDS neuropathologic criteria for progressive supranuclear palsy and related disorders. J Neuropathol Exp Neurol. 1996 Jan;55(1):97-105. doi: 10.1097/00005072-199601000-00010. PMID: 8558176.

388. Liu D, Cao B, Zhao Y, Huang H, McIntyre RS, Rosenblat JD, Zhou H. Soluble TREM2 changes during the clinical course of Alzheimer's disease: A meta-analysis. Neurosci Lett. 2018 Nov 1;686:10-16. doi: 10.1016/j.neulet.2018.08.038. Epub 2018 Aug 29. PMID: 30171911.

389. Llibre-Rodriguez, J.J., Ferri, C.P., Acosta, D., Guerra, M., Huang, Y., Jacob, K.S., et al. (2008) 10/66 Dementia Research Group. Prevalence of Dementia in Latin America, India, and China: A Population-Based Cross-Sectional Survey. Lancet, 372, 464-474. http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61002-8

390. Llorens-Martín M, Jurado J, Hernández F, Avila J. GSK-3β, a pivotal kinase in Alzheimer disease. Front Mol Neurosci. 2014 May 21;7:46. doi: 10.3389/fnmol.2014.00046. PMID: 24904272; PMCID: PMC4033045.

391. Lobo A, Launer LJ, Fratiglioni L, Andersen K, Di Carlo A, Breteler MM, Copeland JR, Dartigues JF, Jagger C, Martinez-Lage J, Soininen H, Hofman A. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. Neurology. 2000;54(11 Suppl 5):S4-9. PMID: 10854354.

392. Lomen-Hoerth C, Anderson T, Miller B. The overlap of amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. Neurology. 2002 Oct 8;59(7):1077-9. doi: 10.1212/wnl.59.7.1077. PMID: 12370467.

393. Lonskaya I, Hebron M, Chen W, Schachter J, Moussa C. Tau deletion impairs intracellular β-amyloid-42 clearance and leads to more extracellular plaque deposition in gene transfer models. Mol Neurodegener. 2014 Nov 10;9:46. doi: 10.1186/1750-1326-9-46. PMID: 25384392; PMCID: PMC4247762.

394. Lord A, Gumucio A, Englund H, Sehlin D, Sundquist VS, Söderberg L, Möller C, Gellerfors P, Lannfelt L, Pettersson FE, Nilsson LN. An amyloid-beta protofibril-selective antibody prevents amyloid formation in a mouse model of Alzheimer's disease. Neurobiol Dis. 2009 Dec;36(3):425-34. doi: 10.1016/j.nbd.2009.08.007. Epub 2009 Aug 22. PMID: 19703562.

395. Lu CH, Macdonald-Wallis C, Gray E, Pearce N, Petzold A, Norgren N, Giovannoni G, Fratta P, Sidle K, Fish M, Orrell R, Howard R, Talbot K, Greensmith L, Kuhle J, Turner MR, Malaspina A. Neurofilament light chain: A prognostic biomarker in amyotrophic lateral sclerosis. Neurology. 2015 Jun 2;84(22):2247-57. doi: 10.1212/WNL.0000000000001642. Epub 2015 May 1. Erratum in: Neurology. 2015 Sep 8;85(10):921. PMID: 25934855; PMCID: PMC4456658.

396. Luchsinger JA, Reitz C, Honig LS, Tang MX, Shea S, Mayeux R. Aggregation of vascular risk factors and risk of incident Alzheimer disease. Neurology. 2005 Aug 23;65(4):545-51. doi: 10.1212/01.wnl.0000172914.08967.dc. PMID: 16116114; PMCID: PMC1619350.

397. Lund &Manchester Groups (1994) . Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia . Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 57, 416 – 418 .

398. Luty, A. A., Kwok, J. B., Thompson, E. M., Blumbergs, P., Brooks, W. S., Loy, C. T., Dobson-Stone, C., Panegyres, P. K., Hecker, J., Nicholson, G. A., Halliday, G. M., & Schofield, P. R. (2008). Pedigree with frontotemporal lobar degeneration—Motor neuron disease and Tar DNA binding protein-43 positive neuropathology: Genetic linkage to chromosome 9. BMC Neurology, 8, Article 32. https://doi.org/10.1186/1471-2377-8-32

399. M. E. Murray, N. R. Graff-Radford, O. A. Ross, R. C. Petersen, R. Duara, and D. W. Dickson, "Neuropathologically defined subtypes of Alzheimer's disease with distinct clinical characteristics: a retrospective study," The Lancet Neurology, vol. 10, no. 9, pp. 785–796, 2011.

400. M. J. Clarkson, M. J. Cardoso, G. R. Ridgway, M. Modat, K. K. Leung, J. D. Rohrer, N. C. Fox, and S. Ourselin, "A comparison of voxel and surface based cortical thickness estimation methods," Neuroimage, vol. 57, no. 3, pp. 856–865, 2011.

401. M. Powell Lawton, PhD, Elaine M. Brody, ACSW, Assessment of Older People: Self-Maintaining and Instrumental Activities of Daily Living, The Gerontologist, Volume 9, Issue 3_Part_1, Autumn 1969, Pages 179–186, https://doi.org/10.1093/geront/9.3_Part_1.179

402. MacDonald BT, Tamai K, He X. Wnt/beta-catenin signaling: components, mechanisms, and diseases. Dev Cell. 2009 Jul;17(1):9-26. doi: 10.1016/j.devcel.2009.06.016. PMID: 19619488; PMCID: PMC2861485.

403. Mackenzie IR, Baborie A, Pickering-Brown S, Du Plessis D, Jaros E, Perry RH, et al. Heterogeneity of ubiquitin pathology in frontotemporal lobar degeneration: classification and relation to clinical phenotype. Acta Neuropathol (Berl). 2006 Nov;112(5):539-49.

404. Mackenzie IR, Foti D, Woulfe J, Hurwitz TA. Atypical frontotemporal lobar degeneration with ubiquitin-positive, TDP-43-negative neuronal inclusions. Brain. 2008 May;131(Pt 5):1282-93.

405. Mackenzie IR, Neumann M, Bigio EH, Cairns NJ, Alafuzoff I, Kril J, et al. Nomenclature and nosology for neuropathologic subtypes of frontotemporal lobar degeneration: an update. Acta Neuropathol. 2009 Nov 19.

406. Majounie E, Renton AE, Mok K, Dopper EG, Waite A, Rollinson S, Chiò A, Restagno G, Nicolaou N, Simon-Sanchez J, van Swieten JC, Abramzon Y, Johnson JO, Sendtner M, Pamphlett R, Orrell RW, Mead S, Sidle KC, Houlden H, Rohrer JD, Morrison KE, Pall H, Talbot K, Ansorge O; Chromosome 9-ALS/FTD Consortium; French research network on FTLD/FTLD/ALS;

ITALSGEN Consortium, Hernandez DG, Arepalli S, Sabatelli M, Mora G, Corbo M, Giannini F, Calvo A, Englund E, Borghero G, Floris GL, Remes AM, Laaksovirta H, McCluskey L, Trojanowski JQ, Van Deerlin VM, Schellenberg GD, Nalls MA, Drory VE, Lu CS, Yeh TH, Ishiura H, Takahashi Y, Tsuji S, Le Ber I, Brice A, Drepper C, Williams N, Kirby J, Shaw P, Hardy J, Tienari PJ, Heutink P, Morris HR, Pickering-Brown S, Traynor BJ. Frequency of the C9orf72 hexanucleotide repeat expansion in patients with amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia: a cross-sectional study. Lancet Neurol. 2012 Apr;11(4):323-30. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70043-1. Epub 2012 Mar 9. PMID: 22406228; PMCID: PMC3322422.

407. Makaretz SJ, Quimby M, Collins J, Makris N, McGinnis S, Schultz A, et al. Flortaucipir tau PET imaging in semantic variant primary progressive aphasia. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2018;89(10):1024-31.

408. Mann, M.E., Bradley, R.S. and Huges, M.K. (1998) Global-Scale Temperature Patterns and Climate Forcing over the Past Six Centuries. Nature, 392, 779-787. http://dx.doi.org/10.1038/33859

409. Marczinski CA, Kertesz A. Category and letter fluency in semantic dementia, primary progressive aphasia, and Alzheimer's disease. Brain Lang. 2006 Jun;97(3):258-65. doi: 10.1016/j.bandl.2005.11.001. Epub 2005 Dec 1. PMID: 16325251.

410. Mario Masellis, Parastoo Momeni, Wendy Meschino, Reid Heffner, Jr, Joshua Elder, Christine Sato, Yan Liang, Peter St George-Hyslop, John Hardy, Juan Bilbao, Sandra Black, Ekaterina Rogaeva, Novel splicing mutation in the progranulin gene causing familial corticobasal syndrome, Brain, Volume 129, Issue 11, November 2006, Pages 3115–3123, https://doi.org/10.1093/brain/awl276

411. Markus Tolnay, Alphonse Probst, Neuropathology and Genetics of Dementia, Part of the book series: Advances in Experimental Medicine and Biology (AEMB, volume 487), 2001

412. Martin, S.J., Grimwood, P.D. & Morris, R.G.M., 2000. Synaptic plasticity and memory: An evaluation of the hypothesis. Annual Review of Neuroscience, 23(Hebb 1949), pp.649–711.

413. Mathias JL, Morphett K. Neurobehavioral differences between Alzheimer's disease and frontotemporal dementia: a meta-analysis. J Clin Exp Neuropsychol. 2010 Aug;32(7):682-98. doi: 10.1080/13803390903427414. Epub 2010 Jan 8. PMID: 20063255.

414. Matsuda H. Cerebral blood flow and metabolic abnormalities in Alzheimer's disease. Ann Nucl Med 2001 Apr;15:85-92.

415. Mattson MP, Magnus T. Ageing and neuronal vulnerability. Nat. Rev. Neurosci.. 2006; 7: 278-294.

416. Mattson MP. Pathways towards and away from Alzheimer's disease. Nature. 2004 Aug 5;430(7000):631-9. doi: 10.1038/nature02621. PMID: 15295589; PMCID: PMC3091392.

417. Mattsson N, Andreasson U, Persson S, Arai H, Batish SD, Bernardini S, Bocchio-Chiavetto L, Blankenstein MA, Carrillo MC, Chalbot S, Coart E, Chiasserini D, Cutler N, Dahlfors G, Duller S, Fagan AM, Forlenza O, Frisoni GB, Galasko D, Galimberti D, Hampel H, Handberg A, Heneka MT, Herskovits AZ, Herukka SK, Holtzman DM, Humpel C, Hyman BT, Iqbal K, Jucker M, Kaeser SA, Kaiser E, Kapaki E, Kidd D, Klivenyi P, Knudsen CS, Kummer MP, Lui J, Lladó A, Lewczuk P, Li QX, Martins R, Masters C, McAuliffe J, Mercken M, Moghekar A, Molinuevo JL, Montine TJ, Nowatzke W, O'Brien R, Otto M, Paraskevas GP, Parnetti L, Petersen RC, Prvulovic D, de Reus HP, Rissman RA, Scarpini E, Stefani A, Soininen H, Schröder J, Shaw LM, Skinningsrud A, Skrogstad B, Spreer A, Talib L, Teunissen C, Trojanowski JQ, Tumani H, Umek RM, Van Broeck B, Vanderstichele H, Vecsei L, Verbeek MM, Windisch M, Zhang J, Zetterberg H, Blennow K. The Alzheimer's Association external quality control program for cerebrospinal fluid biomarkers. Alzheimers Dement. 2011 Jul;7(4):386-395.e6. doi: 10.1016/j.jalz.2011.05.2243. Erratum in: Alzheimers Dement. 2011 Sep;7(5):556. PMID: 21784349; PMCID: PMC3710290.

418. Mattsson N, Andreasson U, Persson S, Carrillo MC, Collins S, Chalbot S, Cutler N, Dufour-Rainfray D, Fagan AM, Heegaard NH, Robin Hsiung GY, Hyman B, Iqbal K, Kaeser SA, Lachno DR, Lleó A, Lewczuk P, Molinuevo JL, Parchi P, Regeniter A, Rissman RA, Rosenmann H, Sancesario G, Schröder J, Shaw LM, Teunissen CE, Trojanowski JQ, Vanderstichele H, Vandijck M, Verbeek MM, Zetterberg H, Blennow K; Alzheimer's Association QC Program Work Group. CSF biomarker variability in the Alzheimer's Association quality control program. Alzheimers Dement. 2013 May;9(3):251-61. doi: 10.1016/j.jalz.2013.01.010. Erratum in: Alzheimers Dement. 2015 Feb;11(2):237. Käser, Stephan A [corrected to Kaeser, Stephan A]; Rissman, Robert [corrected to Rissman, Robert A]. PMID: 23622690; PMCID: PMC3707386.

419. Mattsson N, Lönneborg A, Boccardi M, Blennow K, Hansson O; Geneva Task Force for the Roadmap of Alzheimer's Biomarkers. Clinical validity of cerebrospinal fluid Aβ42, tau, and phospho-tau as biomarkers for Alzheimer's disease in the context of a structured 5-phase

development framework. Neurobiol Aging. 2017 Apr;52:196-213. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2016.02.034. PMID: 28317649.

420. Mattsson N, Zetterberg H, Hansson O, Andreasen N, Parnetti L, Jonsson M, Herukka SK, van der Flier WM, Blankenstein MA, Ewers M, Rich K, Kaiser E, Verbeek M, Tsolaki M, Mulugeta E, Rosén E, Aarsland D, Visser PJ, Schröder J, Marcusson J, de Leon M, Hampel H, Scheltens P, Pirttilä T, Wallin A, Jönhagen ME, Minthon L, Winblad B, Blennow K. CSF biomarkers and incipient Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment. JAMA. 2009 Jul 22;302(4):385-93. doi: 10.1001/jama.2009.1064. PMID: 19622817.

421. Mattsson N, Zetterberg H, Janelidze S, Insel PS, Andreasson U, Stomrud E, Palmqvist S, Baker D, Tan Hehir CA, Jeromin A, Hanlon D, Song L, Shaw LM, Trojanowski JQ, Weiner MW, Hansson O, Blennow K; ADNI Investigators. Plasma tau in Alzheimer disease. Neurology. 2016 Oct 25;87(17):1827-1835. doi: 10.1212/WNL.0000000000003246. Epub 2016 Sep 30. PMID: 27694257; PMCID: PMC5089525.

422. Maurer K, Volk S, Gerbaldo H. Auguste D and Alzheimer's disease. Lancet. 1997;349(9064):1546–1549

423. Mayeda ER, Glymour MM, Quesenberry CP, Whitmer RA. Inequalities in dementia incidence between six racial and ethnic groups over 14 years. Alzheimers Dement. 2016 Mar;12(3):216-24. doi: 10.1016/j.jalz.2015.12.007. Epub 2016 Feb 11. PMID: 26874595; PMCID: PMC4969071.

424. McDade E, Wang G, Gordon BA, Hassenstab J, Benzinger TLS, Buckles V, et al. Longitudinal cognitive and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer disease. Neurology. 2018;91(14):e1295-e306.

425. McDonald CR, McEvoy LK, Gharapetian L, Fennema-Notestine C, Hagler DJJ, Holland D, Koyama A, Brewer JB, Dale AM. Regional rates of neocortical atrophy from normal aging to early alzheimer disease. Neurology. 2009; 73: 457-465.

426. 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 Jul;34(7):939-44. doi: 10.1212/wnl.34.7.939. PMID: 6610841.

427. 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.

428. McKhann GM, Albert MS, Grossman M, Miller B, Dickson D, Trojanowski JQ; Work Group on Frontotemporal Dementia and Pick's Disease. Clinical and pathological diagnosis of frontotemporal dementia: report of the Work Group on Frontotemporal Dementia and Pick's Disease. Arch Neurol. 2001 Nov;58(11):1803-9. doi: 10.1001/archneur.58.11.1803. PMID: 11708987.

429. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR Jr, Kawas CH, Klunk WE, Koroshetz WJ, Manly JJ, Mayeux R, Mohs RC, Morris JC, Rossor MN, Scheltens P, Carrillo MC, Thies B, Weintraub S, Phelps CH. 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 May;7(3):263-9. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.005. Epub 2011 Apr 21. PMID: 21514250; PMCID: PMC3312024.

430. McKhann, G.M., et al. (2011) 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. Alzheimer’s & Dementia, 7, 263-269. https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.005

431. McLean, C.A. et al., 1999. Soluble pool of Abeta amyloid as a determinant of severity of neurodegeneration in Alzheimer’s disease. Annals of neurology, 46(6), pp.860–6.

432. McMurtray A, Clark DG, Christine D, Mendez MF. Early-onset dementia: frequency and causes compared to late-onset dementia. Dement Geriatr Cogn Disord. 2006;21(2):59-64. doi: 10.1159/000089546. Epub 2005 Nov 4. PMID: 16276111.

433. Meeter LHH, Vijverberg EG, Del Campo M, Rozemuller AJM, Donker Kaat L, de Jong FJ, et al. Clinical value of neurofilament and phospho-tau/tau ratio in the frontotemporal dementia spectrum. Neurology. 2018;90(14):e1231-e9.

