МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ-СОФИЯ
КАТЕДРА ПО НЕВРОЛОГИЯ

УМБАЛ "АЛЕКСАНДРОВСКА"-КЛИНИКА ПО НЕВРОЛОГИЯ

д-р Шима Мехрабиан-Спасова, д.м.

Клинико-генетични проучвания при фронтотемпорална деменция и сродни заболявания

Дисертация

за присъждане на научна степен

"ДОКТОР НА НАУКИТЕ"

Научна специалност

03.01.19 Неврология

София

2016

На моето семейство

Съдържание

Използвани съкращения.....9

Предговор.....14

Глава 1. Обзор - преглед на литературата и значимост на проблема.....17

1.1. Фронтотемпорална деменция – исторически преглед.....17

1.2. Епидемиология на ФТД и други деменции с ранно начало.....27

1.3. Фронтотемпорална деменция – основни характеристики.....39

1.3.1. Поведенчески вариант на фронтотемпорална деменция..... 40

1.3.2. Първична прогресивна афазия..... 41

1.3.2.1. Нефлуентна прогресивна афазия.....41

1.3.2.2. Семантична деменция.....42

1.3.2.3. Логопенична прогресивна афазия.....42

1.3.3. Фронтотемпорална деменция и кортикобазален синдром.....43

1.3.4. Фронтотемпорална деменция и прогресивна супрануклеарна парализа.....44

1.3.5. Фронтотемпорална деменция и паркинсонизъм свързан с хромозома 17....44

1.3.6. Фронтотемпорална деменция с болест на двигателен неврон.....45

1.3.7. Хистопатология на фронтотемпорална деменция.....45

1.3.7.1. ФТД-TDP43.....46

1.3.7.2. ФТД- Tau.....48

1.3.7.3. ФТД-FUS.....50

1.3.7.4. ФТД-UPS.....52

1.3.8. Генетика на ФТД.....52

1.3.8.1. Мутации в MAPT гена.....55

1.3.8.2. Мутации в C9orf72 гена.....58

1.3.8.3. Мутации в GRN гена.....58

1.3.8.4. Мутации в TARDBP гена.....59

1.3.8.5. Мутации във FUS гена.....60

1.3.8.6. Мутации във VCP гена.....60

1.3.8.7. Мутации във CHMP2B гена.....61

1.3.9. Диагноза.....63

1.3.10. Диференциална диагноза.....65

1.3.11. Ликворни биомаркери.....66

1.3.12. Изследване на плазма и серум.....66

1.3.13. Генетична консултация.....67

1.3.14. Лечение.....67

1.3.14.1. Фармакологично лечение.....67

1.3.14.2. Нефармакологични интервенции.....68

1.3.15. Продължителност на живота при ФТД.....70

1.4. Поведенчески вариант на ФТД.....72

1.4.1. Развитие на диагностичните критерии.....72

1.4.2. Поведенчески, невропсихологични и клинични характеристики.....76

1.5. Първична прогресивна афазия.....83

1.5.1. Класически и съвременни теории в афазиологията. ППА като афазия с дегенеративна генеза 84

1.5.2. Развитие на концепцията за ППА.....88

1.5.3. Номенклатура и подтипове на ППА.....90

1.5.3.1. Ранни класификации на ППА.....90

1.5.3.2. Съвременна номенклатура на ППА.....91
1.5.4. Диагностично упътване за класифициране на типовете ППА.....94
1.5.5. ППА и теорията за езиковото процесиране.....100
1.5.6. Невропатология на ППА и нейната асиметрия.....109
1.5.7. Прогресивна речева апраксия.....111
1.5.8. Лечение на ППА.....114
1.6. Болест на Алцхаймер с ранно начало и нейните подтипове.....116
1.6.1. Клинични подтипове на БА с ранно начало.....118
1.6.2. Невроизобразяване.....121
1.6.3. Невропатоанатомични различия.....123
1.6.4. Поведенчески/дизекзекутивен вариант на БА.....125
1.7. Следваща генерация секвениране (NGS) и изследване на панел от гени при заболявания протичащи с деменция.....129
1.7.1. Гени участващи в етиологията на Болест на Алцхаймер.....130
1.7.1.1. APP.....131
1.7.1.2. PSEN1.....133
1.7.1.3. PSEN2.....135
1.7.1.4. ApoE.....137
1.7.1.5. TREM2.....139
1.7.2. Гени участващи в етиологията на ФТД и ЛАС 140
1.7.2.1. SQSTM1 ген.....140
1.7.2.2. SOD1 гена.....141
1.7.2.3. SIGMAR1 гена.....141
1.7.3. Гени участващи в етиологията на паркинсонизъм.....143

1.7.3.1. LRRK2 гена.....143

1.7.3.2. SNCA гена.....144

1.7.4. Ген участващ в етиологията на прионовите заболявания- PRNP гена...146

1.8. Ликворни маркери при болестта на Алцхаймер и АпоЕ генотип...148

1.8.1. Аß42 протеин.....149

1.8.2. Tau протеин.....150

1.8.3. P-tau протеин.....151

1.8.4. Възраст и ликворни биомаркери.....153

1.8.5. Биомаркери и АроЕ при нормалната популация.....154

1.9. Невроакантоцитоза – генетични заболявания със засягане на базални ганглии и фронтален тип когнитивни нарушения.....159

Изводи от обзора на литературата.....165

Глава 2. Хипотези, цел и задачи.....166

Глава 3. Методики и контингент.....171

3.1. Методики.....171

3.1.1. Клиничен метод.....171

3.1.1.1. Двигателна оценка.....171

3.1.2. Лабораторни изследвания.....172

3.1.3. Невроизобразяване - Визуални оценъчни скали.....172

3.1.4. Скали за оценка на общ когнитивен капацитет, справяне с ежедневни дейности, депресивност.....173

3.1.5. Невропсихологични методи.....176

3.1.5.1. Изследване на паметта.....176

3.1.5.2. Изследване на вниманието.....179

3.1.5.3. Изследване на екзекутивните функции.....180

3.1.5.4. Изследване на речта.....183

3.1.5.5. Изследване на зрително-пространствени способности и конструктивния праксис.....187

3.1.5.6. Изследване на разпознаването на емоции.....189

3.1.5.7. Изследване на праксис.....190

3.1.6. Генеалогични, молекулярно-генетични, невропатологични и биохимични изследвания.....191

3.1.6.1. Генеалогично изследване.....191

3.1.6.2. Молекулярно-генетичен анализ.....192

3.1.6.3. Невропатоанатомично.....195

3.1.6.4. Измерване на серумни нива на GRN.....195

3.1.6.5. Ликворни биомаркери.....195

3.1.6.6. Еритроцитни анализи.....196

3.1.6. Статистически методи.....196

3.2. Контингент.....197

Глава 4. Собствени проучвания.....203

4.1. Честота, фенотипна вариабилност и невропсихологични и невроизобразяващи характеристики на *C9orf72* мутации в българска кохорта от дементно болни.....204

4.2. Клинико-генетични проучвания при българска кохорта от пациенти с ФТД и сродни заболявания със следваща генерация секвениране (NGS) технологии.....238

4.3. Клинична хетерогенност на TREM2 мутации - първи генетично доказан случай на болест на Насу-Хакола с атипичен фенотип, наподобяващ поведенчески вариант на ФТД и много бърза прогресия без костни фрактури 313

4.4. Copy number вариации (CNV-s) в APP гена 330

4.5. MAPT мутация при ФТД с много ранно начало, атипична клинична картина и бърза прогресия.....332

4.6. Фамилна деменция с ранно начало със сложни невропатологични и геномни данни.....347

4.7. Ликворни биомаркери при болест на Алцхаймер: ролята на аполипопротеин Е генотип, възраст, пол и възраст на дебюта на заболяването 386

4.8. Първи молекулярно-генетично доказан случай на хорея-акантоцитоза в България.....405

Глава 5. Изводи и приноси.....420

5.1. Изводи.....420

5.2. Приноси.....425

Библиография.....427

Научни публикации и съобщения свързани с дисертационния труд...500

Благодарности..... 505

Използвани съкращения:

АД- автозомно-доминентен

БА- Болест на Алцхаймер

БДН- болест на двигателния неврон

БКЯ- болест на Кройцфелд-Якоб

БНХ- болест на Насу-Хакола

БП- болест на Паркинсон

ВМПФК- вентромедиалния префронтален кортекс

ДАТ- деменцията от алцхаймеров тип

ДЛОХ- деменцията с липса на отличителна хистология

ДЛПФК- дорзолатералния префронтален кортекс

ДРН- деменция с ранно начало

ДСП- дългосрочна памет

ДТЛ- деменция с телца на Lewy

ЕЕГ- Електроенцефалография

ЕМГ- електромиография

ЕНГ- електроневрография

КК- креатин фосфокиназата

КАТ- Компютърна аксиална томография

КБД- кортикобазална дегенерация

КБС- кортикобазален синдром

КСП- краткосрочна памет

ЛАС- латерална амиотрофична склероза

ЛКН- Леко Когнитивно Нарушение

ЛПА- логопенична прогресивна афазия

МКБ - Международна Класификация на Болестите

МРТ – магнитно резонансна томография

НА- невроакантоцитози

НИВ- невронални интрануклеарни включвания

НФД- нврофибриларни дегенерации

НФ-ППА – прогресивна нефлуентна афазия

НЦВ- невронални цитоплазмени включвания

ПКАН- Пантотенат киназа-асоциирана невродегенерация

ППА- първична прогресивна афазия

ПСК- преден сингулатен кортекс

ПСП- прогресивна супрануклеарна пареза

П-ФТД- поведенчески вариант фронтотемпорална деменция

СД- семантична деменция

СМ- синдром на McLeod

СНР – сухожилни надкостни рефлекси

ФЛД- фронтална лобарна дегенерация

ФТД- фронтотемпорална деменция

ФТДП-17 - фронтотемпорална деменция и паркинсонизъм свързани с хромозома 17

ФТЛД- фронтотемпорална лобарна дегенерация

ХА- Хорея-акантоцитоза

AGD- деменция с аргирофилни телца

APP- Amyloid Precursor Protein

BDAE- Boston Diagnostic Aphasia Examination

BNT- Boston Naming Test

C9orf72- Chromosome 9 open reading frame 72

CDR - Clinical Dementia Rating

CDT- Clock Drawing Test

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

CHMP2B- Chromatin Modifying Protein 2B

DAD - Disability Assessment for Dementia scale

DBS- дълбока мозъчна стимулация

DDR- Dementia Disability Rating

DSM-IV - Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders, IV издание

ЕКГ- Електрокардиография

FBI- Frontal Behavior Inventory

FCSRT- Free and Cued Selective Reminding Test

FDG-PET- Fluorodeoxyglucose позитрон-емисионна томография

FRS- Frontotemporal dementia Rating Scale

FTDC- International Behavioral Variant FTD Criteria Consortium

FTLD-U- ФТД с тау-отрицателни включвания

FUS- fused in sarcoma

GDS- Geriatric Depression Scale

GGT- глобуларни глиални таупатии

GRN- Granulin

HDL2- Huntington’s disease-like 2

IBMPFD- Inclusion body myopathy associated with Paget disease of bone (PDB) and/or frontotemporal dementia

IST- Isaac`s Set Test

LRRK2- Leucine-rich repeat kinase 2

MAPT- Microtubule-associated protein tau

MMSE- Mini-Mental State Examination

NGS- Next generation sequencing, следваща генерация секвениране

NINCDS/ADRDA- National Institute of Neurological and Communicative Disorders And Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association

NPI – Neuropsychiatry Inventory

PART- първична таупатия, свързана с възрастта

PRNP- PRioN Protein

PSEN1- Presenilin 1

PSEN2- Presenilin 2

p-tau- phospho-tau

SD - standard deviation

SIGMAR1- Sigma Non-Opioid Intracellular Receptor 1

SQSTM1- Sequestosome-1; ubiquitin-binding protein p62

SNCA- synuclein alpha

SOD1- Superoxide Dismutase 1

SPECT - Single photon emission computed tomography

TARDBP- TAR DNA-binding protein 43

TDP-43- transactive response DNA binding protein-43

TMT-A – Trial Making A

TMT-B –Trial Making B

TREM2- triggering receptor expressed on myeloid cells 2 protein

t-tau- total tau

UPDRS- Unified Parkinson's Disease Rating Scale

UPS- ubiquitin-proteasome system

VCP- Valosin conteining protein

VDRL- Venereal disease research laboratory test

WAIS-R- Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised

WCST- Wisconsin Card Sorting Test

WMLT- Word List Memory Test

ApoE- Аполипопротеин Е

Aβ- амилоид бета протеин

Предговор

Деменцията е синдром, който се характеризира с упадък на множество когнитивни функции, достатъчно значим, за да наруши ежедневните дейности на болните. С напредването на деменцията когнитивните и поведенчески нарушения водят до прогресивна загуба на самостоятелността на болните.

Броят на засегнатите хора ще се удвоява на всеки 20 години до 115 милиона до 2040 г. според данните на Alzheimer Disease International (ADI) World Repor tAlzheimer 2010. В Европейския съюз повече от 160 милиона души са на възраст над 60 години. Грубата оценка за разпространението на деменциите е около 6.2%, което означава, че почти 9.950 000 души имат някаква форма на деменция. Около 14 милиона европейци се очаква да имат деменция през 2030 г.

Наскоро в България бе проведено проучване, имащо за цел да определи разпространението и видовете деменция, както и лекото когнитивно нарушение при лица над 65 г. 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 (БА) е най-честият тип деменция (3.1%), последван от съдова деменция (2.0%) (Dimitrov, et al, 2012).

Терминът "деменция с ранно начало" (ДРН) или "Пресенилна Деменция" определя всички деменции с начало преди 65-годишна възраст (Giannakopoulos et al., 1996, Harvey & Rossor, 1995). ДРН има опустошителни психо-социални последици, които засягат хората в най-продуктивните им години от живота. Броят на хората с ДРН нараства, заболяването има все по-голямо клинично значение и представлява важен социален проблем (Vieira et al, 2013).

Основният акцент на този труд се фокусира върху фронтотемпоралната деменция, представляваща шапка на хетерогенна група невродегенеративни заболявания, и болест на Алцхаймер с ранно начало като група заболявания,

протичащи предимно с "деменция с ранно начало". Диагностичните проблеми се появяват именно в началните етапи, когато ранната деменция трябва да бъде разграничена от когнитивния дефицит при нормалното стареене. Друг проблем в началните стадии е диференциалната диагноза между различните типове деменции, поради припокриване на значителна част от патологичния мозъчен субстрат при тези заболявания (Трайков, 2006).

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 прогресивна супрануклеарна пареза (ПСП) (Трайков, 2006; Скелина, 2015).

Друг важен аспект на тази група заболявания са наследствените форми. Те са много по-редки от спорадичните форми на заболяването, но поставят много сериозни диагностични, терапевтични и етични проблеми във връзка с генетичната консултация. Наследствените форми на заболяванията са с по-ранно начало, отколкото спорадичните форми и понякога са с атипичен фенотип.

Изпъква необходимостта от идентифициране на биологични маркери, определящи пациентите подходящи за терапевтични интервенции. Рано в процеса на заболяването протеомичните анализи могат да открият продуктите на абнормния белтъчен метаболизъм. Високо чувствителни анализи могат да разпознаят и проявите на вторичните последици, като оксидация, възпалителен процес и апоптоза и да се предприемат специфични терапевтични интервенции. Златен стандарт в определяне на успеха от терапевтичните интервенции остава забавянето на прогресията на заболяването чрез строго характеризиране на фенотипа (Traykov et al, 1994).

Молекулярно-генетичният анализ на моногенни невродегенеративни заболявания постигна голям успех в насока идентифициране на генетичните дефекти при БА и ФТД. Използването на следваща генерация секвениране (NGS) методи допринесе за по-малко дискриминативен анализ със спестяване на време и средства. Този дисертационен труд представя резултати получени, предимно посредством тези технологии.

През последните години са разработени ревизирани диагностични критерии на болест на Алцхаймер и фронтотемпорална деменция, използвайки специализирани невропсихологични тестове и биомаркери от ликвора, невроизобразяването и генетичните методи. За хармонизиране, стандартизиране и оптимизиране на новите диагностични критерии, както и новите биомаркери са необходими изследвания на повече извадки от различни популации.

Обзор - преглед на литературата и значимост на проблема

1.1. Фронтотемпорална деменция : исторически преглед

Фронтотемпоралната деменция (ФТД) е резултат от дегенерация на кората на фронталния и темпоралния лоб, често в съчетание с дегенерация на субкортикални области на мозъка. Това поражда спектър от поведенчески, езикови и двигателни разстройства. Доказана е връзката между ФТД и различните форми на болестта на двигателния неврон (БДН) (Riedl, 2014).

Проучванията в областта на ФТД датират от края на 19-ти век. Arnold Pick е бил професор по невропсихиатрия в Немския Университет в Прага от 1886 до 1921 г. През 1892 г. той описва 71-годишен мъж с поведенчески нарушения и афазия, в съчетание с деменция (Pick, 1892). На аутопсията е описана изразена атрофия на левия темпорален лоб, а не характерната дифузна атрофия при сенилна деменция. Въпреки че има съмнение дали Pick е пионер в тези наблюдения, неговата книга се счита за първото описание на лобарна кортикална атрофия. По онова време, след описанието на моторните и сензорните афазии, съществува голям интерес към езиковите нарушения (Broca, 1861; Wernicke, 1874; виж също Freud, 1891). Няколко години по-късно Dejerine и Sérieux (1897) описват случай на сензорна афазия с двустранна темпорална атрофия. Pick продължава труда си и описва четири допълнителни случаи с темпорална атрофия и езикови нарушения (Pick, 1901 г. 1904) (фигура 1). През 1906 г. той описва пациент с дезинхибиция и смесена апраксия, който е имал тежка двустранна фронтална и левостранна париетална атрофия, с умерена атрофия на левия темпоралния лоб (Pick 1906). Основният интерес на Pick е бил сравняването на клиничната картина с макроскопските патологични прояви на мозъка. Той не е направил систематичен опит за идентифициране на хистопатологичните промени. Alois Alzheimer открива връзката на аргирофилните интрацитоплазмени включвания и балонираните неврони с лобарната кортикална атрофия, при отсъствие на амилоидни плаки и

невrофибрилерни дегенерации (Alzheimer 1907, 1911). По този начин се разкрива съществуването на втори тип интраневронални включвания и се установява, че различни включвания могат да охарактеризират отделни клинични заболявания.



XXIX. Jahrgang. Donnerstag, den 11. August 1904. Nr. 32.

Prager

Medizinische Wochenschrift.

Amtliche Zeitschrift

der Deutschen Sektion der Ärztekammer für das Königreich Böhmen, der Ärztekammer für das Königr. Böhmen, des Zentralvereines deutscher Ärzte in Böhmen, des Zentralvereines deutscher Ärzte in Mähren und des Vereines deutscher Ärzte in Prag.

Über primäre progressive Demenz bei Erwachsenen.

Von A. Pick.

In meiner Arbeit „Über primäre chronische Demenz (sogenannte Dementia praecox) im jugendlichen Alter" (Prager med. Wochenschrift 1891, Separatabdruck pag. 20) glaube ich als einer der ersten darauf aufmerksam gemacht zu haben, dass solche Fälle — und ich hatte dabei vor allem die *ruhig, als einfache progressive Demenz* verlaufenden im Auge — nicht blos jenseits der 20er Jahre nicht allzu selten sind, sondern dass manche Fälle von gleichem Verlaufe in den 30er Jahren ebenfalls noch hieher gehören.

Diese gelegentliche Äusserung ist, trotzdem die Arbeit im Übrigen nicht unbeachtet geblieben, nicht gebührend berücksichtigt worden, vielmehr sind die einschlägigen Tatsachen unter dem Einflusse der die Dementia praecox umfassenden Darstellung der Heidelberger Schule ganz vernachlässigt worden; wenigstens finde ich, wenn ich von einer gelegentlichen, vielleicht hieher zu beziehenden Bemerkung Claye Shaw's (Dict. of psychol. med. I., pag. 350) absehe, nichts in der von mir durchgesehenen Literatur[1]) und vor allem bringen die gebräuchlichen Lehrbücher nichts über die in Rede stehende Tatsache, deren Kenntnis namentlich aus prognostischen Gesichtspunkten auch für den praktischen Arzt von Bedeutung ist; darum nehme ich nun Veranlassung, im Nachstehenden einen typischen Fall derselben, der *sich kürzlich in der Klinik dargeboten*, zu schildern.

Am 2. November 1902 wird die 41jährige Händlersgattin Anna H. zur Klinik mit nachstehender Anamnese aufgenommen: Sie stammt aus einer von Geistes- und Nervenkrankheiten angeblich vollständig freien Familie; hat vier Geschwister, die vollkommen gesund sind. Bezüglich ihrer Kindheit und ihrer Jugend ist nichts aus anderer Quelle als ihren eigenen Aussagen bekannt; ihr Mann berichtet, dass, als er sie heiratete, sie zwar nicht besonders gescheit, aber doch durchaus normal gewesen sei; sie blieb auch so in der 13 Jahre langen Ehe, während welcher sie 9 Kinder ohne besondere krankhafte Störungen gebaren und auch genügt (das jüngste ist 4 Jahre alt), bis vor etwa einem Jahre: der Mann betonte noch ausdrücklich, dass sie zur Führung der kleinen Häuslichkeit vollkommen genügte, ja ihre Kleider selbst anfertigte und auch die Kinder immer gut pflegte.

Seit Jahresfrist bemerkte der Mann nun an ihr eine Veränderung, ohne dass er dafür irgend eine Ursache, noch auch bezüglich der ihm vorgehaltenen, etwa dankbaren ätiologischen Momente eine Bestätigung anzugeben wüsste. Früher immer geschickt und besorgt, wurde sie jetzt ungeschickt und unbeholfen, kümmerte sich um nichts, verrichtete auch nicht mehr die gewöhnlichsten Arbeiten, besorgte ihre Kinder nicht mehr, wechselte selbst nicht die eigene Wäsche und da sie sich schliesslich nicht mehr kämmte, mussten ihr die Haare kurz geschnitten werden; wenn sie nicht zu irgend einer Arbeit gezwungen wurde, sass oder lag sie untätig da, ging auch von selbst kein Gespräch an, sondern gab erst auch wiederholtem Befragen eine Antwort; gelang es durch wiederholtes Befragen nach ihrem Befinden eine Antwort zu erhalten, so lautete dieselbe stereotyp: „Es ist Nebel" oder „Die Sonne scheint nicht", auch wenn draussen heller Sonnenschein war; als sonstige einzige Äusserungen, die sie oft während ganzer Tage machte, werden die Sätze berichtet: „Fahre irgends hin, wir werden essen" oder „Die Kartoffeln kochen schon, wir werden essen"; ihr einziger Sorge schien ihr Körper, indem sie bloss über Flöhe und Hunger klagte und dabei ein gesteigertes Nahrungsbedürfnis zeigte. Im Übrigen fiel sie noch durch ihren ungewöhnlichen Jähzorn auf; sie schimpfte, schlug die Kinder oder warf ihnen allerlei nach, schlug auch das Rindvieh ganz sinnlos. Aus der Mitte des Krankheitsjahres wird berichtet, dass sie an keinem Misthaufen

[1]) Ein von Binswanger als Fall präseniler Demenz vorgeführter Kranker (siehe Münchner medizinische Wochenschrift 1898, pg. 1677) gehört schon mit Rücksicht auf die berichteten „eigenartigen Erregungszustände" nicht hieher. Die Bemerkungen Ziehen's (dessen Lehrbuch, zweite Auflage, pag. 700) hinsichtlich der Beobachtungen anderer Autoren betreffen wohl auch, soviel ich sehe, nicht Fälle von einfacher Demenz; im übrigen verweise ich auf die Statistik bei Bertschinger (Zeitschrift für Psychiatrie 58, pag. 271 flg.). Vergl. übrigens auch den Nachtrag am Schlusse des vorliegenden Aufsatzes.

Фиг. 1. Статия на A. Pick (1904) съхранена в архива на МУ- Прага и предоставена с любезното съдействие на доц. Робърт Русина, МУ, Катедра по Нверология, Прага, Чехия

Carl Schneider предлага триетапен модел за клиничното протичане на болестта на Pick (Schneider 1927, 1929). При повечето пациенти, първият етап се характеризира с дезинхибиция и нарушена преценка, въпреки че Schneider описва амнестичната афазия като начален симптом на темпорална атрофия. Вторият етап на болестта на Pick се харакетризира с предимно прогресивна деменция и огнищни симптоми, като апатия при фронтална атрофия и сензорна афазия при темпорална атрофия. Появяват се също стереотипни персеверации на речта, движенията и лицевата експресия. Третият етап се характеризира с деменция и тежки езикови нарушения, водещи до вегетативно състояние с флексорни контрактури. Schneider е заключил, че аргирофилните включвания и балонираните клетки, описани от Алцхаймер, служат за поставяне на диагнозата болест на Pick. Подобни случаи са описани през 30-те години на миналия век, когато става ясно, че лобарната корова атрофия има висока степен на наследственост, независимо от наличието на аргирофилни включвания (Grünthal, 1930; Verhaart, 1930; VonBraunmühl и Leonhard, 1934). Още по онова време се открива връзката между фронталната лобарна деменция и БДН (Meyer, 1929; Von Braunmühl, 1932). Този начален труд е обобщен и дискутиран от Van Mansvelt (1954 г.) и Lüers и Spatz (1957 г.).

Интересът към фокалните деменции отслабва след Втората световна война, преди да се възроди през 1970-те и 1980-те години. Случаите на болестта на Pick с аргирофилни включвания и балонирани неврони (тип А) сега са разграничени от тези с балонирани неврони и липса на аргирофилни включвания (тип Б) и тези, при които липсвати двете (тип С) (Constantinidis, 1974). Brun, Gustafson и Neary описват, че при някои пациенти с фронтална лобарна атрофия липсва отличителната хистопатология (Brun, 1987; Gustafson, 1987; Neary et al. 1988). Клинично тези пациенти са страдали от тежки поведенчески нарушения; това заболяване сега е известно като поведенчески-вариант ФТД (П-ФТД).

Еволюцията на концепцията за ФТД се базира на редица данни представени на конференциите през последните 30 години, като началото е поставено в гр. Лунд,

Швеция през 1986 г. Изключителното развитие на изследователските дейности и публикациите през последните 30 години бързо разшири нашите познания в тази област, което е стъпка, необходима за постигане на крайната цел за намиране на ефективно лечение на това опустошаващо човешкия интелект и поведение заболяване.

Първите международни конференции посветени на ФТД са се състояли в гр. Лунд, Швеция, през 1986 г., 1992 г., 1998 г. и 2003 г. и са били организирани от изследователската група за деменция към университетската болница в гр. Лунд. Темите и публикациите от тези ранни години заедно с по-старите документи, касаещи ФТД, не са достъпни в Интернет и затова често се пропускат. Концепцията и класификацията на деменциите се основават на сегашните ни познания за етиологията, клиничните прояви и мозъчната патология. В началото само болестта на Pick и сенилната деменция от алцхаймеров тип представляваха дегенеративните деменции. Болестта на Pick се считаше за сравнително рядка и БА често се разглеждаше като заболяване с генерализирано засягане, предимно с промени във фронталния лоб. В допълнение, двете заболявания трудно са били диференцирани от много клиницисти и често са били разглеждали заедно като болест на Pick-Alzheimer.

Историята на синдрома на ФТД започва преди повече от 100 години, когато Pick наблюдава клиничното значение на атрофията във фронталните и темпоралните лобове при деменция (Pick, 1892). Алцхаймер описва патология с клетки и телца на Pick (1911), а клиникопатологичното описание на болестта на Pick е направено през 1920 година (Onari and Spatz 1926; Schneider 1927). Редица изследователи са допринесли за последователното описание на болестта на Pick, между които трябва да споменем Sjögren et al. в Швеция (Sjogren et al. 1952), van Mansvelt (van Mansvelt 1954) и Schenk (Schenk 1959) в Холандия, Escourolle (Escourolle 1958) и Delay и Brion (Delay and Brion 1962) във Франция и Constantinidis и колеги (Constantinidis et al. 1974) в Швейцария. Различните подвидове са били

предложени на базата на хистопатологични и клинични различия. Налице е обаче липса на международни конференции и научен обмен по тези въпроси, особено в сравнение с тематиката "болест на Алцхаймер". През 1986 г. изследователската група за деменция към университетската болница в гр. Лунд организира международна конференция за ФТД като сателитен симпозиум на десетия международен конгрес по невропатология.

Причината за това е откриването на все по-голям брой клинични случаи на фронтален тип деменция, които не отговарят на промените при БА и болест на Pick. Тези случаи представляват деликатен диагностичен проблем, предвид наличието на леки до неясни микроскопски промени, подобни на артефакти със съпътстваща клинична картина на изразена деменция. В повечето случаи тази картина допълнително се усложнява от съвсем лека фронтална атрофия. След няколко години проучвания описаната патологична характеристика се обобщи като лека загуба на неврони, глиоза и невропилна микровакуларизация във външните 3 кортикални слоеве, показващи необичайни и специфични черти. Не се откриват амилоидни плаки, неврофибрилерни дегенерации и други промени позитивни на сребърна импрегнация. Въпреки това, промените показват фронтотемпорална топография със засягане на предните части на гирус цингули, за разлика от промените при БА. Тези данни се потвърдиха и от невроизобразяващите методи за проучване на регионалното мозъчно кръвообращение, които по онова време се разработиха в Lund (Ingvar and Gustafson, 1970; Risberg, 1980).

За да се отличават от БА, тези заболявания са наречени "фронтална лобарна дегенерация от неалцхаймеров тип (ФЛД)". Съчетанието между ФТД и ЛАС (латерална амиотрофична склероза) е изненадващо, но се потвърждава в няколко доклада. Първата публикация е през 1977 г. (Gustafson et al., 1977) и впоследствие на първата конференция за ФТД през 1986 г. е проведено по-подробно обсъждане (Brun et al., 1987). Появата на първите клинични симптоми при ФТД в повечето случаи е в пресенилна възраст, 56.3 ± 7.6 години при ФЛД и 53.5 ± 9.8 години при

болестта на Pick. При около 50% от случаите с ФЛД и болестта на Pick се наблюдава позитивна фамилна обремененост, в сравнение с 30% при пресенилната БА. Типичната клинична картина при ФЛД и болестта на Pick показва бавно прогресираща деменция в ранен стадий, доминирана от личностови промени, липса на критичност, дезинхибиция, а в по-късен стадий се демонстрира стереотипност в поведението и повишена апатия. Наблюдават се и прогресивни нарушения на експресивната реч, често завършващи с мутизъм и амимия.

Паметта и когнитивните функции са сравнително съхранени, но могат да се наблюдават различни елементи от синдрома на Kluver-Bucy като безразличие, хипероралност, хиперсексуалност, и утилизационно поведение. Засягането на амигдалата, представено първоначално в патологията на ФЛД, не може да бъде отличителна черта на ФТД, но представлява интерес по отношение на клинични характеристики, проявяващи се с ограничен социален капацитет, описани от Bickart et al. (Bickart et al., 2011).

За разлика от ФТД, при БА с ранно начало доминират паметовите нарушения, нарушения в праксиса и пространствената ориентация в съчетание с по-силно изразенад егенерация на темпорално-лимбичните структури и постцентралната асоциативна кора. Няколко презентации на ФТД конференцията през 1986 г. са засегнали клиничната прилика с други дементни заболявания като болест на Кройцфелд-Якоб с по-продължително протичане (Neumann and Cohn, 1987; Verity and Wechsler, 1987), пресенилна деменция комбинирана с амиотрофия, прогресивна супрануклеарна парализа (ПСП), прогресивна субкортикална глиоза на Neumann и болест на бялото вещество на фронталния лоб (Englund and Brun, 1987). Други важни приноси от тези години се отнасят до невроналната мрежа на фронталната асоциативна кора и лимбичните структури (Goldman-Rakic, 1987), невропсихиатричните промени и невроизобразяването с позитронна емисионна томография (Chase et al., 1987) и изследването на rCBF (Risberg, 1980).

Първата конференция за ФТД е документирана в специален брой на Archives of Gerontology and Geriatrics през 1987 г. Независима изследователска група в Манчестър, Великобритания описва "Деменция от фронтален тип" (Neary et al. 1988), докато Clark и съавт. (Clark et al., 1986) използва термина "първична дегенеративна деменция без алцхаймерова патология." Mitsuyama и Takamiya (1979) описват "Пресенилна деменция с БДН", Knopman и съавт. (Knopman et al., 1990) използват термина "Деменцията с липса на отличителна хистология" (ДЛОХ). Очакваната втора международна конференция за ФТД се провежда в Лунд през 1992 г. с участие на изследователските центрове в Обединеното кралство, САЩ, Франция, Япония, Дания, Швеция, както и други страни. F. Benson (Benson, 1993), D. Neary, J. Snowden and D. Mann (Neary et al., 1993), R. Friedland and W. Jagust (Friedland et al., 1993), B. Miller (Miller et al., 1993), D. Knopman (Knopman, 1993), Y. Mitsuyama (Mitsuyama, 1993), J. Brown (Brown et al, 1993), L. Edvinsson (Edvinsson et al., 1993), P.T. Francis (Francis et al., 1993) и много други са дали своя съществен принос за развитието на тази тема.

Обсъждани саалтернативни терминологии, като например ДЛОХ, прогресивна езикова дисфункция, прогресивна фронтална дисфункция илобарна атрофия, също така беше подчертана и необходимостта от консенсус относно диагностичните критерии и методи, както и генетичните и биохимичните маркери. Появата на имунохистохимията осигури нови средства за изследване, които бяха допълнили невропатологичната картина. По този начин при ФЛД бяха открити натрупвания на убиквитин и се потвърди селективната повърхностна глиоза и се добави загубата на синапси само във външните слоеве на мозъчната кора. Последната находка формира друга специфична особеност на ФЛД, представена от X.Liu, 1995 г., която е защитила първата докторска дисертация на тази тема, (Liu, 1995).

Сътрудничеството при диагностиката и класификацията е продължавало и през 1994 г. Изследователските групи в Манчестър и Лунд приемат консенсус за клиничните и патологичните критерии за ФТД с три подтипа (Brun et al., 1994): тип

дегенерация на фронтален лоб, тип Pick и тип БДН. Критериите за различни форми на езиковите нарушения с два допълнителни синдрома, прогресивна нефлуентна афазия (НФ-ППА) и семантична деменция (СД), са разгледани в консенсус по фронтотемпорална лобарна дегенерация (ФТЛД), публикуван от Neary и съавт. (Neary et al., 1998). Двата консенсуса от 1994 г. и 1998 г. са водещи за клиницисти и изследователи при диагностицирането на случаи и фамилии с ФТД по целия свят. На този фон, третата конференция, посветена на фронталните деменции е била организирана в Лунд през 1998.

Основните акценти на този форум са били променящата се терминология и диагностични критерии като ФТЛД (Neary, 1999), комплексът на Pick и КБД (Kertesz et al., 1999), Европейският Консорциум за болестта на Pick (Rossor, 1999), клинични фронтални варианти (Rahman et al., 1999), НФ-ППА и СД (Snowden, 1999). Няколко нови приноси се отнасят до генетичните маркери при БДН (Bak and Hodges, 1999), тау, хромозома 3- и 17-свързаните мутации (Ashworth et al., 1999; Wilhelmsen et al., 1999), етиологичните фактори, като оксидативен стрес, невроизобразяването и терапевтичните стратегии. Деветнадесет презентации са публикувани в специален брой на Dementia and Geriatric Cognitive Disorders през 1999 г. На Международната консенсус конференция, проведена в Ан Арбър, Мичиган през 1996 г., е определен по-рядко срещаният вид на ФТД, фронтотемпорална деменция и паркинсонизъм (ФТДП-17). На тази среща са представени няколко фамилии с генетичен дефект свързан с хромозома 17, което насочва търсенето към патогенни мутации в тау гена, който кодира микротубул-свързващия протеин. Тези данни са фундаментални при откриването на мутации в тау гена и по-късно мутациите в програнулин гена.

Mesulam описва първична прогресивна афазия (ППА) с изолиран езиков дефицит като най-ярка клинична картина, при липса на друга структурна лезия като инсулти или тумори (Mesulam 1982, 1987, 2001). ППА се разделя на три синдрома (Gorno-Tempini et al., 2011): (1) Семантична деменция (СД), известна също като

семантичен вариант на ППА, флуентна афазия със загуба на значението на думите, (Snowden et al., 1989); (2) прогресивна нефлуентна афазия (НФ-ППА), известна също като нефлуентен/аграматичен вариант на ППА, разстройство, характеризиращо се с нефлуентна реч (Grossman et al., 1996); и (3) логопенична прогресивна афазия (ЛПА), известна също като логопеничен вариант на ППА, нефлуентна афазия с дефицити при намиране на думи и повтаряне на изречения (Gorno-Tempini et al., 2004b).

Wilhelmsen и съавт. (Wilhelmsen, 1997), Hutton и съавт.,(Hutton et al., 1998), Spillantini и съавт. (Spillantini et al., 1998), Poorkaj и съавт. (Poorkaj et al. 1998) и Murrell и съавт. (Murrell et al. 1999) са описали мутации в тау гена при фамилни форми на болестта на Pick с телца на Pick. Дневният ред на Четвъртата международна конференция през 2003 г., е вдъхновен от напредващите изследвания в генетиката, епидемиологията, както и разработването на лечение и грижите. Установява се нарастващо осъзнаване на необходимостта от подкрепа и образование за семейството на пациента и медицинския персонал. От особена важност е било създаването на Асоциацията на ФТД от нейния председател Helen-Ann Comstock във Филаделфия (Comstock 2004), както и инициативата за създаване на Национален експертен Център по ФТД в Лунд, Швеция. Клиничните теми са били: ранни клинични характеристики (Pijnenburg et al., 2004), естествена история (Pasquier et al., 2004), клинични стадии и регионална атрофия (Kril and Halliday, 2004), предиктори за продължителността на живота, епидемиология на ФТЛД (Ibach et al., 2004; Ikeda et al., 2004), връзка между ФТД и кортикобазална дегенерация (КБД)/ПСП и БА, семантична памет, невропатологичните корелации на СД, разпознаване на емоциите при различни варианти на ФТД (Rosen et al., 2004), тау мутация, фамилна деменция с битемпорална атрофия (Passant et al., 2004), фенотипните вариации, свързани с хромозома 17 (Kobayashi et al., 2004; Pickering-Brown, 2004),, кандидат гени за хромозома 17-свързана тау-отрицателна ФТД (R Rademakers et al., 2002), и когнитивни нарушения при ЛАС-ФТД.

Провеждат се международни ФТД конференции в Сан Франциско през 2006 г. и в Ротердам през 2008 г., ФТД среща вУниверситета на Филаделфия, Пенсилвания през 2004. Важни открития засягат, например програнулин и отлагането на TDP-43. Последното, заедно с тау отлаганията, формира основата за нова класификация на ФТД (Mackenzie et al., 2010).

Осмата конференция за ФТД е проведена в Манчестър, Великобритания, 5-7 септември 2012 г. Наскоро се приема, че една обща черта за невродегенеративните заболявания е мутацията в гена TDP-43. При трансгенни мишки, тя води до спинална и фронтална невродегенерация без агрегация на протеин. Следователно, патологичните механизми изглеждат свързани по-скоро с нарушената функция на ДНК/РНК свързването, отколкото с токсичния ефект на протеина (Wegorzewska et al., 2009). Така TDP-43 зае централно място в дискусиите за етиологията на заболяванията и заедно с тау протеина служат за класифициране на ФТД като ФТД-TDP-43 или ФТД-tau, с две по-малки групи от тау и TDP-43 негативни случаи с различни протеини (fused in sarcoma proteins) и не-характеризирани случаи (Mackenzie et al. 2010). Друго впечатляващо откритие е идентифицирането на мутация в гена на програнулин и на биологичната й роля, която може да стане маркер за ФТД (He и Bateman 2003; Boeve et al. 2006; Cruts et al. 2006). Откриването на ролята на TDP-43 дава надежда за по-добра основа за бъдеща диагностика и лечение на ФТД.

В заключение, проучванията около ФТД разширяват познанията ни с изключително бързи темпове. Отбелязаното увеличение на публикациите през този период потвърждава оптимистичното мнение, изразено от Martijn Stevens в неговата дисертация за ФТД през 1998 г. (Stevens 1998). **"Веднъж открито, няма да остане скрито".**

1.2. Епидемиология на ФТД и други деменции с ранно начало

Терминът "деменция с ранно начало" (ДРН) или "Пресенилна Деменция" определя всички деменции с начало преди 65-годишна възраст (Giannakopoulos et al., 1996, Harvey&Rossor, 1995). ДРН има опустошителни психосоциални последици, които засягат хората в най-продуктивните им години от живота. Броят на хората с ДРН нараства, заболяването има все по-голямо клинично значение и е важен социален проблем (Vieira et al, 2013).

ДРН се среща по-рядко от деменцията в по-напреднала възраст. Диференциалната диагноза е по-всеобхватна и при по-младите хора по-често се срещат редки форми на деменция. Много заболявания и състояния са били идентифицирани като причина за ДРН, като БА, съдова деменция, ФТД, деменция с телца на Lewy (ДТЛ), травматично мозъчно нараняване, алкохол-свързана деменция, болест на Хънтингтън, деменция при болест на Паркинсон, смесена деменция, болест на Кройцфелд-Якоб (БКЯ) (McMurtray et al., 2006, Sampson et al., 2004, Yokota et al., 2005, Mendez, 2006) и синдром на Даун (Carta et al., 2002).

Проучвания проведени от Ferran et al.(Ferran et al., 1996), Harvey et al.(Harvey et al., 2003), Yokota et al.(Yokota et al., 2005) and McMurtray et al.(McMurtray et al., 2006), Shinagawa et al.(Shinagawa et al., 2007), Nandi et al. (Nandi et al., 2008), Mercy et al. (Mercy et al., 2008), Vilalta-Franch et al. (Vilalta-Franch et al., 2008), Papageorgiou et al. (Papageorgiou et al., 2009) и Garre-Olmo et al. (Garre-Olmo et al., 2010) установяват, че БА е основната етиология за ДРН последвана от съдовата деменция или ФТЛД. Някои автори (Jacobs et al., 1994, Raskind et al., 1995, Sullivan et al., 1993) приемат,че пресенилната БА се характеризира с по-тежко протичане, по-бърз когнитивен спад и по-кратка продължителност на заболяването, в сравнение със сенилната БА. Подобни данни, потвърждаващи тази хипотеза, се съобщават от друго мащабно епидемиологично проучване (Newens et al., 1993).

Едно проучване (Marshall et al., 2007), изучаващо различията в тежестта на патологията между БА с ранно и късно начало, предполага, че при БА с късно начало има по-малък когнитивен резерв, който се асоциира с по-леки патологични промени (синаптична загуба и наличие на невритни плаки и неврофибрилерни възли) за поява на когнитивни нарушения в сравнение с БА с ранно начало.

Редица автори описват някои особености, наблюдавани при БА с ранно начало в сравнение с БА с късно начало: липса на симптоми на объркаост (Blennow et al., 1990), по-чести париетални нарушения (Nyth et al., 1991), по-тежки невропатологични промени с позитивна фамилна история (Brown et al., 1995), наличие на двустранен миоклонус (Wallin & Blennow, 1992), по-чести нарушения във вниманието (Jacobs et al., 1994), преференциално засягане на темпоро-париеталните лобове (Van Broeckhoven et al., 1992), по-тежка редукция на серотонин и норадреналин (Arai et al., 1992), по-силно изразена загуба на миелиновата обвивка (Svennerholm & Gottfries, 1994), по-силно засягане на фронто-париеталната/дясна хемисфера (Suribhatla et al., 2004), по-добра вербална флуентност и екзекутивни функции (Licht et al., 2007), по-малко делюзии, халюцинации, ажитация, дезинхибиция и абнормно двигателно поведение (Toyota et al., 2007). Наличните доказателства за разликите между БА с ранно начало и БА с късно начало все още са до известна степен противоречиви.

Едно проучване проведено в Бразилия при 141 амбулаторни пациенти показва, че съдовата деменция е основната причина за ДРН (Fujihara et al., 2004). Друго проучване в Япония посочва съдовата деменция като най-честата причина за ДРН (Ikejima et al., 2009). В Индия друго проучване (Shinagawa et al., 2008) показва също съдовата деменция като основна причина за ДРН (44%), с мултиинфарктна патология при по-голямата част. Спорно е дали тези разлики в честотите между източните и западните страни са наистина географски обусловени.

В малък брой проучвания ФТД се счита за основна етиология (Kelley et al., 2008, Penegyres et al., 2007) за ДРН. Различните проучвания определят разпространението на ФТД в границите от 3% до 26,6% (Vieira et al, 2013). В повечето проучвания ФТД се отчита като втората или третата причина за ДРН (Vieira et al, 2013).

Деменцията с телца на Леви се среща рядко сред пациенти с ДРН, за разлика от болните с деменция с късно начало (Yokota et al., 2005, Vilalta-Franch et al., 2008, Ferran et al., 1996, Harvey et al., 2003, Shinagawa et al., 2007, Papageorgiou et al., 2009, Garre-Olmo et al., 2010, Penegyres & Frencham, 2007). Разпространението ѝ сред ДРН варира от по-малко от 1% (Garre-Olmo et al., 2010) до 7% (Harvey et al., 2003).
Болестта на Хънтигтън показва разпространение в границите от 1-16.6% (McMurtray et al., 2006, Kelley et al., 2008, Ferran et al., 1996, Harvey et al., 2003, Mercy et al., 2008, Papgeorgiou et al., 2009, Garre-Olmo et al., 2010. Mercy et al. (Mercy et al., 2008) определят болестта на Хънтигтън като четвъртата причина за ДРН с разпространение16,6%.

Болестта на Кройцфелд-Якоб (БКЯ) е прионова болест, която може да бъде спорадична, фамилна или ятрогенна (Visser et al., 1997). При пациенти с БКЯ обикновено се наблюдава бързо прогресираща деменция, която води до общ спад в когнитивните функции и смърт. БКЯ класически се представя от триадата - деменция, миоклонус и атаксия, и се проявява при много по-млади пациенти, обикновено при млади и тийнейджъри, със средна възраст от 29 години (Visser et al., 1997). Няколко проучвания описват БКЯ като етиология за ДРН с относителна честота от 1% до 5,3% (Vieira et al, 2013).

Разпространение на деменция с ранно начало

В публикувани проучвания проведени в болница, относителната честота на ДРН при дементни хора варира от 6,9% (Garre-Olmo et al., 2010) до 45,3% (Fujihara et al., 2004), като разликите между проучванията се дължат на факта,че популациите и методите не са сравними. В Бразилия, 141 пациенти (45.3%) от 331 човека с деменция, са анализирани и диагностицирани с ДРН (Fujihara et al., 2004). Друго изследване извършено в Бразилия, със значителен брой пациенти (619) на възраст от 60-64 години, показва разпространение от 28,6% на ДРН (177 пациенти с ДРН) (Engelhardt et al., 2002).

Като цяло се наблюдава нарастване на разпространението с възрастта (таблица 1) (Williams et al., 2001, Harvey et al., 2003, Ikejima et al., 2009, Treves et al., 1986).

Заболеваемостта от ДРН, БА с ранно начало и ФТД е слабо проучена (таблица 2).

Респираторните заболявания са отчетени като основнаа причина за смърт при ДРН (Newens et al., 1993). В съответствие с това Newens и др. (Newens et al., 1993) установиха, че пневмония (48%), последвана от сърдечно-съдови заболявания (16%)и мозъчно-съдова болест (11%) са били непосредствените причини за смъртта на пациентите. Въпреки това, Uekiи др. (Ueki et al. 2001) описаха, че пневмония (73%), злокачествени заболявания (20%), и сърдечно-съдови заболявания (7%) са основните причини за смърт при ДРН.

В обобщение, невродегенеративните заболявания са най-честата наблюдавана причина при ДРН. Сред общото население, разпространението на деменция с ранно начало е в обхвата от 0 до 700 на 100,000души във възрастовата група от 25-64 години, с нарастваща честота с възрастта. Установено е, че развитието на ДРН може да варира между 8.3 до 22.8 нови случая на100,000 при възрастни под 65 години. БА е основната етиология на ДРН, последвана от съдова деменция и ФТД (Vieiraet al., 2013).

Таблица 1. Разпространение на деменция по възрастови групи (на 100,000 жители) при лица под 65-годишна възраст в популационни поручвания

Възрастова група	Разпространение на ДРН на 100,000	Библиография
25-29 години	4-20	Ikejima et al. 2009, Badwin 1994
30-34 години	4,2-13	Harvey et al. 2003, Ikejima et al. 2009, Kokmen et al. 1989
35-39 години	4,9-8	Harvey et al. 2003, Ikejima et al. 2009
40-44 години	11,9-17	Harvey et al. 2003, Ikejima et al. 2009, Badwin 1994
45-49 години	24,3-77	Harvey et al. 2003, Ikejima et al. 2009, Kokmen et al. 1989
50-54 години	23-62,5	Harvey et al. 2003, Ikejima et al. 2009, Kokmen et al. 1989, Badwin 1994
55-59 години	86-152	Harvey et al. 2003, Ikejima et al. 2009, Kokmen et al. 1989
60-64 години	83-700	Harvey et al. 2003, Ikejima et al. 2009, Kokmen et al. 1989, Badwin 1994, Jorm et al. 1987, Schoenberg et al. 1985
30-64 години	42-54	Williams et al. 2001, Harvey et al. 2003
45-64 години	78-98,1	Williams et al. 2001, Harvey et al. 2003, Ikejima et al. 2009

Т

аблица 2. Заболеваемост от деменция с ранно начало, БА с ранно начало и ФТД

Възрастова група	Заболяване	Заболеваемост на 100,000 души	Библиография
	БА с ранно начало	2,4	McGonical et al. 1993
45-64 години	БА с ранно начало	7,2	Newens*et al*. 1993
45-64 години	БА с ранно начало	22,6	Knopman et al. 1990
45-64 години	БА с ранно начало	4,2	Mercy et al. 2008
45-64 години	БА с ранно начало	11,9	Garre-Olmo et al. 2010
45-69 години	ФТД	4,1	Bickel et al. 2006
45-64 години	ФТД	3,5	Mercy et al. 2008
45-64 години	ФТД	2,5	Garre-Olmo et al. 2010
50-64 години	ДРН	8,3	Bickel et al. 2006
45-64 години	ДРН	11,5	Mercy et al. 2008
45-64 години	ДРН	22,8	Garre-Olmo et al. 2010

Kay et al. (Key et al., 2000) изследват степента на преживяемост при ДРН (БА+ съдова деменция) между хора на възраст от 45-64 години. Те показаха средно 8,6 години преживяемост и при двата пола. За БА с ранно начало средната преживяемост е 9,6 години, а за съдова деменция е 6 години.

Разпространение и заболеваемост на ФТД и нейните подтипове

Проведени са само няколко епидемиологични проучвания за разпространението на ФТД с твърде различни резултати. Две независими проучвания във Великобритания отчитат разпространението на ФТД като 15 на 100,000 жители при лица на възраст от 45-65 години, а едно италианско проучване установява 17.6 на 100 000 жители при хора от всички възрасти (Harvey et al., 2003, Ratnavalli et al., 2002, Boroni et al., 2010). От друга страна, едно проучване от Холандия

описва значимо по-ниска честота възлизаща на 2.7 на 100 000 от цялата популация (Boroni et al., 2010). В проучване проведено в изолирана популация във Vallecamonica разпространението на заболяването се оценява на 35 случая на 100,000 жители, което е по-високо от съобщеното в литературните данни. Vallecamonica е голяма долина, разположена в провинция Бреша (Ломбардия, Северна Италия). Поради исторически причини и поради географското си положение, Vallecamonica се намира в изолация до края на втората световна война; само два пътя и една железница са осъществявали връзката с долината и никакви имиграционни потоци не са известни през миналите векове, което предполага, че жителите на Vallecamonica биха могли да имат качествата на изолирана популация. Изучаването на невродегенеративните заболявания, като например ФТД, в изолирани популации представлява привилегирована гледна точка за идентифициране на нови гени и патогенетични механизми, отговорни за заболяванията. Широкото разпространение на ФТД във Vallecamonica може да се обуславя от различни фактори. Генетичните фактори, дължащи се на изолацията на популацията, биха могли да бъдат отговорни за алелното обогатяване, водещо до повишена честота на някои комплексни заболявания като ФТД. Освен това, трябва да се имат предвид и фактори от околната среда, като излагане на невротоксини, които са описани при случаи с паркинсонизъм в същата област (Lucchini et al., 2003, Squitti et al., 2009). Въпреки че генетичният скрининг открива пациенти носители на мутации в MAPT или GRN гените, при голяма част от фамилните случаите с ФТД не се откриват патогенни мутации. Тези данни предполагат хипотезата за наличието на непознати генетични дефекти, които водят до заболяването (Gilberti et al, 2012).

Разпределение на ФТД в популацията

Тези данни са обобщени в таблица 3. Всички проучвания освен едно са били проведени в Европа или Северна Америка с участие на > 95% от кавказката раса (с изключение на едно проучване). Има скорошни предварителни резултати от

проучвания върху разпространението на ФТД в Индия (Alladi et al., 2011.) и Китай (Ren et al., 2012 г.).

Много оскъдни са данните относно заболеваемастта от ФТД (виж таблица 4).

Поведенческият вариант на ФТД (П-ФТД) съставлява около 60% от случаите на ФТЛД, докато езиковите варианти са по-рядко срещани. Едно от най-големите клинични проучвания анализира данните от два центъра в Съединените щати и един в Германия (N = 353) и установява, че 57% са случаите са поведенчески варианти, а 43% са езикови варианти (Johnson et al., 2005). В крайна сметка при ФТД, независимо от първоначалния фенотип, се развива глобална деменция (Kertesz, McMonagle, Blair, Davidson, Munoz, 2005). Проучванията показват, че ФТД е фамилна в 30-50% от случаите и до 40% има автозомно-доминантно унаследяване (Bird et al., 2003; Goldman et al., 2005).

Едно малко ретроспективно проучване от Холандия (Rosso et al., 2003b) изследва влиянието на рисковите фактори на околната среда при 80 пациенти със спорадична ФТД и124 когнитивно здрави контроли. Проучването установи, че травмата на главата е свързана с до 3,3 пъти по-висок риск з ФТД, а тиреоидната патология - с 2,5 пъти по-висок риск. Не са установени други рискови фактори.

Таблица 3. Разпространение на ФТД

Място/Проучване	Заболяване	Възрастова група	Дебют	Пол (М:Ж)	N	Разпр.*
Cambridgeshire, UK (Ratnavalli et al., 2002)	ФТД+ППА	45–64	52.8	14:3	11	15.1
Canada (Feldman et al., 2003)	ФТД	<70	-	-	36	12.1
London, UK (Harvey et al., 2003)	ФТД	45–64	57	-	18	15.4
Zuid-Holland, Netherlands (Rosso et al., 2003)	ФТД	45–64	58	1:1	55	4.0
Ibaraki, Japan (Ikejima et al., 2009)	ФТД	45–64	60	1.5:1	17	2.0
Brescia, Italy (Borroni et al., 2010)	ФТД+ППА	45–64	65.6	1:1.2	213	22**
Reggio Calabria, Italy (Bernardi et al., 2012)	ФТД	50+	75.9	1:3	18	18
Vallecamonica, Italy (Gilberti et al., 2012)	ФТД+ППА	45–65	66.1	1:3	10	31**

* Разпространение на 100,000 жители, с изключение на случаите от Канада, където разпространението се определя като процент от констатираните случаи. ** Кумулативно разпространение повече от 8 и 10 години в Бреша и Vallemonica, съответно. ФТД = фронтотемпорална деменция; ППА = първична прогресивна афазия. (адаптирана от Onyike, 2013)

Таблица 4. Заболеваемост при ФТД

Място/Проучване	интервал (години)	Заболяване	Възрастова група	Дебют	Пол (М:Ж)	N	Заболе-ваемост
Rochester, USA (Knopman et al., 2004)	4	ФТД+ППА	40–69	57.5	0:4	4	4.1
Cambridgeshire, UK (Mercy et al., 2008)	6	ФТД	45–64	57	1.3:1	16	3.5
Girona, Spain (Garre-Olmo et al., 2010)	3	ФТД+ППА	30–64	-	-	14	1.3

ФТД = фронтотемпорална деменция; ППА = първична прогресивна афазия. (адаптирана от Onyike, 2013)

Продължителност на живота при ФТД

ФТД причинява рязко намаляване на продължителността на живота (Brodaty, Seeher, & Gibson, 2012), като се има предвид дебюта на заболяването на средна възраст. Болестта напредва неумолимо и води до фатален край най-често от пневмония или сърдечно-съдова недостатъчност. Популационните проучвания за преживяемостта при ФТД са трудни, защото ФТД е сравнително рядко и хетерогенно заболяване. Затова повечето проучвания в тази област произтичат от клинично специализирани кохорти.

Преживяемостта варира в широки граници от 3-14 години; темпото на спада зависи от фенотипа. Проучванията показват, че средната преживяемост от дигнозата на ФТД е 7-13 години в клинични кохорти и 6-8 години в

невропатологични серии (Onyike, 2011). Клиничните проучвания установяват, че СД има най-дългата средна преживяемост (12 години), и НФ-ППА и П-ФТД показват сравнима преживяемост (9 години) (Nunnemann et al., 2011; Roberson et al., 2005). ФТД-БДН има най-лошата прогноза с фатален край, настъпващ в рамките на 2-3 години от появата на симптомите (Hodges, Davies, Xuereb, Kril, Halliday, 2003), въпреки че е описана преживяемост до 5 години (Hu et al., 2009). Някои проучвания показват, че при тау-позитивната ФТД се наблюдава по-висока средна преживяемост (9,0 години), отколкото при тау-отрицателна патология (Hodges et al., 2003; Rascovsky et al., 2005; Xie et al., 2007), но това може би се дължи на включването на случаи на ФТД-БДН, които са тау-отрицателни, в някои анализи.

Проучванията доказват, че преживяемостта не е свързана с демографските характеристики на пациентите с ФТД, възрастта на началото или тежестта на деменцията в момента на диагностицирането (Hodges et al., 2010; Nunnemann et al., 2011; Roberson et al., 2005). Не е известно дали клинични характеристики като мутизъм, оро-букофациална апраксия, дисфагия, затруднено дишане, паркинсонизъм и падания засягат преживяемостта. Не е известно и дали съпътстващи заболявания като затлъстяване, захарен диабет, повтарящи се уро-инфекции и други фактори, влияят на преживяемостта при ФТД.

Преди 30 години се възбужда интересът към фенотипната и патологичната хетерогенност на ФТД (Constantinidis, Richard, &Tissot, 1974). От тогава бурното развитие на знанията и научните изследвания за това заболяване включва епидемиологичните проучвания, напредъка вкласификация, разработването на невроизбразяващите технологии, описанието на различни патологични състояния, както и установяването на гени, причиняващи заболяването. Генетични открития, по-специално, са довели до изключителни прозрения в невробиологията на тези заболявания, ускорили са темповете и са разширили обхвата на проучванията.

Таблица 5. Епидемиология и преживяемост при различни подтипове на ФТД (Johnson JK et al, 2005; Roberson ED et al, 2005; Hodges JR et al, 2003; Ioannidis P et al, 2012)

Клинични синдроми	ФТД случаи (%)	Мъже (%)	Средна възраст на дебют	Преживиямост от начало на симптомите (от диагнозата)
П-ФТД	54–69	53–70	58 (47–82)	С БДН 6 (1) Без БДН 9 (5)
НФ-ППА	14–35	14–63	63 (42–79)	9 (4)
Семантична ППА (десен вариант)	6–10	44–80	62 (52–85)	12 (5)
Семантична ППА (ляв вариант)	9–12	52–80	59 (52–80)	12 (5)

(Адаптирана от Elissaios Karageorgiou, 2014). При тези проучвания са използвани диагностичните критерии преди 2011 г.

На този етап, все още липсват данни относно точното популационно разпространение на ФТД, особено в развиващите се страни и сред малка част от развитите страни. Големи проспективни съвместни проучвания могат да попълват тези пропуски и да създават данни за разглеждането на нови фенотипове, валидизиране на новите диагностични критерии и психометрични тестове, както и за идентифициране на нови гени, причиняващи заболяването и не-генетични рискови фактори, които участват в експресията на заболяването (Onyike et al, 2013).

1.3. Фронтотемпорална деменция – основни характеристики

Терминът ФТД обхваща група прогресивни дегенеративни заболявания на мозъка, които са хетерогенни по отношение на етиологията и невропатологията, но споделят обща морфологична характеристика с атрофия на челния и/или темпоралния кортекс. Клиничните синдроми на ФТД представляват спектър от поведенчески/дизекзекутивни нарушения до езикови и двигателни нарушения. Невропатологичната и клиничната класификация, както и номенклатурата са претърпели няколко вълни от ревизии и подобрения, включващи новите генетични и невроизобразяващи данни. Настоящите диагностични критерии различават два основни когнитивни синдроми на ФТД: поведенчески вариант на ФТД (П-ФТД) и първична прогресивна афазия (ППА). Допълнително други фенотипове, като прогресивна супрануклеарна парализа, кортико-базален синдром (КБС) и П-ФТД в съчетание с БДН, могат да бъдат част от клиничните прояви на ФТД (Otto et al., 2011, Goedert et al., 2012).

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 П-ФТД, ФТД-БДН и НФ-ФТД имат по-висока наследственост от семантичния вариант на ППА. Наследствените случаи са по-чести при ФТД в сравнение с БА. По-малко се знае за наследствеността при атипичните форми на БА като логопеничния вариант на ППА, задната кортикална атрофия и КБС. Наследствените случаи са по-чести при атипичната БА в сравнение с типичната БА. Атипичните форми на БА развиват симптоми в по-ранна възраст отколкото при типичната БА, което предполага намесата на генетичните фактори в тяхното развитие (Kieren et al., 2014).

Фронтотемпоралната деменция като цяло се смята за рядка болест и е включена в списъка на "редките заболявания" (ORPHA282 на http://www.orpha.net). Редица

ранни проучвания предполагат, че ФТД е заболяване с ранно начало, със средна възраст на дебют около 53 годишна възраст и разпространение на заболяването около 15-22 случаи на 100,000 във възрастовата група от 45-64 години. Годишната заболеваемост от ФТД с ранно начало (<65 г.) възлиза на 2,7-4,1 случаи на 100,000 души във възрастовата група 45-64 години. Проучванията показват, че заболеваемостта от ФТД се увеличава с възрастта и е по-висока при възрастните хора подобно на другите невродегенеративни заболявания. Наскоро се установи наличието на ФТД с късно начало дори с по-висока заболеваемост от 16,7 на 100,000 души. Най-вероятно ФТД се подценява при по-възрастната популация, за което са налице няколко причини: диагностичните критерии от 1998 г. определят дебюта преди 65 годишна възраст като един от подкрепящите критерии; поведенческите симптоми се забелязват повече в работна и фамилна среда при пациенти в млада възраст; поради рязкото увеличаване на заболеваемостта от БА с възрастта диференциалната диагноза на ФТД е по-трудна в по-късна възраст; клиничната и невропатологичната картина на ФТД с късно начало се различава от ФТД с ранно начало с по-честа поява на паметови нарушения, хипокампална склероза и по-леката атрофия на фронталния дял (Nilsson, 2014).

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

Случаите на П-ФТД съставляват повече от половината от всички случаи на ФТД и при тях наследствеността е най-изразена. Харктеризират се с постепенни прогресивни промени в личността на пациента, междуличностното поведение и емоциите (Gustafson, 1987; Neary et al., 1988; Piguet et al., 2011a). Присъстват и езикови нарушения в различна степен. Апатията, проявяваща се като пасивност, инертност, намалена мотивация и социално изолиране (с липса на критичност от страна на пациента) е честа проява на заболяването. Дезинхибицията често съпровожда апатията и се проявява като импулсивност. Често се среща емоционално безразличие, характеризиращо се с липса на емпатия. Понякога промените в хранителните навици са силно изразени, което води до забележимо

увеличаване на теглото. Често се среща стереотипно и ритуалистично поведение, изразяващо се в двигателни стереотипи (Goedert et al., 2012).

Друг често срещан симптом е неглижирането на външния вид и на редица ежедневни дейности. Повечето пациенти не са в състояние да управляват финансовите си дела. Паметта е относително съхранена в ранните етапи на П-ФТД. Чрез невроизобразяване въз основа на относителната загуба на сиво вещество са идентифицирани четири подтипа: предимно фронтална, фронто-темпорална, темпоро-фронто-париетална и предимно темпорална (Whitwell et al., 2009a). Срещат се също така комбинация на фронто-темпоралната атрофия с атрофия на базалните ганглии и на редица други субкортикални области. П-ФТД и болестта на Алцхаймер (БА) имат различни патерни на мрежови нарушения: при П-ФТД се набюдава изразена атрофия на предните части, а при БА има значителна атрофия на задните отдели (Zhou et al., 2010).

1.3.2. Първична прогресивна афазия

1.3.2.1. Нефлуентна прогресивна афазия (НФ-ППА)

Нефлуентната прогресивна афазия е нарушение на експресивните езикови функции. Пациентите губят способността да говорят плавно, с относително съхранение на разбирането на думите и нелингвистичната когниция (Grossman et al., 1996). Няколко промени в речта характеризират НФ-ППА. В ранните етапи на заболяването пациентите говорят по-малко от нормалното и с по-кратки изречения. Те показват речева апраксия, неплавна реч и фонологични грешки. Обикновено се наблюдава затруднение при намиране на думи, което често води до „онемяване". Могат да се появят поведенчески нарушения, сходни с тези на П-ФТД, но те обикновено са леки. Най-често се среща апатията. С напредването на болестта се засилват екстрапирамидните белези, които могат да доведат до промяна в диагнозата (Gorno-Tempini et al., 2004a). По отношение на

наследствеността НФ-ППА се нарежда между П-ФТД и СД. Невроизобразяването показва разширяване на Силвиевата бразда, с атрофия на левия задно-фронтален и инсуларен регион (Neary et al., 2003; Nestor et al., 2003). Промените в бялото вещество са най-изразени в областта на дорзалните речеви пътища (Galantucci et al., 2011).

1.3.2.2. Семантична деменция (СД)

СД е прогресивна флуентна афазия, която се характеризира със загуба на значението на думите (Snowden et al., 1989; Hodges and Patterson, 2007). Пациентите имат затруднение при намиране на думи и аномия. Оплакват се от загуба на паметта, но това не е истинска амнезия. Въпреки че преобладава езиковият дефицит, могат да се появят и поведенчески нарушения. СД се нарежда на последно място от формите на ФТД по отношение на наследствеността. Доминират дефицит в назоваването и разбиране на значението на отделните думи. Речта е флуентна и с правилен синтаксис. Въпреки че пациентите са критични към заболяването си, липсата на емпатия и мисловната ригидност са често срещани. Наблюдава се ограничение в хранителните предпочитания, без преяждане. Характерно е компулсивно поведение фокусирано върху визуални обекти (предимно ляв темпорален лоб) или букви, думи и символи (предимно десен темпорален лоб). При невроизобразяване на сивото вещество се наблюдава преобладаваща двустранна, често асиметрична, предна темпорална атрофия. Хипокампът също е засегнат (Mummery et al., 1999). Откриват се промени в бялото вещество във вентралните езикови пътища, както и темпоралните компоненти на дорзалните езикови пътища (Galantucci et al., 2011).

1.3.2.3. Логопенична прогресивна афазия (ЛПА)

ЛПА 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 отделните думи и семантичните асоциации са съхранени. Езиковият вариант на БА се припокрива с ЛПА (Galton et al., 2000; Alladi et al., 2007). Предполага се, че ЛПА и задната корова 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). *APOE* ε4 алел не се проявява като рисков фактор при ЛПА и задна корова атрофия за разлика от амнестичните форми на БА (Strittmatter and Roses, 1995). Невроизобразяването при ЛПА показва атрофия или хипоперфузия на левия заден горен и среден темпорален лоб и долните части на париеталния лоб. (Gorno-Tempini et al., 2004b). Мозъчната атрофия е локализирана в по-задните части отколкото при СД и НФ-ППА. Промените в бялото вещество са по-изразени в темпоро-париеталния компонент на дорзалните езикови пътища. (Galantucci et al., 2011).

1.3.3. Фронтотемпорална деменция и кортикобазален синдром (КБС)

Кортикобазален синдром (КБС) и прогресивната супрануклеарна парализа (ПСП) принадлежат към групата заболявания с атипичен паркинсонизъм. КБС се характеризира с екстрапирамидни симптоми на прогресивна асиметрична ригидност, дистония и белези на корови нарушения като НФ-ППА, апраксия, кортикална загуба на сетивност, alien limb синдром, миоклонус и хеминеглект. Дълги години се е наблягало на екстрапирамидната компонента, докато сходствата с болестта на Pick са били забелязани през 1968 година (Rebeiz et al., 1968). По-скорошни проучвания са показали, че пациентите с КБС може да имат афазия или поведенчески нарушения характерни за П-ФТД (Lippa et al., 1991; Kertesz et al., 1994). Патологично, КБС е хетерогенна, но най-честата форма е кортикобазална дегенерация (КБД). Някои случаи на КБС се унаследяват автозомно-доминантно. Невроизобразяването показва различна степен на атрофия на фронто-париеталните отдели и базалните ганглии (Whitwell et al., 2010).

1.3.4. Фронтотемпорална деменция и прогресивна супрануклеарна парализа (ПСП)

Клиничната картина на ПСП включва вертикална супрануклеарна офталмоплегия, брадикинезия, аксиална дистония и ригидност, псевдобулбарна парализа и постурална нестабилност с падания назад (Steele et al., 1964; Litvan et al., 1996). Повече от половината от пациентите развиват когнитивни нарушения. Често се наблюдават апатия и емоционално безразличие, придружени от когнитивна забавеност и снижена вербална флуентност (Скелина, 2015). Нисък процент от случаите на ПСП са наследствени форми. При невроизобразяването се наблюдава атрофия в премоторната и допълнителните моторни области, със сравнително съхранен долен фронтален лоб (Whitwell et al., 2010). Някои пациенти показват НФ-ППА с ранна речева апраксия (Josephs et al., 2006). Описани са три подтипа на ПСП: синдром на Ричардсън, ПСП-паркинсонизъм, и ПСП-чиста акинезия със замръзнала походка (Williams and Lees, 2009). Когнитивните увреждания и кортикалната атрофия са най-изразени при синдрома на Ричардсън, който съответства на класическата ПСП.

1.3.5. Фронтотемпорална деменция и паркинсонизъм свързан с хромозома 17 (ФТДП-17)

През 1980-те и 1990-те години бяха идентифицирани наследствени автозомно-доминантни форми на ФТД (Ghetti et al., 2011). При тях са описани изявени екстрапирамидни симптоми, наподобяващи КБС и ПСП. Понякога се наблюдава и амиотрофия. На тези наследствени форми на ФТД бяха дадени различни имена в зависимост от техните преобладаващи клинични и патологични характеристики, включително фамилна болест Pick, комплекс дезинхибиция-деменция-паркинсонизъм-амиотрофия, фамилна прогресивна субкортикална глиоза, фамилна пресенилна деменция с неврофибрилерни дегенерации, автозомно-доминантен паркинсонизъм, деменция с палидо-понто-нигрална дегенерация и мултисистемна таупатия с пресенилна деменция. Въпреки тази хетерогенност, ФТДП-17 е

свързана с дългото рамо на хромозома 17 (Wilhelmsen et al., 1994). Синдромът е получил името си по време на консенсус конференция, където са предсавени 13 фамилии (Foster et al., 1997). ФТДП-17 е разделена на форма с доминираща деменция и доминиращ паркинсонизъм. Невроизобразяването показва променлива атрофия на фронто-темпоро-париеталния регион и базалните ганглии (Whitwell et al., 2009b).

1.3.6. Фронтотемпорална деменция с болест на двигателен неврон (ФТД-БДН)

БДН може да бъде съчетана с когнитивни нарушения (Morita et al., 1987). Ранна проява може да бъде психотичен епизод с делюзии. Поведенческите и когнитивните нарушения могат да предхождат БДН. Чести са булбарните признаци с електромиографско потвърждение на БДН. През 2006 г. при много фамилии с ФТД, в съчетание с БДН се установява генетична връзка с един локус в хромозома 9p (Vance et al., 2006) и съвсем скоро през 2011 г. две научно-изследователски групи поотделно откриват генетичен дефект на експанзия на хексануклеотидни повторения в некодиращия регион на chromosome 9 open reading frame 72 (*C9orf72*) гена (DeJesus-Hernandez et al., 2011; Renton et al., 2011). Невроизобразяването показва атрофия на задния фронтален лоб (Whitwell et al., 2006). Въз основа на присъствието на изолирана горна БДН, е предложена допълнителна класификация на ФТД-БДН (Josephs и Dickson, 2007).

1.3.7. Хистопатология на ФТД

Невропатологичното изследване при пациенти с ФТД обикновено се характеризира с билатерална или унилатерална атрофия на фронталния и/или темпоралните лобове. Пациентите с П-ФТД обикновено имат симетрична фронтална и предно темпорална атрофия, докато пациентите с НФ-ППА обикновено имат асиметрична атрофия, засягаща предимно фронтотемпоралните области вляво. Пациентите със семантична деменция показват билатерална атрофия на предните темпорални

дялове, типично повече вляво. При повечето случаи с ФТД, се наблюдава микровакуоларизация и невронална загуба около втория слой на кортекса. Имунохистохимичните методи могат да разграничат 4 различни невропатологични групи според промените при ФТД: 6,9-13 (Seilhean, 2011, van Langenhove, 2012, Cairns, 2007, Mackenzie, 2009,2010, Neumann, 2009).

1.3.7.1. ФТД-TDP43 (transactive response-DNA binding protein-43)

До 2006 г. се е смятало, че при повечето от случаите на ФТД се установяват тау-положителни или тау-отрицателни включвания (FTLD-U). Последните са описани за първи път при пациенти с БДН (Okamoto et al., 1991). Могат да бъдат разграничени четири хистологични подтипа (A–D) на FTLD-U (Mackenzie et al. 2006, 2011; Sampathu et al., 2006). Тип А е свързан с П-ФТД и НФ-ППА, тип Б с П-ФТД и ФТД-БДН, тип С със СД, и тип D с фамилна миопатия с телца на включвания, болест на Пейджет на костите и ФТД (ФМВП-ФТД).

През 2006 г., (TDP-43) беше идентифициран като основен компонент на включванията в повечето случаи на FTLD-U, БДН и ФТД-БДН (Arai et al., 2006; Neumann et al., 2006). Около 50 % от пациентите с ФТД имат TDP-43 включвания. Те включват повечето случаи на СД, около 45% от случаите на П-ФТД, както и някои случаи на НФ-ППА, ЛПА, ФТДП-17, КБС, и ПСП (Piguet et al., 2011a). Повечето случаи на ФТД-БДН принадлежат към групата на TDP-43 протеинопатии. При БА TDP-43 се открива в малка част от случаите заедно с характерните плаки и неврофибрилерни дегенерации (Amador-Ortiz et al., 2007).

ФТД-TDP представляват дистрофични невронални израстъци, невронални цитоплазмени включвания (НЦВ), невронални интрануклеарни включвания (НИВ) и глиални цитоплазмени включвания, които са имунореактивни за TDP-43 в повърхностните слоеве на фронталния и темпоралния неокортекс и невроните на дентатния гирус в хипокампа. Агрегираният протеин TDP-43 е хиперфосфорилизиран, увиквитиниран и фрагментиран в С-терминалната част.

ФТД-TDP се смята за най-голямата подгрупа патологични промени. Тази група се класифицира в 4 хистологични подтипа:

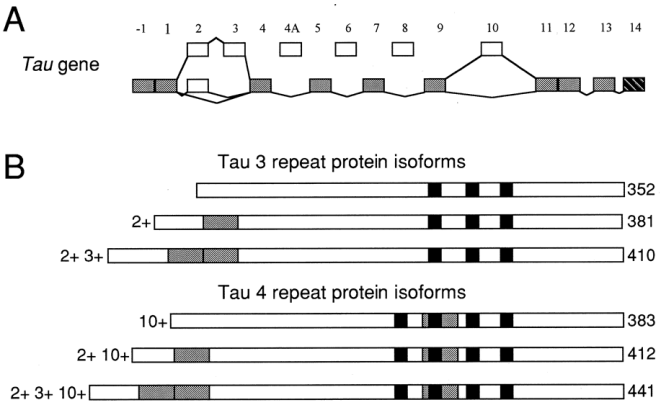
- Тип А – значителни НЦВ, дистрофични невронални израстъци и вариабилен брой на НИВ локализирани предимно в суперфициалните кортикални слоеве. Носителите на GRN мутациите обикновено имат тип А хистология.
- Тип В – умерени НЦВ в суперфициалните и дълбоките кортикални слоеве, малко на брой дистрофични невронални израстъци, малко на брой или липсващи НИВ.
- Тип С – значителни дълги дистрофични невронални израстъци и малко на брой или липсващи НЦВ и НИВ, които се намират предимно в повърхностните слоеве на неокортекса.
- Тип D –значителни НИВ и дистрофични невронални израстъци и малко на брой НЦВ в кортекса със сравнително съхранени хипокампи. Тази хистологична подгрупа е типична характеристика на VCP мутациите.

TDP-43 е повсеместно експресиран РНК-свързан протеин с 414 аминокиселини, принадлежащ към хетерогенна фамилия на ядрен рибонуклеопротеин (hnRNP) с две РНК форми за отличаване, нуклеарно локализирани и експорт сигнали и carboxy-terminal glycine-rich регион (Cushman et al. 2010). TDP-43 се свързва с некодиращи РНК-и, интрони, и 3'-нетранслирани региони на и РНК-и, показващ участие в интеграцията на генното регулиране. Той функционира като репресор на транскрипцията и модулатор на сплайсинга. Анализите показват, че TDP-43 има хиляди потенциални таргети, с предпочитание към дълги групи от UG-богат интронни последователности. Той се свързва с около 30% на транскриптома на мишка. TDP-43 отрицателно регулира своя и РНК и протеин чрез свързване с дълъг UG-богат регион в неговия 3'-нетранслиран участък. Той е предимно ядрен протеин, въпреки че обикновено се движи между ядрото и цитоплазмата. При ФТД, TDP-43 се открива основно в цитоплазмата в хиперфосфорилирана, убиквитинирана и трункирана форма (Goedert et al., 2012).

1.3.7.2. ФТД- Tau

През 1986 г. се открива, че аргирофилните включвания при болестта на Pick са имунореактивни към хиперфосфорилиран тау (Pollock et al., 1986), който е разтворим микротубул-свързан протеин и стабилизира микротубулите. Това последва откритието, че вътреклетъчните включвания при БА се оцветяват за хиперфосфорилиран тау (Brion et al., 1985; Grundke-Iqbal et al., 1986). При възрастни хора се експресират шест тауизоформи в мозъка от MAPTгена чрез алтернативен mRNA splicing. Три изоформи имат по три повторения, а останалите три изоформи имат по четири повторения. До 1992 г. се е смятало, че филаментите от двойната спирала при БА се състоят от шестте тау изоформи, всяка с пълна дължина и хиперфосфорилирана (Goedert et al., 1988, 1992). Впоследствие филаментните с тау включвания са открити в много случаи на ФТДП-17 (Spillantini et al., 1996, 1998a).

ФТД-Tau представлява невронални израстъци, НЦВ и глиални цитоплазмени включвания имунореактивни за убиквитин и тау протеин, асоцииран с хиперфосфорилизиран микротубул. Различните типове на тау-позитивните включвания могат да се наблюдават като телца на Pick и неврофибрилерни дегенерации с двойни спирални и прави филаменти с голямо разпространение в главния мозък, малкия мозък и мозъчния ствол.



Фиг. 2. MAPT и шестте тауизоформи, експресирани в мозъка на възрастни хора. (A). Екзоните 4A, 6 и 8 обикновено не са свързани в човешката тау иРНК и повечето транскрипти запазват интрона между екзони 13 и 14. (B) Екзоните 9 до 12 кодират микротубул-свързаните повторения. Алтернативен сплайсинг на екзон 10 поражда тау изоформи с 4 (екзон 10+) или 3 (екзон 10-) свързани повторения. (Hutton, 2001 г.)

В около 40% от пациентите с ФТД се откриват таувключвания. Те включват повечето случаи на НФ-ППА, около 45% от случаите на П-ФТД и някои случаи на СД (Piguet et al., 2011a). Повечето случаи на ЛПА се характеризират с фокална патология на БА (Aβ плаки и тау неврофибрилерни дегенерации), както и при някои случаи на СД и НФППА (Mesulam et al., 2008; Rabinovici et al., 2008). Фокална патология на БА се открива при аутопсия в около 25% от случаите на ППА. Описан е също и фронтален вариант на БА (Johnson et al., 1999). Тау включванията са характерни за болесттана Pick, ПСП и КБД, която принадлежи към КБС спектъра (Goedert and Spillantini, 2006). Те не са типични за ФТД-БДН, въпреки че БДН може да се случи в съчетание с ФТД и таупатия (Fu et al., 2010).

Клиничните синдроми се определят по-скоро от разпространението на анатомичните патологични промени, отколкото от промените на молекулярно ниво. В повечето случаи на БА неврофибрилерната патология засяга първоначално locus coeruleus, енториналния кортекс и хипокампа, докато неокортекса бива засегнат по-късно (Braak and Del Tredici, 2011). При болестта на Pick тау включвания преобладават в мозъчната кора (Piguet et al., 2011b). При ПСП, пациенти със синдрома на Ричардсън имат по-голямо и различно разпределение на тау включванията в сравнение с пациенти с ПСП-П (Williams et al., 2007). Субталамичното ядро, субстанция нигра и глобус палидус са най-засегнатите

региони на мозъка. При КБД апраксия, ригидност, дистония и симптоми от засягането на фронталния лоб отразяват присъствието на невронални и глиални тау включвания в мозъчния ствол, базалните ганглии, и мозъчната кора (Feany Dickson, 1995).

Тау-повторенията образуват ядрото на филаментите, чиито изоформен състав варира между различните заболявания. Натрупването на четири тау-повторения във филаментите е характерно за ПСП, КБД и много случаи на ФТДП-17. Това е типично и за деменция с аргирофилни включвания и тау патия на бялото вещество с глобуларни глиални включвания, които принадлежат към спектъра на ФТД. Комбинацията от невронална и глиална тау патология се доказва и с наличие на глиална патология предимно в бялото вещество с глобуларни тау включвания (Kovacs et al., 2008). Обратно, при болестта на Pick и някои случаи на ФТДП-17, три тау-повторения преобладават като невронални включвания, докато при БА и други заболявания с извънклетъчни отлагания, Guam паркинсонизъм - дементен комплекс, tangle-only деменция и някои случаи на ФТДП-17, както три, така и четири изоформи на тау повторения съставляват неврофибрилерните дегенерации. Съществуването на отделни групи от тау изоформи при различни невродегенеративни заболявания и наличието на морфологично различни филаменти са довели до предположението, че могат да съществуват само-разпространяващи се тау - конформери, сходни с прионовите частици с вариабилна конформация на PrP^{Sc} (Colby and Prusiner, 2011). В подкрепа на това твърдение са показани експериментални доказателства за междуклетъчния трансфер на тау агрегати (Goedert et al., 2012).

1.3.7.3. ФТД-FUS (fused in sarcoma)

При повечето случаи на ФТД-U се откриват TDP-43 включвания. През 2009 г. се демонстрира, че включванията с fused in sarcoma (FUS) представляват по-голямата част от TDP-43-отрицателни ФТД-U (Neumann et al., 2009a), след откритието, че

мутации в FUS причиняват фамилни форми на ЛАС (Kwiatkowski et al., 2009; Vance et al., 2009).

ФТД-FUS представлява НЦВ, НИВ, глиални цитоплазмени включвания и дистрофични невронални израстъци, негативни за TDP-43 и имунореактивни за убиквитин и fused in sarcoma (FUS) протеин във фронталния и темпоралния кортекс и хипокампа.

По-малко от 10% от случаите на ФТД имат FUS включвания. Те включват нетипични случаи на ФТД-U, болест с телца на базофилни включвани и болест с телца на невронални интермедиерни филаменти (Munoz et al., 2009; Neumann et al., 2009a,b). Невроизобразяването на ФТД-FUS показва атрофия на фронтоинсуларен и сингулатен кортекс и на главата на nucleus caudatus (Josephs et al., 2010). ФТД-FUS трябва да се има предвид, когато началото на заболяването е преди 40-годишна възраст, при липса на фамилна анамнеза за ФТД, както и наличието на атрофия на nucleus caudatus. Това напомня на един случай от ранните литературни данни (Bonfiglio, 1938). Съществуването на случаи на ППА с FUS включвания остава да бъде доказано.

FUS е широко експресиран протеин от 526 аминокиселини с амино-терминален район, богат на QGSY опашки, регион богат на глицин, RNA recognition motif, два RGG домейна и zinc finger motif. Подобно на TDP-43 това е ДНК/РНК-свързващ протеин, който участва в регулиране на транскрипцията и транслацията, както и в РНК сплайсинг и транспорт. Предполагаемият прион домейн на FUS се намира в амино-терминалния регион (Cushman et al., 2010). В нормалния мозък, FUS е концентриран в ядрото и в по-малки количества в цитоплазмата. При ФТД, способността на FUS да се движи до ядрото е нарушена, в резултат от неговото цитоплазмено натрупване. FUS включванията съдържат протеин с пълна дължина (Neumann et al., 2009a).

1.3.7.4. ФТД-UPS (ubiquitin-proteasome system)

ФТД-TDP и ФТД-FUS съставляват по-голямата част от групата на FTLD-U. Остава да бъдат открити допълнителни форми, защото има описани включвания, които са отрицателни за TDP-43 и FUS, но положителни за компонентите на системата за ubiquitin-proteasome system (UPS) (Holm et al., 2009).

Пациентите с ФТД имат НЦВ имунореактивни за протеини в ubiquitin proteasome system (UPS) като убиквитин и p62 и негативни за тау, TDP-43 и FUS във фронталните и темпоралните дялове, дентатния гирус и хипокампа. Досега не са известни тези убиквитинизирани и агрегирани протеини.

Невропатологичните субгрупи са налице с различна честота: най-честата подгрупа е ФТД-TDP, последвана от ФТД-тау, ФТД-FUS, ФТД-UPS. Не е възможно да се определи невропатологичната подгрупа на базата на клиничните симптоми, макар че за пациентите с ФТД-FUS патология (представляващи около 5% от всички ФТД) са описани по-тежка и агресивна прогресия и по-ранен дебют (под 40-годишна възраст) на заболяването и тежка атрофия на нуклеус каудатус в сравнение с другите невропатологични субгрупи. Пациентите носители на ФТД-FUS патология обикновено нямат фамилна обремененост за деменция (Seelaar, 2009, Neumann, 2009).

Невропатологичното изследване на пациентите, които имат съчетана клинична картина на ФТД и ЛАС обикновено имат ФТД-TDP патология в съчетание с TDP-43 и убиквитинирани имунореактивни включвания в долния двигателен неврон (Arai, 2006, Neumann, 2006).

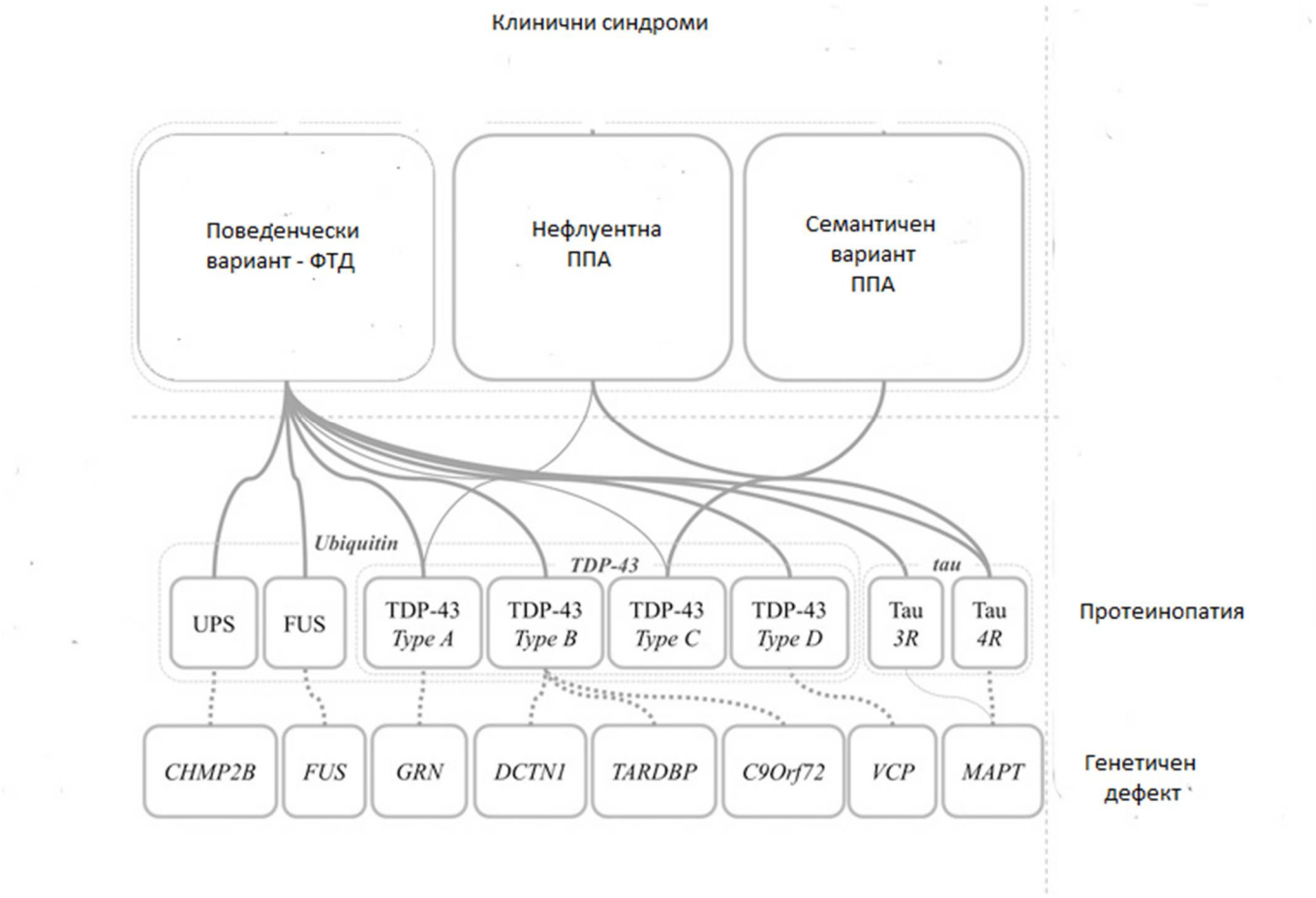
1.3.8. Генетика на ФТД

Повече от 50% от всички случаи с ФТД имат фамилна обремененост за деменция, което показва, че генетични фактори допринасят за етиологията на това заболяване (Rohrer, 2009).

През последните години са направени изключително важни открития на генетиката на ФТД. Автозомно-доминантните форми на ФТД и сродни синдроми се причиняват от мутации в седем гени:

- TAR DNA-binding protein 43 (TARDBP) в хромозома 1p36.22 (Kovacs et al., 2009, Benajiba L, 2009, Borroni, 2009, Chiang HH, 2012)
- Charged multivesicular body protein 2B (CHMP2B) в хромозома 3p12.1 (Skibinski G, 2005)
- Valosin conteining protein (VCP) в хромозома 9p13 (Watts GD, 2004)
- Chromosome 9 open reading frame 72 (C9orf72) в хромозома 9p21.1 (Dejesus-Hernandez, 2011, Renton, 2011)
- Fused in sarcoma (FUS) в хромозома 16p11.2 (Ticozzi et al., 2009, Broustal, 2010, van Langenhove, 2010)
- Progranulin (GRN) в хромозома 17q21.32 (Baker M, 2006, Cruts M, 2006)
- Microtubule-associated protein tau (MAPT) в хромозома 17q21 (Hutton M, 1998; Poorkaj et al., 1998; Spillantini et al., 1998)

ФТД пациентите с различни мутации имат различни хистологични и невропатологични характеристики, което предполага, че съществуват различни механизми за възникване на заболяването. Мутациите в MAPT, GRN и C9orf72 са най-често срещаните, но няма ясни клинични симптоми, които да отличат различните мутации една от друга. Мутациите във VCP и CHMP2B са много редки и са открити в няколко фамилии с редки ФТД субтипове като миопатия с включвания с болест на Paget и ФТД. Мутациите в TARDBP и FUS първоначално са открити в пациенти с ЛАС, но по-късно са наблюдавани при няколко пациенти с ФТД и ФТД-ЛАС. Фенотип и генотип свързаните протеинопатии са представени схематично във фиг. 3.



Фиг. 3 Фронтотемпоралана деменция (ФТД)- фенотип и генотип свързани със специфични протеинопатии. CHMP2B - charged multivesicular body protein 2b; DCTN1 - dynactin 1; FUS- fusion in sarcoma; GRN - progranulin; MAPT - microtubule associated protein tau; ППА- първична прогресивна афазия;TARDBP - transactive response DNA binding protein gene; TDP-43-transactive response DNA binding protein 43; UPS - ubiquitin proteasome system; VCP - valosin containing protein; (Адаптирана от Karageorgiou et al, 2014)

1.3.8.1. Мутации в MAPT гена

MAPT генът е първият ген, в който са открити мутации, причиняващи ФТД. Мутациите в MAPT гена са намерени в 5-10% от всички случаи с ФТД. До момента са открити 44 мутации в този ген (www.molgen.ua.ac.be/FTDMutations). Повечето мутации са разположени в екзоните 9 до 13 и в интрон 10. Остава да се определи дали аминокиселинните промени в кодон 5 на екзон 1 са патогенни. Мутациите в екзон 10 и интрон 10 основно засягат нормалния сплайсинг на екзон 10, който води до ретенция на екзон 10 и следователно повече тау изоформи с 4 повторения. Повишеното ниво на тау изоформи с 4 повторения води до изместване в отношението между тау изоформи с 3 повторения (сплайсинг извън екзон 10) и 4 повторения (ретенция на екзон 10). Основната функция е да стабилизира и подпомага целостта на микротубулния апарат чрез свързване с тубулин. Тау с 4 повторения има по-силен свързващ афинитет към тубулин в сравнение с тау с 3 повторения (Rademakers R, 2004). Изместването на отношението между тау с 3 и тау с 4 повторения има последици върху динамичното равновесие на микротубулния апарат. Почти всички мисенс мутации имат ефект върху целостта на микротубулния апарат вероятно чрез въздействие върху интеракцията между тау и тубулин и чрез намаляване на способността на тау да поддържа микротубулния апарат.

Смята се, че мутациите в MAPT гена причиняват заболяване чрез механизма на токсично придобиване на нова функция. Мутациите попадат в две до голяма степен припокриващи се групи: тези с първичен ефект на ниво протеин и тези повлияващи на алтернативния сплайсинг tau pre-mRNA. Мутациите, които действат на ниво протеин променят или изтриват единични аминокиселини в тау. Това намалява способността на тау протеина да взаимодейства с микротубулите, което предполага, че това взаимодействие е от решаващо значение за предотвратяване на самосглобяването на тау (Hasegawa et al., 1998). Някои мутации допринасят за натрупването на тау във филаменти. Мутации с основен

ефект на ниво и РНК са интронни или екзонни и увеличават алтернативния сплайсинг на mRNA на екзон 10. Това променя съотношението на изоформите, съдържащи 4 повторения за сметка на тези, съдържащи 3 повторения, водещи до свръхпродукция на тау с 4 повторения и формирането на филаментни включвания съставени от тау с 4 повторения.

Средната възраст на дебюта на заболяването при носителите на MAPT мутацията е 55 години (45-65 години) и повечето носители на тази мутация развиват заболяването преди 65-годишна възраст. Обикновено те имат клинична картина на П-ФТД и в хода на заболяването развиват паркинсонизъм, поради което предишното название на заболяването е било ФТД с паркинсонизъм свързана с хромозома 17. Невропатологичните изследвания на носителите на MAPT мутации показват ФТД-тау патология (Rohrer JD, 2011).

Случаи с MAPT мутации показват изобилие от филаментни включвания съставени от хиперфосфорилиран тау в невроните или както в невроните, така и в глиалните клетки. Описани са клинични и невропатологични фенотипове сходни или идентични с тези на болестта на Pick, ПСП, КБД и болест с аргирофилни включвания. Дадена мутация може да доведе до различни клинични синдроми при отделните семейства. По този начин, мутация P301S в екзон 10 на MAPT причинява П-ФТД при бащата и КБД в неговия син (Bugiani et al., 1999), в подкрепа на становището, че ФТД и КБС са част от същия спектър заболявания (Kertesz et al., 2000).

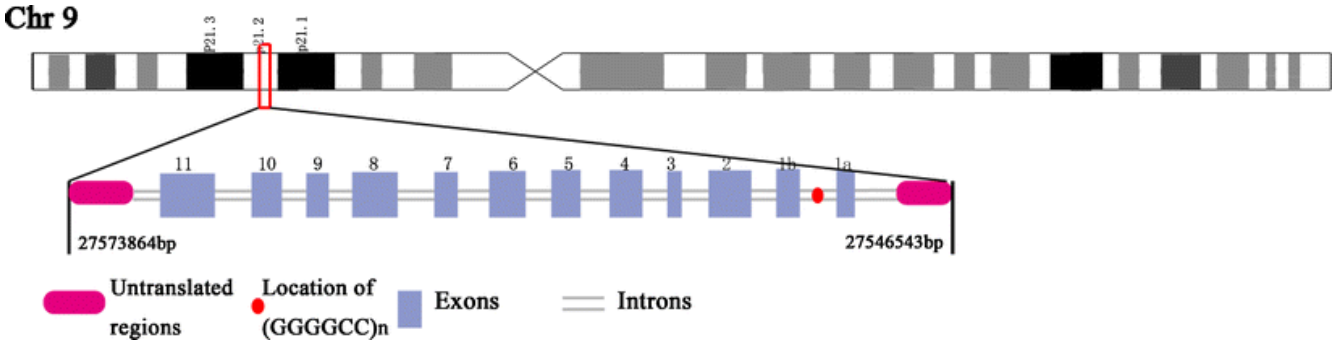
Халотипове H1 и H2 характеризират MAPT гена в популациите от Европейски произход. Те са в резултат на полиморфизъм от 900 kb инверсия/неинверсия (H1/H2). Унаследяването на H1 хаплотип е рисков фактор за развитие на ПСП и КБД (Williams и Lees, 2009). Хетерозиготни микроделеции в хромозомния регион, който определя хаплотипи H1 и H2, пораждат клиничен фенотип, характеризиращ се с умствена изостаналост, хипотония, както и характерен израз на лицето

(Koolen et al., 2006). Освен MAPT, изтритият регион се състои от пет допълнителни гена [corticotrophin-releasing hormone receptor 1 (*CRHR1*), intramembrane protease 5 (*IMP5*), *NP 689679.1*, *NP 787078.1*и*KIAA1267*]. Описана е асоциация между хаплотип H1 и идиопатична болест на Паркинсон (Pastor et al., 2000), която е заболяване без тау включвания. Повишеният риск от развитие на ПСП и КБД, дължащ се на хаплотип H1, изглежда подпомага транскрипцията на MAPT гена и инкорпориране на екзон 10 и води до повишени нива на тау с четири повторения (Caffrey et al., 2006).

Мутациите в MAPT гена могат да доведат до неврофибрилерни дегенерации, невродегенерация и деменция, при липса на Aβ амилоидни отлагания. Морфологията на тау филаментите, наблюдавана при различните форми на ФТДП-17 варира (Crowther и Goedert, 2000). Някои мутации, като V337M и R406W, произвеждат филаменти, които изглеждат идентични със сдвоените спираловидни и прави филаменти при БА (Spillantini et al., 1996; Reed et al., 1997; Hutton et al., 1998; Poorkaj et al., 1998). Всичките шест тау изоформи са засегнати при мутациите и са включени във филаментите, които водят до един модел на тау ленти идентични с тези, наблюдавани при БА. Мутация G389R също оказва влияние върху шестте тау изоформи и по-голямата част от филаментите приличат на правите филаменти при БА (Murrell et al., 1999), въпреки наличието на Pick-подобни телца. Обратно, в случай на мутации, които увеличават сплайсинга на екзон 10, филаментите се появяват като неправилно усукани ленти, които са съставени от тау изоформи с четири повторения. При мутация P301L в екзон 10, която засяга само тау изоформи с четири повторения, по-голямата част от филаментите се състои от тесни, неправилно усукани ленти, с по-малък брой прави филаменти (Spillantini et al., 1998c).

1.3.8.2. Мутации в *C9orf72* гена

Причината за ФТД-БДН, асоциирана с хромозома 9p21 е идентифицирана като хексануклеотидна (GGGGCC) експанзия в некодиращия район на *C9orf72*, ген, който кодира протеин с неизвестна функция (DeJesus-Hernandez et al., 2011; Renton et al., 2011) (фиг. 4). Експанзията на хексануклеотида води до загуба на алтернативен сплайсинг транскрипт и образуването на огнища ядрени РНК. Последните могат да бъдат токсични. Експанзията на повторенията в *C9orf72* също е честа причина за заболявания на целия спектър на ФТД и БДН.



Фиг. 4 Схематично представяне на *C9ORF72* гена локализиран върху хромозома 9. *C9ORF72* генът кодира 11 екзони (в сини квадрати).Червената точка представлява мястото на GGGGCC повторения между некодиращите екзони 1a и 1b. (адаптирана от Liu et al., 2014)

1.3.8.3. Мутации в GRN

Мутациите в GRN представляват около 5% от случаите на ФТД и причиняват заболяването по механизъм на загуба на функцията. Програнулинът е гликопротеин от 593 аминокиселини, състоящ се от 7.5 тандемни повторения на 12-цистеин гранулин motif. Въпреки, че неговата функция не е напълно изяснена, програнулинът може да бъде физиологичен антагонист на tumor necrosis α signaling. Описано е, че действа върху невроните чрез свързване към сортилин

след освобождаването му от активирани микроглиални клетки (Hu et al., 2010). Мутациите в GRN включват генни делеции, както и nonsense, frameshift, and splice-site мутации, които причиняват прематурно терминиране, създавайки нулеви алели с мутантни РНКи, които се деградират. Познати мутации водят до хаплоинсуфициенция, което означава, че програнулинът е от решаващо значение за оцеляването на невроните в мозъка на възрастните хора. Намалените нива на плазмен програнулин са използвани за идентифициране на носители на мутации (Ghidoni et al., 2008). Мутации в GRN причиняват заболявания, принадлежащи към целия спектър от ФТД, с преобладаване на П-ФТД и НФ-ППА (Yu et al., 2010). Описани са също случаи с париетални дефицити и КБС (Spina et al., 2007). Демонстрирана е фронто-темпоро-париетална кортикална атрофия. Случаи с GRN мутации показват TDP-43 включвания тип A (Mackenzie et al., 2006), доказващи, че намаляването на нивата на програнулин причинява натрупването на TDP-43. За разлика от TARDBP мутациите, мутациите в GRN не изглежда да предизвикват БДН. Геномните проучвания при ФТД-TDP откриват значима асоциация с три единични нуклеотидни полиморфизми в 106B локус на трансмембранния протеин (TMEM106B) (Van Deerlin et al., 2010). Това е най-значимо при пациенти с GRN мутации.

1.3.8.4. Мутации в TARDBP (TAR DNA Binding Protein) гена

Мутациите в TARDBP са най-вече свързани с наследствени форми на БДН, заедно с наличието на TDP-43 включвания в горни и долни двигателни неврони при пациенти страдащи от БДН (Gitcho et al., 2008; Sreedharan et al., 2008; Yokoseki et al., 2008). TARDBP мутации са описани и при двама пациенти с П-ФТД и СД, при които се развива БДН (Benajiba et al., 2009). Хистопатологични промени при тази мутации не са документирани. Описан е един пациент с K263E промяна в TARDBP гена, при който се развиват ФТД, ПСП и хорея в отсъствието на БДН. Описани са масивни невронални и TDP-43 включвания, особено в мозъчния ствол и субкортикалните ядра (Kovacs et al., 2009). Неясни остават механизмите, по които

мутации в TARDBP причиняват невродегенерация. Смята се, че в ранните фази, патологичните промени са свързани със значително намаляване в ядрената TDP-43 (Neumann et al., 2006) и повишено цитоплазмено натрупването на TDP-43 (Giordana et al., 2010). Може би важна роля играе комбинацията от загуба на функция и придобиване на нова токсична функция. „Дивият тип" TDP-43 е склоннен към агрегация и болестотворните мутации увеличават нейната способност за агрегация и токсичност. Много болестотворни мутации са разположени в карбокси-терминалния домейн на TDP-43 (Goedert et al., 2012).

1.3.8.5. Мутации във FUS гена

Мутациите във FUS гена са причина за наследствените форми на БДН (Kwiatkowski et al., 2009; Vance et al., 2009). Пациентите имат FUS включвания вг ръбначния мозък и мозъчната кора. Случаите на ФТД и/или ФТД-БДН също могат да бъдат причинени от мутации във FUS гена (Ticozzi et al., 2009), но е важно да се получат резултати от по-голям брой клинико-патологични серии. Подобно на мутантните TDP-43 включвания, мутантните FUS включвания се натрупват в цитоплазмата, където се откриват в стресгранулите. „Дивият тип" FUS е склоннен към агрегация, но болестотворните мутации не повишават нейната агрегация или токсичност (Sun et al., 2011). Изглежда, че мутациите предизвикват погрешна цитоплазмена локализация. Въпреки че някои болестотворни мутации се откриват в амино-терминалния регион, повечето мутации са разположени в карбокси-края на FUS.

1.3.8.6. Мутации във VCP гена

Мутациите във VCP причиняват Inclusion body myopathy associated with Paget disease of bone (PDB) and/or frontotemporal dementia (IBMPFD), вероятно чрез придобиване на нова функция (Watts et al., 2004), в резултат на негативен доминантен ефект. IBMPFD засяга скелетната мускулатура, костите и нервната система, с развитие на деменция в около 30% от пациентите (Михайлова, 2010).

Тя се характеризира с наличието на TDP-43 тип D включвания (Neumann et al., 2007). Някои мисенс мутации във VCP гена са причина за наследствена БДН (Johnson et al., 2010) и при много пациенти с IBMPFD са налични нарушения на двигателните неврони. Освен това, една мисенс мутация в*vacuolar protein sorting 54* (*Vps54*), хомолога на VCP, причинява дегенерация на двигателните неврони в wobbler мишки, модел за БДН (Schmitt-John et al., 2005). Той извлича убиквитинираните протеини от комплексите, така че те могат да се разграждат от протеазома. VCP насърчава разграждането на протеини от автофагите, с мутации причиняващи заболяване, които водят до дефектно съзряване на автофагозома (Ju and Weihl, 2010).

1.3.8.7. Мутации в CHMP2B гена

Появата на мутации в CHMP2B изглежда причиняват заболяване чрез придобиване на нова функция (Skibinski et al., 2005). Първите признаци са тези на П-ФТД, 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).

1.3.9. Диагноза

Най-новите диагностични критерии (Gorno-Tempini et al., 2011; Rascovsky et al., 2011), формулирани от International Behavior-variant FTD Criteria Consortium - състоящ се от международни експерти в областта - са разработени, за да се включат нови знания в диагностичния процес и решаването на проблемите на предходните критерии (Rascovsky et al., 2007). Новите диагностични критерии за П-ФТД (Rascovsky et al., 2011) въвеждат гъвкавост при прилагането (необходими предвид хетерогенността на клиничната изява) и йерархия на диагностичната сигурност (т.е., "възможна", "вероятна" или "дефинитивна" П-ФТД), и предлага включването на образното изследване на мозъка, генетични тестове и невропатологичните данни при вземането на диагностични решения (Onyike et al., 2013).

Дефиниране на тежестта и стадия на заболяването при ФТД е трудно поради хетерогенността на синдромите и тяхното представяне; вариации в честотата, времето на появата, продължителността и интензивността на поведенческите нарушения; ограничена информация относно степента на прогресия на ФТД; и относително съхранение на паметта, ориентацията и други когнитивни функции, които се нарушават в началната фаза на деменцията от алцхаймеров тип (ДАТ). Клиничната диагноза се базира на данни от интервюто с пациента и придружителя, изследванията, невроизобразяванията и невропсихологичните тестове. Въпросът при научните изследвания стои по-сложно, защото повечето проучвания зависят от Mini-Mental State Examination (MMSE) (M. Folstein, Folstein, & McHugh, 1975) и Clinical Dementia Rating (CDR) (Hughes et al., 1982), които са развити за изследване на БА. Скорошни проучвания показват, че ФТД и БА се различават в профила и темпото на спад в резултата от MMSE (Tan et al., 2013). Най-вероятно причината за това е, че MMSE не измерва нито социални, нито поведенческите аспекти на ФТД, нито изолирания спад в езиковите нарушения. (Chow et al., 2006).

Независимо от това, MMSE е полезна за оценяване на нарушенията, проследяване спада във времето и сравнение на популациите, макар и като относителна мярка. Алгоритъмът за точкуванена CDR (Morris, 1997) не взима под внимание езиковите и поведенческите нарушения, за сметка на настъпващи паметови нарушения. Тъй като амнезията обикновено не е важна черта в ранните фази на ФТД, не е изненадващо, че CDR подценява степента на нарушенията в началото на ФТД (Mioshi et al., 2010). А модифицираната версия на CDR за оценка на ФТД (ФТД-CDR) постепенно измества CDR в научните изследвания при ФТД, защото последната добавя две области за оценка на поведенческите и езикови нарушения, които от своя страна подобряват чувствителността за оценка на нарушенията и спада във времето при ФТД (Knopman et al., 2011).

Най-често използваната скала за улавяне на интензивността на поведенческите нарушения при ФТД е Frontal Behavior Inventory (FBI) (Kertesz et al., 2000). Тя се базира на интервю от придружител и дискриминира ФТД отдруги деменции и долавя промените във времето (Marczinski et al., 2004.). Един от недостатъците е това, че тя не измерва много области на когницията, като памет и ориентация, които неминуемо се влошават. Отделните елементи на скалата се фокусират върху асоциалното поведение, апатията, импулсивността и компулсивността, всички подлежащи на затихване или изчезване, когато заболяването напредне – в този смисъл може да се наблюдава "подобрение" в оценката на скалата с напредване на заболяването.

Frontotemporal dementia Rating Scale (FRS) (Mioshi et al., 2010) измерва прогресията на заболяването. Тя се състои от 30 подробни въпроса, подбрани от два по-стари въпросника оценяващи деменция-свързаното поведение и увреждания. Dementia Disability Rating (DDR) (Onyike et al., 2011), разработен за измерване на увреждaнията в хетерогенна група заболявания, протичащи с деменция, и прилага по-различен подход. Тя оценява количествено капацитета, който е непосредствено свързан с ежедневните дейности, като по този начин дава информация от гледна

точка на загуба на трудоспособността (Barberger-Gateau et al., 2004; Barberger-Gateau et al., 2002). Тя има "етиологично неутрален" подход към функционалния спад свързан с деменцията (Onyike et al., 2013).

1.3.10. Диференциална диагноза

Латентността при диагностицирането между появата на симптомите и поставянето на точната диагноза варира от 3 (при НФ-ППА) до 4 години (при П-ФТД), което отразява предизвикателството при диагностицирането въпреки последните постижения при определяне на клиничните характеристики на ФТЛД. По-голямата част от пациентите с П-ФТД нямат определени оплаквания. Поведенческите промени, съобщени от близките, често са неспецифични и предполагат по-скоро психиатрично страдание, отколкото невродегенеративно заболяване. Една от най-честите диагностични грешки при пациенти с П-ФТД е тежката депресия. Близките на пациента често интерпретират апатията, загубата на интерес и социалното отдръпване като белег на депресия. Ето защо е нужна консултация с психиатър. Други психични заболявания, които понякога имитират П-ФТД, са биполярни афективни разстройства, шизофрения и злоупотреба с психоактивни вещества.

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 П-ФТД структурните образни изследвания показват фронтална и темпорална атрофия, както и атрофия на предния сингулат, предната инсула и субкортикалните структури. Въпреки това, в ранните фази на заболяването промените могат да бъдат много дискретни. Използват се визуални скали за количествена оценка на атрофичните промени. Атрофия на амигдалата за разлика от хипокампалната атрофия може да служи за диференциална диагноза между П-ФТД и БА. При СД се наблюдава изразена предна и долна темпорална атрофия.

При НФ-ППА размерът на долния фронтален гирус, инсулата, премоторната и суплементарната моторна зона на лявата хемисфера са намалени. *Fluorodeoxyglucosепозитрон-емисионна томография* (FDG-PET) демонстрира глюкозен хипометаболизъм в съответните региони и може да предостави допълнителна информация в случаи с гранични резултати. Амилоидната позитрон-емисионна томография може да изключи наличието на патология на БА при пациенти с ФТЛД.

1.3.11. Ликворни биомаркери

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 отдифиренциране на случаите с БА.

За подобряване на диференциалната диагноза между БА и ФТД, едно скорошно проучване изследва диагностичната ефикасност на съотношението на Aβ42 и Aβ40 в ликвора. Резултатите от това проучване показват, че БА и ФТД имат нормални нива на Aβ40 и пациентите с ФТД показват значимо по-високи нива на Aβ42, в сравнение с пациентите с БА, следователно ФТД е асоциирана със значително по-високи нива на съотношението Aβ42 : Aβ40. Друго проучване демонстрира, че комбинацията от ликворните изследвания за T-tau : Aβ42 и P-tau : Aβ42 могат да са полезни за диференциалната диагноза между БА и различните подтипове на ФТД, които имат различни хистопатологични характеристики (П-ФТД и семантичен вариант на ФТД) (Seltman et al., 2012).

1.3.12. Изследване на плазма и серум

През последните години има нарастващ интерес за намиране на периферни биомаркери, идентифициращи мутациите в MAPT и GRN гените. Тау патологията

асоциирана с MAPT мутациите има мозъчна локализация и усилията за намиране на периферен биомаркер за ФТД-тау патология е неуспешна. Обратно, програнулинът е протеин, който е разпространен в мозъка и периферните тъкани. GRN мутациите със загуба на функция водят до хаплоинсуфициенция или 50% редукция на програнулин иРНК и протеин. На базата на тези данни няколко проучвания използват изследването на нивата на програнулин в плазмата и серума за скриниране на GRN мутации при симптоматични или асимптоматични пациенти с ФТД (Seltman et al., 2012).

1.3.13. Генетична консултация

Генетичното изследване на симптоматични пациенти е от голямо значение, за да се потвърди диагнозата, когато има засегнати един или повече роднини. С появата на лекарства модифициращи заболяването, пригодени към различни невропатологични подтипове, резултатите от генетичните тестове вероятно ще повлияят терапевтичните решения. Често незасегнати роднини търсят съвети по отношение на предиктивното генетично тестуване. Препоръчва се официална генетична консултация при специалист по генетика. Пресимптоматично генетично тестуване може да се проведе при лица, които имат ясна фамилна анамнеза и когато е открита мутация в засегнат член от семейството. Въпреки че съществуват практически препоръки за множество заболявания, включително и БА, все още не са разработени международни препоръки за генетично консултиране при ФТЛД.

1.3.14. Лечение

1.3.14.1. Фармакологично лечение

В сравнение с БА, холинергичната система е сравнително съхранена при ФТЛД. От друга страна, има сериозни доказателства за нарушения в серотонинергичната система при ФТЛД, с намаляване на 5-HT1A и 5-HT2A рецептори и загуба на

неврони в ядрата на raphe. Освен това е показано прекъсване на допаминергичната система, включващо ниски нива на допаминовите метаболити и редуцирани пресинаптични допаминови рецептори в путамена и каудата при пациенти с ФТЛД.

Предвид относително съхранените холинергични неврони в мозъка на пациенти с ФТЛД, не се очаква подобрение от антихолинестеразните средства при ФТЛД за разлика от БА. Въпреки това, около 30% до 40% от пациентите с ФТЛД получават лечение с антихолинестеразни средства или мемантин (N-methyl-D-aspartate-type glutamate receptor antagonist).

Антидепресантите, особено SSRI медикаментите, имат потенциал за редукция на поведенческите нарушения, по-специално на дезинхибицията, апатията, репетитивното поведение, неподходящото сексуално поведение и хипероралността. Допаминергичните средства в някои малки проучвания са показали положителен ефект върху поведенческите нарушения.

Антипсихотични средства често се предписват за лечение на дезинхибиция, възбуда и психоза при пациенти с деменция, независимо от етиологията. Описани са и положителни ефекти на risperidone, olanzapine иaripirazole. Важно е да се има предвид, че пациентите с ФТЛД могат да бъдат податливи на поява на екстрапирамидни странични ефекти от антипсихотичните средства.

1.3.14.2. Нефармакологични интервенции

При липса на ефективно фармакологично лечение за повлияване на симптомите и модифициране на заболяването е важно един мултидисциплинарен екип да определи подходящите нефармакологични интервенции, които поддържат ежедневната ангажираност на пациентите и осигуряват оптимално качество на живот. Лечението трябва да бъде индивидуално в зависимост от проявите,

степента на упадъка, нуждите и наличните ресурси. Когато е необходимо, различни специалисти (невролози, психиатри, невропсихолози, социални работници, езикови експерти, физиотерапевти и рехабилитатори) трябва да консултират пациентите. Това е от съществено значение за оценката и наблюдението на реакциите на пациента към стимули, за да се структурира и променя жизнената среда и да се предприемат подходящи мерки за безопасност, както и да помогнат на болногледачите да разработят стратегии за овладяване и управление на поведенческите нарушения.

Към момента, целта на речевата терапия при пациенти с ППА не е да си възстановят езиковите нарушения, а да се максимизират комуникативните умения за възможно най-дълго време. Интервенциите могат да включват програми за развитието на умения за улесняване на комуникацията и обучение за използването на комуникативни средства.

Редица проучвания са показали, че болногледачите на пациентите с ФТЛД са силно обременени в резултат на полаганите постоянни грижи. Те изпитват по-голям психологически дистрес и субективна тежест, отколкото болногледачите на пациентите с БА или други деменции. Специфичните проблеми на болногледачите на пациентите с ФТЛД включват забавеното диагностициране, несигурността на диагнозата, по-младата възраст на пациентите, поведенческите проблеми, депресията, липсата на информация, както и липсата на достъп до подходящи условия за обгрижване.

Повечето услуги на здравеопазването и социалните грижи не отговарят на нуждите на по-младите пациенти с деменция и грижещите се за тях, защото те са пригодени за по-възрастни хора и преди всичко за пациенти с БА. Консултирането на пациентите и грижещите се за тях трябва да включва подробна информация за заболяването, очакваното влошаване на симптомите, препоръки за справяне с поведенческите нарушения, както и юридически и финансови консултации (Riedl et al., 2014).

1.3.15. Продължителност на живота при ФТД

ФТД причинява рязко намаляване на продължителността на живота (Brodaty, Seeher, & Gibson, 2012), като се има предвид дебюта на заболяването на средна възраст. Болестта напредва неумолимо и води до фатален край най-често от пневмония или сърдечно-съдова недостатъчност. Популационните проучвания за преживяемостта при ФТД са трудни, защото ФТД е сравнително рядко и хетерогенно заболяване. Затова повечето проучвания в тази област произтичат от клинично специализирани кохорти.

Преживяемостта варира в широки граници от 3 до 14години; темпото на спада зависи от фенотипа. Проучванията показват, че средната преживяемост от дигнозата на ФТД е 7-13 години в клинични кохорти и 6-8 години в невропатологични серии (Onyike, 2011). Клиничните проучвания установяват, че СД има най-дългата средна преживяемост (12 години), а НФ-ППА и П-ФТД показват сравнима преживяемост (9 години) (Nunnemann et al., 2011; Roberson et al., 2005). ФТД-БДН има най-лошата прогноза с фатален край, настъпващ в рамките на 2-3 години от появата на симптомите (Hodges, Davies, Xuereb, Kril, & Halliday, 2003), въпреки че е описана преживяемост до 5 години (Hu et al., 2009). Някои проучвания показват, че при тау-позитивната ФТД се наблюдава по-висока средна преживяемост (9,0 години), отколкото при тау-отрицателна патология (Hodges et al., 2003; Rascovsky et al., 2005; Xie et al., 2007), но това може би се дължи на включването на случаи на ФТД-БДН, които са тау-отрицателни в някои анализи.

Проучванията доказват, че преживяемостта не е свързана с демографските характеристики на пациентите с ФТД, възрастта на началото или тежестта на деменцията в момента на диагностицирането (Hodges et al., 2010; Nunnemann et al., 2011; Roberson et al., 2005). Не е известно дали клинични характеристики като мутизъм, оро-букална апраксия, дисфагия, затруднено дишане, паркинсонизъм и

падания засягат преживяемостта. Не е известно и дали съпътстващи заболявания като затлъстяване, захарен диабет, повтарящи се уро-инфекции и други фактори, влияят на преживяемостта при ФТД.

Преди 30 години се възбуди интересът към фенотипната и патологичната хетерогенност на ФТД (Constantinidis et al., 1974). От тогава бурното развитие на знанията и научните изследвания за това заболяване включва епидемиологичните проучвания, напредъка в класификация, разработването на невроизбразяващите технологии, описанието на различни патологични състояния, както и установяването на гени, причиняващи заболяването. Генетични открития, по-специално, са довели до изключителни прозрения в невробиологията на тези заболявания, ускорили са темповете и са разширили обхвата на проучванията.

На този етап, все още липсват данни относно точното популационно разпространение на ФТД, особено в развиващите се страни и сред малка част от развитите страни. Големи, проспективни, съвместни проучвания могат да попълват тези пропуски и да създават данни за разглежданетона нови фенотипове, валидизиране на новите диагностични критерии и психометрични тестове, както и идентифициране на нови гени, причиняващи заболяването и не-генетични рискови фактори, които участват в експресията на заболяването (Onyike et al., 2013).

1.4. Поведенчески вариант на ФТД

1.4.1. Развитие на диагностичните критерии

Поставянето на ранна и точна диагноза при ФТД е трудна задача, предвид сходствата в патологията, свързани със специфични клинични синдроми, както и различията в синдромите при една и съща патология. Дори членовете на една фамилия с една и съща генетична мутация могат да имат хетерогеннен фенотип.

През 1892 г., Arnold Pick описва пациенти с пресенилна деменция, афазия и лобарна атрофия. Тази нозология впоследствие се нарича болест на Pick и характерните включвания, асоциирани с това състояние, идентифицирани от Alois Alzheimer през 1911 г., са наречени Телца на Pick в чест на Arnold Pick. Въпреки че първите описани случаи от Pick понастоящем се класифицират като семантичен вариант на ППА с предимно левостранна атрофия, в миналото "болестта на Pick" се приемаше като синоним на настоящата група П-ФТД. През 1957 г. Delay, Brion и Escourolle и през 1974 г. Constantinidis, Richard и Tissot описаха клинични и анатомични разлики между болестта на Алцхаймер (БА) и болестта на Pick, като подчертаха, че при болестта на Pick се наблюдава предимно фронтална атрофия, докато атрофията при БА е повече задна.

През 1998 г. , Neary и колеги (Neary et al 1998) публикуваха консенсусни критерии (таблица 6) за клиничната диагноза на П-ФТД. Напредъкът в генетичните, клиничните и невроизобразяващите проучвания и усъвършенстването на характеристиките на П-ФТД доведоха до разработване на ревизирани диагностични критерии от International Behavioral Variant FTD Criteria Consortium (FTDC) за поставяне на диагнозата П-ФТД (Rascovsky et al 2011). Тези ревизирани критерии бяха публикувани, за да се намалят неяснотите в терминологията и липсата на гъвкавост при изключващите критерии, с крайна цел да се повиши чувствителността на диагнозата в ранните фази на П-ФТД. Критериите от 1998 г. изискват покриването на 5 основни критерия, за да се постави диагнозата П-ФТД,

докато ревизираните критерии изискват 3 от 6-те поведенчески/когнитивни симптоми за диагностициране на П-ФТД. От друга страна, ревизираните критерии са по-малко рестриктивни и позволяват диагностициране на възможна, вероятна и дефинитивна П-ФТД (Seltman et al 2012).

Към изключващите критерии от 1998 г. се отнасят алкохолизъм, миоклонус, ранната поява на амнезия и пространствената дезориентация, които могат да се наблюдават при различните подгрупи на ФТД. Включването на данните от структурното и функционалното невроизобразяване към включващите критерии на ревизираните критерии се счита за предимство. Едно скорошно проучване показва, че използването на диагностичните критерии за П-ФТД от 1998 г. може да изключи до една трета от пациентите с П-ФТД, в сравнение с ревизираните критерии (Costa et al 2013).

Таблица 6. Основни и подкрепящи характеристики на П-ФТД (адаптирана от Neary et al. 1998)

ФТД подтип	**Основни диагностични белези**	**Подкрепящи диагностични характеристики**					
		Поведенчески	Езикови	Клинични	Невропсихологични	ЕЕГ	КАТ/МРТ
П-ФТД	Бавно начало Постепенна прогресия Ранна поява на спад в социалната когниция Ранна загуба на критичност Емоционално безразличие	Лоша хигиена Хипероралност Нарушение в хранителни навици Разсеяност Нефлексибилност Персеверации	Ехолалия Загуба на спонтанна реч Стреотипност на речта Бърза реч	Паркинсонизъм Инконтиненция Примитивни рефлекси	Тестове за Фронтална дисфункция Съхранени зрително-пространствени функции	Нормална	Фронтална и/или темпорална атрофия
НФ-ППА	Бавно начало Постепенна прогресия Нефлуентна реч Аномия Аграматизъм Фонемни парафазии	Съхранена социална когниция в началната фаза Късно поведенчески нарушения	Орална апраксия Нарушено повтаряне Алексия Аграфия Съхранено разбиране на значението на думите	Паркинсонизъм Късни контралат. примитивни рефлекси	Нефлуентна афазия Съхранени зрително-пространствени функции	Нормална или минимална асиметрична забавеност	Атрофия предимно на доминантната хемисфера
Семан-тичен Вариант	Бавно начало Постепенна прогресия Нарушено назоваване и разбиране Флуентна реч Семантични парафазии Прозопагнозия и/или асоциативна агнозия	Загуба на симпатия/ Емпатия	Повърхностна дислексия Дисграфия Бърза реч	Липса или късни примитивни рефлекси	Липса на знание за предмети Съхранено смятане	Нормална	Симетрична или асиметрична атрофия на преден темпорален лоб

Най-новите, предложени от Международния Консорциум за П-ФТД критерии, определят три нива на диагностична сигурност и се отнасят до шест групи на поведенчески и когнитивни симптоми.

Диагностични и изследователски критерии на П-ФТД (K. Rascovsky, et al., 2011)

Възможна П-ФТД:
Наличие поне на три от следните поведенчески или когнитивни симптоми:

1- Ранна поява на поведенческа дезинхибиция
- Социално неадекватно поведение
- Загуба на маниери на благоприличие
- Импулсивни и невнимателни действия

2- Ранна поява на апатия или намалена инициативност

3- Ранна загуба на емпатия
- Снижен емоционален отговор към нуждите и чувствата на другите
- Снижени социални интереси, обвързаност или лична ангажираност

4- Ранна поява на персеверативно, стреотипно или компулсивно/ритуалистично поведение
- Прости репетитивни движения
- Компулсивни действия или ритуалистично поведение
- Стреотипност на речта

5- Хипероралност или хранителни промени
- Променени хранителни предпочитания
- Склонност към преяждане, повишена консумация на алкохол или цигари

6- Невропсихологичен профил:
- Дисекзекутивен синдром/бедно генериране
- Сравнително съхранена епизодична памет
- Сравнително съхранени зрително-пространствени функции

Вероятна П-ФТД
Критерии за възможна П-ФТД + следните 2 критерия:
1- **Проява на значителен функционален спад**
2- **Невроизобразяващи изследвания отговарящи на П-ФТД**
- Фронтална и/или предна темпорална атрофия на КТ/МРТ

Фронтална и/или предна темпорална хипоперфузия или хипометаболизъм на PET/SPECT

П-ФТД с дефинитивна фронтотемпорална лобарна патология
Възможна или вероятна ФТД + поне един от следните критерии:
1- Хистопатологично потвърждение (биопсия или пост-мортем)
Следните 3 главни молекулярни субгрупи:

FTLD- tau (ФТД с tau inclusions)
FTLD- TDP (ФТД с TAR DNA-binding protein inclusions)
FTLD- FUS (ФТД с immunoreactive for fused in sarcoma protein)

2- Откриване на позната патогенна мутация

MAPT/CHMP2B/VCP/PGRN с автозомно-доминантно унаследяване

Изключващи критерии за П-ФТД
1- Профилът на дефицита да отговаря на друго недегенеративно системно заболяване или състояние

- Делир, мозъчно-съдова болест, церебеларни атаксии, травма, инфекции; хипотиреоидизъм, токсични причини и др.

2- Психиатрично заболяване
3- Наличие на биомаркери, в подкрепа на болест на Алцхаймер (БА) или други невродегенеративни заболявания

- Патологични мутации – APP/PSN; сензитивни или специфични ликворни маркери; PIB-PET невроизобразяване;

1.4.2. Поведенчески, невропсихологични и клинични характеристики

Установяват се различия между пациентите с ФТД в зависимост от страната на засягането. Пациентите с преобладаваща десностранна атрофия (П-ФТД, десностраннен семантичен вариант на ППА) стават емоционално студени и дистантни, влошават семейните отношения и поведенческите нарушения при тях често се тълкуват погрешно като психиатрични симптоми. Пациентите с предимно левостранна атрофия показват основно езикови нарушения.

При П-ФТД доминират поведенческите симптоми. Поради ранните дегенеративни пормени, засягащи паралимбичните структури на вентромедиалния префронтален кортекс (ВМПФК), преден сингулатен кортекс (ПСК) и предната инсула, ранните симптоми включват социална дезинхибираност, липса на мотивация (апатия) и загуба на емпатия (Rosen et al. 2002, Liu et al. 2004). Често членовете на семейството смятат, че пациентът е загубил интерес към семейството и е в депресия, или страда от психично разстройство. Пациентите често са разсеяни и не е необичайно за тях да загубят работата си. Симптомите на дезинхибираност могат да варират от неподходящо поведение (например да прегръщат непознати хора по улицата) до неприемливо антисоциално поведение (например, коментиране теглото/външния вид на хората).

Липсата на емпатия е поразителна, пациентите могат да игнорират сериозни здравословни проблеми на своите близки съпрузи. Когато селективните дегенеративни промени се разпространяват в темпоралните лобове, особено вдясно, започват да се появяват мисловна ригидност и уникални хранителни навици (например, да се хранят само с храни в един цвят). Някои пациенти могат да развият склонности да преяждат с богати на въглехидрати храни като сладкиши и чипс. Компулсивното поведение може да варира от прости повтарящи се движения (например кашлица) до по-сложни натрапливи дейности (например презапасяване, колекциониране, почистване, ядене на определени храни в определено време). При дегенеративни промени на дорзолатералния префронтален кортекс (ДЛПФК) се появяват нарушения в екзекутивните функции, работната памет, вниманието, превключването и генерирането на идеи (Kramer et al. 2003). Обикновено пациентите не са критични към своите дефицити.

Психотичните симптоми като делюзии, параноидни мисли и халюцинации са относително редки при ФТД, освен при случаите с ФТД-БДН (особено с ФТД-TDP патология) и при пациенти с ФТД-FUS с ранно начало, при които тези поведенчески нарушения се появяват в около 50% от случаите.

От изброените по-горе поведенчески нарушения, социалната дезинхибираност, еуфорията, стереотипното поведение и абнормните двигателни нарушения, както и промените в хранителните навици и предпочитания най-ясно диференцират П-ФТД от БА. От друга страна, различни поведенчески нарушения са характерни за различните фази на заболяването. Възбуда, дезинхибираност и раздразнителност са по-чести в късните фази, докато безпокойство и хипероралност присъстват в целия ход на заболяването, а апатията е по-изявена в по-късните фази на П-ФТД.

Трудностите при определяне на когнитивния профил, който е специфичен за П-ФТД, доведоха до интерес към аспектите на социалната когниция (теория на ума, theory of mind), разпознаване на емоциите, решаването на сложни проблеми, както и използването на натуралистични задачи (т.е. задачи показващи когнитивните и не-когнитивните способности при ежедневното функциониране). Орбитомезиалният фронтален кортекс има решаващо значение за тези домейни и лезиите в този регион са показали дефицити при изпълнение на задачи от този вид.

Подчертано нарушение при разпознаване на емоциите е налице в ранните фази на П-ФТД и изглежда е най-силно изразено за негативните емоции (например, страх, тъга, гняв и отвращение). Нарушенията при идентифициране и регулация на емоциите са част от клиничните диагностични критерии за болестта (т.е. ранно емоционално безразличие и ранен спад в социалните междуличностови взаимоотношения). Трябва да се отбележи,че тези нарушения не са ограничени само до П-ФТД, а присъстват също и при семантичната деменция. Трудностите при разпознаване на емоциите се наблюдават при статични (снимки) или динамични (филми) визуални стимули, гласове или дори музика.

Пациентите с П-ФТД показват нарушения в много аспекти на социалната когниция. Така например, често се съобщава за липса на емпатия и студенина. Теорията на ума (theory of mind) е нарушена при П-ФТД, като нарушена

способност да се направят изводи относно намеренията и умствените възможности на другите или да се приеме гледната точка на другите, грешки в социалните маниери и етикети, различаване на искреност и саркастичност /неискреност и саркастичност/ и неразбиране на ситуации, изискващи морални разсъждения (Piguet et al 2011).

Като цяло в ранните фази на заболяването в клиничната картина доминират нарушения на социалната и емоционалната когниция, докато изпълнението на тестовете за екзекутивни функции, за които е отговорен челния дял, могат да бъдат в нормални граници. Липсата на критичност е друга важна клинична характеристика на П-ФТД, която е включена в критериите на Neary. Липсата на критичност присъства и при други невродегенеративни заболявания и не е добър дискриминативен фактор за диференциране на П-ФТД от други форми на деменция.

Нарушенията при разпознаване на емоциите са специално свързани с атрофия във фронто-лимбичните и темпоро-париеталните области. Тази функционална мрежа за идентифициране на социалните сигнали, включваща амигдалата, инсулата, предния сингулатен и орбитофронтален кортекс се оказва селективно уязвима при П-ФТД. Нарушенията в теорията на ума, емоционалното безразличие и моралните дилеми са в резултат на дисфункция на вентромедиалните фронтални региони.В ранните фази на заболяването екзекутивните функции могат да бъдат напълно или относително съхранени и да се нарушат с напредването на болестта. На базата на новите диагностични критерии нарушението в екзекутивните функции при сравнително съхранени паметови и зрително-пространствени функции е основната невропсихологична характеристика на П-ФТД. Най-чувствителни към нарушенията в екзекутивните функции са тестовете за откриване на дефицит в инхибиторния контрол (например, Stroop и Hayling тест), задачите за фонемна и семантична флуентност, за работна памет и способности за планиране (Tower of London). Чрез [18F] FDG-PET изследване се установява връзка между ниските

показатели на вербалната флуентност и билатерален или десностраннен хипометаболизъм във фронталния дял.

Нарушенията в епизодичната памет се считат за класически изключващ критерий за П-ФТД и полезен диференциращ фактор между ранните фази на П-ФТД и БА. Въпреки това няколко проучвания при П-ФТД показват паметови нарушения подобни на тези при БА, типични за дисфункция на медиалния темпорален дял.

Изследването на паметовите кръговете на Papez при П-ФТД и БА показват атрофия на преден сингулатен кортекс при П-ФТД и заден сингулатен кортекс при БА и селективна увреда на субкортикалните региони на кръговете на Papez (форникс и преден таламус) при П-ФТД, свързани със степента на нарушенията в епизодичната памет. Хипокампалната атрофия не е добър диференциращ белег, тъй като нарушения в епизодичната памет в съчетание с хипокампална атрофия се наблюдават като потенциален маркер при ФТД-TDP патологията. Скорошни проучвания на случаите с мутации в C9ORF72 гена, при които доминира ФТД-TDP патология, демонстрират фенотип на преобладаващи нарушения в паметта (Cerami et al, 2013).

Един от всеки седем пациенти с П-ФТД развива БДН (Roberson et al. 2005), която има подобен фенотип като спорадичната БДН, макар и често мускулите на долните крайниците да са пощадени в началото на заболяването. П-ФТД-БДН има силни патологични асоциации с TDP-43 тип B и C9Orf72 (и някои други) мутации. Счита се, че C9Orf72 мутациите са основна генетична причина за П-ФТД-БДН и представляват около една трета от фамилните случаи (DeJesus-Hernandez et al 2014).

Приблизително една пета от пациентите с П-ФТД имат ранни прояви на паркинсонизъм (Leber et al 2006). Паркинсонизмът е чест симптом при пациенти с П-ФТД и НФ-ФТД. Повечето П-ФТД случаи имат акинетично-ригидна форма (60%),

а останалите (40%) предимно треморна форма. Двигателните нарушения рядко съпътстват семантичния вариант на ППА.

Кортикобазалният синдром и ПСП – синдромът се разглеждат като клинични диагнози в съчетание с паркинсонизъм в началната фаза на ФТД. ПСП-синдромът се изявява с аксиална ригидност (ръцете остават относително незасегнати) и липса на тремор. Наличието на чести падания в началото и супрануклеарна погледна парализа са типични за ПСП. Кортикобазалният синдром се характеризира с апраксия (особено на краката), синдром на чуждия крайник, разсеяност, дистония и миоклонус. Коровите симптоми (например афазия) се припокриват с тези при П-ФТД и НФ-ФТД (Armstrong et al 2013; Litvan et al 1996). Кортикобазалният синдром и ПСП синдромът предполагат таупатия с 4-повторения (както и КБД и ПСП). Въпреки това клиникопатологичната асоциация не е много точна и до 50% от случаите имат алтернативни патологии (например БА патология [23%] и TDP-43 патология [13%]) (Lee et al 2011). Впоследствие критериите за КБС наскоро бяха преразгледани и се очаква да се проучи тяхното клинично приложение и диагностична точност (Armstrong et al 2013).

Паркинсонизмът при ФТД може да се дължи на специфични генетични мутации в MAPT и GRN гените. Обща черта на двата фенотипа е паркинсонизъм с ригидности и брадикинезия без тремор в покой. Пациентите с GRN мутации имат асиметричен паркинсонизъм рано в хода на заболяването и често показват симптоми на КБС, докато пациентите с MAPT мутации имат по-симетричен акинетично-ригиден паркинсонизъм и обикновено по-рядко имат симптоми на КБС. Пациентите с GRN мутации често показват асиметрична атрофия при МРТ изследване, която се простира до париеталните дялове, с чести промени на бялото вещество. При MAPT мутациите атрофията е по-симетрична и засягане на париеталните дялове често липсва (Boeve et al 2008). Друг ген, свързан с паркинсонизъм и често в съчетание с БДН е TARDBP, (Borroni et al 2010) рядка мутация, която е открита при пациенти от италиано-френски произход. При тях, освен ригидност и брадикинезия,

треморът в покой е по-чест, отколкото при другите ФТД-свързани мутации. C9Orf72 и FUS мутациите също са свързани с паркинсонизъм, но по-често БДН доминира клиничната картина.

Една интересна и уникална клинична картина на паркинсонизъм, в съчетание с ФТД е комплексът БДН-паркинсон-деменция на Guam (Lee et al 2011), който често е фамилен. Клинично се характеризира с ригидност, брадикинезия и тремор. Линеарната пигментна епителиопатия на ретината се среща в 56% от случаите, в сравнение с 16% от контролите. Не са доказани генетични фактори отговорни за това заболяване (Karageorgiou et al 2014).

П-ФТД „Фенокопие"

Описана е и бавно прогресираща П-ФТД, която е наричана „фенокопие" на П-ФТД от Chris Kipps and John Hodges, която се различава от класическата форма на П—ФТД с дългогодишно протичане (до десетилетия) и по-често засягане на индивиди от мъжки пол (Kipps et al. 2010). Тази форма трудно се различава от класическата форма на заболяването на базата на диагностичните критерии, въпреки че са налице по-леки екзекутивни и функционални нарушения в съчетание с по-лека атрофия. Етиологията е спорна. Предложени са варианти на нарушение в личностовото развитие в рамките на спектъра на Asperger с късна декомпенсация. Едно съвсем скорошно проучване открива двама души с атипично и много бавно прогресираща възможна П-ФТД в група от 384 пациенти с БА и ФТД, които са носители на *C9ORF72* мутация. Това предполага, че някои случаи на бавно прогресиращи П-ФТД, които преди са считатани за "фенокопия", могат да се дължат на мутации в C9ORF72 гена (Cerami et al, 2013, Khan et al. 2012).

1.5. Първична прогресивна афазия

Синдромът на първична прогресивна афазия (ППА) като отделна нозология се въвежда в модерната литература през осемдесетте години на миналия век и постепенно се отличава от другите видове деменции (Mesulam et al, 1982, 1987,2007,2014). Този синдром се характеризира с *езикови нарушения с дегенеративна генеза*, проявяващи се като относително изолирани по отношение на други неврологични и когнитивни нарушения през първите 1-2 години от дебюта и оставащи като основен симптом през по-голямата част от клиничния ход (Mesulam&Weintraub 2008, Weintraub et al. 1990). Характеризира се с асиметрично засягане на речево-доминантната хемисфера, проявено като корова атрофия, хипоперфузия или хипометаболизъм (Chawluk et al. 1986, Mesulam 2001). ППА и описанието на десетки пациенти с ППА разширява и преосмисля разбирането на деменцията като състояние със задължително нарушена памет. Форми на фронтотемпорална деменция, дължаща се на лобарна атрофия, с асиметрична кортикална дегенерация, предизвикващи езикова дисфункция все по-често се наблюдават и изследват (Neary et al. 1988; Neary, 1990). Става възможно да се диагностицират пациенти с „езиково базирана деменция", различни от типичните пациенти с деменция при БА , които съответно са с „паметово базирана деменция" (Mesulam 2007). ППА като отделна клинична единица позволява прецизиране на диагностика на пациентите с деменция, а проучванията в областта на ППА осъвременяват нашето разбиране за реализация на езиковите способности в мозъка, като дори се стига до преразглеждане на някои традиционни концепции за отношението „мозък –език" (Mesulam 2014). Дебютът на заболяването е обикновено преди 65 годишна възраст със сравнително еднакво засягане на мъже и жени, в рамките на т.нар. деменции с ранно начало. Въпреки че диагностицираното на ППА зачестява, този синдром е относително рядък, което затруднява достъпа до информация както на пациентите и техните семейства, така и на клиницистите.

1.5.1. Класически и съвременни теории в афазиологията. ППА като афазия с дегенеративна генеза

Придобитите нарушения в езиковите функции са известни под названието афазии. Много десноръки и значителна част леворъки индивиди проявяват симптоми на афазия след увреждане на специфични региони в лявата хемисфера, което потвърждава наличието на обширна асиметрична невронална мрежа, извършваща езиковите функции.

Класическият възглед за взаимоотношенията език и мозък, представен в модела на Вернике/Лихтхайм от 1885г., твърди, че репрезентациите на звуковите форми на думите са локализирани в заднотемпоралната област на мозъка, сега известна като област на Вернике, докато моторните репрезентации на думите са локализирани във фронталната област, известна като област на Брока. Поразяването на моторните репрезентации на думите би трябвало да разруши езиковата продукция при съхраняване на разбирането. Поразяването на звуковите - сензорните образи на думите в областта на Вернике ще наруши разбирането, но без да има огледален синдром на този на Брока-афазията, т.к. и продукцията също ще бъде засегната. Вернике аргументира, че входът от сензорните образи на думите е необходим за подбора на подходящите моторни репрезентации на думите.

Горното описание е свръхопростено, но дори и такова, е попадение в обясняването на сложното езиковото процесиране (Kertesz, 1985;Martin, 2003).
Моделът улавя поразителната разлика между пациентите, които имат предно (антериорно) локализирано поражение и тези, които нямат такова; първите продуцират неплавна реч, характеризираща се с бавна и затруднена артикулация, докато тези със задно (постериорно) поражение продуцират плавна, бързо и лесно артикулирана реч, въпреки че е белязана с фонологични, граматични и семантични грешки. Клиничните наблюдения устойчиво показват, че пациентите с неплавна реч проявяват аграматизъм, т.е. речта им е с редуцирана граматична

сложност и липса на функционални думи (напр. предлози и спомагателни глаголи) и окончания (напр.окончанията за множествено число на съществителните и окончанията за род, число и време на глаголите).

Промяната в традиционния модел е след поредица от изследвания върху граматичното разбиране при Брока-болни, проведени в 70-те и началото на 80-те години на миналия век. Независимо че тези болни при клинично оценяване имат добро разбиране, те се провалят, когато разбирането зависи от синтактичната информация в изречението (Caramazza & Zurif 1976, Schwartz et al.1980); например, когато трябва да посочат картина съответстваща на "Кучето е преследвано от котката", те избират картина с обратните роли на агента и обекта - картина, където кучето преследва котката. Лесно посочват правилната картина, когато неточната картина (дистракторът) се описва с различно съществително или глагол. Berndt &Caramazza (1980) аргументират, че синдромът на Брока афазия трябва да се предефинира като нарушение на *синтаксиса*. Нарушеният синтаксис е общият механизъм за аграматичната продукция /т.н. експресивен аграматизъм/ и за нарушеното синтактично разбиране /рецептивен аграматизъм/.Трудната артикулация при Брока-болните се разглежда като съпътстващ дефицит в резултат от поражение на съседните на Брока моторни области.

Множество клиничи проучвания представят доказателства, че пораженията в задните области водят до нарушения на *семантичните репрезентации*, които, отново, засягат и двата процеса – разбиране и продуциране. Blumstein et al. (1977) доказват, че дефицитът в разбирането на думите при тези пациенти не се дължи на нарушено възприемане на фонологична информация. По този начин, различията между Брока и Вернике- болните по-подходящо се изразяват чрез"синтаксис срещу семантика", отколкото "моторни срещу сензорни" репрезентации на думите (Martin, 2003).

Съгласно съвременните концепции Силвиевата бразда разделя езиковата невронална мрежа на дорзални и вентрални компоненти (Mesulam et al. 2014).

Вентралните компоненти, включващи зоната на Брока в долната част на фронталния гирус, показват относителна специализация за фонологично кодиране, плавност и граматична структура , докато дорзалните компоненти, намиращи се предимно в темпоралния лоб, показват относителна специализация в лексико-семантичните асоциации, които свързват думите с тяхното значение (Mesulam et al. 2014).; Пионерите на афазиологията Broca 1863 и Wernicke 1874, както и плеяда водещи невролози от 19в. и първите десетилетия на 20-ти век до Втората световна война изучават придобитите езикови нарушения изключително като следствие на огнищни мозъчно съдови инциденти. Традиционно съдържанието на понятието „афазии" е именно съдово индуцираните придоби езикови нарушения, или т.нар. „инсултни афазии". Ключова промяна в таксономията на придобитите езикови нарушения настъпва с обособяването на синдрома на първична прогресивна афазия от Mesulam 1982. (Mesulam MM. Slowly progressive aphasia without generalizeddementia. Ann Neurol. 1982;11:592–598.), на базата на описание на шест случая с прогресиращо езиково нарушение с дегенеративна генеза и литературна справка за подобни докладвани казуси. Диагнозата първична прогресивна афазия (ППА) е в случаите, когато езиковото нарушение / *афазия*/, се причинява от невродегенеративно заболяване /*прогресивна*/ и е най-съществената характеристика (първоначално) от клиничната картина /*първична*/ и е с бавен ход (Mesulam 1982; 2007) При нея доминиращата (обикновено лявата) мозъчна хемисфера е селективно засегната от прогресивна невродегенерация, което води до езикови нарушения - афазия *в отсъствие на значителни нарушения в други когнитивни и поведенчески домейни.* ППА се изявява с нарушения в намирането на думи, в назоваването, в синтаксиса, фонологията, морфологията, в езиковото разбиране; прогресията е в рамките на години, а първичният характер на афазията се демонстрира с относително съхранените памет за текущи събития, разпознаване на обекти и лица, зрително-пространствени и конструктивни способности, логично мислене, поведение. Езиковите нарушения са хетерогенни, най-общо могат да бъдат нефлуентни и

флуентни, с нарушение в разбирането и без такова, без да съответстват напълно на класическите Брока и Вернике афазии с инсултна генеза. Наблюдението на непостоянна, флуктуираща неплавност без изявен аграматизъм и характерната за неплавните афазии постоянна дисфлуентност, мотивира обозначаването на напълно нов тип езиково нарушение в рамките на ППА – *логопения*, или *логопенична ППА* (Mesulam,1982;2007; Gorno-Tempini et al. 2011).

При пациентите с мозъчно-съдови инциденти лезията рязко и напълно унищожава ограничена част от сивото и бялото мозъчно вещество на доминатната езикова хемисфера. Различна е картината при невродегенеративните заболявания, където селективно се увреждат специфични слоеве и области на кората на главния мозък. Установено е, че дори на места с напреднала кортикална атрофия при пациенти с ППА, невроналното увреждане никога не е пълно, останалите неврони продължават да функционират, респективно да участват в реализацията на езиковите функции, макар и с нарушени модели на свързване (Sonty et al. 2003, 2007). Частичната и постепенна невронална загуба предоставя възможности за екстензивна реорганизация на мозъчните мрежи, на практика позволява развитие на компенсаторни механизми (Vandenbulcke et al. 2005). Тези особености на патологичния процес в основата на ППА индуцират фини дисоциации и голямо многообразие на езиковите нарушения, които е по-малко вероятно да възникнат при пациенти с мозъчно-съдова болест или травматични увреждания.

Допълнително ППА може да е асоциирана със селективна невродегенерация на региони като например предния темпорален лоб, които не са уязвими от изолирани мозъчно-съдови инциденти. Поради тези причини нарушенията в езиковите функции при ППА не са типични за нарушенията при афазиите от съдов произход (Mesulam et al. 2014). Различната патогенеза на ППА закономерно налага разработването на нова номенклатура на езиковите нарушения от дегенеративен произход, с обновяване на класификацията на придобитите езикови нарушения.

1.5.2. Развитие на концепцията за ППА

Историческата справка показва, че към края на 19-ти и началото на 20-ти век Pick (1892), Sérieux (1893), Franceschi (1908) и Rosenfeld (1909) са първите, които описват афазии, причинени от невродегенеративни заболявания, а не от мозъчно-съдова болест. Въпреки това много от пациентите, които са били изследвани от тези учени не биха отговорили на настоящите диагностични критерии за ППА, тъй като езиковите нарушения са били съпътствани от други значителни когнитивни и поведенчески нарушения.

Например пациентът, който е изследван от (Pick 1892), допълнително е показал постепенно влошаване на паметта и агресивно поведение. Докладваната от Sérieux пациентка на 47 години демонстрира прогресивно нарушение в разбирането на думите, но със съхранени памет и „интелигентност" (Sérieux 1893). Състоянието прогресира до афазия на Вернике за период от над осем години до смъртта на пациентката през 1897 г., патологичното изследване на мозъка, извършено от Dejerine показва битемпорална корова атрофия и невронална загуба. Този случай Mesulam приема за най-ранният исторически доклад за пациент с дегенеративно индуцирана афазия – прототип на ППА.

В периода след 1982г. разнообразни термини като прогресивна неплавна афазия, семантична деменция, афазичен вариант на ФТД, темпорален вариант на ФТЛД, „Годжи афазия" (Gogi aphasia), прогресивна афазия – плавна и неплавна, се използват при обозначаване на варианти на ППА. Консенсусно е използването на терминът ППА като базисен: той позволява да се отграничат случаите на прогресиращи афазии, които не отговарят на критериите за ППА, както и да се диференцират случаи на ППА, които не са причинени от ФТЛД патология (Mesulam, 2007). Ранните критерии за фронтотемпорална деменция не включват езиков вариант (Englund et al., 1994; Kumar & Gottlieb, 1993), но включват езикови и речеви нарушения като подкрепящи диагнозата. През 1989г. терминът семантична деменция обозначава състоянието на трима пациенти с изразено

нарушение на назоваването и загуба на значенията на думите, неразпознаване на познати лица (прозопагнозия) и обекти, с плавна и синтактично коректна реч (Baxter &Warrington, 1987; McCarthy & Warrington, 1986; Snowden,Goulding, & Neary, 1989). Подлежащата патология при повечето случаи на този синдром е асиметрична билатерална атрофия на темпоралния полюс (Hodges, Patterson, Oxbury, & Funnell, 1992).

Както може да се очаква въпросът за критериите за установяване на ППА е ключов и активно се разработва в последните десетилетия (Mesulam 1982, Mesulam&Weintraub 1992; Mesulam 2007;Mesulam, M.-M. et al 2014; Neary et al. 1998; Gorno-Tempini et al. 2011). В ретроспективната си статия по повод 25г. от въвеждането на нозологичната единица ППА, тогава наречена „бавно прогресираща афазия без генерализирана деменция", Марсел Мезулам (2007) анализира съображенията за „изчистване" на терминологията като отражение на еволюцията на клиничното и теоретично мислене за този период: отпада необходимостта от" бавно прогресираща" като излишно разграничаване на бързо протичащ когнитивен спад с начален езиков дефицит напр. при болестта на Кройцфелд Якоб; отпада необходимостта да се уточнява, че липсва генерализирана деменция- вече са наблюдавани и описвани деменции с характеристики и клиничен ход извън типичната БА.

Фокусът върху изолирания характер на афазията при ППА се изразява и с първоначалното правило езиковият дефицит да е най-съществения дефект за поне две години, основно той да ограничава ежедневните дейности на пациента (Weintraub S, Mesulam M-M. Four neuropsychological profiles in dementia. In: Boller F, Grafman J, eds. Handbook of Neuropsychology. Vol. 8. Amsterdam: Elsevier; 1993:253–281), въпреки че точното начало е твърде трудно да се установи. Това правило отпада в действащите понастоящем критерии като трудно за изясняване (Gorno-Tempini et al. 2011).

1.5.Номенклатура и подтипове на ППА

1.5.3.1. Ранни класификации по критериите на Neary et al. 1998

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. На първо място не е признат като отделна нозологична единица логопеничният модел с нарушение в намирането на думите, при съхранена граматика и разбирането на думите. Както отбелязахме, при първоначалното обособяване на ППА става необходимо да се обозначат езикови нарушения, за които е въведен описателният термин „logopenia" – произлиза от гръцките думи" λόγος " (logos), което означава "дума" и "πενία" (Penia), което означава „дефицит"(Mesulam 1982; Mesulam&Weintraub 1992). 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). Тези първоначални наблюдения не са били придружени от специфични диагностични или класификационни критерии.

Втори дискусионен въпрос на класификацията от 1998г. е определението за семантична деменция, където се включват пациенти с фенотип на заболяване в противоречие с диагнозата ППА, тъй като е налице и неезикова патология, а

именно изразена асоциативна агнозия. Трето, пациентите с ППА без ФТЛД патология сякаш се изключват.

Следващите критерии за ППА от 2001 обособяват "ППА с аграматизъм" и „ППА с нарушено разбирането/ нарушена вербална семантика" (Mesulam, 2001).

1.5.3.2. Съвременна номенклатура на ППА. Класификация и критерии от 2011 (Gorno-Tempini et al. 2011)

Неизяснените въпроси на класифицирането и дефинирането на подтиповете на ППА са в центъра на обсъждането в широко приета и действаща понастоящем международна класификация на ППА, публикувана през 2011г (Gorno-Tempini et al. 2011). Консенсусните критерии формално разпознават логопеничния вариант, биват изяснени взаимоотношенията между семантичния вариант на ППА и семантичната деменция, без да се правят предположения за подлежащата патология. Предложени са стриктни включващи и изключващи критерии, целящи да се изключат състоянията на езикови нарушения, които не са първични и не са доминиращи. Консенсусните критерии от 2011 служат като основен диагностичен наръчник за идентифициране и класифициране на пациентите с ППА.

Критерии за нефлуентен/аграматичен вариант на НФ-ППА съгласно консенсусните критерии(Gorno-Tempini et al. 2011).

I- Клинична диагноза

Поне един от следните основни критерии:

1- Аграматизъм в езиковата продукция

2- Апраксия на речта

Поне 2 от следните 3 допълнителни критерии:

1- Нарушено разбиране на синтактично комплексни изречения

2- Съхранено разбиране на отделни думи

3- Съхранено разпознаване на предмети

II- Подкрепящи невроизобразяващи критерии:

Клинична диагноза + един или повече от следните критерии

1- МРТ данни за задна фронто-инсуларна атрофия предимно вляво

2- Задна фронто-инсуларна хипоперфузия или
хипометаболизъм на SPECT/PET предимно вляво

III- Дефинитивна диагноза

Клинична диагноза + следните 2 критерия:

1- Хистопатологична проява на специфична невродегенеративна патолагия (FTLD-tau, FTLD-TDP, AD и др)

2- Наличие на позната патологична мутация

Критерии за семантичен вариант на ППА (Gorno-Tempini, 2011)

I- Клинична диагноза

Наличие на следните 2 основни критерии:

1- Нарушено назоваване

2- Нарушено разбиране на отделни думи

Поне 3 от следните 4 допълнителни критерии:

1- Нарушено познаване на предметите

2- Дислексия или дисграфия

3- Съхранено повтаряне

4- Съхранена речева продукция

II- Подкрепящи невроизобразяващи критерии:

Клинична диагноза + следните критерии

1- МРТ данни за предимно предна темпорална атрофия

2- Предимно предно темпорална хипоперфузия или хипометаболизъм на SPECT/PET

III- Дефинитивна диагноза

Клинична диагноза + следните два критерия:

1- Хистопатологична проява на специфична невродегенеративна патология (FTLD-tau, FTLD-TDP, AD и др.)

2- Наличие на позната патологична мутация

Тези критерии, както и класификацията на ППА в аграматичен, логопеничен и семантичен вариант получават широко одобрение и са цитирани близо 100 пъти в рамките на първата година след публикуване им. Те отбелязват забележителен напредък в сравнение със смесените и несъгласувани критерии, действащи за обозначаване на прогресиращите първични афазии в предишните периоди. Въпреки това множество въпроси остават неизяснени, диагностичните дискусии продължават и понастоящем.

Независимо от утвърждаването на новите критерии на практика голям дял пациенти остават некласифицирани, наблюдават се езикови нарушения, които едновременно отговарят на критериите за повече от един подтип на ППА (Mesulam et al. 2014). Критериите от 2011 г. добавят нарушеното повтаряне на фрази и изречения към основната дефиниция на логопеничната ППА, което не се наблюдава при всички пациенти с този вариант. Подобен въпрос възниква при пациенти с неплавен вариант на ППА, при които нарушенията са от типа на моторен дефицит – речева апраксия (Duffy et al., 2015; Botha et al.2015) а не от езиков тип, което допълнително диференцира на подгрупи този синдром. Клиничното многообразие на пациентите с ППА и прогресиращи езикови и речеви нарушения стимулира усъвършенстване на класифицирането, предлага**т** се под-типове спрямо основните типове, разработват се операционални модели на базата на групови изследвания. Понастоящем много автори работят в посока към модифициране на критериите от 2011 г, за да предложат по-стабилна система за класификация на ППА и сродни състояния като *прогресивна речева апраксия* (Mesulam&Weintraub 2014; Botha et al. 2015), като «аномична» група на пациентите с логопенична ППА, при които липсва дефицит в повтарянето .(Mesulam 2013).

1.5.4. 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 отговарили на диагностичните критерии за ППА. Mesulam et al. (2012) 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 7). 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 именноаграматизъм 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. 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 7. Опростен подход за класификация на ППА адаптиран от Мезулам

Аграматичен вариант на ППА	**Логопеничен 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.	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	**Семантичен вариант ППА**
Основната картина е комбинацията от нарушения и в разбирането и в граматиката с почти еднаква тежест в сравнително ранните стадии на заболяването. 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 па патология при БА.	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. Най-изразената атрофия е в предната част на левия темпорален лоб. Патологията е обикновено ФТД-TDP от тип В.

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.

Общоприето е диганозата ППА да се постави, когато се покриват и 3-те критерия формулирани от Mesulam 2001 (Таблица 8). Първите два критерия - наличието на постепенно прогресиращ проминиращ езиков дефицит с дегенеративна генеза – се установяват чрез анамнезата, клиничните данни, изследване на езиковите функциии и невроизобразяване. Третият критерий: относително изолирана поява на афазия като основна причина за нарушение в ежедневните дейности представлява най-голямото предизвикателство за установяване. Дори опитни клиницисти могат да се затруднят дали прогресивната афазия е наистина "първично" нарушение. За предпочитане е да се спазва консервативният подход и да се избягва диагнозата ППА, когато нарушенията в други когнитивни и поведенчески домейни са изразени в началото на заболяването, дори ако прогресивната афазия (но без да епървична) е част от общия синдром (Таблица 8).

Таблица 8. Три критерия за поставяне на основна диагноза ППА, адаптирана от Mesulam, M. M. et al. (2014)

(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 Таблица 9.

Таблица 9. Не-първични прогресивни афазии, адаптирана от Mesulam, M. M. et al. (2014)

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.

Таблица 8 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 2011 г (Gorno-tempini et al, 2011). Критериите от 2011 г. посочват, че аграматизъм **или** апраксична и с усилие реч са достатъчни за поставяне на диагнозата "нефлуентна /аграматична" ППА. Mesulam (2013) предпочита граматиката да се диференцира от речта, така че аграматизъм, сам по себе си и при липса на нарушение в разбирането на думите, е критичното нарушение за диагностицирането на "аграматичен" вариант на ППА. Това

отклонение от критериите от 2011г. е частично мотивирано от факта, че пациентите с изолирани речеви нарушения и нарушения във флуентността няма да отговарят на коренните диагностични критерии за ППА (Mesulam et al 2013).

1.5.5. ППА и теория на езиковото процесиране

Анализът на механизмите на основните видове ППА заедно с клиничните им характеристики са център на ценната дискусия на М.Мезулам и съавтори върху това, как ППА обогатява теорията за мозъчните механизми на езиковото функциониране (Mesulam, M.-M. *et al.* 2014).

Аграматичен вариант на ППА – дисоциация на граматика и флуентност

Основната особеност на аграматичния вариант на ППА е нарушената продукция на изречения, характеризираща се с абнормен словоред (нарушен синтаксис), обеднена структура на фразата и грешки в граматическите морфеми (като окончания на думите, модифициращи число и време) (Mesulam et al. 2014). Пациентът може успешно да общува, изразявайки се с кратки граматически неправилни изречения, които обикновено съдържат по-малко глаголи отколкото съществителни. При най-леките случаи аграматизмът може да се улови при писмено изразяване, напр. при писане на имейли. Повечето пациенти имат и намалена вербална флуентност, която може да е съпътвана от дизартрия, фонологична дезинтеграция, затруднено произношение и апраксия на речта, но последните могат и да не се наблюдават (Josephs et al. 2006). Назоваването на предметите е нарушено при някои пациенти с аграматичен вариант на ППА. Разбирането на отделните думи обикновено е съхранено, докато се нарушава разбирането на граматически сложни изречения /например на пасивни и/или реверзивни конструкции „Лъвът е разкъсан от тигъра"/, подобно на нарушенията в декодирането на граматичните структури, характерно за Брока-афазиите.

Централната роля на аграматизма при този синдром е видима при феномена на граматична алексия, наблюдаван при някои пациенти в напреднала фаза на болестта – разпознават и четат съществителни, но не могат да четат граматични думи /напр. „той", „ще", „но"„съм"/ .

Една от най-отличителните и общи характеристикина аграматичния вариант на ППА е коровата атрофия на доминиращия (обикновено левия) долен фронтален гирус, където е зоната на Брока. Тази асоциация съответства на данните от литературата за ролята на левия долен фронтален гирус в рамките на езиковите мрежи като критичен център за процеси, свързани със синтаксиса, морфологията и разбирането на комплексни граматически изрази (Mesulam et al. 2014). При много пациенти с аграматичен вариант на ППА атрофията би могла да обхване също и по-дорзални участъци на задния фронтален дял, както и темпоропариеталната граница и латералните части на темпоралния лоб. В по-малка степен атрофията може да засегне съответните части на контралатералната хемисфера.

При съдовите афазии термините *Брока афазия, аграматична афазия, неплавна /дисфлуентна/ афазия* са взаимно заменяеми, което насочва, че характеристиките граматика и флуентност споделят общ невронен субстрат. Изследванията при ППА обаче разкриват случаи на дисоциация между тези езикови аспекти : наблюдавани са пациенти с аграматична продукция /при устна и писмена експресия/ при относително съхранена флуентност /в проби за генериране на думи/. Невроизобразяванията на 53 пациенти с аграматична ППА сочат, че пиковете на атрофия при пациенти с нарушена граматика без нарушена флуентност са в главното тяло на самия долен челен гирус на лява хемисфера, докато най-изразената атрофия при тези с нарушена флуентност са в дорзалното рамо на тази гънка, насочвайки се дорзално към премоторния кортекс. Несъвпадението на атрофията при пациентите с нарушена граматика без нарушена флуентност и при тези с нарушена флуентност се потвърждава и от засягането на различни

трактове при изследване с дифюжън тензор – на arcuate fasciculus, свързваща долната челна гънка и горната темпорална гънка при чисто аграматичните, срещу засягането на aslant tract , свързващ долния челен гирус по-дорзално с премоторната област на мозъка.

В заключение, независимо че болшинството пациенти с аграматизъм имат намалена флуентност, изследванията при аграматичната ППА показват, че е възможна дисоциация между тези феномени.

Логопеничен вариант на ППА – проучвания върху извличането на думи

Терминът "логопеничен" е въведен през 1992 г., за да се определят група пациенти със съхранена граматика и разбиране, които са имали чести затруднения при намирането на думи и аномия (Mesulam et al, 1992). Критериите от 2011 г. въведоха допълнително изискване за наличие на нарушено повтаряне за диагностиката на логопеничния вариант на ППА (Gorno-Tempini et al 2008; Gorno-Tempini et al, 2011). Според този по-рестриктивен подход, пациентите, които имат нарушения в намирането на думи, но не и в граматиката, повтарянето или разбирането, остават с неясна диагноза. Това затруднение е особено диагностично предизвикателство в ранните фази на ППА (Mesulam et al 2012). За някои от тези пациенти може да се каже, че се проявяват като "аномичен" подтип на ППА и в крайна сметка могат да се развият към логопенична или семантична ППА (Senaha et al 2007). Аграматичният и логопеничният варианти на ППА заедно се включват в групата на нефлуентната прогресивна ППА, докато семантичният вариант е обозначен като афазийна форма на семантичната деменция.

При много пациенти, които имат клинична картина на логопеничен вариант на ППА способността за повтаряне на фрази и изречения могат да останат незасегнати. Такива пациенти не отговарят на критериите от 2011 г (Mesulam et al. 2009, 2012, Sajjadi et al. 2014). Освен това някои пациенти с логопеничен вариант на ППА едновременно отговарят и на критериите за аграматичен или

сематичен вариант на ППА съгласно критериите от 2011 г., като това допълнителноусложнява класифицирането им. Подобни трудности могат да бъдат решени чрез предефиниране на класификацията на логопеничния вариант на ППА, като се раздели на две форми: едната със нарушено повтаряне, а другата без нарушения в повтарянето, при наличие на базисните характеристики за липса на изразени граматични грешки и нарушения в разбирането на думите (Mesulam et al. 2012). Двете форми на логопеничен вариант на ППА (с- и без нарушено повтаряне) се изявяват с нарушения при намирането на думи на фона на сравнително съхранени граматични способности, разбиране на думите и моторни компоненти на речта ; характеризират се с корова атрофия в рамките на подобни области в мозъка, също така имат сходни невропатологични корелати (Sonty et al. 2003; Gorno-Tempini et al. 2008; Mesulam&Weintraub 2014; Mesulam et al. 2014; Sajjadi et al. 2014).

За разлика от пациентите с аграматичен вариант на ППА, при които изглежда се изискват допълнителни усилия и време за извличане на думите, паузите за намиране на думи при пациенти с логопеничния вариант на ППА са променливи и като цяло са по-изразени за съществителни, отколкото за глаголи (Mack et al. 43rd Clinical Aphasiology Conference, 2013). Пациентите изглеждат вербално флуентни по време на кратък разговор, но често започват да показват затруднения при намирането на думи, когато трябва да употребят специфични или рядко използвани думи, речта им става колеблива и правят опити за компенсиране на тези трудности със заобикаляне, опростяване, заместване с „нещо" и подобни. Пациентите често коментират, че знаят думата, но не могат да я кажат. Аномията за обекти в проби за назоваване се дължи основно на нарушено извличане на названията и се проявява с фонемни парафазии. Правят впечатление случаите на дисоциация, при които назоваването в проби за конфронтационно назоваване е относително съхранено, независимо от честите паузи за намиране на думи и колеблива реч в самостоятелните изказвания. С други думи, извличането на думи се реализира с различни механизми, селекцията на думи при външни стимули

/назоваване/ и изразяване на вътрешни идеи /самостоятелна реч/ може селективно да се наруши и да доведе до различни поведенчески профили на нарушенията при синдрома на логопенична ППА.

Въпреки че разбирането на ниво отделни думи е принципно съхранено са докладвани и нарушения в разбирането на вложения смисъл на сложни изказвания подобно на описаните при граматичната ППА.