434. Mehrabian S, Alexopoulos P, Ortner M, Traykov L, Grimmer T, Kurz A, Förstl H, Bickel H, Diehl-Schmid J. Cerebrospinal fluid biomarkers for Alzheimer's disease: the role of apolipoprotein E genotype, age, and sex. Neuropsychiatr Dis Treat. 2015 Dec 17;11:3105-10. doi: 10.2147/NDT.S95018. PMID: 26719695; PMCID: PMC4689289.

435. Mehrabian S, Schwarzkopf L, Auer S, Holmerova I, Kramberger MG, Boban M, Stefanova E, Tudose C, Bachinskaya N, Kovács T, Koranda P, Kunchev T, Traykov L, Diehl-Schmid J, Milecka

K, Kurz A. Dementia care in the Danube Region. A multi-national expert survey. Neuropsychiatr Dis Treat. 2019 Aug 29;15:2503-2511. doi: 10.2147/NDT.S161615. PMID: 31507321; PMCID: PMC6719840.

436. Melissa J. McGinn, PhD, Brian J. Kelley, MD, PhD, Linnet Akinyi, PhD, Monika W. Oli, PhD, Ming Cheng Liu, PhD, Ronald L. Hayes, PhD, Kevin K.W. Wang, PhD, John T. Povlishock, PhD, Biochemical, Structural, and Biomarker Evidence for Calpain-Mediated Cytoskeletal Change After Diffuse Brain Injury Uncomplicated by Contusion, Journal of Neuropathology & Experimental Neurology, Volume 68, Issue 3, March 2009, Pages 241–249, https://doi.org/10.1097/NEN.0b013e3181996bfe

437. Mendez M. The accurate diagnosis of early-onset dementia. Int J Psychiatry Med. 2006;36(4):401–12

438. Mendez, M. F., & Shapira, J. S. (2011). Loss of emotional insight in behavioral variant frontotemporal dementia or “frontal anosodiaphoria”. Consciousness and Cognition: An International Journal, 20(4), 1690–1696. https://doi.org/10.1016/j.concog.2011.09.005

439. Menting KW, Claassen JA. β-secretase inhibitor; a promising novel therapeutic drug in Alzheimer's disease. Front Aging Neurosci. 2014 Jul 21;6:165. doi: 10.3389/fnagi.2014.00165. PMID: 25100992; PMCID: PMC4104928.

440. Mercy , L. , Hodges , J.R. , Dawson , K. , Barker , R. & Brayne , C . (2008) . Incidence of early-onset dementias in Cambridgeshire, United Kingdom . Neurology, 71, 1496 – 1499 .

441. 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 Jun;63(6):709-19. doi: 10.1002/ana.21388. PMID: 18412267; PMCID: PMC2858311.

442. Mesulam MM. Primary progressive aphasia. Ann Neurol. 2001 Apr;49(4):425-32. PMID: 11310619.

443. Mesulam MM. Primary progressive aphasia: a 25-year retrospective. Alzheimer Dis Assoc Disord. 2007 Oct-Dec;21(4):S8-S11. doi: 10.1097/WAD.0b013e31815bf7e1. PMID: 18090430.

444. Mesulam MM. Slowly progressive aphasia without generalized dementia. Ann Neurol. 1982 Jun;11(6):592-8. doi: 10.1002/ana.410110607. PMID: 7114808.

445. Mielke MM, Hagen CE, Wennberg AMV, Airey DC, Savica R, Knopman DS, Machulda MM, Roberts RO, Jack CR Jr, Petersen RC, Dage JL. Association of Plasma Total Tau Level With

Cognitive Decline and Risk of Mild Cognitive Impairment or Dementia in the Mayo Clinic Study on Aging. JAMA Neurol. 2017 Sep 1;74(9):1073-1080. doi: 10.1001/jamaneurol.2017.1359. PMID: 28692710; PMCID: PMC5710182.

446. Mietelska-Porowska A, Wojda U. T Lymphocytes and Inflammatory Mediators in the Interplay between Brain and Blood in Alzheimer's Disease: Potential Pools of New Biomarkers. J Immunol Res. 2017;2017:4626540. doi: 10.1155/2017/4626540. Epub 2017 Feb 15. PMID: 28293644; PMCID: PMC5331319.

447. 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 Nov 10;73(19):1571-8. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181c0d427. PMID: 19901249; PMCID: PMC2777069.

448. Miller ZA, Mandelli ML, Rankin KP, Henry ML, Babiak MC, Frazier DT, Lobach IV, Bettcher BM, Wu TQ, Rabinovici GD, Graff-Radford NR, Miller BL, Gorno-Tempini ML. Handedness and language learning disability differentially distribute in progressive aphasia variants. Brain. 2013 Nov;136(Pt 11):3461-73. doi: 10.1093/brain/awt242. Epub 2013 Sep 20. PMID: 24056533; PMCID: PMC3808687.

449. Mioshi E, Kipps CM, Dawson K, Mitchell J, Graham A, Hodges JR. Activities of daily living in frontotemporal dementia and Alzheimer disease. Neurology. 2007 Jun 12;68(24):2077-84. doi: 10.1212/01.wnl.0000264897.13722.53. PMID: 17562828.

450. Mirra, S.S., Heyman, A., McKeel, D., Sumi, S.M., Crain, B.J., Brownlee, L.M., Vogel, F.S., Hughes, J.P., van Belle, G. and Berg, L. (1991) The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer’s Disease (CERAD). Part II. Standarization of the Neuropathologic Assessment of Alzheimer’s Disease. Neurology, 41, 479-486. http://dx.doi.org/10.1212/WNL.41.4.479

451. Monsch AU, Bondi MW, Butters N, Salmon DP, Katzman R, Thal LJ. Comparisons of verbal fluency tasks in the detection of dementia of the Alzheimer type. Arch Neurol. 1992 Dec;49(12):1253-8. doi: 10.1001/archneur.1992.00530360051017. PMID: 1449404.

452. Montagne A, Barnes SR, Sweeney MD, Halliday MR, Sagare AP, Zhao Z, Toga AW, Jacobs RE, Liu CY, Amezcua L, Harrington MG, Chui HC, Law M, Zlokovic BV. Blood-brain barrier breakdown in the aging human hippocampus. Neuron. 2015 Jan 21;85(2):296-302. doi: 10.1016/j.neuron.2014.12.032. PMID: 25611508; PMCID: PMC4350773.

453. Montuschi A, Iazzolino B, Calvo A, Moglia C, Lopiano L, Restagno G, Brunetti M, Ossola I, Lo Presti A, Cammarosano S, Canosa A, Chiò A. Cognitive correlates in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study in Italy. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2015 Feb;86(2):168-73. doi: 10.1136/jnnp-2013-307223. Epub 2014 Apr 25. PMID: 24769471.

454. Mori T, Tanaka K, Buffo A, Wurst W, Kühn R, Götz M. Inducible gene deletion in astroglia and radial glia--a valuable tool for functional and lineage analysis. Glia. 2006 Jul;54(1):21-34. doi: 10.1002/glia.20350. PMID: 16652340.

455. Morris JC, McKeel DW Jr, Storandt M, Rubin EH, Price JL, Grant EA, Ball MJ, Berg L. Very mild Alzheimer's disease: informant-based clinical, psychometric, and pathologic distinction from normal aging. Neurology. 1991 Apr;41(4):469-78. doi: 10.1212/wnl.41.4.469. PMID: 2011242.

456. Morris JC, Roe CM, Grant EA, et al. Pittsburgh compound B imaging and prediction of progression from cognitive normality to symptomatic Alzheimer disease. Arch Neurol 2009 Dec;66:1469-1475.

457. Morris JC, Storandt M, Miller JP, McKeel DW, Price JL, Rubin EH, Berg L. Mild cognitive impairment represents early-stage Alzheimer disease. Arch Neurol. 2001 Mar;58(3):397-405. doi: 10.1001/archneur.58.3.397. PMID: 11255443.

458. Mosconi L, Berti V, Glodzik L, Pupi A, De SS, de Leon MJ. Pre-clinical detection of Alzheimer's disease using FDG-PET, with or without amyloid imaging. J Alzheimers Dis 2010;20:843-854.

459. Motter R, Vigo-Pelfrey C, Kholodenko D, Barbour R, Johnson-Wood K, Galasko D, et al. Reduction of beta-amyloid peptide42 in the cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease. Annals of neurology. 1995;38(4):643-8.

460. Mroczko B, Groblewska M, Litman-Zawadzka A, Kornhuber J, Lewczuk P. Amyloid beta oligomers (AbetaOs) in Alzheimer's disease. Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996). 2018;125(2):177-91.

461. Mucke L, Masliah E, Yu GQ, Mallory M, Rockenstein EM, Tatsuno G, Hu K, Kholodenko D, Johnson-Wood K, McConlogue L. High-level neuronal expression of abeta 1-42 in wild-type human amyloid protein precursor transgenic mice: synaptotoxicity without plaque formation. J Neurosci. 2000 Jun 1;20(11):4050-8. doi: 10.1523/JNEUROSCI.20-11-04050.2000. PMID: 10818140; PMCID: PMC6772621.

462. Müller MJ, Greverus D, Dellani PR, Weibrich C, Wille PR, Scheurich A, Stoeter P, Fellgiebel A. Functional implications of hippocampal volume and diffusivity in mild cognitive impairment. Neuroimage. 2005; 28: 1033-1042.

463. Mummery CJ, Patterson K, Price CJ, Ashburner J, Frackowiak RS, Hodges JR. A voxel-based morphometry study of semantic dementia: relationship between temporal lobe atrophy and semantic memory. Ann Neurol. 2000 Jan;47(1):36-45. PMID: 10632099.

464. Mummery CJ, Patterson K, Wise RJ, Vandenberghe R, Price CJ, Hodges JR. Disrupted temporal lobe connections in semantic dementia. Brain. 1999 Jan;122 (Pt 1):61-73. doi: 10.1093/brain/122.1.61. Erratum in: Brain. 2007 Mar;130(Pt 3):879. Vandenbergh, R [corrected to Vandenberghe, R]. PMID: 10050895.

465. N. Tzourio-Mazoyer, B. Landeau, D. Papathanassiou, F. Crivello, O. Etard, N. Delcroix, B. Mazoyer, and M. Joliot, "Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain," Neuroimage, vol. 15, no. 1, pp. 273–289, 2002.

466. Naj AC, Jun G, Reitz C, Kunkle BW, Perry W, Park YS, Beecham GW, Rajbhandary RA, Hamilton-Nelson KL, Wang LS, Kauwe JS, Huentelman MJ, Myers AJ, Bird TD, Boeve BF, Baldwin CT, Jarvik GP, Crane PK, Rogaeva E, Barmada MM, Demirci FY, Cruchaga C, Kramer PL, Ertekin-Taner N, Hardy J, Graff-Radford NR, Green RC, Larson EB, St George-Hyslop PH, Buxbaum JD, Evans DA, Schneider JA, Lunetta KL, Kamboh MI, Saykin AJ, Reiman EM, De Jager PL, Bennett DA, Morris JC, Montine TJ, Goate AM, Blacker D, Tsuang DW, Hakonarson H, Kukull WA, Foroud TM, Martin ER, Haines JL, Mayeux RP, Farrer LA, Schellenberg GD, Pericak-Vance MA; Alzheimer Disease Genetics Consortium, Albert MS, Albin RL, Apostolova LG, Arnold SE, Barber R, Barnes LL, Beach TG, Becker JT, Beekly D, Bigio EH, Bowen JD, Boxer A, Burke JR, Cairns NJ, Cantwell LB, Cao C, Carlson CS, Carney RM, Carrasquillo MM, Carroll SL, Chui HC, Clark DG, Corneveaux J, Cribbs DH, Crocco EA, DeCarli C, DeKosky ST, Dick M, Dickson DW, Duara R, Faber KM, Fallon KB, Farlow MR, Ferris S, Frosch MP, Galasko DR, Ganguli M, Gearing M, Geschwind DH, Ghetti B, Gilbert JR, Glass JD, Growdon JH, Hamilton RL, Harrell LE, Head E, Honig LS, Hulette CM, Hyman BT, Jicha GA, Jin LW, Karydas A, Kaye JA, Kim R, Koo EH, Kowall NW, Kramer JH, LaFerla FM, Lah JJ, Leverenz JB, Levey AI, Li G, Lieberman AP, Lin CF, Lopez OL, Lyketsos CG, Mack WJ, Martiniuk F, Mash DC, Masliah E, McCormick WC, McCurry SM, McDavid AN, McKee AC, Mesulam M, Miller BL,

Miller CA, Miller JW, Murrell JR, Olichney JM, Pankratz VS, Parisi JE, Paulson HL, Peskind E, Petersen RC, Pierce A, Poon WW, Potter H, Quinn JF, Raj A, Raskind M, Reisberg B, Ringman JM, Roberson ED, Rosen HJ, Rosenberg RN, Sano M, Schneider LS, Seeley WW, Smith AG, Sonnen JA, Spina S, Stern RA, Tanzi RE, Thornton-Wells TA, Trojanowski JQ, Troncoso JC, Valladares O, Van Deerlin VM, Van Eldik LJ, Vardarajan BN, Vinters HV, Vonsattel JP, Weintraub S, Welsh-Bohmer KA, Williamson J, Wishnek S, Woltjer RL, Wright CB, Younkin SG, Yu CE, Yu L. Effects of multiple genetic loci on age at onset in late-onset Alzheimer disease: a genome-wide association study. JAMA Neurol. 2014 Nov;71(11):1394-404. doi: 10.1001/jamaneurol.2014.1491. Erratum in: JAMA Neurol. 2014 Nov;71(11):1457. PMID: 25199842; PMCID: PMC4314944.

467. Narikawa, K., Misu, T., Fujihara, K., et al. (2004) CSF Chemokine Levels in Relapsing Neuromyelitisoptica and Multiple Sclerosis. Journal of Neuroimmunology, 149, 182-186. http://dx.doi.org/10.1016/j.jneuroim.2003.12.010

468. Nascimento KK, Silva KP, Malloy-Diniz LF, Butters MA, Diniz BS. Plasma and cerebrospinal fluid amyloid-β levels in late-life depression: A systematic review and meta-analysis. J Psychiatr Res. 2015 Oct;69:35-41. doi: 10.1016/j.jpsychires.2015.07.024. Epub 2015 Jul 26. PMID: 26343592; PMCID: PMC5102150.

469. Naslund, J., et al. (2000) Correlation between Elevated Levels of Amyloid Beta-Peptide in the Brain and Cognitive Decline. JAMA, 83, 1571-1577. http://dx.doi.org/10.1001/jama.283.12.1571

470. Nasreddine, Z.S., et al. (2005) The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening Tool for Mild Cognitive Impairment. Journal of the American Geriatrics Society, 53, 695-699. https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x

471. Nation DA, Sweeney MD, Montagne A, Sagare AP, D'Orazio LM, Pachicano M, Sepehrband F, Nelson AR, Buennagel DP, Harrington MG, Benzinger TLS, Fagan AM, Ringman JM, Schneider LS, Morris JC, Chui HC, Law M, Toga AW, Zlokovic BV. Blood-brain barrier breakdown is an early biomarker of human cognitive dysfunction. Nat Med. 2019 Feb;25(2):270-276. doi: 10.1038/s41591-018-0297-y. Epub 2019 Jan 14. PMID: 30643288; PMCID: PMC6367058.

472. 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 Dec;51(6):1546-54. doi: 10.1212/wnl.51.6.1546. PMID: 9855500.

473. Nelson PT, Dickson DW, Trojanowski JQ, Jack CR, Boyle PA, Arfanakis K, et al. Limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy (LATE): consensus working group report. Brain : a journal of neurology. 2019.

474. Nestor PJ, Fryer TD, Ikeda M, Hodges JR. Retrosplenial cortex (BA 29/30) hypometabolism in mild cognitive impairment (prodromal Alzheimer's disease). Eur J Neurosci. 2003 Nov;18(9):2663-7. doi: 10.1046/j.1460-9568.2003.02999.x. PMID: 14622168.

475. Neumann M, Rademakers R, Roeber S, Baker M, Kretzschmar HA, Mackenzie IR. Frontotemporal lobar degeneration with FUS pathology. Brain. 2009 Aug 11.

476. Neumann M, Sampathu DM, Kwong LK, Truax AC, Micsenyi MC, Chou TT, et al. Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. Science (New York, NY. 2006 Oct 6;314(5796):130-3.

477. Neumann M, Sampathu DM, Kwong LK, Truax AC, Micsenyi MC, Chou TT, Bruce J, Schuck T, Grossman M, Clark CM, McCluskey LF, Miller BL, Masliah E, Mackenzie IR, Feldman H, Feiden W, Kretzschmar HA, Trojanowski JQ, Lee VM. Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. Science. 2006 Oct 6;314(5796):130-3. doi: 10.1126/science.1134108. PMID: 17023659.
neurology. 2007;130(Pt 10):e82.

478. Ng TP, Feng L, Nyunt MS, Feng L, Gao Q, Lim ML, Collinson SL, Chong MS, Lim WS, Lee TS, Yap P, Yap KB. Metabolic Syndrome and the Risk of Mild Cognitive Impairment and Progression to Dementia: Follow-up of the Singapore Longitudinal Ageing Study Cohort. JAMA Neurol. 2016 Apr;73(4):456-63. doi: 10.1001/jamaneurol.2015.4899. PMID: 26926205.