Коровата атрофия при логопеничната ППА е обикновено по-изразена в задните и темпоралните компоненти на езиковата невронна мрежа. Местата с най-изразенаатрофия задължително са в задния темпорален кортекс и в задната темпорална гънка, като 37 поле по Бродман, участващо в назоваването, същевременно и задната част на горната темпорална гънка, участваща в повтарянето, са често атрофични . Атрофията може да се разпростира и към други части на темпоралния дял, както и към симетрични области вдясно. При отделни случаи атрофията достига до предната част на лявата темпорална област, много рядко е да засегне темпоралния полюс.

ППА- семантичен вариант – проучвания върху разбирането на думи

Основните характеристики на семантичния вариант на ППА включват изразен лексико-семантичен дефицит, проявяващ се в назоваването /аномия/ и в разбирането на отделни думи, на фона на съхранени граматическа структура и флуентност на речта. Що се касае до езиковото разбиране на изказвания в началните фази на заболяването пациентите успешно разбират случаен разговор , което се дължи на способността им да разпознават ориентирите на контекста и да прогнозират смисъла на съобщенията. Впечатлението за успешно разбиране на репликите в разговора контрастира рязко с тежките дефицити в назоваването и разбирането на отделни думи, главно съществителни имена - предмети, особено животни, плодове и зеленчуци. Този семантичен дефицит с изразена аномия се изявява често с описателни характеристики на недостъпните названия,

увъртания, опростяване на изказванията (т.н. „празна реч- empty speech”) с липса на специфични названия и прекомерна употреба на наречия и числителни: *нещо, онова, другото,първото*), както и със семантични парафазии (замени на думи от една семантична категория напр. вм. *ръка- крак; грозде –ягода,маса –стол; орел-гълъб)*. Аномичната продукция при семантичния вариант на ППА е обикновено без продължителни паузи за намиране на думи, наблюдавани при другите два варианта на ППА. При логопеничния и при аграматичния варианти на ППА пациентът не успява да назове един обект, но може да го съпостави със съответното съществително, да го посочи, което показва, че аномията се основава по-скоро на дефицит при извличането на думата (word retrieval deficit) . Този модел на аномия е определен като "еднопосочен"дефицит в назоваването (Mesulam 2001).

При семантичната ППА аномията се дължи на дефицит в селекцията на думата поради лексико-семантично нарушение: звученото на думата е разделено от нейното значение, значенията са загубили прецизното си разграничаване и са дифузни вътре в семантичните категории.

Този модел е определен като "двупосочен " дефицит в назоваването (Mesulam 2001). Първоначално пациентите със семантична ППА изглежда, че разбират категориалното ниво на думите (например думата "грозде" се отнася до нещо, годно за консумация), но не и на конкретното ниво (например думата "грозде" се отнася до вид плод и е различна от "ягода") (Mesulam et al. 2009, 2013; Hurley et al. 2012). С напредването на болестта нарушенията в разбирането могат да обхванат категориалното ниво на смисъла на чутите и прочетени думи, независимо от правилното им произнасяне/повтаряне и прочитане, те не биват разбрани и следователно се нарушава и способността за разбиране на съобщения в хода на вербалната комуникация. Засегнатите региони на мозъка, които са най-атрофични при пациенти със семантична ППА са концентрирани в предната част и полюса на левия темпорален лоб.

Функция на предната част на левия темпорален лоб

Класическите представи за процесиране на езика не включват предната част на левия темпорален лоб като задължителен елемент в езиковата невронна мрежа , но семантичният вариант на ППА често корелира именно с такава локализация (Mesulam et al 2014). Тя не е е типична за класическите афазии, независимо че симптоматиката на нарушено разбиране и съхранено повтаряне при ППА наподобява класическата транскортикална сензорна афазия (Benson&Geschwind 1985; Damasio 1992). Важното значение на предната част на левия темпорален лоб за езиковите функции се доказва основно от проучванията върху ППА, въпреки че такива данни са докладвани и при херпес симплекс инфекция, темпорална лобектомия и интраоперативна кортикална стимулация (Damasio 1992, Heilman 1972, Ojemann 1983, Warrington&Shallice 1984). В подобно проучване, в което участват 11 десноръки пациенти с ППА, строго подбрани с изразена атрофия изключително или предимно в предната част на левия темпорален лоб, включително темпоралния полюс, са наблюдавани тежки нарушения в разбирането на думи и назоваването на предмети, които са и основните симпоми на болестта при тях (Mesulam et all 2013). От друга страна, пациентите са показали над 80% точност при невербални асоциации в задачите за съответствие на картина-картина (Mesulam et al. 2013). Тези и подобни данни от литературата ревизират парадигмата на класическата афазиология , утвърждавайки предната част на левия темпорален лоб като част от езиковата мрежа, с решаваща роля за назоваване на обекти и разбиране на думи.

Предложената функция на предната част на левия темпорален дял се потвърждава и от проучвания при афазии след инсулт (Schwartz et al. 2009, Walker et al. 2011), също и от данни, получени при експерименти с функционално невроизобразяване (Gitelman et al. 2005, Robson et al. 2014). Последните показват, че предната част на левия темпорален дял е функционално свързана с езиковите центрове на левия долен фронтален гирус и лявата темпоропариетална граница и

в по-малка степен с тези региони от контралатералната хемисфера; подобни връзки не се установяват при десния преден темпорален дял (Hurley et al. 2013).

Обширна литература върху семантична деменция определя предния темпорален дял като амодален или пан-модален „хъб"-свързващо звено, с критична роля за всички видове семантични репрезентации, както вербални така и невербални, което предполага участие и на десния и на левия преден темпорален дялове. Наблюденията върху ППА обаче насочват по-скоро към диферениципирана и асиметрична вътрешна организация, в която левият преднотемпорален дял е ключово важен за вербалните асоциации на обектите, което не важи за десния дял.

Проучвания върху асоциативни агнозии при различни лезии са показали, че невербалните репрезентации на обектите се поддържат от отделни инферотемпорални мрежи за разпознаване на лица и предмети, критичните компоненти на които са разположени двустранно или предимно в дясната хемисфера (Mesulam et al. 2013, Damasio et al. 1992, 2000). Взаимодействието между мрежите за езикови функции и разпознаване на обекти се осъществява чрез трансмодални възли, които са центрове за свързване на разпределена информация. Тя интегрира вербалните, функционалните и преживяните атрибути на обекта, а също и дава смисъл на думата. Чрез тези разширени невронални мрежи различни части на темпоралния лоб, включително предния темпорален кортекс, участват в различни аспекти на разпознаването на предметите и процесите на разбиране на думите (Mesulam 1998). Въз основа на този модел репрезентациите на обектите следва да бъдат нарушени главно във вербалния домейн след увреда на предната част на левия темпорален лоб, докато съхранената предна част на десния темпорален лоб следва да бъде достатъчна, за да поддържа съответните невербалните асоциации. В тази връзка има данни, че нарушеното назоваване на известни лица /задача за вербално асоцииране/ при ППА пациенти корелира с атрофия в левия преден темпорален дял, докато

допълнителното нарушение на идентификация на лица / задача за разпознаване на обекти/ корелира с билатерална атрофия на предната темпорална област. Заключението на Mesulam и съавт.(2014) е, че предната темпорална област е по-скоро трансмодална – на припокриващи се мозаечни интеракции, с множество различно специализирани области, с ясно изразена асиметричност в полза на лявата темпорална област за вербални репрезентации, отколкото да служи като семантичен пан-модален хъб, съгласно един доминиращ до скоро модел.

Съгласно литературните данни унищожаването на областта от мозъка, известна като зона на Вернике, причинява тежки нарушения в разбирането на думите и изреченията (Kertesz, 1985;Damasio 1992; Geschwind 1972; Mesulam 1990; Martin,2003; Ogar et al. 2011). Кортикалната зона функционално свързана със зоната на Вернике е представяна променливо в горния темпорален гирус, долния париетален лоб и от скоро в задната част на средния темпорален гирус (Mesulam 2014). Повечето литературни данни за местоположението на зоната на Вернике са свързани с проучвания при пациенти с мозъчно-съдови заболявания; обаче, клинико-патологичните корелации на ППА са трудно съвместими с тази литература. Основното предизвикателство идва от логопеничния вариант на ППА, при който атрофията може да обхваща почти всички предложени области на Вернике (Mesulam et al. 2012, Rohrer et al. 2013), но без да причинява значителни нарушения в разбирането на отделни думи. Нарушенията в разбирането на думите, възникнали при пациенти с ППА, напомнят на афазия на Вернике само когато атрофията обхваща предната част на левия темпорален лоб, един регион, който никога не е бил предлаган като потенциална област за зона на Вернике. Клиникопатологичните корелации при ППА също повдигат алтернативната възможност, че представителството на разбирането на думите може да заема по-предна част от темпоралния лоб, отколкото преди се е предполагало.

В обобщение, значението на думите, изглежда се подкрепя от невронална унимодална и трансмодална матрица, която се разпространява по целия ляв

темпорален лоб. Минимална дисфункция, в която и да е точка в рамките на тази матрица, причинява аномия, като се има предвид прогресивното увреждане на предния и полярния компоненти, които критично си взаимодействат с мрежи по-долу, което води до постепенно засилване на нарушенията в разбирането на думите. Тези данни вероятно ще преосмислят значението на задния темпорален лоб или зоната на Вернике като критична за разбирането на думи и изречения.

1.5.6. Невропатология на ППА и нейната асиметрия

Картината на афазия при съхранена експлицитна памет при ППА водят до предположението, че подлежащата патология на този синдром не би била болестта на Алцхаймер (БА). Въпреки това многобройни серии от аутопсии при пациенти с ППА не подкрепят това очакване (Harris et al. 2013, Grossman 2012, Mesulam et al. 2014). В действителност доклад от 58 последователни аутопсии разкрива патология на БА при 45% от случаите на ППА (Mesulam et al. 2014); при останалите 55% от случаите се открива ФТД- патология, разпределена приблизително поравно между TDP43 протеинопатия (ФТД-TDP) и таупатия (ФТД-tau). Най-честата характеристика на ППА в това проучване е асиметрично по-голяма атрофия, загуба на неврони и протеинопатия, специфична за заболяването в речево-доминантната мозъчна хемисфера, предимно лявата хемисфера за десноръки лица; обратно, при повечето от леворъките пациенти, невродегенеративните промени са по-тежки в дясната хемисфера.

При "типична" БА невродегенеративните промени са най-разпространени в хипокампо-енториналния регион - модел, върху който се основава стадирането на БА патологията на Braak и се обясняват характерните паметови нарушения при БА (Braak&Braak 1996). Освен това при типична БА невропатологичните промени не са асиметрични, ApoE ε4 алел е основен рисков фактор за развитие на заболяването, симптомите обикновено се появяват след 65 годишна възраст и

женският пол е по-засегнат. Патологията на БА при ППА се асоциира по различен начин: моделът на Braak за хипокомпо-енторинално засягане клони в полза на неокортекса; асиметрията е очевидна с по-изразени неврофибрилерни дегенерации в речево-доминантната хемисфера; ApoE ε4 алел не е рисков фактор за развитие на заболяването; дебютът на заболяването обикновено е преди 65-годишна възраст, малко по-разпространено е при мъжете. Невропатологията на ППА следователно показва, че БА не е „униформена" нозология, и че има различни биологични подтипове, един от които съставлява почти половината от всички случаи с ППА (Mesulam et al 2014, Murray et al. 2011, Gefen et al. 2012).

В 58 серии от аутопсии на индвиди с ППА най-честата форма на ППА с патология на БА е логопеничният вариант на ППА (Mesulam et al. 2014). Най-честата ППА с тау патология при ФТД е аграматичният вариант на ППА. Освен това прогресивната супрануклеарна парализа като форма на ФТД с тау патология често е свързана с известни речеви нарушения с аграматизъм. ФТД-TDP патология тип-С често причинява селективна атрофия на предната част на левия темпорален лоб при семантичния вариант на ППА. Не се установява клиничен модел, който да отговаря на определен тип невропатология. Диагнозата на подлежащата невропатология при пациенти с ППА изисква използването на биомаркери. Понастоящем PET амилоидно невроизобразяване и количествено определяне на тау и β-амилоид в ликвора могат да определят вероятна БА патологията при ППА. В близко бъдеще PET тау-невроизобразяването вероятно ще улесни диференцирането на ФТД-tau от ФТД-TDP патологии при пациенти с ППА, за които е установено, че са отрицателни за биомаркерите за патологията при БА.

Остава да се изясняват факторите, причиняващи множество патологично специфични заболявания, които се разпространяват асиметрично в езиково-доминантната хемисфера при пациенти с ППА (Rogalski et al. 2013). Потенциално важно откритие в това отношение е, че пациентите с ППА имат висока честота на персонална или фамилна анамнеза за затруднения при заучаване, включително

дислексия, в сравнение със здравите лица или пациенти с други видове деменция (Miller et al. 2013, Rogalski et al. 2008). Тази асоциация стимулира спекулацията, че поне някои случаи на ППА могат да отразяват забавена проява на генетични фактори или уязвимост в развитието на езиковите мрежи. Този дефект може да остане компенсиран през голяма част от зрялата възраст, но в крайна сметка може да доведе до независимо протичащ невродегенеративен процес.

При повечето пациенти с ППА невродегенеративното заболяване възниква спорадично; въпреки това в някои случаи ППА е описана в семейства носители на мутации в MAPT, GRN, C9orf72 или PSEN1 гените (Munoz et al. 2007; Simon-Sanchez et al. 2012; Rademakers et al. 2007;Godbolt et al. 2004). Някои членове на тези семейства развиват ППА, а други развиват други видове деменции. Изключения от този модел са описани в две семейства с GRN мутации и ФТД-TDP невропатология, при които всички засегнати членове имат клинична картина на ППА (Mesulam et al. 2007). От всички автозомно-доминантни мутации, свързани с ППА, тези в GRN гена са най-разпространените. Интересното е, че безсимптомни носители на (Thr272fsX10) мутация в GRN гена показват асиметрично нарушение на фронтопариеталните връзки в лявата хемисфера в състояние на покой в сравнение с членовете на семейството, които не са носители на мутацията (Premi et al. 2014). Въпреки че повечето случаи на ППА възникват при липсата на известни мутации, тези резултати обосновават търсенето на потенциални молекулярни фактори, които стоят в основата на селективна уязвимост на езиково-доминантната хемисфера при този синдром.

1.5.7. Прогресивна речева апраксия

Един дискусионен въпрос в спектъра на дегенеративните афазии, усложняващ класификацията им, е как да се определи категорията на моторните речеви нарушения, като дизартрия и апраксия на речта /PA/.

Консенсусният критерий за наплавна/аграматична ППА от 2011г. изисква като включващи критерии *наличието на аграматизъм или речева апраксия*, както и две от следните характеристики*: нарушено разбиране на сложни синтактични структури и съхранено разбиране на отделни думи, съхранено разпознаване на обекти.* Съгласно този модел речевата апраксия се интерпретира като начално състояние на нефлуентния/аграматичен вариант, което обикновено се развива в афазия, която, естествено покрива показателите за нефлуентен/аграматичен вариант на ППА (Gorno-Tempini et al., 2011). Консенсусните критерии от 2011г. не изясняват напълно въпроса за разграничаването на плавност-неплавност, като някои изследователи акцентират върху редуцираната продукция и телеграфната реч, докато други наблягат на „колеблива и с усилие продукция", като маркер за неплавност (GornoTempini et al., 2004; Kertesz, Davidson, McCabe, Takagi, &Munoz, 2003; Mesulam, 2001; Neary et al., 1998). Някои пациенти с нарушена моторна страна на речта, като прогресивна речева апраксия (ПРА), например, отговарят на критерия за неплавност, но без да покрият изискването за чисто езиков дефицит, явяващ се ключов за понятието афазия (Didic, Ceccaldi, & Poncet, 1998; Mesulam, 2001;Nestor et al., 2003). Например Mesulam (Mesulam et al. 2014). акцентира върху възможната дисоциация на аграматизъм от дисфлуентност именно при пациенти с аграматична ППА. Усилията да се прецизира подхода за диагностициране на тези състояния и да се определи мястото на ПРА се мотивират и от клинични наблюдения на пациенти с речева апраксия като единствена проява на дегенеративно заболяване за повече от 5 години, без състоянието да отговаря на базисните критерии за ППА (Josephs et al., 2012).Опитните клиницисти лесно разграничават дизартрия от афазия, но далеч не е лесно прецизното различаване между РА и афазия. Една причина за това е, че често в неврологичната литература РА - дефицит в планирането/ моторното програмиране на речевите действия, не се идентифицира като отделна от афазията клинична единица (Kertesz 1985; Josephs,. et al. 2006). Второто обстоятелство е, че когато симптомите на РА се идентифицират, те

преобладаващо се покриват от общите понятия афазия или дизартрия. При отнасянето им към афазия, проявите на РА се отнасят в симптоматиката на Брока афазията, или в категорията на неплавните /нефлуентни/ афазии, а при отнасяне към прогресиращите афазии – към първична неплавна афазия. Важността на различаване на прогресивна афазия от „чиста прогресивна дизартрия или фонологична дезинтеграция" е основен диагностичен критерий в развитието на концепцията за първични афазии с дегенеративна генеза (Mesulam, 2001).

Някои автори считат РА за неотделима част от синдрома на Брока –афазия, като е известно, че тази афазия е често придружена от симптоми като" реч с усилие", „трудна артикулация", „бедна артикулация", „артикулаторни нарушения" при описание на пациенти с неплавна първична афазия (Duffy, 2005) ; последните са по-скоро прояви на РА и не могат да бъдат обяснени с езикови нарушения. Освен терминологичните и диагностични припокривания между РА и афазия, респективно ПРА и ППА, увеличават се наблюденията, че ПРА може да остане преобладаващата патология при множество пациенти с дегенеративни неврологични заболявания, понякога без или с минимални прояви на афазия(Cohen et al., 1993; Broussolle et al.,1996; Chapman et al., 1997; Didic et al., 1998; Tebartz van Elst et al., 2002; Duffy, 2006) , също при доказани клинично и/или патологично случаи на прогресивна супрануклеарна парализа (Boeve et al., 2003a; Josephs et al.,2005) или кортикобазална дегенерация) (Frattali and Sonies, 2000; Lehman Blake et al., 2003; Gorno-Tempiniet al., 2004b; Kertesz et al., 2005).

Съществуват мнения, че критериите за неплавна/аграматична ППА водят всъщност до три подгрупи: група само с ПРА, група с аграматизъм без ПРА, група с аграматизъм и ПРА (Harris et al., 2013). Същевременно надделява виждането за обособяване на самостоятелна група с прогресираща РА, извън горните субтипове в рамките на ППА. Аргументите са, че такава група се идентифицира - наблюдавани са случаи на самостоятелна ПРА или на ПРА като доминиращо

нарушение в рамките на афазия, при съответни клинични, радиологични и патологични характеристики (Harris et al., 2013; Josephs et al., 2010, 2013,2012; Josephs, Duffy, et al., 2006; Mesulam, 2013).

Невропсихологичните данни на пациенти с прогресиращ езиков дефицит обособяват специфична група с водещи симптоми на ПРА (Leyton, Ballard, Piguet, &Hodges, 2014; Silveri et al., 2014). Не на последно място, данни от лонгитудинални изследвания при пациенти с първична прогресивна РА показват развитие на симптоматиката им след 5 години към синдром подобен на прогресивна супрануклеарна парализа, а не към неплавна/аграматична ППА (Josephs, Duffy, Strand,Machulda, Senjem, et al., 2014). Тези аргументи още повече подкрепят тезата да се обособи отделна група с първична прогресивна РА, различна от тази на аграматичната група ППА. В актуалната класификация на Botha et al.(2015) на базата на клинични, радиологични и патологични данни от четиригодишно проследяване на пациенти с прогресиращ езиков дефицит се обособява група с първична речева апраксия и група с прогресивна аграматична афазия като две отделни и същевременно сходни нарушения. Тази алтернативна класификация е резултат от детайлно мултидисциплинарно проспективно клинично изследване на голяма кохорта от пациенти с прогресиращи речеви и езикови нарушения с дегенеративна генеза.

1.5.8. Лечение на ППА

Симптоматичният подход в лечението изисква задълбочена оценка от опитен специалист по речеви нарушения, който да работи с пациента и неговото семейство за максимално ефективна комуникация. Интервенциите трябва да отговарят на силните страни на всеки отделен пациент и да се прецизират слабите страни при грижите за пациента (Weintraub et al., 2005). Окуражаващи резултати на невропсихологична рехабилитация са докладвани при отделни случаи със семантичен вариант на ППА (Sharon et al.,2012). Етиологичният терапевтичен подход използва информация от биомаркерите, които биха

определили патологията и съответно да се използват лекарства за лечение на БА или да се насочват пациентите към клинични проучвания за БА или ФТД. Депресията е често наблюдавана при пациенти с ППА и трябва да се лекува с подходяща терапия (Medina et al. 2007). Има проучвания, които насърчават ползата от транскраниална магнитна стимулация за невропластичността в рамките на езиковите мрежи (Wang et al. 2013; Trebbastoni et al. 2013; Finocchiaro et al. 2006).

1.6. Болест на Алцхаймер с ранно начало и нейните подтипове

През 1907 г. Alois Alzheimer описва 51-годишна пациентка, която е развила деменция с клинична картина предимно на езикови и поведенчески промени (Alzheimer et al. 1995). При тази пациентка, Auguste Deter, е доказано наличието на амилоидни плаки и неврофибрилерни дегенерации, които са характерни за невропатологията на БА. През следващите 70 години, БА с ранно начало е смятана за болест на Алцхаймер, като по-честата БА с късно начало се считала за сенилна деменция в рамките на нормалното стареене. През 1968 г., обаче, Blessed и колеги описват, че в мозъка на пациенти със сенилна деменция се откриват плаки и възли, които са характерни и за ранните форми на заболяването (Blessed et al. 1968). През 1976 г. Robert Katzman окончателно потвърждава, че БА и сенилна деменция са една и съща болест (Katzman 1976). През 1984 г. диагностичните критерии NINCDS-ADRDA за БА определят БА с типичен дефицит в паметта с постепенна прогресия и възрастова граница от 40-90 години (McKhann et al. 1984). От този момент нататък, много клиницисти и изследователи забравиха примера на Auguste Deter и нетипичното клинично представяне на БА с ранно начало. Редица по-нови изследвания, обаче, са фокусирани върху проучвания на невробиологията и клиничните характеристики на БА с начало преди 65 годишна възраст. Въпреки че граничната възраст от 65 години за БА с ранно начало е произволно, тя остава полезна за разграничаване на различните синдроми при БА. Много от пациентите с БА с ранно начало имат клинични прояви без паметови нарушения, които се срещат много рядко при БА с късно начало. Около 4-5 % от пациентите с БА развиват БА с ранно начало.

Проучванията показват, че пациентите с БА с ранно начало имат по-често фамилна анамнеза за деменция в сравнение с болните с БА с късно начало. Съществуват и гени, които увеличават риска от развитие на БА с ранно начало, най-важният от които е аполипопротеин Е (ApoE) ε4 алел. Наличието на APOEε4 корелира с паметови нарушения и хипокампална атрофия при БА (Lind et al. 2006,

Reiman et al 2004). APOEε4 е основен рисков фактор за тези случаи с БА с ранно начало, които имат типичен амнестичен профил (van der Flier et al., 2011, Davidson et al., 2007, Schott et al., 2006, Rogalski et al., 2011). APOEε4 не се счита за рисков фактор за пациенти с не-амнестичен профил на БА с ранно начало (van der Flier et al., 2011, Davidson et al., 2007, Schott et al., 2006).

Автозомно-доминантните фамилни форми на БА съставляват само около 1% от всички пациенти с БА и най-често се появяват при БА с ранно начало. Най-честата генетична причина за фамилна БА с ранно начало е мутация в пресенилин 1 (PSEN1) гена, последвано от пресенилин 2 (PSEN2) гена и амилоид прекурсор протеин (APP) гена (Balasa et al., 2011, Lamer et al., 2006). При пациенти с фамилна БА с ранно начало е по-малко вероятно да се прояви клинична картина с не-амнестичен профил, в сравнение със спорадична БА с ранно начало (виж Таблица 1) (Joshi et al., 2012). Клиницистите могат да разграничат пациентите с фамилна БА с ранно начало и PSEN1 мутации от тези със спорадична БА с ранно начало като имат предвид много по-младата възраст на поява (41,8 ± 5,2 години за PSEN1 и 55.9 ± 4.8 за спорадична БА с ранно начало), появатана неврологични симптоми като главоболие и псевдобулбарни прояви, както и миоклонус и нарушения на походката (Joshi et al., 2012) (Таблица 10).

Съществуват допълнителни предразполагащи фактори за БА с ранно начало. Рискови гени, различни от APOEε4, като CR1, ClU, BINиPICALM нуклеотидни полиморфизми или H1/H1 халотипове на тау гена или дори полиморфизми на прионовия ген може да увеличат риска от БА с ранно начало със сравнително ниска степен (Bertram, 2011). Предишни психологически травми също могат да бъдат предразполагащи фактори за развитие на БА с ранно начало (Sorrell et al., 2011, Yaffe et al., 2010).,В допълнение, повишен риск от развитие на деменция има при лица, които са претърпели черепно-мозъчна травма (Johnson et al., 2010).

Таблица 10. Фамилна БА с ранно начало с PSEN1 мутации и спорадична БА с ранно начало: ранни симптоми на заболяването (Mendez, 2012)

Симптоми	Фамилна БА с ранно начало и PSEN1 мутации (n = 32)	Спорадична БА с ранно начало (n = 81)	p
Памет	27 (84.37%)	47 (58.02%)	χ^2 = 5.91; p<0.05
Зрително-пространствени Нарушения	1 (3.12%)	14 (17.28%)	χ^2 = 2.86; ns
Езикови нарушения	3 (9.38%)	14 (17.28%)	χ^2 = 1.48; ns
Други	1 (3.12%)[a]	6 (7.4%)[b]	χ^2 = 0.18; ns

[a]Апатия при фамилна БА с ранно начало и PSEN1 мутации

[b]Поведенчески нарушения (3); Нарушения в писането (2); параноя (1).

1.6.1. Клинични подтипове на БА с ранно начало

Около 22-64% от случаите на БА с ранно начало могат да имат нетипична или не-амнестична клинична картина (Mendez, 2012). Новите критерии на БА от National Institute on Aging and the Alzheimer's Association (NIA-AA, 2011) и IWG2 критериите на Dubois (2014) включват и не-амнестична клинична картина на БА с ранно начало (Таблица 11).Тези не-амнестични подтипове на БА с ранно начало се различават от типичната амнестична форма не само с не-амнестичния профил на проявите , но и с по-агресивен ход на протичане и по-кратката продължителност на заболяването (Mendez, 2012).

Класификацията на не-амнестичните подтипове на БА с ранно начало в момента представлява объркващ списък на синдроми (Mendez, 2012). Подобно на оригиналната пациентка на Alois Alzheimer, най-често първоначалните симптоми могат да бъдат езикови нарушения или афатичен подтип (Alladi et al., 2007), като напоследък прогресивната логопенична афазия се причислява към същата група

(Migliaccio et al., 2011, Gorno-Tempini et al., 2011). Други автори предполагат, че бипариеталният подтип със зрително-пространствени нарушения и идеомоторна апраксия е най-честата форма на не-амнестична БА с ранно начало (Koedam et al., 2010). Много изследователи описват задната кортикална атрофия като подтип на БА с ранно начало, при която има предимно зрително-пространствени или зрително-перцептуални дефицити (Tsai et al., 2011, Mendez et al., 2002). Някои автори включват бипариеталния подтип към задната кортикална атрофия и разделят задната кортикална атрофия на темпоро-окципитални форми и основен визуален вариант (Mendez, 2012). Други автори описват не-амнестичната БА с ранно начало с предимно екзекутивни нарушения (Stopford et al., 2008).

Пациенти с КБС, характеризиращ се с прогресивна апраксия на крайник и двигателни нарушения, имат невропатологични промени на БА в около половината от случаите (Mathew et al., 2012) и могат да представляват допълнителен не-амнестичен подтип на БА с ранно начало. В крайна сметка могат да възникнат различни комбинации от афазия, апраксия и агнозия при не-амнестичните форми на БА с ранно начало и до момента няма консенсус за това как да се групират тези не-амнестични подтипове. Изследователите са предложили конкретни клинични критерии за прогресивна логопенична афазия (виж глава ППА) и задна картикална атрофия, като два от не-амнестичните подтипове на БА с ранно начало. Критериите за задна кортикална атрофия включват бавно и незабелижимо начало и прогресивно развитие на следните симптоми (Mendez et al., 2002): 1) зрителни оплаквания със съхранени първични зрителни функции, с изключение на възможни нарушения на зрителното поле; 2) доказателство за преобладаващо комплексно зрително разстройство, като околомоторна апраксия, оптична атаксия и дезориентация, апраксия на обличането, абнормни анти-сакади, симндром на игнориране, конструктивни нарушения, симултанагнозия, зрителна агнозия, прозопагнозия; и 3) значително по-малко нарушения на паметта и вербалната флуентност. В допълнение, задната

кортикална атрофия най-често засяга задните зрителни пътища, включващи пространствената локализация и по-рядко предните зрителни пътища, включващи идентифициране на обекти.

Таблица 11. IWG-2 критерии за атипична БА (А плюс Б във всяка фаза) (Dubois, 2014)

А. Специфичен клиничен фенотип (един от следните)

Заден вариант БА

- Окципито-темпорален вариант, дефиниращ се с поява на ранни, изразени и прогресивни нарушения в зрително-перцептивни функции или в зрителното разпознаване на предмети, символи, думи или лица.
- Бипариетален вариант, дефиниращ се с появата на ранни, изразени и прогресивни затруднения в зрително-пространствените функции, Герстманов синдром, Балинт синдром, апраксия на крайник или неглект.

Логопеничен вариант на БА

Характеризиращ се с появата на ранни, изразени и прогресивни нарушения при извличане на думи и повтаряне на изречения, при съхранени семантични и синтактични функции и запазена експресивна реч.

Фронтален вариант на БА

Характеризиращ се с появата на ранни, изразени и прогресивни поведенчески нарушения, включващи първична апатия или дезинхибиция, или изразени екзекутивни нарушения документирани с невропсихологични тестове.

Синдром на Даун – вариант на БА

Характеризиращ се със съпътстваща деменция с поведенчески и екзекутивни нарушения при хора със синдрома на Даун.

Б. Ин-виво доказателства на БА патология (едно от следните)

- Снижение на Aβ1–42 и повишение на T-tau или P-tau в ликвора
- Повишено отлагане на амилоид установено чрез амилоид-PET изследване
- Автозомно-доминантна мутация, причиняваща БА (в PSEN1, PSEN2 или APP гена)

Изключващи критерии за атипична БА

Анамнеза

- Внезапно начало
- Ранни и изявени нарушения в епизодичната памет

Други състояния достатъчно тежки да предизвикат деменция

- Депресия
- Мозъчно-съдова болест
- Токсични, възпалителни или метаболитни заболявания

Невропсихологичните изследвания показват по-чести не-амнестични симптоми при пациенти с БА с ранно начало (Koedam et al., 2010). Пациентите с БА с ранно начало демонстрират по-лоши показатели на зрително-пространствените функции, повече нарушения в праксиса със сравнително съхранена памет (Mendez, 2012), в сравнение с пациенти с БА с късно начало. В едно невропсихологично проучване на 81 случаи с БА с ранно начало и 91 случаи на БА с късно начало, пациентите с БА с ранно начало имат относително съхранена памет и по-лоши показатели на зрително-пространствените функции, както и внимание и екзекутивни функции, докато пациентите с БА с късно начало имат по-лоши показатели на паметта (Smits et al., 2002). Обратно, различни автори намират по-изразени нарушения във фронталните екзекутивни функции сред пациентите с БА с късно начало, отколкото при пациентите с БА с ранно начало (Licht et al., 2007). Това несъответствие може да се дължи на снижена работна памет при БА с ранно начало, не поради фронтален дизекзекутивен синдром, а поради нарушен капацитет-зависим, епизодичен буфер, който е локализиран в париеталния лоб (Stopford et al., 2012).

1.6.2. Невроизобразяване

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 не-амнестични подтипове. За не-амнестичните 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 не-амнестичните 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). При изследване с ^{18}fluoro-deoxyglucose позитронна емисионна томография (FDG-PET), пациентите с БА с ранно начало показват по-голям регионален хипометаболизъм, особено в париеталните области, в сравнение с нормалните контроли и тези с БА с късно начало (Mendez, 2012).

В допълнение към FDG-PET, [11C] 6-OH-BTA-1 Pittsburgh Compound B (PIB) изследванията, които се използват за откриване на амилоидни плаки чрез радиоизотоп, който се свързва с тях, показват повишено глобално амилоидно отлагане при БА с ранно начало, в сравнение с БА с късно начало (Mendez, 2012). С изключение на повишен PIB-PET сигнал в неостриатума при фамилна БА с ранно начало, не се наблюдават различия в разпространението на амилоидното отлагане при прогресивна логопенична афазия или задна кортикална атрофия (Mendez, 2012), както и регионални различия при БА с ранно начало, в сравнение с БА с късно начало (Rabinovici et al., 2010). Едно скорошно проучване, обаче,

доказва, че пациентите с БА с ранно начало имат повишено [11C] PIB свързване в париеталните области, корелиращо със снижени зрително-пространствени функции, в сравнение с пациентите с БА с късно начало (Ossenkoppele et al., 2012). И накрая, има по-големи регионални промени на [18F] FDG-PET, отколкото на [11C] PIB-PET при неамнестични синдроми на БА с ранно начало (Rosenbloom et al., 2011), което предполага, че неамилоидните отлагания определят клиничната картина на не-амнестичните форми на БА, а съществена роля имат метаболитните нарушения.

1.6.3. Невропатологични различия

Не-амнестичните форми на БА с ранно начало са различни от типичната амнестична БА с по-голяма първоначална патология в задните париетални и прилежащи зони, а не в по-характерния енторинално-хипокампален регион (Mendez, et al. 2012). Патолого-анатомично има по-изразени амилоидни плаки и неврофибрилерни дегенерации, в сравнение с БА с късно начало (Marshall et al., 2007), с по-голяма концентрация в задните неокортикални области. Налице са сравнително повече неокортикални неврофибрилерни дегенерации и по-малка хипокампална атрофия при задна кортикална атрофия и прогресивна логопенична афазия, в сравнение с типичната амнестична БА (Mendez, et al. 2012). Типичната БА е свързана с ранна загуба на обем в хипокампа и медиалните темпорални региони, както и темпоро-париеталния кортекс, задния сингулат и прекунеуса.

Не се установяват различия в ликворните биомаркери при отделните подтипове на БА с ранно начало. Нивата на В-амилоид 1-42 и хиперфосфорилиран тау в ликвора не се различават в зависимост от възрастта на дебюта на заболяването (Bouwman et al., 2009). Пациентите с не-амнестична БА с ранно начало имат тенденция за по-високи нива на тау в ликвора, в сравнение с пациенти с амнестична БА с ранно начало, но без да имат разлики в нивата на β-амилоида (Koric et al., 2010). Тези данни предполагат по-бърза прогресия с повече

невроfибрилерни дегенерации при не-амнестичните форми, в сравнение с амнестичната БА с ранно начало.

Mendez et al (2012) предлагат термина БА-тип 2 (Mendez, 2012). Клиничните и невропатологичните различия на не-амнестичните форми на БА с ранно начало от типичната БА предполагат, че не-амнестичната БА с ранно начало е БА-тип 2 с припокриващи се не-амнестични прояви и сравнително агресивен ход на болестта, при която APOEε4 няма ефекта на снижаване на възрастта на дебюта. Нарушения в париеталните дялове са ранен признак на не-амнестичните форми на БА с ранно начало. По-конкретно, БА-тип 2 може да бъде съставена от клинично припокриващи се зрително-пространствени, езикови или апраксични синдроми, които се различават като група от типичната амнестична форма на БА с ранно или късно начало . Дефиницията на БА-тип 2 оспорва господстващата клинична гледна точка на задължително паметово нарушение при клиничната картина на БА.

В обобщение, сравнителните анализи на БА с ранно и късно начало разкриват прозрения относно патофизиологията на БА. БА с ранно начало има няколко синдроми с не-амнестични клинични прояви (езикови, зрително-пространствени, екзекутивни), които имат тенденция да бъдат ApoE ε4 негативни; генетичните мутации липсват при тях, имат различни промени в регионалния хипометаболизъм и различия в промените в сивото и бялото вещество. Предложеният БА-тип 2 е в резултат от по-ранна, регионална уязвимост към амилоидни отлагания в задния неокортекс. В началото не-амнестичните подтипове на БА обхващат париеталния дял и свързания неокортекс, докато типичната амнестична БА засяга хипокампа и свързаните структури.

1.6.4. Поведенчески/дизекзекутивен вариант на БА

Първите симптоми в развитието на БА са обикновено паметови нарушения и както беше описано, предимно зрителните и езиковите варианти на БА са добре охарактеризирани и се наричат задна кортикална атрофия (Benson et al., 1988; Crutch et al., 2012) и логопеничен вариант на ППА (Mesulam et al., 2008; Gorno-Tempini et al., 2011). По-малко разпространен фенотип на БА е "фронталния вариант", отнасящ се до клинична картина на предимно поведенчески и/или дизекзекутивни нарушения като първични дефицити. Първото описание на фронтален вариант на БА е предоставено от Johnson и съавтори (1999 г.) при трима пациенти с ранни и преобладаващи екзекутивни нарушения при наличието на патологични промени от амилоидни плаки и неврофибрилерни дегенерации. Няколко последователни проучвания са докладвали дизекзекутивен вариант на БА (Binetti et al., 1996; Back-Madruga et al., 2002; Snowden et al., 2007; Wolk et al., 2010; Dickerson et al., 2011; Mez et al., 2013), но само някои са включили пациенти с невропатологично или биомаркерно потвърждение на БА. Други проучвания с невропатологични (Forman et al., 2006; Balasa et al., 2011; Mendez et al., 2013, Blennerhassett et al., 2014) и клинични данни (Larner, 2006; Woodward et al., 2010) и случаи (Taylor et al., 2008; Habek et al., 2010; Herrero-San Martin et al., 2013) са показали, че спектърът на фронталния вариант на БА включва също така пациенти с ранни личностови и поведенчески промени като дезинхибираност, апатия или натрапливости.

Клиничната картина на фронталния вариант на БА може да имитира поведенчески вариант на ФТД, за това 10-40% от тях клинично са диагностицирани с поведенчески вариант на ФТД, при които амилоид PET (Rabinovici et al., 2011; Ossenkoppele et al., 2013a) или невропатологично изследване пост-мортем (Varma et al., 1999; Forman et al., 2006; Alladi et al., 2007; Beach et al., 2012) установяват патологични промени характерни за БА. Въпреки че фронталният вариант на БА е включен в новите диагностични критерии за БА (McKhann et al., 2011; Dubois et al.,

2014), малко се знае за първоначалните симптоми, генетичните и рисковите фактори, поведенческите и невропсихологичните профили, които характеризират този фенотип. Необходимо е по-добро разпознаване и разбиране на невродегенеративните заболявания, които пресичат границите на отделните нозологии, тъй като това може да подобри способността на клиницистите "да разпознават" хистопатологичните причини за деменция.

Пациентите с поведенчески вариант на БА дебютират два пъти по-често с поведенчески нарушения, отколкото с когнитивни нарушения (Forman et al., 2006, Ossenkoppeleet al., 2015). Повечето пациенти отговарят на диагностичните критерии за "възможен П-ФТД" (Rascovsky et al., 2011). Невропсихиатричните проучвания описват, че поведенческите симптоми са по-чести при пациенти с П-ФТД, отколкото при поведенчески вариант на БА. От друга страна, пациентите с поведенчески вариант на БА имат по-тежки невропсихологични дефицити, демонстриращи еквивалентни резултати на паметта, както при болните с типична БА и по-лоши екзекутивни функции отколкото пациентите с П-ФТД и типична БА.

Комбинацията от ранни когнитивни нарушения, обективно доказан паметов дефицит и интермедиерни прояви на поведенчески нарушения могат да диференцират поведенческия вариант на БА от П-ФТД. Дизекзекутивният вариант на БА дебютира като първичен когнитивен фенотип с минимални отклонения в поведението.

Фронталният вариант на БА е описан при пациенти с предимно поведенчески или дизекзекутивни нарушения, причинени от невропатологични промени на БА. Описанието на този рядък фенотип на БА е ограничено до отделни случаи или малки групи пациенти с неясни клинични, невроизобразяващи и невропатологични характеристики. Едно съвсем скорошно проучване (Ossenkoppeleet al., 2015) включва 55 пацинети с предимно поведенчески вариант на БА и 29 болни с предимно дизекзекутивен вариант на БА, в съчетание с ин виво

данни за БА патология. Първите симптоми са по-често когнитивни (53% при поведенческия вариант на БА и 83% при дизекзекутивния вариант на БА), отколкото поведенчески нарушения (25% при поведенческия вариант на БА и 3% при дизекзекутивния вариант на БА).

Апатията е най-често срещаното поведенческо нарушение, докато хипероралността и персеверативно-компулсивното поведение са по-редки. Петдесет и два процента от пациентите с поведенчески вариант на БА отговарят на критериите за възможна П-ФТД. Наблюдава се припокриване между групите на поведенчески и дизекзекутивен вариант на БА. Пациентите с поведенчески вариант на БА показват по-лоши показатели на паметта, в сравнение с пациентите с П-ФТД, но не се различават съществено от тези с типична БА. Екзекутивните функции показват по-ниски показатели при поведенческия вариант на БА, в сравнение на П-ФТД и типичната БА. Поведенческият и дизекзекутивният вариант на БА имат по-изразена атрофия билатерално темпоро-париетално и ограничена фронтална атрофия, в сравнение с контролите. Пациентите с поведенчески вариант на БА показват по-изразена фронтална атрофия и по-малко засягане на задните отдели, отколкото при пациентите с типична БА.

В обобщение, авторите (Ossenkoppeleet al., 2015) констатират, че поведенческият вариант на БА се характеризира с по-лек и рестриктивен поведенчески профил, в сравнение с П-ФТД, с по-изразени паметови нарушения и по-висока честота на *APOE* ε4. Дизекзекутивният вариант на БА се проявява първично с когнитивен фенотип с минимални поведенчески нарушения и интермедиерна честота на *APOE* ε4 (Таблица 12). Поведенческият и дизекзекутивният варианти на БА имат предимно темпоро-париеталната атрофия. На базата на сравнително съхраненото фронтално сиво вещество, авторите предлагат термина „поведенчески/дизекзекутивен вариант на БА" вместо „фронтален вариант на БА". Необходими са по-голям брой проучвания, за да се определи дали тези синдроми са отделни нозологични единици или са континиум от едно и също заболяване.

Таблица 12. Основни клинични и невроизобразяващи характеристики на поведенчески/дизекзекутивен вариант на БА

Клинична Характеристика	**Типична БА**	**Поведенчески/дизекзекутивен вариант на БА**		**П-ФТД**
Фенотип	Предимно паметов дефицит	Предимно поведенчеси Нарушения	Предимно дизекзекутивен синдром	Поведенческ и нарушения
Генетично предразположение				
APOE ε4 (+)	Често (~60%)[a]	Често (59.5%)	Интермедиерен (40.0%)	Рядко (<20%)[b]
Клинични характеристики				
Дебют	Късно начало	Ранно начало	Ранно начало	Ранно начало
Първи симптоми	Когнитивни (памет)	Когнитивни >поведенчески	Когнитивен (екзекутивен)	Поведенческ и нарушения
Когниция				
Епизодична памет	Нарушена	Нарушена	Сравнително съхранена	Типично съхранена
Екзекутивни функции	Сравнително съхранени	Нарушени	Нарушени	Нарушени
Поведенчески Нарушения	Сравнително съхранени	Нарушени	Почти съхранени	Нарушени
МРТ				
Профил на атрофията	Медиално темпорални и темпоро-париетални региони	Темпоро-париетална кора	Темпоро-париетална кора	Фронтални и предно темпорални региони

Адаптирана от (Ossenkoppeleet al 2015)

1.7. Следваща генерация секвениране (NGS) и изследване на панел от гени при заболявания протичащи с деменция

Със застаряването на населението деменцията във всичките й форми остава огромен социален проблем. До момента нашите знания за етиологията на деменцията са доста ограничени. Генетичните проучвания могат да ни дадат представа за основните механизми, които водят до развитието на деменция и потенциално да осигурят нейното лечение в бъдеще. Генетичните изследвания значително подобряват диференциалната диагноза на невродегенеративните деменции и допринасят за ранната диагноза. Рано поставената диагноза ще позволи по-добро терапевтично поведение и по-адекватна грижа за пациента и неговите близки. Ранната диагноза позволява родните на пациента, които са в риск от развитие на заболяването, да бъдат тестувани при тяхно желание.

Болестта на Алцхаймер е най-честата форма на деменция при възрастните хора и представлява клинично предизвикателство по отношение на диагнозата и лечението. Приблизително около 10% от БА с ранно начало (начало преди 65 годишна възраст) имат автозомно-доминантен тип унаследяване (Guerreiro 2010).

До момента са идентифицирани три гена причиняващи БА, които са включени в новите диагностични критерии за БА: PSEN1 (MIM 104311) (Sherrington et al. 1995), PSEN2 (MIM 600759) (Levy-Lahad et al. 1995) и APP (MIM 104760) (Goate et al. 1991).

Фронтотемпоралната деменция представлява втората най-честа причина за дегенеративна деменция с ранно начало. ФТД е колективен термин за група невродегенеративни заболявания с преобладаваща атрофия на фронталните или темпоралните дялове на мозъка. ФТД е изключително хетерогенна група заболявания, които се различават значително в клинично, патологично и генетично отношение. Наблюдава се значително клинично и хистопатологично припокриване на ФТД с атипичен паркинсонизъм като КБД и ПСП, както и с БДН. До 50% от случаите с ФТД са фамилни и от 15-40% се дължат на генетични

мутации. Мутации в MAPT, GRN и C9orf72 гените са най-честите сред наследствените форми на ФТД. Мутации във VCP, CHMP2B, TARDBP, FUS и PSEN1 гените рядко са документирани при ФТД. Мутации са наблюдавани и при спорадичните случаи на ФТД. Различните проучвания показват, че различните мутации в невродегенеративните гени проявяват твърде различен фенотип (Cruts et al. 2012). Мутацията в един ген би могла до предизвиква различен фенотип от спектъра на невродегенеративните заболявания. Клиничната, невропатологичната и генетичната хетерогенност на невродегенеративните заболявания ги прави подходящи кандидати за развитие на NGS панели от гени. Това е така и защото броят на невродегенеративните гени е твърде голям за Сангър секвениране за диагностични цели. Съвсем скоро е валидизиран такъв панел за генетична диагностика на деменция с ранно начало (Beck et al. 2014). Класическият метод на секвениране по Сангер е скъпоструващ процес, отнемащ много труд и време.

Част от настоящият труд описва генетични изследвания проведени чрез масивно паралелно секвениране на 17 гена, участващи в етиологията на деменцията, в съчетание с PCR методика за установяване на експанзията на хексануклеотидни повторения в C9orf72 гена. Кратки характеристики на някои от тези гени са дадени преди това: „ФТД – основни характеристики" - GRN, MAPT, C9orf72, TARDBP, FUS, CHMP2B;

Кратка характеристика на останалите гени от генетичния панел е представена по-долу.

1.7.1. Гени участващи в етиологията на Болест на Алцхаймер

Открити са мутации в гените за синтеза на Amyloid Precursor Protein (APP) (Goate, et al., 1991), Presenilin 1 (PSEN1) (Sherrington, et al., 1995) и Presenilin 2 (PSEN2) (Levy – Lahad, et al., 1995a) при фамилни случаи на БА с ранно начало и автозомно-доминантен тип на предаване. Болестта на Алцхаймер с ранно начало, подобно на други моногенни заболявания показва значителни вариации във

фенотипа в сравнение с БА с късно начало - разлики в началото, тежестта и клиничната картина на заболяването.

Тези мутации са причина за 30-50% от автозомно-доминантните случаи и около 1% от всички случай с БА. APP генът се смята за рядка причина за фамилна БА с ранно начало, докато мутациите в PSEN гените причиняват повече от 80% от фамилните случаи на БА. До момента са съобщени 49 APP, 215 PSEN1 и 15 PSEN2 мутации причинили фамилна БА. Мутациите в откритите гени се установяват рядко, но са важни за пресимптоматичната диагностика на членове на фамилии с автозомно-доминантна форма на БА. Когато начина на унаследяване не е ясен или при спорадичните случаи на БА, ε4 алел на аполипопротеин ген (ApoE) се установява като основен рисков фактор при около 20-45% от случаите (Мехрабиан, 2007).

1.7.1.1. APP мутации

Генетичните изследвания при БА започват с изследването на хромозома 21, тъй като в мозъка на всички пациенти със синдром на Даун се откриват същите невропатологични характеристики, както и при пациенти с БА (Mann et al., 2001). В семейства с БА с ранно начало се открива скаченост с хромозомен участък 21q11.2-21 (St George-Hyslop et al., 1987). Приблизително по същото време, Tanzi и съавт. (Tanzi et al.,1988) локализират APP гена в същия генетичен интервал. APP е един от най-убедителните функционални кандидат-гени при БА, тъй като неговият белтъчен продукт след като се подложи на протеолиза в невроните на мозъка се превръща в βA4 протеин- основният компонент на амилоидните плаки при БА. APP е housekeeping ген, съставен от 18 екзона. Той кодира белтък, който е разположен в клетъчната мембрана на нервните клетки и е изграден от голям извънклетъчен домен и малка цитоплазмена опашка (Chartier et al., 1991; Tanzi et al., 1988). За патогенната роля на този ген при БА говори факта, че до момента са открити 49 различни генни мутации в различни фамилии с БА с ранно начало. Всички мутации са разположени в екзони 16 и 17 на гена, в близост до протеолитичното място

водещо до образуването на бета-амилоид. Средната възраст на начало на заболяването при носителите на APP е 49±7 г. Известно е, че APP генотипът модулира възрастта на начало на заболяването при повечето, но не при всички фамилии с APP мутации. Lippa и съавт. (2000) публикуват резултатите си от изследването на 90 пациента с доминантна форма на БА с ранно начало, които имат различни мутации в APP, PSEN1 и PSEN2 гените. Те откриват, че възрастта на начало на заболяването и възрастта на леталния изход на пациентите е значимо по-ранна при носителите на PSEN1 и APP мутации в сравнение с носителите на PSEN2 мутации.

При фамилни случаи на БА причинени от APP, PSEN1 и PSEN2 гени и при мозъчна амилоидоза често се наблюдава тежка церебрална амилоидна ангиопатия (Nochlin et al., 1998). Клиничният фенотип на APP мутации, които са разположени в участъка свързан с Aβ се характеризира с хеморагични инсулти и прогресивна деменция (Crs et al., 1998; Grabowski et al., 2001; Nilsberth et al., 2001). APP мутации, които са извън този район, се проявяват като типична БА.

Първата описана APP мутация е (Glu693Gln) с клиничен фенотип на мозъчна хеморагия в средна възраст и прогресивна деменция в някои от индивидите. Невропатологичното изследване документира мозъчна амилоидна ангиопатия в съчетание с безформени плаки подобни на амилоидните, но без наличието на неврофибриларни дегенерации (Bakker et al., 1991; Levy et al., 1990; Van Broeckhoven et al., 1990). Този синдром е познат като хередитарна мозъчна хеморагия с амилоидоза-Dutch (HCHWA-D).

Клиничната картина на APP (T174I) мутация в африканска фамилия се характеризира с бързо прогресираща деменция, с начало в четвърта декада, с ранна поява на паметови нарушения, гърчове, миоклонус, паркинсонизъм и спастичност. Забелязват се характерови промени и патологично социално поведение. Фенотипът на тази мутация прилича на проявите на фенотипа при много

фамилии с PSEN 1 мутации (Rogaeva 2002). Моторни нарушения и паркинсонизъм са описани при иранска фамилия с APP мутация в същия участък (Pasalar et al., 2002). Тези прояви, в съчетание с кортикални телца на Леви, са установени при друга фамилия с APP мутация (Rosenberg 2000). Тежката картина на миоклонус и моторните разстройства може да се дължи на бързата прогресия на заболяването и ранното му начало или да е в резултат на расови различия, фактори на околната среда или под въздействието на други модулиращи гени.

1.7.1.2. PSEN1 мутации

Мутации в APP гена могат да обяснят появата на БА в ограничен брой семейства, главно с БА с ранно начало. Широкомащабнен геномен анализ (Genome-wide search) в големи семейства с БА с ранно начало води до откриването на скаченост на БА с ранно начало с генетични маркери върху хромозома 14q24.3 (Mullan et al., 1992; Rossor et al., 1996; St George-Hyslop et al., 1987; Van Broeckhoven et al., 1992). Фактът, че няколко независими генетични лаборатории съобщават за скаченост на БА с този хромозомен район потвърждава, че в него са намира ген, чиито мутации водят да развитие на БА. Генът е наречен presenilin 1 (PSEN1). Състои се от 13 екзона и кодира мембранен белтък с шест до осем трансмембранни домена (Doan et al., 1996). За разлика от APP, мутациите върху PSEN1 са разположени по цялата дължина на гена.

При фамилна БА с ранно начало в резултат на PSEN1 мутации се засягат същите региони на главния мозък както и при късните форми, но се наблюдава по-масивно отлагане на βA4 протеин. При фамилна БА с ранно начало може да се открият и допълнителни невронни промени. Така например, телца на Леви и невритни плаки съдържащи агрегати от неразтворим α-synuclein са намерени в амигдалата при 20% от пациентите с PSEN или APP мутации (Lippa et al., 1998). PSEN1 мутациите формират по-голямата част от случаите с фамилна БА и са със средна възраст на начало на заболяването през четвърта декада. Най-младите описани пациенти са с възраст на дебюта през ранна втора декада.

С увеличаване броя на установените PSEN 1 мутации се наблюдават серия от асоциирани клинични фенотипове, характеризиращи се с когнитивен дефицит, но с различни неврологични симптоми и патологични варианти. Голяма част от PSEN1 мутациите са асоциирани с класическа картина на БА, въпреки че се наблюдават и значителни междуфамилни вариации. При някои е налице асоциация с поведенчески разстройства, епилепсия, миоклонус, спастична парапареза, предхождаща, съпътстваща или появяваща се след деменцията, паркинсонизъм, гърчове, амилоидна ангиопатия или фронто-темпорална деменция. *In vitro* експерименти показват, че PSEN1 мутациите при такива пациенти водят до много високи нива на натрупване на βA4 протеин в мозъка (Herreman 2000).

Една от клиничните особености при пациенти с PSEN1 мутации е наличието на паркинсонизъм или зрителни халюцинации (Houlden et al., 2000). В тази връзка внимание заслужава и корелацията намерена между позицията на мутациите в PSEN1 гена и наличието на амилоидна ангиопатия в мозъчните съдове, водеща до лезии в подкоровото бяло мозъчно вещество. Тази невропатологична находка е установена при пациенти с PSEN1 мутации след кодон 200 (Mann et al., 2001). Клиничната картина със спастична парапареза и екстрапирамидни белези може да се обясни с данните за подкорови промени установени на МРТ, като не се изключва и едно по-дифузно разпространение на телца на Леви в главния мозък (Yokota et al., 2002).

Друга клинична особеност при пациенти с PSEN1 мутации е наличието на поведенчески разстройства (Houlden et al., 2001). Клиничната картина на поведенческите отклонения може да се обясни с подкорови промени, установени на МРТ и засягане на фронтални и фронто-субкортикални кръгове (Queralt et al., 2002).

Още в най-ранните литературни данни са описани случаи на пациенти с БА, в съчетание със спастична парапареза. Първия случай съобщава Barrett (Barret 1913), който описва пациент с БА, дебютираща през третата декада с атипични неврологични нарушения, включващи спастична парапареза. По-късно, Van Bogaert

и съавт. (Van Bogaert et al., 1940) съобщават за фамилна БА в съчетание със спастична парапареза при белгийска фамилия. При трима от 5 засегнати членове когнитивните нарушения предхождат спастичната парапареза, а при останалите двама оплакванията дебютират с нарушения на походката, докато когнитивният дефицит е установен съответно 2 и 12 години след това. Освен типичните плаки и неврофибрилните дегенерации при БА, при двата случая са документирани генерализирана атрофия на мозъка и дегенерация на кортико-спиналния тракт.

Първият случай с PSEN1 мутация в съчетание със спастична парапареза се установява през 1997 г. в голяма финландска фамилия, като се предполага потенциалната генетична етиология за този неврологичен вариант на фамилна БА (Kwok et al., 1997).

През 2000 г. Houlden и съавт., съобщават две фамилии с БА с ранно начало в съчетание със спастична парапареза, причинена от PSEN1 мутациите, водещи до вариант на БА, характеризиращ се със "cotton-wool" плаки на мозъка (големи плаки без амилоиден център и невритна дистрофия). Смята се, че този фенотип е особено тежка форма на БА. *In vitro* експерименти са показали, че PSEN1 мутациите при такива пациенти водят до изключително високи нива на натрупване на βA4 протеин в мозъка (Horreman 2000).

Напоследък има съобщения за няколко фамилии с картина на фронто-темпорална деменция, с преобладаващи промени в личността и поведението. При тези фамилии са открити нови PSEN 1 мутации. При семейства с такъв фенотип е направена само една мозъчна аутопсия с данни за фронтална лобарна атрофия с невронална загуба, телца на Pick и липса на плаки (Dermaut et al., 2004; Трайков, 2007).

1.7.1.3. PSEN2 мутации

На базата на хомология с PSEN1 е открит и друг ген свързан с БА: PSEN2. Той се намира в хромозомен район 1q42.3 (Levy-Lahad et al., 1995). Интересното е, че

генетична скаченост с този район се съобщава първоначално в т. нар. Волжко-Германска група от семейства с БА, които първо емигрират от Германия в Русия, а по-късно в САЩ. В тези семейства е открита мутацията Asn1141Ile в PSEN2 гена (Levy-Lahad et al., 1995). До момента са намерени 15 мутации в този ген. Пациентите с PSEN2 мутации показват по-голяма хетерогенност, средна възраст на начало на заболяването 59±7 и широка вариация във и между фамилиите. При фамилии с PSEN2 мутации понякога възрастта на началото е след 65 годищна възраст. При по-възрастните членове с БА е възможно да възникне съвпадение със спорадичните форми на заболяването. Аполипопротеин Е генът (АпоЕ) модифицира възрастта на началото на заболяването при спорадичните случаи на БА. АроЕ трудно се изследва при пациенти с фамилна БА поради сравнително малкото засегнати индивиди от всяка отделна фамилия (Levy-Lahad et al., 1995).

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 няколоко години преди развитието на дементен синдром (Трайков, 2007).

Описаните вариации във възрастта на началото с около 20 години при различните членове на една фамилия показава вариации във фенотипа. Този факт, в съчетание с описаните други спорадични случаи на PSEN мутациите, е важен при разработване на индикации за генетично тестуване, генетичното консултиране и развитие на стратегии за забавяне на заболяването при тези пациенти.

Описва се (T122R) PSEN2 мутация при трима засегнати членове на една италианска фамилия с атипична клинична картина, доминиране на поведенчески разстройства и езикови нарушения (Binetti et al., 2003)

1.7.1.4. Аполипопротеин Е – основен генетичен рисков фактор за болест на Алцхаймер с късно начало

При пациенти с БА с късно начало не са открити мутации в APP, PSEN1 и PSEN2 гените. Широкомащабен геномен анализ в големи семейства с БА с късно начало открива данни за скаченост с хромозомен участък 19q13.2 (Pericak—Vance et al., 1991). По същото време невробиохимични изследвания показват, че в плаките на пациенти с БА има високи кинцентрации на Аполипопротеин Е (АпоЕ), кодиран от АпоЕ гена (Namba et al.,1991). В гръбначно-мозъчна течност АпоЕ се свързва с висок афинитет към имобилизиран ·-амилоид (Strittmatter et al., 1993). Тези два вида изследвания показват, че АпоЕ е функционален кандидат-ген за БА, който се картира в 19q13-района. В кодиращата област на този ген са открити два генетични полиморфизма в аминокиселинни позиции 112 (Cys) и 158 (Arg). Те водят до три основни белтъчни изоформи. АроЕ-ε3 ($Cys_{112}Arg_{158}$) е най-честата изоформа, с алелна честота 75% в Кавказката популация. Другите два чести алела са АпоЕ-ε2 ($Cys_{112}Cys_{158}$) и АпоЕ-ε4 ($Arg_{112}Arg_{158}$) с честоти съответно 10% и 15% (Трайков, 2007). Генетична асоциация е открита между АпоЕ-ε4 алела и фамилни и спорадични случаи с БА с късно начало (Saunders et al., 1993; Van Duijn et al., 1991). Няколко независими проучвания показват, че АроЕ-ε4 алела има дозов ефект върху риска от развитие на БА, докато АпоЕ-ε2 алела има протективен ефект (Corder et al., 1994). Мултицентрово проучване, проведено през 1997г., показва че при хетерозиготните носители от Кавказката раса на един АроЕ ε4 алел има три пъти по-висок риск, а при хомозиготните носители от същата раса – 8 пъти по-висок риск за развитие на БА (Corbo et al., 1999). АроЕ-ε4 алел е асоцииран с по-ранна възраст на началото на заболяването. Наличието на всеки алел предизвиква намаление на възрастта на дебюта с около 5 години. Обратно на тези наблюдения, АроЕ-ε2 намалява риска от развитие на болестта и увеличава възрастта на дебюта. Тази връзка на АроЕ полиморфизмите с БА е значима само в кавказката популация. При

чернокожите такава зависимост не е установена, въпреки че тук честотата на ApoE ε4 алела е сравнително висока (Kalaria et al., 1997).

ApoE алелите могат да модулират развитието на патологичните промени при БА. Пациенти с БА и носители на ApoE 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 (Raber et al., 2004). Обратно, ApoE ε2 може да намали развитието на патологичните промени при БА (Nagy et al., 1995; Мехрабиан, 2008; Павлова, 2014; Трайков, 2006; Traykov et al 1999).

За първи път Craig D. и съавт (2004) съобщават, че в напреднал стадий на БА съществува по-голям риск от поведенчески нарушения (възбуда и агресия) при пациенти носители на АпоЕ ε4 алел. ApoE ε4 е свързан и с по-бърза прогресия на заболяването и по-бързо разпространение на патологичните промени от хипокампа към фронто-темпоро-париеталните дялове. Фронталното засягане корелира добре с проявите на агресия и възбуда и с вторично нарушение в допаминергичните и серотонинергичните системи (Tekin et al., 2001). При наличие на ApoE ε4 алел по-бързата прогресия на патологичните промени вторично довежда до ускоряване появата на поведенчески разстройства.

В заключение, БА с ранно начало, подобно на други моногенни заболявания показва значителни вариации във фенотипа в сравнение с БА с късно начало - разлики в дебюта, тежестта и клиничната картина на заболяването. При някои фамилии с установени мутации са налице асоциация с поведенчески разстройства, епилепсия, миоклонус, спастична парапареза, паркинсонизъм, гърчове, амилоидна ангиопатия или фронто-темпорална деменция. Колкото повече добре фенотипизирани фамилии бъдат скринирани за мутации в APP и PSEN, толкова повече се очертава по-комплексен клиничен спектър с по-голяма хетерогенност на

фенотипа. При спорадичните случаи на БА или когато начина на унаследяване не е ясен, Е4 алел на аполипопротеин ген (ApoE) е рисков фактор за развитие на БА и е асоцииран с по-ранното начало на заболяването, по-бърза прогресия и по-тежки патологични промени.

1.7.1.5. TREM2 гена

Мутациите в TREM2 гена (triggering receptor expressed on myeloid cells 2 protein) първоначално са били идентифицирани в поликистозна липомембранозна остеодистрофия със склерозираща енцефалопатия (PLOSL, MOM 605086), рядко автозомно-рецесивно заболяване, известно под названието болест на Nasu-Hakola (Bianchin et al., 2004). Основните симптоми са повтарящи се фрактури поради костни кисти и прогресивна деменция с ранно начало. Наскоро, хомозиготни и комбинирани хетерозиготни TREM2 мутации са идентифицирани в няколко фамилии с ФТД, с атипично протичане, но без клинични или радиологични данни за засягане на костите (Giraldo et al., 2013; Guerreiro et al., 2013a, 2013b). Допълнително, присъствието на редкия TREM2 полиморфизъм, p.R47H (*rs75932628*), е силно свързан с повишен риск от развитие на болестта на Алцхаймер (Guerreiro et al., 2013c; Pottier et al., 2013).

Lattante и съавт. (2013) показват, че въпреки установяването на p.R47H (*rs75932628*) полиморфизъм като силен рисков фактор за развитие на БА във френската популация, този полиморфизъм не е открит при пациенти с ФТД с ранно начало в същата популация.

TREM2 е член на семейството на имуноглобулините, експресиран върху клетъчната мембрана на няколко типа миелоидни клетки. По-специално, активацията на TREM2 в микроглията води до молекулярна каскада от събития, които играят важна роля за клирънса на апоптотичните неврони и регулиране на възпалителните процеси.

1.7.2. Гени участващи в етиологията на ФТД и ЛАС

1.7.2.1. SQSTM1 ген

Мутациите в SQSTM1 гена, кодиращ p62 (sequestosome 1) протеина, първоначално са били идентифицирани като причина на болестта на Paget на костите (БПК) (Laurin et al, 2002). През 2011 г. SQSTM1 мутации са идентифицирани при пациенти с ЛАС. По-късно през 2012 г. Rubino и съавт. съобщават за потвърдени SQSTM1 мутации при ЛАС и при 3 пациенти с ФТД с неясна патогенност, поради липса на сегрегация. Наскоро редки мутации в SQSTM1 гена са открити при пациенти с ФТД, ЛАС и ФТД-ЛАС. Установяването на редки мутации (1-3%) при пациенти с ФТД и ЛАС, предполага участието на p62 протеина при тези заболявания чрез общ патогенетичен механизъм. P62 протеинът представлява стрес-позитивен убиквитин-свързващ протеин. Този протеин има роля в разграждането на полиубиктивирани протеини чрез протеазомния път или автофагия (van der Zee et al 2014; Le Ber et al 2013).

Съвсем наскоро е описано ново семейство, носител на хетерозиготната мутация p.Lys238del в SQSTM1 гена сегрегираща с ФТД. Клинично трима членове от тази фамилия имат атипичен фенотип на ФТД. При двама се установяват костни фрактури. Авторите предлагат SQSTM1 гена да се включи в „мултисистемните протеинопатии" като (MSP4), които клинично се характеризират с променлива проява на ФТД, ЛАС, БПК и миопатия. До момента в тази група се включват VCP (MSP1), hnRNPA2/B1 (MSP2) и hnNPA2 genes (MSP3) (Boutoleau-Bretonnière C et al, 2015). Клинико-патологични проучвания при SQSTM1 мутациите показват, че TDP-43 патология присъства в случаите с ЛАС, както и при фенотип с ФТД (Kovacs et al, 2015).

1.7.2.2. SOD1 гена

Повечено случаи с ЛАС са спорадични и до 10% от пациентите имат позитивна фамилна история. През 1993 г. SOD1 е открит като първия ген причиняващ ЛАС, който кодира copper/zinc superoxide dismutase протеина. Мутациите в SOD1 разположени в 21q22.1 хромозомата причиняват 20% от фамилните случаи и от 2-3% от спорадичните случаи на ЛАС. Мутациите в този ген представляват втора най-честа генетична причина за ЛАС, след мутациите в C9orf72 гена. До момента са известни повече от 160 мутации в този ген, който съдържа 153 кодона, всички водещи до ЛАС. Рядко може да се прояви ФТД при пациенти със SOD1 мутация. Повечето SOD1 мутации са мисенс, а нонсенс мутациите и делециите са по-рядко срещани. Протеинът придобива нова и токсична функция, която води до дегенерация на двигателния неврон. ЛАС причинена от SOD1 мутация е по-рядко асоциирана с ФТД и пациентите имат по-малко симптоми на горен двигателен неврон в сравнение с долен двигателен неврон. Рецесивна форма на ЛАС, дължаща се на p.Asp91Ala (Asp90Ala) хомозиготна мутация, е открита в Скандинавия с различен фенотип, представляващ бавна асцендираща слабост предимно на долния двигателен неврон на долните крайници. В САЩ най-честата SOD1 мутация е p.Ala5Val (Ala4Val) и е асоциирана с бързо протичане на заболяването. Невропатологично пациентите с ЛАС, носители на SOD1 мутацията, показват загуба на неврони в предния рог и имунопозитивни включвания за убиквитин и p62 при липса на TDP-43 патология (Tortelli et al. 2013, Al-Chalabi et al. 2012).

1.7.2.3. SIGMAR1 гена

Отделни варианти, разположени в 3’-UTR областта на SIGMAR1 гена са установени при няколко фамилии с ФТД или ФТД-БДН. Генът SIGMAR1 се откри като позиционен кандидат, въз основа на едно австралийско проучване, при фамилии с ФТД-БДН. SIGMAR1(σ1R) е протеин, придружаващ ендоплазмения ретикулум,

който чрез йонно регулиране играе важна роля в невропротекцията и предотвратява натрупването на повредени или погрешно нагънати протеини. Доказано е, че разрушаването на σ1R води до апоптоза на ендоплазмения ретикулум и дефицит на двигателния неврон при мишки. Проучванията показват, че модулацията в експресията на SIGMAR1 гена повлиява клетъчната локализация на TDP-43 и FUS нивата, както и че вариантите в 3’-UTR на SIGMAR1 гена причиняват патогененна промяна в нивата на TARDBP и FUS.

Мутации в 3'-UTR областта на SIGMAR1 гена са асоциирани с фамилия с ЛАС (MIN-614373). В един доклад при холандски и скандинавски семейства с фамилна ФТД и ЛАС, се идентифицира нуклеотидна замяна в 3' UTR областта на SIGMAR1 гена. Luty и съавт. (2008) съобщават за вариант в 3'-UTR областта на SIGMAR1 гена, свързан с променена и нерегулирана SIGMAR1транскрипция. 3'-UTR вариантите на SIGMAR1 са открити в семейства с ЛАС-ФТД с автозомно-доминантна и спорадична форма.

Някои 3'-UTR (c.672*51G>T, c.672*26C>T, и c.672*47G>A) варианти на SIGMAR1 гена са описани при австралийски и полски случаи с ФТД с автозомно-доминантно унаследяване. Експресионните профили на тези варианти показват промяна в транскрипцията на SIGMAR1 гена. Друг вариант на SIGMAR1 гена (c.672 * 43 g> T) е установен при кавказки пациенти с ЛАС и когнитивни нарушения, но също така е бил намерен и в една здрава контрола. Точкова мутация (c.304G> C) в SIGMAR1 гена, която води до заместване на глутамин с глутаминова киселина (p.E102Q), локализирана в силно консервиран трансмембранен домеин на SIGMAR1 гена, е идентифицирана в три семейства с фамилна ЛАС-ФТД с автозомно-доминантно унаследяване. Съвсем наскоро, рядък 3'-UTR вариант на SIGMAR1 гена (c.*58 T>C) се съобщава в спорадичен случай на ЛАС в корейска популация (Belzil et al 2013).

Поради факта, че C9orf72 мутациите не са били открити по време на първите съобщения за мутации в SIGMAR1 гена и предвид близкото им разположение една

до друга върху хромозома 9p, вероятно идентифицираните варианти в SIGMAR1 са реално сегрегирани от мутациите в C9orf72. Въпреки това, последните проучвания при вариантите в SIGMAR1 гена, в семейства с ЛАС, са изключили мутациите в C9orf72гена. Al-Saif и съавт. описват мутация в SIGMAR1 гена при ювенилна ЛАС в семейство с кръвнородствен брак и с автозомно-рецесивно унаследяване (Ullah et al, 2015; Al Saif et al, 2011).

1.7.3. Гени участващи в етиологията на паркинсонизъм

1.7.3.1. LRRK2 гена

Мутациите в leucine-rich repeat kinase 2 гена (PARK8/LRRK2), кодиращ протеина Lrrk2, са най-честата генетична причина за наследствена и спорадична болест на Паркинсон (БП). Едно проучване, проведено при фамилия с автозомно-доминантна БП, открива един регион в хромозома 12 съдържащ 116 гена, сегрегиращи със заболяването във всички засегнати членове от семейството. Този регион е наречен PARK8. През 2004 година от две различни изследователски групи се открива гена, причиняващ заболяването LRRK2 и кодиращият протеин LRRk2 е наречен „дардарин" от баската дума „дардара", което означава тремор. Пациентите, носители на LRRK2 мутации, проявяват значителна вариабилност в клиничния и невропатологичния фенотип интер- и интрафамилно. Невропатологично се характеризират със загуба на допаминергични неврони в substantia nigra pars compacta (при всички случаи на съпътстваща патология на телца на Леви) или с тау-патология или без интраневронални включвания. Това показва, че мутациите в LRRK2 гена не винаги се манифестират като болест с дифузни телца на Леви или синуклеинопатии. В повечето случаи носителите на LRRK2 мутации проявяват клиничен фенотип на БП с класически леводопа позитивен паркинсонизъм с късно начало, подобен на идиопатична БП с леко по-бенигнено протичане. Описани са случаи с клиничен фенотип като амиотрофия,

ПСП, дистония или деменция, КБС, деменция с тремор и леводопа резистентен паркинсонизъм. Има описан случай със съпътстваща патология на БА с късно начало и бавно прогресиращ паркинсонизъм при LRRK2 p.G2019S мутацията (Wider C, et 2010).

1.7.3.2. SNCA гена

Централната роля на алфа-синуклеин (alpha-syn) при БП е установена преди почти 20 години с идентифицирането на p.A53T мутацията като първата генетична причина за наследствени форми на БП в италиано-гръцка фамилия. Година по-късно този пренебрегван в миналото протеин е установен в агрегирана форма като основния компонент на телцата на Леви и включванията на глиални глетки, което създаде директна връзка между БП, мултисистемна атрофия и болест с дифузни телца на Леви. Впоследствие тези заболявания са известни като синулеинопатии. През следващите години проучванията откриха две нови редки мутации (p.A30P and p.E46K) и мултипликации на целия ген.

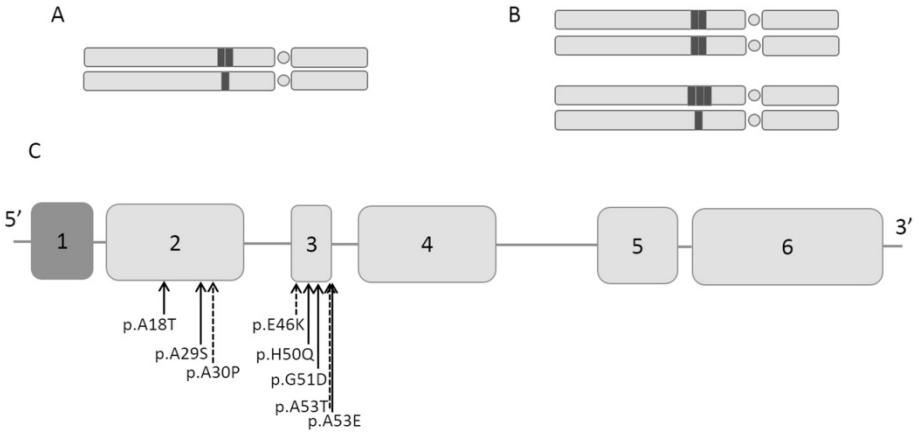
Точкови мутации в SNCA гена

Старите точкови мутации представляват p.A53T, p.A30P и p.E46K. Първата мутация открита през 1997 г. (p.A53T) представя фенотип на БП с начало в четвърта до шеста декада, бърза прогресия на заболяването и различна проява на когнитивни, психиатрични и автономни нарушения. При немска фамилия, носител на p.A30P мутацията, БП има по-късно начало в шеста до осма декада и поява на когнитивни нарушения в половината от случаите и липса на немоторни симптоми. При членовете на испанска фамилия, носители на p.E46K мутацията, са установени тежък и високо пенетрантен паркинсонизъм с честа поява на деменция, дизавтономия и депресия. През последните две години идентификацията на нови пациенти, носители на стари мутации, разширява спектъра на генотип-фенотип корелациите. Изследване на новите членове на фамилия Contursi (носители на p.A53T мутация) показват по-дълго протичане на заболяването, от съобщеното

преди, със значителна интрафамилна вариабилност относно дебюта, тежестта и появата на немоторни симптоми. Някои нови пациенти, носители на p.E46K мутация, показват по-малко агресивен ход на заболяването отколкото първоначално беше описан (Petrucci S et al 2016).

Мултипликации на SNCA гена

От 2003 г. трипликации в SNCA гена са описани при 29 пациенти от 7 фамилии. Дупликациите в SNCA гена са доста по-чести и са открити в няколко фамилни и спорадични случаи. Наличието на екстра копие на SNCA гена води до свръхекспресия на дивия тип на alpha-syn, която води до повишено образуване на токсични агрегати и всеобхватно невронално увреждане. Тежестта на фенотипа корлира с общия брой на копията от гена. Наличието на 4 SNCA копия (в случай на хетерозиготна трипликация или хомозиготна дупликация) причинява пълно пенетрантен и тежък паркинсонизъм в съчетание с вариабилна поява на немоторни симптоми. Обратно, клиничната картина на SNCA хетерозиготните дупликации е вариабилна в рамките на бенигнена форма на паркинсонизъм с късно начало до хипокинетичен синдром с ранно начало и изразени немоторни симптоми (Petrucci S et al 2016).



Фиг. 5 Схематичното представяне на хромозома 4 със SNCA мултипликации (тъмно сиви квадрати) и alpha-syn протеин с представяне на известни мутации. A.

SNCA хетерозиготна дупликация; Б. SNCA хетерозиготна трипликация или SNCA хомозиготна дупликация водещи до наличие на 4 копия от гена; В. „Стари" (прекъсната линия) и „нови" мисенс мутации. Екзон 1 е некодиращ екзон (от Petrucci S et al 2016).

1.7.3.3. Ген участващ в етиологията на прионовите заболявания- PRNP гена

Концепцията инфекциозен протеин или "прион" е въведена от Stanley Prusiner през 1980г. като форма на инфекциозно заболяване, в която участват протеини вместо традиционните патогени (Prusiner et al 1994). Прионовите заболявания са група хетерогенни невродегенеративни заболявания, характеризиращи се с промяна на естествено срещания прионов протеин в малформиран протеин с различни форми на проява и трансмисия, различни от инфекция. Болестта на Кройцфелд-Якоб (БКЯ), най-голямата група на прионовите заболявания, се проявява като фамилна, ятрогенна и вариантни форми. БКЯ е ендемична болест с разпространение в целия свят. Заболеваемостта от спорадичната и идиопатичната БКЯ варират от 1 до 2 случая на един милион население годишно.

Фамилна БКЯ и свързаните с наследствени прионови заболявания като фатална фамилна инсомния и болест на Gerstmann-Straussler-Scheinker се проявяват в различни форми, причинени от делеции, инсерции или точкови мутацци с автозомно-доминантно унаследяване в PRNP гена, разположен в хромозома 20. PRNP мутациите са силно пенетрантни. Освен патогномоничните PRNP мутации, има и полиморфни кодони другаде в гена. Една по-специална локализация е кодон 129, който кодира метионин или валин и е обект на молекулярни диагностични тестове при БКЯ. Този кодон често участва във всички форми на БКЯ и лицата, хомозиготни за метионин, са в повишен риск от развитие на БКЯ. Скорошни проучвания обсъждат протективната роля на хетерозиготността в кодон 129 срещу

болестта на куру (необикновена форма на прионово заболяване, асоциирана с канабализъм в специфична популация от Папуа Нова Гвинея). По този начин, различните прояви на БКЯ основно зависят от естеството на мутацията в PRNP гена и допълнително са модифицирани чрез полиморфизмите в кодон 129 от двата мутирали или диви алели.

Най-често срещаната форма на наследствената БКЯ представлява E200K мутация, която е забелязана при фамилии от либийски евреи и семейства в Словакия и Южна Америка, която представя фенотип подобен на спорадичната БКЯ в клинично и невроизобразяващо отношение. Следващата най-честа мутация е V210I, която е без ясна фенотипна изява. До момента са идентифицирани около 30 мутации в разнообразна група от популации и вероятно, с подобряване на диагностичните и молекулярно-генетичните методи, ще бъдат установени повече мутации (Degnan et al, 2013)

1.8. Ликворни маркери при болестта на Алцхаймер и АроЕ генотип

Понастоящем диагнозата на болестта на Алцхаймер (БА) се поставя на базата на клинични критерии, които изискват пациентът да има деменция преди поставяне на диагнозата (Allan et al., 2010; Blennow et al., 2010). Развитието на чувствителни и специфични биологични маркери при БА даде основание за включването им в скорошните научни критерии за БА (McKhann et al., 2011) и леко когнитивно нарушение (ЛКН) (Albert et al., 2011). Ранната диагноза на БА има голямо клинично и социално значение предвид разработването на лекарства, които модифицират хода на болестта. Тези лекарства вероятно ще имат по-голям терапевтичен успех, когато се прилагат в ранните стадии на БА преди да се разпространи невродегенеративното заболяване (Blennow et al., 2010).

Идеалният биологичен маркер може да открие основната характеристика на заболяването, ще бъде надежден, евтин, неинвазивен, лесно приложим и ще има специфичност по-голяма от 75% и чувствителност по-голяма от 85%. Допълнително трябва да отразява причинно-следствената връзка между основната патология и клиничните симптоми (Borroni et al., 2007), както и да отразява терапевтичните ефекти.

БА се характеризира с наличие на извънклетъчни плаки (съставени от амилоид) и вътреклетъчни неврофибрилерни дегенерации (съставени от хиперфосфорилиран тау протеин). Отлагането на плаки и неврофибрилерни дегенерации се смята за основен фактор за предизвикване на невродегенеративни промени при БА (Anoop et al., 2010). Известно е, че патологията при БА започва години преди началото на видните клинични симптоми (Bennett et al., 2006).

Ликворът до голяма степен се произвежда от хороидалния плексус и се намира във вентрикулната система и субарахноидалното пространство около главния и гръбначния мозък. Поради това че ликворът е в директен контакт с мозъка, неговият състав е засегнат от биохимичните промени в мозъка (Bennett et al., 2006). Установено е, че ликворните амилоид бета 42 (Ab42), общ тау (t-tau) и

фосфорилиран тау (p-tau) протеини отразяват отлагането на амилоидните плаки и невроналната смърт, както и натрупването на неврофибрилерните дегенерации (Blennow et al., 2003). Тези маркери са изследвани поотделно, както имбинация един с друг и във връзка с информация от клиничните изследвания, заедно с лабораторните тестове и мозъчното невроизобразяване при пациенти с БА, ЛКН и популация от здрави контроли с повишен риск от развитие на БА (Blennow, 2004).

1.8.1. Aß42 протеин

Екстрацелуларните плаки, характерни за БА, основно са съставени от Ab пептиди, които се генерират от разцепването на амилоид прекурсор протеин (APP) и се секретират от клетките. Най-добре е проучен диагностичният потенциал на Ab40 и Ab42 (Formichi et al., 2006). Повечето проучвания показват, че при пациенти с БА, нивата на ликворните Ab42 и Ab40 значително намаляват с времето (Blennow et al., 2010; Anoop et al., 2010). Предполага се, че абнормно ниските нива на Ab при пациенти с БА са вследствие на повишеното отлагане на Ab в амилоидните плаки, водещи до понижаване на ликворните концентрации на Ab (Formichi et al., 2006; Fagan et al., 2006). Като цяло Ab42 показва обратна връзка със степента на когнитивните нарушения, при което пациентите с БА имат по-ниски нива на Ab42 от пациентите с ЛКН и здравите контроли (Blennow, 2004; Fagan et al., 2006).

Литературният обзор, направен от Blennow показа, че при 90% специфичност, Ab42 дискриминира БА от здравите контроли с 85% чувствителност (Blennow, 2004).

ЛКН представлява клинично хетерогенна група от заболявания с различен профил на биомаркерите. Въпреки тази хетерогенност и различните нива на риск, пациентите с ЛКН все още са изложени на повишен риск за развитие на БА в сравнение със здравите контроли: годишните темпове на конверсия на

амнестичните форми на ЛКН към БА се оценяват на 12% в сравнение с 1-2% при здравите контроли (Petersen, 1999). Интересното е, чесред не-амнестичните форми на ЛКН, степента на конверсията към БА все още изглежда да е два пъти по-висока, отколкото в сравнение със здравите контроли (Jungwirth et al., 2012). Едно от ранните проучвания показва абнормни нива на Ab и t-tau при пациенти с ЛКН две години преди развитието на деменция (Andreasen et al., 1999), което води до заключението, че тези маркери проявяват абнормни нива при болни с ЛКН преди диагностициране на БА (Andreasen et al., 2005). Тези данни по-късно са подкрепени от други проучвания. Пациентите с ЛКН показват междинни стойности на биомаркерите, които попадат между тези наблюдавани при здрави контроли и групата на болните с БА. Анализът на проведените проучвания показва, че нивата на Ab42 са средно с 23% по-ниски при болни с ЛКН, в сравнение със здравите контроли.

1.8.2. Tau протеин

Tau е вътреклетъчен протеин, който допринася за сглобяването и стабилизирането на микротубулите в невроналните аксони. Той е открит през 1975 г. в лабораторията на Marc Kirschner в Принстън. MAPT (microtubule associated protein tau) генът, който кодира тау протеина се намира в хромозома 21 и има шест изоформи при възрастните хора (Billingsley et al., 1997). Tau е леко фосфорилиран в нормален мозък при възрастни хора (Formichi et al., 2006). При БА тау протеинът става хиперфосфорилан и губи способността си да сглоби и стабилизира микротубулите (Mandelkow et al., 1998). Повишаването на нивата на t-tau отразява степента на невроналната дегенерация и не е специфичен за БА. Например, значително увеличение в нивата на t-tau се наблюдава и след инсулт или при заболявания с бързо прогресираща невронална смърт, като БКЯ (Hesse et al., 2001). Нивата на ликворните t-tau показват значително нарастване при БА (Blennow et al., 2010), отразявайки невроналното увреждане свързано с болестта.

Всички проведени проучвания показват повишени нива на t-tau при БА. Това повишение е средно 277% при БА, в сравнение с нивата при здрави контроли. Нивата на t-tau дават възможност за 80% успешна диференциална диагноза между здрави контроли и пациенти с БА.
Подобно на Ab42, при ЛКН нивата на t-tau са междинни спрямо здравите контроли и пациентите с БА . Средните нива на t-tau при ЛКН са 153% по-високи в сравнение със здравите контроли.

1.8.3. P-tau протеин

Неврофибрилерните дегенерации, характерни за БА, са съставени от филаменти, които се формират от абнормно фосфолириран тау и се наричат фосфо-тау (p-tau) (Blennow, 2004). Тау протеинът съдържа повече от 80 фосфорилирани сайта, където киназните ензими могат да се свържат с фосфатните групи. Добавянето на фосфатни групи в различни позиции на аминокиселинната верига променя свойствата на тау. При БА тау протеинът е абнормно фосфорилиран. Този процес компрометира капацитета на тау да стабилизира микротубулите и ги прави по-устойчиви на деградация и вероятно допринася за формирането на неврофибрилерните дегенерации (Johnson et al., 1999). Въпреки че съществуват няколко фосфорилирани сайтове в серинови и треонинови краища, концентрацията на p-tau в ликвора обикновено се определя на базата на фосфорилирането му в треонин181 или треонин 231 (Blennow et al., 2010). P-tau е важен ликворен маркер за диагнозата на БА, който отразява неврофибриларната патология. Подобно на t-tau, нивата на p-tau се увеличават при БА. Освен това, нивата на t-tau и p-tau силно корелират и при здрави контроли, и при БА (Blennow et al., 1995).Това не важи за БКЯ или остър инсулт, където силното повишение на ликворния t-tau не е придружено от подобно повишение на нивата на p-tau. P-tau ефективно дискриминира БА от здравите контроли. P-tau е по-специфичен от t-tau при диагностициране на БА и служи за по-добра

диференциация между БА и ФТД или болест с дифузни телца на Леви (Formichi et al., 2006), хидроцефалия, депресия или БКЯ. Нивата на p-tau181 са средно 166% по-високи при БА в сравнение с нивата при здрави контроли. Броят на проучванията на p-tau231 е по-малък, но те също така показват значително увеличение на p-tau231 при БА, в сравнение с нивата при здрави контроли (976.71%). В едно ранно проучване, p-tau231 дискриминира БА от здрави контроли със 100% чувствителност и 90.5% специфичност (Buerger et al., 2002). Един обзор върху 11 проучвания на p-tau през 2004 г. показва средно 80% чувствителност при 92% специфичност (Blennow, 2004).
В един от последните мета-анализи на 51 проучвания, p-tau е класифициран като "задоволителен" маркер за дискриминация на ЛКН от здрави контроли (Mitchell, 2009). При ЛКН, подобно на Ab42 и t-tau, нивата на p-tau181 попадат между стойностите на БА и здрави контроли, като p-tau181 при ЛКН е средно 140% по-високо отколкото при здравите контроли.

Като цяло, трите ликворни биомаркера индивидуално диференцират пациентите с БА от здрави възрастни индивиди с 80-90% чувствителност и специфичност (Blennow et al., 2010). Двата протеина
Ab42 и t-tau са показали, че имат добра диагностична точност в диференцирането на здрави индивиди от лица с когнитивно нарушение. Тъй като капацитетът на Ab и t-tau да диференцират БА от други деменции не винаги може да бъде достатъчен, изследването на p-tau181 и p-tau231 подобрява диагнозата (Hampel et al., 2004). Накрая, използването на съотношението на биомаркери като p-tau /Ab42 и t-tau /Ab42 също може да подобри диагностичната точност. По-голяма стойност на съотношението показва по-значителна патология. Maddalena и съавт. (2003) съобщават за значително подобрение на специфичността при диференциране на здрави контроли от пациенти с БА със съотношението p-tau /Ab42 в сравнение с p-tau181 или Ab42 самостоятелно. Лицата с по-високи нива на p-tau181, в комбинация с по-ниски нива на Ab42 е по-вероятно да имат по-значителна патология, отколкото лицата с промени само в един маркер.

1.8.4. Възраст и ликворни биомаркери

Възрастта е основният рисков фактор за развитие на БА (Bachman et al., 1993). Степента на атрофия на медиалния темпорален лоб се увеличава с възрастта (de Leon et al., 1997). Хистопатологичните изследвания при когнитивно здрави възрастни индивиди показват прояви на амилиоидни плаки и неврофибрилерни дегенерации подобни на промените при БА (Knopman et al., 2003).

Aß протеин

Прегледът на проучвания, описващи връзката между възраст и Ab42 при здрави възрастни индивиди дава донякъде противоречиви резултати. Много проучвания са установили линеарно намаление на ликворните нива на Ab42 в зависимост от възрастта (Burkhard et al., 2004). Въпреки това, други проучвания не откриват промяна (Southwick et al., 1996) или установяват възрастово-зависимо повишение (van Gool et al., 1994).

Няколко различни фактори могат да допринесат за тези противоречиви резултати. Първо, през деня се наблюдават 1.5 до 4-кратни колебания в ликворните нива на Ab42. Интересното е, че дневните колебания в нивата на Ab42 намаляват с възрастта и с натрупването на амилоид в мозъка. Второ, за разлика от t-tau и p-tau, ликворният Ab42 изглежда да е по-малко стабилен и проявява промени в зависимост от условията на съхранение и замразяване-размразяване (Schoonenboom et al., 2005).

В обобщение, ликворните нива на Ab42 вероятно намаляват с възрастта, но настоящите данни не подкрепят недвусмислено тази идея.

Tau протеин

Настоящите данни показват, че увеличаването на нивата на t-tau с възрастта е честа находка. Това не е изненадващо като се има предвид, че тау протеинът

отразява загубата на неврони и корелира добре с атрофията на мозъка, които съпътстват мозъчното стареене.

P-tau

Въпреки някои противоречиви резултати, по-голямата част от проучванията (Ewers et al., 2007) предполагат, че ликворните нива на p-tau се увеличават с възрастта при здравите възрастни индивиди. Едно проучване установява, че ликворните нива на Ab42 и t-tau, но не и на p-tau, в рамките на почти две години се променят при здрави индивиди и при тези с ЛКН и БА. Трябва да се има предвид, че тези наблюдавани разлики са между групите, а не между отделните индивиди (Bouwman et al., 2007).

1.8.5. Биомаркери и ApoE при нормалната популация

Наличието на ApoE4 алела е основният приет генетичен рисков фактор за БА с късно начало (Farrer et al., 1997). Многократно е установено, че честотата на ApoE4 алела при БА е значително по-висока в сравнение с тази при здравите контроли. Наличието на този алел е свързано с по-ранна възраст на дебюта на заболяването. Рискът от развитието на БА е приблизително 15 пъти по-висок при хомозиготните носители на e4 алела и 3 пъти по-висока при хетерозиготните носители на e4, в сравнение с тези, които не са носители на e4 алела (Farrer et al., 1997; Traykov et al, 1994).

Много проучвания са установили, че носителите на ApoE4, както здравите така и болните с БА, имат абнормни стойности на ликворните биомаркери, в сравнение с тези, които не са носители на e4 алела от същата група. Когнитивно здрави индивиди, носители на ApoE4 (ApoE4 +), имат значимо по-ниски нива на Ab42, по-големи лонгитудинални понижения в нивата на Ab42 и значително повишение на съотношението Ab40/ Ab42, в сравнение с тези, които не са носители на e4 алела. Други проучвания показват интересно взаимодействие между възраст и генотип, където ApoE4 + индивидите са с по-рязък спад в нивата на Ab42, започвайки през

60-те години, докато ApoE4-индивидите демонстрират значително по-леки промени (Randall et al., 2013)

Резултатите по отношение на нивата на t-tau са по-малко последователни. Някои проучвания показват по-високи нива на ликворния t-tau при носителите на ApoE4, докато други не откриват значима връзка между нивата на t-tau и ApoE4 статуса. От друга страна, нивата на p-tau231 се увеличават с възрастта и в двете генотипни групи, но това увеличение е по-рязко при ApoE4 + индивидите. Повишените нива на p-tau181 при здрави индивиди, носители на ApoE4 се потвърждават и от други проучвания. Две лонгитудинални проучвания (12 и 35 месечни) на ADNI не намират значими различия в степента на промяна на биомаркерите между здрави индивиди носители на e4 алела, в сравнение на тези, които не са носители на e4 алела (Vemuri et al., 2010). ApoE2 изглежда да е свързан с по-малък риск от развитие на БА (Corder et al., 1994): някои проучвания установяват, че носителите на ApoE2 имат по-високи нива на Ab, по-ниски нива на p-tau181 и незначимо по-ниски нива на t-tau (Chiang et al., 2010). Протективните механизми на ApoE2 не са напълно изяснени.

Резултатите от едно хистопатологично проучване на 729 (от 60 до 99 години) мозъка показва, че наличието на e4 алела е асоцииран не само със сенилни плаки ($p<0.0001$), но също така и с неврофибрилерни дегенерации ($p<0.0001$). Ефектът на e4 алела върху образуването на неврофибрилерните дегенерации се проявява при възраст над 80 години ($p<0,0001$), но не и при възраст между 60-79 години ($p=0.12$). Асоциация между e4 алела и сенилните плаки при жени се установява във възрастта от 60 до 79 години ($p<0,0001$), но не и над 80-годишна възраст ($p=0.063$). В сравнение с жените, мъжете показват асоциация в двете възрастови категории. Тези резултати потвърждават връзката между e4 алела и двата типа патологични лезии при БА и показват, че тази асоциация диференцирано се променя от възрастта и пола (Ghebremedhin et al, 2001).

По време на физиологичното стареене, най-очевидната разлика между двата пола е менопаузата. След менопаузата има драматичен спад на серумните нива на естроген. Различни епидемиологични, биологични и клинични проучвания установяват благоприятен ефект на естрогена за намаляване на риска от развитие на БА (Kawas et al., 1997; Tang et al., 1996). Различни изследвания показват някои модулиращи ефекти на естрогена върху нервната система като намаляване на образуването на Ab-амилоидни формации, регулиране на експресията на ApoE и повишаване на ApoE зависими синаптични връзки. По този начин, разликата между половете по отношение на сенилните плаки поне отчасти може да се обясни чрез влиянието на серумните или мозъчните нива на естроген със съвместното действие на някои ApoE генотипове.

Влиянието на e4 алела върху развитието на сенилните плаки отслабва при възрастни жени в пост-менопаузалния период. Предполага се, че съществува връзка между сенилните плаки, e4 алела и естрогена при пост-менупаузалния период. Клинично базираните проучвания предполагат, че асоциацията между e4 алела и спорадичната БА е по-силна при жените, отколкото при мъжете (Duara et al., 1996; Hyman et al., 1996).

Епидемиологичните проучвания установяват, че жените имат по-висок риск за експресия на БА. Причините за тази разлика между двата пола остават неясни.

През последното десетилетие е установено, че изследването на ликворните нива на Ab1-42, t-tau и p-tau 181 подобряват диагнозата на БА (Blennow et al., 2010; Mouton-Liger et al., 2013). Използването на тези биомаркери е предложено като част от новите научни критерии за диагноза на продромална БА или БА (Dubois et al., 2010; Dubois et al., 2007; Gauthier et al., 2008). Проучвания сред пациенти с ЛКН показват, че амилоидните нива в ликвора се понижават около 10 години преди конверсия на заболяването към БА, докато нивата на тау се повишават около 2-5 години преди диагностицирането на БА (Buchhave et al., 2012). Комбинираният анализ на два или повече ликворни биомаркери допринася за по-

точната диагноза при БА, отколкото изследването на самостоятелен биомаркер. Друга интересна опция за по-добра диференциална диагноза на БА от други дементни състояния е използване на съотношението на ликворните нива на Ab42/40, което би могло по-добре да отрази амилоидната продукция и патология (Slaets et al., 2013).

В комбинация с клиничните резултати, промените в ликворните биомаркери при БА могат да бъдат използвани за подкрепа на ефекта на бъдещи модифициращи хода на болестта лекарства (Kozauer et al., 2013; Aisen et al., 2013).

Аполипопротеин Е (ApoE) е основният генетичен рисков фактор за развитие на БА. ApoE има три полиморфни алели (e2, e3, e4) със съответната честота от 8, 78 и 14% (Farrer et al., 1997). Носителите на един e4 алел имат 3 пъти по-висок риск от развитие на БА, в сравнение с хората с най-често срещания генотип (т.е. e3/e3) и тези с два e4 алела имат 15 пъти по-висок риск за развитие на БА. E2 алелът има протективно действие за развитие на БА (Farrer et al., 1997). Много проучвания показват, че apoE играе важна роля в метаболизма на Ab, засягащо клирънса, агрегацията или отлагането му в мозъка (Liu et al., 2013). Някои проучвания показват потенциалната роля на ApoE генотипа да модулира отговора към новите терапевтичните средства (Bizzarro et al., 2005), както и появата на тежки вторични нежелани събития и амилоидното отлагане в мозъка при БА (Grimmer et al., 2010).

Скорошни проучвания (Dumurgier et al, 2014) са потвърдили силната връзка между доза-ефекта на ApoE генотипа и нивата на ликворните Ab1-42 сред пациенти с БА. Това проучване за първи път поставя въпроса за избор на пациенти за терапевтични проучвания на базата на нивата на Ab1-42 и може да доведе до по-голяма селекция на ApoE4 позитивни пациенти и преференциално изключване на ApoE4 негативни пациенти, което от друга страна може да доведе до по-висок риск от сериозни странични ефекти. Тези резултати са в съответствие с няколко предишни проучвания във връзка с намаление на нивата на ликворните Ab1-42 при пациенти с БА, носители на ApoE e4, в сравнение с тези които не са носители

на e4 (Prince et al., 2004), както и проучвания за амилоидна PET, показваща повишение на амилоидното отлагане в мозъка при пациенти с БА, носители на ApoE e4 (Grimmer et al., 2010).

Въпреки многобройните проучвания в тази насока остава да бъде изяснено дали диагностичните и терапевтичните стратегии при БА се влияят от основните рискови фактори като ApoE статуса, пола, възрастта и дебюта на заболяването. Това трябва да се има предвид и при селекция на пациенти за бъдещите терапевтични възможности и проследяване на ефекта от лечението. Мултицентровите проучвания за ликворните биомаркери крият риск от голяма вариабилност на условията между центровете. По-големите моноцентрови проучвания са по-полезни в бъдеще, докато се въведат хармонизирани критерии за пре-аналитични и аналитични стратегии за изследване на биомаркерите (Dumurgier et al., 2013).

1.9. Невроакантоцитоза – генетични заболявания със засягане на базални ганглии и фронтален тип когнитивни нарушения

Невроакантоцитози (НА) са група генетични заболявания, характеризиращи се с наличие на еритроцити акантоцити и прогресивна дегенерация на базалните ганглии. Те са изключително редки с приблизително разпространение на всяко заболяване по-малко от 1 до 5 на 1 000 000 жители. Основните синдроми на НА включват автозомно-рецесивна Хорея-акантоцитоза (ХА) и Х-свързан синдром на McLeod (СМ), които имат фенотип, подобен на болестта на Хънтингтън с хореични движения, психиатрични прояви и когнитивни нарушения, както и миопатия и аксонална невропатия. В допълнение, кардиомиопатия може да възникне при синдрома на McLeod (СМ) (таблица 13). Също така акантоцити се появяват при част от пациентите с автозомно-доминантна болест на Huntington's disease-like 2 (HDL2), автозомно-рецесивна пантотенат киназа-асоциирана невродегенерация (Трайков, 2007) и няколко наследствени заболявания на липопротеиновия метаболизъм, а именно абеталипопротеинемия (синдром на Bassen-Kornzweig) и хипобеталипопротеинемия водеща до витамин Е малабсорбция. Последните нарушения се характеризират с периферна невропатия и сензорна атаксия без екстрапирамидни и когнитивни нарушения (Jung HH, 2001; Jung HH, 2011).

Епидемиология

Невроакантоцитозите са изключително редки заболявания, но също така е много вероятно да не се диагностицират правилно. Има описани около хиляда случаи на ХА и няколко стотин случаи на СМ в света.

таблица 13. Сравнителна характеристика на невроакантоцитозни синдроми

Заболяване	Хорея-Акантоцитоза	Синдром на McLeod	Huntington's disease-like 2	пантотенат киназа-асоциирана невродегенерация
Ген	VPS13A	XK	JPH3	PANK2
Протеин	Хореин	XK протеин	Junctophilin-3	Пантотенат киназа 2
Начин на унаследяване	Автозомно-рецесивно	X-свързана	Автозомно-доминантно	Автозомно-рецесивно

Клиничните характеристики

Хорея-акантоцитоза (ХА) е прогресивно автозомно-рецесивно невродегенеративно заболяване с начало на неврологичните симптоми обикновено около двадесетгодишна възраст. Често първите прояви могат да бъдат когнитивни нарушения или психиатрични симптоми, появяващи се няколко години преди неврологичните прояви. В някои случаи, припадъците могат да предхождат появата на двигателните нарушения с десет години. В хода на заболяването, повечето пациенти развиват характерен фенотип включващ хорея, дистония на храненето с протрузия на езика, орофациална дискинезия, неволеви вокализации и дизартрия. Повечето пациенти развиват генерализирана хорея, а малка част развиват паркинсонизъм (Gooneratne IK, 2006; Schneider SA, 2010). Повечето пациенти имат повишени нива на креатин фосфокиназата (КК). Миопатията и аксоналната невропатия са по-леки, в сравнение със СМ. Невромускулните поряви включват арефлексия, сензомоторна променлива слабост и атрофия. Заболяването обикновено бавно прогресира с продължителност над 15-30 години.

Може да се появи внезапна смърт, вероятно причинена от гърчове или автономни нарушения.

Ние установихме първия случай на ХА в България с доказана мутация в VPS13A гена и доказана липса на хореин. Дебютът на заболяването е на 32 години с поведенчески и психиатрични нарушения. Неврологичният статус открива хореични движения, дистония, внезапно отпускане на главата и миоклонус. Установяват се дизартрия, арефлексия, припадъци, миопатия и повишени нива на КК. Невропсихологичното изследване открива леко когнитивно нарушение с предимно дизекзекутивна симптоматика. В по-късна фаза се откриват акантоцити в натривката от периферната кръв. Молекулярно-генетичното изследване за болестта на Хънтингтон е негативно.
Синдромът на McLeod (CM) се характеризира с отсъствието на антигена Kx и слаба експресия на Kell антигени. При повечето пациенти се откриват акантоцити и повишени нива на КК. Пациентите развиват CM през няколко десетилетия. Началото на неврологичните симптоми варира между 25-60 годишна възраст и продължителността на заболяването може да бъде повече от 30 години, обикновено
по-дълга от тази при ХА. Около една трета от пациентите със CM имат прояви на хорея неразличима от тази наблюдава при болестта на Хънтингтон. Допълнителните неволеви движения включват лицеви дискинезии и вокализации. Чести са психичните прояви като депресия и психоза, които могат да се появят много години преди двигателните нарушения. Една подгрупа от пациенти с CM развиват когнитивни нарушения, особено в по-късните етапи на болестта. Генерализирани пристъпи се наблюдават при половината от пациентите. Почти винаги присъстват повишени нива на КК и около половината пациенти със CM развиват мускулна слабост и атрофия в хода на заболяването. Невромускулните прояви показват аксонална сензомоторна невропатия и миопатия. Около 60% от пациентите MLS развиват кардиомиопатия. Сърдечните усложнения са честа причина за смърт.

Huntington's disease-like 2 (HDL2) се проявява обикновено в млада възраст. Подобно на болестта на Хънтингтон, възрастта на появата е обратно пропорционална на размера на тринуклеотидната експанзия. Пациентите могат да развият психични нарушения като дебют на заболяването, а по-късно се появяват хорея, паркинсонизъм и дистония. За разлика от ХА и СМ, не се наблюдават невромускулни нарушения и припадъци. При около 10% от пациентите се откриват акантоцити. Нивата на КК са нормални. Невроизобразяването разкрива двустранна атрофия на стриатума (Henkel K, 2006; Walterfang M, 2008).

Пантотенат киназа-асоциирана невродегенерация (ПКАН) е автозомно-рецесивно заболяване, включено в група от заболявания, известни като невродегенерация с натрупване на желязо в мозъка. ПКАН е единственото заболяване от тази група, при което може да се наблюдават акантоцити. Обикновено се проявява в детството с бърза прогресия и продължителност над 10 години. Началните прояви включват орофациална дистония и дистония на крайник, хореоатетоза и спастичност. Повечето пациенти развиват пигментна ретинопатия, а една трета от тях когнитивни нарушения. Дебюта на заболяването може да бъде по-късно, с по-изразена проява на ригидност при атипичните форми на ПКАН. Типичните промени на МРТ по типа на "очи на тигър" подпомагат диагнозата.

Етиология

Гените, отговорни за различните невроакантоцитози са идентифицирани. ХА се причинява от различни мутации на гена VPS13A, разположен върху хромозома 9, кодиращ хореин. Ясни генотип-фенотип корелации не се наблюдават. Почти всички мутации водят до липса на хореин. СМ се причинява от мутации на гена XK, кодиращ XK протеин, който е носител на Kx еритроцитен антиген. При HDL2 се установяват тринуклеотидни повторения на junctophilin 3 ген (JPH3). Засегнатите индивиди имат 41-59 триплети на CTG / CAG експанзия (в нормалното население: 6-27).

PKAN се причинява от мутации на пантотенат киназа 2 ген (PANK2), разположен върху хромозома 20p13 (Walker RH,, 2007).

Диагноза

Търсенето на акантоцити в натривката от периферна кръв може да има отрицателен резултат. Негативният резултат не изключва невроакантоцитоза (De Franceschi L, 2014). За разлика от често неуловими акантоцити, в повечето случаи на ХА и СМ се повишават серумните нива на КК. При пациентите с ХА се установява липса на хореин в еритроцитите при Western blot. При СМ се установява липса на Kx антиген и редуцирани Kell антигени на еритроцитите при мъжете. Невроизобразяващите методи показват прогресивна атрофия на стриатума с изразено засягане на главата на опашатото ядро. За разлика от болестта на Хънтингтон не се наблюдава значителна корова атрофия. МРТ е често диагностично средство при ПКАН. Анализът на JPH3 гена за CTG експанзия е полезен при пациенти от африкански произход със съмнение за HDL2 (Dobson-Stone C, 2004; Storch A,, 2005).

Диференциална диагноза

Диференциалната диагноза на НА зависи от присъстващите симптоми, които могат да бъдат разнообразни. Първоначалните симптоми могат да предполагат психиатрично заболяване, включително шизофрения, депресия, обсесивно-компулсивно разстройство, тикове, синдром на Tourette или може да се наблюдава паркинсонизъм, хорея, дистония, периферна невропатия, миопатия, кардиомиопатия и припадъци.

Генетична консултация

ХА е необичайно автозомно-рецесивно заболяване, тъй като неговият дебют е в началото на зрялата възраст, когато родителите на пациентите е малко вероятно да решат да имат повече деца. Всички гени са известни и могат да се използват

рутинни методи за пренатално тестуване.

Лечение

Лечението е изцяло симптоматично. Разпознаването на усложнения като припадъци, проблеми с преглъщането и сърдечно засягане е от съществено значение. Невропсихиатричните нарушения могат да окажат голямо влияние върху качеството на живот и тези симптоми могат да бъдат по-податливи на фармакотерапия. Припадъците обикновено се повлияват от стандартните антиконвулсанти. Ламотрижин и карбамазепин може да доведат до влошаване на неволевите движения. Сърдечните усложнения при СМ трябва да бъдат проследявани редовно. Резултатите от дълбока мозъчна стимулация (DBS) при ХА и СМ са променливи.

Прогноза

Всички НА имат прогресивен ход и в крайна сметка са фатални. Внезапната смърт може да се дължи на припадък или евентуално автономна дисфункция. В напредналите фази пациентите са податливи към аспирационна пневмония или други системни инфекции (Walker RH, 2007).

Изводи от обзора на литературата

1. Съвременните ревизираните диагностични критерии за БА и ФТД повишават сензитивността и специфичността на диагностичните методи.

2. През последните години са идентифицирани гени свързани с развитието на БА (APP, PSEN1 и PSEN2), ФТД (MAPT, GRN, C9orf72, FUS, TARDBP, CHMP2B, VCP) и други дегенеративни деменции, които правят възможни молекулярно-генетичния анализ на болните. Мутации в тези гени водят до наследствена БА и ФТД с автозомно-доминантен тип на унаследяване
3. Единствено мутациите в TREM2 гена могат да водят до ФТД-подобен фенотип с автозомно-рецесивно унаследяване.
4. Мутации в един и същи ген водят до различен клиничен фенотип и мутации в различни гени водят до припокриващи се фенотипове.
5. Прецизното клинично фенотипизиране на заболявания, протичащи с деменция, може да спомогне за адекватно насочване към молекулярно-генетичен анализ.
6. При деменция с ранно начало и/или фамилни случаи и всички случаи на ФТД е оправдано провеждането на молекулярно-генетично изследване.
7. Следващата генерация секвениране (NGS) е по-малко дискриминативен метод със спестяване на време и средства методика, която позволява генетичен скрининг на заболявания, протичащи с деменция.
8. Идентифицирането на гени и генни мутации, които водят до заболявания, протичащи с деменция, създава предпоставка за по-точна диагноза, по-адекватна генетична консултация и откриване на нови терапевтични възможности, включително и генна терапия.
9. Ликворните биомаркери имат важно значение за диагностициране на БА. Необходимо е хармонизиране на процедурите на провеждане на ликворното изследване, както и стандартизиране и оптимизиране на резултатите на базата на основните форми и рискови фактори на заболяването. При БА с късно начало е важно генотипизирането на ApoE.

Глава 2. Хипотези, цел и задачи:

Прегледът на литературата позволи да се формират следните хипотези:

1. Различните форми на деменции с ранно начало могат да се дължат на различни генетични дефекти.

2. Мутациите в един и същ ген могат да причиняват различен фенотип от спектъра на невродегенеративните заболявания. Това има важно клинично значение, което дава основание за диагностичен скрининг на голям спектър от невродегенеративни гени при пациенти с неизвестен генетичен дефект.

3. Клиничната, невропатологичната и генетичната хетерогенност на невродегенеративните заболявания ги прави подходящи кандидати за развитие на NGS панели от гени. Необходимо е да се добавят допълнителни методики за откриване на C9orf72 хексануклеотидни повторения и APP дупликации, където се прецени.

4. Предвид описани спорадични случаи при познати гени, участващи в етилогията на ФТД и високата честота на генетичните дефекти при тази популация, както и доказателствата в насока редуцирана пенетрантност при някои от тях, провеждането на генетичен скрининг на всички случаи на пациенти от целия спектър на ФТД е оправдано.

5. Описани са пациенти с мутации в познатите гени за ФТД с хетерогенен фенотип и изразени интра и интер-фамилни вариации в протичането. Възможно е тези мутации да се откриват при други невродегенеративни заболявания освен ФТД.

6. Данните от литературния обзор относно хипотеза за наличие на градиент север-юг за честотата на C9orf72 мутации и характеристиката на българската популация ни дава основание да очакваме по-ниска честота на тази мутация в българска популация от дементно болни, в сравнение със северните страни.

7. Характерът на проучването с много подробните клинични и невропсихологични изследвания в ранните фази на заболяването при повечето случаи би дал възможност за откриване на клинични и невропсихологични предиктори за определен генетичен дефект или определен патологичен субстрат.

8. Използване на цялостно геномно секвениране при случаи с фамилна деменция с ранно начало и атипична клинична картина може да открива нови генетични фактори и патогенетични механизми на заболяването.

9. Известна е асоциация между АпоЕ-ε4 алела и ликворни биомаркери при БА. Не е проучена връзката на АпоЕ-ε4 алела с ликворните биомаркеи при БА с ранно начало, която планираме да изследваме в настоящия дисертационен труд. Възможно е тази асоциация да е валидна и за БА с ранно начало или да не е толкова изразена, предвид различните им патогенетични механизми.

Цел

ОСНОВНАТА ЦЕЛ на дисертационния труд е да се проучат и обобщят разнообразните и комплексни клинико-протеотипно-генетични взаимовръзки при ФТД и сродни заболявания в българска популация. С оглед разнообразните генетични дефекти при заболявания, протичащи с деменция, си поставихме за цел да проучим честотата и разпространението на различните генетични дефекти, да установим генотип-фенотип корелации и генотип-протеотип-фенотип корелации на откритите генетични варианти, където е възможно, използвайки NGS технологии, в съчетание с конвенционални молекулярно-генетични изследвания. Допълнително, имахме за цел да изследваме взаимовръзката на ликворните биомаркери и АроЕ полиморфизма при БА с ранно начало и БА с късно начало.

За постигане на поставената цел и верифициране на основните хипотези е необходимо да се решат следните задачи:

1. Провеждане на теренни проучвания в цялата страна с оглед идентифициране на случаи с ФТД/фамилни случаи на деменции.

2. Подбор на пациенти с ФТД, пациенти с БА с ранно начало (с атипична клинична картина и/или фамилни случаи), БА с късно начало с автозомно-доминантно унаследяване и пациенти с фамилни форми на други невродегенеративни заболявания; подбор на здрави контроли, съответни по възраст, пол и образователен ценз на групите болни.

3. Изработване на специфична невропсихологична батерия, съобразно нуждите на новите диагностични критерии за различните подтипове ФТД.

4. Прецизно клинично фенотипизиране с определяне на неврологичния статус, когнитивния профил, отклоненията в поведението, демографските фактори, лабораторни и невроизобразяващи методи.

5. Генеалогично проучване на засегнатите фамилии с оглед изясняване типа на унаследяване.

6. Събиране на кръвни проби, както от засегнати, така и от здрави членове (там, където е възможно) на идентифицираните фамилии и насочване за молекулярно-генетично изследване.

7. Описание на генотип-фенотип корелации при пациенти с установен генетичен дефект; проучване на интра и интерфамилните вариации в клиничното протичането на заболявания, причинени от една и съща мутация.

8. Контрол на терапевтичния подход и симптоматичното лечение при пациентите на поручването, както и провеждане на когнитивна рехабилитация на пациентите и техните близки

9. Съпоставяне на ликворните биомаркери, когнитивния профил и демографските фактори при пациенти с БА според носителството на алелите на ApoE.

Глава 3. Методики и Контингент

3.1. Методики

Диагностичният алгоритъм при болните в настоящото проучване включва подробна анамнеза, генеалогично изследване, соматичен и неврологичен преглед, невропсихологично изследване, невропсихиатрична оценка, ЕМГ, ЕЕГ, зрителни евокирани потенциали (ЗЕП), слухови евокирани потенциали (СЕП), лабораторни изследвания, невроизобразяване, включващо компютърна аксиална томография (КАТ), магнитно резонансна томография (МРТ) на мозъка, SPECT (Single-photon emission computed tomography), FDG-PET (18F-fluorodeoxyglucose (18F-FDG) Positron Emission Tomography), амилоид PET, визуални невроизобразяващи оценъчни скали, генеалогични, молекулярно-генетични, невропатологични и биохимични изследвания.

3.1.1. Клиничен метод

При всички болни се снема подробна анамнеза за настоящото страдание, а така също и за минали заболявания. Провежда се щателно изследване на соматичния и неврологичен статус. Прилагат се и подробни лабораторни изследвания на кръв и урина, с цел уточняване на причините за когнитивния дефицит.

Анамнезата за медицински, неврологични и психиатрични проблеми се получава от болния, членове на семейството му (съпруг\а или деца) или други лица, които се грижат за него.

3.1.1.1.. Двигателна оценка чрез Unified Parkinson’s Disease Rating Scale (UPDRS)

Тежестта на паркинсонизма при пациентите се оценява чрез Моторната подскала на Unified Parkinson’s Disease Rating Scale (UPDRS) (Fahn S. et al., 1987) и

скалата на Hoehn & Yahr за оценка стадия на заболяването (Hoehn MM, Yahr MD., 1967) в най-доброто двигателно състояние на пациента.

Моторната подскала на UPDRS се състои от 14 точки, при които се оценява говорът, мимиката, тремора, брадикинезията, ригидността, позата, походката и постуралната стабилност. Всеки симптом се оценява по четиристепенна скала от 0 – липса до 4 – максимална изразеност. Максималният общ сбор на тази подскала е 108. Отделни точки от тази скала са използвани при определяне на предоминантния моторен подтип.

3.1.2. Лабораторни изследвания

Лабораторните изследвания включват пълна кръвна картина с диференциално броене на левкоцити, серумни електролити и глюкоза, показатели за функционалното състояние на чернодробната и бъбречната функции, хормонално изследване на щитовидната жлеза, VDRL, серумна концентрация на витамин B12 и фолиева киселина и ЕКГ.

3.1.3. Невроизобразяване - Визуални оценъчни скали

Оценката на визуалните оценъчни скали е дело на дисертанта след обучение в Катедра по невроизобразяване към Каролинска институт.

Използвани са валидизирани МРТ визуални рейтингови скали:

Пет-степенна скала на Kipps/Davies за ФТД (Davies, 2009; Kipps, 2007);

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);

Използвана е три степени на тежест съгласно Fazekas скала (1987) за оценка на промените на подкоровото бяло вещество;

Четири-степенна (генерализирана) скала на Pasquier за глобалната кортикална атрофия (Pasquier F, 1996);

Пет-степенна скала на Scheltens за атрофия на медиален темпорален дял (Scheltens, 1992).

След оценка от независим специалист се постигна много висок интра- и интер-оценъчен коефициент на надеждност.

3.1.4. Скали за оценка на общ когнитивен капацитет, справяне с ежедневни дейности, невропсихиатрични скали

За оценка на способността за справяне с ежедневни дейности, както и за оценка на тежестта на дементния синдром се прилагат следните оценъчни скали: клинична скала за оценка тежестта на деменция (Clinical Dementia Rating, CDR) (Hughes, et al., 1982; Berg, 1988) и въпросник за справяне с ежедневни дейности (DAD)- оценяване на неспособност при деменция: задават се няколко въпроса за всяка област от ежедневните дейности – хигиена, обличане, сфинктерен контрол, хранене, приготвяне на ядене, обаждане по телефона, излизане, финанси и кореспонденция, прием на лекарства и свободно време и домакинска работа. Въпросите съдържат три категории във всяка област, които отделно се точкуват: започване, планиране и организация и ефективно изпълнение. При точкуване се използва да=1 и не=0. По този начин се изчисляват точките във всяка категория, като максималните за започване, планиране и организация и ефективно изпълнение са съответно 13, 10 и 17т. Максималният общ брой точки е 40.

За попълването на тези скали се използва информация от болния и неговия придружител.

При CDR скалата се получава обща оценка за състоянието на болния въз основа на 6 критерия: състояние на паметта, ориентацията, способността за преценка и решаване на проблеми, участие и справяне с обществени дейности, участие и справяне с домакински дейности, грижа за себе си. Оценката е в пет

степени (0; 0,5; 1; 2; 3), като 0 означава липса на дефицит в ежедневното функциониране, а 3 показва тежък дефицит, характерен за болните с тежък по степен дементен синдром. Оценка 0,5 получават обикновено лицата с нарушения между норма и патология (деменция), а именно - тези с ЛКН.

Разстройствата в поведението се оценяват чрез:

Frontal Behavior Inventory (FBI) (Kertesz et al., 2000) – Тя е 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.

Невропсихиатричен въпросник (NPI) (Cummings J et al., 1994) - структурирано интервю за честота и тежест на симптомите. Пита се 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 някои от следните нарушения: налудности, халюцинации, възбуда и агресия, тревожност, депресия, еуфория, апатия, раздразнителност, дезинхибиция и неконтролирани двигателни движения. Ако отговорът е положителен, съществуват по-специфични въпроси за характеризиране на нарушенията. След това, придружителят определя честотата по една 4 степенна скала и тежестта по една 3 степенна скала. Степента на дистреса се определя чрез въпрос «Според Вас доколко това поведение предизвиква емоционален дистрес?» по 4-степенна скала.

Скала за оценка на депресивността (GDS)

Прилагането на скали за оценка на депресивността се препоръчва като част от диагностичния процес. Достатъчно кратка, но достоверна и подходяща за целта е Гериатричната скала за депресия – кратка версия (Geriatric Depression Scale - GDS). 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. 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, отчита се като депресивен отговор). Резултат от 0 до 4 е нормален. Резултат от 5 и повече точки предполага наличие на депресия.

При всички участници в проучването се прилага и Mini-Mental State Examination (MMSE) (Folstein, et al., 1975; Райчева, 2013) - скринингова скала за общ когнитивен капацитет. Тя 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. Като норма се приема резултат от 28 до 30 точки, гранични стойности - 25-27 точки, лека степен на когнитивен дефицит (деменция) - 19-24-25 точки, умерена степен - 12-18 точки, тежка степен - под 12 точки. Българската валидизация от 2013 г. верифицира стойности от 27 т. като критични за наличие на леко когнитивно нарушение при пациенти със средно и висше образование, а 25-26 т. - за лек дементен синдром.

3.1.5. Невропсихологични методи

Когнитивните функции при болни, 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 екзекутивните функции, както и набор за изследване на социалното познание (разпознаване на емоции).

3.1.5.1. Изследване на паметта

От многобройните концепции за организацията на паметта, ние ще се придържаме към модела, 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 неспособността за заучаване на нова информация и неспособността за припомняне на стари знания. Тази дефиниция подсказва, че невропсихологичното изследване, необходимо за определяне наличието на амнестичен синдром, би трябвало да включва тестове за изследване на КСП и на епизодичната и семантична ДСП.

Краткосрочна памет (КСП)

За изследване на вербалната КСП най-бърз и лесен за приложение е тестът за цифров обхват в прав ред, който е част от Wechsler Adult Inteligence Scale (WAIS) (Wechsler, 1955). Процедурата е същата както при цифровия обхват в

обратен ред, с тази разлика, че изследваното лице повтаря поредиците от цифри в реда, съобщен от екзаминатора. За нормален се приема обхват от 6 ± 1 цифри. Въпреки че, резултатът се влияе от възрастта и образователния ценз, 4 е окончателно гранична стойност или в много случаи дори белег за патология, а 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. При подкоровите деменции отклоненията в КСП са един от ранните белези, за разлика от болестта на Алцхаймер (Трайков, 2006).

Дългосрочна памет (ДСП)

Дългосрочната вербална епизодична памет е изследвана с 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 около 30 min (точното време не е от значение), по време на които лицето изпълнява невербални задачи, отново се отчита броят на достъпните за припомняне 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 вижда за пръв път.

Дългосрочната невербална памет е оценявана чрез свободното припомняне на фигурите от Copying Figure Test и сложната фигура на Rey- Osterrieth.

Бърз скринингов метод за изследването на семантичната памет е вербалната флуидност. Някои от версиите й са по-подходящи за установяване на екзекутивни дисфункции, а категориалната вербалната флуидност е информативна за нарушение в семантичната памет. Целта е изследваното лице да назове колкото е възможно повече думи от дадена категория. Най-често използвани са категориите животни, плодове или зеленчуци. В това изследване

използваните категории са животни, плодове, инструменти, мебели. Резултатът е сумата от приемливи названия за 1 минута.

Free and Cued Selective Remining Test

В настоящото проучване епизодичната памет е изследвана и с Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT, Buschke, 1984) чрез изследване на свободното припомняне (непосредствено и отдалечено), улесненото припомняне с помощта на семантична подкрепа, общото (свободно и улеснено) припомняне и разпознаване.

На изследваното лице се представят 16 думи, принадлежащи към 16 различни семантични категории (цвете, дреха, зеленчук и др.). Целта в процеса на заучаване е изследваното лице да свърже в съзнанието си всяка дума със съответната категория, към която принадлежи. Във фазата на припомняне за всички непripомнени свободно думи изследваният се улеснява чрез съобщаване на съответната категория. Провежда се заучаване на думите в три опита. След около 30 минути (точното време не е от значение), през този ретенционен интервал лицето изпълнява невербални задачи, отново се отчита броят на достъпните за припомняне думи. За изследване на епизодичната памет се използва и разпознаване, при което списъкът от заучаваните думи се примесва сдруги семантично добре балансирани разсейващи думи. Лицето отговаря с „да", ако думата му е била представяна до момента и с „не", ако я вижда за първи път. От всички показатели най-широко използваните са: свободното припомняне (непосредствено и отдалечено), улесненото припомняне, общото (свободно и улеснено) припомняне и разбирането (Traykov et al, 2005; Петрова, 2007).

Изследване на невербална памет

Припомняне на дву- и триизмерни фигури (кръг, ромб, два пресечени правоъгълника и куб) (Morris, et al., 1989). Изследваните лица трябва да възпроизведат по памет тези четири фигури, които са били използвани за оценка

на конструктивен праксис, след интервал от 10-15 минути. Оценяването се извършва по същите критерии с максимален бал 11 точки.

Припомняне на Rey-Osterrieth Complex Figure Test. Съгласно изискванията на теста няма точно определен ретенционен интервал. В нашето изследване от пациентите се изисква да възпроизведат фигурата след 15-30 минути. Оценяването следва процедурата и критериите описани от Lezak (1995), според които максималният бал е 36 точки.

3.1.5.2. Изследване на вниманието

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

Насоченото селективно внимание се изследва с цифровия обхват в обратен ред, коректурната проба и теста за мисловен контрол. При цифровия обхват в обратен ред, изследваното лице трябва да повтаря поредици от постепенно нарастващи по брой цифрови редици, в обратен на съобщения от екзаминатора ред. Изследването се провежда с две различни серии за всеки обхват, 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. Обхват от 3 се приема за гранична стойност, а 2 е белег за патология.

Trail Making Test (TMT) (Reitan, 1958) е съставен от две части (A и B). Част B ще бъде описана в параграфа Екзекутивни 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. Най-често отчитаните показатели са броят грешки и времето за изпълнение.

За изследване на разпределеното и фокусираното селективно внимание широко приложение са намерили TMT-B и Stroop test (Golden, 1978; Bench, et al., 1993).

Stroop тестът оценява фокусираното внимание, инхибиторния контрол и устойчивостта към интерференция. 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 имената на цветовете са изписани с различно по цвят мастило. В тази част на теста стимулацията е конфликтна и има голямо екзекутивно натоварване. Пациентът трябва да подтисне автоматизирания отговор четене на думата. Изискването е да се съобщи цвета на мастилото, с което са изписани думите, а не да се четат самите думи-имена на цветовете. Отчитат се времето за изпълнение и броят грешки в третата част. В норма се установява забавяне в изпълнението на третата част, съпроводено с някои грешки, предимно в началото.

3.1.5.3. 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); взимане на решение (способността да се изберат най-адекватните за постигане на целта действия); преценката (преценяване на усилията в зависимост от очакваните резултати); автоперцепцията (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).

Екзекутивните функции в настоящото проучване са изследвани с: Trail Making Test – B (TMT-B), категориална вербална флуидност (15-секундната версия на Isaac`s Set Test (IST), вербална флуидност (буква М, К, С), Wisconsin Card Sorting Test (WCST), вкл. и модифицирана версия, и Тест на Stroop.

Isaac`s Set Test (IST) за флуидност на речта – определя се способността за възпроизвеждането на поредица от думи в четири специфични семантични категории (животни, плодове, цветове и градове) за време (по 15 секунди за всяка категория). Тестът е със силно изразено натоварване относно екзекутивното функциониране, семантичната и работна памет. За критичен бал се приемат стойности 30-31 т. от максимум 40 (за пациенти със средно и висше образование, българска валидизация) (Райчева и съавтори, 2013)

За изследване на способността за изготвяне на стратегия и контролиране на отделните й етапи, както и за алтерниране между два автоматизирани реда от символи широко приложение е намерил TMT-B. TMT-B се състои от произволно разположени върху лист хартия кръгчета (25 на брой), с вписани цифри или букви във всяко от тях. Целта е максимално бързо да бъдат свързани с черта всички кръгчета като се редуват букви с цифри. 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 снижава.

С литералната вербална флуидност (Ramier, Hécaen, 1970) може да бъде изследван капацитета за стратегическо търсене в дългосрочната памет и поддържането на вече изработена програма. Изискването е изследваното лице да назове колкото е възможно повече думи, започващи с една и съща буква, за определен период от време. Най-често използвани са буквите М, А, С, Т. Резултатът е равен на сумата от приемливи названия за 1 min. Успеваемостта е малко по-ниска отколкото при категориалната флуидност, като за 1 min е нормално да бъдат назовани 15-20 думи. Резултат по-нисък от 10 се счита за патологичен. В нашата невропсихологична батерия изследването е разширено с оценка на флуентността за три букви (М, К, С) за генериране за 1 мин за всяка буква.

Wisconsin Card Sorting Test (WCST)

Уисконсин тестът е методика за оценка способността за осмисляне и концептуализация, тестване на хипотези, създаване, поддържане и промяна на стратегията на решаване на задачата. Съществуват различни варианти на Уисконсин теста. В пълния вариант пациентът трябва да сортира общо 128 карти (две тестета по 64 карти) с различни геометрични фигури, които се различават по брой, форма и цвят, като пациентът разбира принципите на сортиране в хода на "играта" като получава непрекъсната обратна връзка за всеки свой отговор дали е правилен или не. В съкратения вариант се използват 48 карти, при което има значение видът на първия избран от пациента признак за сортиране. Пациентът трябва да направи определен брой последователни верни отговори, след което принципът на сортиране се сменя. В класическия вариант пациентът не е предупреден за смяната на стратегията. В модифицирания вариант, който е по-лесен и може да се прилага при пациенти с по-тежки когнитивни нарушения, са необходими 6 последователни верни отговора за покриване на категория, след което пациентът изрично се инструктира да смени признака на сортиране. Тестът се прекъсва при постигнати шест категории или при използването на всички

карти. Оценяват се броят на постигнатите категории и броят персеверативни грешки. Пациенти с фронтални лезии демонстрират дефицит при смяната на критерии и правят персеверативни грешки, т.е. поддържат първоначална грешна стратегия (Berg, 1948).

Други тестове, подходящи за изследване на екзекутивни функции са TMT-B и Stroop test, описани в раздела внимание. 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. Stroop test е информативен за оценка на способността да се инхибират рутинните и неадекватни за даден случай разсейващи решения и отговори.

3.1.5.4. Изследване на речта и езиковите функции

Невропсихологичното изследване на езиковите и речевите функции започва с определяне на водещата ръка на изследваното лице, т.е. установяване на доминантната голямомозъчна хемисфера. Информация за това се получава от анамнезата, наличието на фамилност за леворъкост, както и при наблюдението на болния 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.

Оценката на *спонтанната реч* се осъществява още по време на разговора с болния при снемане на анамнезата. Преценяват се артикулацията, флуидността, лексикалното богатство, наличие на парафазии, персеверации, дефицити на граматичната структура, интонационни характеристики на речта. Самостоятелната монологична реч се оценява в пробите за съставяне на разказ по картина „Крадецът на бисквитки”- BDAE на Бостонския тест за изследване и диагноза на афазиите на Александрова и кол., 1995 ,Goodglass & Kaplan, 1983, като оценката е качествена и количествена (брой изказвания, среден брой думи,

лексикално разнообразие и др. показатели, с методологията за количествена оценка на аграматичната продукция при афазии ,Saffran et al.1989).

За изследване на вербалната флуидност се използва фонемна вербална флуидност (буквите М, К и С) (вж. екзекутивни функции) (Ramier, Hécaen, 1970) и категориална вербална флуентност (животни, плодове, инструменти и мебели), всяка категория по 1 минута. Нарушението във вербалната флуидност е ранен симптом при деменции предимно с корова атрофия (темпорално, темпоро-фронтално, темпоро-париетално). Категориалната вербална флуентност е утвърден метод за изследване на семантични дефицити.

Езиковото разбиране се изследва със субтестовете 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), които включват задачи за разпознаване на думи, посочване на части на тялото, изпълняване на команди, разбиране на сложен текст, както и с кратка версия на Token Test (Spreen& Benton, 1969), оригиналният тест на De Renzi,Vignolo, (1962), които позволяват количествена и качествена оценка на различни аспекти на езиковото разбиране (на ниво отделни думи, на ниво инструкции, параграфи, текст с утвърдени в практиката за изследване на афазии методи – посочване на картини, изпълняване на инструкции, верифициране на твърдения). Кратката версия Token Test съдържа 36 команди с 20 фигури (пет малки квадратчета, пет големи квадратчета, пет малки кръгове, пет големи кръгове, всеки един представен в пет цвята - зелено, червено, жълто, черно и бяло). Тестът е разделен на шест части, в които командите стават все по-сложни. Общият резултат се изчислява от сбора на правилните изпълнени команди (една точка за всеки елемент от командите). Максималният бал е 80 т., а резултати под 75 т са показателни за наличие на дефицити в разбирането на говоримата реч (De Renzi E, Vignolo LA, 1962).

За изследване на граматичното разбиране , респективно установяване и оценка на рецептивен аграматизъм, бе използвана пробата на Kempler (Kempler et

al., 1998), състояща се от 24 изречения, 6 типа синтактични структури; изследваният трябва да посочи картината, като избира между две ситуации, която съответства на произнесеното от изследващия изречение (напр. при чутото изречение „Момчето е ударено от момичето" да посочи картина, където момичето удря момчето, а не обратното). Пробата позволява да се оцени способността за граматично разбиране с общ количествен резултат, както и да се анализира кой тип синтактична структура поражда некоректна интерпретация.

Способността за назоваване се изследва със съкратената версия на Boston Naming Test (BNT) (Kaplan, et al., 1978), който се състои от 15 нарисувани предмета (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.

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

Повторната реч се изследва със задачи за повтаряне на различен тип материал – серия от срички, повтаряне на думи с различна честота на употреба (високо- и ниско честотни), 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 ориентира за вида на езиково-речевите дефицити при изследвания контингент, например за диагностициране на речева апраксия, логопеничен вариант на първична прогресивна афазия, дизартрия.

Съобразно контингента на проучването към езиковотото изследване бяха добавени проби за изследване на *семантичните процеси* (Semantic Tasks) . Първата проба е за посочване на картина по чута дума сред дистрактори от една семантична категория (word-to-picture discrimination task/word-to-picture-matching task), напр. да се посочи определен плод, част на тялото, облекло, превозно средство и под. сред три изображения на представители на тази категория. 24 триади от контурни картини се представят рандомизирано на изследваното лице, в две условия – реално, целеното изображение присъства като стимул, нереално – изследователят произнася дума, чието изображение липсва. Този вид задачи позволяват да се оцени устойчивостта на асоциирането на думите с тяхното значение, процес, който е уязвим при пациенти със семантична деменция нарушено езиково разбиране, напр. при Вернике-афазия, транскортикална сензорна афазия. Пробите за дискриминация са разработени и апробирани при пациенти със съдови афазии (Стоянова, Александрова, 1999.),Втората проба е за оценяване на способността за семантично асоцииране (semantic association task). От изследвания се иска да избере по даден стимул (невербален вариант – картина, вербален – чута дума, смесен вариант), съответстващата й асоциативно най-близка сред дистрактори рисунка (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 използваме 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. Задачата за семантично асоцииране е

основна при изследавне на семантичните процеси при пациенти с езикови дефицити, най- популярният е тестът „Пирамиди и палми”

Методиката за семантични асоциации, използвана в настоящото проучване, е изградена върху принципите на „Пирамиди и палми теста”. Пробите за семантично асоцииране са разработени и апробирани при пациенти с езиков дефицит с дегенеративна и съдова – инсултна генеза и съответни норми от Стоянова и колектив (непубликуван материал, Стоянова и съавтори , 2016). *Изследване на писмения език .* Способността за писане се оценява в задача за самостоятелен писмен разказ („Крадецът на бисквитки”- сюжетната картина от Бостонския тест за изследване и диагноситика на афазиите BDAE), писане под диктовка, преписване, 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. Способността за четене се оценява със задачи за устно четене на думи и изречения и разбиране на прочетени наум абзаци от Бостонския тест за изследване и диагноситка на афазиите (BDAE Goodglass&Kaplan, 1983). Резултатите се оценяват количествено като процент успеваемост – брой коректно прочетени/разбрани задачи и качествено.

При тестуването на езиковите способности приложихме *оценка на тежестта на афазията* от батерията BDAE, съдържаща 6 пункта – от 0 – „липса на реч или на разбиране на чута реч” до 5 – „едва различими речеви дефекти: пациентът може да има субективни затруднения, които да не са очевидни за слушателя”. Подобна обща оценка е подходяща особено за случаи, които се проследяват за отчитане на динамиката в състоянието.

3.1.5.5. Изследване на зрително-пространствени способности и конструктивен праксис

Конструктивните способности са сложна когнитивна функция, за чието реализиране са необходими съхранена перцепция на елементи от

екстраперсоналното пространство и зрително-двигателна интеграция. В настоящото проучване се използва тест, при който се изисква копиране на дву- и триизмерни фигури (кръг, ромб, два пресечени правоъгълника и куб) (Morris, et al., 1989). При теста се отчита точността на изпълнение в брой грешки. Правилното копиране на всека фигура се оценява с максимум от 2 или 3 точки (макс. резултат за четирите фигури 11 точки).

Тест с рисуване на часовник (Clock Drawing Test, CDT) - основното изискване при различните варианти на този тест е изследваното лице да нарисува циферблата на часовник и стрелките, показващи определено време – най-често 11:10 ч. Оценяването може да се извърши по няколко системи, предложени от различни автори (Connor, et al., 2005). Ние използваме оценяване по 10-степенна система. Поради своята краткост, леснота на прилагане и относителна независимост от езикови способности, културални и етнически фактори, CDT е удобен за използване при скрининг (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 прерисува на сложната фигура на Rey-Osterrieth и припомняне на рисунката след 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 това изследване стандартизирана процедура за оценка е с максимална оценка 36 т. (Lezak, 1995).

Block Design test _(Тест Мозайка)

Тестът Мозайка е субтест от скалата на Векслер за изследване на интелигентността _(WAIS-R), който често се използва и самостоятелно за изследване на конструктивните способности. На изследваното лице се предоставя набор от кубчета, с които трябва да се подредят фигури по определени образци.

Образците са подредени във възходящ ред по трудност. Изпълнението е за време, което е точно определено за всеки образец като се оценяват точността и скоростта. Максималният брой точки в тази версия на теста е .13т. (Wechslerq 1981).

3.1.5.6. Изследване на разпознаването на емоции (социално познание)

Като първа част се изследва прозопгнозисът. Само пациенти със съхранен прозопгнозис преминават към оценка на способността за разпознаване на емоциите при човешки лица. *Използва се* Facial recognition test (Benton, Sivan, Hamsher, Varney,& Spreen, 1990)

Този тест представлява стандартизирана процедура за оценка на способността за идентификация и дискриминация на фотографии на непознати човешки лица. Пациентът съпоставя към един образец шест физиономии, една от които е еднаква с образеца. Пациентът трябва да посочи лицето, което е еднакво с образеца. Тестът има кратка и дълга форма (съответно 27 и 54 примера). В настоящото изследване е използвана дългата форма. Граничната оценка е 38 от 54 правилни отговора.

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 - физиономии, изразяващи положителни емоции, физиономии, изразяващи отрицателни емоции и такива, 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). Той 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. 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)

3.1.5.7. Изследване на праксис

Пробите за букофациален праксис включват стандартен тип задачи за изпълняване на елементарни (изплезване на език, показване на зъбите, всмукване на бузите, имитиране на бонбон в бузата с език и др.) *и символни орални* (цъкане с език, целувка, духване, кашляне) *и лицеви* (смръщване, помирисване) *действия по команда и при имитиране. Дава се възможност за два опита за всяка задача.*

Мануалният праксис се изследва със задачи за демонстриране на позиции на всяка ръка (безсмислени и смислени действия, позиционен праксис) и в проби за демонстриране на инструментални и конвенционални мануални действия – „покажи как се решиш"/"миеш зъбите";" покажи как махаш за довиждане, как се козирува", за всяка ръка, по инструкция и при имитиране. Оценяването на изпълнението е качествено и количествено (по трибална скала: 2 –точно, координирано действие; 1- приемливо, 0- неточно действие), отбелязват се типовете грешки, напр. използване на ръката като инструмент. За коректната оценка се взема консенсусното мнение на двама изследователи, за повечето от пациентите са направени видео записи на изпълнението

Допълнително се тестува способността за превключване от една мануална позиция към друга (кинетични праксисни проби) с отчитане на инертност, персевериране на предишни задачи и под. (Райчев Р и съавт., 2001)

3.1.6. Генеалогични, молекулярно-генетични, невропатологични и биохимични изследвания

Част от изследванията в това проучване са порведени в Катедра по медецинска генетика, София; Каролинска Институт, Худинге, Швеция; Technische Universität München, Мюнхен, Германия; Ludwig-Maximilians-Universität München, Мюнхен, Германия; Катедра по неврология и невропатология, Виена, Австрия, Катедра по невронауки, Centro Hospitalar Lisboa Norte, Португалия; Radboud University Medical Center Нимеген, Холандия; Университетът на Verona-AOUI-Verona, Верона, Италия. Молекулярно-генетичните изследвания са извършвани на сляпо спрямо клиничната диагноза на пациентите, и обратното.

3.1.6.1. Генеалогичното (родословно) изследване

Мащабни теренни проучвания бяха проведени в страната с оглед **генеалогично (родословно) изследване** за изграждане на родословни дървета и установяване начина на унаследяване на БА при фамилните случаи.

Информация за засегнатите индивиди в родословията е получена от пациентите или ключови информанти от фамилията. По време на тези проучвания са събирани и кръвни проби с оглед провеждане на молекулярно-генетично изследване. Клинико-генетичната диагностика на начина на унаследяване следваше принципите, описани от М. Абаджиев (1973).

3.1.6.2. Молекулярно-генетичен анализ

За провеждане на генетичния анализ беше използвана високомолекулна ДНК, изолирана от ядрени кръвни клетки в периферна кръв. Кръвната проба е вземана 30 мин. до 1 час след хранене в пластмасова епруветка с антикоагулант - K_3EDTA. Съхранявана е преди обработка максимум 48 часа при +4°C.

Изготвяне на ДНК проба и цялостно екзомно секвениране със следваща генерация секвениране

Геномна ДНК се изолира с използване на QIAamp DNA Mini kit (QIAGEN), съгласно инструкциите на производителя. Екзомно обогатяване се извърши чрез използване на Nextera Rapid Capture Exome Kit (Illumina). Целите екзомни библиотеки се секвенираха с помощта на 100 bp paired-end v3 chemistry върху Illumina HiSeq 2000 платформа. NGS прочитите се съпоставиха с b37 геномно асемблиране чрез 1000 геномният проект (Abecasis et al., 2012) проведени cGenomeAnalysis Toolkit (GATK) (McKenna et al., 2010) с помощта на BWA-MEM aligner (Li&Durbinq 2009). b37асемблирането се базира на GRCh37 асемблиране с човешки decoy и човешки херпесвирус 4 тип 1 (Epstein-Barr Virus; AC:NC_007605) секвенция. Бяха приложени най-добрите GATK практики (Van der Auwera et al., 2013), за PCR и optical duplicate removal (Picard), INDEL прегрупиране и базово качествено рекалибриране на резултатите, за да се премахнат системни грешки на платформата за секвениране. Вариантите са открити чрез GATK haplotype caller алгоритъм (версия 3.1-1). За контролиране на процента на фалшиво-положителните варианти повторното калибриране се извършва върху цялата

кохорта. Допълнителни QC стъпки са извършени с помощта vcftools (версия 0.1.9) и статистически анализ се извършва в R (версия 3.0.1).

Следваща генерация секвениране с изследавне на панел от гени за деменция

Геномна ДНК се изолира от периферна кръв, съгласно стандартни протоколи. Качеството и количеството на ДНК се оцени с флуорометър. Всички ДНК проби бяха нормализирани до 200 ng/mL. Пациентите са изследвани с панел от 17 гени за деменция (PRNP, PSEN1, PSEN2, APP, C9orf72, GRN, MAPT, CHMP2B, TARDBP, FUS, SOD, LRRK2, SNCA, PRNP, ApoE, TREM2, SQSTM1, SIGMAR1) които са замесени в етиологията на наследствена БА, ФТД, ФТД-ЛАС, Паркинсонизъм и прионови заболявания.

Апликон секвениране на платформа Ion Torrent PGM се провежда с AmpliSeq панел, състоящ се от 196 различни таргети в 17 гена, 2 SNP's и 3 STR-маркери, с 200-базови апликона и върху 316-Chip. На единична серия на Illumina MiSeq, всички 135 проби са обработени едновременно, за достигане на желаната дълбочина на покритие> 150x. Оценени са вариантите, които са вероятно и възможни за мутация. Файлът с вариантите е филтриран с цел изключване на всички нуклеотидни позиции, които се равняват на референтния, включване на всички варианти с rs номер независимо от честотата имата и включване на всички варианти, настъпващи в рамките на целия набор от данни с честота между 1 и 3. За по-нататъшният анализ и филтриране се използва общ мутационен скор (ОМ) генериран чрез NextGENe software algorithm (v2.3.3). Списък на вариантите включва всички известни мутации и полиморфизми, всички други варианти с ОМ скор ≥20 и тези с ОМ скор≥10 със съответен rs номер. Окончателният анализ, обработка и проучване на вариантите е дело на дисертанта, което се осъществи по време на научния престой в Каролинска институт, Швеция.

Секвениране по Сангър

Всички двойки праймери за екзон-амплификация са проектирани с напредващ алтернативен MTR и обратна M13 опашки, за да се улесни секвенирането на двете вериги на ДНК. Всеки екзон беше индивидуално анализиран чрез директно секвениране на всеки PCR продукт на автоматизиран ДНК секвенатор (ABI 3130, ThermoFisher Scientific), използвайки BigDyeTerminatorv3.1CycleSequencing Kit (Thermo FisherScientific).

Всички редки варианти, идентифицирани от секвениращия ампликон на Ion Torrent PGM платформа platform бяха валидизирани чрез секвениране по Сангер. Секвенирането по Сангер се извърши чрез директно ДНК секвениране с ABI 3100 with the BigDye 3.0 kit според инструкциите на производителя.

Генотипизиране на C9orf72 G4C2

Използван е алтернативен PCR анализ с repeat-primed PCR assay (reverse RP-PCR) и short tandem repeat (STR) fragment length анализ с flanking праймери оптимизирани за алели с високо съдържание на GC (STR-PCR), позволяващи надеждна идентификация на носителите на G_4C_2 експанзии и точен размер на нормалните дължини. Тези анализи са извършени при всички изследвани проби. Характерният амплификационен патерн (>40 повторения) на електроферограма се счита за доказателство за експанзията на патогенното повторение (Ratti et al., 2012; Gijselinck et al., 2012; van der Zee et al., 2012).

Детекция на APP дупликации

Ние използвахме комбиниран метод на микросателитен генотипизиращ маркер с количествен PCR в реално време за детекция на APP дупликации.

ApoE генотипиране

Аполипопротеин Е (ApoE) е мултифункционален протеин, играещ централна роля в липидния метаболизъм и невробиология. ApoE има три основни изоформи

(ε2, ε3, ε4), кодирани от различни алели на един ген. ApoE генотипа на всеки пациент беще определян чрез стандартна PCR методика.

3.1.6.3. Невропатоанатомично изследване

Невропатоанатомичното изследване се проведе в Медицински университет, Виена, Австрия. Невропатоанатомичното проучване се проведе върху фиксирани с формалин, парафинови блокове. Изследвани са участъци от фронталната, сингулатната, темпоралната, париеталната и окципиталната кора, енториналния кортекс и хипокампа, амигдалата, нуклеус каудатус, нуклеус акумбенс, путамен и глобус палидус, базалното ядро на Meynert, таламуса, субталамичното ядро, средния мозък, понса, продълговатия мозък и малкия мозък с нуклеус дентатус. В допълнение към Hematoxylin and Eosin (H&E), Luxol Fast Blue/nuclear fast red, Bielschowsky and Gallyas оцветявания, следните моноклонални антитела се използваха за имунохистохимия: anti-tau AT8, AT100, AT180, AT270, anti-4R tau (RD4), anti-3R tau (RD3), anti-phospho-TDP-43 (pS409/410), anti-TDP-43, anti-ubiquitin, anti-α-synuclein (clone 5G4), anti-Aβ (clone 6F/3D), anti-p62. В допълнение, е приложено поликлонално anti-FUS и поликлонално anti-Lrrk2 антитела. Направен е и Tau анализ в Sarkosyl-неразтворими фракции.

3.1.6.4. Измерване на серумни нива на GRN

Нивата на GRN се определят с Progranulin (човешки) ELISA Kit (Adipogen, Incheon, Korea) съгласно протокола на производителя с разреждане на серума 1:50. В експеримента са включени и проби от нормални контроли, положителна контрола с патогенна GRN мутация, водеща до хаплоинсуфициенция.

3.1.6.5. Ликворни биомаркери

Анализът на ликворните биомаркери се извършва в рамките на рутинната клинична практика при пациенти с когнитивни нарушения в клиника по психиатрия към Technische Universität München, Мюнхен, Германия. Ликворните

проби са анлизирани проба по проба, като се използват търговски достъпни Имуноензимен анализи (INNOTEST, Innogenetics) за определяне на нивата на Ab1-42, p-tau и t-tau.

3.1.6.6. Еритроцитни анализи

- Микрофлуидно устройство за изследване на пасажа на еритроцити (Cluitmans et al., 2014)
- Имуноблот анализ със специфични антитела срещу active Lyn (Lyn-396), total Lyn (Lyn), асоциирани с мембраната на червените кръвни клетки
- Оценка на съдържанието на хореин в еритроцитите, чрез теста на Western-blot (Dobson-Stone et al., 2004)

3.1.7. Статистически методи

Дескриптивната статистика е описана със средни стойности и стандартни отклонения (SD). Разликите между групите във възрастта, образованието и резултатите от невропсихологичните тестове са оценявани с помощта на ANOVA (one-way вариационен анализ). При наличие на значим ефект при ANOVA, разликите между групите се анализират post-hoc две по две с Bonferroni анализ ($p<0.05$). Честотата на алелите е определяна чрез анализ на честотата на генотиповете. Тяхното разпределение се оценява чрез Pearsons chi-squared тест и Fisher's exact тест при необходимост. Сравнение на три групи е извършено чрез ковариететен анализ на ANCOVA. В случаите, при които се установява статистически значима разлика между групите при някой от основните клинични параметри, като например образователния ценз, пол, възраст и тежест на заболяването, е провеждан ковариентен анализ (ANCOVA).

3.2. Контингент

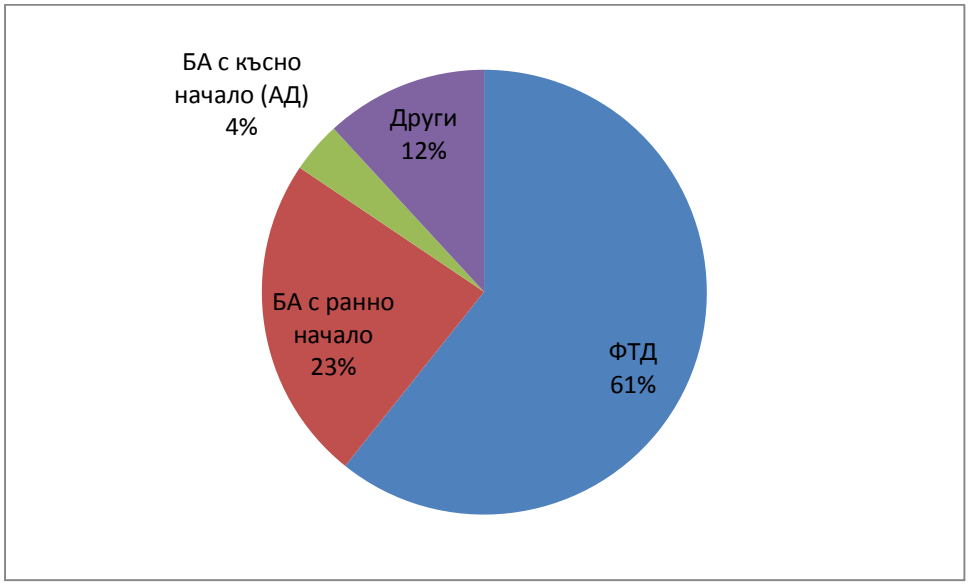
Този труд съдържа отделни проучвания с отделен контингент на болни.

I – Клинико-генетични проучвания при ФТД и сродни заболявания

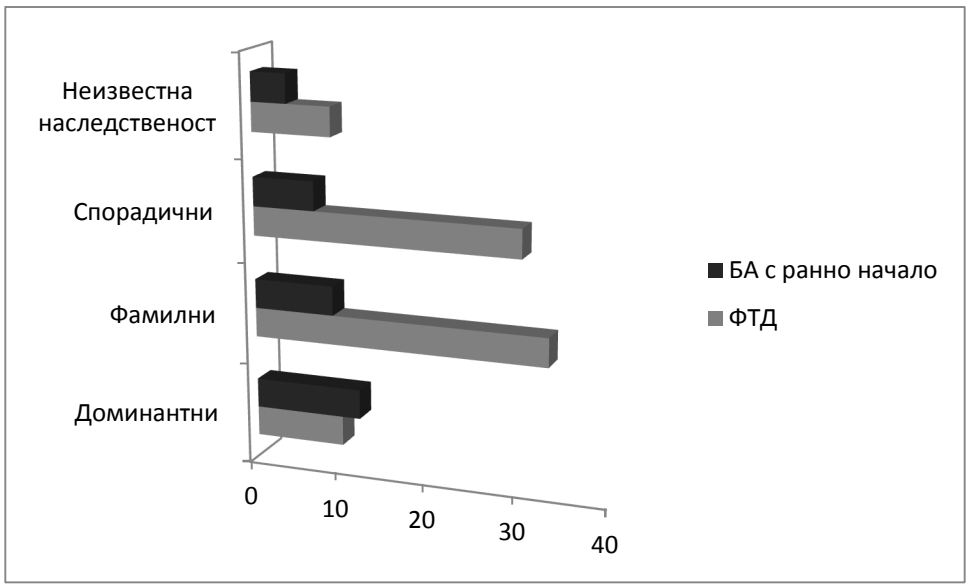
Проучването е провеждано в Клиниката по неврология на УМБАЛ „Александровска" София, или по време на теренните проучвания из страната при 135 дементно болни, страдащи от ФТД/БА и други невродегенеративни заболявания (фиг 6). Данните за фамилност са представени във фиг. 7.

Извадката представлява подбрани, последователно изследвани пациенти с деменция с налична ДНК банка в специализирания център по когнитивни и невродегенеративни заболявания към Клиника по неврология, УМБАЛ „Александровска"; София, България. Предвид нарастващите доказателства за генетично и клиникопатологично припокриване между невродегенеративните заболявания, ние провеждаме нашия анализ на кохорта, съставена от 82 пациенти със заболявания в спектъра на ФТЛД, 32 пациенти с БА с ранно начало (фамилна БА с ранно начало и/или БА с ранно начало с нетипична клинична характеристика), 5 пациенти с БА с късно начало и автозомно-доминантно унаследяване и 16 пациенти с други смесени заболявания с ранно начало/фамилни невродегенеративни заболявания, протичащи с деменция. Спектърът от ФТЛД нарушения се състои от 42 пациенти с П-ФТЛД, 12 пациенти с НФ-ППА и 5 пациенти със семантичен вариант на ППА. Диагноза ФТЛД-ЛАС е поставена на 7 пациенти. 13 пациенти са с клинична диагноза на КБС и 3 пациенти са с ПСП, в съчетание с п-ФТД. Други смесени с ранно начало/фамилни невродегенеративни заболявания включват ранен паркинсонов синдром, спиноцеребеларна атрофия, мултисистемна атрофия, деменция с ранно начало, в съчетание с левкоенцефалопатия и/или мозъчна хеморагия. Пациентите са представители от всички региони на страната. Това е проспективно проследяващо проучване. Липсващата информация е допълнена по време на проследяващите

визити, допълвана е и фамилната история и са взети допълнителни проби от членовете на семействата, където е било възможно.



Фиг. 6. Клинична характеристика на извадката. БА- болест на Алцхаймер; ФТД- фронтотемпорална деменция; АД- автозомно-доминантен



Фиг. 7. Фамилност при пациенти с ФТД и БА с ранно начало. БА- болест на Алцхаймер, ФТД- фронтотемпорална деменция; абсциса- брой на пациенти

Използвана е следваща генерация секвениране (NGS) с провеждане на масивно паралелно секвениране на 17 гени, замесени в етиологията на дементните заболявания като по-малко дискриминативна стратегия със спестяване на време и средства, в съчетание с PCR базирана технология за откриване на експанзия на хексануклеотидни повторения в C9orf72 гена с цел охарактеризиране на спектъра на мутациите, каталогизиране на генетичните варианти и установяване на клинико-генетични корелации при Българска популация от дементно болни.

Клиничните характеристики на пациентите са представени в таблица 14.

Таблица. 14. Клинична характеристика на включените пациенти

Пациенти (N=135)	ФТД (N=82)	БА с ранно начало (N=32)	Други диагнози (N=21)
Пол (ж/м)	48/34	18/14	9/12
Възраст на дебют	56.7±7.3	54 ±11.1	55.8±17.8
Доминантни случаи	10	12	7
Фамилни случаи	33	9	6
Спорадични случаи	30	7	5
Случаи с неизвестна наследственост	9	4	3

II- Цялостно екзомно секвениране и невропатологично изследване при фамилия с деменция с ранно начало

Проведени са подробни невропатологични изследвания и генетични изследвания със цялостно геномно секвениране при една фамилия с подробно описание на генотип-прототип-фенотип корелации.

III. ApoE полиморфизъм и ликворни биомаркери

Проучването е провеждано в Клиниката по психиатрия, Technische Universität München, Мюнхен, Германия при 117 дементно болни, страдащи от БА (от които 62 пациенти с БА с ранно начало) (таблица 15). При тях са проведени подробни клинични, невропсихологични, невроизобразяващи изследвания

(включително FDG-PET и амилоид PET), изследване на ликворни биомаркери и ApoE генотипизиране. Пациентите са подбрани и обработени след подробен анализ и интерпретация на всичките изследвания от страна на дисертанта по време на научния престой в Мюнхен-Германия. Този труд е резултат на интереса на дисертанта към ApoE полиморфизма и ефектите му върху БА, като продължение на предишния й труд. Целта на настоящото проучване беше да се изследват асоциациите на честотата на ApoE ε4 алела, генотипа, възрастта, пола и възрастта на дебюта с нивата на ликворните биомаркери Aβ1-42, t-tau и p-tau в моноцентрова, специализирана за когнитивни нарушения клиника при група пациенти с БА, по-голямата част от които са с БА с ранно начало.

Таблица. 15. Клинична характеристика на групите

Характеристики	**Обща БА** (n=117)	**БА с ранно начало** (n=62)	**БА с късно начало** (n=55)
Пол (мъже/жени)	57/60	28/34	29/26
Продължителност на заболяването (години)	2.5 (2.3)	2.7 (2.6)	2.2 (1.8)
Образование (години)	12.2 (3.9)	12.3 (4.2)	12.1 (3.5)
MMSE	22.3 (4.3)	23.2 (3.7)	21.5 (4.7)

Данните са средно аритметични (±SD); БА- болест на Алцхаймер; MMSE- Mini Mental State Examination

IV- Клинико-генетични проучвания при първи доказан случай на невроакантоцитоза в България

В допълнение към подробните клинични, невропсихологични и невроизобразяващи методи, са проведени подробни анализи на червените кръвни клетки. Описва се също ефекта от терапията при този случай.

Контролни групи от клинично здрави лица

В проучването участват и 40 клинично здрави лица. При тях са проведени тестовете от невропсихологичната батерия. Контролната група е съставена от клинично здрави лица, които съответстват по възраст, пол и образователен ценз на пациентите. Те не съобщават данни, нито имат симптоми за каквото и да е неврологично или психиатрично заболяване и невропсихологичното изследване не показва нарушение на когнитивните им функции.

Глава 4. Собствени проучвания

4.1. Честота, фенотипна вариабилност и невропсихологични и невроизобразяващи характеристики на *C9orf72* мутации в българска кохорта от дементно болни

Неотдавна, експанзията на хексануклеотида GGGGCC в C9ORF72 гена бе идентифицирана като обща генетична причина за фронтотемпорална деменция (ФТД) и латерална амиотрофична склероза (ЛАС) и тази обща група заболявания се реферират като група заболявания с9ФТД/ЛАС (DeJesus-Hernandez et al., 2011; Renton et al., 2011; Gijselinck I, 2011). Експанзията е локализирана upstream от C9orf72 кодиращата област - в първия интрон или промоторния регион и кодира dipeptide-repeat протеини (DRP), които са показани, че се агрегират вътреклетъчно (Mori K, 2013).

Няколко механизми, включително РНК токсичност, агрегати от дипептедни протеини свързани с повторенията и хаплоинсуфициенция на C9orf72 до момента са предполагаеми патогенетични механизми на тази мутация. През последните 4 години изследванията са разкрили редица ключови характеристики на тази мутация в областта на клиничните характеристики, невроизобразяването, патологията и генетиката (E. Devenney, 2015).

Прототип и фенотип характеристиките на носителите на C9orf72 мутации са по-хетерогенни, отколкото бяха първоначалните предположения. Поради това те са признати като хамелеон сред генетичните мутации. Патологичната картина на носителите на мутации е вариабилна и не винаги се характеризира с типично изобилие на TDP43-позитивна патология. Носителите на експанзията показват характерни p62 положителни, TDP-43 отрицателни включвания в малкия мозък и хипокампалните неврони, които също съдържат dipeptide repeat proteins (DPR), образувани от sense и antisense RAN (repeat associated non ATG-initiated) (Davidson, 2014).

Мутациите в C9ORF72 гена са асоциирани със спектър или континуум от клинични прояви, с изолирана ФТД в единия край, БДН в другия край и комбинация от поведенчески/когнитивни и БДН в средата. Въпреки това, проучванията показват значително фенотипно разнообразие. Описани са също така C9orf72 мутации при клинична диагноза на ПБ, болест на Кройцфелд-Якоб, болест на Хънтингтън, бавно прогресиращ поведенчески вариант на ФТД (Khan et al., 2012), дефинитивна диагноза на БА (Majounie et al., 2012) и по-рядко при патологично потвърдена деменция с телца на Леви, КБД, атаксични синдроми и ПСП (Khan et al., 2012; Majounie et al., 2012, Beck et al., 2013; Harms et al., 2013; Snowden et al., 2012a, 2012b; Lesage et al., 2013; Lindquist et al., 2013; Majounie et al., 2012).

Споделените молекулярни механизми обикновено са резултат от припокриващи се генетични фактори. Допълнителното охарактеризиране на фенотипния спектър на гените, участващи в процеса на невродегенерация, подобрява клиничните и молекулярните модели на заболяването (Bradley F. Boeve, 2012).

Отчетената честота на мутациите за C9orf72 гена в различните популации е 23% - 50% при фамилна ЛАС, с възможен север-юг низходящ градиент, и 4% -8% при лица със спорадична ЛАС (Boeve et al., 2012; Byrne et al., 2012; Cooper-Knock et al., 2012; Majounie et al., 2012; Ratti et al., 2012). Подобни честоти на мутациите са описани при пациенти с фамилна (15% -55%) или спорадична (2% -6%) ФТД (Hsiung t al., 2012; Simon-Sanchez et al., 2012; Snowden et al., 2012). Словенско проучване открива честота от 5.9% патогенна C9ORF72 експанзия сред пациенти с ЛАС в тази малка двумилионна централно-европейска славянска страна (Vrabec K, 2015). Въпреки това, честотата на експанзията на това повторение при ФТД в различни популации от източноевропейските страни все още не е изследвана. Тук ние изследвахме честотата на патологичната експанзия на C9ORF72 хексануклеотидно повторение в кохорта от фамилна и спорадична ФТД/БА с ранно начало и свързаните заболявания при 135 пациента . Това изследване представя първия генетичен скрининг на C9orf72 мутациите в българска кохорта и доколкото ни е известно това е и първото такова проучване в източно европейска кохорта с

БА/ФТД. Описваме подробно клиничните, невропсихологичните и харастеристиките от невроизобразяването на 4 носители на C9ORF72 мутация с широк фенотипен спектър на невродегенеративни заболявания и атипични клинични и невропсихологични прояви. Детайлни сложни невропсихологични и езикови тестове биха могли да разкрият специфични характеристики на носителите на C9ORF72 мутация.

Материал и методи

Контингентът е описан в глава „Контингент".

Критерии за диагностицирането на болест на Алцхаймер

Болните, страдащи от БА, се диагностицират въз основа на DSM-IV (APA, 1994) критериите за "Деменция от Алцхаймеров тип" и NINCDS/ADRDA (McKhann, et al., 1984) критериите за вероятна болест на Алцхаймер.

В зависимост от възрастта на поява на първите симптоми, според Международна Класификация на Болестите (МКБ) 10 ревизия (WHO, 1993) се различават две форми на БА, които са клинично и патологично много подобни:

- Болест на Алцхаймер с ранно начало (Early Onset Alzheimer's disease) – преди 65 годишна възраст.

- Болест на Алцхаймер с късно начало (Late Onset Alzheimer's disease) – след 65 годишна възраст.

Диагнозата на вероятната БА е поставена в съответствие с критериите на National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA) (McKhann et al., 1984). Всички случаи са били ревизирани според актуалните диагностични критерии (NIA-AA, 2011). Пациентите са били оценявани, използвайки стандартен протокол, който включва подробна клинична и фамилна анамнеза, неврологичен преглед,

всеобхватни невропсихологични изследвания, биохимични анализи и невроизобразяване.

Критерии за диагностициране на фронтотемпорална деменция

Различните подтипове на ФТД са диагностицирани съобразно съвременните критерии на Gorno-Tempini et al., 2011; Rascovsky et al., 2011; Armstrong et al., 2013; Litvan, et al 1996, Brooks, 2001. При нужда случаите са били ревизирани според актуалните диагностични критерии.

Фамилната анамнеза е получена 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 родниините 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. Всички участници са подписали информирано съгласие. Информираните съгласия са одобрени от локалната етична комисиа на колаборирашите центрове.
Клиничните характеристики на пациентите, са представени в таблица 14.

Невропсихологични изследвания

Използвана е подробна невропсихологична батериа за оценяване на множество когнитивни области (памет, гнозис, праксис, езикови функции и внимание/екзекутивни функции). Ние изследвахме общия когнитивен статус със скалата MMSE. Паметовите процеси са изследвани с Buschke Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT), използвайки няколко показатели:

непосредствено свободно припомняне, общо припомняне, разпознаване, свободно отсрочено припомняне и общо отсрочено припомняне. Вниманието се изследва чрез Trail Making Test част А (ТМТ-А), когнитивната флексибилност като част от екзекутивните функции е изследвана от Trail Making Test част В. Други тестове за екзекутивните функции са Stroop CWT; вербална флуентност (Isaac's Set Test); Фонемна вербална флуентност. Езиковите функции са изследвани с 15-item субтеста на Boston Naming Test (BNT), семантична вербална флуентност, Boston Diagnostic Aphasia Examination (BDAE) субтестове, семантични задачи (дума-образ дискриминация, семантична асоциация) и Picture Naming Object (60 items). Копирането на Rey-Osterrieth Complex Figure Test и copy figure test (CERAD) оценяват зрително-пространствените способности и конструктивен праксис. Невербалната памет се изследва чрез отсрочено припомняне на Rey-Osterrieth Complex Figure Test и copy figure test (CERAD). Digit span (forward and backward) се изследва за оценка на краткосрочна и работна памет.

Основните поведенчески симптоми на ФТД са систематично изследвани чрез интервю на болногледача на базата на стандардизирана скала Frontal Behavior Inventory (FBI), Neuropsychiatric Inventory (NPI) и Geriatric Depression Scale (GDS).