479. NICE Guideline 97, 2018

480. Norgren N, Karlsson JE, Rosengren L, Stigbrand T. Monoclonal antibodies selective for low molecular weight neurofilaments. Hybrid Hybridomics. 2002 Feb;21(1):53-9. doi: 10.1089/15368590252917647. PMID: 11991817.

481. Nunomura, A., Perry, G., Aliev, G., et al. (2001) Oxidative damage is the earliest event in Alzheimer disease. Journal of Neuropathology & Experimental Neurology, 60, 759-767.

482. O'Brien, R.J. and Wong, P.C. (2011) Amyloid Precursor Protein Processing and Alzheimer's Disease. Annual Review of Neuroscience, 34, 185-204. http://dx.doi.org/10.1146/annurev-neuro-061010-113613

483. O'Callaghan P, McMullen J, Shannon C, Rafferty H, Black A. A randomized controlled trial of trauma-focused cognitive behavioral therapy for sexually exploited, war-affected Congolese girls. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2013 Apr;52(4):359-69. doi: 10.1016/j.jaac.2013.01.013. Epub 2013 Mar 6. PMID: 23582867.

484. O'Connor S, Hanlon P, O'Donnell CA, Garcia S, Glanville J, Mair FS. Understanding factors affecting patient and public engagement and recruitment to digital health interventions: a systematic review of qualitative studies. BMC Med Inform Decis Mak. 2016 Sep 15;16(1):120. doi: 10.1186/s12911-016-0359-3. PMID: 27630020; PMCID: PMC5024516.

485. Ogar, Jennifer M. MS* †; Dronkers, Nina F. PhD†; Brambati, Simona M. PhD*; Miller, Bruce L. MD*; Gorno-Tempini, Maria Luisa MD, PhD*. Progressive Nonfluent Aphasia and Its Characteristic Motor Speech Deficits. Alzheimer Disease & Associated Disorders 21(4):p S23-S30, October 2007. | DOI: 10.1097/WAD.0b013e31815d19fe

486. Oh, E.S. et al., 2009. Amyloid precursor protein increases cortical neuron size in transgenic mice. Neurobiology of aging, 30(8), pp.1238–44.

487. Olsson B, Lautner R, Andreasson U, Öhrfelt A, Portelius E, Bjerke M, Hölttä M, Rosén C, Olsson C, Strobel G, Wu E, Dakin K, Petzold M, Blennow K, Zetterberg H. CSF and blood biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. Lancet Neurol. 2016 Jun;15(7):673-684. doi: 10.1016/S1474-4422(16)00070-3. Epub 2016 Apr 8. PMID: 27068280.

488. Onari, K. and Spatz, H. (1926) Anatomische beitrage zur lehre von der pickschen umschriebenen grosshirnrinden- atrophie (“Picksche Krankheit”). (English version: Anatomical contributions to the theory of the circumscribed cortical atrophy of Pick’s disease.) Zeitschrift für die Gesamte Neurologie und Psychiatrie, 101, 470-511.

489. Onyike CU, Diehl-Schmid J. The epidemiology of frontotemporal dementia. Int Rev Psychiatry. 2013 Apr;25(2):130-7. doi: 10.3109/09540261.2013.776523. PMID: 23611343; PMCID: PMC3932112.

490. Ortiz-Teran L. Currently Available Neuroimaging Approaches in Alzheimer Disease (AD) Early Diagnosis. In: et al, ed. Suzanne de La Monte (Hg.): The Clinical Spectrum of Alzheimer's Disease -The Charge Toward Comprehensive Diagnostic and Therapeutic Strategies: InTech., 2011.

491. Ossenkoppele R, Pijnenburg YA, Perry DC, Cohn-Sheehy BI, Scheltens NM, Vogel JW, Kramer JH, van der Vlies AE, La Joie R, Rosen HJ, van der Flier WM, Grinberg LT, Rozemuller AJ,

Huang EJ, van Berckel BN, Miller BL, Barkhof F, Jagust WJ, Scheltens P, Seeley WW, Rabinovici GD. The behavioural/dysexecutive variant of Alzheimer's disease: clinical, neuroimaging and pathological features. Brain. 2015 Sep;138(Pt 9):2732-49. doi: 10.1093/brain/awv191. Epub 2015 Jul 2. PMID: 26141491; PMCID: PMC4623840.

492. Ost M, Nylen K, Csajbok L, Ohrfelt AO, Tullberg M, Wikkelso C, et al. Initial CSF total tau correlates with 1-year outcome in patients with traumatic brain injury. Neurology. 2006;67(9):1600-4.

493. Otto M, Wiltfang J, Tumani H, Zerr I, Lantsch M, Kornhuber J, et al. Elevated levels of tau-protein in cerebrospinal fluid of patients with Creutzfeldt-Jakob disease. Neurosci Lett. 1997;225(3):210-2.

494. P. Pretorius and G. Quaghebeur, “The role of MRI in the diagnosis of MS,” Clinical radiology, vol. 58, no. 6, pp. 434–448, 2003.

495. P. Vemuri, D. T. Jones, and C. R. Jack, “Resting state functional MRI in Alzheimer’s Disease,” Alzheimer’s research & therapy, vol. 4, no. 1, p. 2, 2012.

496. Palop JJ, Mucke L. Amyloid-beta-induced neuronal dysfunction in Alzheimer's disease: from synapses toward neural networks. Nat Neurosci. 2010 Jul;13(7):812-8. doi: 10.1038/nn.2583. PMID: 20581818; PMCID: PMC3072750.

497. Pannee J, Portelius E, Minthon L, Gobom J, Andreasson U, Zetterberg H, et al. Reference measurement procedure for CSF amyloid beta (Abeta)1-42 and the CSF Abeta1-42 /Abeta1-40 ratio - a cross-validation study against amyloid PET. J Neurochem. 2016;139(4):651-8.

498. 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

499. Parnetti L, Chiasserini D, Persichetti E, Eusebi P, Varghese S, Qureshi MM, Dardis A, Deganuto M, De Carlo C, Castrioto A, Balducci C, Paciotti S, Tambasco N, Bembi B, Bonanni L, Onofrj M, Rossi A, Beccari T, El-Agnaf O, Calabresi P. Cerebrospinal fluid lysosomal enzymes and alpha-synuclein in Parkinson's disease. Mov Disord. 2014 Jul;29(8):1019-27. doi: 10.1002/mds.25772. Epub 2014 Jan 16. PMID: 24436092; PMCID: PMC4282452.

500. Pase MP, Beiser A, Himali JJ, Tsao C, Satizabal CL, Vasan RS, Seshadri S, Mitchell GF. Aortic Stiffness and the Risk of Incident Mild Cognitive Impairment and Dementia. Stroke. 2016

Sep;47(9):2256-61. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.013508. Epub 2016 Aug 4. PMID: 27491735; PMCID: PMC4995162.

501. Pasquier, F. and Leys, D. (1997) Post Stroke Dementia Mechanism. Blood Thrombosis Vessels, 9, 220-226.

502. Patel S, Kai J, Atha C, Avery A, Guo B, James M, Malins S, Sampson C, Stubley M, Morriss R. Clinical characteristics of persistent frequent attenders in primary care: case-control study. Fam Pract. 2015 Dec;32(6):624-30. doi: 10.1093/fampra/cmv076. Epub 2015 Oct 8. PMID: 26450918; PMCID: PMC5926457.

503. Perl, D.P., 2010. Neuropathology of Alzheimer's disease. The Mount Sinai journal of medicine, 77(1), pp.32–42.

PET and CSF core AD biomarkers. Alzheimers Res Ther. 2019;11(1):27.

504. Petersen RC, O'Brien J. Mild Cognitive Impairment Should Be Considered for DSM-V. Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology. 2006;19(3):147-154. doi:10.1177/0891988706291085

505. Petersen RC, Roberts RO, Knopman DS, Geda YE, Cha RH, Pankratz VS, Boeve BF, Tangalos EG, Ivnik RJ, Rocca WA. Prevalence of mild cognitive impairment is higher in men. The Mayo Clinic Study of Aging. Neurology. 2010 Sep 7;75(10):889-97. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181f11d85. PMID: 20820000; PMCID: PMC2938972.

506. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. Arch Neurol. 1999 Mar;56(3):303-8. doi: 10.1001/archneur.56.3.303. Erratum in: Arch Neurol 1999 Jun;56(6):760. PMID: 10190820.

507. Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. J Intern Med. 2004 Sep;256(3):183-94. doi: 10.1111/j.1365-2796.2004.01388.x. PMID: 15324362.

508. Pfeffer RI, Kurosaki TT, Harrah CH Jr, Chance JM, Filos S. Measurement of functional activities in older adults in the community. J Gerontol. 1982 May;37(3):323-9. doi: 10.1093/geronj/37.3.323. PMID: 7069156.

509. Pick A. Über die Beziehungen der senilen Hirnatropie zur Aphasie. Pragen Medizinischen Wochenschrift. 1892;17:165-7.

510. Pickering-Brown SM, Rollinson S, Du Plessis D, Morrison KE, Varma A, Richardson AM, Neary D, Snowden JS, Mann DM. Frequency and clinical characteristics of progranulin mutation carriers in the Manchester frontotemporal lobar degeneration cohort: comparison with patients with MAPT

and no known mutations. Brain. 2008 Mar;131(Pt 3):721-31. doi: 10.1093/brain/awm331. Epub 2008 Jan 11. PMID: 18192287.

511. Piotr Lewczuk, "Currently Available Biomarkers and Strategies for the Validation of Novel Candidates for Neurochemical Dementia Diagnostics in Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment", Advances in Geriatrics, vol. 2014, Article ID 891780, 15 pages, 2014. https://doi.org/10.1155/2014/891780

512. Pitschke M, Prior R, Haupt M, Riesner D. Detection of single amyloid beta-protein aggregates in the cerebrospinal fluid of Alzheimer's patients by fluorescence correlation spectroscopy. Nat Med. 1998 Jul;4(7):832-4. doi: 10.1038/nm0798-832. PMID: 9662376.

513. Plassman, B.L., Langa, K.M., Fisher, G.G., Heeringa, S.G., Weir, D.R., Ofstedal, M.B., Burke, J.R., Hurd, M.D., Potter, G.G., Rodgers, W.L., Steffens, D.C., Willis, R.J., & Wallace, R.B. (2007). Prevalence of Dementia in the United States: The Aging, Demographics, and Memory Study. Neuroepidemiology, 29, 125 - 132.

514. Pontecorvo MJ, Devous MD, Kennedy I, Navitsky M, Lu M, Galante N, et al. A multicentre longitudinal study of flortaucipir (18F) in normal ageing, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease dementia. Brain : a journal of neurology. 2019.

515. Portelius E, Zetterberg H, Skillbäck T, Törnqvist U, Andreasson U, Trojanowski JQ, Weiner MW, Shaw LM, Mattsson N, Blennow K; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Cerebrospinal fluid neurogranin: relation to cognition and neurodegeneration in Alzheimer's disease. Brain. 2015 Nov;138(Pt 11):3373-85. doi: 10.1093/brain/awv267. Epub 2015 Sep 15. PMID: 26373605; PMCID: PMC4643642.

516. Possin KL, Feigenbaum D, Rankin KP, Smith GE, Boxer AL, Wood K, Hanna SM, Miller BL, Kramer JH. Dissociable executive functions in behavioral variant frontotemporal and Alzheimer dementias. Neurology. 2013 Jun 11;80(24):2180-5. doi: 10.1212/WNL.0b013e318296e940. Epub 2013 May 8. PMID: 23658382; PMCID: PMC3721104.

517. Price JL, Morris JC. Tangles and plaques in nondemented aging and "preclinical" Alzheimer's disease. Ann Neurol. 1999 Mar;45(3):358-68. doi: 10.1002/1531-8249(199903)45:3<358::aid-ana12>3.0.co;2-x. PMID: 10072051.

518. Prince MJ, Wu F, Guo Y, Gutierrez Robledo LM, O'Donnell M, Sullivan R, Yusuf S. The burden of disease in older people and implications for health policy and practice. Lancet. 2015 Feb 7;385(9967):549-62. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61347-7. Epub 2014 Nov 6. PMID: 25468153.

519. Prince SA, Saunders TJ, Gresty K, Reid RD. A comparison of the effectiveness of physical activity and sedentary behaviour interventions in reducing sedentary time in adults: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. Obes Rev. 2014 Nov;15(11):905-19. doi: 10.1111/obr.12215. Epub 2014 Aug 11. PMID: 25112481; PMCID: PMC4233995.

520. Psaltopoulou T, Sergentanis TN, Panagiotakos DB, Sergentanis IN, Kosti R, Scarmeas N. Mediterranean diet, stroke, cognitive impairment, and depression: A meta-analysis. Ann Neurol. 2013 Oct;74(4):580-91. doi: 10.1002/ana.23944. Epub 2013 Sep 16. PMID: 23720230.

521. Pugliese, S. (2001). Vincenzo Binetti, Cesare Pavese. Una vita imperfetta. La crisi dell'intellettuale nell'Italia del dopoguerra, Longo, Ravenna, 1998, 155 pp., ISBN 88-8063-170-5 pbk, 25,000 Lire. Modern Italy, 6(2), 238-239. doi:10.1017/S1353294400012047

522. Qizilbash N, Gregson J, Johnson ME, Pearce N, Douglas I, Wing K, Evans SJW, Pocock SJ. BMI and risk of dementia in two million people over two decades: a retrospective cohort study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2015 Jun;3(6):431-436. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00033-9. Epub 2015 Apr 9. PMID: 25866264.

523. R. Felix, W. Sch¨orner, M. Laniado, H. Niendorf, C. Claussen, W. Fiegler, and U. Speck, “Brain tumors: MR imaging with gadolinium-DTPA.,” Radiology, vol. 156, no. 3, pp. 681–688, 1985.

524. R. J. Guerreiro, J. Beck, J. R. Gibbs et al., “Genetic variability in CLU and its association with Alzheimer’s disease,” PLoS ONE, vol. 5, no. 3, Article ID e9510, 2010.

525. R. S. Desikan, F. S´egonne, B. Fischl, B. T. Quinn, B. C. Dickerson, D. Blacker, R. L. Buckner, A. M. Dale, R. P. Maguire, B. T. Hyman, et al., “An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest,” Neuroimage, vol. 31, no. 3, pp. 968–980, 2006.

526. Rabinovici GD, Jagust WJ, Furst AJ, Ogar JM, Racine CA, Mormino EC, O'Neil JP, Lal RA, Dronkers NF, Miller BL, Gorno-Tempini ML. Abeta amyloid and glucose metabolism in three variants of primary progressive aphasia. Ann Neurol. 2008 Oct;64(4):388-401. doi: 10.1002/ana.21451. PMID: 18991338; PMCID: PMC2648510.

527. Rabinovici GD, Rosen HJ, Alkalay A, Kornak J, Furst AJ, Agarwal N, Mormino EC, O'Neil JP, Janabi M, Karydas A, Growdon ME, Jang JY, Huang EJ, Dearmond SJ, Trojanowski JQ, Grinberg LT, Gorno-Tempini ML, Seeley WW, Miller BL, Jagust WJ. Amyloid vs FDG-PET in the differential diagnosis of AD and FTLD. Neurology. 2011 Dec 6;77(23):2034-42. doi:

10.1212/WNL.0b013e31823b9c5e. Epub 2011 Nov 30. PMID: 22131541; PMCID: PMC3236517.

528. Rademakers , R. , Baker , M.C. , Gass , J. , Adamson , J. , Huey , E.D. , Momeni , P. , ... Hutton , M . (2007) . Phenotypic variability associated with progranulin haploinsuffi ciency in patients with the common 1477C →T (Arg493X) mutation: An international initiative . Lancet Neurology, 6, 857 – 868 .

529. Rademakers , R. , Neumann , M. & Mackenzie , I.R . (2012) . Advances in understanding the molecular basis of frontotemporal dementia . Nature Reviews Neurology, 8, 423 – 434 .

530. Rademakers R, Eriksen JL, Baker M, Robinson T, Ahmed Z, Lincoln SJ, Finch N, Rutherford NJ, Crook RJ, Josephs KA, Boeve BF, Knopman DS, Petersen RC, Parisi JE, Caselli RJ, Wszolek ZK, Uitti RJ, Feldman H, Hutton ML, Mackenzie IR, Graff-Radford NR, Dickson DW. Common variation in the miR-659 binding-site of GRN is a major risk factor for TDP43-positive frontotemporal dementia. Hum Mol Genet. 2008 Dec 1;17(23):3631-42. doi: 10.1093/hmg/ddn257. Epub 2008 Aug 21. PMID: 18723524; PMCID: PMC2581433.

531. Rademakers, R., Hutton, M. The genetics of frontotemporal lobar degeneration. Curr Neurol Neurosci Rep 7, 434–442 (2007). https://doi.org/10.1007/s11910-007-0067-6

532. Raffaitin, C., Gin, H., Empana, J. P., Helmer, C., Berr, C., Tzourio, C., … Barberger-Gateau, P. (2009). Metabolic syndrome and risk for incident alzheimer's disease or vascular dementia. Diabetes Care, 32(1), 169–174. https://doi.org/10.2337/dc08-0272

533. Rascovsky K, Grossman M. Clinical diagnostic criteria and classification controversies in frontotemporal lobar degeneration. Int Rev Psychiatry. 2013 Apr;25(2):145-58. doi: 10.3109/09540261.2013.763341. PMID: 23611345; PMCID: PMC3906583.

534. Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, Mendez MF, Kramer JH, Neuhaus J, van Swieten JC, Seelaar H, Dopper EG, Onyike CU, Hillis AE, Josephs KA, Boeve BF, Kertesz A, Seeley WW, Rankin KP, Johnson JK, Gorno-Tempini ML, Rosen H, Prioleau-Latham CE, Lee A, Kipps CM, Lillo P, Piguet O, Rohrer JD, Rossor MN, Warren JD, Fox NC, Galasko D, Salmon DP, Black SE, Mesulam M, Weintraub S, Dickerson BC, Diehl-Schmid J, Pasquier F, Deramecourt V, Lebert F, Pijnenburg Y, Chow TW, Manes F, Grafman J, Cappa SF, Freedman M, Grossman M & Miller BL (2011) Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. Brain 134(Pt 9): 2456–2477.

535. Rasmussen H, Stordal E, Rosness TA. Risk factors for frontotemporal dementia. Tidsskr Nor Laegeforen. 2018 Sep 13;138(14). English, Norwegian. doi: 10.4045/tidsskr.17.0763. PMID: 30234270.

536. Ratnavalli , E. , Brayne , C. , Dawson , K. & Hodges , J.R . (2002) . The prevalence of frontotemporal dementia . Neurology, 58, 1615 – 1621 .

537. Reddy PH, Beal MF. Amyloid beta, mitochondrial dysfunction and synaptic damage: implications for cognitive decline in aging and Alzheimer's disease. Trends Mol Med. 2008 Feb;14(2):45-53. doi: 10.1016/j.molmed.2007.12.002. Epub 2008 Jan 22. PMID: 18218341; PMCID: PMC3107703.

538. Reddy PH, Manczak M et al. Amyloid-beta and mitochondria in aging and Alzheimer’s disease: implications for synaptic damage and cognitive decline. J Alzheimers Dis 2010;20 Suppl 2:S499-512.

539. Reddy PH, Mani G, Park BS, Jacques J, Murdoch G, Whetsell W Jr, Kaye J, Manczak M. Differential loss of synaptic proteins in Alzheimer's disease: implications for synaptic dysfunction. J Alzheimers Dis. 2005 Apr;7(2):103-17; discussion 173-80. doi: 10.3233/jad-2005-7203. PMID: 15851848.

540. Reiser M, Büsch D and Munzert J (2011) Strength gains by motor imagery with different ratios of physical to mental practice. Front. Psychology 2:194. doi: 10.3389/fpsyg.2011.00194

541. Ren , R.-J. , Huang , Y. , Xu , G. , Li , C.-B. , Cheng , Q. , Chen , S.-D. & Wang , G. (2012) . History, present, and progress of frontotemporal dementia in China: A systematic review. International Journal of Alzheimer’s Disease, 2012, 587215 . doi:10.1155/2012/587215

542. Renner JA, Burns JM, Hou CE, McKeel DW Jr, Storandt M, Morris JC. Progressive posterior cortical dysfunction: a clinicopathologic series. Neurology. 2004 Oct 12;63(7):1175-80. doi: 10.1212/01.wnl.0000140290.80962.bf. PMID: 15477534.

543. Renton , A.E. , Majounie , E. , Waite , A. , Sim ó n-S á nchez , J. , Rollinson , S. , Gibbs , J.R. , ... Traynor , B.J . (2011) . A hexanucleotide repeat expansion in C9ORF72 is the cause of chromosome 9p21-linked ALS-FTD . Neuron, 72, 257 – 268 .

544. Renton AE, Majounie E, Waite A, Simón-Sánchez J, Rollinson S, Gibbs JR, Schymick JC, Laaksovirta H, van Swieten JC, Myllykangas L, Kalimo H, Paetau A, Abramzon Y, Remes AM, Kaganovich A, Scholz SW, Duckworth J, Ding J, Harmer DW, Hernandez DG, Johnson JO, Mok K, Ryten M, Trabzuni D, Guerreiro RJ, Orrell RW, Neal J, Murray A, Pearson J, Jansen IE,

Sondervan D, Seelaar H, Blake D, Young K, Halliwell N, Callister JB, Toulson G, Richardson A, Gerhard A, Snowden J, Mann D, Neary D, Nalls MA, Peuralinna T, Jansson L, Isoviita VM, Kaivorinne AL, Hölttä-Vuori M, Ikonen E, Sulkava R, Benatar M, Wuu J, Chiò A, Restagno G, Borghero G, Sabatelli M; ITALSGEN Consortium, Heckerman D, Rogaeva E, Zinman L, Rothstein JD, Sendtner M, Drepper C, Eichler EE, Alkan C, Abdullaev Z, Pack SD, Dutra A, Pak E, Hardy J, Singleton A, Williams NM, Heutink P, Pickering-Brown S, Morris HR, Tienari PJ, Traynor BJ. A hexanucleotide repeat expansion in C9ORF72 is the cause of chromosome 9p21-linked ALS-FTD. Neuron. 2011 Oct 20;72(2):257-68. doi: 10.1016/j.neuron.2011.09.010. Epub 2011 Sep 21. PMID: 21944779; PMCID: PMC3200438.

545. Riedl L, Mackenzie IR, Förstl H, Kurz A, Diehl-Schmid J. Frontotemporal lobar degeneration: current perspectives. Neuropsychiatr Dis Treat. 2014 Feb 13;10:297-310. doi: 10.2147/NDT.S38706. PMID: 24600223; PMCID: PMC3928059.

546. Riemenschneider M, Wagenpfeil S, Vanderstichele H, Otto M, Wiltfang J, Kretzschmar H, Vanmechelen E, Förstl H, Kurz A. Phospho-tau/total tau ratio in cerebrospinal fluid discriminates Creutzfeldt-Jakob disease from other dementias. Mol Psychiatry. 2003 Mar;8(3):343-7. doi: 10.1038/sj.mp.4001220. PMID: 12660807.

547. Riemenschneider, M., Lautenschlager, N., Wagenpfeil, S., Diehl, J., Drzezga, A., & Kurz, A. (2002). Cerebrospinal fluid tau and β-amyloid 42 proteins identify Alzheimer disease in subjects with mild cognitive impairment. Archives of Neurology, 59(11), 1729–1734. https://doi.org/10.1001/archneur.59.11.1729

548. Risacher SL, Saykin AJ, West JD, Shen L, Firpi HA, McDonald BC; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI). Baseline MRI predictors of conversion from MCI to probable AD in the ADNI cohort. Curr Alzheimer Res. 2009 Aug;6(4):347-61. doi: 10.2174/156720509788929273. PMID: 19689234; PMCID: PMC2764863.

549. Roeber S, Mackenzie IR, Kretzschmar HA, Neumann M. TDP-43-negative FTLD-U is a significant new clinicopathological subtype of FTLD. Acta Neuropathol. 2008 Aug;116(2):147-57.

550. Rogaev EI, Sherrington R, Rogaeva EA, Levesque G, Ikeda M, Liang Y, Chi H, Lin C, Holman K, Tsuda T, et al. Familial Alzheimer's disease in kindreds with missense mutations in a gene on chromosome 1 related to the Alzheimer's disease type 3 gene. Nature. 1995 Aug 31;376(6543):775-8. doi: 10.1038/376775a0. PMID: 7651536.

551. Rohrer JD, Guerreiro R, Vandrovcova 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 Nov 3;73(18):1451-6. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181bf997a. PMID: 19884572; PMCID: PMC2779007.

552. Rohrer JD, Knight WD, Warren JE, Fox NC, Rossor MN, Warren JD. Word-finding difficulty: a clinical analysis of the progressive aphasias. Brain. 2008 Jan;131(Pt 1):8-38. doi: 10.1093/brain/awm251. Epub 2007 Oct 18. PMID: 17947337; PMCID: PMC2373641.

553. Rohrer JD, Nicholas JM, Cash DM, van Swieten J, Dopper E, Jiskoot L, van Minkelen R, Rombouts SA, Cardoso MJ, Clegg S, Espak M, Mead S, Thomas DL, De Vita E, Masellis M, Black SE, Freedman M, Keren R, MacIntosh BJ, Rogaeva E, Tang-Wai D, Tartaglia MC, Laforce R Jr, Tagliavini F, Tiraboschi P, Redaelli V, Prioni S, Grisoli M, Borroni B, Padovani A, Galimberti D, Scarpini E, Arighi A, Fumagalli G, Rowe JB, Coyle-Gilchrist I, Graff C, Fallström M, Jelic V, Ståhlbom AK, Andersson C, Thonberg H, Lilius L, Frisoni GB, Pievani M, Bocchetta M, Benussi L, Ghidoni R, Finger E, Sorbi S, Nacmias B, Lombardi G, Polito C, Warren JD, Ourselin S, Fox NC, Rossor MN, Binetti G. Presymptomatic cognitive and neuroanatomical changes in genetic frontotemporal dementia in the Genetic Frontotemporal dementia Initiative (GENFI) study: a cross-sectional analysis. Lancet Neurol. 2015 Mar;14(3):253-62. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70324-2. Epub 2015 Feb 4. Erratum in: Lancet Neurol. 2015 Dec;14(12):1151. Binetti, Giuliano [added]. PMID: 25662776; PMCID: PMC6742501.

554. Rohrer JD, Ridgway GR, Crutch SJ, Hailstone J, Goll JC, Clarkson MJ, Mead S, Beck J, Mummery C, Ourselin S, Warrington EK, Rossor MN, Warren JD. Progressive logopenic/phonological aphasia: erosion of the language network. Neuroimage. 2010 Jan 1;49(1):984-93. doi: 10.1016/j.neuroimage.2009.08.002. Epub 2009 Aug 11. PMID: 19679189; PMCID: PMC2943046.

555. Rohrer JD, Rossor MN, Warren JD. Syndromes of nonfluent primary progressive aphasia: a clinical and neurolinguistic analysis. Neurology. 2010 Aug 17;75(7):603-10. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181ed9c6b. PMID: 20713949; PMCID: PMC2931766.

556. Rohrer JD, Warren JD, Fox NC, Rossor MN. Presymptomatic studies in genetic frontotemporal dementia. Rev Neurol (Paris). 2013 Oct;169(10):820-4. doi: 10.1016/j.neurol.2013.07.010. Epub 2013 Sep 4. PMID: 24012408; PMCID: PMC3878569.

557. Rohrer JD. Structural brain imaging in frontotemporal dementia. Biochim Biophys Acta. 2012 Mar;1822(3):325-32. doi: 10.1016/j.bbadis.2011.07.014. Epub 2011 Jul 30. PMID: 21839829.

558. Rohrer JD. Structural brain imaging in frontotemporal dementia. Biochim Biophys Acta. 2012 Mar;1822(3):325-32. doi: 10.1016/j.bbadis.2011.07.014. Epub 2011 Jul 30. PMID: 21839829.

559. Rohrer, D., & Pashler, H. (2010). Recent Research on Human Learning Challenges Conventional Instructional Strategies. Educational Researcher, 39(5), 406–412. https://doi.org/10.3102/0013189X10374770

560. Rohrer, D., Taylor, K., & Sholar, B. (2010). Tests enhance the transfer of learning. Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition, 36(1), 233–239. https://doi.org/10.1037/a0017678

561. Rosness TA, Engedal K, Chemali Z. Frontotemporal Dementia: An Updated Clinician's Guide. J Geriatr Psychiatry Neurol. 2016 Sep;29(5):271-80. doi: 10.1177/0891988716654986. PMID: 27502302.

562. Rosness TA, Haugen PK, Passant U, Engedal K. Frontotemporal dementia: a clinically complex diagnosis. Int J Geriatr Psychiatry. 2008 Aug;23(8):837-42. doi: 10.1002/gps.1992. PMID: 18302319.

563. Rosso , S.M. , Kaat , L. , Baks , T. & Joosse , M . (2003a) . Frontotemporal dementia in the Netherlands: Patient characteristics and prevalence estimates from a population based study . Brain, 126, 2016 – 2022 .

564. Royall DR, Lauterbach EC, Cummings JL, Reeve A, Rummans TA, Kaufer DI, LaFrance WC Jr, Coffey CE. Executive control function: a review of its promise and challenges for clinical research. A report from the Committee on Research of the American Neuropsychiatric Association. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2002 Fall;14(4):377-405. doi: 10.1176/jnp.14.4.377. PMID: 12426407.

565. Rusanen M, Kivipelto M, Quesenberry CP Jr, Zhou J, Whitmer RA. Heavy smoking in midlife and long-term risk of Alzheimer disease and vascular dementia. Arch Intern Med. 2011 Feb 28;171(4):333-9. doi: 10.1001/archinternmed.2010.393. Epub 2010 Oct 25. PMID: 20975015.

566. 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.

567. Salvado G, Molinuevo JL, Brugulat-Serrat A, Falcon C, Grau-Rivera O, Suarez-Calvet M, et al. Centiloid cut-off values for optimal agreement between

568. Salvadores N, Shahnawaz M, Scarpini E, Tagliavini F, Soto C. Detection of misfolded Aβ oligomers for sensitive biochemical diagnosis of Alzheimer's disease. Cell Rep. 2014 Apr 10;7(1):261-8. doi: 10.1016/j.celrep.2014.02.031. Epub 2014 Mar 20. PMID: 24656814.

569. Sampathu DM, Neumann M, Kwong LK, Chou TT, Micsenyi M, Truax A, et al. Pathological heterogeneity of frontotemporal lobar degeneration with ubiquitin-positive inclusions delineated by ubiquitin immunohistochemistry and novel monoclonal antibodies. Am J Pathol. 2006 Oct;169(4):1343-52.

570. Sancesario GM, Cencioni MT, Esposito Z, Borsellino G, Nuccetelli M, Martorana A, Battistini L, Sorge R, Spalletta G, Ferrazzoli D, Bernardi G, Bernardini S, Sancesario G. The load of amyloid-β oligomers is decreased in the cerebrospinal fluid of Alzheimer's disease patients. J Alzheimers Dis. 2012;31(4):865-78. doi: 10.3233/JAD-2012-120211. PMID: 22717612.

571. Sanchez-Juan P, Green A, Ladogana A, Cuadrado-Corrales N, Sáanchez-Valle R, Mitrováa E, Stoeck K, Sklaviadis T, Kulczycki J, Hess K, Bodemer M, Slivarichová D, Saiz A, Calero M, Ingrosso L, Knight R, Janssens AC, van Duijn CM, Zerr I. CSF tests in the differential diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. Neurology. 2006 Aug 22;67(4):637-43. doi: 10.1212/01.wnl.0000230159.67128.00. PMID: 16924018.

572. Sato C, Barthelemy NR, Mawuenyega KG, Patterson BW, Gordon BA, Jockel-Balsarotti J, et al. Tau Kinetics in Neurons and the Human Central Nervous System. Neuron. 2018;98(4):861-4.

573. Scarmeas N, Chin SS, Marder K. Cortical basal ganglionic degeneration. Sci Aging Knowledge Environ. 2001 Oct 3;2001(1):dn1. doi: 10.1126/sageke.2001.1.dn1. PMID: 14602941; PMCID: PMC3033657.

574. Scarmeas N, Stern Y. Cognitive reserve and lifestyle. J Clin Exp Neuropsychol. 2003 Aug;25(5):625-33. doi: 10.1076/jcen.25.5.625.14576. PMID: 12815500; PMCID: PMC3024591.

575. Scheltens P, Leys D, Barkhof F, Huglo D, Weinstein HC, Vermersch P, Kuiper M, Steinling M, Wolters EC, Valk J. Atrophy of medial temporal lobes on MRI in "probable" Alzheimer's disease and normal ageing: diagnostic value and neuropsychological correlates. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1992 Oct;55(10):967-72. doi: 10.1136/jnnp.55.10.967. PMID: 1431963; PMCID: PMC1015202.

576. Schmidt, I., Thomas, S., Kain, P., Risse, B., Naffin, E., Klämbt, C. (2012). Kinesin heavy chain function in Drosophila glial cells controls neuronal activity. J. Neurosci. 32(22): 7466--7476.

577. Schmidtke K, Olbrich S. The Clock Reading Test: validation of an instrument for the diagnosis of dementia and disorders of visuo-spatial cognition. Int Psychogeriatr 2007 Apr;19:307-321.

578. Schmidtke K. Neuropsychologische Untersuchung bei Patienten mit Demenzverdacht. In: Hüll M, ed., 26 ed Nervenheilkunde, 2007:651-658.

579. Schmidtke, K., & Olbrich, S. (2007). The Clock Reading Test: Validation of an instrument for the diagnosis of dementia and disorders of visuo-spatial cognition. International Psychogeriatrics, 19(2), 307–321. https://doi.org/10.1017/S104161020600456X

580. Schott JM, Warren JD. Alzheimer's disease: mimics and chameleons. Practical neurology 2012;12:358-366.

581. Schroeter ML, Neumann J. Combined Imaging Markers Dissociate Alzheimer's Disease and Frontotemporal Lobar Degeneration - An ALE Meta-Analysis. Front Aging Neurosci. 2011 Jul 19;3:10. doi: 10.3389/fnagi.2011.00010. PMID: 21811457; PMCID: PMC3141339.