Невроизобразяване

При пациентите е проведена магнитно-резонасна томография (МРТ). Използвани са валидизирани МРТ визуални рейтингови скали: Five-step Kipps/Davies scale за ФТД (Davies, 2006; Kipps, 2007); 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); Използвана е три степени на тежест съгласно Fazekas скала; Four-step (генерализирана) скала на Pasquier за глобалната кортикална атрофия; и Five-step Scheltens scale за атрофия на медиален темпорален дял (Scheltens, 1992). Визуалните скали бяха оценени след подходящо обучение за

тях. След оценка от незевисим специалист се постигна много висок коефицинт на надеждност между оценителите.

Молекулярен анализ

Геномна ДНК беше изолира от периферна кръв съгласно стандартни протоколи. Качеството и количеството на ДНК беше оценено с флуорометър. Всички ДНК проби бяха нормализирани до 200 ng/mL.

Генотипизиране на C9orf72 G4C2

Използван е алтернативен PCR анализ с repeat-primed PCR assay (reverse RP-PCR) и short tandem repeat (STR) fragment length анализ с flanking праймери оптимизирани за алели с високо съдържание на GC (STR-PCR), позволяващи надеждна идентификация на носителите на G_4C_2 експанзии и точен размер на нормалните дължини. Тези анализи са извършени при всички изследвани проби. Характерният амплификационен патерн (> 40 повторения) на електрофероrрама се счита за доказателство за експанзията на патогенното повторение (Ratti et al., 2012; Gijselinck et al., 2012; van der Zee et al., 2012).

Резултати

Тази кохорта (135 пациенти с деменция) включва 29 случая с автозомно доминантно унаследяване, 48 фамилни случаи, 42 спорадични случаи и 16 лица с неизвестна наследственост. При пациенти с БА с ранно начало има значително по-голям брой индивиди, в сравнение с групата с ФТД. Едно от обясненията може да бъде критериите за подбор на групите: всички случаи на ФТД и само тези с БА с ранно начало, които са фамилни или с атипична клинична картина. Средната възраст на дебюта на заболяването е 55.9 ± 9.0 години, в диапазона от 23 до 77 години. Ние открихме, че 27 лица от нашата кохорта (20%) са с възраст на дебюта ≤50 години.

Честотата на *C9ORF72* мутациите

От 135 скринирани случая са открити 4 пациенти, които са носители на C9orf72 мутацията. Тази мутация е открита в хетерозиготно състояние. Резултатите показват, че 3/82 (3.7%) от всички случаи на ФТД и 1/37 (2.7%) от всички случаи на клинична БА имат C9orf72 мутация. Не са идентифицирани мутации в 16-те случаи с други невродегенеративни заболявания. Широката гама от експанзии на повторенията при пациентите е 2-19 единици, а най-честите повторения при всички пациенти са 2 единици, последвани от 5, 8 и 6. При носителите на експанзията ние не наблюдаваме междинен или патологичен брой повторения за втория алел (2-6 повторения).

Двама пациенти със C9orf72 мутация са с автозомно доминантно унаследяване, а един пациент има най-малко един засегнат родственик, но не отговаря на критериите, използвани за автозомно доминантно унаследяване. Един от случаите носител на мутацията не съобщава за фамилна обремененост. Родословни дървета на пробандите 1-4 са показани след представяне на отделните случаи. Фенотипният спектър на пациентите, носители на c9orf72 хексануклеотидна експанзия е много разнообразен, дори в рамките на една и съща фамилия.

Таблица. 16. Клинична характеристика на пациенти със C9orf72 мутация

Характеристики	Случай 1	Случай 2	Случай 3	Случай 4
Клинична диагноза	П-ФТД	ФТД/ЛАС	ФТД-ПСП	Вероятна БА
Пол	м	Ж	Ж	м
Дебют	50	50	49	61
Възраст на диагнозата	57	52	53	65
Продължителност на заболяването (години)	12	4	5	8
Възраст при смъртта	-	54	54	69
Наследственост	фамилен	доминантен	Спорадичен	Доминантен (смесено начало)
Начални симптоми	Поведенчески нарушения, тревожност	Апатия, брадикинезия	Дезорганизацияпадания поведенчески нарушения	Паметови нарушения
Неврологичен статус				
• Оживени рефлекси	+	+	+	+
• Хофман	-	+	-	+
• Бабински	-	+	-	-
• Орални автоматизми	+	+	+	+
• Псевдобулбарен синдром	+	+	+	-
• Булбарен синдром	-	+	-	-
• Ригидност	+	+	+	+
• Брадикинезия	+	+	+	+
• Постурална нестабилност	-	+	+	-
• Тремор	-	-	-	-
UPDRS – III	18	27	44	14
Допа-отговор	+	-	-	-
GDS	4	5	4	4

БА- болест на Алцхаймер; ПСП- прогресивна супрануклеарна парализа, п-ФТД- поведенчески вариант на ФТД; ФТД-ЛАС- фронтотемпорална деменция/латерална амиотрофична склероза; UPDRS- Unified Parkinson's Disease Rating Scale; GDS- Geriatric Depression Scale; ж- женски пол; м-мъжки пол;

Клинични, невроизобразяващи, поведенчески и невропсихологични данни

Демографски данни за 4-те пациента носители на C9orf72 мутация са обобщени в таблица 16. Средната възраст на дебюта на заболяването е 52.5 ± 5.6 (± SD, диапазон 49-61) години. Средната продължителност на заболяването от началото на симптомите до смъртта (п = 3) или времето на последния преглед (п = 1) е 7,2 ± 3,6 (± SD, диапазон 4-12).

Подробните данни от неврологичния статус и двигателните симптоми, оценени с Част III от Unified Parkinson`s Disease Rating Scale (UPDRS) са документирани. Основните поведенчески симптоми на ФТД бяха проучени систематично по време на интервю с лице, полагащо грижи за пациента и са записани в стандартизиран списък базиран на FBI. Освен това са проведени и изследванията със скалите NPI и GDS. Неврологичните и поведенческите симптоми са описани по-подробно в Таблица 16,17.

Визуалните оценъчни скали разкриват вариабилност при отделните случаи. Общите данни от МРТ визуални оценъчни скали за тези случаи са обобщени в таблица 18.
Клиничният фенотип е вариабилен при 4-мата пациенти със C9ORF72 мутации. Единият пациент е диагностициран клинично като ФТД-БДН, другият пациент е с П-ФТД, третият е с ПСП, в съчетание с прояви на поведенчески вариант на ФТД и четвъртият е с клинично вероятна БА. В момента на провеждане на невропсихологичните изследвания и четирима пациенти са в начален стадий на болестта, като по този начин става възможно подробното изследване на невропсихологичния профил в началото на заболяването. Индивидуалните данни са описани по-долу:

Табл. 17. Основни поведенчески нарушения при пациенти със C9orf72 експанзия

Frontal behavior Inventory (FBI) (Kertesz, et al, 2000)	**Случай 1 (п-ФТД)**	**след 1 г.**	**Случай 2 (FTD/ALS)**	**след 1 г.**	**Случай 3 (ФТД-ПСП)**	**Случай 4 (БА)**	**след 2 г.**
MMSE	20	15	26	24	25	23	14
FBI-A	18	25	15	21	21	5	18
• Апатия	3	3	3	3	2	1	2
• Аспонтанност	3	3	3	3	2	1	2
• Индиферентност	1	2	1	2	2	0	2
• Ригидност	2	3	2	3	3	1	2
• Лично неглижиране	2	3	1	2	3	0	2
• Дезорганизация	3	3	2	3	3	1	3
• Липса на внимание	1	2	2	2	3	1	2
• Некритичност	2	3	1	2	2	0	2
• Логопения	1	3	0	1	1	0	1
• Семантична деменция	0	0	0	0	0	0	0
• Афазия	0	0	0	0	0	0	0
• Апраксия	0	0	0	0	0	0	0
FBI-B	14	25	5	8	17	2	10
• Персеверации	2	2	3	3	3	1	1
• Раздразнителност	1	3	0	1	0	1	2
• Прекомерна шеговитост	0	0	0	0	0	0	0
• Импулсивност	3	3	1	2	2	0	0
• Колекционизъм	1	3	0	0	0	0	0
• Неуместност	2	3	1	1	3	0	1
• Скитане	1	3	0	0	0	0	2
• Агресия	1	2	0	0	0	0	1
• Хипероралност	1	2	0	0	2	0	2
• Хиперсексуалност	0	0	0	0	2	0	0
• Утилизационно поведение	1	1	0	0	2	0	0
• Инконтиненция	1	3	0	1	3	0	1
FBI – обща оценка	**32**	**50**	**20**	**29**	**38**	**7**	**28**

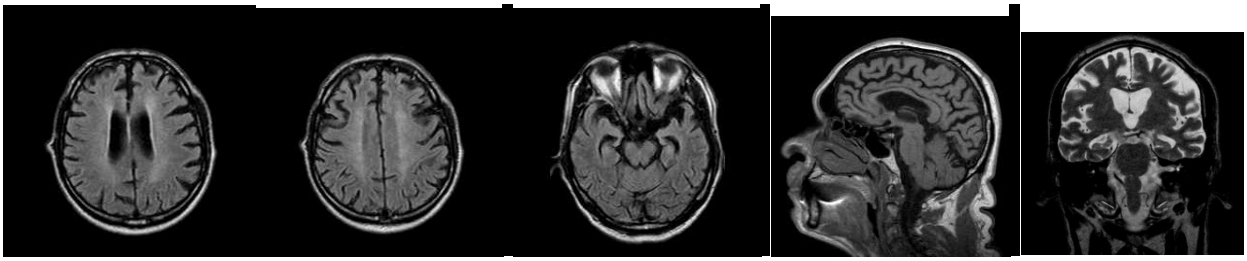
БА- болест на Алцхаймер; ПСП- прогресивна супрануклеарна парализа, п-ФТД- поведенчески вариант на ФТД; ФТД-ЛАС- фронтотемпорална деменция/латерална амиотрофична склероза; FBI - Frontal behavior Inventory; MMSE- mini mental state examination;

Табл. 18. Визуални оценъчни скали (MRI) при пациенти със C9orf72

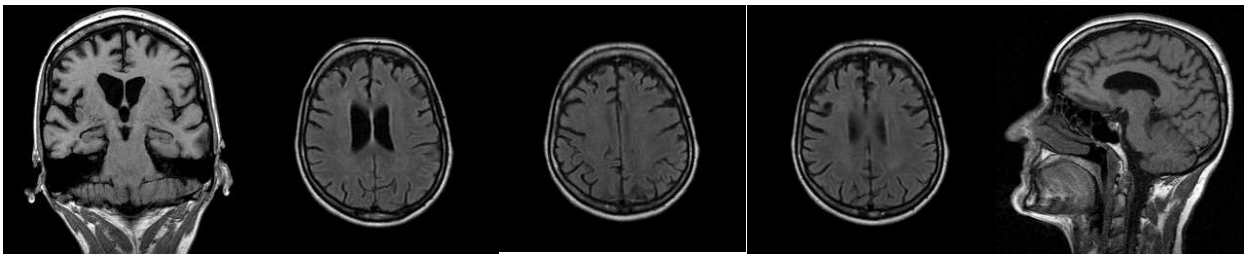
Визулни оценъчни скали (MRI) (дясно/ляво)	**Случай 1 (п-ФТД)**	**Случай 2 (ФТД/ЛАС)**	**Случай 3 (ФТД-ПСП)**	**Случай 4 (БА)**
MMSE (по време на изобразяването)	20	26	25	23
MTA atrophy (0-4)	2/2	1/1	2/2	2/2
Modified Fazekas scale (0-3)	2	0	1	1
Posterior Atrophy (0-3) (Kipps, 2007)	0/0	0/0	0/0	2/2
Lobar atrophy (Koedam, 2011)				
• **Anterior temporal lobe (0-4)**	2/2	1/0	0/0	2/2
• **Posterior temporal lobe (0-4)**	2/2	0/0	0/0	2/2
Global Cortical Atrophy (0-3)				
• **Frontal**	2/2	1/1	0/0	1/1
Ventricular dilatation				
• **Frontal**	1/1	1/1	1/1	1/1
• **Parieto-occipital**	1/1	1/1	1/1	1/1
• **3-rd ventricle**	2	0	1	1

БА- болест на Алцхаймер; ПСП- прогресивна супрануклеарна парализа, п-ФТД- поведенчески вариант на ФТД; ФТД-ЛАС- фронтотемпорална деменция/латерална амиотрофична склероза;

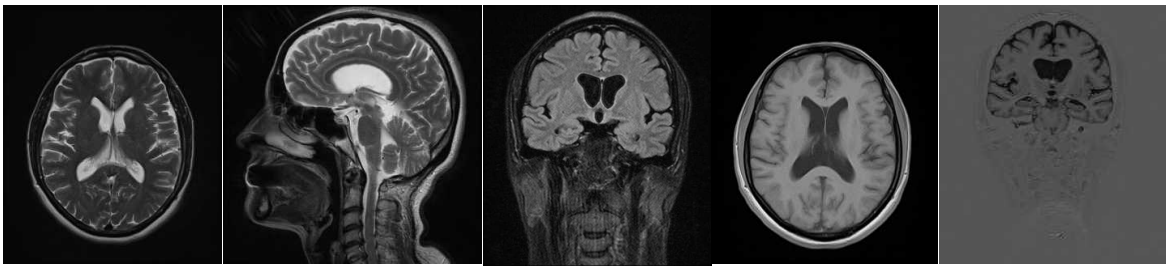
П-ФТД



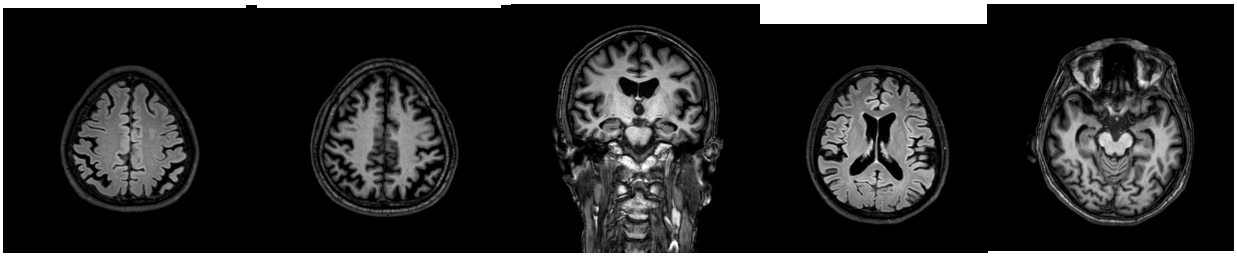
ФТД-ЛАС



ПСП



БА

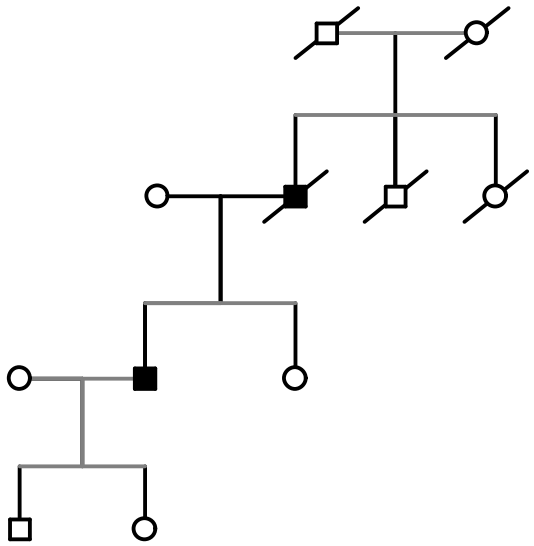


Фиг. 8. МРТ на главния мозък при случаите, носители на C9orf72 мутации

Случай 1 (П-ФТД)

Пациентът е мъж със средно образование (11 години), който проявява леки поведенчески нарушения като тревожност и нарушения в съня поне 7 години преди диагностицирането на П-ФТД. Шест години след началните симптоми, пациентът е хоспитализиран в клиника по психиатрия поради невропсихиатрични симптоми като делюзии, слухови и зрителни халюцинации. Пациентът става раздразнителен и е имал чести конфликти със съседите си. По повод психиатричните симптоми започва лечение с невролептици. Апатия, аспонтанност, социално изолиране и некритичност се забелязват от близките на фона на сравнително съхранен общ когнитивен статус (MMSE=27). По това време е освободен от работа поради конфликтност, агресивно поведение и делюзии. Една година по-късно, проведения неврологичен преглед установява оживени рефлекси, положителни орални автоматизми, лека дизартрия и допа-положителен паркинсонизъм с ригидност и брадикинезия. МРТ на главен мозък показва фронтална и темпорална атрофия с много лека асиметрия вляво и хипокампална атрофия (фиг. 8). Невропсихологичните изследвания демонстрират лека деменция (MMSE=20). Изследването на вербалната епизодична памет показва нарушения в епизодичната памет от предимно хипокампален тип. Установява се изразено дизекзекутивно нарушение и лека апраксия на крайници (идеомоторна, символична и конструктивна). Не се установяват данни за афазия, нарушения в експресията и разбирането при подробните езикови изследвания. Конфронтиращото назоваване е сравнително съхранена (BNT=13/15). При писмено назоваване на същите стимули, пациентът показва изразена аграфия, както и при писане под диктовка. Най-често срещаното нарушение е замяна на букви. Наблюдават се транспозиции, пропуски, инсерция/повтаряне на букви с жаргонаграфия (неразбираеми думи). Невербалната зрително-пространствена диспозиция е съхранена. Ние описваме находка на аграфия без афазия. (таблица 19, фиг. 9)

Пациентът има прояви на дезинхибиция, персеверации, импулсивност, тенденция за преяждане, липса на емпатия и критичност. Резултатът от FBI показва 32 точки. На базата на клинични, поведенчески, невропсихологични и невроизабразяващите данни, ние поставихме диагнозата на п-ФТД, съобразно актуалните диагностични критерии (Rascovsky et al., 2011).



Фиг. 9. Родословно дърво на случай 1

Една година по-късно се установа прогресивен функционален спад в ежедневието, когнитивен спад и влошаване на поведенческите нарушения. Резултатите на MMSE показаха снижение до 15. Спонтанната реч се редуцира с ехолалия и по-тежки поведенчески нарушения (FBI=53). Поведенческите нарушения показват подобрение след терапия с кветиапин. По време на следващите две години, заболяването прогресира до степен тежка деменция и мутизъм (MMSE=0). Установи се напредване на екстрапирамидната симптоматика и пациентът стана трудно подвижен.

Бащата на пациента е имал прогресивни когнитивни и поведенчески нарушения с 5 годишна давност и е починал на 70 годишна възраст. Майко му и сестра му (85 години и 57 години) нямат когнитивни и поведенчески прояви и невропсихологичните изследвания при тях не показват нарушения. Дядо на пробанда по бащина линия е починал рано в 4-тата декада.

Табл. 19. Невропсихологични изследвания при пациенти носители на C9orf72 мутацията

Невропсихолигични изследвания	**Случай 1**	**Случай 2**	**Случай 3**	**Случай 4**
Клинична диагноза	П-ФТД	ФТД/ЛАС	ФТД-ПСП	Вероятна БА
MMSE	20/30	26/30	25/30	23/30
Вербална епизодична памет				
Buschke (FCSRT)				
• Свободно припомняне	20/48	19/48	31/48	14/48
• Общо припомняне	30/48	43/48	45/48	26/48
• Отсрочено свободно припомняне	2/16	6/16	10/16	4/16
• Общо отсрочено припомняне	4/16	10/16	16/16	10/16
• Разпознаване	40/48	45/48	46/48	36/48
Невербална памет				
• Rey–Osterrieth complex figure test (ROCF) – отсрочено припомняне	-	-	21/36	-
• Copy figure test (CERAD) отсрочено припомняне	5/11	7/11	-	4/11
Краткосрочна памет				
• Digit span forward	5	7	7	6
Работна памет				
• Digit span backward	3	4	4	4

Внимание/Екзекутивни функции				
• TMT-A	215 (2 гр.)	136 (1 гр.)	NA	127
• TMT-B	NA	360 (5 гр.)	NA	245 (3 гр.)
• Stroop test				
I	51	40	NA	64
II	31 (1 гр.)	29 (2 гр.)		55
III (incongruent)	15 (5 гр.)	17 (4 гр.)		31 (3 гр.)
Вербална флуентност				
• Фонемна (М)	1	2	3	7
• IST	12	21	22	25
Зрително-пространствени функции				
• Rey–Osterrieth complex figure test (ROCF)	-	-	31/36	-
• Copy figure test (CERAD)	9/11	10/11	-	7/11
Езикови функции				
BNT	13/15	13/15	13/15	14/15
BDAE – разбиране/команди	13/15	14/15	-	11/15
BDAE – разбиране на параграф	-	-	9/12	-
BDAE – разбиране на четене (думи)	8/8	8/8	8/8	8/8
Вербална флуентност				
• Семантична	6	11	9	15
Апраксия	Лека (идеомоторна, символна)	-	-	-
Agraphia	+ (аграфия)	+ (аграфия)	Микрография	-

БА- болест на Алцхаймер; ПСП- прогресивна супрануклеарна парализа, п-ФТД- поведенчески вариант на ФТД; ФТД-ЛАС- фронтотемпорална деменция/латерална амиотрофична склероза; FCSRT- Free and Cued Selective Reminding Test; CERAD- Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease; TMT- Trial Making Test; BDAE- Boston Diagnostic Aphasia Examination; IST - Isaacs Set Test

Случай 2 (ФТД-ЛАС)

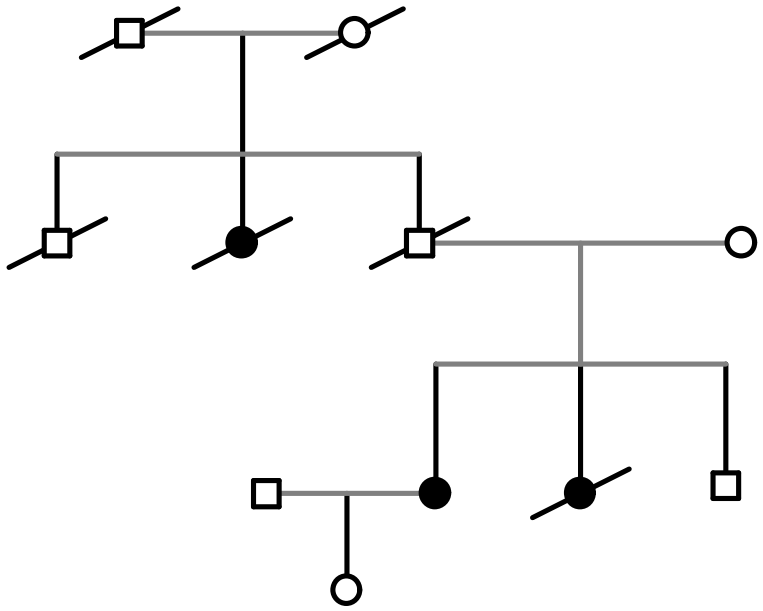
Пациентката е жена със средно образование (11 years). Оплакванията започват на 50 годишна възраст с поведенчески нарушения и забавеност на движенията. Появата на апатия, загуба на емпатия, индиферентност, соцална изолация, персеверации, лека импулсивност и делюзии беше последвана от бавно развитие на болест на двигателния неврон приблизително 1-2 години след началото на повеченческите нарушения и забавеност на движенията. Наблюдава се прогресивна дизартрия, дисфагия и дисфония. На 52 годишна възраст неврологичният преглед установи лека булбарна и псевдобулбарна симптоматика, пирамидни белези с наличието на хиперрефлексия, положителен Хофман и Бабински двустранно, спастичност в крайниците, дистална хипотрофия на горните крайници, в съчетание с допа-негативна екстрапирамидна симптоматика с брадикинезия и ригидност. По това време данните от ЕМГ изследване са нормални, но се наблюдават периодични фасцикулации на езика. МРТ на главен мозък показва лека фронтална атрофия с лека асиметрия за дясно и много лека хипокампална атрофия (фиг. 8). Невропсихологичното изследване показва леко когнитивно нарушение (MMSE=26) с умерено нарушение в епизодичната памет от предимно хипокампален тип (леко нарушено разпознаване и не-добре възстановено припомняне с подпомагане), изразено екзекутивно нарушение и сравнително съхранени зрително-пространствени способности без апраксия и афазия.

Невропсихологичното изследване на писмената реч установява лека аграфия. Грешките в писането са по-леки от предишния случай. Най-често срещаните грешки са пропуските и замените на букви (фиг. 13). Ние установихме лека аграфия без наличие на афазия.

Една година по-късно, ЕМГ изследването потвърди диагнозата на булбарна ЛАС. Установи се влошаване на дисфагията, артикулацията и екстрапирамидната симптоматика. Невропсихологичното изследване показа лека деменция

(MMSE=24) с лек спад в общия когнитивен статус и леки нарушения в ежедневните дейности, дължащи се на когнитивния спад. Наблюдава се влошаване на дизартрията, аграфията, акалкулията и поведенческите нарушения. Клиничното състояние бързо се влоши и пациентката почина 4 години след дебюта на заболяването от аспирационна пневмония.

Сестрата на пробанда е починала на 41 години с клинично и електрофизиологично потвърдена ЛАС с булбално начало без други когнитивни и поведенчески нарушения. Установени са прояви на паркинсонизъм с ригидност и брадикинезия и много бързо протичане на заболяването с обща продължителност 2 години. Бащата на пробанда е починал на 50 годишна възраст от гангрена на долен крайник. Лелята на пробанда по бащина линия е починала от ЛАС с булбарно начало на 60 годишна възраст.

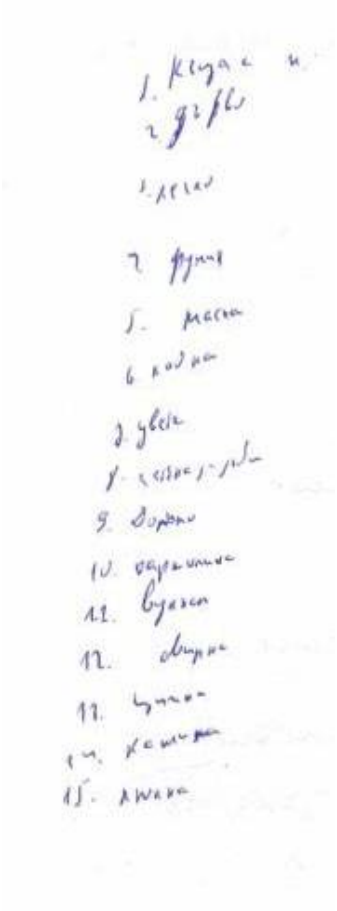


Фиг. 10. Родословно дърво на случай 2

Случай 3 (ФТД-ПСП)

Пациентката е жена с висше образование (16 years). Нейните симптоми първоначално са забелязани от колегите на 49 годишна възраст. Тя е започнала да допуска грешки, станала е дезорганизирана, апатична, с персеверативно поведение. Имала чести падания. Домът й е изглеждал хаотичен и неподреден. Лично неглижиране, ранна поява на инконтиненция урина и алви, липса на такт в социалните й контакти и критичност са били видни. Имала прояви на повишена консумация на храна, злоупотреба със цигари и хиперсексуалност. На 52 годишна възраст, след проведна КАТ на глава се поставя диагнозата хидроцефалия и се провежда операция за поставяне на вентрикулоперитонеален шънт. След операцията оплакванията прогресирали и тя е насочена към нашата клиника за диагностично и терапевтично уточняване. Неврологичният преглед показва вертикална погледна пареза, ограничени сакадни очни движения, хипомимия, хипофония, дизартрия, положителни орални автоматизми, микрография (фиг. 11), брадикинезия, аксиална ригидност, екстензия на шията и постурална нестабилност с чести падания. Пациентката беше диагностицирана с допа-негативна ПСП в съчетание с поведенчески вариант на ФТД. Поведенческият профил е съобразно промените в поведение от новите критерии за П-ФТД. МРТ на главен мозък установява лека хипокампална атрофия (фиг. 8).

Невропсихологичните изследвания са проведени в условия на много ограничени очни движения. Установява се лека деменция (MMSE = 25/30) със сравнително съхранена вербална и не-вербална памет и изразен дефицит във вниманието и екзекутивните функции. Четенето, разбирането, назоваването и зрително-конструктивните способности са сравнително съхранени. По-подробните езикови изследавния откриват много лек дефицит в назоваването (picture naming object test -56/60) с 4 вербални парафазии и леко нарушение в слухово разбиране на сложен текст. Не се установяват грешки в писмената реч, освен микрографичния характер. Поведенческата оценка от FBI е 38.



Фиг. 11 Микрография при пациентката с ПСП-ФТД

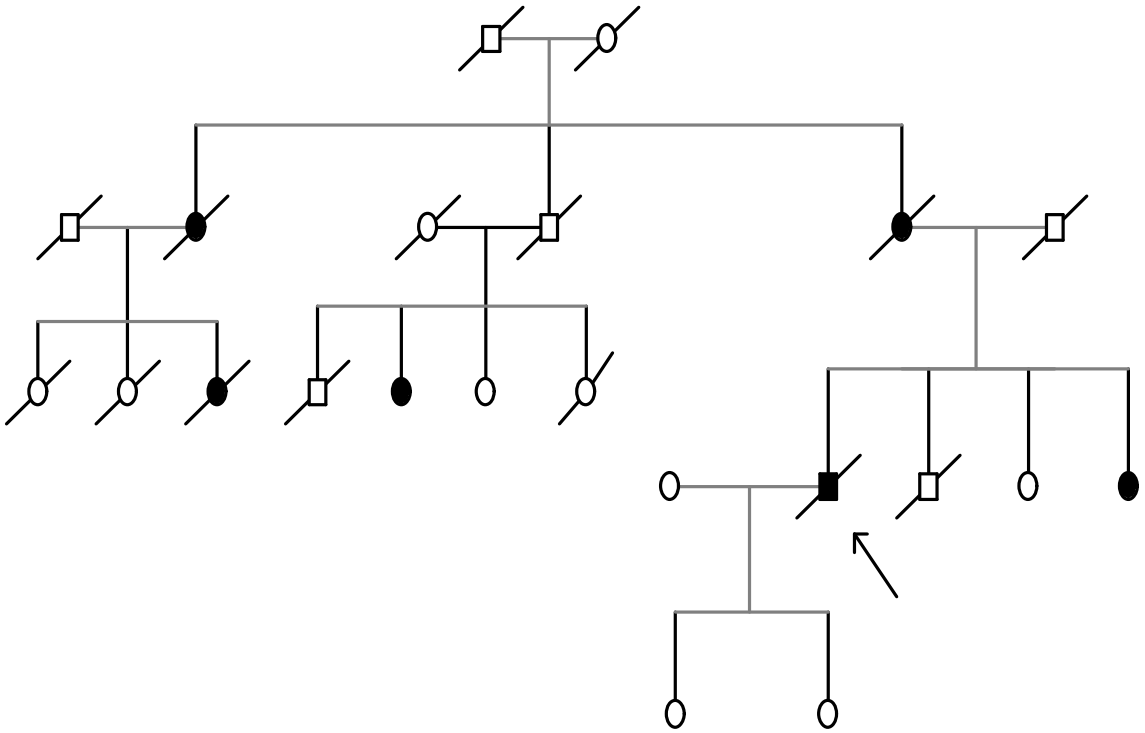
По време на следващата година пациентката загуби способността за самостоятелно придвижване, нямаше възможност за движение на очните ябълки и остана неподвижна на легло поради много чести падания. Пациентката почина на 54 години от последиците на тежък паркинсонизъм и нарушения в гълтането на фона на сравнително съхранена памет и ориентация. Този случай е представен като спорадичен случай. Двамата родители са починали на 58 годишна възраст.

Случай 4 (клинично вероятна БА)

Пациентът е мъж със средно образование (11 години). Оплакванията датират от 61 годишна възраст с класически амнестичен синдром и леки екзекутивни

нарушения без никакви личностови, езикови и поведенчески нарушения. Започнал е да забравя скорошни събития, повтарял едно и също нещо, забравял мястото на предметите и се затруднявал в извършването на по-сложни ежедневни дейности. Три години по-късно се проведе неврологичен преглед, подробни невропсихологични изследвания и невроизобразяване на главен мозък. Неврологичният преглед установи оживени рефлекси и лека екстрапирамидна симптоматика. Подробните невропсихологични изследвания показват лека деменция (MMSE=23) с нарушения в епизодичната памет от хипокампален тип и леки до умерени нарушения в екзекутивните функции с лек дефицит на зрително-пространствените функции и леко нарушение в слуховото разбиране на по-сложен текст. Праксисът, четенето, назоваването и писмената реч бяха сравнително съхранени (Таблица 19). Установи се лека апатия, аспонтанност и раздразнителност. Оценката от поведенческата скала (FBI) беше 7. МРТ на главен мозък показа генерализирана корова атрофия, включително задна атрофия и двустранна хипокампална атрофия (Фиг. 8). Беше поставена диагноза БА с ранно начало- клинично вероятна.

По време на следващите две години се отбеляза бърз клиничен спад. Контролният неврологичен преглед установи оживени рефлекси с положителен Хофман и допа-негативен паркинсонизъм с ригидност и брадикинезия и псевдобулбарни белези. Контролното невропсихологично изследване установи умерена деменция (MMSE=14), с редуцирана стреотипна реч и спад почти във всички когнитивни области. Появиха се пведенчески нарушения като хипероралност, скитане и агресия. Оценката от поведенческата скала FBI беше 28. Приблизително 8 години след началните прояви пациентът беше неподвижен с почти мутизъм и почина на 69 годишна възраст.



Фиг. 12. Родословно дърво на случай 4

Сестрата и майката на пробанда развиват клинична картина на БА с късно начало с начални симптоми от паметови нарушения и са починали на възраст 71 години и 74 години, респективно. Лелята на пробанда по майчиния линия и нейната дъщеря са имали прояви на прогресивно забравяне и са диагностицирани като БА с ранно начало. Поведенчески нарушения са забелязани по-късно в хода на заболяването при тях. Дъщерята на чичото на пробанда развива БА с късно начало. Интересно е да се отбележи, че нейният брат е починал от множествена склероза на 50 годишна възраст. Бабата на пробанда по майчиния линия е починала рано от рак през 3-та декада (фиг. 12).

Дискусия

В тази специализирана клинична кохорта от 135 души с деменция, ние открихме, че от всички клинични случаи на ФТД, 3,7% са носители на *C9orf72* мутация и при 2,7% от всички клинични случаи на БА се открива C9orf72 мутация. Тези данни предполагат слабо разпространение на *C9orf72* мутации в Българска популация от дементно болни. Ние описахме 4 фенотипа, свързани с *C9orf72* експанзии: БА, П-ФТД, ФТД-ЛАС и ФТД-ПСП, които подчертават изявена клинична хетерогенност на този синдром в българската кохорта. Клиничните, поведенческите и невропсихологичните характеристики (особено сферите на паметта и езика) и невроизобразяването варират значително в отделните случаи.

Разпространението на *C9orf72* експанзията в българска група пациенти с ФТД е в съответствие с най-ниския диапазон от скорошни проучвания в кохорти от Европейски произход (2-19%) (Majounie E, et al 2012). Приблизително същият процент на разпространение е описан в кохорта с ФТД в Mayo Clinic Florida (3.6%), което вероятно отразява по-ниска честота при северно европейски произход в сравнение с кохортата с ФТД, описана в Mayo Clinic Rochester (11.2%) (Bradley F. Boeve,1 2012). В допълнение, проучвания проведени в източна Азия показват, че разпространението на патогенна *C9orf72* мутация е сравнително по-ниско от това в Европа. Интересно е, че описаните мутации в азиатските кохорти имат същия рисков хаплотип, какъвто е описан за случаи с европейски произход.

Този рисков хаплотип, първоначално описан от Mok et al. (2012), се споделя при пациенти от всички популации с европейски произход и предполага ефекта на родоначалника на патогенната мутация. Една хипотеза предполага, че например викингите разпространяват една-единствена мутация основана във Финландия (Pliner et al., 2014). Възможно е друго обяснение, което предполага, че относително високите честоти във финландските и популациите от остров Сардиния се обясняват от историята на тези популации. И двете са добре описани

популации с ефект на основатели на мутацията, които са останали сравнително изолирани и където генетичният дефект е имал голямо влияние върху алелните честоти, които биха могли да обяснят високата честота на мутацията в тези популации (Peter Heutink, 2014).

Освен това, високата честота на експанзиите в гръцката популация не е в съответствие с отчетената намаляваща честотата на *C9orf72* мутации при ЛАС, когато прекосяваме Европа от север на юг, където описаните честоти са: Финландия (21,1%), Великобритания (7%), Германия (5.2%) , Белгия (5%) и Италия 4,1% (Мок, 2012). Това може да се дължи на факта, че Гърция е относително изолирана популация.
Като се има предвид, че разпределението на фамилните и автозомно доминантните случаи в българската кохорта с ФТД не се различават значимо от отчетените честоти в проучванията с ФТД, по-ниската честота на C9orf72 мутациите в българската кохорта може да се обясни с по-далечното местоположение на България от Северна Европа и вероятно липсата на смесване между българската и северноевропейските популации. От друга страна, България не е изолирана популация и има история за популационно смесване.
От кохортата с ФТД 8,5% (7/82) проявиха клинична характеристика на ФТД-БДН. Независимо от това, само един от тях е имал мутация в C9ORF72. Проучванията показват, че до 15% от пациентите с ФТД развиват симптоми на БДН, което е в съответствие с намерения от нас брой на индивиди с ФТД-БДН (Mendez, et al 2015). Индивидите със съчетание на ЛАС и ФТД или с фамилна история на деменция или БДН имат по-висок риск да бъдат носители на *C9orf72* мутация (33% -86%), което показва, че двете заболявания принадлежат към един и същ патогенен континуум (Byrne et al., 2012). За разлика нашите резултати показват само 14,3% на C9orf72 експанзия в българската кохорта с ФТД-БДН, която евентулно може да се обясни с малкия размер на групата или наличие на други неизяснени генетични фактори.

Скринингът на *C9orf72* мутация в нашата кохорта с БА (n=37) доведе до идентифицирането на един от пациентите с БА (2,7%) като носител на патологичната експанзия. Този процент е по-голям, отколкото по-рано описаните честоти на мутацията в кохорти с БА (0.9-1%) (Woollacot T, 2014). Това би могло да се обясни с малкия размер на кохортата с БА и голяма част от случаи на БА с ранно начало (32/37), както и по-голямото съотношението на фамилни/ автозомно- доминантни случаи в нашата кохорта с БА. В едно проучване Wallon et al (2012) описват, че 2,6% от фамилните и спорадичните случаи на БА с ранно начало имат *C9orf72* експанзии. C9orf72 експанзията не е честа причина за БА, но би могла все пак да е в основата на невродегенеративен процес, проявяващ се с клиничен фенотип съвместим с БА (Majounie et al., 2012a).

От една страна, хипокампалната склероза при пациенти с *C9orf72* ескпанзии може да наподоби клиничните аспекти на БА чрез ранни прояви на паметовите нарушения, в резултат на погрешна диагноза при пациенти с ФТД (Rita Cacace a,b,1, 2013). От друга страна, няколко изследвания описват идентифициране на патогенната *C9orf72* експанзия при пациенти с профил на ликворните биомаркери, характерен за БА (Wallon et al., 2012) и невропатологично потвърдени случаи на БА (Kohli et al., 2012; Bieniek et al., 2013). Въпреки това, в тези случаи, едновременното протичане на БА, несвързано с C9ORF72 експанзии, не може напълно да се изключи. В две серии от 568 и 424 пациенти с БА не бяха открити патогенни *C9orf72* експанзии (Rollinson et al., 2012; Xi et al., 2012).

Дебютът на заболяването при нашия пациент с БА е бил на 61-годишна възраст. Възрастта на дебюта на заболяването е в съответствие с друго проучване при пациенти с БА, където установените носители на *C9orf72* експанзията са имали начало на заболяването на възраст между 61-71 години, което предполага, че тази възрастова група може да бъде характерна черта на носителите на *C9orf72* експанзията с преобладаващ амнестичен синдром. (Majounie E, et al. 2012; Wojtas,

et al, 2012). Освен това, дебютът на когнитивните нарушения при всички засегнати членове на фамилията е на възраст между 61-71 години.

Идентифицирането на *C9orf72* мутация в тази кохорта от клинично диагностицирани пациенти с БА подчертава предизвикателствата, свързани с диференциалната диагноза на БА и ФТД в резултат от припокриваща се симптоматика и има важни последици за молекулярната диагностика и генетичното консултиране на клинично диагностицираните пациенти с БА.

Нашите описани случаи със *C9orf72* показаха невроизобразяващи и невропсихологични данни, подкрепящи различна степен на хипокампална атрофия и паметови нарушения от предимно хипокампален тип (три случая) в началото на заболяването. Предполага се, че носителите на *C9orf72* могат да имат по-сериозни паметови нарушения, отколкото пациентите с П-ФТД без *C9orf72* мутацията. Степента на паметовите нарушения варира от лека до изявена, и се открива често в началото на заболяването (Boeve, et al, 2012; Cacase R, et al, 2013; Dobson-Stone C, et al, 2012; Mahoney CJ, et al, 2012; Wojtas A, et al, 2012). Както беше обсъдено по-горе, паметовите нарушения са значимо изразени, за да доведат до клинична диагноза на БА в някои случаи и води до предположението, че с9ФТД случаи могат да се проявяват с отчетлив "амнестичен профил", което води до трудности в диференциалната диагностика.

Някои случаи на с9ФТД/ЛАС имат доказателства за умерена до тежка хипокампална склероза, всички от които са с клинична диагноза на БА (Murray et al., 2011, Adeli A et al 2014). Идентификацията на хипокампална склероза в носителите на C9ORF72 мутация поставя хипокампалната склероза в спектъра на ФТД. 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) Паркинсонизъм в

различна степен се появява като ранна или късна клинична характеристика във всички случаи на C9orf72 мутация в нашата кохорта. Предишни изследвания показват, че при C9ORF72 мутацията често е засегната и нигростриаталната област, но може ясно да се разграничи от патогенетичните механизми на БП по наличието на p62-позитивни включвания и липсата на a-синуклеин-позитивни телца на Леви или неврити на Леви (Cooper-knock, et al 2013).

Едновременното присъствие на БДН и екстрапирамидни симптоми в един и същи индивид е рядко явление. Литературните данни описват редки случаи, при които екстрапирамидната симптоматика включва класическата триада на брадикинезия, ригидност и постурална нестабилност и отговарят на лечението с леводопа и/или приблизително половината от пациентите имат деменция (Gilbert et al., 2010). Последните изследвания разширяват спектъра на клиничния фенотип, свързан със C9orf72, което предполага съществуването на нова нозологична единица, покриваща C9orf72-позитивна ЛАС-паркинсонизъм (O'Dowdet et al., 2012); тя се предизвиква от повишени патологични промени в екстрамоторните области, включващи нигростриалната система (Ticozzi, et al 2014).

В нашия случай с ФТД-ЛАС паркинсоновата симптоматика се открива още в началото на заболяването и признаците на ЛАС се появяват в първите две години от заболяването, което е в съответствие с предишните проучвания (Boeve et al., 2012; Adeli A, et al. 2014).

Ние също така описваме и случай на ПСП с поведенчески характеристики, съобразени с критериите на П-ФТД. Клиничният фенотип, свързан със C9ORF72 мутациите може да бъде много широк, включващ евентуално екстрамотоневроналните структури като базалните ганглии, малкия мозък и / или ядрата на мозъчния ствол (Ratti, et al, 2012).

Изследвания рядко описват намерени *C9orf72* експанзии при пациенти с ПСП. Доколкото ни е известно, само 2 проучвания описват случаи на ПСП със *C9orf72* експанзии. Lesage et al (2013) описват една *C9orf72* експанзия в 123 пациенти с

ПСП и Origione et al (2013) съобщават за една открита *C9orf72* мутация при 12 пациенти с ПСП.

Описаният случай на C9orf72 експанзия беше спорадичен случай. Родителите на този пациент умират на 58 годишна възраст. Отрицателната фамилна анамнеза може да се обясни с ранната смърт на засегнатите членове от семейството, неясно бащинство или липса на медицинска информация в предишните поколения. Друго възможно обяснение за възникването на експанзия на повторенията във видимо спорадични случаи може да бъде намалената пенетрантност на експанзията на повторенията в C9orf72 или новите експанзии (Dejesus-Hernandez et al., 2011; Renton et al., 2011). Това означава, че носителите на експанзията могат да останат без симптоматика до напреднала възраст (Tim Van Langenhove, et al 2013). Majounie et al описват появата на симптомите в деветото десетилетие от живота при пациенти, носители на експанзията. Пенетрантността на заболяването при *C9orf72* експанзиите зависи от възрастта. Проучванията показват, че 50% от носителите са засегнати към 58-годишна възраст и близо 100% към 80-годишна възраст (Majounie et al., 2012).

Допълнителни генетични и/или фактори на околната среда също могат да определят широка интер- и интра-фамилна вариабилност по отношение на възрастта на дебюта и клиничната симптоматика при фамилиите със *C9orf72* мутация (Javier Simon-Sanchez, et al 2012). Интересното е, че във фамилиата на нашия пробанд с клинична диагноза БА е имал член на семейството с диагноза множествена склероза. Въпреки че *C9orf72* експанзиите не изглежда да играят основна роля в патогенезата на множествена склераза, Lorefice et al (2015) установяват *C9orf72* патогенна експанзия в 6/1014 пациенти с множествена склероза (0,6%). Също така е очевидно, че случаите със съчетание на множествена склероза-ЛАС, описани от Ismail et al. (2013), се характеризират с по-бързо прогресиращо заболяване, отколкото чистата *C9orf72 свързана*-ЛАС, което е в подкрепа на хипотезата, че пенетрантността и прогресията на *C9orf72*

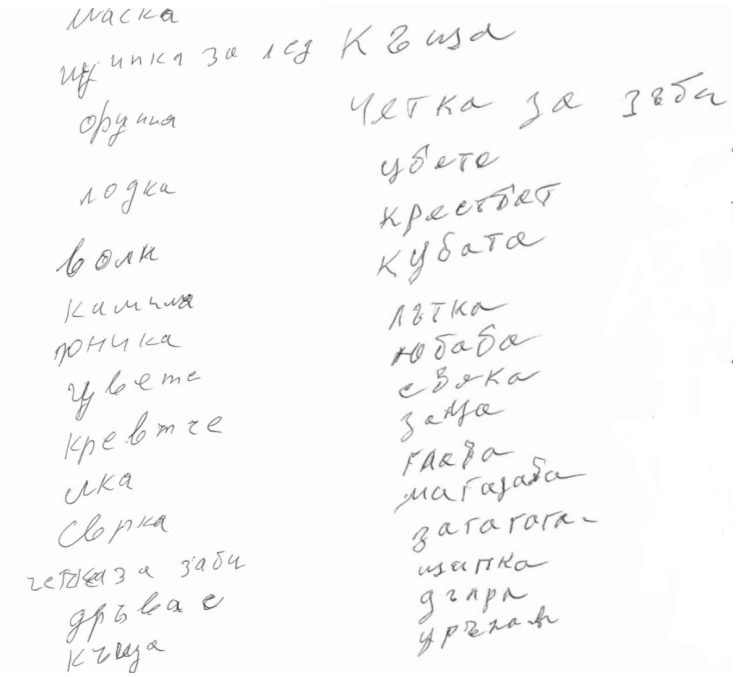
експанзията може да бъдат засегнати от невродегенеративните и невровъзпалителните процеси свързани с множествена склероза.

При друг пациент с диагноза ФТД-ЛАС се установи фамилна обремененост с автозомно-доминантно унаследяване с чиста форма на ЛАС. Фенотипната хетерогенност може да корелира със зародишни или соматични вариации в размера на повторенията на тази мутация и/или див тип *C9orf72* алели; биха могли да бъдат замесени и допълнителни неидентифицирани, генетични модификатори. (Silvia Testia, et al 2015; Lindquist SG, et al. 2013)
В клиничен аспект, МРТ на поне двама пациенти не показват типичен модел на ФТД атрофия. В ранния стадий на заболяването хипокампална атрофия се открива в 2 от 4 случаи; задна атрофия се открива в пациента с БА; фронтална атрофия се открива в 3 случая, 2 от които са имали едва забележима атрофия.
Много лека асиметрична атрофия се наблюдава в случаите с П-ФТД и ФТД-ЛАС. *C9orf72* експанзията се свързва предимно с относително симетрична (двустранно) атрофия най-изразена във фронталните и темпоралните лобове и инсулата. Като се има предвид, че има описани случаи на една група с *C9orf72* мутации с предимно темпорална атрофия (Simón-Sánchez J, et al. 2012), други проучвания са установили по-малко засягане на темпоралния лоб при носители на *C9orf72* мутации, в сравнение с пациенти с други ФТД мутации и спорадична ФТД. Като допълнение към дифузната корова атрофия, при някои групи е установено засягане на малкия мозък или таламуса билатерално (или и двата) (Yokoyama, et al., 2012).

При никой от нашите случаи с ППА субтипове не е установена *C9orf72* мутация, подобно на описаното в други проучвания (Boeve, et al. 2012, Zhengrui Xi, et al 2012) и различно от останалите групи с нф-ППА или семантична деменция случаи (Hsiung, et al 2012; Cerami a Cappa, 2013; Mahoney, et al. 2012; Snowden, et al. 2012).

Интересното е, че ние откриваме в ранната фаза на заболяването грешки в писмената реч без афазия в два случая с *C9orf72* експанзия. Доколкото ни е известно, нашето изследване е първото проучване, в което са описани грешки в писмената реч без афазия в ранните етапи на заболяването при пациенти с ФТД носители на *C9orf72* експанзия. По-рано не е обръщано внимание на проблеми при писането. Едно от обясненията може да бъде липсата на задълбочен езиков анализ в повечето от идентифицираните C9orf72 експанзии. Освен това, подробни езикови тестове могат да се осъществят при по-леко засегнати пациенти.

Аграфията се класифицира в няколко типа - чиста аграфия, афазична аграфия, аграфия с алексия, апраксична аграфия, и пространствена аграфия (Heilman K, 2003). Ние класифицирахме нарушенията при нашите пациенти като аграфия без афазия. Грешките не бяха нито апраксични, нито заради дефицит в зрително-пространствени способности. Грешките при писането се характеризират с пропуски, транспозиции, вмъквания, замествания, повторения и жаргонография. Ние открихме аграфия при диктовка и писмено конфронтационно назоваване, докато устното конфронтационно назоваване беше сравнително съхранено. Спонтанното писане също е относително запазено. Пациентите имат по-голямо нарушение при писменото конфронтационно назоваване, отколкото при диктовка. По време на изследването тежестта на когнитивните нарушения при нашите пациенти със *C9orf72* мутация варира от леко когнитивно нарушение до лека деменция (Фиг. 13).



Фиг. 13. Аграфия при два случая, носители на C9orf72 мутация

Трябва да се отбележи, че изолираните придобити нарушения при писане на българските пациенти са сравнително редки като изолиран симптом и се наблюдават най-вече в рамките на афазия, главно поради пряката фонема-графема кореспонденция. Тази езикова система (не-прозрачна) прави писането не толкова уязвимо при различните патологични състояния.

Описаните нарушения при писане, в контекста на невродегенеративните заболявания, често са по-тясно свързани с общите когнитивни или екзекутивни нарушения, отколкото с езиковите нарушения. Подобни са резултатите от скорошно проучване при пациенти с ФТД с мутации в MAPT гена (Sitek, et al. 2014). До момента, аграфия при ФТД е описана от гледна точка на афазична аграфия при ППА (McNeil & Duffy, 2001), на повърхностна дисграфия при семантична деменция (Garrard & Hodges, 2000), жаргонография при НФ-ППА (Östberg, 2001), и алографична аграфия (Menichelli et al., 2008).

Грешките при писане при ЛАС, в западните страни, бяха описани за пръв път от Ferguson и Boller през 1977 г. Въпреки това, следващите описания на грешки при писане при пациенти с ЛАС от края на 1990-те има основен фокус върху прогресивна комбинирана афазия с БДН/ЛАС (Ichikawa, 2008). Относително изолирана прогресираща аграфия е описана за българския език при пациентка с ЛАС с булбарно начало, която обаче е ретроспективно проучена и няма невропсихологично изследване, хвърлящо светлина върху характера на когнитивните нарушения (Mehrabian et al, 2012).

Една асоциация между ППА и ЛАС е допълнително подкрепена от високата честота на езиково-доминиращи нарушения при пациенти с ФТД + ЛАС (Coon et al., 2011), което предполага общ кортикално-дегенеративен процес за езикови нарушения при ППА, както и езикова и булбарна мускулна слабост при ЛАС (Javier Simo´ n-Sa´nchez, 2012). Последните открития за натрупването на TAR-DNA свързващ протеин 43 kDa (TDP-43) при пациенти с ЛАС и ФТД допълнително подкрепят идеята за общи генетични пътища за тези двете заболявания (Tsuji-Akimoto S, 2010).

Освен това, някои японски изследователи, описват, че пациенти с ЛАС често имали аграфия без афазия независимо от наличието на деменция (Tsuji-Akimoto S, 2010; Ichikawa, 2008, 2011). SPECT проучване на няколко случая установява намаляване на мозъчния кръвоток във фронталния дял. Една аутопсия на случай с прогресивна аграфия и ЛАС с деменция показват изявена дегенерация на левия среден фронтален гирус включително областта на Exner (Ishihara K, 2010). Така се предполага, че нарушенията във фронталния дял са отговорни за грешките при писане при пациенти с ЛАС.

Едно проучване предполага, че предният сингулатен гирус, който играе ключова роля във вниманието може да бъде асоцииран с аграфията при пациенти с ЛАС потенциално дължаща се на дефицит на вниманието. Няколко невропсихологични проучвания и скорошни проучвания в областта на невроизобразяването също

предполагат, че зоната на Вгоса играе важна роля в обработката на синтаксиса. Описано е, че освен фронталния дял и задния долен темпорален кортекс играе роля в правописа. Взети заедно, тези предположения водят до извода, че грешките при писане са тясно асоциирани с езиково-свързаните зони на фронтотемпоралния лоб (Ichikawa, 2008, Yabe, 2012).

Тези резултати показват, че грешките при писане могат да се проявят при пациенти с ФТД със C9orf72 експанзия и те не са просто последици от деменция/афазия. Предполагаме, че това състояние може да се дължи по-скоро на селективно включване на екстра-моторни региони, отколкото на дифузни мозъчни нарушения [Ichikawa 2008].
Остава неясно дали грешките при писане са ранен признак за развитието на деменция при пациенти с ФТД и ЛАС носители на C9orf72 експанзии. Грешките при писане се оказаха честа находка при пациенти с ЛАС с булбарно начало в японска популация, въпреки това, честотата на C9orf72 експанзиите в японската популация е ниска (Ishiura, Konno). Възможно е по-скоро тази асоциация да бъде медиатор на основната патология отколкото ефект на мутацията. Едно от обясненията предполага, че *C9orf72* свързаните невродегенерации, като клинично и патологично хетерогенен синдром, се характеризира с комбинация от TDP-43 протеинопатия с насложена екстрамоторна p62-позитивна, TDP-43-отрицателна патология. Разпределението и тежестта на тази патология вероятно управлява присъствието на различни когнитивни и двигателни нарушения (Cooper-knock, 2013).
При един пациент с клиничната диагноза П-ФТД, ние описахме леки поведенчески нарушения няколко години преди поставяне на диагнозата деменция, която е в съответствие с предишни проучвания като отличителна черта на *C9orf72* експанзиите (Leonel T. Takada, 2012). Този пациент има ранни прояви на психози и халюцинации, които са описани като видни характеристики на тази мутация (Mahoney et al., 2012; Snowden et al., 2012). Има поведенчески симптоми, които, взети заедно, могат да предвидят наличието на *C9orf72* мутации: психотични

симптоми, сложни повтарящи се поведения, свързани с моно-делюзия или с обсесивно-компулсивно поведение, липса на предпочитание към сладка храна (Julie S. Snowden, 2012). Ние представяме резултатите от промени в поведението оценени от FBI скалата. FBI е количествена скала базирана на сведения от болногледача, състояща се от 24 поведенчески и личностови позиции, предназначени за изследване на най-основните поведенчески характеристики на ФТД. Консервативната граница на оценката от скалата FBI е над 27 точки за диагностициране на ФТД, при максимално възможен резултат от 72 точки.
Въпреки подробните невропсихологични изследвания на нашите пациенти, ние не успяхме да изясним напълно механизмите на грешките при писане. Освен това малкият брой пациенти ни предпазва от изказване на силни заключения относно значението на аграфията в клиничните и невропсихологични характеристики на C9orf72 мутациите.

В заключение, Експанзията на GGGGCC повторенията в гена C9orf72 наскоро беше идентифицирана като основна причина за латерална амиотрофична склероза (ЛАС) и фронтотемпорална деменция (ФТД) в няколко Европейски популации. Целта на това проучване беше да се определи разпространението на патологичната експанзия на C9ORF72 хексануклеотидните повторения в кохорта от фамилна и спорадична ФТД/БА и свързаните заболявания (п = 135), както и да се очертаят придружаващите клинични характеристики на мутацията. Ние извършихме PCR базирано оценяване на експанзията на хексануклеотидните повторения на C9orf72 гена във всички проби. Описани са клиничните, невропсихологичните и невроизобразяващите характеристики на четири C9ORF72 мутации с клинични диагнози в континиум на ФТД, паркинсонизъм, ЛАС и спектъра на БА. От 135 проверени случаите, 3/82 (3.7%) от всички случаи на ФТД и 1/37 (2.7%) от всички случаи на клинична БА имат C9orf72 мутация. Мутацията е намерена само в 14.3% (1/7) от кохортата с ФТД-ЛАС. В нашата група, мутацията е открита в случаи с П-ФТД, ФТД-ЛАС, БА и ПСП, като един от тези случаи е спорадичен. Интересното е, че ние намираме ранни грешки в писането без

наличие на афазия в двама индивиди с C9orf72 мутации. Това изследване представлява първия генетичен скрининг на C9orf72 мутации в българска кохорта от ФТД/БА пациенти и доколкото ни е известно първото подобно проучване в източна/централна Европа. Мутацията в C9ORF72 не изглежда да е основна причина за ФТД и свързаните с нея разстройства в българската популация. Това проучване подчертава факта, че C9ORF72 мутациите са в основата на цял спектър от невродегенеративни фенотипове, вероятно включително БА и ПСП. Този факт има важни последици за клиницистите, които трябва да отсеят невродегенеративни заболявания за генетично изследване. Съществува необходимост от по-подробни проспективни невропсихологични и езикови изследвания на пациенти, скринирани за мутацията C9ORF72 и невропатологични изследвания в по-големи кохорти от пациенти, които да отговорят директно на въпроса за анатомичните корелации на фенотипната вариабилност и вероятния сензитивен предиктор на когнитивните нарушения. Изясняването на биологичните аспекти на C9orf72 мутациите е важно не само за развитието на терапевтични подходи, но също и за спешните нужди за решаване на въпроси касаещи генетичната консултация на пациентите и тяхното семейство.

4.2. Клинико-генетични проучвания при българска кохорта от пациенти с ФТД и сродни заболявания с следваща генерация секвениране (NGS) технологии

Фронтотемпоралната деменция е генетично и патологично хетерогенно заболяване, характеризиращо се с личностови промени, езикови нарушения и нарушения в екзекутивните функции, свързани с фронтална и темпорална дегенерация (The Lund and Manchester Groups, 1994; Neary et al., 1998; McKhann et al., 2001). Актуалните ревизирани клинични критерии разпознават различни фенотипове на базата на представянето на клиничните симптоми, а именно поведенчески вариант на ФТД (П-ФТД), аграматичен вариант на първична прогресивна афазия (НФ-ППА), и семантичен вариант на ППА (Mesulam, 1982; Gorno-Tempini et al., 2011; Rascovsky et al., 2011). Освен това, някои пациенти имат асоцииран паркинсонизъм, както при прогресивна супрануклеарна парализа (ПСП) и кортикобазален синдром (КБС) или болест на двигателния неврон (ФТД-БДН) (Lomen-Hoerth et al., 2002; Burrell et al., 2011; Armstrong et al., 2013).

В нашето проучване, с цел по-малко дискриминативна и време-ефективна стратегия на мутационен скрининг, ние извършихме масивно паралелно секвениране на 17 гени за деменция при цялата кохорта от 135 души, за да охарактеризираме на вариантния спектър и каталогизиране на генетични вариации, които участват в етиологията на деменция в българската популация с ФТД и сродни заболявания. Това е първото описание на генетичен скрининг на кохорта от български лица с деменция.

Материали и методи

Подробното описание на извадката от 135 болни е описано в глава „Контингент". Всички 135 пациенти в тази кохорта са скринирани за варианти в 17 гени, участващи в етиологията на деменция (PRNP, PSEN1, PSEN2, APP, C9orf72, Gene, MAPt, CHMP2B, TARDBP, FUS, SOD, LRRK2, SNCA, PRNP, ApoE, TREM2, SQSTM1,

SIGMAR1). Тези гени са познати в участието си при наследствените форми на БА, ФТД, ФТД-ЛАС, деменции с паркинсонизъм и прионопатиите. Апликон секвениране на платформа Ion Torrent PGM се провежда с AmpliSeq панел, състоящ се от 196 различни таргета в 17 гени, 2 SNP's и 3 STR-маркери, с 200-база апликон върху 316-Chip. Изследването на панел от гени с включване на C9orf72 гена не може да открие патологичните експанзии в този ген. Поради този факт, изследването на експанзията в хексануклеотидните повторения на C9orf72 гена се провежда с отделна PCR методика, която е описана в предишната глава.

При индивиди с открити варианти в GRN гена е проведено измерване на серумните нива на програнулин (описано в методи на изследване). При абнормни стойности на серумните нива, в сравнение със здравите контроли и наличие на позитивна контрола, носител на патогенна мутация в същия ген може да се докаже патогенния характер на вариантите.

При група от 6 пациенти със специфичен фенотип на деменция с ранно начало с енцефалопатия с/без мозъчна хеморагия е приложена допълнителна методика за откриване на дупликации в APP гена. Този генетичен дефект не може да се установи с гореописаната методика при изследване на панел от гени (Таблица 20).

Таблица 20. Целеви панел от гени участващи в етиологията на дементните заболявания, изследван в настоящия труд (**17 гена / 185 региона / 409 ампликона**).

ГЕН	РЕГИОН	ГЕН	РЕГИОН	ГЕН	РЕГИОН
PSEN1	Exon 2-12	**CHMP2B**	Exon 1-5	**PRNP**	Exon 2
APP	Exon 1-18	**TARDBP**	Exon 1-6	**ApoE**	rs429358 rs7412
PSEN2	Exon 3-12	**FUS**	Exon 1-15	**TREM2**	Exon 1-5
C9orf72	Exon 2-11	**SOD1**	Exon 1-5	**SQSTM1**	Exon 1-8
GRN	Exon 1-13	**LRRK2**	Exon 1-51	**SIGMAR1**	Exon 1-4
MAPT	Exon 1-13	**SNCA**	Exon 2-6		

Резултати и дискусия

Дескриптивният анализ на кохортите е описан в глава „Контингент".

Бяха скринирани кандидат варианти с помощта на системен анализ на данните. Техният патогенен потенциал се определи според честотата на вариантите в нормални популации, in silico предиктивни инструменти, и съпоставяне с известни фенотипове. Ние използвахме визуален филтър, за да се идентифицират потенциално патогенните мутации въз основа на няколко критерия за филтриране на предполагаеми неверни положителни резултати, причинени от артефакти. Изключени са по-рано идентифицираните общи варианти (с честота> 0.5%), които са описани в базите данни, включително dbSNP (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/

projects/SNP/,Build 135), HapMap samples и 1000 Genome Project (http://www.1000 genomes.org).

Вариантите са подбрани в рамките на кодиращите екзони, и интронни варианти в разстояние от 625 bp от екзона. Синонимните варианти не бяха взети под внимание. Бяха селектирани само некодиращите варианти, които имаха предиктивна оценка от in-silico методи за спрайс-сайт мутации. След визуалния етап за селекция и филтриране на варианти, генетичният скрининг на 135 български пациенти с ФТД и сродни заболявания доведе до идентифициране на 33 редки / нови кодиращи варианти в PSEN1, APP, PSEN2, PRNP, GRN, MAPt, FUS, CHMP2B, C9orf72, LRRK2, TREM2, SQSTM1, и SIGMAR1 гени в 35 лица. Открит е и един некодиращ вариант в GRN гена в 3 индивида, при които сплайс-сайт мутация се предиктира чрез in-silico методи. Резултатите са показани в таблица 21.

Варианти в PSEN1, PSEN2, APP, PRNP гени

Подробните характеристики на вариантите, оценка на патогенността им и оценката от предиктивните програми са представени в таблица 22.

Открит е един нов хетерозиготен кодиращ вариант в PSEN1 гена (c.1054C>T, p.Arg352Cys) в пациент с клинична диагноза на П-ФТД, който има предиктивна патогенна оценка от два функционални предиктивни алгоритми. Допълнителните анализи показват съвместно съществуване на C9orf72 хексануклеотидна експанзия в пробанда (вж предишната глава, случай с п-ФТД, включително подробно описание на случая). В литературата съвсем скоро са описани изключително редки случаи на съчетанието на мутации в други гени, учасващи в етиологията на деменцията (*GRN*, *TARDBP* и *MAPT)* със C9ORF72 хексануклеотидна експанзия. В някои от тях дори патогенността на генетичния вариант е доказан, което поставя въпроса за ефекта върху фенотипа и може да усложни генетичната консултация и предиктивното тестуване (Woollacott, et al, 2014).

Таблица 21. Окрити редки/нови варианти, валидизирани със секвениране по Сангер

Ген	Хр.	Екзон/ позиция	Нуклеотиден вариант	Ефект	Коментар	Диагноза
PSEN1	14	10 73678575	c.1054C>T	Missense p.Arg352Cys	Нов	П-ФТД
PSEN2	1	5 227073297	c.415G>A	Missense p.Val139Met	Рядък	П-ФТД
PSEN2	1	4 227071475	c.211C>T	Missense p.Arg71Trp	Рядък	Ранен паркинсонизъм
APP	21	14 27284152	c.1810G>T	Missense p.Val604Leu	Рядък	П-ФТД АД БА с късно начало
APP	21	12 27327966	c.1562A>C	Missense p.Lys521Thr	Нов	АД БА с късно начало
PRNP	20	2 4680185	c.319A>T	Missense p.Thr107Ser	Нов	П-ФТД
GRN	17	11 42429427	c.1224C>A	Missense p.Tyr408*	Нов	П-ФТД/БА с късно начало П-ФТД; нф-ППА
GRN	17	8 42428492	c.796G>C	Missense p.Ala266Pro	Нов	БА с ранно начало
GRN	17	Intron1 42422705	c.-8+3A>G	Splicing?	Нов	П-ФТД; КБС; П-ФТД
MAPT	17	6 44067341	c.1280C>T	Missense p.Ser427Phe	Рядък	П-ФТД
MAPT	17	6 44067310	c.1249C>T	Missense p.Pro417Ser	Нов	П-ФТД
C9orf72	9	6 27560260	c.703G>A	Missense p.Val235Ile	Нов	П-ФТД (атипичен)
CHMP2B	3	4 87302590	c.461A>G	Missense p.Asp154Gly	Нов	ППА-ФТД
FUS	16	6 31196403-5	c.684-686del	In-frame p.Gly231del	Нов	П-ФТД
FUS	16	14 31202286	c.1396G.A	Missense p.Gly466Ser	Нов	БА с ранно начало поведенчески вариант
LRRK2	12	6 40634318	c.605A>G	Missense Asn202Ser	Рядък	П-ФТД

LRRK2	12	6 40634345	c.632C>T	Missense p.Ala211Val	Рядък	ФТД/ЛАС
LRRK2	12	9 40645075	c.1000G>A	Missense p.Glu334Lys	Рядък	БА с ранно начало
LRRK2	12	21 40687426	c.2769G>C	Missense p.Gln923His	Рядък	Нф-ППА
LRRK2	12	25 40693032	c.3469A>T	Missense p.Ser1157Cys	Рядък	ФТД/ЛАС
LRRK2	12	23 40689336	c.2986G>C	Missense p.Asp996His	Нов	ФТД/ЛАС
LRRK2	12	28 40699684	c.3875G>A	Missense p.Ser1292Asn	Нов	ФТД/ЛАС
LRRK2	12	28 40699642	c.3833A>T	Missense p.Asn1278Ile	Нов	НФ-ППА
TREM2	6	4 41126713	c.574G>A	Missense p.Ala192Ser	Рядък	НФ-ППА
TREM2	6	3 41127543	c.469C>T	Missense p.His157Asn	Рядък	БА с ранно начало
TREM2	6	2 41129133	c.259G>A	Missense p.Asp87Tyr	Рядък	Нф-ППА
TREM2	6	2 41129207	c.185G>A	Missense p.Arg62Leu	Рядък	ППА/П-ФТД ППА/ДРН с моз. хеморагия
TREM2	6	2 41129252	c.140G>A	Missense p.Arg47Leu	Рядък	КБС
TREM2	6	2 41129295	c.97C>T хомозиготен	Missense p.Gln33*	Рядък	П-ФТД (атипичен)
SQSTM1	5	4 (6) 179250906	c.350C>T	Missense p.Ala117Val	Рядък	П-ФТД
SQSTM1	5	4 179250983	c.427A>G	Missense p.Ser143Gly	Рядък	ППА
SIGMAR1	9	4 34635679	c.622C>T	Missense	Рядък	П-ФТД/SCA П-ФТД

Таблица 22. Характеристики на отделните варианти

Ген Екзон	Нов/рядък	AA/AA	Патогенност	Дебют	Диагноза	Occurency in db	MAF in ESP Eu-Am	conserved AA	SIFT	Mutation taster
PRNP Ex2	Нов	p.Thr107Ser	неясна	49	П-ФТД			moderately	tolerated (0.41)	disease causing (p=0.989)
PSEN1 Ex10	Нов	p.Arg352Cys	неясна	50	П-ФТД		0.0001	Weakly	deleterious (0,02)	disease causing (p=1)
PSEN2 Ex4	Рядък	p.Arg71Trp	Вероятно бенигнен	26	Парк. с-м	rs140501902	0,0037	moderately	deleterious (0.03)	polymorphism (p=0.644)
PSEN2 Ex5	Рядък	p.Val139Met	Вероятно патогенен	62	П-ФТД	rs202178897	0,0001	Highly	deleterious (0.03)	disease causing (p=1)
APP Ex12	Нов	p.Lys521Arg	неясна	71	БА с късно начало			Highly	deleterious (0,4)	disease causing (p=1)
APP Ex14	Рядък	p.Val604Met	неясна	63/71	П-ФТД/ БА с късно начало	rs199887707	0,0002 Eu-Am	Highly	tolerated (0.21)	disease causing (p=1)

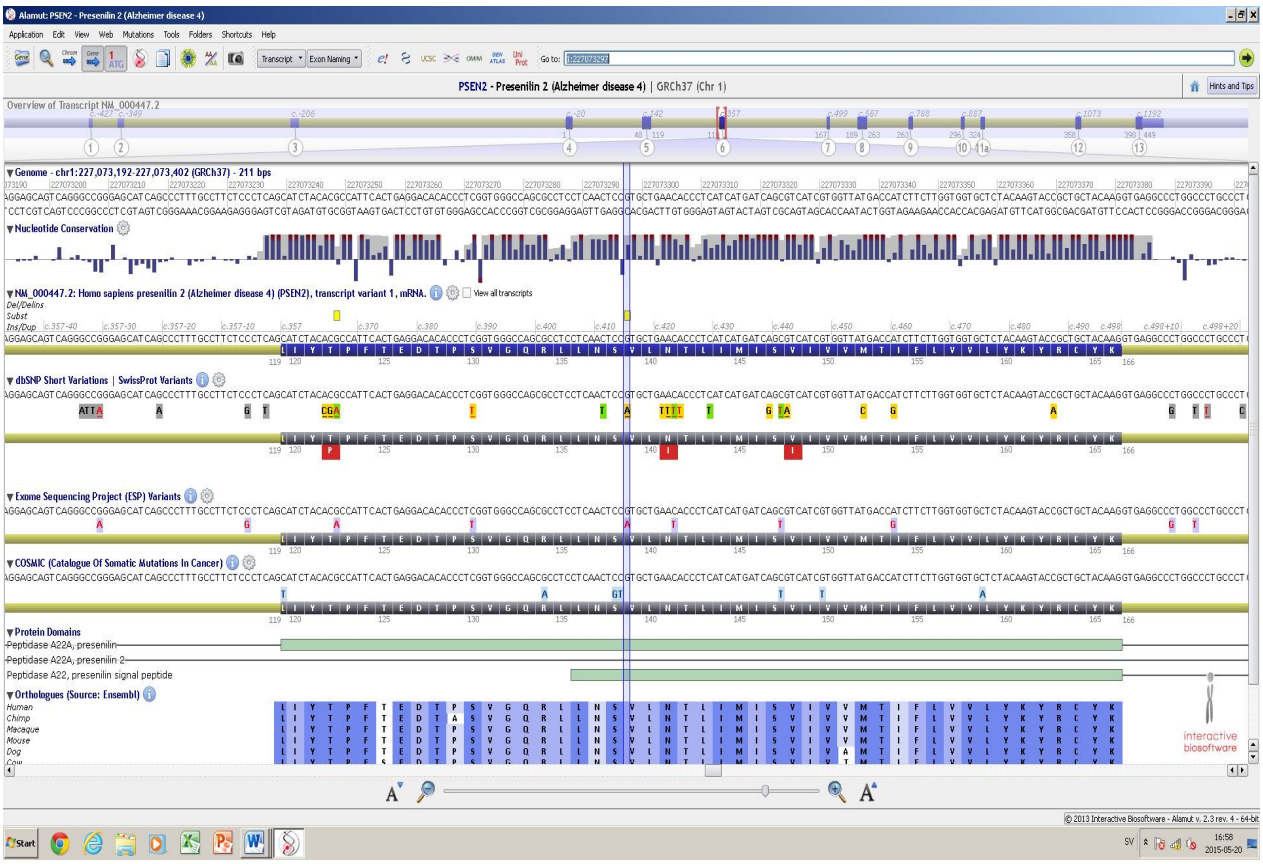
Описана е различна мутация в същата позиция (p.InsR352) в PSEN1 гена, която първоначално е била предвидена като патологична мутация, но впоследствие се доказва, че е не-патогенен вариант (Guerreiro, et al, 2011). От друга страна, на близо е разположена друга описана патогенна мисенс мутация с доказан сегрегационнен анализ (Arg377Met) (Janssen, et al. 2003). В момента предвид данните от литературата и предиктивните програми и характеристиката на варианта, този вариант се счита с неясен патогенен ефект.

Описани са 216 мутации в PSEN1 гена (Cruts et al., 2012; http://www.molgen.vib-ua.be/ADMutations) и по-голямата част са миссенс мутации, които причиняват аминокиселинни замествания. Мутации в PSEN1 гена са най-честата причина за БА с ранно начало и са причина за 18-50% от БА с автозомно-доминантно унаследяване. Много изследвания са проведени с различни видове PSEN1 мутации в различни етнически групи. Преди това, ние описахме две нови PSEN1 (L381V и

Leu424Phe) мутации и една невропатологично потвърдена PSEN1 (Leu250Val) мутация при български пациенти с БА с ранно начало (Мехрабиан и съавт. 2006; Трайков и съавт 2007; Трайков и съавт. 2007).

Открити са два редки варианта в PSEN2 гена, които са описани преди (Guerreiro et al 2010, Bernardi et al 2008).

Открита е хетерозиготна миссенс мутация в PSEN2 гена (c.415G> A, p.Val139Met) открита в пациент с П-ФТЛД (описано долу). Този вариант е описан при пациент с фамилна БА по-рано с неясна патогенност. Този вариант е отчетен от предиктивните програми с висока вероятност за патогенност. Миссенс мутации в PSEN2 гена, причиняващи БА с ранно начало, са редки и показват по-късна възраст на дебюта и по-дълга продължителност в сравнение с PSEN1. В предишно проучване ние описахме нова патогенна PSEN2 (Cys391Arg) мутация в спорадичен случай на БА с ранно начало. (Bekris et al., 2010, Трайков и съавт 2007). При същия пациент е открита и нова in-frame делеция във FUS гена (c.684-686 дел, p.Gly231del). И този вариант е определен като патогенен от предиктивните програми.



Фиг. 14. Схематично представяне на (c.415G> A, p.Val139Met) в PSEN2 гена. Наблизо са описани две други патогенни мутации в този ген.

Друг хетерозиготен миссенс вариант в PSEN2 гена (c.211C> T, p.Arg71Trp) е открит при пациент със спорадичен паркинсонизъм. Този вариант е описан два пъти преди това като евентуално патогенен/неясна патогенност при спорадична БА с късно начало. Вариантът няма висока патогенна оценка от предиктивните програми и предвид фенотипа на пациента, в който е намерен в нашата извадка, ние го оценяваме като възможен бенигнен вариант.

Описание на случай на Val139Met PSEN2 мутация

Пробандът е мъж с висше образование. Дебютът на заболяването е на 62 години с прогресиращи паметови нарушения, което се отразява в професионалните дейности. Прогресира дезорганизацията на дейностите. Станал по-ригиден в

мислите си и по-разсеян. Появили са изразени поведенчески нарушения с прояви на агрисивност, раздразнителност, избухливост, аберентни двигателни нарушения, импулсивност и стреотипно поведение. Първи преглед е направен 3 години след дебюта. Неврологичният преглед установява умерено живи СНР двсустранно. Двустранно леко ригидно повишен мускулен тонус, повече вдясно (UPDRS- 10; допа-отрицателен). Невропсихологичното изследавне демонстрира леко когнитивно нарушение (MMSE=27) с груб паметов дефицит по хипокампален тип за вербална и невербална памет. Налице е тежък дизекзекутивен синдром с нарушение в генериране, превключване и инхибиторен контрол. Относително са съхранени езиковите функции. Не се установява апраксия. Невроизобразяването на главен мозък показва хипокампална атрофия, в съчетание с корова атрофия, предимно фронто-темпорално. В клиничен аспект, на първо място се обсъжда диагнозата БА- фронтален/дизекзекутивен вариант.

Невропсихологичното проследяване след 3 години на фона на сравнително лек спад в общия когнитивен статус (MMSE=23) документира прогресия в паметта и особено в дизекзекутивната симптоматика. Водещ е челен поведенчески синдром с дезинхибиция, утилизиращо поведение, импулсивност, натрапливо и стреотипно поведение и колекционизъм. Включват се езикови нарушения с редуцирана реч и аномия.

Пациентът показва сравнително стабилизиран общ когнитивен статус до степен лек деменетен синдром в рамките на 7 години след дебюта на заболяването, което предполага дълго развитие на заболяването. От ранните фази на заболяването са налице изразени поведенчески нарушения, които прогресират във времето и доста затрудняват обгрижването на пациента.

Девет години след дебюта на заболяването при пациентът се установява тежък дементен снидром (MMSE=12) с изразен челен снидром.

Таблица 23. Невропсихологични изследвания при пациент с Val139Met PSEN2 мутация

Невропсихолигични изследвания	**Изходно изследване**	**След 3 години**
MMSE	27/30	23/30
Вербална епизодична памет Buschke (FCSRT)		
• Свободно припомняне	5/48	3/48
• Общо припомняне	11/48	7/48
• Отсрочено свободно припомнянel	0/16	0/16
• Общо отсрочено припомняне	3/16	3/16
• Разпознаване	36/48	24/48
Невербална памет		
• Rey–Osterrieth complex figure test (ROCF) – отсрочено припомняне	0/36	0/36
• Copy figure test (CERAD) отсрочено припомняне	2/11	0/11
Краткосрочна памет		
• Digit span forward	4/14	3/14
Работна памет		
• Digit span backward	2/14	2/14
Внимание/Екзекутивни функции		
• TMT-A	95 сек	NA
• TMT-B	NA	NA
• Stroop test		
I	65	NA
II	52 (1 гр.)	NA
III (incongruent)	15 (4 гр.)	NA
• Digit symbol	27/90сек	5/90сек.
Вербална флуентност		
• Фонемна (M)	5	2
• IST	33	12
Зрително-пространствени функции		
• Rey–Osterrieth complex figure test (ROCF)	27/36	NA
• Copy figure test (CERAD)	10/11	4/11
Езикови функции BNT	14/15	10/15
Вербална флуентност		
• Семантична	12	7
Апраксия	-	-
Agraphia	-	-

Таблица 24. Поведенчески нарушения при пациент с Val139Met PSEN2 мутация

Frontal behavior Inventory (FBI) (Kertesz, et al, 2000)	**Изходно изследване**	**След 3 години**
MMSE	27	23
FBI-A	18	20
• Апатия	2	2
• Аспонтанност	1	1
• Индиферентност	2	3
• Ригидност	3	3
• Лично неглижиране	2	2
• Дезорганизация	3	3
• Липса на внимание	3	3
• Некритичност	2	3
• Логопения	0	0
• Семантична деменция	0	0
• Афазия	0	0
• Апраксия	0	0
FBI-B	15	20
• Персеверации	2	3
• Раздразнителност	2	2
• Прекомерна шеговитост	1	1
• Импулсивност	2	3
• Колекционизъм	1	1
• Неуместност	1	2
• Скитане	3	3
• Агресия	1	2
• Хипероралност	0	0
• Хиперсексуалност	0	0
• Утилизационно поведение	2	3
• Инконтиненция	0	0
FBI – обща оценка	33	40

Два не-синонимни варианти сме описали в APP гена. Единият, рядък вариант в APP гена (p.Val604Leu), е идентифициран в две несвързани лица с диагноза П-ФТЛД (описан долу) и автозомно-доминантна БА с късно начало. Въпреки че този вариант се определя като патологичен вариант от някои предиктивни програми, ние предполагаме, че е с неясна патогенност, тъй като се намира извън екзон 16 и 17, където са описани всички патогенни мутации.

Другият открит нов вариант се намира в екзон 12 на APP гена (c.1562T> C, p.Lys521Arg), който се намери и в автозомно-доминентна БА с късно начало при пациента с предишния APP вариант. Някои предиктивни програми го оценяват като патогенен.

Откриване на такива варианти имат голямо значение за бъдещи генетико-клинични проучвания за изясняване на патогенността им, както и евентуално нови механизми и ефект от мутациите в съответния ген.

Описание на случай с (p.Val604Leu) вариант в APP

Пробандът е жена с висше образование. Дебютът на заболяването е на 62 годишна възраст с паметови нарушения, поради които е потърсила консултация с невропсихолог, откъдето има данни за леко когнитивно нарушение с водещи леки дизекзекутивни нарушения. Общият когнитивен статус показва MMSE=29, паметовите процеси изследвани със списък от думи (CERAD) демонстрира непосредствено припомняне – 68%; отсрочено припомняне – 90%; разпознаване – 100% и бедно генериране със снижена вербална флуентност. Проведена е МРТ на главен мозък с данни за дискретна фронто-темпорална атрофия и съхранени хипокампи.

Шест години след дебюта на заболяването се добавили нарушения в намирането на думите, езиковата експресияа се редуцирала. КАТ на главен мозък показва изразена генерализирана корова атрофия, с лека асиметрия за ляво и леко по-изразено фронто-темпорално с лека хипокампална атрофия. Появил се челен тип поведение със стреотипност, индиферентност и ехолалия. Невропсихологичното

изследване демонстрира леко когнитивно нарушение с показатели на паметовите функции - непосредствено припомняне – 11/30; отсрочено припомняне – 2/10; разпознаване – 95%, бедно генериране (IST=9) и аномия 12/15. През следващите 3 години, въпреки оплаквания от паметови и езикови нарушения, пациентката е функционирала самостоятелно в ежедневието и продължавала да работи като преподавател. През 2011 година е спряла да работи и се появяват леки нарушения в ежедневните дейности. КАТ на главен мозък показва прогресия на атрофичния процес. Появили се нарушения в походката с чести падания и прогресия на поведенчески нарушения с персеверации, дезинхибиция, некритичност, инверзия на съня и раздразнителност. Проведено невропсихологично изследване през следващата година показва лек дементен синдром с множествен дефицит в паметовите функции (предимно екзекутивен тип), езикови и изразени екзекутивни нарушения, нарушен букофациален и мануален праксис. Челната когнитивна и поведенческа патология доминира, пациентката не се справя в когнитивни задачи, изискващи активност, организация и съхранена обратна връзка, в това число езикови (в самостоятелната реч, по-сложни нива на езиковото разбиране, семантични задачи, задачи за генериране/вербална флуидност), както и в пробите за праксис (тежък дефицит в символни и динамични букофациални проби, тежък дефицит при пантомима на инструментални и конвенционални действия, недостъпни кинетични мануални проби). Езиковото тестуване на назоваването преценяваме като умерена аномия, предвид високия образователен статус на пациентката; в поведението при назоваване прави впечатление стратегията на изброяване на думи – актуализирани случайни думи- персеверации от предишни опити, които тя отхвърля, за да достигне до отговора.

Неврологичният преглед установява изразена лимитация на погледа нагоре, орофасциални дискинезии, оживени СНР двустранно, положителни орални автоматизми, лека ригидност, постурална нестабилност и челна атаксия.

Клиничният фенотип е изключително атипичен. Поведенческите и езиковите нарушения по типа челен синдром се появяват по-късно в хода на заболяването (но все още във фаза на леко когнитивно нарушение), като първите симптоми при дебюта на заболяването са паметови нарушения и за около 6 години остават същите (на фона на изразен дизекзекутивен синдром от невропсихологичните изследвания). Въпреки това на първо място се дискутира фенотип на поведенчески вариант ФТД, в съчетание с клинични прояви на ПСП.

13 години след началото на заболяването пациентката е с тежък дементен синдром, пълна загуба на автономията, с тежка постурална нестабилност, тежка вертикална погледна пареза и невъзможност за самостоятелно придвижване поради много чести падания.

Данните от фамилната анамнеза сочат, че се касае за фамилен случай- сестра й е починала на 56 години с дементен синдром и диагностицирана като БА.

Таблица 25. Невропсихологично изследване на пробанда (11 години след дебюта на заболяването)

Тестове/максимални резултати	**Резултати**	**Оценка**
MMSE (30)	**25**	Лек дементен синдром
Епизодична вербална памет CERAD Непосредствено възпроизвеждане (30)	**11/30**	Тежък дефицит в заучаване
CERAD Свободно отдалечено припомняне (10)	**2/10**	Тежък дефицит в отдалечено припомняне
CERAD Разпознаване (20)	**19/20 -95%**	Лек дефицит в разпознаване
Езикови функции: Token Test (80)	73/80	Лек дефицит в езиковото разбиране
Езикови функции Kempler (24)	22/24	Лек дефицит в граматичното разбиране
Езикови функции – разбиране BDAE Субтест разбиране- съотнасяне (72)	69/72	Лек дефицит в разбирането на отделни думи
Езикови функции – разбиране BDAE Субтест посочванечасти на тялото (20)	20/20	Съхранено
Езикови функции – разбиране BDAE Субтест разбиране команди (15)	14/15	Съхранено
Езикови функции – разбиране BDAE Субтест разбиране сложни отношения (12)	8/12	Умерен дефицит в разбиране на абзаци и текст
Езикови функции :самостоятелна реч - устно описание „Крадецът на бисквитки" от BDAE	Плавна граматично структурирана реч, еднообразен разказ, преповтаря ехолалийно инструкцията	Лек дефицит
Екзекутивни функции: Вербална семантична флуентност за 1 мин.: Животни Плодове Инструменти Мебели Общо:	 **2** **3** **2** **3** **Общо 10**	Тежък дефицит в генериране по категория
Екзекутивни функции: Isaac's (40)	**12**	Умерен дефицит в генериране на думи
Екзекутивни функции: Вербална фонемна флуентност за 1		Тежък дефицит в генериране на думи по

мин: **М** **С** **К** **Общо**	 **3** **3** **1** **Общо 7 думи**	фонема
Назоваване BNT (15) **писмено** **устно**	 15/15 12/15	Лек дефицит в устно назоваване
PNO -Назоваване 60 картини	**43 правилни самостоятелни названия –71% Стратегия на семантично търсене, 8 успешни отговора**	Умерена аномия
Семантични процеси: диференциране Word to Picture Matching (24)	**24/24**	Нормално изпълнение
Семантични процеси: семантично асоцииране „Рак и октопод" (45)	41/45	Лек дефицит
Повторна реч BDAE: **високочестотни фрази (8)** **нискоч BDAE(8)**	 8/8 8/8	Съхранено
Разбиране при четене **BDAE (8)**	6/8	Умерен дефицит
Скала оценка тежестта на афазията 0-1-2-3-4-5 BDAE	**3 –обсъжда ежедневни проблеми задоволително, трудности да се проведе разговор на други теми**	Умерен дефицит
Праксис: **1/Букофациален :** **елементарни действия (22)** **символни действия (14)** **динамични проби (4)** **2/Мануален:** **Позиции д.ръка (6)** **Позиции л.ръка (6)** **Идеомоторен д.ръка (26)** **Идеомоторен л. ръка(26)** **Мануален динамичен(10)**	 **11/22** **4/14** **0/4** **2/6** **3/6** **10/26** **9/26** **1/10**	 Умерен към тежък дефицит Умерен към тежък дефицит Тежък дефицит

Открихме нов кодиращ вариант в екзон 2 на PRNP гена при пациент с фамилна П-ФТД (c.319A> T, p.Thr107Ser). Предиктивните програми го определят като патогенен вариант. От друга страна, при същия пациент се открива патогенен сплайс-сайт (C-8 + 3A> G) мутация в интрон 1 на GRN гена с повече от 50% редукция в серумните му нива на GRN (подробно описание - долу).



Фиг 15. Схематично представяне на разположението на PRNP варианта. На близо е разположена патогенна мутация, причиняваща GSS.

Варианти в GRN гена

Нашият мутационен скрининг открива нова frameshift мутация, намираща се в exon11 на GRN гена (c.1224C> A, p.Tyr408*) в 4 индивида. Този вариант е идентифициран в един мъж с П-ФТЛД с ранно начало и майка му, при които ходът и дебютът на заболяването са твърде различни (клинично вероятна БА с късно

начало). Вариантът се откри и в други два индивида с клинични симптоми на П-ФТД и нф-ППА. Тази мутация води до прематурен стоп кодон и поради това се счита за патогенна. Допълнително са представени по-долу и резултатите от серумните нива на GRN при двама от тези пациенти, което е допълнителен фактор в подкрепа на патогенността на тази мутация.
Представен е подробен фенотип на четирима индивиди, както и сравнителни таблици на клиничните, невропсихиатричните и невропсихологичните резултати.

Случай 1 (П-ФТД)

Пробандът е мъж със средно-специално образование, леворък. Оплакванията датират на 47 години с прогресиращи поведенчески нарушения. Десет години по-рано се появило паническо разстройство и е бил лекуван дълги години с деанксит. Майката на пробанда (случай 2) е започнала да забравя на 67 годишна възраст с клинична диагноза на вероятна БА с късно начало. Близките забелязали апатия, ограничил контактите си, по-малко е говорил, станал леко безразличен към близките си, проявявал стереотипност, импулсивност с безразсъдно поведение и хиперсексуалност. Освободен е от работа поради несправяне с професионалните задължения.

Неврологичният преглед установява оживени СНР двустранно, леко ригидно повишен мускулен тонус, повече вляво, лека брадикинезия и положителен Маринеску-Радовичи двустранно.

МРТ на главен мозък установява фронтотемпорална атрофия (Фиг. 16).



Фиг 16. Невроизобразяване на главния мозък на случай 1

Невропсихологичното изследване демонстрира съхранен общ когнитивен статус с лек паметов дефицит предимно по екзекутивен тип със съхранени езикови функции и праксис. Налице е изразен дизекзекутивен синдром с предимно грешки в концептуализацията, генериране и превключване.

Поведенческите нарушения са значително прогресирали през следващите 2 години на фона на сравнително стабилизиран общ когнитивен статус (MMSE-27). Появили са делюзии и зрителни халюцинации. Контролният неврологичен статус открива напредване на екстрапирамидната симптоматика с умерено изразено ригидно повишен мускулен тонус двустранно, вертикална лимитация на погледа нагоре, умерена брадикинезия и ограничени физиологични синкинезии. Проведеният допа-тест е отрицателен. Пациентът е починал 3 години след дебюта на заболяването с тежка деменция, тежък паркинсонов синдром и мутизъм.

Клиничните, невропсихиатричните и невропсихологичните изследвания са подробно описани със сравнително представяне в таблици 27, 28, 29.

Случай 2 (БА с късно начало)

Пациенката е жена със средно образование. Оплакванията датират от 67 годишна възраст с прогресиращ характер. Две години по-късно е диагностицирана клинична БА с късно начало във фаза на лек деменетен снидром (MMSE=24). Установени са множествени дефицити на когнитивните функции с водещи

изразени паметови нарушения от хипокампален тип, нарушен конструктивен праксис, забавена флуентност и изразен дизекзекутивен дефицит. Имала ограничения в ежедневните дейности, имала нужда от надзор за подържане на личната хигиена и справяне с финансите. На далечни разстояние не можела да пътува сама. Събирала се с приятелите си, повече говорела, имала леко шеговито и еуфорично държание.

Неврологичният преглед установява умерено живи СНР, много леко ригидно повишен мускулен тонус и положителен хоботков и Маринеску-Радовичи.

МРТ на глава показва корова атрофия и хипокампална атрофия, в съответствие с находка при БА.

Клиничните, невропсихиатричните и невропсихологичните изследвания са подробно описани със сравнително представяне в таблици 27, 28, 29.

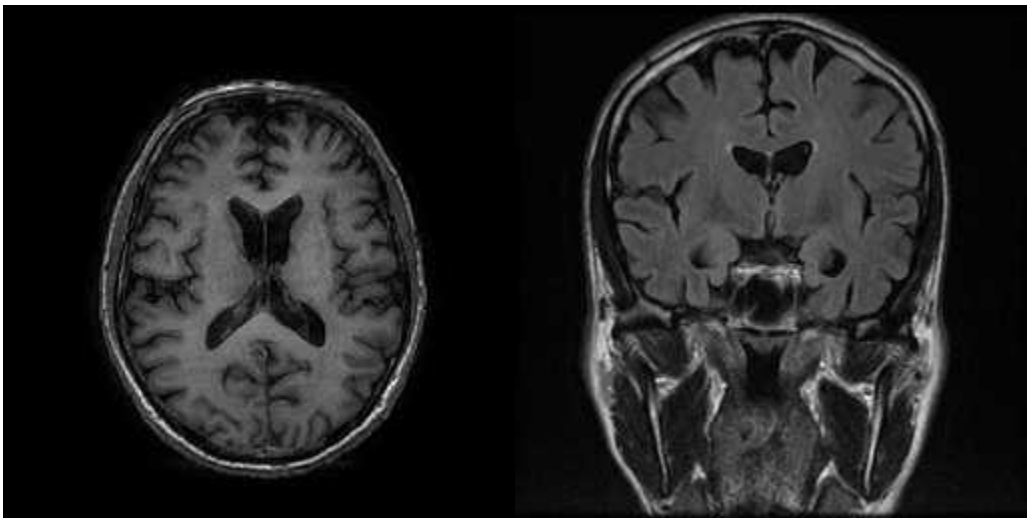
Заболяването прогресира през следващите 4 години, предимно с когнитивен спад до степен на тежък дементен синдром.

Случай 3 (П-ФТД)

Пациентът е мъж със средно специално образование. Дебютът на заболяването е на 45 години с поведенчески нарушения. Започнал да се усамотява, близките забелязали алкохолна злоупотреба с ексцесивен прием на всякакъв вид концентрат, намалил темпото на работата. Впоследствие станал апатичен, по цял ден е седял вкъщи, гледал телевизия, нямал интерес към нищо. Появило се забравяне - започнал да забравя дати, задачи и губел вещите си. Две години след дебюта на заболяването е потърсил лекарска помощ по повод чувство за малоценност, напрегнатост и нелечимост. Започнал лечение с есциталопрам. По същото време се появяват делюзии - имал преживяване, че „някой го преследва", че „някой е идвал вкъщи", интерпретирал шумове като заплашващи го. През следващите две години са прогресирали поведенческите нарушения – с глуповато

весело държание, занемарил хигиената си, понякога се изпускал по малка и голяма нужда, не се къпел, пушел ексцесивно, имал прояви на хиперсексуалност, проявявал неуместно и дезинхибирано поведение на обществени места.

Пациентът е подробно изследван и диагностициран 4 години след началото на симптоматиката. Неврологичният статус показва оживени СНР двустранно с леко ригидно повишен мускулен тонус двустранно и лека брадикинезия. МРТ на главен мозък показва фронтотемпорална атрофия (Фиг. 17).



Фиг. 17. Невроизобразяване на главния мозък на случай 3

Невропсихологичното изследване показва умерен деменетен синдром с изразени поведенчески нарушения. Установява се множествен дефицит в когнитивните функции – нарушена ориентация за време, акалкулия, тежък паметов дефицит (предимно хипокампален тип) и редуцирана реч с бедно генериране. Пациентът има нужда от надзор и помощ в базисните ежедневни дейности като поддържане на лична хигиена, прием на лекарства, обличане, излизане, използване на транспортни средства и справяне с финансите.

Клиничните, невропсихиатричните и невропсихологичните изследвания са подробно описани със сравнително представяне в таблици 27, 28,29.

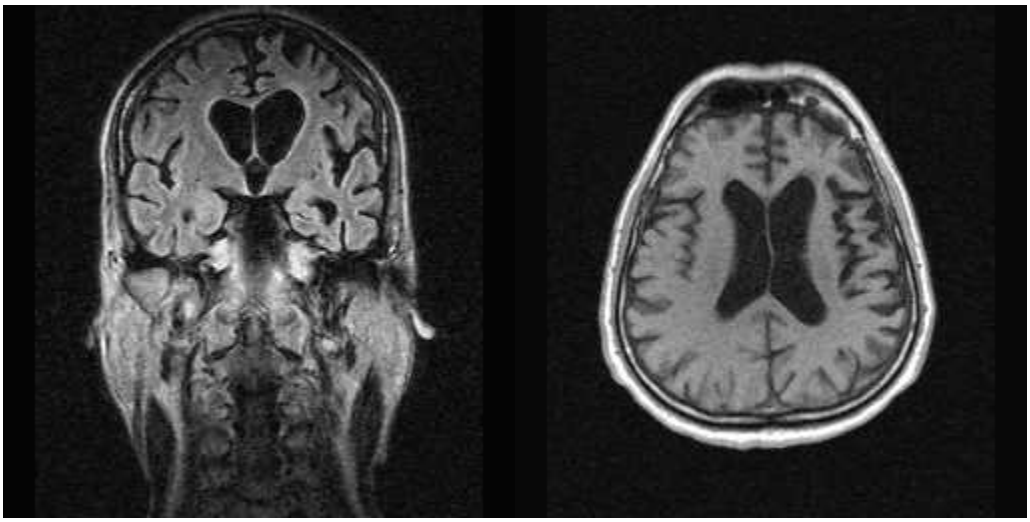
Проследяването на състоянието показва прогресивен спад в когнитивните нарушения с подобрение на положителните поведенчески нарушения (FBI-B) през следващите две години. Пациентът е с тежка деменция (MMSE=0), мутизъм и има нужда от помощ при всички базисни ежедневни дейности, включително придвижване и хранене.

Случай 4 (нф-ППА)

Този случай е много подробно представен в невропсихологичен аспект предвид специфичния профил на езиковите нарушения. Пробандът е със средно специално образование, деснорък, с езиков дефицит по типа на неплавна ППА. Майката на пробанда е починала на 84 години с дементен синдром и психиатрични прояви. Дебютът на заболяването е 5 години преди това, с основни прояви на паметови нарушения. Не съобщават за прогресиращи езикови нарушения при майката. Дебютът на заболяването при пробанда е на 55 години, когато близките му забелязват, че започнал да се запъва, когато говори. Оплакванията прогресирали през следващите 4 години със затруднения в изразяването до степен да не може да говори свързано. Същевременно се нарушили писането, в по-лека степен четенето, не винаги и напълно разбирал отправената към него реч и не можел да смята. Станал забавен и по-несръчен при изпълняване на професионални и битови дейности (по професия е заварчик със средно специално образование). Бързо прогресирало несправянето с елементарни битови дейности, невъзможно самостоятелно поддържане на хигиена (бръснене, къпане), обличане, хранене, прием на лекарства. Към периода на подробното невропсихологичното тестуване (5 години след дебюта на заболяването) е с общ статус MMSE-12 т. и с умерено тежък дементен синдром, в значителна степен неавтономен, с водещ тежък езиков дефицит в устната и писмената реч, мануална и конструктивна апраксия, акалкулия, тежък дисекзекутивен синдром, в по-лека степен паметов дефицит.

Неврологичният преглед установява лека вертикална лимитация на погледа, оживени CHP двустранно с положителни Хофман и Трьомнер двустранно, десностранна латентна хемипареза. Умерено изразен паркинсонов синдром с ригидно повишен мускулен тонус, повече вдясно, брадикинезия, хипомимия. Двустранно положителен Маринеску-Радовичи и хоботков. Проведен е допа тест с отрицателен отговор.

МРТ на главния мозък показва генерализирана корова атрофия с подчертана асиметрия (Л>Д), сравнително съхранени хипокампи и арахноидна киста фронтопариетално вляво.



Фиг 18. Невроизобразяване на случай 4

Невропсихологичното изследване е представено на Таблица 26 и включва MMSE, тест за вербална епизодична памет CERAD, тест за обем на внимание и работна памет Digit span, тест за прерисуване и възпроизвеждане на сложна фигура на Ray CF, за вербална флуентност - Isaac's, генериране на думи по категории /одушевени: плодове, животни, неодушевени – инструменти, мебели, за 1 мин.; генериране на думи по зададена първа фонема –«м», «к», «с» за 1 мин./ и WCST тест. Оралният и мануален праксис бе тестуван с проби за изпълняване на действия по инструкция и при имитиране. Езиковите функции бяха изследвани

със субтестове от батерията за диагностика на афазии BDAE (Бостонска диагностична оценка на афазията), кратка версия на Token Test (тест за езиково разбиране), назоваване на картини /BNT -15 стимула, устно и писмено; назоваване на 60 стимула, 30 одушевени и 30 неодушевени обекта/; граматичното разбиране бе тестуване с пробите на Kempler; изследване на семантичните процеси с помощта на проба за посочване на обект сред дистрактори /Word –to-Picture Matching Task/. Четенето бе тестувано по протокол за четене на отделни думи /конкретни, абстрактни, не-думи, граматични, съдържателни/. Поведението беше оценено с въпросника за челни поведенчески нарушения FBI (таблица 28).

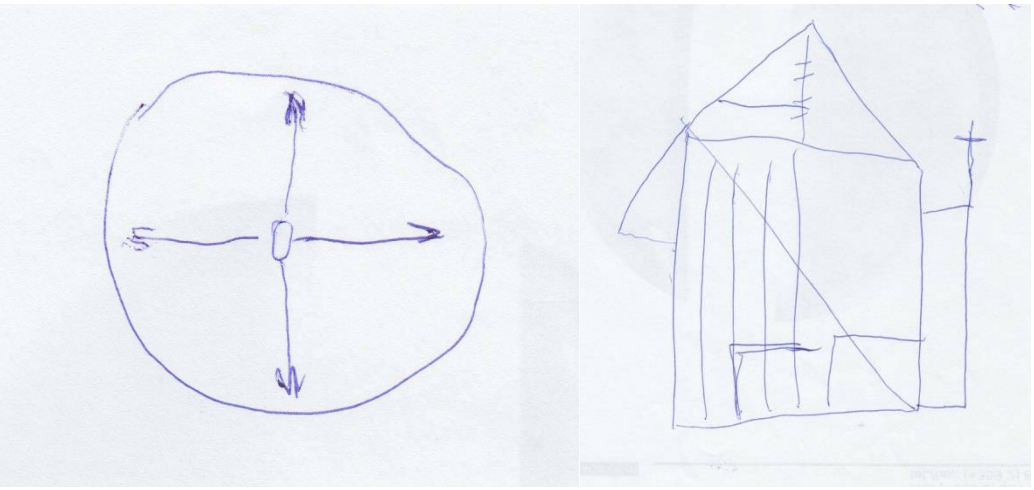
Общ статус:

Инертност и стереотипност в поведението по типа на челен синдром. Ориентиран е за място и за месеца, не може да изрази исканата от него информация поради тежкия езиков дефицит. Общата оценка по MMSE: 12 т. се формира от повтаряне на думите за учене, команди, назоваване, недостъпни са писането, конструктивна задача, смятане.

Тежко ограничена е вербалната комуникация, липсва свързана реч; опитите за самостоятелна речева експресия са неразбираема продукция, ехолалийно повтаря отправените към него въпроси, използва ограничено «да-не» и други високочестотни фрази, често стереотипно и смислово неадекватно; много трудна инициация при опити да актуализира отделни думи, персеверира звукове и срички, опитите са често неологизми. Достъпно е повтарянето на думи, които са редуцирани фонемно и са апрозодични, компресирани. Често апрозодичното произнасяне е интонационно некоректно, нетипично. Дефицитити в устната реч са по типа на неплавна афазия с речева апраксия и с дизартрия. Рядко прави опити да компенсира вербалните си затруднения, не използва жестове. Ограничено разбира инструкциите.

Пракис: орална апраксия в умерена степен за елементарни орални действия, в тежка степен за символни орални действия и в проби за серия от действия. Лимб-кинетична и идеомоторна апраксия, с минимален превес в тежестта за дясна ръка.

Тежък дефицит в зрително-пространствени и конструктивни задачи (Фиг. 19)

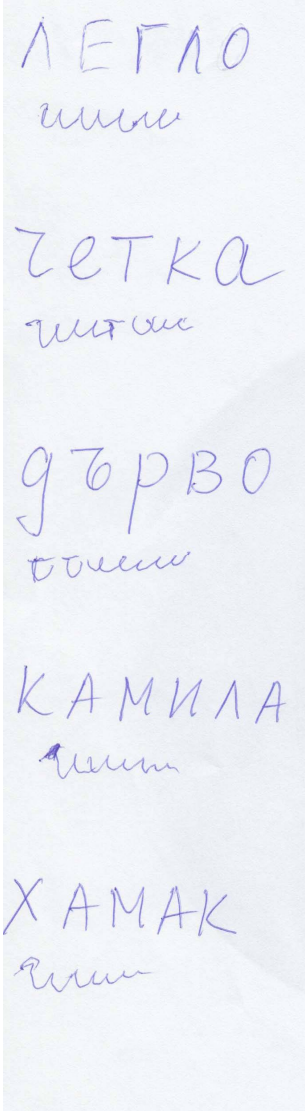


Фиг. 19. Дефицит в зрително-пространствени функции

Внимание/ работна памет – нарушена концентрация, отвлекаем, със затруднена превключваемост, персеверира действия.

Памет: Много ниска крива на заучаванеи недостъпно отдалечено припомняне /0 %/ в проба за учене на 10 думи при относително леко нарушено разпознаване /80%/ Невербална памет (копиране и възпроизвеждане на сложна фигура на Ray) – тежък дефицит. При проба за рисуване на часовник – рисува само кръг, недостъпно е представяне на числата на циферблата и на стрелките.

***Езикови функции*:** данни за тежко изразена прогресираща неплавна (моторна) афазия и умерено изразена сензорна афазия, с умерен семантичен дефицит и аномия. Тежка аграфия (в степен на невъзможно преписване) (Фиг. 20). Умерена алексия.



Фиг. 20. Тежка аграфия при пациента до ниво преписване

Екзекутивни функции: Тежко нарушени, невъзможно изпълняване на когнитивни задачи, персеверативно поведение; не извършва самостоятелно практически задачи.

Сметни операции- акалкулия.

Таблица.26 Невропсихологично изследване на случай 4 (нф-ППА) носител на p.Tyr408* GRN мутация

	Резултати	**Оценка**
MMSE (30)	**12**	Тежък дементен синдром
Clock Drawing Test (CDT) (5)	**1**	Тежък дефицит
Digit span forward	**3**	Умерен дефицит
Digit span backward	**2**	Умерен дефицит
Епизодична вербална памет: чете устно стимулите Непосредствено възпроизвеждане (30)	**1;2;3 – 6/30 – 20%**	Тежък дефицит в заучаване
Свободно отдалечено припомняне (10)	**0/30 интр."вълк"-0%**	Тежък дефицит в отдалечено припомняне
Разпознаване (20)	**16/20 -80%**	Лек дефицит в разпознаване
Rey –Osterrieth (36) –Копиране	**13/36**	Умерен дефицит в копиране
Rey –Osterrieth (36) Възпроизвеждане след 10 мин.	**4,5/36, ротация на 90градуса**	Тежък дефицит в репродукция
Token Test (80)	**48**	Умерен дефицит в езиковото разбиране
Kempler (24)	**14**	Тежък дефицит в граматичното разбиране
BDAE Субтест разбиране- съотнасяне (72)	**66/72**	Лек дефицит в разбирането на отделни думи
BDAE Субтест разбиране команди	**15/15**	Съхранено
BDAE Субтест разбиране сложни отношения (12)	**6/12**	Умерен дефицит в разбиране на абзаци и текст
BDAE Субтест четене с разбиране (8)	**4/8**	Умерен дефицит в разбирането
Вербална семантична флуентност за 1 мин.: • Животни • Плодове • Инструменти • Мебели • **Средно**	 **3** **3** **1** **1** **2**	Тежък дефицит в генериране по категория
Isaac's Test(40)	**3**	Тежък дефицит в генериране на думи
Вербална фонемна флуентност за 1 мин: • **М** • **С** • **К** • **средно**	 **0** **1** **1** **0,66**	Тежък дефицит в генериране на думи по зададена фонема
Диференциране – Word to Picture Matching (36)	**28/36 -77%** Бърка части на тялото, мебели, превозни средства, плодове, прибори	Семантичен дефицит – до умерена степен

Назоваване BNT (15) • **писмено** • **устно**	Недостъпно преписване на думите **Писмено -недостъпно** **0/15**	
Назоваване 60 картини **30 одушевени, 30 артефакти**	**26 правилни названия и 12 разбираеми названия с фонемни парафазии – около 63% успеваемост;** Семантични парафазии - 10. Персеверации -6.	
Самостоятелна реч – описание BDAE	Устно описание на „Крадецът на бисквитки" от BDAE **„ оо ….туй пада…..оо…. и се са…."** Устно описание на „Пикник" от WAB **„на тази картина – ЕХОЛАЛИЯ и….и….жо….ко…ка"**	Редуцирана самостоятелна реч, липсват свързани изказвания.
Скала оценка тежестта на афазията 0-1-2-3-4-5 BDAE	**Оценка 1**	**много ограничена обмяна на информация**
Повторна реч - думи от BNT -15	**15/15**	**Достъпно повтаряне, дизартрично, апрозодично произношение ; с отделни фонемни парафазии**
1. Повтаряне на отделни гласни звукове – 12 проби **2.Повтаряне на серия от звукове /проби за повтаряне на серия от дизюнктивни фонеми тип Б-П-Б/ - 5.** **3. Повтаряне на серия от срички /ПА-КА-ТА/ -12.** **4.Повтаряне на високочестотни думи-8**	**12/12** **0/5** замества и персеверира звукове **9/12** **8/8**	**Съхранено** **Нарушено повтаряне на серия от звукове** **Леко нарушено** **Съхранено**

Праксис орален, фациален /2-нормално изпълнение, 1-приемливо, 0 – нарушено/		
Елементарни позиции:		
команда/имитиране	2	
изплези език –	2	
издуй бузите с въздух	2	
покажи зъбите	0	
хоботче	0	
оближи зъбите	1	
бонбон в бузите	1	
махало с език	0	
захапи долната устна	1	
език към брадата	2	
език към носа		
Символни действия (два опита)	0	
Команда/имитация		
„конче"	0	
цъкане	0	
сламка пиене	0	
духане	0	
плюене	2	
намръщи се	2	
помириши	0	
Динамичен		
Духане-плюене	0	
Праксис мануален		
• **позиции д.р.**	1	
палец	1	
колелце	0	
уши		
• **позиции л.р.**	1	
палец	1	
колелце	1	
уши		
• **идеомоторен д.р.**	Ръка –инстр	
чук,	Ръка –инстр	
четка за зъби	Поглаждане	
гребен	Ръка-инстр	
реже хляб	1	
разбъркване с л-ца	2	
пиене от чаша	2	
козируване	2	
прекръстване	0	
тишина	0	
ела	2	
стоп	0 -персеверира	
довиждане	козируване 1	
пушене		
• **идеомоторен л.р.**		

чук, **четка за зъби** **гребен** **реже хляб** **разбъркване с л-ца** **пиене от чаша** **козируване** **прекръстване** **тишина** **ела** **стоп** **довиждане** **пушене**		
• **Писане – названията от BNT** • **Преписване**	Недостъпно Недостъпно	
Четене - устно на отделни думи	Достъпно, нарушено в зависимост от характеристиките на думите	

Клинични, невроизобразяващи, поведенчески и невропсихологични данни за носителите на GRN мутация

Сравнителни таблици за клиничните характеристики, поведенческите, невропсихологичните изследвания на четиримата индивди, носители на p.Tyr408* GRN мутация са представени в таблици 27,28,29.

Демографски данни за 4-те пациента носители на p.Tyr408* GRN мутация са обобщени в Таблица 27. Средната възраст на дебюта на заболяването е 53.5 ± 10 (± SD, диапазон 45-67) години. Средната продължителност на заболяването от началото на симптомите до смъртта (n = 2) или времето на последния преглед (n = 2) е 5,7 ± 1,9 (± SD, диапазон 3-7). Подробните данни от неврологичния статус и двигателните симптоми, оценени с Част III от Unified Parkinson`s Disease Rating Scale (UPDRS) са документирани. Основните поведенчески симптоми на ФТД бяха проучени систематично по време на интервю с лице, полагащо грижи за пациента и са записани в стандартизиран списък базиран на FBI. Освен това са проведени и изследванията със скалите NPI и GDS. Неврологичните и поведенческите симптоми са описани по-подробно в Таблица 27,28.

Клиничният фенотип е вариабилен при 4-мата пациенти със p.Tyr408* GRN мутация, както интер така и интрафамилно. Единият пациент е диагностициран клинично като П-ФТД, майка му с БА с късно начало, третият е с П-ФТД и четвъртият е с нф-ППА.

Таблица 27. Клинична характеристика на пациенти със p.Tyr408* GRN мутация

Характеристики	**Случай 1**	**Случай 2**	**Случай 3**	**Случай 4**
Клинична диагноза	П-ФТД	БА с късно начало	П-ФТД	Нф-ППА
Пол	М	Ж	М	М
Дебют	47	67	45	55
Възраст на диагнозата	48	69	49	59
Продължителност на заболяването (години)	3	6	7	7
Възраст при смъртта	50	-	-	62
Наследственост	Фамилен	Фамилен	Спорадичен	Фамилен
Начални симптоми	Поведенчески нарушения	Забравяне	Поведенчески нарушения	Езикови нарушения
Неврологичен статус				
• Оживени рефлекси	+	-	+	+
• Хофман	-	-	-	+
• Бабински	-	-	-	-
• Орални автоматизми	+	+	-	+
• Псевдобулбарен синдром			-	-
• Булбарен синдром	-	-	-	-
• Ригидност	-	-	+	+
• Брадикинезия	+	+	+	+
• Постурална нестабилност	+ -	- -	- -	-
• Тремор	-	-		-
UPDRS – III	9	5	10	32
Допа-отговор	-	-	-	-
GDS	4	1	0	5

БА- болест на Алцхаймер; нф-ППА – нефлуентна първична прогресивна афазия, п-ФТД- поведенчески вариант на ФТД; UPDRS- Unified Parkinson's Disease Rating Scale; GDS- Geriatric Depression Scale; ж- женски пол; м-мъжки пол;

Поведенческите нарушения оценени с (FBI) скалата са представени на таблица 28.

Таблица 28. Основни поведенчески нарушения при пациенти с p.Tyr408* GRN мутация

Frontal behavior Inventory (FBI) (Kertesz, et al, 2000)	**Случай 1**	**Случай 2**	**Случай 3**	**Случай 4**
Диагноза	П-ФТД	БА с късно начало	П-ФТД	Нф-ППА
MMSE	30	24	16	16
FBI-A	26	6	27	22
• Апатия	3	1	3	2
• Аспонтанност	2	1	3	2
• Индиферентност	2	0	3	1
• Ригидност	3	1	3	2
• Лично неглижиране	1	1	3	1
• Дезорганизация	3	1	3	2
• Липса на внимание	3	1	3	2
• Некритичност	3	0	3	0
• Логопения	3	0	3	3
• Семантична деменция	2	0	0	2
• Афазия	1	0	0	3
• Апраксия	0	0	0	2
FBI-B				
• Персеверации	5	1	33	2
• Раздразнителност	1	0	3	1
• Прекомерна шеговитост	0	0	3	0
• Импулсивност	0	1	2	0
• Колекционизъм	3	0	3	0
• Неуместност	0	0	3	0
• Скитане	0	0	2	0
• Агресия	0	0	3	0
• Хипероралност	0	0	3	0
• Хиперсексуалност	0	0	3	0
• Утилизационно поведение	1	0	3	0
• Инконтиненция	0	0	2	1
FBI – обща оценка	31	7	60	24

БА- болест на Алцхаймер; нф-ППА – нефлуентна първична прогресивна афазия, п-ФТД-поведенчески вариант на ФТД; FBI - Frontal behavior Inventory; MMSE- mini mental state examination;

Таблица 29. Невропсихологични изследвания при пациенти носители на p.Tyr408* GRN мутация

Невропсихолигични изследвания	**Случай 1**	**Случай 2**	**Случай 3**	**Случай 4**
Клинична диагноза	П-ФТД	БА с късно начало	П-ФТД	НФ-ФТД
MMSE	30/30	24/30	16/30	12/30
Вербална епизодична памет Buschke (FCSRT)				
• Свободно припомняне	22/48	-	9/48	-
• Общо припомняне	40/48	-	13/48	-
• Отсрочено свободно припомняне	9/16	-	0/16	-
• Общо отсрочено припомняне	16/16	-	2/16	-
• Разпознаване	47/48	-	30/48	-
CERAD				
Непосредствено припомняне	17/30	15/30	11/30	6/30
Отсрочено припомняне	4/10	4/10	0/10	0/10
Разпознаване	19/20	14/20	11/20	16/20
Невербална памет				
• Rey–Osterrieth complex figure test (ROCF) – отсрочено припомняне	21/36	12/36	0/36	4.5/36
• Copy figure test (CERAD) отсрочено припомняне	9/11	4/11	0/11	-
Краткосрочна памет				
• Digit span forward	9/14	4/14	3/14	3/14
Работна памет				
• Digit span backward	6/14	2/14	2/14	2/14
Внимание/Екзекутивни функции				
• TMT-A	65	105 сек	NA	NA
• TMT-B	178 (1гр.)	невъзможно	NA	NA
• Stroop test				
I	80	55	NA	NA
II	58	45 (2 гр.)		
III (incongruent)	32	13 (4 гр.)		
• Digit symbol	33/90сек.	15/90сек.	5/90 сек	NA
• WSCT	2 (+персеверации)	0	NA	NA
Вербална флуентност				
• Фонемна (М)	6	2	1	0
• IST	33	24	21	3
Зрително-пространствени функции				
• Rey–Osterrieth complex figure test (ROCF)	34/36	20/36	14/36	13/36
• Copy figure test (CERAD)	11/11	8/11	7/11	-

Езикови функции BNT Вербална флуентност • Семантична	15/15 16	14/15 14	14/15 6	0/15 3
Апраксия	-	-	Лека кинетична апраксия	+ Умерено тежка
Agraphia	-	-	-	+
FAB	13/18	15/18	10/18	-

БА- болест на Алцхаймер; нф-ППА – нефлуентна първична прогресивна афазия, п-ФТД- поведенчески вариант на ФТД; FCSRT- Free and Cued Selective Reminding Test; CERAD- Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease; TMT- Trial Making Test; IST - Isaacs Set Test; FAB- Frontal Assessment Battery;

Един друг нов GRN вариант се откри при пациент с БА с ранно начало (c.796G> C, p.Ala266Pro). Анализът с предиктивните програми смята този вариант за полиморфизъм. Анализът на серумните нива на GRN при този пациент (представени по-долу) показва нива съпоставими със здравата контрола, което е още повече в подкрепа на непатогенността на този вариант.

Ние идентифицирахме и един нов вариант в интрон 1 на GRN гена (C-8 + 3A> G) в три несвързани лица с клинични диагнози в спектъра на ФТД близо до екзон-интрон границата. Този вариант се прогнозира като сплайс-сайт вариант чрез in silico методите.

Анализът на серумните нива на GRN при един пациент от тази група показва редуцирани серумни нива на GRN с повече от 50%, в сравнение със здравата контрола. Този факт е в подкрепа на патогенността на този интроннен вариант, който се наблюдава при трима различни индивида. Индивидулните данни за тези пациенти са представени долу.

Случай 1 (ФТД-ППА)

Пробандът е жена със средно образование. Дебютът на заболяването е на 68 години с прогресивни езикови нарушения със затруднения в намирането на думи, запъване на речта и редукция на речта като първи симптоми, впоследствие се

добавили и паметови нарушения. Една година по-късно, при пациентката са проведени невропсихологични изследвания с данни за сравнително съхранен общ конгнитивен капацитет (MMSE=28), сравнително съхранена памет, но с тежка аномия и нефлуентна реч. Поради прогресия на когнитивните нарушения, пациентката губи автономията си 4 години след дебюта на заболяването и почти не говори. В хода на заболяването не се забелязват изявени поведенчески нарушения.

Първият преглед на пациентката в нашия център се провежда 5 години след дебюта на заболяването на фона на тежък дементен синдром, заради което провеждането на подробни когнитивни тестове не е възможно.

Пробандът има сестра, която е починала на 76 години с водещи езикови нарушения и продължителност на заболяването около 8 години до степен тежка деменция. Майката на пробанда е имала дементен снидром с прогресивни езикови нарушения и продължителност на заболяването около 5 години. Тя е починала на 80 годишна възраст. Фамилната анамнеза сочи автозомно-доминантно унаследяване в тази фамилия.

Невропсихологичното изследване по време на диагнозата показва много тежък дементен снидром с невъзможна вербална комуникация, липсва речева експресия, минимално разбира ситуативна реч, алексия и аграфия. Пациентката има висок скор при оценка на поведенчески нарушения от FBI, поради високите оценки на негативните симптоми вследствие на тежестта на дементния синдром, като същевременно позитивните симптоми показват много нисък резултат.

Неврологичният преглед установява умерено живи СНР двустранно, екстрапирамидна симптоматика, повече вдясно с ригидно повишен мускулен тонус, брадикинезия и ограничени физиологични синкинезии и Маринеску-Радовичи положителен двустранно.

Невроизобразяването показва тежка корова и хипокампална атрофия, изключително вляво, в съчетание с много тежка подкорова мозъчно-съдова болест. ЕЕГ изследване показва нормална за възрастта основна активност без

епилептиформени прояви. Пациентката има съпътстваща дългогодишна артериална хипертония и исхемична болест на сърцето.

Пациентката е клинично диагностицирана със смесена деменция – езиков вариант на ППА (поради липса на подробни когнитивни изследвания в началото на заболяването не се ангажираме с точното определяне на подтипа на езиковия вариант на ППА) и подкорова мозъчно-съдова болест на фона на налични съдови рискови фактори.

Случай 2 (КБС/НФ-ППА)

Пробандът е мъж със средно образование. Оплакванията датират от 70 годишна възраст с прогресивни речеви нарушения (неплавна реч) със запъване и повтаряне на първите звуци, недовършени думи и фрази и по-бавни и несръчни движения. Година по-късно се появил тремор на ръцете и несръчност на дясната ръка. Изследванията са проведени на 72 годишна възраст, когато е имал вече затруднения в извършването на ежедневните дейности поради несръчност – не можел да се облече сам, не можел да се къпе самостоятелно,, да си закопчае дрехите, трудно започнал да борави с отвертка.

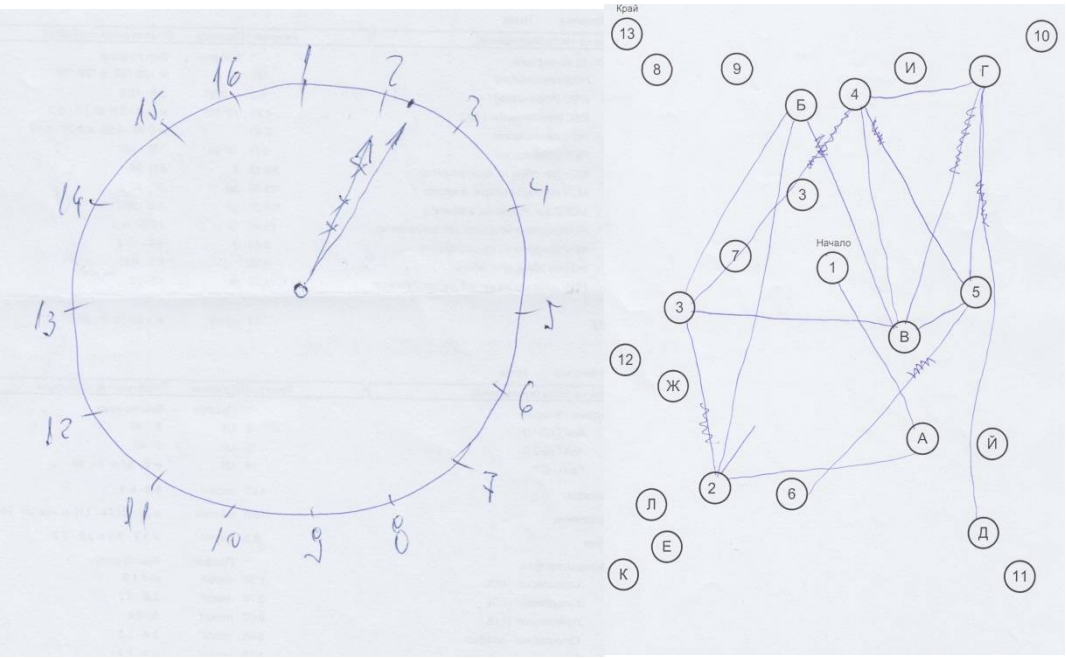
Неврологичният статус открива екстрапирамиден снидром – постурален тремор, ригидност и брадикинезия, повече вдясно (допа положителен; 31%), Маринеску-Радовичи положителен и полиневритен синдром в долни крайници. Невропсихологичното изследване демонстрира лек дементен синдром (MMSE=25), с относително съхранена памет и водещи езикови (неплавна реч) и апраксични нарушения, предимно мануална, в съчетание с речева апраксия. ЕМГ изследване показва периферно-стволова увреда на сетивни влакна на долни крайници. МРТ данни за асиметрична корова атрофия, предимно вляво. Данните от анамнезата, неврологичния статус, невропсихологичните изследвания и МРТ на глава ни насочват към клиничната диагнозата кортикобазален синдром, в съчетание с нефлуентна първична прогресивна афазия. Бащата на пробанда е починал на 63

годишна възраст с дементен синдром и продължителност на заболяването около 3 години.

Случай 3 (П-ФТД)

Пробандът е мъж със средно-специално образование. Дебютът на заболяването е на 49 годишна възраст с поведенчески нарушения – апатия, персеверации, импулсивно поведение, емоционално безразличие, некритичност, лично неглижиране и ексцисивна злоупотреба със цигари и алкохол. Две години по-късно се появили паметови нарушения с редукция на речта и понякога делюзии. Диагнозата поведенчески вариант на ФТД е поставена 5 години по-късно. Неврологичният преглед установява пирамидни белези вдясно с оживени СНР вдясно и положителен Хофман вдясно, положителни орални автоматизми и екстрапирамиден синдром с дискретен постурален тремор и лека ригидност двустранно (допа-отрицателен). Невропсихологичното изследване демонстрира лек дементен синдром (MMSE=23) с дезориентация за време, тежък паметов дефицит по хипокампален тип, тежък дизекзекутивен синдром с бедно генериране, грешки в концептуализацията и превключването. Бащата на пробанда е починал на 82 години с дементен синдром, дебютиращ с поведенчески нарушения и забравяне с продължителност на заболяването около 3-4 години.

При този пациент допълнително откриваме нов кодиращ вариант в екзон 2 на PRNP гена (c.319A> T, p.Thr107Ser) с неясна патогенност (описано горе).



Фиг. 21. Нарушения в зрително-пространствените и екзукутивните функции

Клинични, поведенчески и невроизобразяващи данни

Сравнителни таблици за клиничните характеристики, невроизобразяващите, поведенческите, невропсихологичните изследвания на трите индивиди, носители на (C-8 + 3A> G) мутация в GRN гена са представени в таблици 30,31,32.

Демографски данни за трите пациента носители на (C-8 + 3A> G) мутация в GRN гена са обобщени в Таблица 30. Средната възраст на дебюта на заболяването е 62.3 ± 11.5 (± SD, диапазон 49-70) години. Средната продължителност на заболяването от началото на симптомите до смъртта (n = 2) или времето на последния преглед (n = 1) е 6 ± 2,7 (± SD, диапазон 3-8). Подробните данни от неврологичния статус и двигателните симптоми, оценени с Част III от Unified Parkinson`s Disease Rating Scale (UPDRS) са документирани. Основните поведенчески симптоми на ФТД бяха проучени систематично по време на интервю с лице, полагащо грижи за пациента и са записани в стандартизиран

списък базиран на FBI. Освен това са проведени и изследванията със скалите NPI и GDS. Неврологичните и поведенческите симптоми са описани по-подробно в Таблица 30,31.

Клиничният фенотип е вариабилен при тримата пациенти с (C-8 + 3A> G) мутация в GRN гена. Единият пациент е диагностициран клинично като езиков вариант на ППА, ной-вероятно нф-ППА, вторият пациент с интересното съчетание на нф-ППА и КБС, а третият с П-ФТД.

Таблица 30. Клинична характеристика на пациенти с (C-8 + 3A> G) мутация в GRN гена

Характеристики	**Случай 1**	**Случай 2**	**Случай 3**
Клинична диагноза	ФТД-ППА	КБС-нф-ППА	П-ФТД
Пол	Ж	М	М
Дебют	68	70	49
Възраст на диагнозата	73	72	55
Продължителност на заболяването (години)	7	3	8
Възраст при смъртта	75	-	57
Наследственост	Автозомно Доминантен	Фамилен	Фамилен
Начални симптоми	Езикови нарушения	Езикови нарушения и забавеност	Поведенчески нарушения
Неврологичен статус			
• Оживени рефлекси	-	-	+
• Хофман	-	-	+
• Бабински	-	-	-
• Орални автоматизми	+	+	+
• Псевдобулбарен синдром	-	-	-
• Булбарен синдром	-	-	+
• Ригидност	+	+	+
• Брадикинезия	+	+	-
• Постурална нестабилност	-	-	+
• Тремор	-	+	
UPDRS – III	23	20	11
Допа-отговор	-	+	-
GDS	Невъзможно	7	0

ФТД-ППА- фронтотемпорална деменция-първична прогресивна афазиям; КБС/нф-ППА – кортикобазален синдром-нефлуентна първична прогресивна афазия, п-ФТД-поведенчески вариант на ФТД; UPDRS- Unified Parkinson's Disease Rating Scale; GDS-Geriatric Depression Scale; ж- женски пол; м-мъжки пол;

Таблица 31. Основни поведенчески нарушения при пациенти с (C-8 + 3A> G) мутация в GRN гена

Frontal behavior Inventory (FBI) (Kertesz, et al, 2000)	**Случай 1**	**Случай 2**	**Случай 3**
Диагноза	ФТД-ППА	КБС-нф-ППА	П-ФТД
MMSE	0	25	23
FBI-A	34	9	25
• Апатия	3	1	3
• Аспонтанност	3	1	3
• Индиферентност	3	0	3
• Ригидност	3	1	3
• Лично неглижиране	3	0	3
• Дезорганизация	3	1	3
• Липса на внимание	3	1	3
• Некритичност	3	0	3
• Логопения	3	1	1
• Семантична деменция	3	0	0
• Афазия	3	1	0
• Апраксия	1	2	0
FBI-B	3	0	10
• Персеверации	0	0	2
• Раздразнителност	0	0	0
• Прекомерна шеговитост	0	0	0
• Импулсивност	0	0	3
• Колекционизъм	0	0	0
• Неуместност	0	0	1
• Скитане	0	0	1
• Агресия	0	0	0
• Хипероралност	0	0	2
• Хиперсексуалност	0	0	0
• Утилизационно поведение	1	0	1
• Инконтиненция	0	0	0
	3	0	
FBI – обща оценка	37	9	35

ФТД-ППА- фронтотемпорална деменция-първична прогресивна афазиям; КБС/нф-ППА – кортикобазален синдром-нефлуентна първична прогресивна афазия, п-ФТД- поведенчески вариант на ФТД; FBI - Frontal behavior Inventory; MMSE- mini mental state examination;

Таблица 32. Невропсихологични изследвания при пациенти носители на с (C-8 + 3A> G) мутация в GRN гена

Невропсихолигични изследвания	**Случай 1**	**Случай 2**	**Случай 3**
Клинична диагноза	ФТД-ППА	КБС/нф-ППА	П-ФТД
MMSE	0/30	25/30	23/30
Вербална епизодична памет Buschke (FCSRT)	NA		
• Свободно припомняне		32/48	10/48
• Общо припомнянel		48/48	17/48
• Отсрочено свободно припомнянel		12/16	0/16
• Общо отсрочено припомняне		16/16	4/16
• Разпознаване		48/48	28/48
CERAD			
Непосредствено припомняне		18/30	9/30
Отсрочено припомняне		7/10	0/10
Разпознаване		20/20	13/20
Невербална памет			
• Rey–Osterrieth complex figure test (ROCF) – отсрочено припомняне	NA	22/36	9/36
• Copy figure test (CERAD) отсрочено припомняне	NA	7/11	4/11
Краткосрочна памет			
• Digit span forward			
Работна памет	NA	8/14	6/14
• Digit span backward			
	NA	5/14	3/14
Внимание/Екзекутивни функции			
• TMT-A	NA	99сек.	111сек
• TMT-B	NA	228сек	NA
• Stroop test	NA		
I		80	72
II		61	49
III (incongruent)	NA	38 (1 гр.)	28
• Digit symbol	NA	10/90сек	23/90сек
Вербална флуентност			
• Фонемна (M)	NA	5	11
• IST	NA	23	24
Зрително-пространствени функции			
• Rey–Osterrieth complex	NA	23/36	15/36

figure test (ROCF) • Copy figure test (CERAD)	NA	7/11	7/11
Езикови функции BNT Вербална флуентност • Семантична	0/15 0	14/15 11	15/15 8
Апраксия	Тежка	Умерена (мануална, повече вдясно и орална) С-м чужда ръка вдясно	-
Agraphia	Тежка	+	-

NA- not applicable; ФТД-ППА- фронтотемпорална деменция-първична прогресивна афазиям; КБС/нф-ППА – кортикобазален синдром-нефлуентна първична прогресивна афазия, п-ФТД- поведенчески вариант на ФТД; FCSRT- Free and Cued Selective Reminding Test; CERAD- Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease; TMT- Trial Making Test; IST - Isaacs Set Test

По-голямата част от мутациите в GRN гена водят до нулеви алели, което води до приблизително 50% редукция на прекурсорния протеин GRN, която може да бъде измерена в серум, плазма и ликвор (Chiang, et al 2013). В допълнение към генетичните анализи, на разположение имахме и серум от пациентите носители на варианти в GRN гена. Изследвани са двама пациенти с p.Tyr408* вариант, един пациент носител на (17:42422705 A>G) интронен вариант и един пациент носител на p.Ala260Pro вариант. За този анализ беше предвиден и серум на българска здрава контрола и серум на пациент с (p.Tyr294*) GRN мутация с доказана патогенност. Три серумни проби на пациенти носители два варианта (стоп кодон вариант Tyr294* и интронен вариант с предполагаем сплай ефект 17:42422705 A>G) имат нива на програнулин по-ниски от 55 ng/ml (средно 47.5 ± 6.6 ng/ml ; диапазон 41.7-54.8 ng/ml). Носителите на тези два варианта имат> 50% по-ниски нива GRN, в сравнение с 134.1 ng/ml на здравата българска контрола и 70

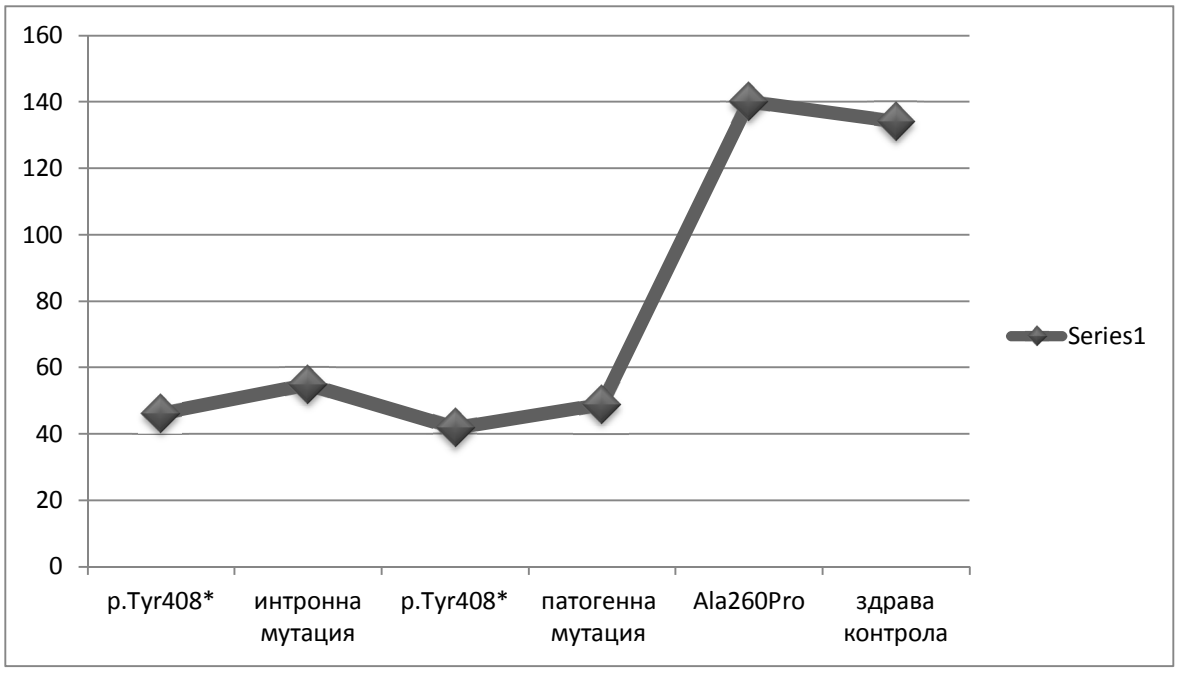
пациента без мутации в GRN (таблица 33) (средно 141.0 ± 27.6 ng/ml). Пациентът носител на p.Ala260Pro вариант има нормални нива на GRN (140,1 ng/ml). (Chiang, et al 2013)

Таблица 33. Стойности на серумните нива на програнулин при пациенти с варианти в GRN гена, здрава контрола и пациент носител на патогенна мутация в GRN гена

Пациент	PGRN, ng/ml	Вариант	Промяна в аминокиселина
Нф-ППА	46,1	17:42429427 C >A	p.Tyr408*
ФТД-ППА	54,8	17:42422705 A>G	интронен
БА с ранно начало	140,1	17:42428492 G >C	p.Ala260Pro
П-ФТД	41,7	17:42429427 C>A	p.Tyr408*
Здрава контрола	134,1	Няма	Няма
Носител на патогенна мутация	48,9	17:42428777 T>G	p.Tyr294*

Описаните в литературата патогенни мутации са от различни видове и предизвикват заболяване чрез хаплоинсуфициенция. В резултат на този механизъм са наблюдавани значително намалени нива на GRN в пробите от плазмата, серума и ликвора на симптоматичните и асимптоматичните носители на GRN мутациите. Въз основа на тези факти, GRN enzyme-linked immunosorbent assays (ELISA) са разработени с потвърждаване на патогенността на описани варианти в GRN гена или скрининг на пациенти за генетично изследване на GRN

гена. Ние откриваме 3 нови GRN варианта в 8 лица от нашата кохорта с фенотипен спектър на ФТД-БА с ранно начало-БА с късно начало. Вариантът p.Tyr408* води до прематурен стоп кодон, който при двама пациенти се доказва с повече от 50% намаление на серумните нива на GRN, в сравнение със здрава контрола. От друга страна, нивата на GRN при тези двама пациента се приближават с нивото на GRN при пациент носител на GRN мутация с доказана патогенност. Тези данни са в подкрепа на патогенността на този вариант, който е открит при четирима наши пациенти. Същото важи за новия интронен вариант с предполагаем сплайс ефект, за който имаме по-ниски серумни нива на пациент носител на вариант с повече от 50%, в сравнение със здравата контрола и ниво, приближаващо ниво на патогенната мутация. Предвид тези факти, смятаме този вариант, който е открит при трима наши пациенти за патогенен (фиг. 22).



Фигура 22. Серумните нива на GRN при пациенти носители на GRN варианти и здрава контрола

От 2006 г. са описани 71 различни патогенни мутации в GRN гена, което представлява до 20% от фамилните и 5% от спорадичните случаи на ФТД (Cruts et al., 2012; http://www.molgen.vib-ua.be/FTDMutations). Програнулин, който се експресира в много клетъчни типове, включително неврони и микроглия, е растежен фактор, известен със своята роля в редица биологични процеси, включително клетъчно и тъканно развитие, възпалителни процеси, лечение на рани, както и рак, както и с неговите невротрофични свойства. Той се превръща протеолитично в пептиди, наречени гранулини, чиято функция в нервната система е все още до голяма степен спекулативна (Bateman and Bennett, 2009). Почти всички патогенни мутации причиняват заболяване чрез хаплоинсуфициенция (Baker et al., 2006; Cruts et al., 2006), редуцирайки нивата на програнулин в ликвора, плазмата и серума при носителите на GRN мутации, с или без клинична симптоматика (Ghidoni et al., 2008; Finch et al., 2009; Sleegers et al., 2009). Измерването на плазмените нива на програнулин сега се използва главно за скрининг на пациенти за GRN секвениране (Schofield et al., 2010; Almeida et al., 2013).

Редица фактори, които оказват влияние върху експресията на програнулин са идентифицирани при болни носители на GRN мутации. Генетични варианти в TMEM106B (Van Deerlin et al., 2010) ген, изглежда забавя началото на заболяването при носителите на мутация GRN и вероятно повишава нивата на progranulin (Cruchaga et al., 2011; Finch et al., 2011; van der Zee et al., 2011). Експресията на Granulin също се регулира от микро-РНК, включително miR-29b и miR-107 (Jiao et al., 2010; Wang et al., 2010) и от sortilin (SORT1), рецептор за невротрофичните фактори, които са медиатори на ендоцитозата на progranulin и регулират плазмените нива на програнулин (Carrasquillo et al., 2010; Hu et al., 2010). Клиничната картина при пациенти с GRN мутации е силно вариабилна и фенотипна хетерогенност може да се наблюдава в едно и също семейство, чиито членове са носители на идентична патогенна мутация (Beck et al., 2008;

Gabryelewicz et al., 2010; Yu et al., 2010; Chen-Plotkin et al., 2011), с възрастово зависима и непълна пенетрантност (Cruts and Van Broeckhoven, 2008). Възрастта на дебюта варира значително, като се започне от 35 до 89 години, със средна възраст 65 години, и пенетрантност 50% от 60-годишна възраст и 90% от 70 годишна възраст (Gass et al., 2006; van Swieten and Heutink, 2008; Le Ber, 2013).

Описаните пациенти носители на (p.Tyr408*) GRN мутация показват вариабилен фенотип интер и интрафамилно. Интересното е, че при двама души носители на мутацията, майка и син, се наблюдава твърде различен фенотип с П-ФТД и БА с късно начало с различия в дебюта, клиничната картина, невроизобразяващите данни и хода на заболяването. Възможно е патологично доказаните случаи на хипокампална склероза с TDP-43 отлагане при ФТД случаи да е причина за клиничната картина на предимно изразените паметови нарушения от хипокампален тип. Асиметрията в атрофичните промени, езиковите нарушения и КБС са описани при GRN мутации преди това в литературата. Спорадичният случай носител на (p.Tyr408*) GRN мутация най-вероятно се дължи на описаната преди намалена пенетрантност на GRN мутации, въпреки че не може да се изключи и де-ново мутация. За тази цел предстои изследване на серумните нива на програнулин при родителите на пробанда, както и скрининг за генетичния дефект при тях. В рамките на семействата има значителна вариабилност на дебюта, с разлика до 20 години между последователните поколения (Seelaar et al., 2008; van Swieten and Heutink, 2008). Най-вероятно възрастта на дебюта и продължителността на заболяването нямат корелация с типа или местоположението на GRN мутацията. Първоначално е описано, че най-честата клинична диагноза при пациенти, носители на GRN мутации е П-ФТД, със значителна апатия и социално оттегляне (Baker et al., 2006; Cruts et al., 2006). В допълнение последващи проучвания описват, че клиничната картина на началните симптоми се характеризира с афатични нарушения в рамките на нф-

ППА (Snowden et al., 2006; Mesulam et al., 2007; Le Ber et al., 2008), или КБС (Masellis et al., 2006).

Афатичните нарушения свързани с GRN мутациите вероятно се разграничават от афатични нарушения при нф-ППА с апраксия на речта, наблюдавана в редки случаи при пациенти с ФТД-тау (Rohrer et al., 2010a,c) или от логопеничния вариант на ППА, често свързан с нетипична клинична картина на патология при БА (Gorno-Tempini et al., 2011; Rohrer et al., 2012). Екстрапирамидни нарушения са описани при около 40% от пациентите с GRN мутации и включват КБС с апраксия на крайник, асиметричен паркинсонизъм и дистония, въпреки че те рядко биват първичен симптом и обикновено се появяват след поведенческите или езиковите симптоми (Yu et al., 2010) и рядко положително отговорят на леводопа (Carecchio et al., 2009; Di Fabio et al., 2010). В почти 25% от пациентите доминират халюцинации и делюзии и често се поставя погрешна диагноза на деменция с телца на Леви (ДТЛ) (Le Ber et al., 2008; Kelley et al., 2010; Yu et al., 2010).

Освен това, при 10-30% от случаите може да се наблюдава фенотип на БА с нарушение в епизодичната памет или париетални нарушения, като дискалкулия, зрително-пространствени симптоми и апраксия на крайник. Този фенотип рядко се свързва с мутация в c.154delA GRN (Kelley et al., 2010) или с генетичен вариант RS 5848, където малък T алел, разположен в 3’-untranslated region на GRN, е описан, че води до увеличаване на свързването на miR-659 до GRN (Brouwers et al., 2008; Rademakers et al., 2008; Lee et al., 2011; Sheng et al., 2014), впоследствие водещ до намаляване на серумните нива на програнулин (Hsiung et al., 2011). Един скорошен мета-анализ проучва връзката между полиморфизма rs5848 на GRN и риска от развитие на невродегенеративни заболявания като ФТД, БА, болест на Паркинсон (БП) и ЛАС, заключавайки, че rs5848 се свързва с повишен риск от развитие на БА и БП при хомозиготни и рецесивни модели, но не и с повишен риск от развитие на ФТД (Chen et al., 2015).

Тъй като GRN мутациите са свързани с ФТД-TDP патология, която често се наблюдава и при ЛАС и ФТД-ЛАС, това даде основание за търсене на GRN мутации при пациенти с ФТД-БДН. Едно проучване установи миссенс мутация при пациент с ФТД-ЛАС (p.S120Y) и в единичен случай на спорадична ЛАС с дебют в крайник (p.T182M) (Schymick et al., 2006), а по-късно проучване определи клинични характеристики съвместими с БДН в 5,4% от пациентите, носители на GRN мутация; в тази кохорта, съпътстваща БДН беше много по-честа при пациенти с ФТД-TDP патология неносители на GRN мутация (26,3%) (Chen-Plotkin et al., 2011). Наскоро е описано, че пълна GRN недостатъчност поради хомозиготна GRN мутация със загуба на функция, причинява рядкото заболяване невронална цероидна липофусциноза (Smith et al., 2012)

Тези резултати показват, че нарушения при лизозомни заболявания и GRN-свързана ФТД могат да споделят общи характеристики (Götzl et al., 2014). Невроизобразяващи проучвания установиха, че пациенти, носители на GRN мутация по-често имат ясно изразена асиметрична атрофия (Huey et al., 2006; Bronner et al., 2007; Beck et al., 2008; Pickering-Brown et al., 2008), засягаща и лявата и дясната хемисфера, включваща главно долните фронтални (Bronner et al., 2007; Beck et al., 2008; Ghetti et al., 2008), темпорални и долните париетални лобове (Mesulam et al., 2007; PickeringBrown et al., 2008). Важна характеристика, което е необичайна за ФТЛ, е преобладаващото париетално засягане (Whitwell et al., 2007; Beck et al., 2008; Le Ber et al., 2008), което наскоро е потвърдено и в пресимптоматичния стадий при носителите на мутации (Rohrer et al., 2008, 2015b; Cruchaga et al., 2009).

Тези находки се потвърждават и от проучвания с voxel-based morphometry (VBM), които откриват широко разпространен и тежък патерн на загуба на сиво вещество, предимно засягаща фронталните, темпоралните и париеталните лобове (Whitwell et al., 2009b, 2012). Заедно с кортикалното засягане и атрофията на дълбоките субкортикални структури е идентифицирана при пациенти, носители на GRN

мутации, по-специално в нуклеус каудатус и в таламуса двустранно, евентуално корелиращи с паркинсоновите характеристики, които често са асоциирани от ранните стадии на заболяването (Premi et al., 2014b). В някои случаи може да се наблюдава церебеларна атрофия (Nuytemans et al., 2007; Benussi et al., 2008).). Засягането на субкортикалното бяло вещество, вариращо от T2-weighted MPT хиперинтензни лезии (Nuytemans et al., 2007; Le Ber et al., 2008; Kelley et al., 2009) до широко разпространени лезии, може да бъде свързано с патологични процеси на програнулин в подгрупата на носителите на GRN мутации (Caroppo et al., 2014).

Годишната прогресия на мозъчната атрофия и следователно и на вентрикуломегалията, са най-изразени при пациенти носители на GRN мутации, следвани от спорадична ФТД, C9ORF72, и накрая MAPT мутации (Whitwell et al., 2015), при които е наблюдавана подобна прогресия и на хипокампална атрофия (Whitwell et al., 2011b). Използването на single photon emission computed tomography (SPECT) показва хипоперфузия на хипокампа и сингулатния гирус, обозначаващ асоциирането на тези региони с патогенезата на GRN мутациите (Le Ber et al., 2008). Последните проучвания показаха, че структурните невроизображения и когнитивните промени могат да бъдат идентифицирани години преди очакваната поява на симптомите при асимптомни възрастни с риск от развитие на наследствени форми на ФТД. В проучване от Rohrer и съавт., в GRN групата, са описани различията, които се наблюдават между носителите и неносителите в инсулата, 15 години преди очаквания дебют на заболяването, след това в темпоралните и париеталните лобове, 10 години преди очаквания дебют и най-ранните засегнати субкортикални области в стриатума, 5 години преди очаквания дебют на заболяването. При носителите на GRN мутация също се наблюдава значително по-голяма асиметрия, отколкото при неносителите на мутация, 5 години преди очакваното начало (Rohrer et al., 2015b).

При функционални изследвания на конективността, Premi и съавт. описват при асимптоматични носители на GRN Thr272fs мутацията, намалена мозъчна

конективност в рамките на лявата фронтопариетална мрежа и засилване на връзките в екзекутивната мрежа, в сравнение със здравите контроли (Premi et al., 2013b; 2014a). Освен това, рисковият полиморфизъм TMEM106B (T / T) се свързва с намаляване на конективността във ventral salience network (т.е. средния фронтален гирус) и лявата фронтопариетална мрежа (т.е. левият прекунеус) (Premi et al., 2013a). По-нататъшни изследвания са потвърдили моделите на атрофия на мозъка и аномалии на пътищата в бялото мозъчно вещество при фронто-париеталните вериги и в рамките на fasciculus uncinatus, в подкрепа на хипотезата, че промените в бялото вещество са ранна характеристика в процеса на развитие на ФТД и могат да бъдат открити най-малко десет години преди очакваната поява на симптомите при асимптоматичните носители на мутации (Dopper et al., 2014; Pievani et al., 2014).

Вариант в CHMP2B гена

Описваме нов вариант (p.Asp154Gly) в гена CHMP2B при спорадичен случай на езиков вариант на ФТД.

Описание на случай

Пациентката е със средно-техническо образование.Първите симптоми се появяват, когато е на 66 години, с водеща езикова симптоматика - аномия, депресивна симптоматика, поведенческа симптоматика (тревожност, раздразнителност, дезинхибираност, настойчивост, промяна в преценката) като при първите й изследвания (3 години след дебюта на заболяването) е с леко снижен *общ когнитивен статус* MMSE- 28т., в диапазона на леко когнитивно нарушение, амнестичен тип, пробата за вербална епизодична памет CERAD показва умерен дефицит в заучаване и отдалечено припомняне и лек дефицит в разпознаване със съхранена автономна в ежедневието.

Пациентката е проследена клинично и невропсихологично (таблица 34), подробно изследвана (респективно 6, 7 и 8 години след началото на заболяването) с картина на плавна прогресивна афазия с аномия и нарушено разбиране, лек паметов дефицит (езиков вариант на ФТД наподобяващ семантична деменция, но с ясни отличия и припокриваща се картина).

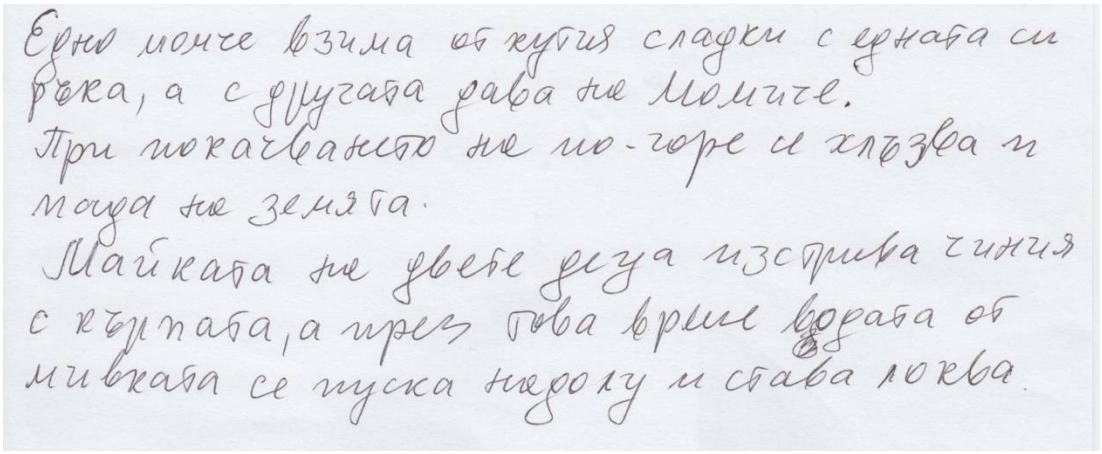
Спадът в общия статус е съответно MMSE -22т., MMSE -19т. и MMSE -12т, когато аномията и нарушеното разбиране са тежко изразени. Основната прогресия на нарушенията е във влошената вербална комуникация, по-късно и в епизодичната памет, добавят се поведенчески нарушения, делюзии, стереотипно поведение, промяна в храненето, довели до несамостоятелност 8 години след дебюта на заболяването, което подсказва дълго протичане на заболяването.

Вербалният контакт е ограничен главно поради изразена аномия в иначе плавна логореична „празна" реч с изобилие от описания на липсващите названия, изобилие от местоимения и наречия, параграматични дефицити (несъгласуваност, неправилно използване/дублиране на предлози, съюзи, местоимения). Продукцията е неинформативна, изисква допълнителни уточнявания, тежестта на комуникацията е върху събеседника.

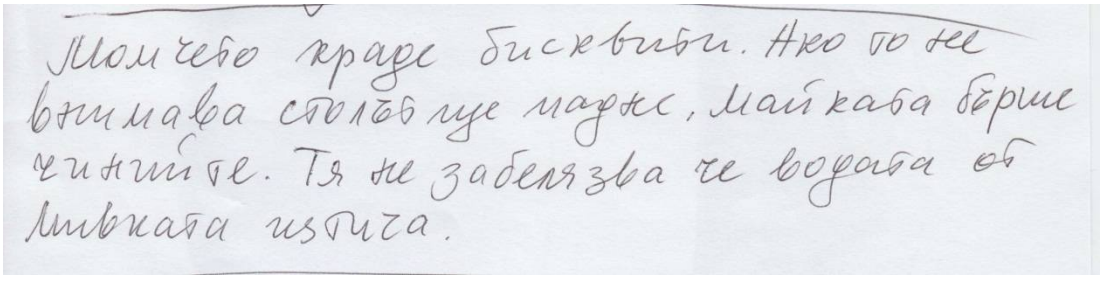
Аномията е изразена в свързаната реч, както и при насочено тестуване на конфронтационно назоваване с BNT -6/15 (6 години след дебюта); BNT -2/15 (7 години след дебюта), при пробата за назовавне на 60 стимула, съотв. 53% успеваемост (6 години след дебюта) и 15% успеваемост (7 години след дебюта), *Повторната реч* остава съхранена на ниво отделни думи и кратки фрази, серии от срички. Речта е артикулаторно коректна, с хиперлалия, редки фонемни замени, редки нарушения в ударението на думите. Самостоятелното писане, устното четене, конструктивните способности в проби за прерисуване (сложна фигура на Rey -36/36, 6 години след дебюта) са съхранени. В задача за подреждане на кубчета по образец („Block design" – 3/13) има изразен дефицит, както и в по-сложни екзекутивни проби (WCST).

Езиковото разбиране е с леки до умерени нарушения по субтестовете за разбиране от BDAE, Token Test, пробата за граматично разбиране на Kempler, както и в пробата Word –to-Picture Matching Task, като езиковото тестуване през 2013 показва дефицит в разбирането на команди, параграфи, текст, при относително съхранено разбиране на ниво отделни думи, вкл. в семантичните проби (Пробата за вербално асоцииране „Рак и октопод" е в нормални граници 6 години след дебюта)

Самостоятелното писане (Фиг 23, 24) демонстрира аналогичните на устната продукция параграматизъм и логоричност, при иначе коректно писане на думи.



Фиг 23. Самостоятелно писане



Фиг 24. Писане под диктовка

В тестуването (6 години след дебюта) се установяват дефицити в кратковременната и работната памет, във екзекутивните функции, особено в пробите за генериране на думи (Таблица 34).

Изследването на оценка на емоции в проби за разделяне на три групи показа съхранена преценка (46/48), интерес представлява ниският резултат в пробите за прозоп-гнозис – 30/54 в теста на Benton.

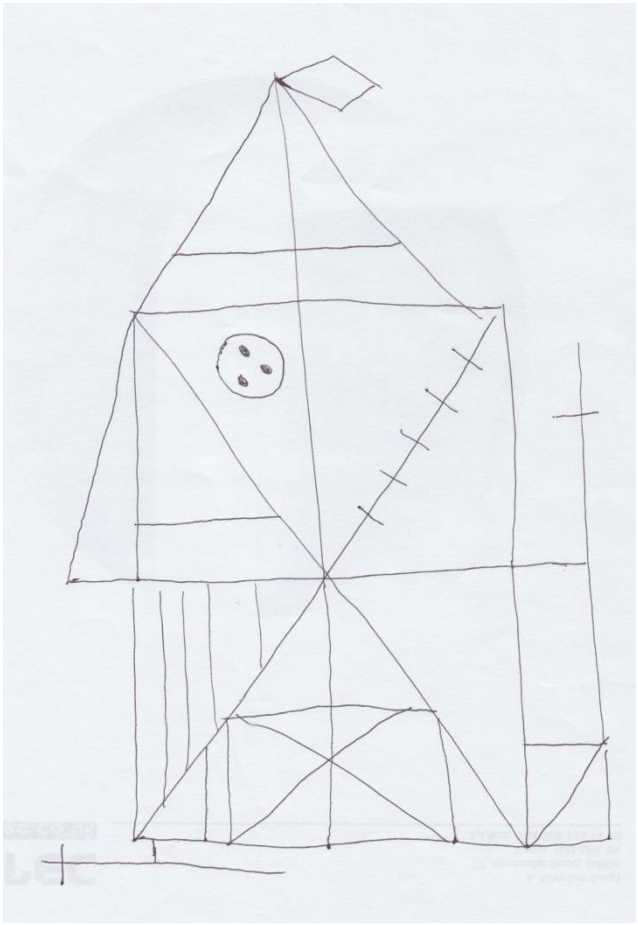
Праксис орален и мануален: водеща дясна ръка, лек дефицит при изпълняване на проби за идеомоторен праксис, особено по команда, и с подобрение при имитиране; изразена инертност при серия от мануални позиции, нарушена реципрочна координация.

Таблица 34. Невропсихологични изследвания с проследяване на пациент с CHMP2B вариант

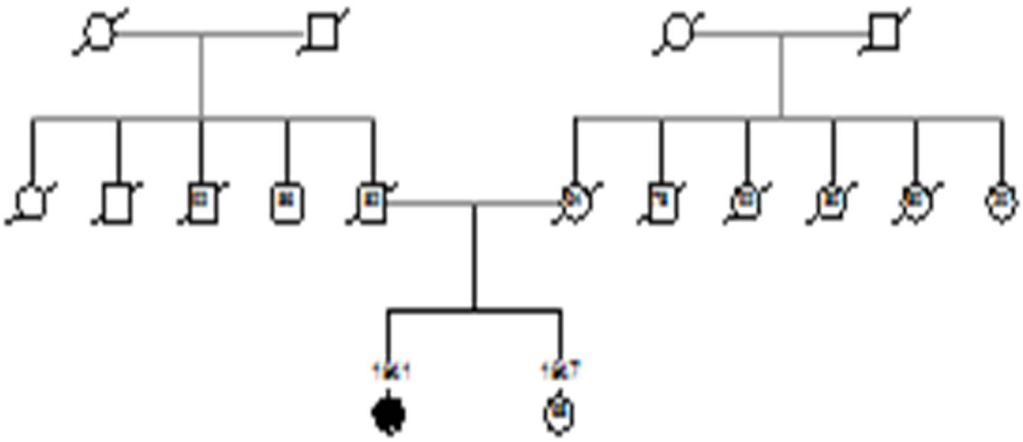
Тестове/дата	**3 г. след дебюта**	**6 г. след дебюта**	**8 г. след дебюта**
MMSE (30)	**27-28**	**22**	**12**
CERAD – непосредствено припомняне (30)	8/30	4	
CERAD- отсрочено припомняне (10)	1/10	1	
CERAD- разпознаване (20)	15/20	11	
Digit span		5;5	
Isaac's test		13	6
Категориална флуентност: плод+животни+инструмент+ мебели		4+6+1+5 общо16	2+1+0+0 Общо 3
Фонемна флуентност: М+К+С		4+6+5 общо15	
Rey- копиране (36)		36	
Rey- припомняне (36)		1	
Мозайка		3/13	
WCST		2 категории	
Stroop – четене (Т; грешки)		47	
Stroop -цветове		31 -4 грешки.	

(Т; грешки)			
Stroop – интерфериране (Т; грешки)		14 – 4 грешки	
ТМТ –А (Т; грещки)		122сек./1гр.	
ТМТ -Б (Т; грешки)		Недостъпно	
Емоции – разпознаване на емоции (48)		46/48 в три категории, 2 грешки във валентност	
Benton лица			30/54
Праксис			
TokenTest (80)	74/80	59/80	
BDAE – разбиране на думи (72)	69/72	67/72	
BDAE - тяло (20)	19/20		
BDAE -комади (15)	11/15		
BDAE – разбиране/параграф (12)	6/12	8/12	
BDAE – повтаряне/ изречение Н (8)	8	7	
BDAE – повтаряне/ изречение L (8)	7	2	
BDAE – разбиране четене (8)	5/8	2/8	
PNO -60	32/60- 53% успеваемост- умерена аномия	9/60 – 15% успеваемост- тежка аномия	

Kempler (24)	22/24	21/24	
Спонтанна реч	Плавна, логорична, аномична, „празна” реч- умерено тежък дефицит	Плавна, логорична, „празна реч”, липсват названия - тежък дефицит	
BDAE - писане	Съхранено писане, параграматизъм	Достъпно писане, параграматизъм	
Повтаряне- срички (12)	Съхранено	Съхранено	
Повтарне- думи (20)	20/20	19/20	
BNT - устен (15)	6/15	2/15	
BNT - писмен (15)		15/15	
Семантична дикриминация 24	23/24		
.Рак и октопод (45)		43/45	
BDAE overall 0-5	2 – възможен разговор с помощ	1- Много ограничена обмяна	



Фиг. 25. Зрително-пространствени функции при пациента

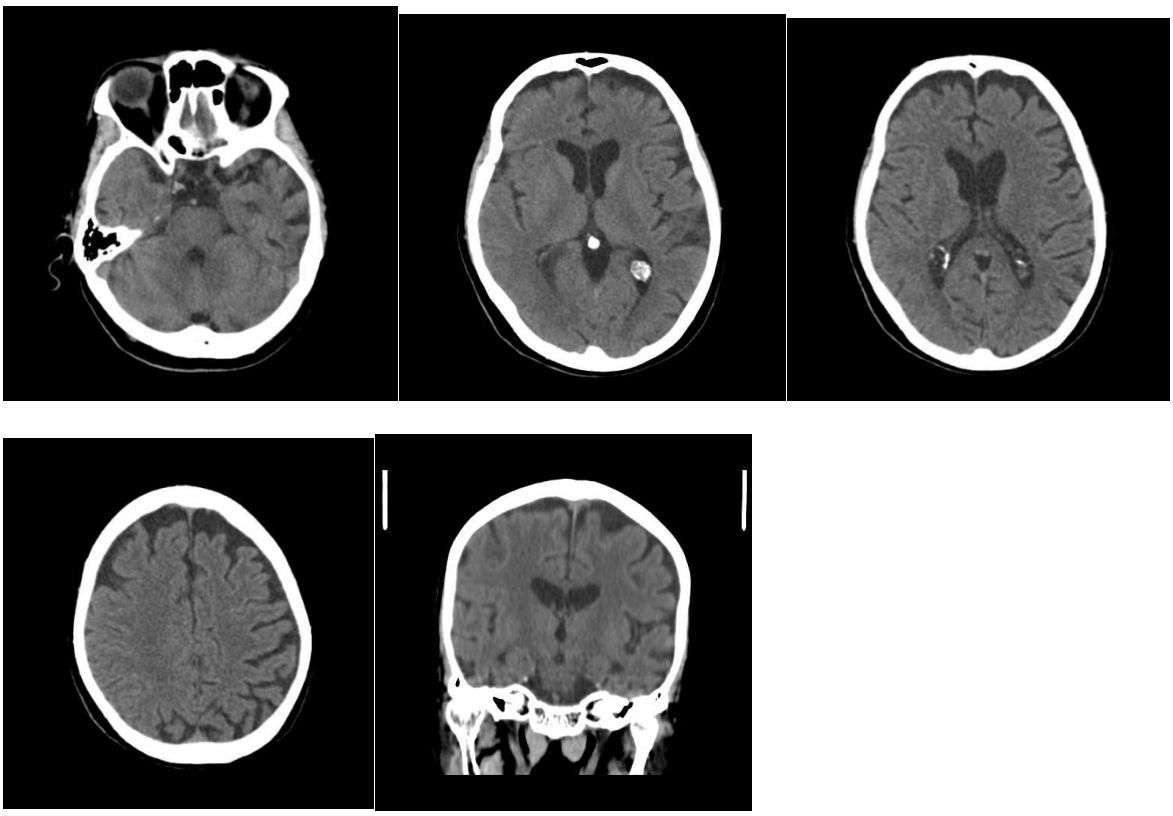


Фиг. 26 Родословие на пациента, показващ спорадичен характер на мутацията

Фамилната анамнеза сочи, че се касае за спорадичен случай (фиг.26). През 1999 година пациентката е преболедувала от вирусен менингит с пълно възстановяване без остатъчни прояви.

Неврологичният преглед установява оживени СНР с двустранно положителен Хофман, екстрапирамидни симптоми- с лека ригидност, постурален тремор (допа-отрицателен) и положителни орални автоматизми.

МРТ на главен мозък показва асиметрична корова атрофия, предимно вляво, в съчетание с лека хипокампална атрофия(Фиг. 27). ЕЕГ изследване с данни в границата на нормата за възрастта.



Фиг. 27. Невроизобразяване на случай с нов вариант (p.Asp154Gly) в гена CHMP2B

Генът CHMP2B, разположен върху хромозома 3p11.2, кодира charged multivesicular body protein 2B, който е идентифициран през 2005 г. в голяма датска фамилия с автозомно-доминантна форма на ФТД (Skibinski et al., 2005) Средната възраст на дебют на заболяването при това семейство е 55 години, в диапазона от 46 до 65 години. От 2005 г. изследователи са идентифицирали CHMP2B миссенс варианти при ФТД и ФТД-ЛАС случаи, представляващи по-малко от 1% от фамилните форми на ФТЛД, въпреки че патогенността на тези варианти остава да бъде допълнително изяснена (Parkinson et al., 2006; Cox et al., 2010). Фенотипната експресия на първоначално описаната датска фамилия включва П-ФТД, в съчетание с късен паркинсонизъм, дистония, миоклонус и пирамидални симптоми (Skibinski et al., 2005). Невропатологично изследване демонстрира убиквитин / P62-положителни, TDP-43 / FUS отрицателни невронални включвания, наречени FTLD-U (Holm et al., 2007, 2009).