582. Seelaar H, Kamphorst W, Rosso SM, Azmani A, Masdjedi R, de Koning I, Maat-Kievit JA, Anar B, Donker Kaat L, Breedveld GJ, Dooijes D, Rozemuller JM, Bronner IF, Rizzu P, van Swieten JC. Distinct genetic forms of frontotemporal dementia. Neurology. 2008 Oct 14;71(16):1220-6. doi: 10.1212/01.wnl.0000319702.37497.72. Epub 2008 Aug 13. PMID: 18703462.

583. Seelaar H, Kamphorst W, Rosso SM, Azmani A, Masdjedi R, de Koning I, Maat-Kievit JA, Anar B, Donker Kaat L, Breedveld GJ, Dooijes D, Rozemuller JM, Bronner IF, Rizzu P, van Swieten JC. Distinct genetic forms of frontotemporal dementia. Neurology. 2008 Oct 14;71(16):1220-6. doi: 10.1212/01.wnl.0000319702.37497.72. Epub 2008 Aug 13. PMID: 18703462.

584. Seelaar H, Klijnsma KY, de Koning I, et al. Frequency of ubiquitin and FUS-positive, TDP-43-negative frontotemporal lobar degeneration. J Neurol 2009.

585. Seelaar H, Klijnsma KY, de Koning I, van der Lugt A, Chiu WZ, Azmani A, Rozemuller AJ, van Swieten JC. Frequency of ubiquitin and FUS-positive, TDP-43-negative frontotemporal lobar degeneration. J Neurol. 2010 May;257(5):747-53. doi: 10.1007/s00415-009-5404-z. Epub 2009 Nov 28. PMID: 19946779; PMCID: PMC2864899.

586. Seeley WW, Crawford RK, Zhou J, Miller BL, Greicius MD. Neurodegenerative diseases target large-scale human brain networks. Neuron. 2009 Apr 16;62(1):42-52. doi: 10.1016/j.neuron.2009.03.024. PMID: 19376066; PMCID: PMC2691647.

587. Selkoe DJ, Hardy J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. EMBO Mol Med. 2016;8(6):595-608.

588. Selkoe DJ. The molecular pathology of Alzheimer's disease. Neuron. 1991;6(4):487-98.

589. Selkoe, D.J., 2008. Soluble oligomers of the amyloid β-protein impair synaptic plasticity and behavior. Behavioural Brain Research, 192(1), pp.106–113.

590. Serrano-Pozo A, Frosch MP, Masliah E, Hyman BT. Neuropathological alterations in Alzheimer disease. Cold Spring Harb Perspect Med. 2011 Sep;1(1):a006189. doi: 10.1101/cshperspect.a006189. PMID: 22229116; PMCID: PMC3234452.

591. Sexton CE, Kalu UG, Filippini N, Mackay CE, Ebmeier KP. A meta-analysis of diffusion tensor imaging in mild cognitive impairment and alzheimer's disease. Neurobiol. Aging. 2011; 32: 2322.e5-18.

592. Shankar GM, Bloodgood BL, Townsend M, Walsh DM, Selkoe DJ, Sabatini BL. Natural oligomers of the Alzheimer amyloid-beta protein induce reversible synapse loss by modulating an NMDA-type glutamate receptor-dependent signaling pathway. J Neurosci. 2007 Mar 14;27(11):2866-75. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4970-06.2007. PMID: 17360908; PMCID: PMC6672572.

593. Shankar GM, Li S, Mehta TH, Garcia-Munoz A, Shepardson NE, Smith I, Brett FM, Farrell MA, Rowan MJ, Lemere CA, Regan CM, Walsh DM, Sabatini BL, Selkoe DJ. Amyloid-beta protein dimers isolated directly from Alzheimer's brains impair synaptic plasticity and memory. Nat Med. 2008 Aug;14(8):837-42. doi: 10.1038/nm1782. Epub 2008 Jun 22. PMID: 18568035; PMCID: PMC2772133.

594. Shankar, G.M. et al., 2008. Amyloid-beta protein dimers isolated directly from Alzheimer’s brains impair synaptic plasticity and memory. Nature medicine, 14(8), pp.837–42.

595. Sharma N, Chakrabarti S, Grover S. Gender differences in caregiving among family - caregivers of people with mental illnesses. World J Psychiatry. 2016 Mar 22;6(1):7-17. doi: 10.5498/wjp.v6.i1.7. PMID: 27014594; PMCID: PMC4804270.

596. Shaw LM, Arias J, Blennow K, Galasko D, Molinuevo JL, Salloway S, Schindler S, Carrillo MC, Hendrix JA, Ross A, Illes J, Ramus C, Fifer S. Appropriate use criteria for lumbar puncture and cerebrospinal fluid testing in the diagnosis of Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. 2018 Nov;14(11):1505-1521. doi: 10.1016/j.jalz.2018.07.220. Epub 2018 Oct 10. PMID: 30316776.

597. Shaw LM, Vanderstichele H, Knapik-Czajka M, Clark CM, Aisen PS, Petersen RC, et al. Cerebrospinal fluid biomarker signature in Alzheimer's disease neuroimaging initiative subjects. Annals of neurology. 2009;65(4):403-13.

598. Shaw LM, Vanderstichele H, Knapik-Czajka M, Clark CM, Aisen PS, Petersen RC, Blennow K, Soares H, Simon A, Lewczuk P, Dean R, Siemers E, Potter W, Lee VM, Trojanowski JQ; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Cerebrospinal fluid biomarker signature in Alzheimer's disease neuroimaging initiative subjects. Ann Neurol. 2009 Apr;65(4):403-13. doi: 10.1002/ana.21610. PMID: 19296504; PMCID: PMC2696350.

599. Sheline YI, Raichle ME. Resting state functional connectivity in preclinical Alzheimer's disease. Biol Psychiatry. 2013 Sep 1;74(5):340-7. doi: 10.1016/j.biopsych.2012.11.028. Epub 2013 Jan 4. PMID: 23290495; PMCID: PMC3537262.

600. Shipton OA, El-Gaby M, Apergis-Schoute J, Deisseroth K, Bannerman DM, Paulsen O, Kohl MM. Left-right dissociation of hippocampal memory processes in mice. Proc Natl Acad Sci U S A. 2014 Oct 21;111(42):15238-43. doi: 10.1073/pnas.1405648111. Epub 2014 Sep 22. PMID: 25246561; PMCID: PMC4210314.

601. Shoji M, Matsubara E, Kanai M, Watanabe M, Nakamura T, Tomidokoro Y, Shizuka M, Wakabayashi K, Igeta Y, Ikeda Y, Mizushima K, Amari M, Ishiguro K, Kawarabayashi T, Harigaya Y, Okamoto K, Hirai S. Combination assay of CSF tau, A beta 1-40 and A beta 1-42(43) as a biochemical marker of Alzheimer's disease. J Neurol Sci. 1998 Jun 30;158(2):134-40. doi: 10.1016/s0022-510x(98)00122-1. PMID: 9702683.

602. Shulman KI. Clock-drawing: is it the ideal cognitive screening test? Int J Geriatr Psychiatry. 2000 Jun;15(6):548-61. doi: 10.1002/1099-1166(200006)15:6<548::aid-gps242>3.0.co;2-u. PMID: 10861923.

603. Sjögren M, Rosengren L, Minthon L, Davidsson P, Blennow K, Wallin A. Cytoskeleton proteins in CSF distinguish frontotemporal dementia from AD. Neurology. 2000 May 23;54(10):1960-4. doi: 10.1212/wnl.54.10.1960. PMID: 10822437.

604. Sjögren M, Vanderstichele H, Agren H, Zachrisson O, Edsbagge M, Wikkelsø C, Skoog I, Wallin A, Wahlund LO, Marcusson J, Nägga K, Andreasen N, Davidsson P, Vanmechelen E, Blennow K. Tau and Abeta42 in cerebrospinal fluid from healthy adults 21-93 years of age: establishment of reference values. Clin Chem. 2001 Oct;47(10):1776-81. PMID: 11568086.

605. Skibinski , G. , Parkinson , N. , Brown , J.M. , Chakrabarti , L. , Lloyd , S. , Hummerich , H. , ... Collinge , J . (2005) . Mutations in the endosomal ESCRTIII-complex subunit CHMP2B in frontotemporal dementia . Nature Genetics, 37, 806 – 808 .

606. Skoog, I., Vanmechelen, E. and Andreasson, L.A., et al. (1996) A population-based study of tau protein and ubiquitin in cerebrospinal fluid in 85-year-olds. Neuroscience Letters, 214, 163-166.

607. Slaets S, Le Bastard N, Martin JJ, Sleegers K, Van Broeckhoven C, De Deyn PP, et al. Cerebrospinal fluid Abeta1-40 improves differential dementia diagnosis in patients with intermediate P-tau181P levels. J Alzheimers Dis. 2013;36(4):759-67.

608. Slemmon JR, Meredith J, Guss V, Andreasson U, Andreasen N, Zetterberg H, et al. Measurement of Abeta1-42 in cerebrospinal fluid is influenced by matrix effects. J Neurochem. 2012;120(2):325-33.

609. Smith, V., Devane, D., Begley, C.M. et al. Methodology in conducting a systematic review of systematic reviews of healthcare interventions. BMC Med Res Methodol 11, 15 (2011). https://doi.org/10.1186/1471-2288-11-15

610. Snider BJ, Fagan AM, Roe C, Shah AR, Grant EA, Xiong C, Morris JC, Holtzman DM. Cerebrospinal fluid biomarkers and rate of cognitive decline in very mild dementia of the Alzheimer type. Arch Neurol. 2009 May;66(5):638-45. doi: 10.1001/archneurol.2009.55. PMID: 19433664; PMCID: PMC2759394.

611. Snow, A.D. et al., 1996. Identification and Immunolocalization of a New Class of Proteoglycan (Keratan Sulfate) to the Neuritic Plaques of Alzheimer's Disease. Experimental Neurology, 138(2), pp.305–317.

612. Snowden , J.S. , Rollinson , S. , Thompson , J.C. , Harris , J.M. , Stopford , C.L. , Richardson , A.M.T. , ... Pickering-Brown , S.M . (2012) . Distinct clinical and pathological characteristics of frontotemporal dementia associated with C9ORF72 mutations . Brain, 135, 693 – 708 .

613. Snowden JS, Neary D, Mann DM. Frontotemporal dementia. Br J Psychiatry. 2002 Feb;180:140-3. doi: 10.1192/bjp.180.2.140. PMID: 11823324.

614. Snowden JS, Rollinson S, Thompson JC, Harris JM, Stopford CL, Richardson AM, Jones M, Gerhard A, Davidson YS, Robinson A, Gibbons L, Hu Q, DuPlessis D, Neary D, Mann DM, Pickering-Brown SM. Distinct clinical and pathological characteristics of frontotemporal dementia associated with C9ORF72 mutations. Brain. 2012 Mar;135(Pt 3):693-708. doi: 10.1093/brain/awr355. Epub 2012 Feb 2. PMID: 22300873; PMCID: PMC3286329.

615. Snowden JS, Stopford CL, Julien CL, Thompson JC, Davidson Y, Gibbons L, Pritchard A, Lendon CL, Richardson AM, Varma A, Neary D, Mann D. Cognitive phenotypes in Alzheimer's disease and genetic risk. Cortex. 2007 Oct;43(7):835-45. doi: 10.1016/s0010-9452(08)70683-x. PMID: 17941342.

616. Snyder HM, Corriveau RA, Craft S, Faber JE, Greenberg SM, Knopman D, Lamb BT, Montine TJ, Nedergaard M, Schaffer CB, Schneider JA, Wellington C, Wilcock DM, Zipfel GJ, Zlokovic B, Bain LJ, Bosetti F, Galis ZS, Koroshetz W, Carrillo MC. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia including Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. 2015 Jun;11(6):710-7. doi: 10.1016/j.jalz.2014.10.008. Epub 2014 Dec 12. PMID: 25510382; PMCID: PMC4731036.

617. Solé-Padullés C, Bartrés-Faz D, Junqué C, Vendrell P, Rami L, Clemente IC, Bosch B, Villar A, Bargalló N, Jurado MA, Barrios M, Molinuevo JL. Brain structure and function related to cognitive reserve variables in normal aging, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. Neurobiol Aging. 2009 Jul;30(7):1114-24. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2007.10.008. Epub 2007 Nov 28. PMID: 18053618.

618. Solfrizzi V, Colacicco AM, D'Introno A, Capurso C, Del Parigi A, Capurso SA, Argentieri G, Capurso A, Panza F. Dietary fatty acids intakes and rate of mild cognitive impairment. The Italian Longitudinal Study on Aging. Exp Gerontol. 2006 Jun;41(6):619-27. doi: 10.1016/j.exger.2006.03.017. Epub 2006 May 12. PMID: 16697546.

619. Solje E, Aaltokallio H, Koivumaa-Honkanen H, Suhonen NM, Moilanen V, Kiviharju A, Traynor B, Tienari PJ, Hartikainen P, Remes AM. The Phenotype of the C9ORF72 Expansion Carriers According to Revised Criteria for bvFTD. PLoS One. 2015 Jul 6;10(7):e0131817. doi: 10.1371/journal.pone.0131817. PMID: 26146826; PMCID: PMC4493025.

620. Solje E, Aaltokallio H, Koivumaa-Honkanen H, Suhonen NM, Moilanen V, Kiviharju A, Traynor B, Tienari PJ, Hartikainen P, Remes AM. The Phenotype of the C9ORF72 Expansion Carriers According to Revised Criteria for bvFTD. PLoS One. 2015 Jul 6;10(7):e0131817. doi: 10.1371/journal.pone.0131817. PMID: 26146826; PMCID: PMC4493025.

621. Song Y, Brady ST. Post-translational modifications of tubulin: pathways to functional diversity of microtubules. Trends Cell Biol. 2015 Mar;25(3):125-36. doi: 10.1016/j.tcb.2014.10.004. Epub 2014 Nov 25. PMID: 25468068; PMCID: PMC4344850.

622. Sonnen JA, Santa Cruz K, et al. Ecology of the Aging Human Brain. Arch Neurol 2011;68:1049-56.

623. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, Iwatsubo T, Jack CR Jr, Kaye J, Montine TJ, Park DC, Reiman EM, Rowe CC, Siemers E, Stern Y, Yaffe K, Carrillo MC, Thies B, Morrison-Bogorad M, Wagster MV, Phelps CH. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. 2011 May;7(3):280-92. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.003. Epub 2011 Apr 21. PMID: 21514248; PMCID: PMC3220946.

624. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, Iwatsubo T, Jack CR Jr, Kaye J, Montine TJ, Park DC, Reiman EM, Rowe CC, Siemers E, Stern Y, Yaffe K, Carrillo MC, Thies B, Morrison-Bogorad M, Wagster MV, Phelps CH. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. 2011 May;7(3):280-92. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.003. Epub 2011 Apr 21. PMID: 21514248; PMCID: PMC3220946.

625. Spiegel J, Pirraglia E, Osorio RS, Glodzik L, Li Y, Tsui W, et al. Greater specificity for cerebrospinal fluid P-tau231 over P-tau181 in the differentiation of healthy controls from Alzheimer's disease. J Alzheimers Dis. 2016;49(1):93-100.

626. Spies PE, Slats D, Sjögren JM, Kremer BP, Verhey FR, Rikkert MG, Verbeek MM. The cerebrospinal fluid amyloid beta42/40 ratio in the differentiation of Alzheimer's disease from non-Alzheimer's dementia. Curr Alzheimer Res. 2010 Aug;7(5):470-6. doi: 10.2174/156720510791383796. PMID: 20043812.

627. Spinelli EG, Mandelli ML, Miller ZA, Santos-Santos MA, Wilson SM, Agosta F, Grinberg LT, Huang EJ, Trojanowski JQ, Meyer M, Henry ML, Comi G, Rabinovici G, Rosen HJ, Filippi M, Miller BL, Seeley WW, Gorno-Tempini ML. Typical and atypical pathology in primary progressive aphasia variants. Ann Neurol. 2017 Mar;81(3):430-443. doi: 10.1002/ana.24885. Epub 2017 Mar 20. PMID: 28133816; PMCID: PMC5421819.

628. Spires-Jones TL, Hyman BT. The intersection of amyloid beta and tau at synapses in Alzheimer's disease. Neuron. 2014;82(4):756-71.

629. Sreedharan J, Blair IP, Tripathi VB, Hu X, Vance C, Rogelj B, Ackerley S, Durnall JC, Williams KL, Buratti E, Baralle F, de Belleroche J, Mitchell JD, Leigh PN, Al-Chalabi A, Miller CC, Nicholson G, Shaw CE. TDP-43 mutations in familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis. Science. 2008 Mar 21;319(5870):1668-72. doi: 10.1126/science.1154584. Epub 2008 Feb 28. PMID: 18309045; PMCID: PMC7116650.

630. Steele JC, Richardson JC, Olszewski J. Progressive supranuclear palsy. A heterogeneous degeneration involving the brain stem, basal ganglia and cerebellum with vertical gaze and pseudobulbar palsy, nuchal dystonia and dementia. Arch neurol. 1964 apr;10:333-59. Doi: 10.1001/archneur.1964.00460160003001. Pmid: 14107684.

631. Steinacker P, Feneberg E, Weishaupt J, Brettschneider J, Tumani H, Andersen PM, von Arnim CA, Böhm S, Kassubek J, Kubisch C, Lulé D, Müller HP, Muche R, Pinkhardt E, Oeckl P, Rosenbohm A, Anderl-Straub S, Volk AE, Weydt P, Ludolph AC, Otto M. Neurofilaments in the diagnosis of motoneuron diseases: a prospective study on 455 patients. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2016 Jan;87(1):12-20. doi: 10.1136/jnnp-2015-311387. Epub 2015 Aug 21. PMID: 26296871.

632. Stevens T, Livingston G, Kitchen G, Manela M, Walker Z & Katona C (2002) Islington study of dementia subtypes in the community. Br J Psychiatry 180: 270–276.

633. Stoeck K, Sanchez-Juan P, Gawinecka J, Green A, Ladogana A, Pocchiari M, Sanchez-Valle R, Mitrova E, Sklaviadis T, Kulczycki J, Slivarichova D, Saiz A, Calero M, Knight R, Aguzzi A, Laplanche JL, Peoc'h K, Schelzke G, Karch A, van Duijn CM, Zerr I. Cerebrospinal fluid biomarker supported diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease and rapid dementias: a longitudinal multicentre study over 10 years. Brain. 2012 Oct;135(Pt 10):3051-61. doi: 10.1093/brain/aws238. Epub 2012 Sep 25. PMID: 23012332; PMCID: PMC3470713.

634. Stopford CL, Thompson JC, Neary D, Richardson AM, Snowden JS. Working memory, attention, and executive function in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. Cortex. 2012 Apr;48(4):429-46. doi: 10.1016/j.cortex.2010.12.002. Epub 2010 Dec 21. PMID: 21237452.

635. Stoub TR, Bulgakova M, Leurgans S, Bennett DA, Fleischman D, Turner DA, deToledo-Morrell L. MRI predictors of risk of incident Alzheimer disease: a longitudinal study. Neurology. 2005 May 10;64(9):1520-4. doi: 10.1212/01.WNL.0000160089.43264.1A. PMID: 15883311.

636. Strozyk D, Blennow K, White LR, Launer LJ. CSF Abeta 42 levels correlate with amyloid-neuropathology in a population-based autopsy study. Neurology. 2003 Feb 25;60(4):652-6. doi: 10.1212/01.wnl.0000046581.81650.d0. PMID: 12601108.

637. Stuart M. Pickering-Brown, Matt Baker, Jenny Gass, Bradley F. Boeve, Clement T. Loy, William S. Brooks, Ian R. A. Mackenzie, Ralph N. Martins, John B. J. Kwok, Glenda M. Halliday, Jillian Kril, Peter R. Schofield, David M. A. Mann, Mike Hutton, Mutations in progranulin explain atypical phenotypes with variants in MAPT, Brain, Volume 129, Issue 11, November 2006, Pages 3124–3126, https://doi.org/10.1093/brain/awl289

638. Suárez-Calvet M, Morenas-Rodríguez E, Kleinberger G, Schlepckow K, Araque Caballero MÁ, Franzmeier N, Capell A, Fellerer K, Nuscher B, Eren E, Levin J, Deming Y, Piccio L, Karch CM, Cruchaga C, Shaw LM, Trojanowski JQ, Weiner M, Ewers M, Haass C; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Early increase of CSF sTREM2 in Alzheimer's disease is associated with tau related-neurodegeneration but not with amyloid-β pathology. Mol Neurodegener. 2019 Jan 10;14(1):1. doi: 10.1186/s13024-018-0301-5. PMID: 30630532; PMCID: PMC6327425.

639. Sundelöf J, Arnlöv J, Ingelsson E, Sundström J, Basu S, Zethelius B, Larsson A, Irizarry MC, Giedraitis V, Rönnemaa E, Degerman-Gunnarsson M, Hyman BT, Basun H, Kilander L, Lannfelt L. Serum cystatin C and the risk of Alzheimer disease in elderly men. Neurology. 2008 Sep 30;71(14):1072-9. doi: 10.1212/01.wnl.0000326894.40353.93. PMID: 18824671; PMCID: PMC2676985.

640. Sunderland T, Linker G, Mirza N, Putnam KT, Friedman DL, Kimmel LH, Bergeson J, Manetti GJ, Zimmermann M, Tang B, Bartko JJ, Cohen RM. Decreased beta-amyloid1-42 and increased tau levels in cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer disease. JAMA. 2003 Apr 23-30;289(16):2094-103. doi: 10.1001/jama.289.16.2094. Erratum in: JAMA. 2007 Oct 3;298(13):1516. PMID: 12709467.

641. Sutphen CL, McCue L, Herries EM, Xiong C, Ladenson JH, Holtzman DM, Fagan AM; ADNI. Longitudinal decreases in multiple cerebrospinal fluid biomarkers of neuronal injury in symptomatic late onset Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. 2018 Jul;14(7):869-879. doi: 10.1016/j.jalz.2018.01.012. Epub 2018 Mar 23. PMID: 29580670; PMCID: PMC6110083.

642. Tapiola T, Alafuzoff I, Herukka SK, Parkkinen L, Hartikainen P, Soininen H, et al. Cerebrospinal fluid {beta}-amyloid 42 and tau proteins as biomarkers of Alzheimer-type pathologic changes in the brain. Arch Neurol. 2009;66(3):382-9.

643. Tarawneh R, Lee JM, Ladenson JH, Morris JC, Holtzman DM (2012) CSF VILIP-1 predicts rates of cognitive decline in early Alzheimer disease. Neurology 78, 709-719.

644. Tartaglia M, Gelb BD, Zenker M. Noonan syndrome and clinically related disorders. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2011 Feb;25(1):161-79. doi: 10.1016/j.beem.2010.09.002. PMID: 21396583; PMCID: PMC3058199.

645. Terry RD, Davies P. Dementia of the Alzheimer type. Annu Rev Neurosci. 1980;3:77-95. doi: 10.1146/annurev.ne.03.030180.000453. PMID: 6251745.

646. Terry RD, Masliah E, Salmon DP, Butters N, DeTeresa R, Hill R, et al. Physical basis of cognitive alterations in Alzheimer's disease: synapse loss is the major correlate of cognitive impairment. Annals of neurology. 1991;30(4):572-80.

647. Terry RD: Alzheimer’s disease, in Davies RL, Robertson DM (eds): Textbook of Neirropathology. Baltimore, Williams & Wilkins, 1985, pp 824-841.

648. Teunissen CE, Veerhuis R, De Vente J, Verhey FR, Vreeling F, van Boxtel MP, Glatz JF, Pelsers MA. Brain-specific fatty acid-binding protein is elevated in serum of patients with dementia-related diseases. Eur J Neurol. 2011 Jun;18(6):865-71. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03273.x. Epub 2010 Dec 8. PMID: 21143341.

649. Teunissen CE, Verberk IMW, Thijssen EH, Vermunt L, Hansson O, Zetterberg H, van der Flier WM, Mielke MM, Del Campo M. Blood-based biomarkers for Alzheimer's disease: towards clinical implementation. Lancet Neurol. 2022 Jan;21(1):66-77. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00361-6. Epub 2021 Nov 24. PMID: 34838239.

650. Teunissen CE, Verwey NA, Kester MI, van Uffelen K, Blankenstein MA. Standardization of Assay Procedures for Analysis of the CSF Biomarkers Amyloid β((1-42)), Tau, and Phosphorylated Tau in Alzheimer's Disease: Report of an International Workshop. Int J Alzheimers Dis. 2010 Sep 27;2010:635053. doi: 10.4061/2010/635053. PMID: 20936143; PMCID: PMC2948880.

651. The Royal College of Radiologists RCoPoL, Royal College of Physicians and Surgeons of Glasgow, Royal College of Physicians of Edinburgh, British Nuclear Medicine Society, Administration of Radioactive Substances Advisory

652. Thomas T, Thomas G, McLendon C, Sutton T, Mullan M. Beta-amyloid-mediated vasoactivity and vascular endothelial damage. Nature. 1996; 380: 168-171.

653. Thompson LY, Snyder CR, Hoffman L, Michael ST, Rasmussen HN, Billings LS, Heinze L, Neufeld JE, Shorey HS, Roberts JC, Roberts DE. Dispositional forgiveness of self, others, and situations. J Pers. 2005 Apr;73(2):313-59. doi: 10.1111/j.1467-6494.2005.00311.x. PMID: 15745433.

654. Thompson PM, Hayashi KM, de Zubicaray G, Janke AL, Rose SE, Semple J, Herman D, Hong MS, Dittmer SS, Doddrell DM et al. Dynamics of gray matter loss in Alzheimer's disease. J. Neurosci. 2003; 23: 994-1005.

655. Thompson PM, Hayashi KM, Sowell ER, Gogtay N, Giedd JN, Rapoport JL, de Zubicaray GI, Janke AL, Rose SE, Semple J, Doddrell DM, Wang Y, van Erp TG, Cannon TD, Toga AW. Mapping cortical change in Alzheimer's disease, brain development, and schizophrenia. Neuroimage. 2004;23 Suppl 1:S2-18. doi: 10.1016/j.neuroimage.2004.07.071. PMID: 15501091.

656. Thorsell A, Bjerke M, Gobom J, Brunhage E, Vanmechelen E, Andreasen N, Hansson O, Minthon L, Zetterberg H, Blennow K. Neurogranin in cerebrospinal fluid as a marker of synaptic degeneration in Alzheimer's disease. Brain Res. 2010 Nov 29;1362:13-22. doi: 10.1016/j.brainres.2010.09.073. Epub 2010 Sep 25. PMID: 20875798.

657. Tiraboschi P, Hansen LA, Thal LJ, Corey-Bloom J. The importance of neuritic plaques and tangles to the development and evolution of AD. Neurology. 2004 Jun 8;62(11):1984-9. doi: 10.1212/01.wnl.0000129697.01779.0a. PMID: 15184601.

658. Toledo JB, Cairns NJ, Da X, Chen K, Carter D, Fleisher A, et al. Clinical and multimodal biomarker correlates of ADNI neuropathological findings. Acta neuropathologica communications. 2013;1:65.

659. Toledo JB, Xie SX, Trojanowski JQ, Shaw LM. Longitudinal change in CSF Tau and Abeta biomarkers for up to 48 months in ADNI. Acta Neuropathol. 2013;126(5):659-70.

660. Tolppanen AM, Solomon A, Kulmala J, Kåreholt I, Ngandu T, Rusanen M, Laatikainen T, Soininen H, Kivipelto M. Leisure-time physical activity from mid- to late life, body mass index, and risk of dementia. Alzheimers Dement. 2015 Apr;11(4):434-443.e6. doi: 10.1016/j.jalz.2014.01.008. Epub 2014 Apr 8. PMID: 24721528.

661. Tomiyama T, Matsuyama S, Iso H, Umeda T, Takuma H, Ohnishi K, Ishibashi K, Teraoka R, Sakama N, Yamashita T, Nishitsuji K, Ito K, Shimada H, Lambert MP, Klein WL, Mori H. A mouse model of amyloid beta oligomers: their contribution to synaptic alteration, abnormal tau

phosphorylation, glial activation, and neuronal loss in vivo. J Neurosci. 2010 Apr 7;30(14):4845-56. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5825-09.2010. PMID: 20371804; PMCID: PMC6632783.

662. Toombs J, Foiani MS, Wellington H, Paterson RW, Arber C, Heslegrave A, et al. Amyloid beta peptides are differentially vulnerable to preanalytical surface exposure, an effect incompletely mitigated by the use of ratios. Alzheimers Dement (Amst). 2018;10:311-21.

663. Torralva T, Roca M, Gleichgerrcht E, Bekinschtein T, Manes F. A neuropsychological battery to detect specific executive and social cognitive impairments in early frontotemporal dementia. Brain. 2009 May;132(Pt 5):1299-309. doi: 10.1093/brain/awp041. Epub 2009 Mar 31. PMID: 19336463.

664. Tsai PH, Teng E, Liu C, et al. Posterior cortical atrophy: evidence for discrete syndromes of early-onset Alzheimer's disease. Am J Alzheimers Dis Other Demen 2011;26:413e418.

665. Tsai RM, Bejanin A, Lesman-Segev O, LaJoie R, Visani A, Bourakova V, et al. (18)F-flortaucipir (AV-1451) tau PET in frontotemporal dementia syndromes. Alzheimers Res Ther. 2019;11(1):13.

666. Urwin H, Josephs KA, Rohrer JD, Mackenzie IR, Neumann M, Authier A, et al. FUS pathology defines the majority of tau- and TDP-43-negative frontotemporal lobar degeneration. Acta Neuropathol. 2010 May 20.

667. van der Flier WM, Scheltens P. Epidemiology and risk factors of dementia. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2005 Dec;76 Suppl 5(Suppl 5):v2-7. doi: 10.1136/jnnp.2005.082867. PMID: 16291918; PMCID: PMC1765715.

668. Van der Mussele S, Bekelaar K, Le Bastard N, Vermeiren Y, Saerens J, Somers N, Mariën P, Goeman J, De Deyn PP, Engelborghs S. Prevalence and associated behavioral symptoms of depression in mild cognitive impairment and dementia due to Alzheimer's disease. Int J Geriatr Psychiatry. 2013 Sep;28(9):947-58. doi: 10.1002/gps.3909. Epub 2012 Dec 17. PMID: 23255479.

669. van der Zee J, Gijselinck I, Dillen L, Van Langenhove T, Theuns J, Engelborghs S, Philtjens S, Vandenbulcke M, Sleegers K, Sieben A, Bäumer V, Maes G, Corsmit E, Borroni B, Padovani A, Archetti S, Perneczky R, Diehl-Schmid J, de Mendonça A, Miltenberger-Miltenyi G, Pereira S, Pimentel J, Nacmias B, Bagnoli S, Sorbi S, Graff C, Chiang HH, Westerlund M, Sanchez-Valle R, Llado A, Gelpi E, Santana I, Almeida MR, Santiago B, Frisoni G, Zanetti O, Bonvicini C, Synofzik M, Maetzler W, Vom Hagen JM, Schöls L, Heneka MT, Jessen F, Matej R, Parobkova E, Kovacs GG, Ströbel T, Sarafov S, Tournev I, Jordanova A, Danek A, Arzberger T, Fabrizi GM, Testi S, Salmon E, Santens P, Martin JJ, Cras P, Vandenberghe R, De Deyn PP, Cruts M, Van

Broeckhoven C, van der Zee J, Gijselinck I, Dillen L, Van Langenhove T, Theuns J, Philtjens S, Sleegers K, Bäumer V, Maes G, Corsmit E, Cruts M, Van Broeckhoven C, van der Zee J, Gijselinck I, Dillen L, Van Langenhove T, Philtjens S, Theuns J, Sleegers K, Bäumer V, Maes G, Cruts M, Van Broeckhoven C, Engelborghs S, De Deyn PP, Cras P, Engelborghs S, De Deyn PP, Vandenbulcke M, Vandenbulcke M, Borroni B, Padovani A, Archetti S, Perneczky R, Diehl-Schmid J, Synofzik M, Maetzler W, Müller Vom Hagen J, Schöls L, Synofzik M, Maetzler W, Müller Vom Hagen J, Schöls L, Heneka MT, Jessen F, Ramirez A, Kurzwelly D, Sachtleben C, Mairer W, de Mendonça A, Miltenberger-Miltenyi G, Pereira S, Firmo C, Pimentel J, Sanchez-Valle R, Llado A, Antonell A, Molinuevo J, Gelpi E, Graff C, Chiang HH, Westerlund M, Graff C, Kinhult Ståhlbom A, Thonberg H, Nennesmo I, Börjesson-Hanson A, Nacmias B, Bagnoli S, Sorbi S, Bessi V, Piaceri I, Santana I, Santiago B, Santana I, Helena Ribeiro M, Rosário Almeida M, Oliveira C, Massano J, Garret C, Pires P, Frisoni G, Zanetti O, Bonvicini C, Sarafov S, Tournev I, Jordanova A, Tournev I, Kovacs GG, Ströbel T, Heneka MT, Jessen F, Ramirez A, Kurzwelly D, Sachtleben C, Mairer W, Jessen F, Matej R, Parobkova E, Danel A, Arzberger T, Maria Fabrizi G, Testi S, Ferrari S, Cavallaro T, Salmon E, Santens P, Cras P; European Early-Onset Dementia Consortium. A pan-European study of the C9orf72 repeat associated with FTLD: geographic prevalence, genomic instability, and intermediate repeats. Hum Mutat. 2013 Feb;34(2):363-73. doi: 10.1002/humu.22244. Epub 2013 Jan 4. PMID: 23111906; PMCID: PMC3638346.