Фиг.28. Схематично представяне на мутацията p.Asp154Gly в CHMP2B гена и близкото разположение с патогенната мутация p.Asp148 при спорадичен случай на ППА.

Описаната от нас нова мутация има висока оценка за патогенност чрез предиктивните програми. От друга страна, в близост до тази мутация е разположена патогенната мутация p.Asp148, с клинична картина на смесен езиков

вариант на ППА. Въпреки че много подробни невропсихологични и езикови изследвания не са представени, последният до известна степен прилича на фентипът, описан от нас. Нашите изследвания предоставят много добре езиковите нарушения в лонгитудинален план, който е много ценна фенотипна характеристика. Тези данни ни карат да смятаме, че се касае за вероятно патогенен вариант. Честотата, описана за тази мутация в нашата извадка от ФТД индивиди, представлява 1.2% (1/82), която приближава съобщената честота в белгийска кохорта (0.97% при 1/103 индивида с ФТД) (Van der Zee, et al 2007).
Други описани варианти в CHMP2B гена в литературата:
p.Asp148 - патогенна мутация открита при спорадична и ФТД
p.Asp143ser- вариант с неясна патогенност при случай с КБС
p.Gln206His – патогенна мутация при фамилна ЛАС
p.Gln165X – патогенна нонсенс мутация

Варианти в MAPT гена

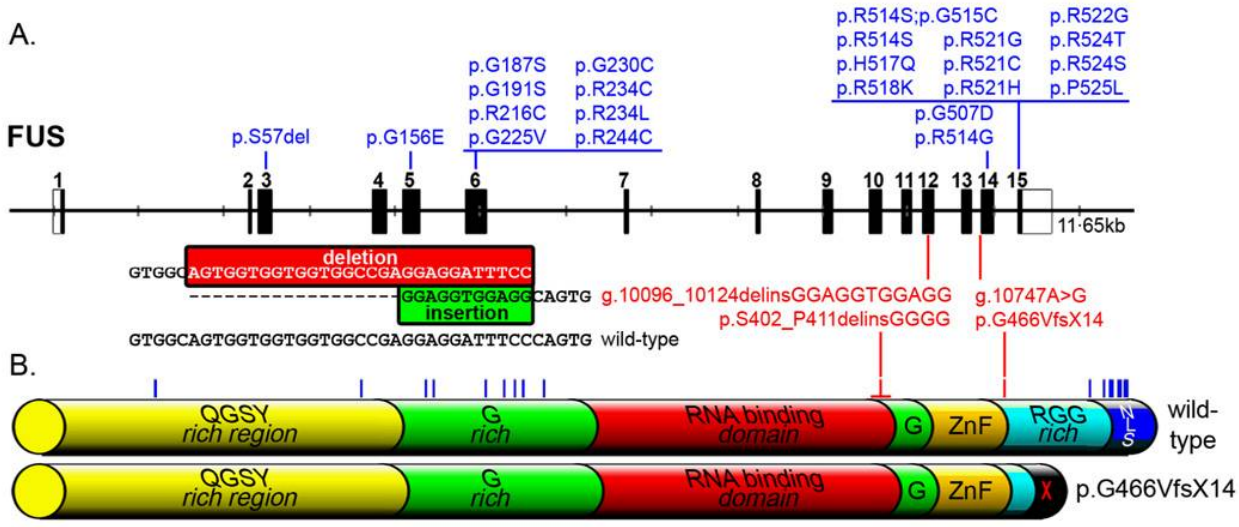
Описваме два некодиращи варианти в MAPT гена (c.1280C> T, p.Ser427Phe – рядък вариант; c.1249C>T, Pro417Ser – нов вариант) при двама пациенти с П-ФТД. Двата варианта са разположени в екзон 6 от MAPT гена, където до момента патогенни мутации не са описани. Бъдещите клинико-генетични изследвания биха допринесли до изясняване на характера на мутациите и евентулен механизъм и ефекта от тях. Новият вариант е определен по-скоро като полиморфизъм чрез ин-силико методите. Редкият вариант е определен с висока оценка на патогенност чрез предиктивните програми. Последната я оценяваме на този етап като вариант с неясна патогенност.

Табл 35 . Характеристика на откритите варианти в MAPT гена

Ген Exon	Нов/ рядък	AA/AA	Патогенност	Дебют	Диагноза	Occurency in db	MAF in ESP Eu-Am	conserved AA	SIFT	Mutation taster
MAPT Ex6	Нов	p.Pro417Ser	неясна	58	П-ФТД			Moderately	tolerated (0,52)	Polymorphism (p=0.953)
MAPT Ex6	Нов	p.Ser427Phe	неясна	64	П-ФТД	rs143956882	0,0007	Highly	deleterious (0,4)	disease causing (p=0.989)

Варианти във FUS гена

Откриваме също нов кодиращ вариант във FUS гена (c.1396G.A, p.Gly466Ser) при жена с фенотип на фронтален вариант на БА с ранно начало и автозомно-доминантно унаследяване. Дебютът на заболяването е на 60 годишна възраст със забравяне и ранна поява на поведенчески нарушения като делюзии, импулсивност и стреотипност. Девет години след дебюта на заболяването пациентката е с умерен дементен синдром, което предполага дълга продължителност на заболяването. Този вариант се прогнозира in-silico като патогенен вариантчрез PolyPhen/SIFT програми. На същата позиция е описана една патогенна стоп-кодон мутация. Ние смятаме този вариант за вероятно патогенен. Интересен е фактът, че почти всички патогенни мутации във FUS гена водят до фенотип на ЛАС. Описан е единствен вариант с неясна патогенност при клиничен фенотип на ФТД (http://www.molgen.vib-ua.be/FTDMutations).



Фиг 29. **(A**) Схематично представяне на 11.65kb геномен регион на *FUS* показващ описаните мутации до момента на публикацията (**B**) Схематично представяне на структурата на протеина на FUS с неговата организация на домените. G-insertions/deletions в G-rich региона са толерирани варианти. **(Van Langenhove T, Neurology, 2010)**

Описаната делеция в екзон 6 на този ген (Gly223del) предвид литературните данни, които смятат делециите в този регион като не-патогенни варианти (фиг. 29) и http://www.molgen.vib-ua.be/FTDMutations).

Варианти в LRRK2 гена

В нашата кохорта бяха открити 8 редки кодиращи варианти в LRRK2 гена (3 от които бяха нови) в спектъра от случаи на ФТД-ЛАС-БА с ранно начало. Всичките варианти са извън познатите патогенни екзони на този ген. Новите варианти са идентифицирани като патологични чрез in-silico методи и всички редки варианти са с предиктивна стойност за полиморфизъм. Въпреки това, три от отчетените LRRK2 кодиращи варианти (c.632C>T, p.Ala211Val; c.1000G>A, p.Glu334Lys; c.2769G>C, p.Gln923His) са открити в пациенти с фамилен паркинсонизъм, но с неясен патогенен характер (www.molgen.database).

Интересното е, че ние откриваме също мисенс мутация (c.703G>A, p.Val235Ile) в C9orf72 гена при пациент с хомозиготна мутация в TREM2 гена и с атипичен фенотип на БНХ, наподобяващ П-ФТД и много бърза прогресия. Този вариант се прогнозира като патогенен чрез in-silico методите. Има описан един случай на специфична за пациента мисенс мутация (p.Thr66Ser) в C9orf72 гена без ясен патогенен характер (van der Zee, et al 2013)

Ние открихме nonsynonymous вариант в TREM2, rs75932628 (кодиращ R47H) при пациент с КБС. Този вариант наскоро бе описан като силно асоцииран с БА (Guerreiro et al., 2013a; Jonsson et al., 2012). Rs75932628-T е рядък вариант, който експресира различна честота на минор алела (MAF) при здрави индивиди от различни популации. Rs75932628-T е рядък nonsynonymous вариант, който е описан като генетичен рисков фактор за развитие на БА с ефект подобен на този на ε4 алел ApoE Guegrreiro et al., 2013a; Jonsson et al., 2012). При пациенти с ФТД и БА са открити още четири други редки кодиращи варианти в TREM2 гена, описани по-рано.

Обобщение

В това проучване ние описваме резултатите от първото генетично скриниране на гени, участващи в етиологията на деменции в българска кохорта от ФТД и сродни заболявания, използвайки NGS технология. В допълнение, нашето проучване съобщава честотата и спектъра на клиничния фенотип на откритите генетични варианти. Генетичният скрининг на 135 български пациенти с ФТД и сродни заболявания идентифицира 31 редки/нови кодиращи варианти в PSEN1, APP, PSEN2, PRNP, GRN, MAPT, FUS, CHMP2B, C9orf72, LRRK2, TREM2, SQSTM1, и SIGMAR1 гените в 35 индивиди. Открива се и един нов некодиращ вариант в GRN гена в 3 индивида, където сплайс-сайт мутация се предиктира чрез in-silico методи. Откритите варианти са потвърдени от секвениране по Сангер. Чрез скрининга на кохорта от пациенти с ФТД и сродни заболявания, това проучване каталогизира генетичните варианти, които участват в етиологията на деменция в

българската кохорта и подчерта различното разпределение на гените причинители в популацията.

Различните проучвания показват, че различните мутации в невродегенеративните гени проявяват твърде различен фенотип (Cruts et al. 2012). Мутацията в един ген би могла да предизвиква различен фенотип от спектъра на невродегенеративните заболявания. Пример за това са Arg406Trp мутацията в MAPT гена, Gly183Val мутацията в PSEN1 гена при болестта на Pick, мутациите в GRN гена при БА и болест на Паркинсон и мутациите в C9orf72 гена при редица невродегенеративни заболявания, включително БА. Тези находки имат важно клинично значение, което дава основание за диагностичен скрининг на голям спектър от невродегенеративни гени при пациенти с неизвестен генетичен дефект (Bettens, et al 2013). През последните години се постигна значителен напредък в клиничния достъп до следваща генерация секвениране (NGS) в рамките на целеви панели от гени до екзомно секвениране (Platt et al. 2014, Beck et al. 2014, Bettens et al. 2013, Bonnefond et al. 2013, Choi et al. 2009, Montenegro et al. 2011).

Клиничната, невропатологичната и генетичната хетерогенност на невродегенеративните заболявания ги прави подходящи кандидати за развитие на NGS панели от гени. Това е така и защото броят на невродегенеративните гени е твърде голям за секвениране по Сангер за диагностични цели. Съвсем скоро е валидизиран такъв панел за генетична диагностика на деменция с ранно начало (Beck et al. 2014). Класическият метод на Сангър секвениране е скъпо струващ процес, отнемащ много труд и време. Като се има предвид основната роля на тези гени в патогенезата на невродегенеративните заболявания, наличието на подробен каталог на генетичните варианти в различните популации и алгоритъм за тяхната класификация е основна предпоставка за ефективен генетичен скрининг на пациентите.

В българска популация с ФТД, ние открихме 7.3% (6/82) честота за мутации в GRN гена, последвани от 1.2% (1/82) за хомозиготна мутация в TREM2 гена. Честотата

на мутациите в GRN гена в ФТД популация е в съответствие с литературните данни, където посочват 5-10% честота на мутации в GRN гена (Chiang et al, 2013).

В GRN гена са установени две различни нови мутации – нова frame shift p.Tyr408* мутация в екзон 11 (в три фамилии и 4 пациента) и нова интронна (C-8 + 3A> G) мутация в интрон 1. Редукцията на серумните нива на GRN повече от 50%, в сравнение със здравите контроли е в подкрепа на патогенността на тези две мутации. Определяне на серумните нива на GRN е полезен метод за доказване на патогенността на мутациите в GRN гена и/или за определяне на пациенти за генетичен скрининг на GRN гена.

Клиничният фенотип на мутациите в GRN гена показват 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 спорадичен случаи. Литературните данни показват, че, въпреки че повечето GRN и C9orf72 мутации са открити във фамилни случаи, тези мутации са били описани и при пациенти без фамилна анамнеза за заболяването (Talarico G, et al 2015).

Нашите случаи показват, че нефлуентна ППА по-често се среща при носители на GRN мутации, при последните по-често се наблюдава и асиметрия на атрофичния процес от невроизобразяването на главен мозък.

Ние открихме два нови варианта в CHMP2B и FUS гена, които са оценени като вероятно патогенни:

Новата мутация p.Asp154Gly в CHMP2B гена се описва при пациент с клинична картина на плавна прогресивна афазия с аномия и нарушено разбиране, лек паметов дефицит (езиков вариант на ФТД, наподобяващ семантична деменция, но с ясни отличия и припокриваща се картина). Този вариант има висока оценка за патогенност чрез предиктивните програми. От друга страна, в близост до тази

мутация е разположена патогенната мутация p.Asp148, с клинична картина на смесен езиков вариант на ППА. Въпреки че много подробни невропсихологични и езикови изследвания не са представени, последният до известна степен прилича на фентипа, описан от нас. Нашите изследвания представят много добре езиковите нарушения в лонгитудинален характер, което дава много ценна фенотипна характеристика. Тези данни ни карат да смятаме, че се касае за вероятно патогенен вариант. Честотата, описана за тази мутация в нашата ФТД извадка, представлява 1.2% (1/82), която приближава съобщената честота в белгийска кохорта (0.97% при 1/103 индивида с ФТД).

Откриваме също нов кодиращ вариант във FUS гена (c.1396G.A, p.Gly466Ser) при жена с фенотип на фронтален вариант на БА с ранно начало и автозомно-доминантно унаследяване. Дебютът на заболяването е на 60 годишна възраст със забравяне и ранна поява на поведенчески нарушения като делюзии, импулсивност и стреотипност и сравнително дълга продължителност на заболяването. Този вариант се прогнозира in-silico като патогенен вариантчрез PolyPhen/SIFT програми. На същата позиция е описана една патогенна стоп-кодон мутация. Ние смятаме този вориант за вероятно патогенен. В нашата ФТД извадка, честота на тази мутация представлява 1.2% (1/82). Интересен е фактът, че почти всички патогенни мутации във FUS гена водят до фенотип на ЛАС. Описан е единствен вариант с неясна патогенност при клиничен фенотип на ФТД (http://www.molgen.vib-ua.be/FTDMutations).

Откритите и каталогизираните варианти в PSEN1, APP, PSEN2, PRNP, MAPT, FUS, CHMP2B, C9orf72, LRRK2, TREM2, SQSTM1, и SIGMAR1 гените с несигурна патогенност имат важно клинично значение за провеждане на бъдещи изследвания и оценка на патогенността им. Интерес представляват и вариантите открити в APP, MAPT и LRKK2 гени, които се намират извън познатите до момента патогенни зони, но въпреки това имат патогенна предиктивна стойност чрез ин-силико митоди.

Ние открихме и съчетани несинонимни варианти в различни гени при един и същ индивид. Патогенността и значението на тези съчетани мутации е обект на бъдещите клинико-генетични изследвания.

Откритите и каталогизираните варианти в PSEN1, APP, PSEN2, PRNP, MAPT, FUS, CHMP2B, C9orf72, LRRK2, TREM2, SQSTM1, и SIGMAR1 гените с несигурна патогенност имат важно клинично значение за провеждане на бъдещи изследвания и оценка на патогенността им. Интерес представляват и вариантите открити в APP, MAPT и LRKK2 гени, които се намират извън познатите до момента патогенни зони, но въпреки това имат патогенна предиктивна стойност чрез ин-силико митоди.

Фамилна анамнеза за деменция се открива в 25-50% от случаите на ФТД и около 10% имат ясно автозомно-доминантно унаследяване (Seelaar et al., 2008; Rohrer et al., 2009). Молекулярно-генетичните изследвания са идентифицирали няколко гена, свързани с моногенна ФТД: През 1998 г. са идентифицирани мутации в микротубулно свързания протеин тау (MAPT) гена в хромозома 17 в семейства с ФТД и паркинсонизъм (Hutton et al., 1998; Poorkaj et al., 1998; Spillantini et al., 1998). Независимо от това откритие, остават описани множество случаи на семейства с връзка към хромозома 17q21, но без доказателства за MAPT патогенност (Froelich et al., 1997; Kertesz et al., 2000; Rosso et al., 2001; Rademakers et al., 2002). През 2006 г. е открит progranulin (GRN) - вторият ген, разположен върху хромозома 17 свързан с ФТД (Baker et al., 2006; Cruts et al., 2006), който е отговорен за повечето случаи с ФТД, отколкото мутациите в MAPT гена и обяснява цялата 17q21 -свързана автозомно-доминантна ФТД, която не е позитивна за MAPT мутации (www.molgen. ua.ac.be/ADMutations/).

В крайна сметка, генетична връзка към мястото на хромозома 9P се намира в много семейства с ФТД и БДН (Morita et al., 2006; Vance et al., 2006; Luty et al., 2008; Le Ber et al., 2009; Boxer et al., 2011); едва наскоро през 2011 г. две отделни

групи идентифицират дефекта като експанзия на хексануклеотидни повторения в не-кодиращ регион на chromosome 9 open reading frame 72 (C9orf72) гена (DeJesus-Hernandez et al., 2011; Renton et al., 2011). Други редки мутации са били идентифицирани във valosin-containing protein (VCP) гена, които причиняват миопатия с включвания при болест на костите на Paget и ФТД (Watts et al., 2004), и в charged multivesicular body protein 2B (CHMP2B) гена, участващ в ендозомално-лизозомните пътища (Skibinski et al., 2005). Няколко проучвания описват ФТД свързани мутации във fused in sarcoma (FUS) (Broustal et al., 2010; Van Langenhove et al., 2010), dynactin (DCTN1) (Münch et al., 2005), sequestosome 1 (SQSTM1) (Fecto et al., 2011; Rubino et al., 2012; van der Zee et al., 2014), colony-stimulating factor 1 receptor (CFS1R) (Münch et al., 2005; Guerreiro et al., 2013b), triggering receptor expressed on myeloid cells (TREM2) (Borroni et al., 2013; Guerreiro, 2013), ubiquilin-2 (UBQLN2) (Gellera et al., 2013), and heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A2B1 (hnRNPA2B1) гените (Kim et al., 2013).

ФТД е асоциирана с различна невропатология и терминът фронтотемпорална лобарна дегенерация (ФТЛД), характеризираща се с относително селективна дегенерация на фронталния и темпоралния лоб, се използва за описание на патологичните белези на болестта. Абнормното вътреклетъчно натрупване на неразтворими протеини е било идентифицирано с имунохистохимични техники и според преобладаващите невронални включвания случаите на ФТЛД са категоризирани в няколко вида/типа (Mackenzie et al., 2008, 2010). На първо място, невроналните и глиалните включвания на хиперфосфорилиран тау протеин бяха идентифицирани като ФТЛД тау, които представляват почти 30-40% от случаите на ФТЛД и се откриват при пациенти, носители на MAPT мутации, както и при болестта на Pick, ПСП и кортикобазална дегенерация (КБД) (Josephs et al., 2006). Много скоро след откриването на GRN гена, TAR DNAbinding protein 43 (TDP-43) включванията бяха идентифицирани като преобладаващия отличителен белег на първоначално идентифицираните убиквитин положителни включвания,

които са наречени FTLD-U (Mackenzie et al., 2006), бе впоследствие преименуван ФТЛД-TDP (Arai et al., 2006); Neumann et al., 2006). TDP-43 включванията са открити и в по-голямата част от случаите на амиотрофична латерална склероза (ЛАС) и случаи ФТД-БДН, по-специално при пациенти с мутации в гена C9orf72.

Според локацията на тези включвания са предложени четири ФТЛД-TDP подтипове (A-D) (Mackenzie et al., 2011). Впоследствие през 2009 г., ~ 10% от ФТЛД случаите, отрицателни за тау или TDP-43 патология, характеризиращи се с включвания имунореактивни за FUS, бяха наречени ФТЛД-FUS (Munoz et al., 2009; Neumann et al., 2009b; Rademakers et al., 2009). Освен това включванията, положителни за FUS, се оцветяват положително и за други протеини от FET семейството като DNA/RNA-binding proteins, включващи TATA-binding protein-associated factor 15 (TAF-15) и Ewing sarcoma protein (EWS), разграничаващи ФТЛД с FUS патология от ЛАС с FUS мутации (Neumann et al., 2011). Пациенти с моногенна ФТД често се проявяват с богата фенотипна вариабилност, дори и сред различни членове на една фамилия, носещи една и съща мутация.

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 П-ФТД, ФТД-БДН и нф-ФТД имат по-висока наследственост от семантичния вариант на ППА. Наследствените случаи са по-чести при ФТД в сравнение с БА. По-малко се знае за наследствеността при атипичните форми на БА като логопеничния вариант на ППА, задната кортикална атрофия и КБС. Наследствените случаи са по-чести при атипичната БА в сравнение с типичната БА. Атипичните форми на БА развиват симптоми в по-ранна възраст отколкото при типичната БА, което предполага намесата на генетичните фактори в тяхното развитие (Kieren et al. 2014).

Наскоро се установи наличието на ФТД с късно начало дори с по-висока заболеваемост от 16,7 на 100,000 души. Най-вероятно ФТД се подценява при по-възрастната популация, за което са налице няколко причини: диагностичните критерии от 1998г. определят дебюта преди 65 годишна възраст като един от подкрепящите критерии; поведенческите симптоми се забелязват повече в работна и фамилна среда при пациенти в млада възраст; поради рязкото увеличаване на заболеваемостта от БА с възрастта диференциалната диагноза на ФТД е по-трудна в по-късна възраст; клиничната и невропатологичната картина на ФТД с късно начало се различава от ФТД с ранно начало с по-честа поява на паметови нарушения, хипокампална склероза и по-леката атрофия на фронталния дял (Nilsson et al, 2014).

В нашето проучване приблизително половината от семействата, които отговарят на критериите за ранно начало на фамилна БА, имат мутация в един от PSEN1, PSEN2, или APP гените. Въпреки това, основните генетични дефекти остават неизвестни за останалите 50% от случаите на БА с ранно начало, което предполага наличието на неизвестни генетични дефекти (Ikeuchi et al., 2008; Kowalska et al., 2004). Подобно при БА, въпреки че скорошните генетични открития увеличиха броя на генетичните дефекти, намерени при ФТД, приблизително при повече от 60% от пациентите с фамилна ФТД, не се открива мутация в един от известните понастоящем гени. В действителност, тази част от фамилните случаи, при които не се откриват мутации в познатите гени, е обект на на голям интерес за насочване на бъдещи изследвания. Въпреки нашите комбинирани методики за генетичен скрининг, в голям брой от фамилните и автозомно-доминантните случаи от нашата извадка, липсват мутации в известни гени. Интересно е да е отбележи, че 20% от извадката са индивиди с дебют на заболяването под 50 годишна възраст. 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 са замесени в патогенезата

на тези случаи, които ще бъдат подложени на бъдещи генетични изследвания. Броят на намерените мутации в различни популации и извадки варира в зависимост от различията между проучваните популации и дизайна на проучването.

Доскоро невродегенеративни гени бяха скринирани, използвайки секвениране по Сангер. Въпреки това, Сангър секвенирането отнема време и струва скъпо и поради това не е идеално средство на избор за рутинни диагностични цели. От друга страна, клиницист, който разчита на клиничните прояви на случаите и подбира пациенти за генетично изследване, дори и с помощта на предложените клинични алгоритми за генетична диагностична, няма да успее да диагностицира правилно значителна част от случаите.

NGS технологии имат много предимства, включително значително намаляване на разходите в сравнение със секвенирането по Сангер на отделни гени, далеч за по-кратко време представят резултати, имат висока степен на точност и намаляват вероятността от негативен резуртат с липса на мутации вследствие на грешен избор на гена. Напоследък беше демострирана изключително висока чувствителност и специфичност на технологиите, базирани на ген панел за диагностициране на деменция с ранно начало. Тази технология значително ще помогне за ранната и диференциалната диагноза и персонализация на лечението на невродегенеративните заболявания, особено когато има лечения, които са насочени към основните молекулярни причини, а не когато са налице клиничните симптоми. (Beck, et al, 2014, Bettens et al., 2013).

Въпреки това са идентифицирани и някои недостатъци на тези технологии. Възможно е да има по-висока честота на base-calling грешки в рамките на хомополимерни участъци (Elliott et al., 2012, Japanese AD patients). От друга страна, степента на покритие в GC-богати региони е по-нисък. В близко бъдеще вярваме, че NGS технологиите с доста актуални подобрения на технологията

секвениране и аналитичният подход могат да се превърнат в рутинен клиничен инструмент за оценка на повечето невродегенеративни заболявания.

В заключение, невродегенеративните заболявания са подходяща група кандидати за приложение на следващата генерация секвениране (NGS) за изясняване на генетичната етиология на заболяването. Много малък на брой проучвания са публикувани в тази област. Необходими са по-добра оптимизация и валидизиране на технологиите при различни популации от дементно болни. Ние използваме масивно паралелно секвениране на 17 гени, замесени в етиологията на дементните заболявания за охарактеризиране на спектъра на мутациите, каталогизиране на генетичните варианти и провеждане на клинико-генетични корелации при Българска популация от дементно болни. Тази методика има предимството на по-малко дискриминативна стратегия със спестяване на време и средства. Проучването се провежда в кохорта от пациенти с ФТД и сродни заболявания (n= 135). Генетичният скрининг на 135 български пациенти с деменция идентифицира 32 редки/нови кодиращи варианти в PSEN1, APP, PSEN2, PRNP, GRN, MAPT, FUS, CHMP2B, C9orf72, LRRK2, TREM2, SQSTM1, и SIGMAR1 гените в 35 индивиди. Има и един нов некодиращ вариант в GRN гена в 3 индивида, където сплайс-сайт мутация се предиктира чрез in-silico методи. В това проучване е описан подробен анализ на вариантния спектър на тези пациенти.

Това е първото описание на генетичен скрининг в кохорта от български пациенти с деменция, използвайки NGS технология. Откритите варианти са потвърдени от секвениране по Сангер. Чрез скрининга на кохорта от пациенти с ФТД и сродни заболявания, това проучване каталогизира генетичните варианти, които участват в етиологията на деменция в българската кохорта и подчерта различното разпределение на гените причинители в популацията. NGS технологията би могла да се използва в близко бъдеще като стандартен скринингов тест за ранна и точна клинична диагноза на невродегенеративните заболявания на по-ниска цена в сравнение с конвенционалните методи. Направените изводи имат практическа насоченост за развитието на нови политики в здравеопазването, насочени към

използването на генетичен скрининг при деменция сред населението, подходящо за молекулярна диагностика с помощта на NGS.

4.3 Клинична хетерогенност на TREM2 мутации - първи генетично доказан случай на болест на Насу-Хакола с атипичен фенотип, наподобяващ поведенчески вариант на ФТД и много бърза прогресия без костни фрактури

Вариантът R47H на TREM2 гена показва значима асоциация с БА с късно начало, предполагайки че повишава риска от развитие на БА. Понастоящем се дискутира дали варианта R47H на TREM2 гена или други варианти в хетерозиготно състояние са също асоциирани с невродегенеративни заболявания като ФТД, ЛАС и ПБ. Мета-анализ на проучвания върху тези заболявания показва, че варианта R47H на TREM2 гена е специфично асоцииран с БА и вероятно с ФТД, но не и със други изследвани невродегенеративни заболявания. Съобщават се и данни, че допълнителни мисенс мутации могат да допринесат за повишен риск от развитие на тези невродегенеративни заболявания (Guerreiro et al., 2013; Lill et al., 2015).

Мутациите в DAP12 и TREM2 са асоциирани с болестта на Насу-Хакола (БХК) с автозомно-рецесивно унаследяване (Hakola, 1972; Nasu et al, 1973; Verloes et al, 1997). Това изключително рядко заболяване носи и названието на Polycystic lipomembranousosteodysplasia with sclerosing leukoencephalopathy (PLOSL) или membranous lipodystrophy (MLD). TREM2 мутации открити при пациенти с болест на Насу-Хакола представляват делеции, нонсенс или frame shift мутации, които водят до пълна липса на протеин или синтез на трункетирани варианти. Интересното е, че са идентифицирани мисенс мутации, които намаляват интеракцията с DAP12 гена. Мутациите в DAP12 гена при БНХ са също в резултат на производство на нефункционални протеини или липса на протеин. Тези данни подкрепят факта, че заболяването се предизвиква от пълна загуба на функция при TREM2-DAP12 сигнализация. Хомозиготни или съчетани мутации на Y38C и T66M, асоциирани с ФТД и БНХ, силно нарушават транспорта на TREM2от ендоплазмения ретикулум до апарата на Голджи и по този начин нарушават гликозилацията и експресията му върху повърхността на клетката, подкрепяйки

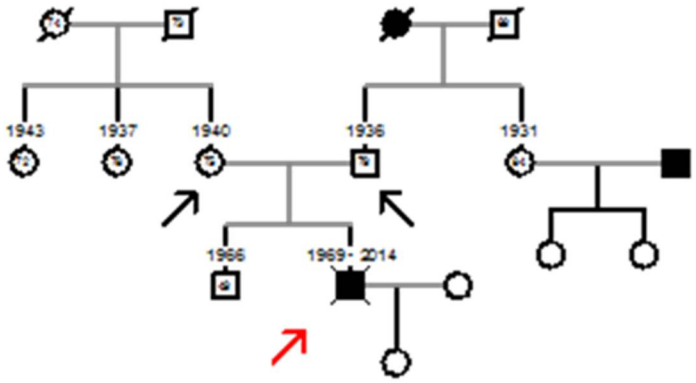
механизма загуба на функция. Тези мутации показват снижение в разтворимостта, акумулацията и индуциране на стрес на ендоплазмения ретикулум. В сравнение с мисенс мутациите, предизвикващи БНХ и ФТД, R47H вариантът, асоцииран със риск от развитие на БА, има по-слаб ефект върху транспорта към клетъчната повърхност. Този варирант може да взаимодейства с интеракцията на микроглия с мембраните на увредените неврони и впоследствие изчистването им чрез фагоцитоза. Интересное, че ApoE може да регулира TREM2-DAP12 медиирано сигнализиране в микроглията, докато различните ApoE изоформи показват много подобна свързаност към TREM2, мутацията R47H силно намалява тази интеракция. Това предполага, че ефектите на ApoE4 върху риска от развитие на БА може да не ангажира различната свързаност към TREM2.

TREM2 генът е свързан също с хиперфосфорилизация и акумулация на тау. Тези проучвания показват, че TREM2 може да ускорява тау и бетаамилоидна патология чрез независими механизми. Интересно е да се отбележи, че сенилни плаки и неврофибрилерни дегенерации са открити в мозъка на 48 г. пациент, клинично диагностициран с БХН, носител на хомозиготна мутация в TREM2 (Paloneva et al., 2002). От друга страна, БНХ е асоциирана с левкодистрофия, която не е характерна черта при БА или ФТД. Необходими са по-задълбочени анализи на молекулярните механизми, които допринасят за различната патология при TREM2 мутациите (Walter 2015).

Ние представяме първи генетично доказан случай на пациент с болест на Насу-Хакола с атипичен фенотип, наподобяващ поведенчески вариант на ФТД без костни фрактури. Представени са подробни клинични, невропсихологични, невропсихиатрични и невроизобразяващи изследвания на този пациент.

Описание на случай

Пациентът е мъж на 41 години с висше образование. Родителите нямат кръвнородствен брак. Дебютът на заболяването е на 41 години с поява на поведенчески нарушения – изразена апатия, аспонтанност, липса на инициативност, липса на емпатия, лично неглижиране, стереотипност, разсеяност и ювенилно поведение. Година по-късно е освободен от работа поради несправяне с професионалните дейности. Имал затруднения в извършването на ежедневните дейности като справяне с финансите и приемане на лекарствата. Скоро след това се появяват промени на походката, инконтиненция на урина и забавяне на движенията. Изразена дезинхибиция, нарушена преценка, раздразнителност и липса на критичност се добавят към поведенческите промени. Фамилната анамнеза показва, че бабата на пробанда по бащина линия е починала на 82 години с изразени когнитивни нарушения. Родителите на пробанда са здрави и когнитивно съхранени (Фиг. 30).



Фигура 30. Родословно дърво на пробанда.

Физикалният преглед установява множество подкожни липоматози по крайниците. Неврологичният преглед установява квадрипирамиден синдром с оживени СНР

двустранно, повече вляво; патологични рефлекси от групата на Бабински и Росолимо положителен двустранно, по-изразени вляво; лека спастична долна парапареза; екстрапирамиден синдром - леко ригидно повишен мускулен тонус, повече вдясно; много дискретен постурален и интенционен тремор двустранно в ръцете; тазоворезерворен синдром- инконтиненцио урине ет алви и еректилна дисфункция. Резултатите от изследване на HIV и VDRL са негативни. Серумната биохимия открива високи нива на холестерол и триглицериди. Проведена лумбална пункция с данни за увеличен белтък в ликвора до 0.7-1.18 г/л.

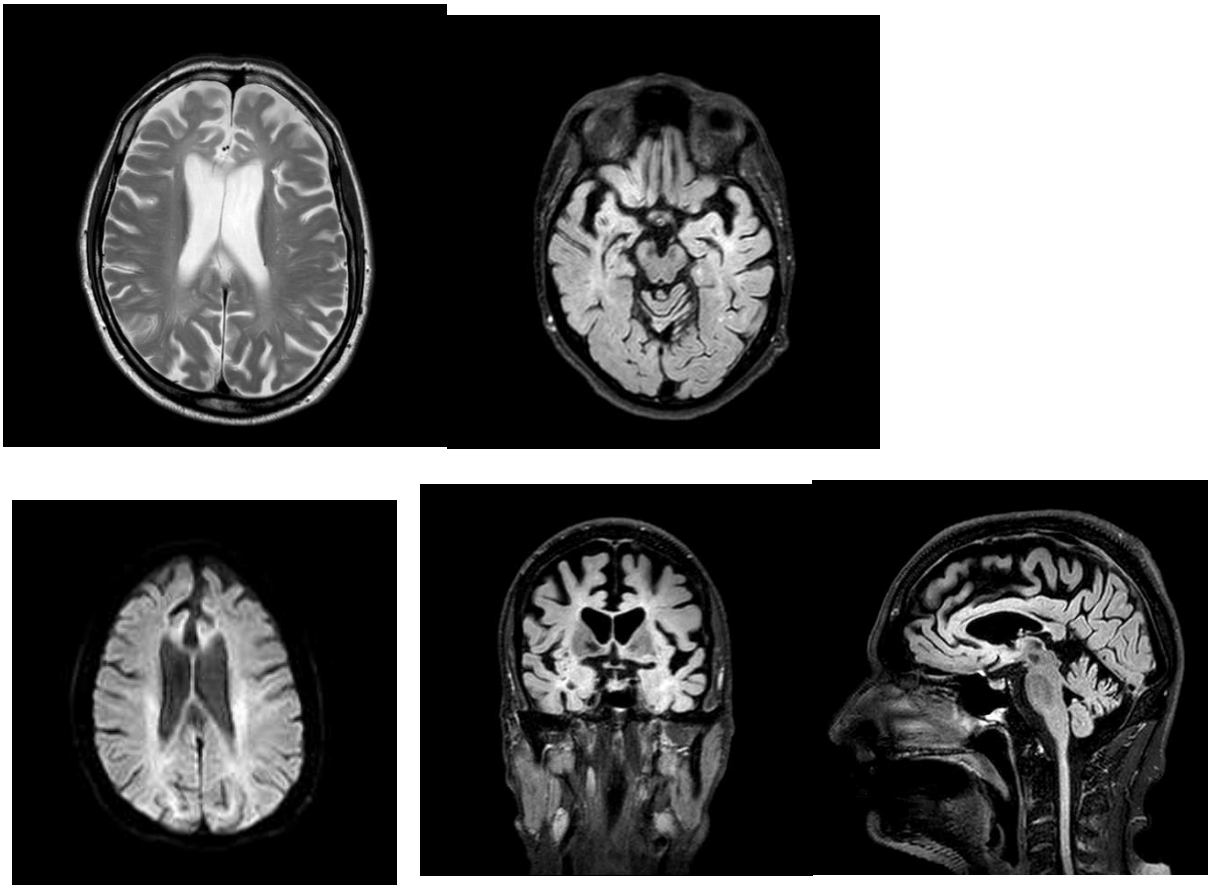
Невропсихологичните изследвания демонстрират лек дементен синдром (MMSE=24) (Таблица 36) със съхранена ориентация, водеща дизекзукутивна симптоматика, в съчетание с паметов дефицит за вербален (смесен тип) и невербален материал.

Проведените невропсихиатрични изследвания установяват поведенчески фронтален синдром с оценка на FBI=31 (таблица 37);

Проведено изследване на евокирани потенциали с данни за ЗЕП – двустранно подчертано смутена зрителна аферентация, значително повече при стимулация на ляво око и с определен превес на промените в лява хемисфера, като промените са по-изразени при фовеална стимулация; м.с. СЕП – подчертано смутена слухова аферентация на средно и високо стволово ниво при ипсилатерална стимулация на ляво ухо и при контралатерална стимулация на дясно ухо. ЕЕГ изследване показва леко смутена основна активност, без епилептиформени прояви.

МРТ на главен мозък установява корова атрофия, предимно фронто-темпорална, дифузна подкорова левкоенцефалопатия, ангажиращи хипокампи, париетални и окципитални дялове и изтъняване на корпус калозум (Фиг 31). От проведената КАТ на глава не се установяват данни за калцификати на базалните гангли. Проведеният МРТ на шиен, торакален и лумбален гръбнак не открива костни лезии.

През следващите две години се отчете бърза прогресия на заболяването. Проследяването на неврологичния и невропсихологичен статуси открива бърз когнитивен спад, влошаване на невропсихиатрични симптоми (FBI=46), долна спастична парапареза, затруднено самостоятелно придвижване и паркинсонизъм. Пациентът е починал на 44 години вследствие на уроинфекция и сепсис.



Фиг. 31. МРТ на главен мозък на пациента

При секвениране с панел от гени, участващи в етиологията на деменция при пациента се установиха две мутации:

- Мисенс мутация в TREM2 гена със замяна на нуклеотид C с T на позиция 97. Тази мутация конвертираGlnна позиция 33 в стоп кодон, водещ до трункетиран полипептид (c.97C>T)

- Нова мисенс Val235Ilемутация в C9orf72 гена (c.703G>A)

В диференциално диагностичен план бяха предвидени церебротендинозна ксантоматоза (проведени биохимични изследвания с негативен резултат), БА с ранно начало, по-специално при PSEN1 мутация и П-ФТД с атипична клинична картина.

Таблица 36- Невропсихологично изследване на пациента - изходно изследване на 42 годишна възраст

Общ когнитивен статус (MMSE)	24/30
Внимание	3 грешки
Повтаряне	1 грешка
Команди	1 грешка
Памет	1 грешка
Езикови функции	
Назоваване - Boston Naming Test	14/15
Семантична флуентност (1 min)	
- животни	10*
- супермаркет	19
Заучаване и паметови процеси	
Buschke SRT	
Непосредствена памет	5/16*
Свободно непосредствено припомняне	2/48
Общо припомняне (свободно и с подпомагане)	21/48
Свободно отсрочено припомняне	0/16*
Общо отсрочено припомняне	3/16
Разпознаване	45/48
Digit Span Forward	5/14 *
Невербална памет • ROCF – отсрочено припомняне	0/36
Праксис	
Идеомоторен	Съхранен
Кинетичен	Лека апраксия
Конструктивен	Леко нарушен

Внимание/Екзекутивни функции	
Digit Symbol (90 sec)	13/93*
Digit Span Backwards	3/14*
TMT – A	85s
TMT – B	Невъзможно
Stroop CWT (интерференция)	16 грешки/45s*
WCST	2 категории*
Вербална флуентност- буква М (1 min)	4*
IST	26
Frontal Assessment Battery	10/18*
Зрително-пространствени функции	
• Rey–Osterrieth complex figure test (ROCF)	30/36
• Copy figure test (CERAD)	10/11

* показва патологични стойности; MMSE- Mini Mental State Examination; Buschke SRT- Buschke Selective Reminding Test; TMT- Trial Making Test; WCST-Wisconsin Card Sorting *Test*; Stroop CWT- Stroop Color Word Trial; ROCF- Rey–Osterrieth complex figure test;

Таблица 37- Поведенчески нарушения на пациента оценени с FBI (Frontal Behavour Inventory)

Frontal behavior Inventory (FBI) (Kertesz, et al, 2000)	**На 42 г.след 1 г.**	
MMSE	24	22
FBI-A	25	31
• Апатия	3	3
• Аспонтанност	3	3
• Индиферентност	2	3
• Ригидност	3	3
• Лично неглижиране	3	3
• Дезорганизация	3	3
• Липса на внимание	3	3
• Некритичност	3	3
• Логопения	1	3
• Семантична деменция	0	0
• Афазия	0	0
• Апраксия	1	2
FBI-B	6	15
• Персеверации	1	2
• Раздразнителност	0	2
• Прекомерна шеговитост	0	1
• Импулсивност	1	2
• Колекционизъм	0	0
• Неуместност	1	3
• Скитане	0	2
• Агресия	0	0
• Хипероралност	0	0
• Хиперсексуалност	0	0
• Утилизационно поведение	0	0
• Инконтиненция	3	3
FBI – обща оценка	**31**	**46**
GDS	**8**	**7**

FBI - Frontal behavior Inventory; MMSE- mini mental state examination;

Дискусия

Ние представяме първи доказан случай на пациент с болест на Насу-Хакола с атипичен фенотип, наподобяващ поведенчески вариант на ФТД и много бърза прогресия без костни фрактури.

Обичаен ход и хистопатологични находки при БНХ

Обикновено клиничният ход на БНХ се разделя на 4 фази:

1 – латентна фаза с нормално развитие до 2-3 декада; 2 – първите симптоми на БНХ се появяват в костна фаза в трета декада, с болки в глезените и краката, обикновено последвани от фрактури – на типични места в китките и глезените вследствие на минимална травма. Фрактурите се дължат на поликистични костни лезии и загуба на костни трабекули; 3 – ранната неврологична фаза се манифестира постепенно в 4-тата декада с развитие на челен синдром, с прогресивна загуба на преценка и еуфория, социална дезинхибиция, нарушение в концентрацията, загуба на критичност и либидо. Паметовите нарушения са по-леко изявени в началото. В някои случаи се наблюдава засягане на горния двигателен неврон, нарушение в походката и патологични рефлекси. Могат да се развият хорео-атетозни движения, миоклонии и епилепсия. 4 – в късната неврологична фаза пациентите прогресират до тежка деменция и вегетативно състояние и умират към 50 годишна възраст. Невропатологичните находки включват напреднала загуба на церебрални аксони и миелин, предимно във фронталните и темпоралните дялове. Загубата на миелин съпътства изразена астроцитна реакция и активация на микроглия. Базалните ганглии са редуцирани на размер. В костите на китките, глезените, както и в дисталните части на дългите кости на крайниците се наблюдаваткистични костни лезии. Хистопатологично кистичните кухини съдържат спирални липидни мембрани, аморфен липиден материал и мастни клетки. В

допълнение на кистичните костни лезии се наблюдава и загуба на костни тръбекули. Черепът и аксиалниният скелет остават незасегнати.

Сравнение на обичайния ход на заболяване, причинено от TREM2 и DAP12 мутации

При пациенти с TREM2 мутации в ранната трета декада се появяват костни болки, докато при пациенти с DAP12 мутации болките се появяват с около 10 години по-рано. Костните фрактури при носителите на TREM2 мутации се появяват средно на 31 годишна възраст, а при носителите на DAP12 мутации на 27 годишна възраст. Неврологичните, невропсихологичните и невроизобразяващите изследвания показват разпространена патология при двете мутации. Основните неврологични симптоми, включващи челен синдром и деменция са налице при всички пациенти. Епилептични припадъци и неволеви движения са сравнително по-чести и показват по-ранна поява при пациенти с DAP12 мутации. Левкоенцефалопатия и корова атрофия са налице при всички пациенти. Калцификациите на базалните ганглии показват вариабилен характер и при двете мутации.

Въпреки сравнително униформена клинична картина и невроизобразяващите находки на БНХ, причинени от двете мутации, дебютът на костните болки, фрактурите и деменцията варират дори в пациенти с една и съща мутация. Най-вероятно това се дължи на неидентифицирани модифициращи генетични фактори или фактори от околната среда.

Молекулярна генетика на БНХ

Петте екзона на TREM2 гена кодират 693 bp комплементарна ДНК, която се транслира в полипептид с 230 аминокиселини. Петте екзона на

DAP12гена342 bp комплементарна ДНК, която се транслира в полипептид с 113 аминокиселини. Върху мембраната на миелоидната клетка TREM2 и DAP12протеини са експресирани като комплекс. Интеракцията между TREM2 и един неидентифициран лиганд води до фосфорилиране на тирозинови опашки в цитоплазмения домейн на DAP12. Това от своя страна медиира клетъчна активация чрез цитоплазмени протеин тирозин кинази SYK и ZAP50. Мутациите в DAP12 са съобщавани само във финландски и японски пациенти, дължащи се на ефекта на родоначалника. Около 30% от случаите на БНХ в другите популации се дължи на мутация в DAP12. До момента ясна генотип-фенотип корелация между типа на мутацията в TREM2 гена, дебюта и хода на заболяването не се наблюдава. Същото се наблюдава и при DAP12 гена (Klünemann et al., 2005).

Досега са идентифицирани около 15 различни мутации в TREM2гена, включващи нонсенс, мисенс, малки делеции и сплайсайт хомозиготни мутации. Съвсем скоро са описани случаи с атипичен фенотип, представляващ П-ФТД и липсваща втора фаза от клиничната картина на заболяването (Таблица 38). В една турска фамилия са открити за първи път съчетани хетерозиготни мутации в TREM2гена с клинична картина подобна на ФТД (Chouery et al., 2008; Giraldo et al., 2013; Guerreiro et al., 2013b; Le Ber et al 2014).

Таблица 38. Основни характеристики на описаните в литературата пациенти с *TREM2* мутации без фенотип на костни лезии (адаптирана и модифицирана от Guerreiro, 2013)

	Chouery et al. (2008)			Guerreiro et al. (2013b)			Giraldo et al. (2013)			Guerreiro et al. (2013b)		**Le Ber, 2014**	
Брой на фамилиите	1			3			1			1		1	
Географски произход	Ливан			Турция			Колумбия			Турция		Италия	
	Сиблинг 1	Сиблинг 2	Сиблинг 3	Пациент 1	Пациент 2	Пациент 3	Сиблинг 1	Сиблинг 2	Сиблинг 3 (index)	Сиблинг 1	Сиблинг 2 (index)	Сиблинг 1	Сиблинг 2
Пол	Ж	Ж	М	М	М	М	М	Ж	Ж	Ж	Ж	М	М
Диагноза	Деменция с ранно начало			П-ФТД подобна			П-ФТД			П-ФТД подобна		Атипична ФТД	
Дебют (г)	30–35			20	Late 30s	33	50	45	47	32	36	35	34
Смърт (г)	50	Жив (50)	46	33	Жив (50)	45	Жив (55)	NA	Жив (48)	Жив (40)	Жив (41)	47	49
Начални симптоми	Забравяне и умора			Личностови промени, агресия	Личностови промени, агресия, персеверации	Епи припадъци	Нарушена социална когниция и орофарингеален тик при 1 сиблинг			Поведенчески промени с нефлуентна афазия	Епи припадъци	Поведенчески нарушения + alien limb syndrom	Поведенчески нарушения
Други симптоми	-Невропсихиатрични симптоми -ИУ и импотентност			-Епи припадъци -Когнитивни нарушения -Офталмоплегия и брадикинезия и хиперрефлексия	-Когнитивни нарушения -Брадикинезия, апраксия+постурална нестабилност	Личностови и прогресивни поведенчески промени -Брадикинезия + лека постурална нестабилност -Зрителни халюцинации -ИУ	-Злоупотреба с наркотични вещества -Епи припадъци -Тежък пан-фронтален синдром и когнитивен спад			-Епи припадъци - Брадикинезия + постурална нестабилност -ИУ	-Когнитивни нарешения + поведенчески промени	паркинсонизъм -миоклонус -квадрипирамиден синдром -епи припадъци	-две фрактури
Невроизобразяване на	-Дифузна мозъчна и кортикална атрофия в полюсните области на			-Фронтална и темпорална	-Фронтална кортикална атрофия с изразена	-Кортикална атрофия предимно на фронталните	-Асиметрична бифронтална атрофия			-Фронтопариетална и темпорална кортикална	-Дифузна корова атрофия предимно във фронталните,	-дифузна корова	-

	Chouery et al. (2008)	Guerreiro et al. (2013b)			Giraldo et al. (2013)	Guerreiro et al. (2013b)		Le Ber, 2014	
главен мозък	темпоралните лобове -КК изтъняване -Стеноза на aqueductus sylvius + арахноидни кисти в posterior cranial fossa -Перивентрикуларна левкоарайоза -Относително разширяване на периваскуларните Virchow-Robin пространства -Няма лентикулопалидални калцификации	кортикална атрофия -КК изтъняване -Дифузни конфлуиращи промени на бялото вещество -Няма калцификации на базалните ганглии	вентрикуломегалия -КК изтъняване -Сливащи се перивентрикуларни промени в бялото вещество	лобове -Дифузни сливащи се лезии на бялото вещество -Няма калцификации на базалните ганглии		атрофия Изразено КК изтъняване -Дифузни перивентрикуларни и фронтални лезии на бялото вещество -Няма калцификации на базалните ганглии	латералните темпорални и париеталните области на кората и nucleus cudatus -КК изтъняване -Вентрикуломегалия -Хиперинтензитет на бялото вещество паравентрикуларно, фронтално и окципитопариетално -Билатерални калцификации на globus pallidus	атрофия -левко енцефалопатия -КК изтъняване	-фронтолна и париетална атрофия -КК изтъняване
Фамилност	Няма данни за фамилна обремененост	Анамнеза за деменция, психотични нарушения и епилепсия във фамилията	Паметови нарушения с късно начало при един брат, чичо по бащина линия и дядо по майчина линия	Няма данни за фамилна обремененост	Един чичо по бащина линия и брат със същата симптоматика	Няма данни за фамилна обремененост		Няма данни за фамилна обремененост	
TREM2 мутация	c.40+3delAGG	c.97C>T; p.Q33X	c.197C>T; p.T66M	c.113A>G; p.Y38C	c.594G>A; p.W198X	c.[113A>G];[257A>T]; p.[(Y38C)];[(D86V)]		c.197C>T, p.Thr66Met	

Легенда: П-ФТД, поведенчески вариант на фронтотемпорална деменция; КК, corpus callosum; Ж, жена; М, мъж; NA, неприложимо; ИУ, инконтиненция на урина; БВ, бяло вещество.

Chouery et al. (2008) описват ливанска фамилия с клинична картина на деменция с ранно начало без костни кисти, при която трима засегнати членове са носители на делеция (c.40+3delAGG) в първия интрон на TREM2 гена. Засегнатите индивиди развиват поведенчески промени на възраст 30-35 години, прогресиращи до тежка деменция. МРТ на главен мозък показва корова атрофия с перивентрикуларни промени на бялото мозъчно вещество. Giraldo et al. (2013) съобщават за нова хомозиготна нонсенс мутация (p.W198X) в колумбийска фамилия с клинична картина на ФТД, автозомно-рецесивно унаследяване, без костни кисти. Пациентите развиват поведенчески нарушения около 45-50 годишна възраст в съчетание с епилептични припадъци. Описани са и четири турски семейства с клинична картина, подобна на ФТД, без данни за костни кисти. Три от тези семейства са носители на хомозиготни мутации в TREM2гена(p.Q33X; p.T66M; p.Y38C) и едното е носител на съчетана хетерозиготна мутация p.[(Y38C)];[(D86V)]. Подобен ФТД фенотип, без костно засягане, с париетални и хипокампални промени, епилепсия, паркинсонизъм и изтъняване на корпус калозум са описани при двама засегнати сиблинга от една италианска фамилия, с кръвнородствен брак и мутация в TREM2гена (p.Thr66Met) (Le Ber et al., 2014).

Ние представяме пациент с ранна поява на поведенчески и когнитивни нарушения по типа на П-ФТД, с паркинсонизъм, спастична долна парапареза, ранна поява на инконтиненция за урина и еректилна дисфункция. Пациентът няма данни за епилептични припадъци и клинично проявено костно заболяване. Въпреки честите падания, вследствие на спастичната парапареза, не са наблюдавани фрактури на крайниците. Нашият случай последва пет скорошни проучвания, които показват подобна вариабилност в клиничната картина на БНХ, при ливанска, турски, колумбийска и италианска фамилии, носители на различни мутации в Trem2 гена. Интересното е, че пациентите носители на една и съща p.Q33X мутация (като нашия случай) проявяват различен фенотип. Тази мутация е установена за първи път при два засегнати сиблинга от италианска фамилия, с типична клинична картина за БНХ, с дебют на заболяването в трета декада, прогресивни

поведенчески прояви и когнитивен спад, костни кисти и епилептични припадъци. МРТ на главния мозък показва дифузна корова атрофия с калцификати на базалните ганглии. Второто съобщение на p.Q33X мутация описва два засегнати сиблинга от белгийска фамилия с дебют на заболяването към 30 годишна възраст, костни фрактури, дебют на деменция към 38-39 годишна възраст и данни за МРТ на глава за левкоенцефалопатия, корова атрофия, изтъняване на корпус калозум и калцификати на базалните ганглии. Съвсем скоро е описана една турска фамилия, носител на тази мутация, с фенотип подобен на П-ФТД, без костни фрактури, с дебют на заболяването към 20 годишна възраст, с агресивно поведение, епилептични припадъци, офталмоплегия с брадикинезия, с МРТ данни за фронтотемпорална атрофия, изтъняване на корпус калозум, дифузна конфлуираща левкоенцефалопатия и без калцификати на базалните ганглии.

Допълнително при този пациент се установява нова мисенс p.Val235Ilemутация в C9orf72 гена с ин-силико предиктивна оценка за патогеннен ефектна мутацията. Понастоящем, патогенните мутации в C9orf72 гена са установени единствено при експанзии на нуклеотидни повторения в интерон 1 на гена. Има описана мисенс p.T66S мутация (c.196A>T) в този генс неясен характер на патогенност. Има непубликуван случай на мисенс мутация в C9orf72 гена при пациент с патологично доказана ФТД, но без доказан ефект на патогенност на мутацията. При този пациент, случайно съпътстваща спорадична ФТД не може да се изключи.

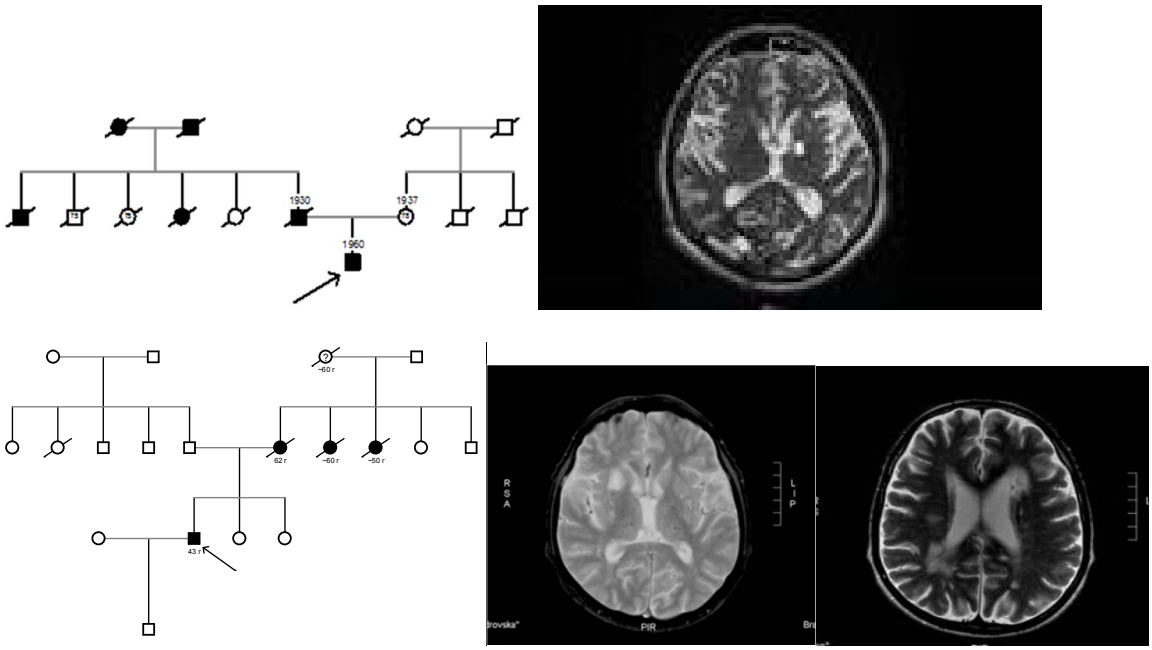
Ние представяме първия описан случай в България на пациент с доказана БНХ, носител на хомозиготна мутация в TREM2 гена, с атипичен фенотип, наподобяващ П-ФТД и много бърза прогресия на заболяването без костни фрактури. Литературните данни в съчетание с нашия случай подчертават клиничната хетерогенност и липсата на ясна генотип-фенотип корелация при пациенти, носители на TREM2 мутации. Предполагат се наличието на модифициращи генетични или фактори на околната среда. Съпътсващата точкова мутация в C9orf72 може да допринесе за клиничната хетерогенност и бързата прогресия на

заболяването при този пациент. Това генетично заболяване трябва да се включи в диференциалната диагноза на деменция с ранно начало, особено деменция наподобяваща П-ФТД. Включването на TREM2 гени в панел от гени, участващи в етиологията на дементни заболявания, е оправдано.

4.4. Copy number вариации (CNV-s) в APP гена

Литературните данни показват, че пациенти със синдром на Даун (тризомия 21, [MIM 190685]), които носят допълнително копие на APP гена, развиват БА с ранно начало. Дупликации в APP локуса са описани в различни популации с атипичен фенотип на деменция/БА с ранно начало, автозомно-доминантно унаследяване, интрацеребрални хемарагии, микрохеморагии, промени в бялото вещество припадъци. Описани са честоти на APP дупликации между 2.7% и 8% при фамилните случаи на БА (Thonberg, et al 2011).

Предвид наличие на случаи с деменция с ранно начало в съчетание с атипичен фенотип с левкоенцефалопатия и/или интрацеребрални хеморагии, ние изследвахме 6 индивида от нашата извадка с подобна характеристика за наличието на APP дупликации. Фигура 32 показва родословие и МРТ данни на двама от тази извадка. Ние използвахме комбиниран метод на микросателитен генотипизиращ маркер с количествен PCR в реално време за детекция на APP дупликации. Ние не намерихме нито една дупликация на APP гена в изследваните лица. Предвид негативните резултати не са представени подробни описания на случаите.

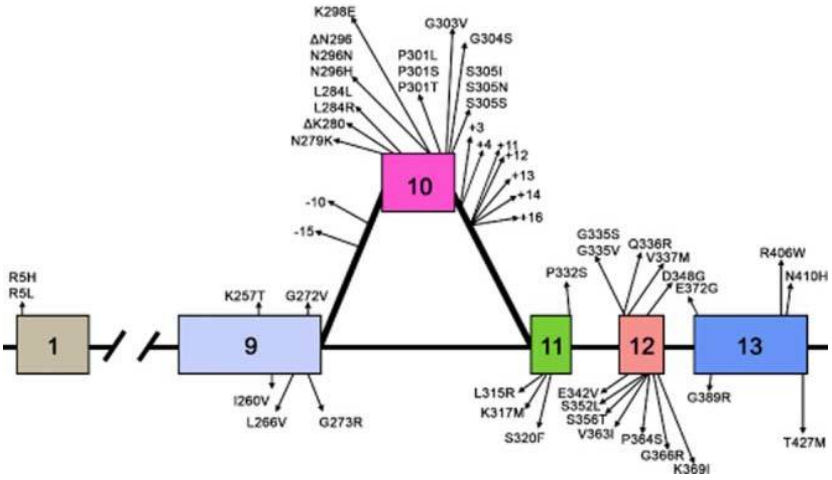


Фиг 32. Представяне на родословно дърво и МРТ на главния мозък на двама пациенти с автозомно-доминатна деменция с ранно начало в съчетание с левкоенцефалопатия/церебрални микрохеморагии или интрацеребрални хеморагии

4.5 MAPT мутация при ФТД с много ранно начало, атипична клинична картина и бърза прогресия

Генът MAPT, разположен в хромозома 17, кодиращ тау протеин, е първият ген идентифициран в семейства с ФТД и паркинсонизъм (Hutton et al., 1998; Poorkaj et al., 1998; Spillantini et al., 1998).

Досега са идентифицирани 53 патогенни мутации в MAPT гена при приблизително 150 фамилии от Азия, Австралия, Европа и Америка. Молекулярно-генетичните анализи показват, че някои фамилии имат общ родоначалник (Фиг. 33) (van der Zee, et al 2014 г.). Те водят до натрупване на хиперфосфорилиран тау протеин в невроните и глиалните клетки (Hutton et al., 1998). Алтернативен иРНК сплайсинг на екзони 2, 3, и 10 на MAPT гена води до асемблирането на шест тау изоформи, които се експресират в човешкия мозък при възрастни (Andreadis et al., 1992).



Фиг 33. Схематично представяне на 53 познати патогенни MAPT мутации. Екзонните мутации са мисенс, silent или делеции. Всички са разположени в екзони 9-13, освен две от тях (R5H и R5L в екзон 1). Повечето интронни мутации са натрупани в 5'-splice site на интрона последващ екзон 10. (Ghetti et al, 2015. Neuropathology and Applied Neurobiology published by John Wiley & Sons Ltd : 24–46 on behalf of British Neuropathological Society)

Представяме пациент с ФТД с много ранно начало и бърза прогресия на заболяването с атипична клинична картина, носител на Gly389Arg MAPT мутация. Описани са подробните клинични, невропсихологични, невропсихиатрични и невроизобразяващи данни на пациента.

Описание на клиничен случай

Пациентът е с висше образование, леворък, с първи симптоми на запъване и по-бедно изразяване на 31г., по това време станал несръчен, потреперва лявата ръка, променил се почеркът и коректността при писане, не можел да извършва добре усвоени действия с двете ръце. Близките забелязват, че все по-тромаво и накъсано говори, примляква, отговаря забавено, с леко приведена стойка, по неизразителна мимика, като продължава да е ориентиран и самостоятелен, справя се с елементарна работа и можел да шофира.

Анамнестични данни за забавено езиково развитие при нормално ранно психично развитие, проговорил след 2г.6м. възраст и за дълго се задържала бебешка реч, по-трудно огramотен, посещавал логопед за усвояване на писане и четене в началния курс, но зъвършил бакалавърска степен успешно.

Година по-късно невропсихологичното изследване показва снижен *общ когнитивен статус MMSE- 23т.,* съхранена ориентация, акалкулия, аграфия, конструктивна апраксия, прогресивна неплавна афазия с речева апраксия, мануална апраксия и алиенирана лява ръка, дисекзекутивен синдром (таблица 39).

Вербалният контакт е ограничен главно поради нарушена експресия - редуцирана реч, накъсана, апрозодична, с фонемни парафазии, с белези на аграматизъм (самостоятелната реч е еднообразна, стереотипно използва прости конструкции, инверсия на глагола). Назоваването е съхранено с актуализиране на правилни названия, произнасяни с усилие (забавеност, трудна инициация, апрозодия, фонологична редукция, скандиране). Повторната реч е по-добра от самостоятелната, с фонемни парафазии и редуциране на звуковия състав на

думите при по-дълги и звуково сложни думи. Греши при повтаряне на серия от фонеми и срички по типа на речева апраксия. Разбира инструкции, изпълнява тристепенни команди, с лек дефицит в по-сложни проби за разбиране (Token Test - 77/80). При възприемане на сложен текст не разбира преносен смисъл, не може да изведе поука. Писането е нарушено, трудно - неловко използва лявата ръка, променен почерк - пише с печатни букви, прави опити да пише и с дясната си ръка, с която обикновено не е писал. Грешките при писане са изпускане и замени на букви (параграфии), сливане на думи, персевериране на букви и срички, до невъзможно самостоятелно писане на изречения. В пробите за преписване допуска параграфии (Фиг. 34).

Внамание/екзекутивни функции: Обемът на внимание/работна памет с Digit span: 5 числа в прав ред и 3 в обратен ред. TMT – недостъпно изпълнение в TMT-B, забавено коректно в TMT-A. В теста на Stroop -20 знака при четене, 22 знака при назоваване на цветове, 18 в пробата за интерфериране, 1 грешка. В пробата за екзекутивни функции WCST е с нисък резултат -1 категория. Много бедно генериране в проби за вербална флуентност – Isaac's – 15/40, генериране по категории (животни, плодове, инструменти, мебели за 1 минута – 6;6;3;7. Фонемна флуентност –генериране на думи с първа фонема «м», «с», «к» за една минута – 1;5;3. *Праксис орален и мануален*: при изпълняване на орални действия по команда са достъпни елментарни действия (хоботче, издуване на бузите, бонбон в бузата), не може да изпълни/затруднено изпълнява символни орални действия („конче", цъкане, целувка, подсвиркване, всумкване), като се провокират примляскванията, изпълнението не се подобрява при имитиране ; също е нарушено преминаването от една позиция към друга (напр. да демонстрира „духане"-„плюене"), стереотипно повтаря едната позиция. Пациентът е с водеща лява ръка, която от началото на заболяването е по-несръчна, прави опити да работи повече с дясната. Имитирането на позиции (да покаже палец, да направи колелце от показалец и палец, да направи „ушички" от палец и кутре) изпълнява еднакво с

лява и с дясна ръка; при проби за демонстриране на инструментални и конвенционални действия има минимален превес в полза на дясната ръка.

Конструктивна апраксия се установява в проби за прерисуване и в задачи за подреждане на кубчета по образец („Block design" – 5/13) още рано при първите тестове на пациента.

Пробите за памет - за вербална епизодична памет (CERAD) показват неравномерна снижена крива на учене с обем на непосредствено припомняне 17/30 – 56%, 1 интрузия, отдалечено припомняне 60%, 100% разпознаване. Вербалната епизодична памет бе тестувана и с пробата на Grober/Buschke, при която се потвърди предимно дизекзекутивния профил на дефицита при учене, отчете се и леко снижен ефект на семантично подпомагане, при почти 100% резултат в разпознаването.

Допълнително бяха тестувани езикови функции със субтестове от BDAE, WAB, кратка версия на Token Test, проба на Kempler за разбиране на граматични конструкции, семантични проби, назоваване, проби за повтаряне на различен материал, които показват леко снижение за езиковото разбиране и семантичните процеси и предимно неплавния – аграматичен и апраксичен вариант на прогресиращия езиков дефицит.

Оценката на поведенческите нарушения е FAB -9 като доминиращи поведенчески нарушения са апатия, персеверации и ювенилно поведение. Общата оценка на поведенческите нарушения е значително по-ниска за приетата граница при п-ФТД.

Неврологичният преглед открива квадрипирамиден синдром (Л>Д), с положителен Хофман и Бабински вляво, екстрапирамидни белези с ригидно повишен мускулен тонус и постурален тремор, повече вляво. Alien limb синдром вляво.

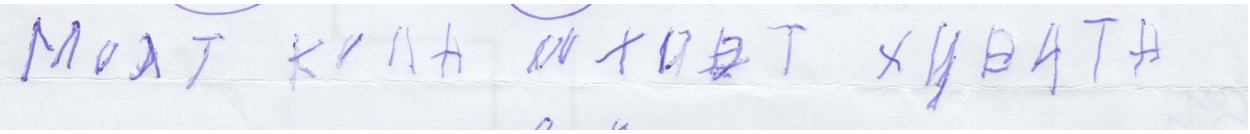
Пациентът бе проследен в хода на заболяването, две години след началото на заболяването показва бърза прогресия на болестта с MMSE -3т. (взима листа, назовава «молив», закрива с ръка очите си при четене на команда), силно

редуцирана самостоятелна реч , снижени резултатите в тестовете за езиково разбиране, недостъпно тестуване на езикови и конструктивни задачи. В този период близките описват изразен спад в ежедневните дейности– вече не може да шофира и да работи, не може да пресича сам улица, излиза навън винаги с придружител, не се бръсне, не се къпе сам, не може да си приготви храна сам ,може да се облече сам, без да избира дрехите си; в този период е достъпно да ползва дистанционно и да включва телевизора, не може сам да организира битови дейности, като изпълнява команди в бита (пуска прахосмукачка, разтребва масата, мие чинии). Познава близките си, реагира емоционално адекватно и видимо разбира смешни ситуации по телевизията.

Таблица 39. Невропсихологични изследвания на пациент с MAPT мутация

Тестове/дата	Изходно изследавне на 32 години	Една година по-късно
MMSE	23	3
CDR	0.5	1
Паметови процеси (CERAD)		Недостъпно
Непосредствено припомняне (30)	17	
Отсрочено припомняне (10)	6	
Разпознаване (20)	20	
Buschke – FCSR		Недостъпно
Свободно припомняне (48)	20	
Общо свободно припомняне (48)	42	
Отсрочено припомняне (16)	7	
Общо отсрочено припомняне (16)	14	
Разпознаване (48)	47	
Digit span (forward/backward)	5; 3	Недостъпно
Isaac's Test	15	Недостъпно
Категориална флуентност: плод+животни+инструмент+ мебели	6;6;3;7	Недостъпно
Фонемна флуентност: М+К+С	1;5;3	Недостъпно
Мозайка (Block Design)	5/13	NA
WCST	1 категория	
Stroop I	22	Недостъпно
Stroop II	20	
Stroop III- интерференция	18/1 грешка	

TMT –A (T; грешки)	77сек.	Недостъпно
TMT -Б (T; грешки)	Недостъпно	
Праксис	Орална и мануална апраксия - умерена	Орална и мануална апраксия- тежка
Token Test (80)	77	NA
BDAE- разбиране/думи (72)	69	52
BDAE- разбиране/параграф (12)	8	NA
BDAE- разбиране/четене (8)	3	NA
PNO -60	Лека аномия	NA
Kempler (24)	24	10
Спонтанна реч	Неплавна афазия	Липса самостоятелна реч
BDAE - писане	Аграфия	Недостъпно
Повтаряне-срички (12)	Нарушено	Недостъпно
Повтаряне-думи (10)	7	Недостъпно
BNT - устен (15)	15	Недостъпно
BNT - писмен (15)	Аграфия	Недостъпно
Семантична дискриминация 24	23	22
BDAE overall 0-5	2 – възможна комуникация с помощ	1 – много ограничена комуникация



Фиг. 34. Пример на аграфия при пациента в изходното изследване. (МОЯТА КОЛА Е ХУБАВА)

МРТ на главния мозък открива асиметрична корова атрофия предимно фронтотемпорално и повече вдясно. Установява се атрофия на медиален темпорален лоб, изразено вляво (Фиг. 35).

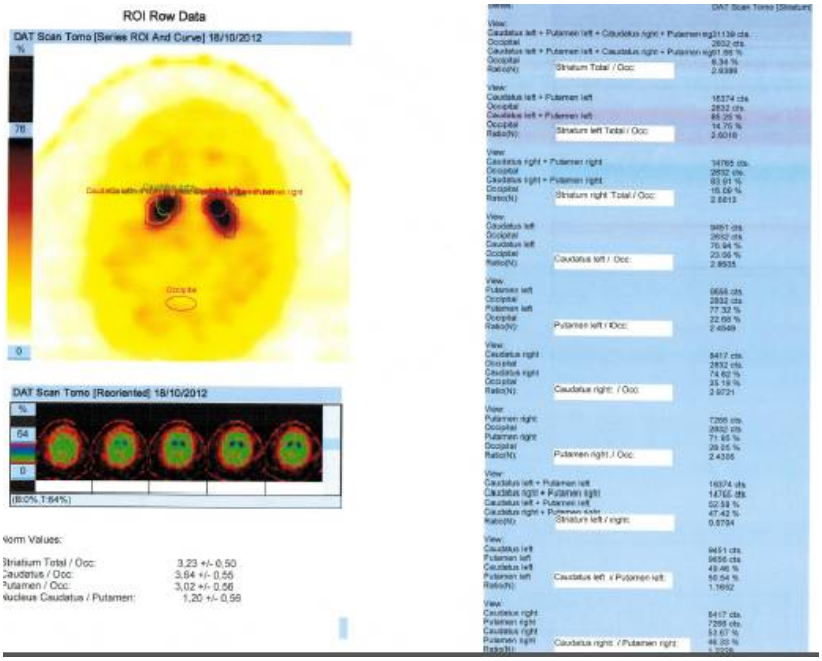
Еднофотонна емисионна компютърна томография (SPECT) с 123ЙОД-ДАТСКЕН изследване показва леко намалено натрупване на радиофармацевтиката в стриатума (Фиг. 36).

Молекулярно-генетичен анализ

При пробанда се проведе молекулярно-генетичен анализ след изолиране на ДНК. Следните гени бяха секвенирани: MAPT (Exon 1-5, 7, 9-13) , GRN (Exon 1 -13), TARDBP (Exon 2-6), FUS (Exon 1-15) and PRNP (Exon 3). В екзон 13 на MAPT гена се отркрива мутация в кодон 389 (c.2170G > A; Gly389Arg).



Фиг. 35. МРТ на главния мозък на пробанда



Фиг. 36. Single-photon emission computed tomography (SPECT) изследване при пробанда

Дискусия

Описваме 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.

MAPT мутациите могат да бъдат мисенс мутации в екзони 9-13, влияещи на нормалната функция на тау протеина в микротубулното стабилизиране, интронни мутации и някои кодиращи мутации, модифициращи сплайсинга на екзон 10 на

ниво на иРНК, водещи до несъразмерно съотношение на 3R/4R тау изоформите (Goedert et al., 1989a). Честотата на MAPT мутациите е силно променлива, от порядъка на 0-3% при спорадична ФТД до 5-20% при фамилните случай (Benussi A, Padovani A, Borroni B, 2015).

Мутацията открита при нашия пациент се описва в 2 предишни съобщения с описание на невропатологичната характеристика и различен фенотип. Murrell et al (1999) описват тази мутация в пациент с дебют на заболяването на 38 години с прогресивна афазия (класифицирана като Вернике афазия при MMSE=10) и паметови нарушения, последвани от поведенчески нарушения (апатия, индиферентност и хиперфагия). Невроизобразяването показва прогресивна атрофия, предимно фронто-темпорално и париетално вляво. Документирани са ригидност и пирамидни белези с прогресията на деменцията до тежка степен на 43 годишна възраст, когато пациентът е починал. Невропатологичното изследване при пробанда показва изобилие от тау-имунореактивни включвания, подобни на телца на пик в неокортекса и хипокампа, в съчетание с множествени тау-позитивни филаментни включвания в аксоните на фронталните, темпоралните и париеталните дялове. Имуноблотен анализ на саркозил-неразтворимия тау показва 2 основни ивици 60 и 64 kDa, съдържащи 3R и 4R тау изоформи. Биохимично, рекомбинантните тау протеини с G389R мутация показват намалена способност за подпомагане на микротубулното асемблиране, което се предполага, че е първичен ефект на мутацията.

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 възрастния баща на пробанда, носител на мутацията е клинично здрав.

Клиничният фенотип при нашия пациент представлява интерес поради изключително рядкото съчетание на нефлуентната ППА с КБС от една страна, и развитие на ППА на фона на предимно десностранна корова атрофия. Последното

се случва на базата на това, че пациентът е леворък. 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. Предвид това, че родителите на нашия пациент до момента са клинично здрави, може да се предполага същия феномен и при нашия случай. В нашия случай дебютът на заболяването е с около 10 години по-рано, в сравнение с описаните до сега случаи. Наличието на нарушения в развитието на езиковите функции в детската възраст е в съответствие с редките описани случаи на подобни нарушения при случаи с ППА. Поведенческите нарушения не са изявени (не покриващи критериите за П-ФТД) при нашия случай, за разлика от предишните описани случаи.

Описани са хетерогенни клинични фенотипове с висока пенетрантност (van Herpen et al., 2003) при пациенти с мутации в MAPT гена, дори в семейства с една и съща патогенна мутация (Van Swieten et al., 1999; Janssen et al., 2002; Boeve et al., 2005). Възрастта на дебюта на заболяването е силно променлива, вариращa между 45 и 65 години, със средна възраст на дебюта 55 години, почти 10 години по-рано, отколкото при пациенти с GRN мутации (Van Swieten&Spillantini, 2007). Има описани случаи с дебют на болестта между 20 и 30 годишна възраст (Van Swieten and Spillantini, 2007; Momeni et al., 2010) или след 70 годишна възраст (Hayashi et al., 2002). Средната продължителност на заболяването е 9 години, в диапазона от 5 до 20 години (Seelaar et al., 2011).

Клиничният фенотип на пациенти с MAPT мутации може да бъде разделен на деменция-доминиращ и паркинсонизъм-доминиращ тип. Най-често срещаният вид, както и при GRN мутациите, е П-ФТД, характеризиращ се с поведенчески нарушения - дезинхибиция, нарушения в социалната когниция и обсесивно-компулсивно разстройство (Van Swieten and Spillantini, 2007). Както и при GRN мутациите е възможно да се прояви паркинсонизъм, който рядко е единствената клинична картина и по-често се развива заедно с П-ФТД (Van Swieten and Spillantini, 2007; Rohrer et al., 2011b). Въпреки това, някои пациенти имат първичен паркинсонов синдром, както при КБС и по-рядко при ПСП (Dickson et al., 2007; Van Swieten and Spillantini, 2007). Паркинсоновите прояви са симетрична брадикинезия, постурална нестабилност и ригидност, засягаща предимно аксиалната мускулатура, липса на тремор в покой и липса на отговор към леводопа (Ghetti et al., 2015). При пациенти, носители на мутацията N279K MAPT, като ранна проява е описан паркинсонизъм и асиметричен тремор в покой с положителен допа-отговор (Tsuboi et al., 2002).

Наблюдавани са многобройни други моторни признаци и симптоми, включващи супрануклеарна парализа на погледа, болест на двигателния неврон (горен и долен), дистония, миоклонус, постурален и акционен тремор, апраксия при отваряне и затваряне на клепача, дисфагия и дизартрия (Ghetti et al., 2015 г.) , Пациентите могат да развият езикови нарушения, които не се срещат често (Seelaar et al., 2008; Rohrer et al., 2010b); скорошно проучване описва мутацията P301L в семейство с нарушено разбиране на отделните думи, показващо вербално семантично нарушение, а мутациите V363I и G304S са описани при случаи с нф-ППА (Munoz et al., 2007; Villa et al., 2011).

Подобно на мутациите в GRN гена, при MAPT мутациите няма ясна зависимост между типа на мутацията и клиничната картина; въпреки това, някои наблюдения показват, че екзонни мутации, които не влияят на сплайсинга на екзон 10, обикновено са свързани с фенотип с преобладаваща деменция и че интронни и

екзонни мутации, които засягат екзон 10 сплайсинга, което води до свръхпродукция на 4R тау, са свързани с паркинсонизъм-преобладаващ фенотип (Ghetti et al., 2015 г.). В някои случаи нарушенията на епизодичната памет се наблюдават при пациенти с MAPT мутации, по-специално при мутацията R406W, имитираща болестта на Алцхаймер (БА) (Tolboom et al., 2010) или, както наскоро е описана дупликация на MAPT гена, където преобладаващите паметови нарушения са предшествани от клинични симптоми, характерни за П-ФТД (Rovelet-Lecrux et al., 2010). При невроизобразяващи проучвания са описани хетерогенни модели на кортикална атрофия, но с преобладаващо участие на фронталния и темпоралния дял, със случайно включване на париеталните дялове (Benussi A, Padovani A, Borroni B, 2015).

Атрофията е най-изявена в антеромедиалните темпорални лобове (Spina et al., 2008; Whitwell et al., 2009a,c; Rohrer et al., 2010b), като някои проучвания описват, че антеромедиалната атрофия е характерна черта за ранните стадии на болестта (Boeve et al., 2005). В по-голямата част от изследваните индивиди, кортикалната атрофия е относително симетрична (Van Swieten et al., 1999; Ghetti et al., 2008; Rohrer et al., 2011a); въпреки това, в някои случаи е описана и асиметрия (Boeve et al., 2005). Атрофия на базалните ганглии и на мозъчния ствол е описана при проучвания на отделни пациенти, вероятно в корелация с паркинсоновите прояви, често свързани с болестта (Arima et al., 2000; Soliveri et al., 2003; Slowinski et al., 2009). Независимо от факта, че атрофията на темпоралния лоб е най-типичната проява при пациенти с MAPT мутации, моделът на кортикалната атрофия може да се различава в зависимост от конкретната мутация. MAPT мутациите, засягащи сплайсинга на екзон 10 са свързани главно с медиална темпорална атрофия, докато мутации в кодиращия участък са свързани предимно с атрофия на латералния темпорален лоб (Whitwell et al., 2009a; Ghetti et al., 2015).

Изясняването на генотип-фенотип корелациите в по-голям брой пациенти и кохорти, може да помогне за идентифициране на причиняващата заболяването MAPT мутация. Както и структурното, така и функционалното невроизобразяване с

F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) често показва редуциран фронтален и/или темпорален хипометаболизъм, който прилича на патерните наблюдавани при спорадична ФТД (Frank et al., 2007). Подобно на GRN мутациите, структурните промени при невроизобразяване могат да бъдат идентифицирани години преди очакваната поява на симптомите при асимптомни възрастни в риск от развитие на наследствени форми на ФТД. Rohrer и съавт. описват разликите между носителите и неносителите на MAPT мутации в хипокампа и амигдалата 15 години преди очаквания дебют на заболяването, следвани от темпоралния лоб 10 години преди очакваното начало и в инсулата 5 години преди очакваното начало (Rohrer et al., 2015b). Функционалните връзки в default mode network (DMN) са увредени при носителите на MAPT мутации преди настъпване на атрофичните промени и клиничните симптоми, което предполага, че промените във функционалните връзки са ранни признаци на заболяването.

При носителите на MAPT мутации без клинични симптоми се наблюдават редуцирани връзки в DMN предимно между прекунеуса и латералния темпорален лоб, но също така и медиалния префронтален кортекс, в сравнение със съответни по възраст здрави контроли (Whitwell et al., 2011a). При асимптоматичните носители на MAPT мутации е описана значително намалена фракционна анизотропия (FA) и увеличена радиалната дифузия във fasciculus uncinatus двустранно и редуцирана FA във forceps minor (Dopper et al., 2014). Предварителното проучване с F-18-T807 PET ligand за тау при пациент, който носи MAPT мутация, демонстрира класически фронтотемпорални характеристики на наследствените тауопатии (Ghetti et al., 2015). Тези лиганди, които характеризират тау патологията ин виво (Fodero-Tavoletti et al., 2011; Xia et al., 2013), несъмнено ще подобрят нашите знания за патогенезата на заболявания, характеризиращи се с отлагане на тау (Villemagne et al., 2015).

В заключение, описания от нас спорадичен случай на носител на Gly389Arg мутация в MAPT гена има атипичен фенотип с много ранно начало, бърза

прогресия и вероятно непълна пенетрантност. Клиничният фенотип при нашия 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.

4.6. Фамилна деменция с ранно начало със сложни невропатологични и геномни данни

Някои форми на деменция с ранно начало са свързани с БА с ранно начало с класически невропатологичнен фенотип, характеризиращ се с вътреклетъчно натрупване на тау под формата на неврофибрилерни дегенерации (NFT) и извънклетъчни отлагания на бета-амилоид (Ab)(Hyman et al., 2012; Montine et al., 2012). Генетичната история на БА с ранно начало е добре установена с три свързани гени (APP, PSEN1, PSEN2), докато няколко полиморфизми са описани в мащабни геномни асоциативни проучвания, като асоциирани към спорадична БА с късно начало (Schellenberg & Montine, 2012). И при двете форми на БА - спорадична с късно начало и наследствена с ранно начало, типът на БА-патологията често съвпада с допълнителни невродегенеративни състояния, като болест на Леви (алфа-синуклеинопатия) или лимбичната TDP-43 протеинопатия (Kovacs, Botond&Budka, 2010; Schellenberg&Montine, 2012; Sieczkowski et al., 2015).

Фронто-темпоралната деменция (ФТД) е друга форма на деменция с ранно начало, която често е свързана с болестта на двигателния неврон или екстрапирамидни нарушения (Snowden et al., 2011). Установеното название за тази група заболявания е фронто-темпорална лобарна дегенерация (ФТЛД). Молекулярно-патологичната класификация на ФТЛД се основава на оценката на абнормните вътреклетъчни натрупвания на протеини (например, тау; TAR DNA-binding protein of 43 kDa- TDP-43; и fused in sarcoma protein- FUS) (Mackenzie et al., 2010). ФТЛД най-често се асоциира с TDP-43 протеинопатия или таупатия (Josephs et al., 201). Разграничават се най-малко четири подтипа ФТЛД-TDP, които се характеризират с невронални, невритни и глиални натрупвания на TDP-43 (Mackenzie et al., 2011).