670. van Es MA, Veldink JH, Saris CG, Blauw HM, van Vught PW, Birve A, Lemmens R, Schelhaas HJ, Groen EJ, Huisman MH, van der Kooi AJ, de Visser M, Dahlberg C, Estrada K, Rivadeneira F, Hofman A, Zwarts MJ, van Doormaal PT, Rujescu D, Strengman E, Giegling I, Muglia P, Tomik B, Slowik A, Uitterlinden AG, Hendrich C, Waibel S, Meyer T, Ludolph AC, Glass JD, Purcell S, Cichon S, Nöthen MM, Wichmann HE, Schreiber S, Vermeulen SH, Kiemeney LA, Wokke JH, Cronin S, McLaughlin RL, Hardiman O, Fumoto K, Pasterkamp RJ, Meininger V, Melki J, Leigh PN, Shaw CE, Landers JE, Al-Chalabi A, Brown RH Jr, Robberecht W, Andersen PM, Ophoff RA, van den Berg LH. Genome-wide association study identifies 19p13.3 (UNC13A) and 9p21.2 as susceptibility loci for sporadic amyotrophic lateral sclerosis. Nat Genet. 2009 Oct;41(10):1083-7. doi: 10.1038/ng.442. Epub 2009 Sep 6. PMID: 19734901.

671. van Harten AC, Kester MI, Visser PJ, Blankenstein MA, Pijnenburg YA, van der Flier WM, Scheltens P. Tau and p-tau as CSF biomarkers in dementia: a meta-analysis. Clin Chem Lab Med. 2011 Mar;49(3):353-66. doi: 10.1515/CCLM.2011.086. Epub 2011 Feb 23. PMID: 21342021.

672. Van Langenhove T, van der Zee J, Sleegers K, Engelborghs S, Vandenberghe R, Gijselinck I, Van den Broeck M, Mattheijssens M, Peeters K, De Deyn PP, Cruts M, Van Broeckhoven C. Genetic contribution of FUS to frontotemporal lobar degeneration. Neurology. 2010 Feb 2;74(5):366-71. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181ccc732. PMID: 20124201.

673. van Swieten J, Spillantini MG. Hereditary frontotemporal dementia caused by Tau gene mutations. Brain pathology (Zurich, Switzerland). 2007 Jan;17(1):63-73.

674. Vance C, Rogelj B, Hortobágyi T, De Vos KJ, Nishimura AL, Sreedharan J, Hu X, Smith B, Ruddy D, Wright P, Ganesalingam J, Williams KL, Tripathi V, Al-Saraj S, Al-Chalabi A, Leigh PN, Blair IP, Nicholson G, de Belleroche J, Gallo JM, Miller CC, Shaw CE. Mutations in FUS, an RNA processing protein, cause familial amyotrophic lateral sclerosis type 6. Science. 2009 Feb 27;323(5918):1208-1211. doi: 10.1126/science.1165942. PMID: 19251628; PMCID: PMC4516382.

675. Vanmechelen E, Vanderstichele H, Davidsson P, Van Kerschaver E, 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.

676. Vemuri P, Jack CR Jr. Role of structural MRI in Alzheimer's disease. Alzheimers Res Ther. 2010 Aug 31;2(4):23. doi: 10.1186/alzrt47. PMID: 20807454; PMCID: PMC2949589.

677. Vemuri P, Wiste HJ, Weigand SD, Shaw LM, Trojanowski JQ, Weiner MW, Knopman DS, Petersen RC, Jack CR Jr; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. MRI and CSF biomarkers in normal, MCI, and AD subjects: predicting future clinical change. Neurology. 2009 Jul 28;73(4):294-301. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181af79fb. PMID: 19636049; PMCID: PMC2715214.

678. Vergallo A, Bun RS, Toschi N, Baldacci F, Zetterberg H, Blennow K, Cavedo E, Lamari F, Habert MO, Dubois B, Floris R, Garaci F, Lista S, Hampel H; INSIGHT-preAD study group; Alzheimer Precision Medicine Initiative (APMI). Association of cerebrospinal fluid α-synuclein with total and phospho-tau181 protein concentrations and brain amyloid load in cognitively normal subjective memory complainers stratified by Alzheimer's disease biomarkers. Alzheimers Dement. 2018 Dec;14(12):1623-1631. doi: 10.1016/j.jalz.2018.06.3053. Epub 2018 Jul 26. PMID: 30055132.

679. Vernooij MW, Ikram MA, Vrooman HA, Wielopolski PA, Krestin GP, Hofman A, Niessen WJ, Van der Lugt A, Breteler MMB. White matter microstructural integrity and cognitive function in a general elderly population. Arch. Gen. Psychiatry. 2009; 66: 545-553.

680. Visser PJ, Verhey F, Knol DL, Scheltens P, Wahlund LO, Freund-Levi Y, Tsolaki M, Minthon L, Wallin AK, Hampel H, Bürger K, Pirttila T, Soininen H, Rikkert MO, Verbeek MM, Spiru L, Blennow K. Prevalence and prognostic value of CSF markers of Alzheimer's disease pathology in patients with subjective cognitive impairment or mild cognitive impairment in the DESCRIPA study: a prospective cohort study. Lancet Neurol. 2009 Jul;8(7):619-27. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70139-5. Epub 2009 Jun 10. PMID: 19523877.

681. Viswanathan J, Haapasalo A, Böttcher C, Miettinen R, Kurkinen KM, Lu A, Thomas A, Maynard CJ, Romano D, Hyman BT, Berezovska O, Bertram L, Soininen H, Dantuma NP, Tanzi RE, Hiltunen M. Alzheimer's disease-associated ubiquilin-1 regulates presenilin-1 accumulation and aggresome formation. Traffic. 2011 Mar;12(3):330-48. doi: 10.1111/j.1600-0854.2010.01149.x. Epub 2011 Jan 7. PMID: 21143716; PMCID: PMC3050036.

682. von Strauss E, Viitanen M, De Ronchi D, Winblad B, Fratiglioni L. Aging and the occurrence of dementia: findings from a population-based cohort with a large sample of nonagenarians. Arch Neurol. 1999 May;56(5):587-92. doi: 10.1001/archneur.56.5.587. PMID: 10328254.

683. Wallesch C. Demenzen. 2., überarbeitete und erweiterte Auflage. Stuttgart: Thieme (Referenzreihe Neurologie Herausgegeben von G. Deuschl, H.C. Diener, H.C. Hopf)., 2012.

684. Wallin AK, Blennow K, Zetterberg H, Londos E, Minthon L, Hansson O. CSF biomarkers predict a more malignant outcome in Alzheimer disease. Neurology. 2010 May 11;74(19):1531-7. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181dd4dd8. PMID: 20458070.

685. Walsh, D., et al. (2002) Naturally Secreted Oligomers of Amyloid-Beta Protein Potently Inhibit Hippocampal Long-Term Potentiation in Vivo. Nature, 416, 535-539. http://dx.doi.org/10.1038/416535a

686. Watts , G. , Wymer , J. , Kovach , M. , Mehta , S. , Mumm , S. , Darvish , D. , ... Kimonis , V . (2004) . Inclusion body myopathy associated with Paget disease of bone and frontotemporal dementia is caused by mutant valosin-containing protein . Nature Genetics, 36, 377 – 381 .

687. Weintraub S, Dikmen SS, Heaton RK, Tulsky DS, Zelazo PD, Bauer PJ, Carlozzi NE, Slotkin J, Blitz D, Wallner-Allen K, Fox NA, Beaumont JL, Mungas D, Nowinski CJ, Richler J, Deocampo JA, Anderson JE, Manly JJ, Borosh B, Havlik R, Conway K, Edwards E, Freund L, King JW, Moy

C, Witt E, Gershon RC. Cognition assessment using the NIH Toolbox. Neurology. 2013 Mar 12;80(11 Suppl 3):S54-64. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182872ded. PMID: 23479546; PMCID: PMC3662346.

688. Wellington H, Paterson RW, Portelius E, Törnqvist U, Magdalinou N, Fox NC, Blennow K, Schott JM, Zetterberg H. Increased CSF neurogranin concentration is specific to Alzheimer disease. Neurology. 2016 Mar 1;86(9):829-35. doi: 10.1212/WNL.0000000000002423. Epub 2016 Jan 29. PMID: 26826204; PMCID: PMC4793782.

689. Westman E, Cavallin L, Muehlboeck JS, Zhang Y, Mecocci P, Vellas B, Tsolaki M, Kłoszewska I, Soininen H, Spenger C, Lovestone S, Simmons A, Wahlund LO; AddNeuroMed consortium. Sensitivity and specificity of medial temporal lobe visual ratings and multivariate regional MRI classification in Alzheimer's disease. PLoS One. 2011;6(7):e22506. doi: 10.1371/journal.pone.0022506. Epub 2011 Jul 21. PMID: 21811624; PMCID: PMC3141068.

690. Weston PS, Simpson IJ, Ryan NS, Ourselin S, Fox NC. Diffusion imaging changes in grey matter in Alzheimer's disease: a potential marker of early neurodegeneration. Alzheimers Res Ther. 2015 Jul 1;7(1):47. doi: 10.1186/s13195-015-0132-3. PMID: 26136857; PMCID: PMC4487800.

691. White AR, Du T, Laughton KM, Volitakis I, Sharples RA, Xilinas ME, Hoke DE, Holsinger RM, Evin G, Cherny RA, Hill AF, Barnham KJ, Li QX, Bush AI, Masters CL. Degradation of the Alzheimer disease amyloid beta-peptide by metal-dependent up-regulation of metalloprotease activity. J Biol Chem. 2006 Jun 30;281(26):17670-80. doi: 10.1074/jbc.M602487200. Epub 2006 Apr 28. PMID: 16648635.

692. Whitehouse PJ, Price DL, Struble RG, Clark AW, Coyle JT, Delon MR. Alzheimer's disease and senile dementia: loss of neurons in the basal forebrain. Science. 1982 Mar 5;215(4537):1237-9. doi: 10.1126/science.7058341. PMID: 7058341.

693. Whitmer RA, Gunderson EP, Barrett-Connor E, Quesenberry CP Jr, Yaffe K. Obesity in middle age and future risk of dementia: a 27 year longitudinal population based study. BMJ. 2005 Jun 11;330(7504):1360. doi: 10.1136/bmj.38446.466238.E0. Epub 2005 Apr 29. PMID: 15863436; PMCID: PMC558283.

694. Whitwell JL, Jack CRJ, Pankratz VS, Parisi JE, Knopman DS, Boeve BF, Petersen RC, Dickson DW, Josephs KA. Rates of brain atrophy over time in autopsy-proven frontotemporal dementia and Alzheimer disease. Neuroimage. 2008a; 39: 1034-1040.

695. Whitwell JL, Przybelski SA, Weigand SD, Ivnik RJ, Vemuri P, Gunter JL, Senjem ML, Shiung MM, Boeve BF, Knopman DS, Parisi JE, Dickson DW, Petersen RC, Jack CR Jr, Josephs KA. Distinct anatomical subtypes of the behavioural variant of frontotemporal dementia: a cluster analysis study. Brain. 2009 Nov;132(Pt 11):2932-46. doi: 10.1093/brain/awp232. Epub 2009 Sep 17. PMID: 19762452; PMCID: PMC2768663.

696. Whitwell JL, Weigand SD, Boeve BF, Senjem ML, Gunter JL, DeJesus-Hernandez M, Rutherford NJ, Baker M, Knopman DS, Wszolek ZK, Parisi JE, Dickson DW, Petersen RC, Rademakers R, Jack CR Jr, Josephs KA. Neuroimaging signatures of frontotemporal dementia genetics: C9ORF72, tau, progranulin and sporadics. Brain. 2012 Mar;135(Pt 3):794-806. doi: 10.1093/brain/aws001. PMID: 22366795; PMCID: PMC3286334.

697. Wicklund MR, Duffy JR, Strand EA, Machulda MM, Whitwell JL, Josephs KA. Quantitative application of the primary progressive aphasia consensus criteria. Neurology. 2014 Apr 1;82(13):1119-26. doi: 10.1212/WNL.0000000000000261. Epub 2014 Mar 5. PMID: 24598709; PMCID: PMC3966800.

698. Wilcock, D.M., Griffin, W.S.T. Down's syndrome, neuroinflammation, and Alzheimer neuropathogenesis. J Neuroinflammation 10, 864 (2013). https://doi.org/10.1186/1742-2094-10-84

699. Willemse E, van Uffelen K, Brix B, Engelborghs S, Vanderstichele H, Teunissen C. How to handle adsorption of cerebrospinal fluid amyloid beta (1- 42) in laboratory practice? Identifying problematic handlings and resolving the issue by use of the Abeta42/Abeta40 ratio. Alzheimers Dement. 2017;13(8):885-92.

700. Williams, D.R., 2006. Tauopathies: Classification and clinical update on neurodegenerative diseases associated with microtubule-associated protein tau. Internal Medicine Journal, 36(10), pp.652–660.

701. Wilson RS, Capuano AW, Boyle PA, Hoganson GM, Hizel LP, Shah RC, Nag S, Schneider JA, Arnold SE, Bennett DA. Clinical-pathologic study of depressive symptoms and cognitive decline in old age. Neurology. 2014 Aug 19;83(8):702-9. doi: 10.1212/WNL.0000000000000715. Epub 2014 Jul 30. PMID: 25080520; PMCID: PMC4150132.

702. Wiltfang J, Esselmann H, Bibl M, Hüll M, Hampel H, Kessler H, Frölich L, Schröder J, Peters O, Jessen F, Luckhaus C, Perneczky R, Jahn H, Fiszer M, Maler JM, Zimmermann R, Bruckmoser R, Kornhuber J, Lewczuk P. Amyloid beta peptide ratio 42/40 but not A beta 42 correlates with

phospho-Tau in patients with low- and high-CSF A beta 40 load. J Neurochem. 2007 May;101(4):1053-9. doi: 10.1111/j.1471-4159.2006.04404.x. Epub 2007 Jan 24. PMID: 17254013.

703. Wimo A, Winblad B, Aguero-Torres H, von Strauss E. The magnitude of dementia occurrence in the world. Alzheimer Dis Assoc Disord. 2003 Apr-Jun;17(2):63-7. doi: 10.1097/00002093-200304000-00002. PMID: 12794381.

704. Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, Jelic V, Fratiglioni L, Wahlund LO, Nordberg A, Bäckman L, Albert M, Almkvist O, Arai H, Basun H, Blennow K, de Leon M, DeCarli C, Erkinjuntti T, Giacobini E, Graff C, Hardy J, Jack C, Jorm A, Ritchie K, van Duijn C, Visser P, Petersen RC. Mild cognitive impairment--beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. J Intern Med. 2004 Sep;256(3):240-6. doi: 10.1111/j.1365-2796.2004.01380.x. PMID: 15324367.

705. Wittenberg D, Possin KL, Rascovsky K, Rankin KP, Miller BL, Kramer JH. The early neuropsychological and behavioral characteristics of frontotemporal dementia. Neuropsychol Rev. 2008 Mar;18(1):91-102. doi: 10.1007/s11065-008-9056-z. Epub 2008 Feb 29. PMID: 18311522; PMCID: PMC3000668.

706. Wolfsgruber S, Wagner M, Schmidtke K, Frölich L, Kurz A, Schulz S, Hampel H, Heuser I, Peters O, Reischies FM, Jahn H, Luckhaus C, Hüll M, Gertz HJ, Schröder J, Pantel J, Rienhoff O, Rüther E, Henn F, Wiltfang J, Maier W, Kornhuber J, Jessen F. Memory concerns, memory performance and risk of dementia in patients with mild cognitive impairment. PLoS One. 2014 Jul 14;9(7):e100812. doi: 10.1371/journal.pone.0100812. PMID: 25019225; PMCID: PMC4096405.

707. Woollacott IOC, Nicholas JM, Heslegrave A, Heller C, Foiani MS, Dick KM, Russell LL, Paterson RW, Keshavan A, Fox NC, Warren JD, Schott JM, Zetterberg H, Rohrer JD. Cerebrospinal fluid soluble TREM2 levels in frontotemporal dementia differ by genetic and pathological subgroup. Alzheimers Res Ther. 2018 Aug 16;10(1):79. doi: 10.1186/s13195-018-0405-8. PMID: 30111356; PMCID: PMC6094471.

708. X. Hua, A. D. Leow, N. Parikshak, S. Lee, M.-C. Chiang, A. W. Toga, C. R. Jack Jr, M. W. Weiner, P. M. Thompson, A. D. N. Initiative, et al., “Tensor-based morphometry as a neuroimaging biomarker for Alzheimer’s disease: an MRI study of 676 AD, MCI, and normal subjects,” Neuroimage, vol. 43, no. 3, pp. 458–469, 2008.

709. Y. Stern, “Cognitive reserve in ageing and alzheimer’s disease,” The Lancet Neurology, vol. 11, no. 11, pp. 1006–1012, 2012.

710. Yaffe K, Laffan AM, Harrison SL, Redline S, Spira AP, Ensrud KE, Ancoli-Israel S, Stone KL. Sleep-disordered breathing, hypoxia, and risk of mild cognitive impairment and dementia in older women. JAMA. 2011 Aug 10;306(6):613-9. doi: 10.1001/jama.2011.1115. PMID: 21828324; PMCID: PMC3600944.

711. Yang J, Pan P, Song W, Huang R, Li J, Chen K, Gong Q, Zhong J, Shi H, Shang H. Voxelwise meta-analysis of gray matter anomalies in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment using anatomic likelihood estimation. J. Neurol. Sci. 2012; 316: 21-29.

712. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, Lum O, Huang V, Adey M, Leirer VO. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. J Psychiatr Res. 1982-1983;17(1):37-49. doi: 10.1016/0022-3956(82)90033-4. PMID: 7183759.

713. Yilmaz A, Geddes T, Han B, Bahado-Singh RO, Wilson GD, Imam K, Maddens M, Graham SF. Diagnostic Biomarkers of Alzheimer's Disease as Identified in Saliva using 1H NMR-Based Metabolomics. J Alzheimers Dis. 2017;58(2):355-359. doi: 10.3233/JAD-161226. PMID: 28453477.

714. Yoshinaga T, Nishimata H, Kajiya Y, Yokoyama S. Combined assessment of serum folate and hemoglobin as biomarkers of brain amyloid β accumulation. PLoS One. 2017 Apr 13;12(4):e0175854. doi: 10.1371/journal.pone.0175854. PMID: 28406978; PMCID: PMC5391131.

715. Yoshizawa JM, Schafer CA, Schafer JJ, Farrell JJ, Paster BJ, Wong DT. Salivary biomarkers: toward future clinical and diagnostic utilities. Clin Microbiol Rev. 2013 Oct;26(4):781-91. doi: 10.1128/CMR.00021-13. PMID: 24092855; PMCID: PMC3811231.

716. Young, A.L., Marinescu, R.V., Oxtoby, N.P. et al. Uncovering the heterogeneity and temporal complexity of neurodegenerative diseases with Subtype and Stage Inference. Nat Commun 9, 4273 (2018). https://doi.org/10.1038/s41467-018-05892-0

717. Young-Pearse TL, Bai J, Chang R, Zheng JB, LoTurco JJ, Selkoe DJ. A critical function for beta-amyloid precursor protein in neuronal migration revealed by in utero RNA interference. J Neurosci. 2007 Dec 26;27(52):14459-69. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4701-07.2007. PMID: 18160654; PMCID: PMC6673432.

718. Yuan A, Rao MV, Veeranna, Nixon RA. Neurofilaments and Neurofilament Proteins in Health and Disease. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2017 Apr 3;9(4):a018309. doi: 10.1101/cshperspect.a018309. PMID: 28373358; PMCID: PMC5378049.

719. Zetterberg H, Andreasson U, Hansson O, Wu G, Sankaranarayanan S, Andersson ME, Buchhave P, Londos E, Umek RM, Minthon L, Simon AJ, Blennow K. Elevated cerebrospinal fluid BACE1 activity in incipient Alzheimer disease. Arch Neurol. 2008 Aug;65(8):1102-7. doi: 10.1001/archneur.65.8.1102. PMID: 18695061.

720. Zetterberg H, Blennow K. Blood Biomarkers: Democratizing Alzheimer's Diagnostics. Neuron. 2020 Jun 17;106(6):881-883. doi: 10.1016/j.neuron.2020.06.004. PMID: 32553204.

721. Zetterberg H, Hietala MA, Jonsson M, Andreasen N, Styrud E, Karlsson I, et al. Neurochemical aftermath of amateur boxing. Arch Neurol. 2006;63(9):1277-80.

722. Zhang H, Sachdev PS, Wen W, Kochan NA, Zhu W, Crawford JD, Brodaty H, Slavin MJ, Reppermund S, Kang K et al. Neuroanatomical correlates of cognitive performance in late life. Dement Geriatr Cogn Disord. 2011; 32: 216-226.

723. Zhang ZX, Roman GC, Hong Z, Wu CB, Qu QM, Huang JB, Zhou B, Geng ZP, Wu JX, Wen HB, Zhao H, Zahner GE. Parkinson's disease in China: prevalence in Beijing, Xian, and Shanghai. Lancet. 2005 Feb 12-18;365(9459):595-7. doi: 10.1016/S0140-6736(05)17909-4. PMID: 15708103.

724. Zhong Z, Ewers M, Teipel S, et al. Levels of beta-secretase (BACE1) in cerebrospinal fluid as a predictor of risk in mild cognitive impairment. Arch Gen Psychiatry 2007 Jun;64:718-726.;

ПУБЛИКАЦИИ СВЪРЗАНИ С ТЕМАТА НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

1. Detection of pathogenic variants in Alzheimer's disease related genes in Bulgarian patients by pooled whole-exome sequencing - Sena Karachanak-Yankova, Dimitar Serbezov, Marta Mihaylova, Dragomira Nikolova, Lubomir Balabanski, Vera Damyanova, Olga Antonova, Rada Staneva, Mihail Ganev, Victoria Spasova, Blaga Rukova, Desislava Nesheva, Slavica Josifovska, Mikaela Stancheva, Diana Belejanska, Mariya Petrova, Shima Mehrabian, Latchezar Traykov, Savina Hadjidekova & Draga Toncheva (2023), Biotechnology & Biotechnological Equipment, 37:1, 74-78, DOI: 10.1080/13102818.2022.2155572

2. Съвременни подходи при диагноза и лечение на болестта на Алцхаймер – Д. Бележанска, И. Дрехарова, Ш. Мехрабиан, Л. Трайков, p. 64-74, MedInfo Колекционерско издание Медицината през XXI век, 01.2021, ISSN: 1314-0345

3. Rare genetic variants prioritize molecular pathways for semaphorin interactions in Alzheimer's disease patients – Lubomir Balabanski, Dimitar Serbezov, Maya Atanasoska, Sena Karachanak-Yankova, Savina Hadjidekova, Dragomira Nikolova, Olga Boyanova, Rada Staneva, Radoslava Vazharova, Marta Mihailova, Vera Damyanova, Desislava Nesheva, Diana Belejanska, Shima Mehrabian, Lachezar Traykov & Draga Toncheva. Biotechnology and Biotechnological equipment, 35:1, 1256-1262, 2021, DOI: 10.1080/13102818.2021.1964382

4. Ликворни биомаркери при болест на Алцхаймер и сродни заболявания – Д. Бележанска, Ш. Мехрабиан, Л. Трайков, Неврология и невропсихология, брой 2, 2018, стр. 5-21, ISSN: 2534-9783

УЧАСТИЕ В НАЦИОНАЛНИ И МЕЖДУНАРОДНИ НАУЧНИ ФОРУМИ ПО ВРЕМЕ НА РАЗРАБОТВАНЕ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

1. Sena Karachanak-Yankova, Dragomira Nikolova, Marta Mihaylova, Dimitar Serbezov, Lubomir Balabanski, Vera Damyanova, Olga Antonova, Rada Staneva, Mihail Ganev, Victoria Spasova, Blaga Rukova, Desislava Nesheva, Slavica Josifovska, Diana Belejanska, Mariya Petrova, Shima Mehrabian, Latchezar Traykov, Savina Hadjidekova, Draga Toncheva, "Rare pathogenic variants in whole exome sequencing data of Bulgarian Alzheimer's disease patients". European Human Genetics Conference, Vienna, Austria, June 11–14, 2022, EP10.040
2. Dragomira Nikolova, Marta Mihaylova, Dimitar Serbezov, Lubomir Balabanski, Vera Damyanova, Rada Staneva, Olga Antonova, Victoria Spasova, Mihail Ganev, Desislava Nesheva, Blaga Rukova, Diana Belejanska, Shima Mehrabian, Mariya Petrova, Sena Karachanak-Yankova, Latchezar Traykov, Savina Hadjidekova, Draga Toncheva, "Variants inferring high risk for frontotemporal dementia (FTD) in Bulgarian patients". European Human Genetics Conference, Vienna, Austria, June 11–14, 2022, EP10.023
3. Бележанска Д., Попиванов И., Райчева М., Стоянова К., Кръчмарова Е., Начева Г., Дрехарова И., Мехрабиан Ш., Трайков Л., "Ликворни и невропсихологични биомаркери при пациенти с болест на Алцхаймер и Фронтотемпорална деменция", XXI Национален конгрес по неврология, 02-05 юни 2022г. кк. Златни пясъци, Българска Неврология, юни 2022, том 23, допълнение 1, стр. 41
4. Мехрабиан Ш., Райчева М., Стоянова К., Дрехарова И., Бележанска Д., Попиванов И., Джанян А., Трайков Л., "Първо популационно проучване за оценка на модифицируеми фактори върху развитието на когнитивен дефицит", XXI Национален конгрес по неврология, 02-05 юни 2022г. кк. Златни пясъци, Българска Неврология, юни 2022, том 23, допълнение 1, стр. 42
5. Karachanak-Yankova S., D. Serbezov, L. Balabanski, M. Mihaylova, D. Nikolova, M. Ganev, D. Nesheva, Z. Hammoudeh, B. Rukova, T. Dekova, D. Belezhanska, S. Mehrabian, M. Petrova, L. Traykov, S. Hadjidekova, D. Toncheva, Analysis of pathogenic variants in Alzheimer's disease related genes in cases, healthy young controls and centenarians. European Human Genetics Conference 2021- Virtual conference, August 28-31, 2021, P09.015.D/D

6. Mihaylova M, D. Serbezov, L. Balabanski, S. Karachanak-Yankova, D. Nikolova, M. Ganev, V. Damyanova, D. Nesheva, Z. Hammoudeh, B. Rukova, D. Belezhanska, S. Mehrabian, M. Petrova, L. Traykov, S. Hadjidekova, D. Toncheva, "Whole-exome sequencing indicates enrichment in MAP kinase activation pathway genes in Bulgarian dementia patients". European Human Genetics Conference 2021 - Virtual conference, August 28-31, 2021, P09.043.D/D

7. Nikolova DN, D. Serbezov, M. Ganev, S. Karachanak-Yankova, M. Mihaylova, S. Mehrabian, M. Petrova, V. Damyanova, D. Belezhanska, L. Traykov, S. Hadjidekova, D. Toncheva., "Genomic data suggests the involvement of TLR5 variants in modifying the risk for Alzheimer's disease", European Human Genetics Conference 2021- Virtual conference, August 28-31, 2021, P09.014.C/C

8. Serbezov D., M. Atanasoska, L. Balabanski, S. Karachanak-Yankova, R. Vazharova, D. Nikolova, M. Mihaylova, R. Staneva, O. Antonova, V. Damyanova, M. Ganev, V. Spasova, D. Nesheva, Z. Hammoudeh, S. Hadjidekova, D. Belezhanska, S. Mehrabian, M. Petrova, L. Traykov, D. Toncheva, "Whole-exome sequencing reveals differential enhancement of ion channels activity genes between Alzheimer patients and controls". European Human Genetics Conference 2021- Virtual conference, August 28-31, 2021, P09.009.B/B

9. Бележанска Д., "Ранна диагностика на Фронтотемпорална деменция", "Академия деменции", 16-18.10.2020 г., Разлог, България

10. Бележанска Д, Попиванов И, Стоянова К, Райчева М, Кръчмарова Е, Начева Г, Мехрабиан Ш, Трайков Л; "Ликворни биомаркери при болест на Алцхаймер и Фронтотемпорална деменция", XVIII Национален конгрес по неврология с международно участие, 16-19.05.2019 г. кк. Златни пясъци, Българска Неврология, май 2019, том 20, допълнение 7, стр. 46.

11. Попиванов И, Мехрабиан Ш, Стоянова К, Райчева М, Бележанска Д, Трайков Л; абстракт "Диагноза, терапия и грижи за хората с деменция в страните от Дунавския регион", XVIII Национален конгрес по неврология с международно участие, 16-19.05.2019 г. кк. Златни пясъци, Българска Неврология, май 2019, том 20, допълнение 7, стр. 45.

12. Belezhanska D., Popivanov I., Stoyanova K., Raycheva M., Krachmarova E., Nacheva G., Mehrabian S., Traykov L., "Cerebrospinal Fluid biomarkers in early onset dementia", WPA thematic congress. Ohrid, Macedonia, 15-18.05.2019г., Book of Abstracts, p. 19

13. Бележанска Д., "Ликворни биомаркери при болест на Алцхаймер и сродни заболявания", "Академия деменции", 07-09.06.2019 г., Хисаря, България

14. Бележанска Д, Мехрабиан Ш, Димова П, Тодоров Т, Тодорова А, Трайков Л, "Клинично представяне и ликворни биомаркери при пациент с Бета пропелер-протеин-асоциирана невродегенерация (BPAN) - първият доказан случай в България ", Конкурс за най-актуален и интересно представен случай в областта на неврологията, 27.10.2018 г., Велинград, България

15. Бележанска Д., "Нови подходи при диагностика на когнитивния упадък при Болест на Алцхаймер", “Pfizer Академия Запад” за специализанти по кардиология и неврология, 30.11-2.12.2018, Боровец, България

16. Belezhanska D, Popivanov I, Mehrabian S., “Emotion processing deficits in patients with neurodegenerative disorders”, DANDEC-2 / Dementia Master Classes Meeting, 29-31.10.2018, Skopje, Macedonia

17. Belezhanska D., “Epidemiology of dementia in the Danube region”, DANDEC-2 / Dementia Master Classes Meeting, 4-6.07.2018, Tirana, Albania

18. Belezhanska D., Mehrabian S., Dimova P., Todorov T., Tournev I., Todorova A.,Traykov L., “Clinical presentation and CSF biomarkers of a patient with Beta-propeller protein associated neurodegeneration: The first proven case from Bulgaria” , 21st Session Of The Balkan Medical Days, 06–08 October, 2017, Sofia, Bulgaria – New Series, Volume 52, Supplement 1, October 2, A18-A19

19. Belezhanska D., “Telemedicine and Robots in Dementia care”, DANDEC-2/Dementia Master Classes Meeting, 10-12.10.2017, Belgrade, Serbia

20. Belezhanska D., “Observational and interventional study design types”, Dementia Master Classes Meeting, 13-15.06.2017, Podgorica, Montenegro

НАГРАДИ

1. Второ място на постерната сесия на XXI Национален конгрес по неврология, 02-05 юни 2022г. кк. Златни пясъци - Д.Бележанска, И.Попиванов, М.Райчева, К.Стоянова, Е.Кръчмарова, Г.Начева, И. Дрехарова, Ш.Мехрабиан, Л.Трайков, "Ликворни и невропсихологични биомаркери при пациенти с болест на Алцхаймер и Фронтотемпорална деменция", Българска Неврология, юни 2022, том 23, допълнение 1, стр. 41
2. Грамота от постерната сесия на XVIII Национален конгрес по неврология с международно участие, 16-19 май 2019г. кк. Златни пясъци – Бележанска Д, Попиванов И, Стоянова К, Райчева М, Кръчмарова Е, Начева Г, Мехрабиан Ш, Трайков Л; "Ликворни биомаркери при болест на Алцхаймер и Фронтотемпорална деменция"; Българска Неврология, май 2019, том 20, допълнение 7, стр. 46.

УЧАСТИЕ В НАЦИОНАЛНИ И МЕЖДУНАРОДНИ ПРОЕКТИ ПО ВРЕМЕ НА РАЗРАБОТВАНЕ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

1. 2020 - present Project: FRONTotemporal dementia Incidence European Research Study – FRONTIERS – Co-manager: Professor L. Traykov, Associate professor Shima Mehrabian.
2. 2018 – 2020 Project: Innovation for Dementia in the Danube Region – DTP2-087 INDEED – Coordinator: Professor A. Kurz, Co-manager: Professor L. Traykov, Associate professor Shima Mehrabian.
3. 2018 – 2019 Project: Dementia Master Classes – Phase II, Danube Region Strategy, Coordinator: Professor A. Kurz, Co-manager: Professor L. Traykov, Associate professor Shima Mehrabian.
4. 2017 – 2018 Project: Dementia Master Classes – Phase I, Danube Region Strategy, Coordinator: Professor A. Kurz, Co-manager: Professor L. Traykov, Associate professor Shima Mehrabian
5. 2016 - 2019 Project: Enhancing capacity of Neuroimaging and Biomarkers: Application in Early stage Alzheimer's Disease with Comorbidities, IAEA research contract № 20429.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторът на този труд благодари на научните си ръководители акад. Лъчезар Трайков, дмн и доц. Шима Мехрабиан-Спасова, дмн за оказаната подкрепа в изготвянето на плана за текущото изследване, за адекватното проследяване на неговото развитие и множеството допълнителни идеи, които имаха ключова роля в успешното осъществяване на този труд; на доц. д-р Маргарита Райчева, дп, д-р Катя Стоянова, дп и д-р Иво Попиванов, дп за помощта при подбора на невропсихологичната и невропсихиатричната батерия, за овладяването на методиката на невропсихологичното изследване и активното съдействие при нейното приложение; на проф. Геновева Начева и д-р Елена Кръчмарова от института по молекулярна биология към БАН „Акад. Р. Цонев“ за изследването на ликворните биомаркери съгласно всички международни изисквания; на всички лекари от трите отделения на Клиника по нервни болести към УМБАЛ „Александровска“ за оказаната помощ в набирането на кохортата от пациенти и на последно място, но определено не и по важност, на моето семейство за търпението във връзка с безбройните часове, прекарани в изработването на дисертационния труд, в които не бях до тях.