Таупатиите са невродегенеративни заболявания, характеризиращи се с абнормно натрупване на тау протеин в мозъка. Въз основа на преобладаващите тау изоформи първичните тау-патии (т.е.ФТЛД-тау) са класифицирани като типове с доминиращи 3 повторения (3П), или 4 повторения (4П), или смесени 3П+4П.

Основните форми са болест на Pick, прогресивна супрануклеарна парализа (ПСП), кортикобазална дегенерация (КБД), деменция с аргирофилни телца (AGD), деменция с предимно неврофибрилерни дегенерации (NFT) и глобуларни глиални тауопатии (GGT) (Kovacs, 2015). Мутации в MAPT гена са свързани с разнообразни невропатологични фенотипове (Ghetti et al., 2015). Наскоро въведеното понятие "първична таупатия, свързана с възрастта" (PART) обхваща промени преди това считани за "нормално стареене", както и сенилна деменция с предимно неврофибрилерни дегенерации (или "деменция само с неврофибрилерни дегенерации") (Crary et al., 2014). PART се отличава до голяма степен от БА по липсата или недостатъчно количество на амилоидни плаки (Aβ).

Въпреки значителния напредък на съвременното разбиране за наследствените невродегенеративни заболявания, списъкът от гени, свързани с деменцията с ранно начало все още не е завършен. Има описани наследствени заболявания с ранно начало, при които липсват мутации в известните гени и се предполага, че нов локус или локуси са замесени в патогенезата им (Clarimon et al., 2009; Ferrer et al., 2015; Fujioka et al., 2014).
В това проучване ние представяме клинични, невропсихологични, невроизобразяващи, невропатологични и генетични наблюдения върху една фамилия с деменция с ранно начало, свързана с комплексен невропатологичен фенотип. Нашето екзомно секвенираниране идентифицира съчетание на голям брой кандидат-гени, но не разкрива единична генна мутация специфична за заболяването.

Материал и методи

Клинична оценка

Пробандът и сестра му са насочени към нашия център поради поведенческите промени и когнитивния спад . Клиничната оценка включва физикални, неврологични, невропсихологични и лабораторни изследвания и невроизобразяване. За сестрата на пробанда са проведени цялостни

невропсихологични тестови изследвания още в ранната фаза на болестта. Клиничната информация за починали роднини, засегнати от заболяването, беше получена чрез интервю на роднини и преглед на наличните медицински досиета. Генетичните и невропатологичните проучвания са проведени с информираното съгласие на семейството.

Невропатоанатомия

Невропатологичното проучване при пробанда се провежда върху фиксирани с формалин парафинови блокове. Изследвани са участъци от фронталната, сингулатната, темпоралната, париеталната и окципиталната кора, енториналния кортекс и хипокампа, амигдалата, нуклеус каудатус, нуклеус акумбенс, путамен и глобус палидус, базалното ядро на Meynert, таламуса, субталамичното ядро, средния мозък, понса, продълговатия мозък и малкия мозък с нуклеус дентатус. В допълнение към Hematoxylin and Eosin (H&E), Luxol Fast Blue/nuclear fast red, Bielschowsky and Gallyas оцветявания, следните моноклонални антитела се използват за имунохистохимия: anti-tau AT8, AT100, AT180, AT270, anti-4R tau (RD4), anti-3R tau (RD3), anti-phospho-TDP-43 (pS409/410), anti-TDP-43, anti-ubiquitin, anti-α-synuclein (clone 5G4), anti-Aβ (clone 6F/3D), anti-p62. В допълнение, ние приложихме поликлонално anti-FUS и поликлонално anti-Lrrk2 антитела. Tau патологията е оценена полуколичествено (няма патология, лека, умерена или тежка). Беше направен двоен имунолейбълинг с използване на моноклонални anti-AT8 and polyclonal TDP-43. Оценката на двойния имунофлуоресцентен метод е направена с Zeiss LSM 510 конфокален лазерен микроскоп.

Tau анализ в Sarkosyl-неразтворими фракции

Пресни проби от фронталния кортекс на двама с БА (VI-та Степен по Braak и Braak), един случай с ФТЛД-тау (4П) и фронтален кортекс на пробанда (1 г) бяха хомогенизирани в стъклена мелница за тъкани. Беше извършен имуноблотинг чрез използване на анти-фосфорилиран-тау Ser422(rabbit polyclonal 1:50, Calbiochem, Darmstadt, GE) антитела.

Цялостно екзомно секвениране

Геномна ДНК се изолира с използване на QIAamp DNA Mini kit (QIAGEN), съгласно инструкциите на производителя. Екзомно обогатяване се извърши чрез използване на Nextera Rapid Capture Exome Kit (Illumina). Целите екзомни библиотеки се секвенираха с помощта на 100 bp paired-end v3 chemistry върху Illumina HiSeq 2000 платформа. NGS прочитите се съпоставиха с b37 геномно асемблиране чрез 1000 геномният проект (Abecasis et al., 2012) проведени сGenomeAnalysis Toolkit (GATK) (McKenna et al., 2010)с помощта на BWA-MEM aligner (Li&Durbinq 2009). b37асемблирането се базира на GRCh37 асемблиране с човешки decoy и човешки херпесвирус 4 тип 1 (Epstein-Barr Virus; AC:NC_007605) секвенция. Бяха приложени най-добрите GATK практики (Van der Auwera et al., 2013), за PCR и optical duplicate removal (Picard), INDEL прегрупиране и базово качествено рекалибриране на резултатите, за да се премахнат системни грешки на платформата за секвениране. Вариантите са открити чрез GATK haplotype caller алгоритъм (версия 3.1-1). За контролиране на процента на фалшиво-положителните варианти повторното калибриране се извършва върху цялата кохорта. Допълнителни QC стъпки са извършени с помощта vcftools (версия 0.1.9) и статистически анализ се извършва в R (версия 3.0.1).

Секвениране по Сангър

Всички двойки праймери за екзон-амплификация са проектирани с напредващ алтернативен MTR и обратна M13 опашки, за да се улесни секвенирането на двете вериги на ДНК. Всеки екзон беше индивидуално анализиран чрез директно секвениране на всеки PCR продукт на автоматизиран ДНК секвенатор (ABI 3130, ThermoFisher Scientific), използвайки BigDyeTerminatorv3.1CycleSequencing Kit (Thermo FisherScientific).

Анотация на вариантите

Софтуерът ANNOVAR беше използван за анотация на функционалните варианти чрез публично достъпни бази данни. По-специално, ние обработихме ген-базирани анотации (refSeq and ENSEMBL), анотации за функционален ефект (SIFT, Polyphen, LRT, MutationTaster, MutationAssessor, RadialSVM, LR, VEST, CADD), съхранение (FATHM, SiPhy, GERP++, PhyloP), честота на алелите (1000 Genomes); ENCODE елементите (Dnase and predicted transcription factor binding sites) и анотации от ClinVar базата данни. Пакетът BiomartR беше използван за извличане на допълнителна информация за гените – обобщение на гените, фенотиповете и информация за генетичните пътища. Анотации от базата данни на генетичната асоциация (Becker et al., 2004), специфични за БА, също бяха използвани за изследване на данните. Един вариант е смятан като функционално важен, ако е анотиран като splicing или несинонимни екзонни, stop-loss или stop-gain, или от refSeq или от общата база данни.

Откриване на регионите *идентични по произход (ИП)*

С цел намаляване на полето за търсене ние идентифицирахме региони идентични по произход (Rodelsperger et al., 2011) в засегнатите брат и сестра и филтрирахме мутациите, които са общи с лелята. Бяха изследвани само автозомни варианти. Алгоритъмът идентифицира геномни области, които всеки сиблинг е унаследил идентични халотипове по майчина и бащина линия при предположение, че генът на болестта трябва да бъде разположен в такъв регион. За да се осигури статистическа значимост, след пускането на алгоритъм за откриване на ИП, само региони на LOD> = 2 и ИП резултат = 2 се съхраняват за по-нататъшен анализ. За един ИП сегмент беше предположено, че е континуум на SNPs, които са в ИП = 2 и LOD> = 2 на същия ген. Сумата на сегментите на мутации в ИП = 2 и LOD> = 2 бяха добавени за всеки ген.

Приоритизиране на филтрираните варианти

След съпоставяне на секвенцията и нашите стъпки за контрол на качеството ние останахме с 1,375,081 варианти, наблюдавани в двамата изследвани пациенти и тяхната незасегната леля (27,599 екзонни варианти като анотирани от базата данни на NCB1 Reference Sequence). В процеса на проучването ние приложихме два различни метода, за да се създадат приоритетни списъци на варианти, които потенциално биха могли да бъдат включени в етиологията на фенотипа.

Първо, ние разработихме алгоритъм "средно класиране", както следва: с помощта на анотационна таблица на варианти от ANNOVAR (включително разположението на варианта, честотата в популацията-рядък или нов вариант, функционални предиктивни резултати, оценки за консервираност, кодиращи елементи, анотации на заболяването) ние кодираме вариантите, като даваме тежести по анотационни колонии между 0 и 1. Класирането се извърши със събиране на кодираните колони и сортиране на вариантите чрез техния скор. По този начин ние комбинирахме различните предиктивни алгоритми и анотации от различни бази данни и приоритизирахме всеки вариант според неговия патогенен ефект, новост и съществуващата информация.

По-висок резултат се дава за вариант, който е нов и се предиктира, че е патогенен от няколко предиктивни алгоритми (различните алгоритми са склонни да имат различна предиктивна стойност). Реализирахме този интуитивен алгоритъм в публично достъпен инструмент и може да се използва за улесняване на класацията на варианти в мащабните геномни данни, интегриращи информация от няколко източника. Допълнително, ние приложихме метода Combined Annotation Dependent Depletion (CADD), за да приоритизираме функционалното значение на вариантите на базата на ефекта на естествения подбор (Kircher et al., 2014). CADD е рамка, която интегрира множество анотации в една матрица с контрастиращи варианти, която оцелява чрез естествения подбор със симулирани мутации.

С цел да се направи анализ на данните ние генерирахме множество списъци с гени, използвайки базата данни RefSeq като референция, изследвайки (I) топгени, носещи дълги ИП сегменти (II) топгени носители на SNPs в ИП региони (III) топгени носители на нови функционалниварианти (екзонни, сплайсинг, stop-loss и stop-gain)) в ИП региони, хомозиготни в сиблингите и различни при лелята. Един вариант се обозначава като нов, ако не фигурира в базата данни на човешките вариации на dbSNP изградени от 135 или 1000 геномни база данни.

За да се съчетаят различните списъци на гени от различни методи за приоритизиране, създадохме цифрова класираща матрица от гени и техните резултати от различните класации. За определен ген матрицата, съставена от неговото най-добро класиране, CADD резултата, бройката на всички мутации в ИП региони=2 и LOD>=2, сумата на ИП сегментите и всяка колона се нормализира чрез максималната стойност на всяка колона. Крайният списък с класирането е сортиран списък от общата оценка, получена от сумата на всяка колона. Геномни области, носещи варианти в ИП региони и само в не-генни (intergenic/upstream/downstream), региони бяха анотирани с помощта на съответния refGene символ за flanking гени и пренебрегнати от по-нататъшен надолу по веригата генно-обогатяващ анализ.

Функционално обогатяване и анализ на генетичните пътища

Функционално обогатяване (генна онтология, позната асоциация с болестта) и анализ на генетичните пътища се проведе на първите 500 класирани гени от нашия комбиниран метод с използване наDAVID (PANTHER база данни) (Huang da et al., 2009) функционален анализ. За да се провери смислено припокриване между гени от различните генетични пътища, ние генерирахме мрежа от всички струпани гени, свързани с всеки един от генетичните пътища, използвайки софтуер Cytoscape за визуализация на мрежата. За анализ на мрежата беше използван NetworkAnalyzerplugin от Cytoscape. По подобен начин се генерира мрежа от асоциирани заболявания (според генетични асоциативни изследвания) за

откриване на биологични връзки между нашите класирани гени и асоциираните заболявания. Беше използван DAPPLE (Disease Association Protein-Protein Link Evaluator) (Rossin et al., 2011), за да се търсят физически връзки между протеините, кодирани от класираните гени.

Резултати

Клинична картина

Родословието на настоящата фамилия е показано на фиг. 37. В 4 лица от 3 поколения на тази фамилия се развива прогресивен когнитивен спад. Пробандът (III-2, фиг. 37) е инженер с анамнеза за ежедневна злоупотреба с алкохол. На 42 годишна възраст са наблюдавани поведенчески нарушения (възбуда, неспокойствие и апатия) и нарушения в краткосрочната памет, екзекутивните функции и концентрацията. Пренебрегвал личната си хигиена и обличал неподходящи дрехи. МРТ на главния мозък (фиг. 38) показа дифузна мозъчна атрофия с преобладаване на атрофия на медиалния темпорален лоб. От неврологичния статус се установи лека екстрапирамидна симптоматика. Подробни невропсихологични изследвания от ранните етапи на заболяването не са налични. Резултатът от скалата FBI е 15 с изразени апатия и липса на спонтанност. Когнитивните нарушения прогресират до степен на тежка деменция на 49 годишна възраст, когато той е починал. Продължителността на заболяването е около 7 години. Извършена е аутопсия с невропатологично изследване.

При сестрата на пробанда (III-3, фиг. 37) са наблюдавани леко безпокойство, възбуда, делюзии и раздразнителност на 51 годишна възраст. Три години по-късно се развиват паметови нарушения. Тя започва да прави грешки при извършване на професионалните си ангажименти, главно поради паметови и екзекутивни нарушения. Тези грешки наложили прекратяване на трудовото й правоотношение

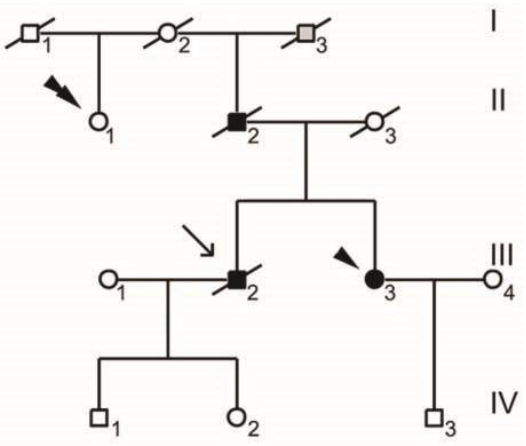
на 56-годишна възраст. Две години по-късно е насочена за диагностично и терапевтично уточняване към Клиниката по неврология, УМБАЛ „Александровска", София. При неврологичния статус се открива хиперрефлексия и леки екстрапирамидни симптоми (ригидност и брадикинезия). Резултатите от mini mental state examination (MMSE) е 28/30 на фона на затруднения в извършването на ежедневните дейности – имала затруднения при прием на лекарства, справяне с финансите и организиране на по-сложни задачи.

Когнитивните нарушения се установяват предимно с дефицити в паметта, планирането, решаването на проблеми и вниманието. Паметта е изследвана чрез learning and verbal episodic memory (Buschke Free and Cued Selective Reminding Test с данни за непосредствено свободно припомняне 25/48, общо свободно припомняне (свободно+с подпомагане) 40/48, отсрочено свободно припомняне 8/16, общо отсрочено припомняне (свободно+с подпомагане) 11/16, разпознаване 42/48); Изследването на вниманието и екзекутивните функции показва следните резултати: (Wisconsin Card Sorting Test - 3/6 категории, 38 персеверации; Trail Making Test A - 46 секунди, Trail Making Test B - 142 секунди, 3 грешки; Digit Span Forward - 5 цифри, Backward - 3 цифри; Stroop Color Word Test, интерференция - 15 правилни за 45 секунди, 8 грешки; Вербална флуентност, животни -14 за 1 минута, буква М – 7 за 1 минута); езикови функции са изследвани чрез Boston Naming Test (13/15) и конструктивен праксис - с копиране на фигури (Copy Figures, CERAD - 11/11). Подробните невропсихологични тестове показват умерено нарушена епизодична вербална памет с ниски показатели на свободното непосредствено и отсрочено припомняне, които не се подобряват съществено с подпомагане и разпознаване. Описана е умерена до тежка степен на дизекзекутивен синдром и лека аномия със съхранен праксис. Резултатът от Frontal Behaviour Inventory (FBI) е 25 с преобладаваща апатия, аспонтанност, дезорганизация и разсеяност. МРТ на главния мозък показа церебрална атрофия и изразена атрофия на медиалния темпорален лоб в ранния стадий на заболяването, съпоставими с профила на нарушения при БА (фиг. 38). Тринадесет години след началото на болестта,

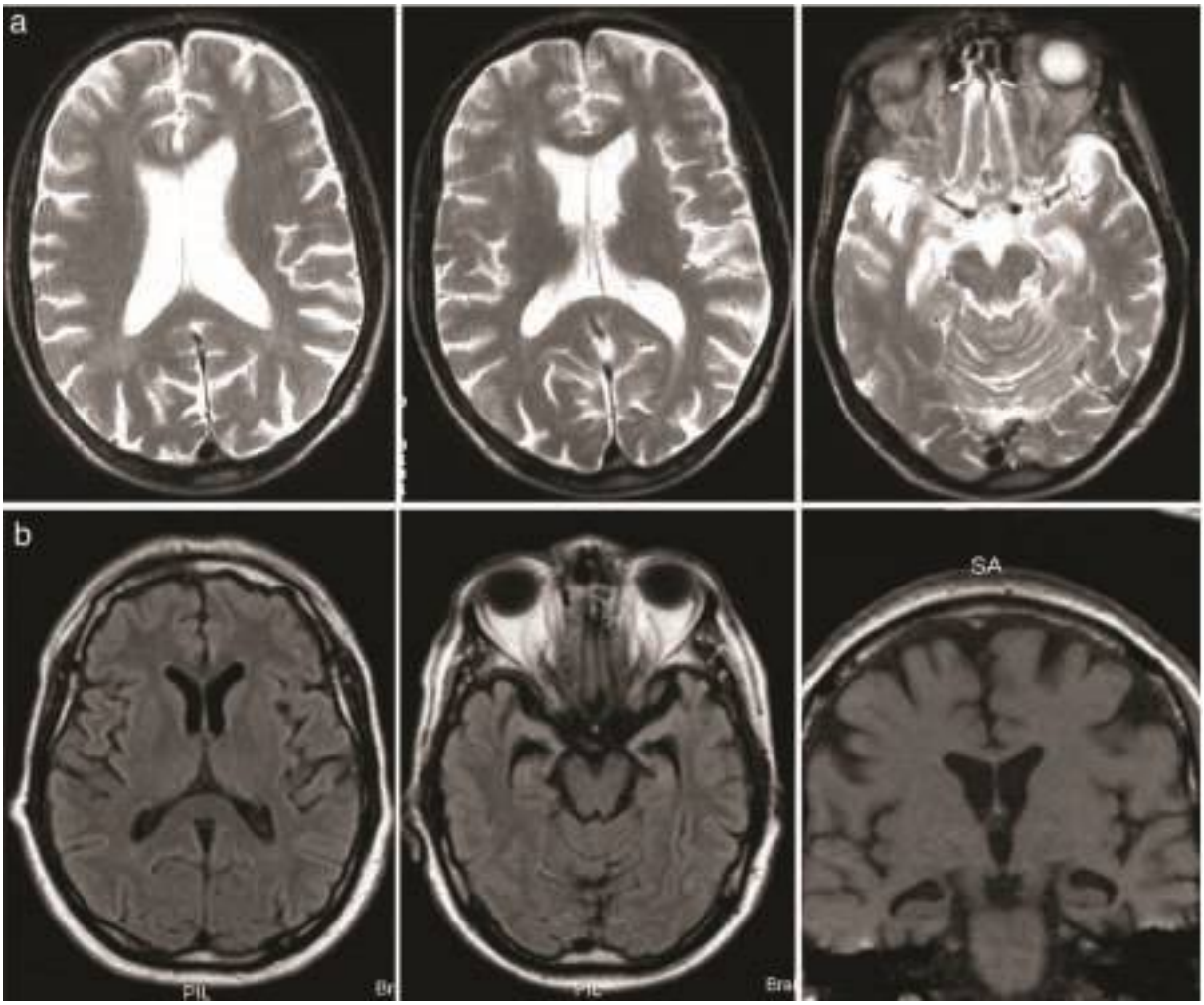
пациентката има тежка деменция (MMSE=5) и умерена екстрапирамидна симптоматика.

Бащата на пробанда (II-2, фиг. 37) е бил диагностициран с вероятна БА. Той е имал прогресиращи паметови нарушения и поведенчески нарушения, възбуда и агресия, с начало на заболяването на 56 годишна възраст. Той е починал с пълна неподвижност с тежка деменция и мутизъм на 60 годишна възраст. Неговият баща (I-3, фиг. 37), също е имал деменция, но ние нямаме никакви подробности относно клиничната картина. Една незасегната леля на пробанда (II-1, фиг. 37) показва нормални за възрастта физикален, неврологичен и невропсихологичен статус на 81 годишна възраст.

В обобщение, клиничният фенотип на трима членове от фамилията се състои от поведенчески, паметови и екзекутивни нарушения и лека екстрапирамидна симптоматика. Това се асоциира с преобладаващата атрофия на медиалния темпорален лоб при двама от фамилията съпоставим с профила на промени, наблюдавани при БА. Продължителността на заболяването варира от 4 до най-малко 13 години.



Фиг. 37. Родословието на фамилията, показващо пробанда (черна стрелка), засегнатата сестра и незасегнатата леля на порбанда. Сивото квадратче показва, че липсва подробна информация относно клиничната картина на заболяването.



Фиг. 38. MRI на главен мозък на пробанда (a; III-2; T2-weighted) и сестра му (b; III-3; FLAIR).

Невропатоанатомия и биохимия

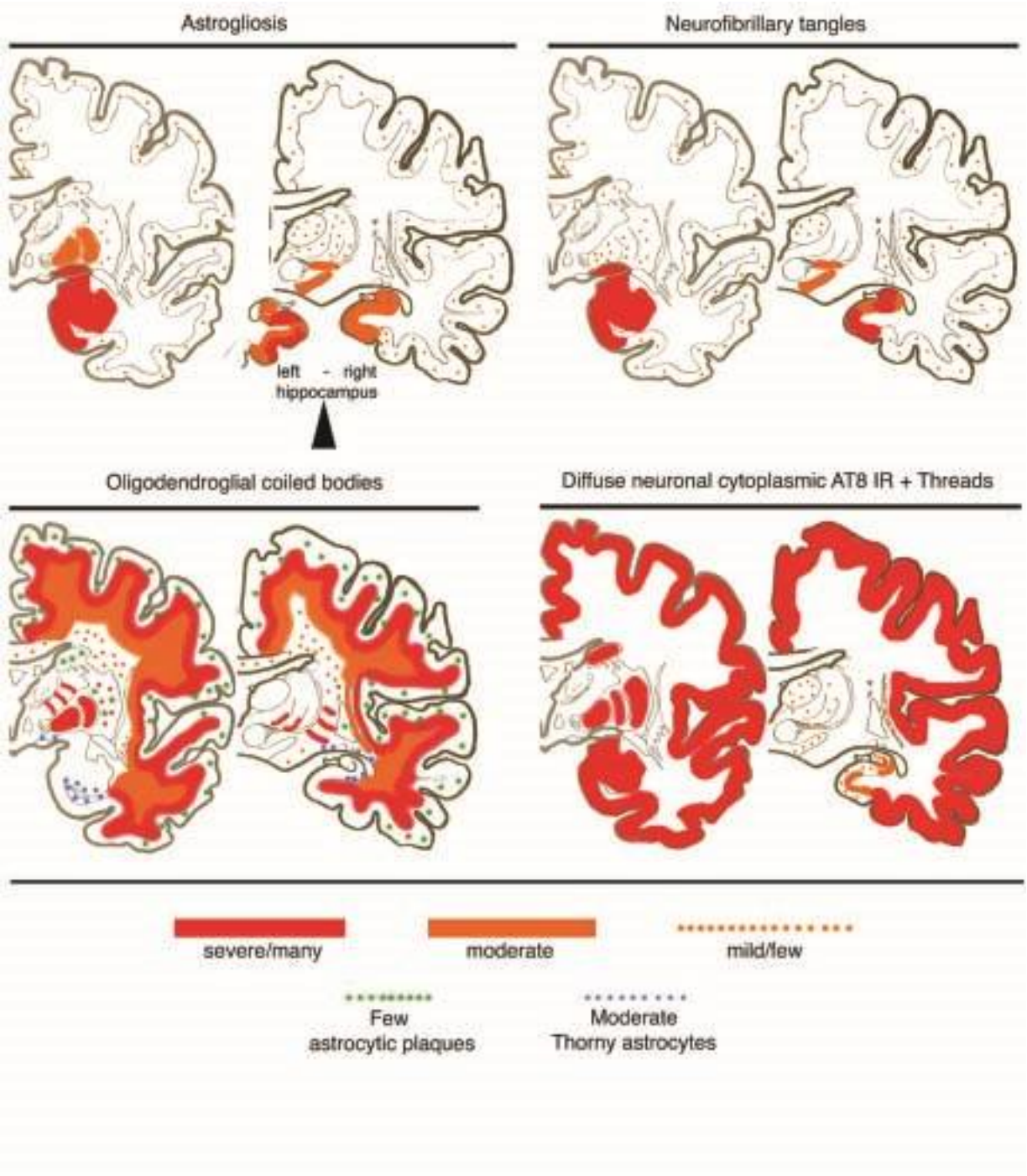
Невропатологични и биохимични изследвания са направени само за пробанда (III-2, фиг. 37). Макроскопската картина разкрива атрофия на фронталния и темпоралния лоб, хипокампа и амигдалата идепигментация на субстанция нигра.

Хистопатология и имунохистохимия

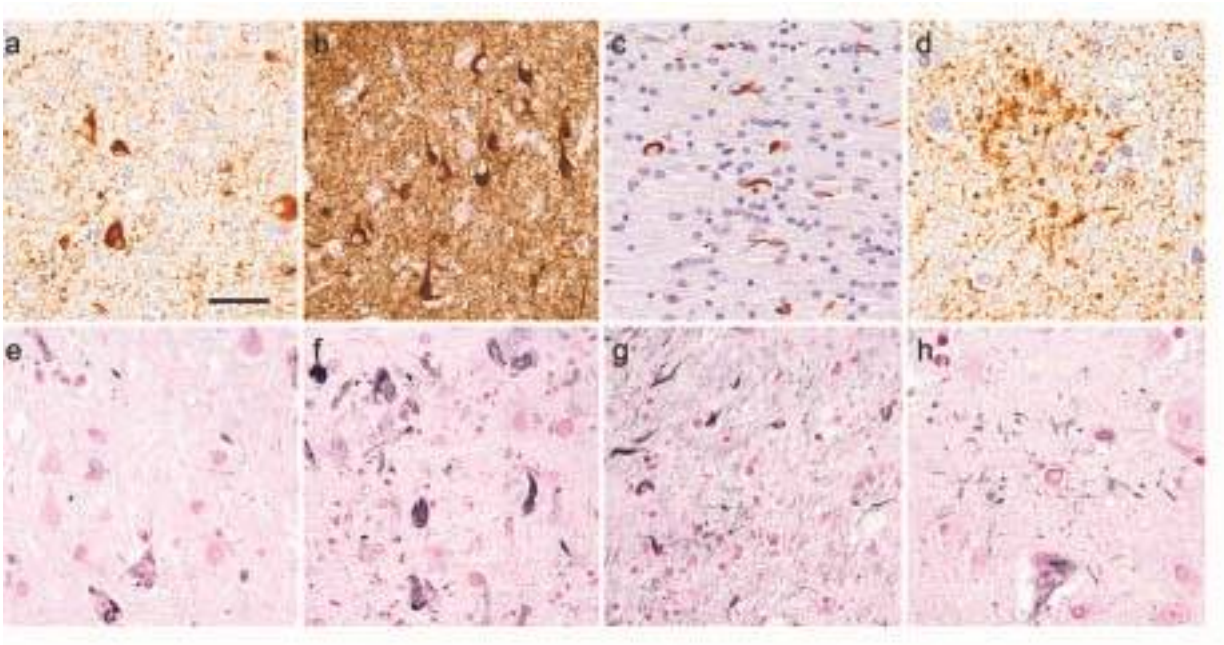
Наблюдава се загуба в различна степен на неврони, съчетана с реактивна астроглиоза (фиг. 39). Най-тежката невронална дегенерация е открита в амигдалата, гирус амбиенс, хипокампа и долен темпорален гирус, както и в глобус палидус, субталамичното ядро и субстанция нигра. Засегнати са и двете хемисфери, обаче, в хипокампа отбелязахме асиметрия: в лявата страна степента на невронална загуба и глиоза е много по-изразена в хипокампалната CA1 / субикулума, съпоставим с хипокампална склероза; което не се наблюдава в дясната страна.

Балонирани неврони, положителни на B-кристалин, са наблюдавани в амигдалата и фронталната и предната сингуларна кора. Фиброзните съдове с фокална калцификация и случайни периваскуларни отлагания на хемосидерин заедно с разширените периваскуларни пространства са наблюдавани в базалните ганглии. Не се наблюдават спонгиформени промени и възпалителни инфилтрати или инфаркти в изследваните региони. Въпреки това, при оцветяването H & E отбелязахме много NFTs в неокортекса, хипокампа, амигдалата и субкортикалните структури.

Най-открояващите се невропатологични промени са открити с помощта на anti-p Tau антитела, по-специално AT8. Таупатологията се характеризира с дифузна невронална цитоплазмена имунореактивност (pretangles), NFTs, зърна, невропили и влакнест профил на бялото вещество, олигодендроглиални навити телца и астроцитни плаки (фиг.40a-d). С изключение на pretangles останалите са видими при сребърно оцветяване по Gallyas (Фиг. 40e-h). За разлика от TDP-43 протеинопатията (виж по-долу) тау патологията не показва значителни разлики междувете хемисфери. Въпреки това, има значителна анатомична вариабилност при различните видове имунореактивност (фиг. 39).



Фиг. 39. Цветни картини на астроглиоза, неврофибрилерни дегенерации, олигоденроглиални навити телца и дифузна цитоплазмена невронална имунореактивност с нишки. Зелените точки показват регионите, където се намират малко на брой астроцитни плаки; сините точки показват наличието на остри астроцити.

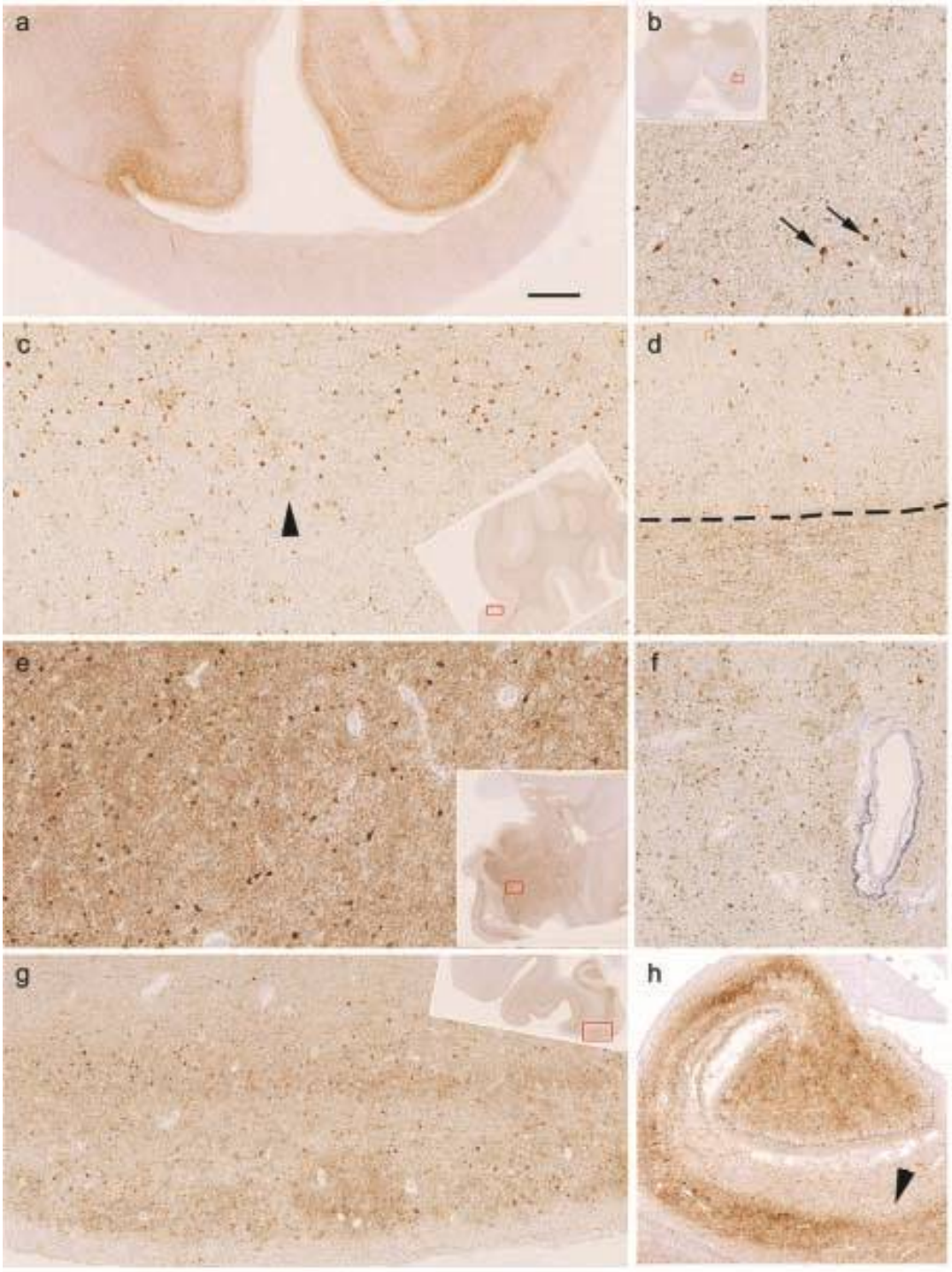


Фиг. 40. Имунооцветяване за pTau (AT8; a-d) и Gallyas silver staining (e-h), показващи pretangles в темпоралната кора (a, e), невrофибрилерни дегенерации в хипокампа CA1 (b, f), олигодендроглиални навити телца в бялото вещество (c, g) и астроцитни плаки във фронталната кора (d, h).

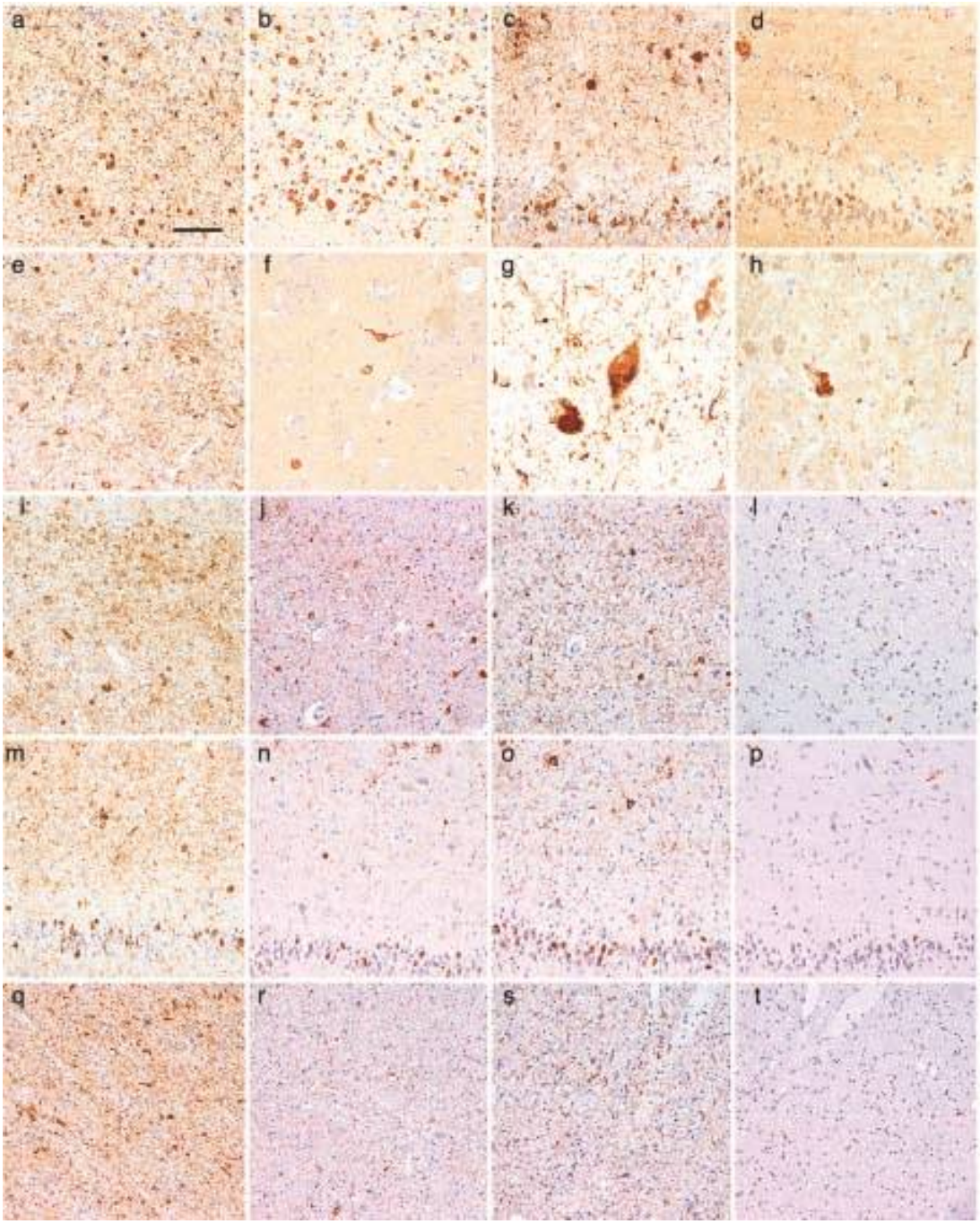
NFT преобладават в хипокампа, субикулума, енториналния кортекс, амигдалата и базалното ядро на Meynert. Открити са и в гранулираните клетки на гирус дентатус, в глобус палидус, субталамичното ядро, субстанция нигра и локус церулеус. Аргирофилни телца са наблюдавани в амигдалата, енториналния кортекс и предния сингулатен кортекс. Дифузна невронална цитоплазмена имунореактивност в съчетание с влакнести профили е широко разпространена и се наблюдава в коровите области (фронтална, темпорална, предимно предна сингулатна отколкото париетална), амигдалата, базалните ганглии, базовите ядра на понса, ядрата на raphe, ядрата и гранулираните клетки на гирус дентатус и нуклеус дентатус в церебеларните полукълба.

Само няколко астроцитни плаки са открити във фронталнната, темпоралната и предната сингулатна кора и стриатума. Олигодендроглиални навити телца преобладават в границата на кортекс-бяло вещество във фронталния и темпорален лоб, както и са открити в глобус палидус и моливоподобните фибри на стриатума. Рядко се наблюдават навити телца в бялото вещество на церебелума. Преглед на таупатологиите в различни анатомични области е представено на фиг.41.

Имуноцветяването на различни анти-тау антитела показва, че повечето от тау патологиите са имунореактивен 4П-тау (фиг.42a, c, e, g). Въпреки това, много 3П-тау положителни NFTса наблюдавани в хипокампа, енториналната мозъчна кора и базалното ядро на Meynert. Неочаквано няколко NFT в гранулирания клетъчен слой на гирус дентатус, както и на стриатума и субстанция нигра показаха имунореактивни 3П-тау (фиг.42b, d, f, h). При сравняване на различни фосфо-епитопи на тау, AT8 (pS2020/pT205), последвани от AT180 (pT231) and AT100 (pT212/pS214) показват количествено сравнима имунореактивност, докато AT270 (pT181) показва по-малко имунореактивност (фиг.42i-t). Интересното е, че една част от невроналната и олигодендроглиалната имунореактивност се имуноцветява от anti-Lrrk2 .



Фиг. 41. Широкоразпространена tau патология, като показаната в предна цингулатна кора (a), мезенцефалон (b); стрелките показват глобуларни неврофибрилерни дегенерации в substantia nigra, фронтален кортекс (c и d), amygdala (e), globus pallidus (f), entorhinal cortex (g) и hippocampus (h);



Фиг. 42. Имунооцветяване за различни anti-tau antibodies, откриващи че по-голямата част от тау патологията е имунореактивен на 4R-tau (a, c, e, g), но 3R-tau позитивни неврофибрилерни дегенерации също присъстват (b, d, f, h), както е показано в subiculum (a, b), dentate gyrus (c, d), caudate nucleus (e, f) и substantia nigra (g, h). Имунооцветяване с AT8 (i, m, q), последвани от AT100 (j, n, r), AT180 (k, o, s) и AT270 (l, p, t) в entorhinal cortex (i-l), dentate gyrus (m-p) и бялото вещество на темпоралния лоб (q-t).

Имуноцветяването за Aβ и α-синуклеин е напълно отрицателно във всички изследвани региони. За разлика от това отбелязахме pTDP-43 имунореактивни неврити и глобуларни, подобни на неврофибрилерни дегенерации фини гранулирани невронални цитоплазмени включвания, най-вече в гранулирания клетъчен слой на гирус дентатус, в хипокампа (CA1/subiculum), амигдалата и в лека степен във фронтобазалната кора, базалните ганглии и базалното ядро на Meynert (фиг. 43a-f). От значение е, че хипокампалната pTDP-43 имунореактивност беше ясно асиметрична с проминиращи натрупвания, съответстваща на хипокампална склероза (отляво). Тези включвания рядко са заедно локализирани с pTau (AT8) (Фиг. 43g-l).

В обобщение, амигдала-хипокампална-палидо-луизиан-нигралната дегенерация е свързана с TDP-43 протеинопатия в лимбичната система, фронталния кортекс и базалните ганглии и с таупатия, показваща функции, съвместими с PART (NFT-деменция), припокриваща се с КБС, ПСП и AGD (Saito stage III) (Saito et al., 2004). Въпреки че 4П-тау патологията ясно преобладава, наличието на субкортикалните 3П-тау имунореактивни за NFT се интерпретира като необичайна картина.

Молекулярен профил на тау в Sarkosyl-неразтворими фракции

Sarkosyl-неразтворимите фракции, оцветени с анти-фосфорилиран тау Ser422, разкриват две основни 68 и 64 kDa ивици при пробанда. Този профил се различава от профила, който се наблюдава при паралелно обработени проби от БА, характеризираща се с хипер-фосфорилирана тау ивица от 68, 64 и 60 kDa, в допълнение към по-високата слаба ивица от 73 kDa и няколко ивици с по-ниско молекулярно тегло. Профилът на пробанда е подобен на този при паралелно обработена таупатия ФТЛД-4П (фиг.44).

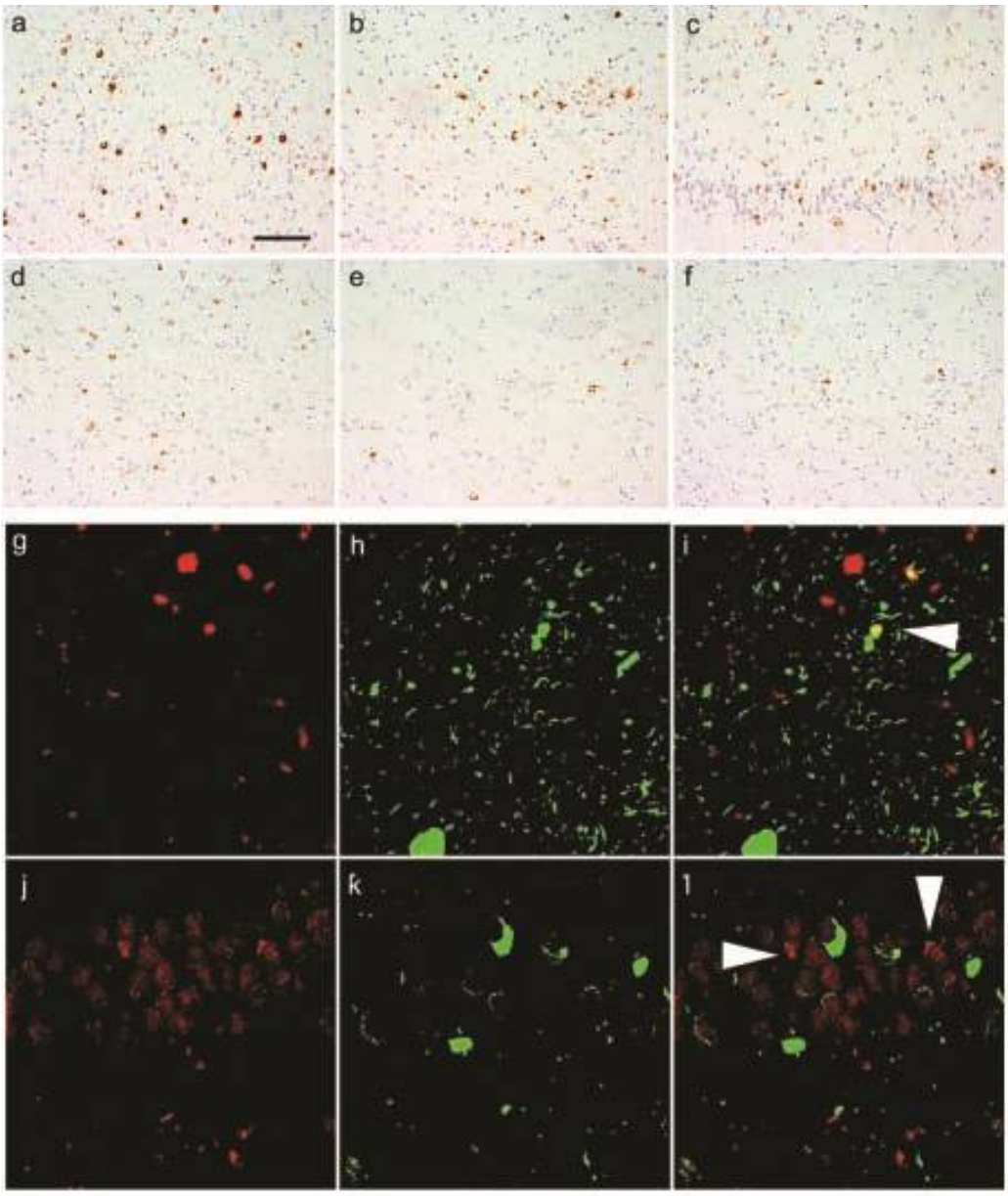
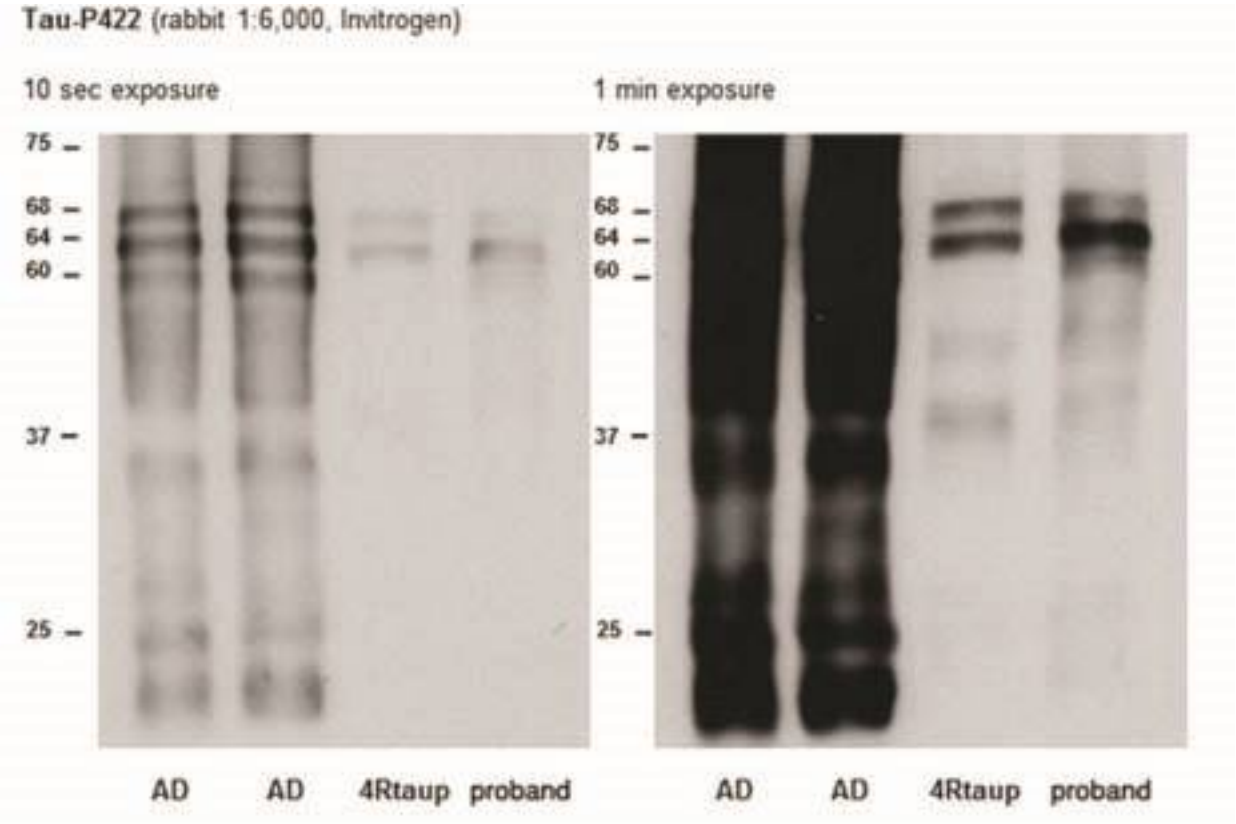


Fig. 43. Имунореактивност на фосфорилиран TDP-43 в amygdala (a), hippocampus CA1 (b), dentate gyrus (c), frontobasal cortex (d), putamen (e), nucleus basalis Meynert (f). Двоен имунолейлелинг и лазерни ко-фокални микроскопски образи за поликлонална TDP-43 (червен) и pTau (AT8; зелен) в hippocampus CA1 (g-i) и dentate gyrus (j-l). Рядката двойна именореактивност (в жълто в образ "i"). В dentate gyrus TDP-43 имунореактивност не се ко-локализира с AT8. Поликлонални TDP-43 антитела маркират физиологичното ядрено оцветяване предимно в dentate gyrus (j-l), дължащ се на почти напълна загуба на неврони в CA1 (g-i).



Фиг. 44. Sarkosyl-неразтворими фракции покрити canti-phosphorylated tau Ser422 показват две ивици от 68 и 64 kDa при пробанда. Този профил е различен от наблюдавания профил при паралелно проведените проби с БА, при които характерната хиперфосфорилиран тау има профил на ивици с 68, 64 и 60 kDa, в допълнение към по-висока и слаба ивица от 73 kDa и няколко ивици с по-малко молекулно тегло. Профилът на пробанда прилича на успоредно проведената проба при ФТД-4R таупатия.

Генетични и геномни данни

Гени, съдържащи дълги унаследени ИП при сиблингите и нови варианти След съпоставяне на секвенциите и стъпки за контрол на качеството са установени общо 1,375,081 варианта при сиблингите и тяхната незасегната леля (анотирани са 27,599 екзонни варианти от базата данни на NCBI Reference Sequence (Таблица 40). Ние смятаме, че вариантите, допринасящи основно за наблюдаваната симптоматика при сиблингите, трябва да са били унаследени от ИП региони и освен това, тези варианти трябва да не се откриват при незасегнатата леля.

Ние идентифицирахме части от генома, които са унаследени от ИП региони при пациентите. Филтрирахме вариантите, които имат идентичен генотип в лелята и по този начин редуцирахме базата данни до 121,492 варианти (анотирани от NCBI Reference Sequence базата данни са 9,835 екзонни варианти, включително 4,483 не-синонимни, 39 stop-gain и 4 stop-loss функционални варианти след филтриране за подобни генотипове в пробата от лелята с критерии за ИП=2 и LOD>=2. Филтрирането за нови мутации, които са хомозиготни в сиблингите и различни при лелята, намали допълнително този брой до 115 функционални нови мутации (splicing и екзонни-несинонимни, stop-loss и stop-gain варианти).

Таблица 40: Гени, носители на нови stop-loss or stop-gain мутации, унаследени от ИП региони при двамата засегнати сиблинги и липсващи при незасегнатата леля.

Ген	Име на гена	Функция на гена	Хр..	Тип
DDI1	DNA-damage inducible 1 homolog 1 (S. cerevisiae)	Принадлежи към фамилията shuttle протеини, насочени към полиубиквитинирани субстрати за протеазомална деградация.	11	Stop-gain
KRBA1	KRAB-A domain containing 1	Протеин-кодиращ ген с хидролазна активност.	7	Stop-gain
TOR1A	torsin family 1, member A (torsin A)	Протеинът кодиран от този ген е член на AAA семейство на adenosine triphosphatases (ATPases) и е свързан със Clp protease/heat shock семейство и се експресира предимно в substantia nigra pars compacta.	9	Stop-gain
ZNF550	zinc finger protein 550	Неприложим	19	Stop-gain

Ние приемаме хипотезата, че етиологичният фактор за изследвания фенотип може да е в рамките на нова мутация, която променя драстично функцията на гена. Следователно търсихме гени, носители на stop-loss or stop-gain варианти унаследени в ИП региони в засегнатите сиблинги и установихме при двамата пациенти четири гена, засегнати значими мутации, а именно, *DDI1*, *KRBA1*, *TOR1A и ZNF550* гена (Таблица 40). Въпреки че няколко от тези гени могат да бъдат разглеждани като кандидати, които биха могли да допринесат за невродегенеративния процес, очевидно е,че генетичната етиология на изследвания фенотип не е толкова проста.

По-задълбоченото проучване на целия геном на засегнатите сиблинги ни дава един по-близък поглед върху унаследени ИП геномни сегменти при тях. Такива

сегменти се разпределят между всички хромозоми. Списъкът на гените, съдържащи най-дългите ИП сегменти с поне един екзонен или сплайсинг вариант, споделен между засегнатите братя и сестри, е показан в Таблица 41. Интересното е, че много от първите 20 гени в този списък имат отношение към БА (*CNTN5, LUZP2, CSMD1, CTNNA3, CDH2*) или други невропсихиатрични фенотипове като депресия и шизофрения.

От особено значение е и фактът, че в рамките на списъка на гените, носители нанай-дългите унаследени ИП сегменти в засегнатите сиблинги, ние срещаме също така множество гени, които преди това са имали отношение към етиологията на фенотипове на нарушения в развитието на нервната система като аутистични нарушения (*CNTNAP5, NRXN1, PCDH9, ZNF804A*) и хиперактивност с дефицит във вниманието (*ADHD, LPHN3*), включително и трите гена, класирани най-горе в Таблица 41. Освен това, при по-внимателно проучване и анализ на генната онтология, възниква темата за обогатяването на клетъчните адхезионни молекули; гени с най-дългите унаследени ИП сегменти, уникални за сиблингите, включват класически кадхерини (CDH18 и CDH2), протокадхерини (PCDH7 и PCDH15), както и допълнителни молекули, които са важни при формирането на синапсите и аксоналното развитие като *NRXN1, CTNNA3, CNTN5* и асоциираният CNTNAP5.

Опитвайки се да продължим да анализираме и интерпретираме геномния профил на уникалния фенотип в процеса на проучването, ние класирахме унаследените ИП варианти от засегнатите сиблинги, изключвайки тези, унаследени от незасегнатата им леля, с цел да се даде приоритет на гени, които потенциално причиняват заболяването. Ние се стремихме да обединим различни източници, включително базите данни, предвиждащи функциите на вариантите, нивото на консервираност и новостта на вариантите. Освен това, гени, които включват дълги ИП региони между сиблингите също имат голямо значение.

Прилагайки този нов метод, който комбинира информация от различни източници, ние съставихме по приоритети списък с гени, които биха могли да бъдатз амесени

в етиологията на фенотипа (Таблица 42). Този анализ подчертава *SYNE2, LRRK2*, *CSMD3,* и *NRXN1* като топ приоритетни гени. Впоследствие вариантите LRRK2 и SYNE2 са проследени за утвърждаване посредством секвениране по Сангер. Секвенирането по Сангер също потвърди всички варианти, получени от цялостното екзомно секвениране. В допълнение, ние извършихме цялостно генно секвениране на MAPT, TARDBP, GRN, PRNP, PSEN1, PSEN2 и APP гените, което не открива никакви варианти.

Генни пътища и мрежов анализ

Нашият геномен анализ на двамата засегнати сиблинги с този уникален фенотип открива комплексна констелация от варианти, които могат да бъдат включени в етиологията на наблюдаваната симптоматика. С цел по-нататъшно анализиране на комплексния профил на фенотипа потърсихме молекулярни взаимодействия и обогатяване на генните пътища сред участващите топ гени. Анализът на генните пътища сред първите 100 класирани гени като потенциално замесени в проучвания фенотип разкри значимо обогатяване на гените от кадхерин-сигналните пътища.

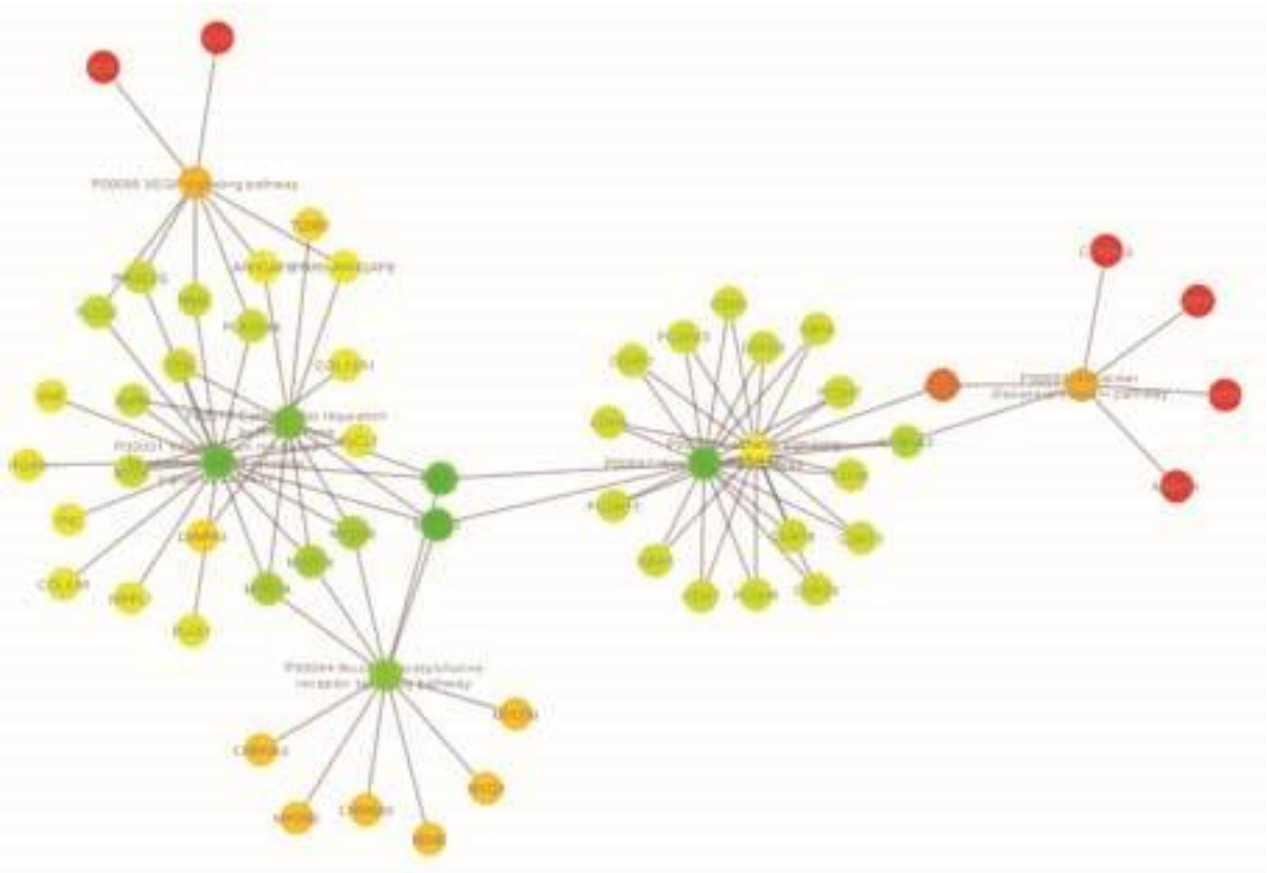
Освен това, при увеличаване на броя на разглежданите гени са подчертани допълнителни генни пътища. Например, Таблица 43 показва анализа за обогатяване на пътищата на 500-те топгени. Освен кадхерин-сигналните пътища, без корекция на Bonferroni, топ класираните гени изглежда д аиграят активна роля в никотин-ацетилхолин рецепторното сигнализиране, цитоскелетната регулация от Rho GTPase, възпалителни процеси, предизвикани от хемокиницитокинсигнализиране, VEGF сигнализиране и Wnt сигнализиране. Геннният онтологичен анализ на тези топ 500 класирани гени разкри значително обогатяване в процесите, свързани с клетъчната адхезия, процесите на развитието, клетъчната структура и подвижност, развитието на ектодерма и мезодерма и на неврогенезата.

За да се изследва потенциалното взаимодействие и асоциация сред генните пътища, които биха могли да играят роля в етиологията на изследвания фенотип,

ние изградихме мрежа от замесени гени с помощта на софтуера Cytoscape (Фигура 45a). В този изследователски анализ, за да се изгради мрежата, ние използвахме всички условия на генните пътища, които транспортират най-малко 5 гени от топ 500 класираните гени от нашия комбиниран метод за класиране. Ние наблюдавахме поразителна снимка, показваща всички различни замесени пътища, свързани заедно в една голяма мрежа от взаимодействащи си гени. Интересното е, че ErbB4 и CTNNA3 са наблюдавани като жизнено важни връзки между БА-асоцииран пресенелин пътища и кадхерин/Wnt сигналните пътища (Фигура 45a).

С цел да се демонстрира взаимовръзка между гените, включени в нашия анализ, ние приложихме DAPPLE, който да потърси физически взаимодействия между протеините, кодирани от топ 500 гените, които ние класирахме като потенциално участващи в проучвания фенотип. Наистина, DAPPLE разкри 101 директни връзки между протеините в нашите топ 500 класирани гени и показа, че протеините, замесени с нашите топ класирани гени са по-вероятно значително свързани един с друг, отколкото да е случайност.

По същия начин нашата мрежа от генетично асоциирани болести (Фигура 45b) разкри интересни връзки на топ замесени гени с гени, които са свързани с БА и болестта на Паркинсон чрез CYP2D6, NOS1и LRRK2 гени (Фигура 45b).



Фиг. 45. Мрежа от пътища разработени от генетичен функционален анализ върху списъка от 500-те топ гени, които са замесени във фенотипа на заболяването и мрежа от заболявания, които могат да са замесени във фенотипа на нашият случай, разработени чрез генетичен функционелен анлиз върху списъка от 500-те топ гени (класирани, използвайки нашата комбинирана методика за класиране)

Таблица 41. Гени, съдържащи унаследени ИП дълги сегменти при двамата засегнати сиблинга (само региони с поне един екзонен вариант или splice site).

Ген	**Дължина на ИП региони**	**Име на гена**	**Описани асоциации със заболявания**
CNTNAP5	4364584	contactin associated protein-like 5	Аутизъм и дислексия (Pagnamenta et al.,2010)
CSMD3	4215577	CUB and Sushi multiple domains 3	Аутизъм (Floris et al., 2008), Доброкачествена фамилна миоклонична епилепсия при възрастни(Shimizu et al., 2003), CSMD1 участие при БА(Swaminathan et al., 2011)
LPHN3	4196331	latrophilin 3	ADHD (Lange et al., 2012)
PCDH7	4157881	protocadherin 7	Епилепсия (e-auea, 2014), PCDH11X свързана с БА(Kim et al., 2014)
CDH18	3884504	cadherin 18, type 2	Депресия (Terracciano et al., 2010)
NRXN1	3879537	neurexin 1	Шизофрения (Rujescu et al., 2009), Аутизъм(Kim et al., 2008)
LRRC4C	3786653	leucine rich repeat containing 4C (netrin-G ligand);	NGL свързана с нарушено заучаване и памет при трансгенни мишки, шизофрения, биполярно разстройство и Rett syndrome при хора(Woo et al., 2009)
PCDH9	3759046	protocadherin 9	Рак(Chen et al., 2015), Аутизъм (Marshall et al., 2008)
CNTN5	3279740	contactin 5	БА(Whitehouse et al., 2013]), Аутизъм (Zuko et al., 2013)
LUZP2	3258452	leucine zipper protein	БА(Smyth&Lawrie, 2013)

		2	
LRFN5	2996448	leucine rich repeat and fibronectin type III domain containing 5	Депресия при БА(Nho et al., 2015)
CSMD1	2924979	CUB and Sushi multiple domains 1	Участва при БА(Swaminathan et al., 2011)
LINC00290	2841908	Long Intergenic Non-Protein Coding RNA 290	
CTNNA3	2802612	catenin (cadherin-associated protein), alpha 3	БА (Miyashita et al., 2007; Bertram et al., 2007)
CDH2	2739399	cadherin 2, type 1, N-cadherin (neuronal)	БА(Hooli et al., 2014)
LSP1P3	2659346	Lymphocyte-Specific Protein 1 Pseudogene 3	
LRP1B	2583039	low density lipoprotein receptor-related protein 1B	Благоприятно застаряване без когнитивни нарушения (Poduslo et al., 2010)
ZNF804A	2571565	zinc finger protein 804A	Шизофрения (Walters et al., 2010), Аутизъм (Anitha et al., 2014)
EDIL3	2548597	EGF-like repeats and discoidin I-like domains 3	
RAB9BP1	2459042	RAB9B, Member RAS Oncogene Family Pseudogene 1	
PCDH15	2426716	protocadherin-related 15	Глухота, Usher синдром(Ahmed et al., 2008)

Table 42. Топ 10 гени, приоритизирани като потенциално участващи във фенотипа на проучването, използвайки нашата методика за комбинирано класиране. БА: болест на Алцхаймер; ADHD: Attention deficit hyperactivity disorder

Ген	**Резюме на гена**	**Име на гена**	**Асоциация със заболявания**
SYNE2	Протеинът кодиран от този ген е nuclear outer membrane protein, който се свързва със cytoplasmic F-actin.	spectrin repeat containing, nuclear envelope 2	Emery-Dreifuss мускулна дистрофия 5 (Zhang et al., 2007)
CSMD3	Неприложим	CUB and Sushi multiple domains 3	Аутизъм(Floris t al., 2008), Бенигнена фамилна миоклонична епилепсия при възрастни (Shimizu et al., 2003)
LRRK2	Този ген е член на leucine-rich repeat kinase фамилия и кодира протеин с ankryin repeat region, мутации в този ген са асоциирани с ПБ	leucine-rich repeat kinase 2	БА (Zhao et al., 2011), ПБ (Martin et al., 2014), MCA(Heckman et al., 22014)
NRXN1	Neurexin-тефункционират като cell adhesion молекули и рецептори. Двaот neurexin гени гените са сред най-големите при хора(NRXN1 и NRXN3).	neurexin 1	Аутизам, шизофрения, ментална ретардация, Tourette синдром (Sudhof 2008)
LOC401164	Неприложим	Неприложим	Неприложим
FRG1	Локализиран в центрометрична 100 kb повторен юнит на хромозома 4q35,които са с	FSHD region gene 1	Мускулна дистрофия (Hanel et al., 2009)

	делеция при фасциоскапулохумерална мускулна дистрофия (FSHD).		
CSMD1	Неприложим	CUB and Sushi multiple domains 1	БА(Swaminathan et al., 2011); множествена склероза (Cavanillas et al., 2011), рак (Toomes et al., 2003), шизофрения (Smyth&Lawrie, 2013)
PCDH15	Член е на cadherin superfamily. Членовете на тази фамилия кодират integral membrane proteins, които подпомагат calcium-dependent cell-cell adhesion. Играе важна роля в поддържане на нормална ретинална и кохлеарна функция. Мутациите в този ген водят до глухота и Usher Syndrome Type IF (USH1F).	protocadherin-related 15	PCDH11X е асоцииран с БА(Kim et al., 2011)
CTNNA3	Кодира протеин, принадлежащ към vinculin/alpha-catenin фамилия. Кодираният протеин играе роля при cell-cell adhesion в мускулни клетки.	catenin (cadherin-associated protein), alpha 3	БА(Bertram et al., 2007)
LPHN3	Този ген кодира член на latrophilin subfamily на G-protein coupled receptors (GPCR). Latrophilins функционират в cell adhesion и signal transduction	latrophilin 3	ADHD (Lange et al., 2012)

Таблица 43. Анализ на пътища на класираните топ 500 гени (използвайки комлинираният метод на класирането).

Название	**Брой**	**Гени**	**P value**	**Bonferroni**
P00012:Cadherin signaling pathway	17	DCHS2, SVEP1, ERBB4, CDHR1, PCDH10, PCDH9, PCDH15, CDH2, PCDH7, CTNNA3, CDH6, CDH13, CDH7, CDH9, FAT4, CDH18, CDH23	1.41E-04	0.012
P00044:Nicotinic acetylcholine receptor signaling pathway	11	MYO6, MYO3A, CHRNA9, BCHE, MYO7B, MYO3B, MYO16, MYH4, MYH13, MYO5B, CHRNA3	0.001	0.083
P00016:Cytoskeletal regulation by Rho GTPase	11	MYO3A, PRR5-ARHGAP8, DIAPH3, MYO3B, MYO16, MYH4, MYH13, ARHGAP8, TUBB1, TTN, ASPM, MYLK	0.006	0.378
P00031:Inflammation mediated by chemokine and cytokine signaling pathway	20	PIK3C2G, MYO3A, INPPL1, TNC, MYO3B, MYH4, TTN, PLCL1, VWF, PLCE1, PLA2G4A, COL6A6, ITGA6, PLCG2, MYO16, COL12A1, RRAS, MYH13, ASPM, MYLK	0.013	0.649
P00056:VEGF signaling pathway	7	PLA2G4A, NOS1, PIK3C2G, PRR5-ARHGAP8, PLCG2, RRAS, NOS3, ARHGAP8	0.064	0.995
P00057:Wnt signaling pathway	18	DCHS2, SVEP1, CDHR1, PCDH10, MYH4, PCDH9, PCDH15, CDH2, PCDH7, CTNNA3, CDH6, CDH13, CDH7, CDH9, FAT4, CDH18, MYH13, CDH23	0.094	0.999

Дискусия

Описаното фамилно невродегенеративно заболяване се характеризира клинично с поведенчески/дизекзекутивен вариант на БА с невроизобразяващи характеристики на БА при липсващи Aβ отлагания в мозъка. Вместо това ние наблюдавахме комплексна таупатия, показваща характеристики на PART (NFT-dementia), ПСП, КБД и AGD, заедно с TDP-43 протеинопатия, която не е съвместима нито с ФТД-TDP, нито с лимбичната предоминираща TDP-43 протеинопатия, наблюдавана при случаи на БА. Нашият цялостен екзомен анализ не определи една единствена мутация, причиняваща заболяването, но осигури няколко кандидат мутации.

Въпреки че първият симптом в хода на БА обикновено е нарушение в епизодичната памет, описан е и фронтален вариант на БА, който не е амнестичен (Johnson et al., 1999; McKhan et al., 2011). Фронталният вариант (отнасящ се до предимно поведенческии/илидизекзекутивни нарушения) впоследствие бе включен в новите диагностични критерии за БА-тип деменция (Dubois et al., 2014; McKhan et al., 2011). Тези варианти показват типични невропатологични характеристики на БА с NFTs и Aβплаки. Въз основа на относително съхранения фронтален кортекс, беше предложено да се предефинират тези клинични синдроми като "поведенчески/дизекзекутивен" вариант на БА вместо фронтален вариант на БА (Ossenkoppele et al., 2015).

Пробандът показа прояви на ранни и прогресивни поведенчески нарушения с анамнеза за злоупотреба с алкохол. Въпреки това, резултатът на пробанда от Frontal Behaviour Inventory (FBI) е под праговата точка за поведенчески вариант ФТД (П-ФТД) и показа по-ограничен поведенчески профил, отколкото при П-ФТД. FBI е 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 (Kertesz et al., 2000). Консервативната гранична точка на FBI оценката е над 27 точки за диагноза ФТД, при максимален възможен FBI резултат от 72 точки. Пробандът не отговаря на клиничните критерии за възможна П-ФТД.

При сестрата на пробанда се установи ранна поява на амнестичен синдром от хипокампален тип на базата на резултатите от невропсихологичните изследвания. Изследването на епизодичната памет показва значимо нарушение и се характеризира с ниски показатели на свободно припомняне, които не се подобряват от семантично подпомагане, както и дефицити в разпознаването. Тези нарушения са специфични за БА и отразяват корелация с обема на хипокампите. Тези нарушения се приемат като валиден клиничен маркер за типична БА (Dubois et al., 2014). Въпреки че резултатът от FBI при сестрата на пробанда е (25) и доближава патологичната граница за диагнозата ФТД, по-подробното разглеждане на резултатите от поведенческите нарушения, точка по точка, разкриват по-високи резултати за апатия, аспонтанност и по-ниски резултати за персеверации и хипероралност, които повече са в подкрепа на диагнозата фронтален вариант на БА. (Woodward et al., 2010).

Когнитивно-поведенческият профил показа в по-малка степен поведенчески нарушения и по-силно изразени когнитивни нарушения, отколкото при пациенти с П-ФТД. Невропсихиатричната симптоматика типична при БА като безпокойство, възбуда и раздразнителност преобладават и при двамата пациенти. От друга страна, при сестрата на пробанда наблюдаваме само 2 от шестте основни поведенческо-когнитивни симптоми, което е на границата, необходима за покриване на клиничните критерии за възможна П-ФТД (3 от 6 основни поведенческо-когнитивни симптоми) (Rascovsky et al., 2011). В обобщение, на базата на клиничните симптоми, невропсихологичния профил и по-изразената хипокампална атрофия, в съчетание с по-леката фронтална атрофия предполагаме наличие на клинично-невроизобразяващ фенотип в рамките на поведенчески/дизекзекутивен вариант на БА, както е предложено от Ossenkoppele и колегите (Dubois et al., 2014; Ossenkoppele et al., 2015). Изненадващо, обаче, невропатологичното изследавне на пробанда не разкрива патологични промени по типа на амилоидни отлагания в мозъка, характерни за БА.

Невропатологичният фенотип се състои от комбинирана картина на първичните

таупатии. Наличието на астроцитни плаки в кората на главния мозък и базалните ганглии заедно с олигодендроглиални навити телца, влакна и изобилие на невронална цитоплазмена имунореактивност може да се интерпретират като КБД-подобна картина (Dickson et al., 2002). Въпреки това, допълнителното присъствие на много глобуларни NFT в базалните ганглии, субталамичното ядро и мозъчния ствол ни насочва към ПСП и не са съвместими с КБД (Kovacs, 2015). По-специално, липсата на туфи от астроцити и наличието на имунореактивност за 3П изоформата на тау в субкортикалните NFT са необичайни за ПСП.

Обилна NFT патология се наблюдава в хипокампа и базалните ядра на Meynert, наблюдават се също и фантомни (ghost) неврофибрилерни дегенерации. Всички подрегиони на хипокампа, както и гранулираният клетъчен слой на гирус дентатус, показаха изразена невронална таупатология, имунореактивност на тау изоформите с 3П и 4П. Това са отличителните белези на NFT-деменция (т.е. липса на Аβплаки) или както наскоро е наречена PART (Crary et al., 2014; Jellinger&Attems, 2007). Въпреки това, съдейки от възрастта на пробанда е неправилно да се тълкува PART типа таупатология като свързана с възрастта, а по-скоро като ускорено стареене на мозъка. Допълнителното присъствие на аргирофилни телца може да подкрепи тази идея, въпреки че те се асоциират с КБД (Tatsumi et al., 2014).

Таупатологията се характеризира с тау изоформи, имунореактивни лезии с 4П, въпреки че присъстват и тау изоформи, имунореактивни на неврофибрилерни дегенерации с 3П, което се потвърждава и от биохимични изследвания. Трябва да се отбележи обаче, че само фронталният кортекс е изследван чрез метода Westernblot. Изразената таупатология е характерна патологична черта на наследствените заболявания, свързани с MAPT мутации (Ghetti et al., 2015). Секвениранена MAPT гена не откри мутации в този ген. Дефекти в няколко други гени могат да се асоциират с таупатология (Kovacs 2015), които при екзомно секвениране не показаха промени в нашето изследване.

Налице са допълнителни генни вариации, които могат да повлияят на MAPT

сплайсинга, както е предположено от скорошно изследване на фамилна астроцитна таупатия, свързана с вариант във FUS гена (Ferrer et al., 2015). Има съобщения за наследствени заболявания с ранно начало с изразена таупатология, където липсата на мутации в известните гени предполага, че нов локус или локуси са замесени в тяхната патогенеза (Clarimon et al., 2009). Интересното е, че са описани LRRK2 мутации в асоциация с лимбичните неврофибрилерни дегенерации или ПСП-подобна патология (Poulopoulos et al., 2012; Santpere&Ferrer, 2009; Wider et al., 2010; Zimprich et al., 2004). В допълнение, експериментални изследвания показват, че *LRRK2* и тау си взаимодействат, освен това, че тау може да бъде *LRRK2* субстрат и че това взаимодействие може да увеличи характерните особености на заболяването (Bailey et al., 2013; Kawakami&Ichikawa, 2015; Li et al., 2010; Li et al., 2009).

В нашето изследване ние дадохме приоритет на варианти с различен генотип от незасегнатата леля, които се намират в хромозомни области, които са били унаследени от ИП региони при двамата засегнати сиблинга. Класирахме тези варианти съгласно потенциално патогенния им ефект, комбинирайки информация от различни бази данни, които могат да се използват за предвиждане на функцията на конкретен вариант. Важно е, че LRRK2 генът се нарежда на видно място сред трите топ гени в този списък. В допълнение, ние открихме LRRK2 имунореактивност в натрупвания, свързани с таупатологията. Това потвърждава скорошните предположения, че скъсените форми на LRRK2 и допълнителни транскрипти в отсъствието на сплайс форми на LRRK2 може да обясни LRRK2 имунореактивността в различни интраневронални включвания (Santpere&Ferrer, 2009).

Ние също така наблюдавахме TDP-43 протеинопатия в пробанда, която не бихме могли ясно да класифицираме като предложената за ФТЛД-TDP подвидове (Mackenzie et al., 2011). Важно е, че такава TDP-43 патология е описана при варианти в *LRRK2* гена (Covy et al., 2009; Ling et al., 2013; Waider et al., 2010). Неочаквано, това е описано (Ling et al., 2013), без съпътстващи телца на Леви в

честата G2019S мутация в LRRK2 гена при фамилна болест на Паркинсон (ПБ) (Zimprich et al., 2004). Ling et al. описват допълнителен нов хетерозиготен вариант c.370C>G, p.Q124E в екзон 4 на MAPT гена, което предполага, че взаимодействието на допълнителни варианти може да повлияе на фенотипа (Ling et al., 2013).

Въпреки че LRRK2 е най-честата причина за автозомно доминантна ПБ и също е твърдо свързан със спорадична ПБ с късно начало (Kumari&Tan, 2009), невропатологичните характеристики на различни LRRK2 мутации могат да варират значително дори в едно и също семейство (Poulopoulos et al., 2012; Waider et al., 2010; Zimprich et al., 2004). Следователно, може да се предположи намесата на други фактори (Poulopoulos et al., 2012). Проучванията показват, че LRRK2 може да играе роля в растежа на нервните израстъци, поддържането на цитоскелета, транспортирането на везикули, деградацията на протеините на автофагите (Li et al., 2014; Raideout&Stefanis, 2014). Интересното е, че двамата засегнати сиблинги са носители на вариант S1647T, несинонимна мутация, която е била свързана с ПБ в азиатските популации (Zheng et al., 2011), но не споделят хаплотип 1647T-2397T, който по-рано беше демонстриран, че има протективен ефект срещу ПБ (Wu et al., 2013). Трябва да се отбележи, че другият вариант, който установихме (M2397T) наскоро е описан като асоцииран към мултисистемна атрофия, друга α-синуклеинопатия (Heckman et al., 2014).

Топ генът в списъка на приоритетните варианти беше SYNE2. Мутации в SYNE1 и SYNE2 (наричани също Nesprin-1 и 2) са свързани с множество заболявания, включително аутизъм, церебрална атаксия, и мускулна дистрофия (Zang et al., 2007). Фамилията протеини Nesprin подпомага ядреното и органелното закрепване и позициониране. В нервната система Nesprin-1 и 2 са известни с регулацията на неврогенезата и миграцията на невроните. Интересното е, че се

намира асоциация между SYNE2 и фенотипа при БА, използвайки кластърни анализи за откриване на гени биомаркери (Guttula et al., 2012).

В допълнение, ние потърсихме гени, носители на stop-loss или stop-gain варианти, унаследени от ИП регионите при засегнатите сиблинги и установихме при засегнатите пациенти четири гена със значими мутации (Таблица 39), за които е установена асоциация с генните пътища или фенотипове, свързани с невродегенеративни или други неврологични състояния. DDI1 принадлежи към семейството на совалковите протеини, насочени към полиубиквитинирани субстрати за протеазомна деградация (Nowicka et al., 2015). Липсват невродегенеративни фенотипове, свързани с мутации в DDI1; Въпреки това, обработката на протеина и протеазомната деградация са основни компоненти в патогенезата на невродегенеративни заболявания (Kovacs et al., 2010). KRBA1e ген, който взаимодейства с glycogen synthase kinase-3beta (GSK3B) (Pilot-Storck et al., 2010). Интересното е, че GSK3B и MAPT (тау) гените си взаимодействат при БА (Kwok et al., 2008), освен това, GSK3B действа като предполагаем медиатор в аберантната хиперфосфорилация на таупротеин (Jayapalan &Natarajan, 2013).

Новата stop-gain мутация в гена TOR1A също е унаследена от ИП региони при двамата сиблинги, но не и от тяхната здрава леля. Генът TOR1A предизвиква DYT1, формата на наследствена генерализирана дистония с ранно начало (Leung et al., 2001). Предполага се, че биохимични промени може да имат по-голямо значение от морфологичните промени при DYT1 (Paudel et al., 2014). Предполага се, че ролята на торзин А се определя като ендоплазмен ретикулум съпътстващ протеин, обаче невропатологичните изследвания не показват преобладаваща таупатия, както се наблюдава в този случай (Paudel et al., 2012). Накрая, ZNF550 принадлежи към семейството на zinc finger proteins, обаче, няма специфични фенотипове, свързани с този ген.

Анализът на генетичните пътища на топприоритетните гени, които могат да са в основата на новия изследван фенотип, показва, че гените, определени за

потенциално замесени, включват, или са свързани с гени, които са били предварително асоциирани с БА и ПБ. Кадхерин сигнализацията се появява като най-силно засегнатият генетичен път. Основните класирани гени изглежда да играят активна роля също в никотин-ацетилхолин рецепторна сигнализация, цитоскелетна регулация чрез RhoGTPase, възпалително медиирани хемокиницитокин сигнализация, VEGF сигнализация и Wnt сигнализация. Интересно е, че всички тези пътища са известнипътища, които по-рано са били замесени в някои аспекти на невродегенеративния процес (Ramanan&Saykin, 2013).

В заключение, ние описваме една фамилия с прогресивна деменция с ранно начало. Клиничният фенотип на трима членове от тази фамилия се състои от промени в поведението, паметови нарушения, нарушения в екзекутивните функции, както и леки екстрапирамидни симптоми. МРТ при две от лицата разкри атрофия предимно на медиалния темпорален лоб, каквато се наблюдава при болестта на Алцхаймер (БА). Невропатологичните изследвания откриват амигдала-хипокампална и палидо-лузиан-ниграла дегенерация, свързана с комбинирани характеристики на първични таупатиии TDP-43 протеинопатия, при липса на бета-амилоид и α-синуклеин натрупвания. Биохимични изследвания потвърждават таупатология доминирана от тауизоформи с 4 повторения. Невропатологията разкри нов фенотип, характеризиращ се с комплексна таупатия с TDP-43 протеинопатия. Ние наблюдавахме значително припокриване на първичната таупатия и показахме, че TDP-43 патологията не следва разпространението, характерно за ФТД-TDP (Mackenzie et al., 2011), или при БА като съпътстваща патология (Josephs et al., 2014) и може да бъде значимо по-асиметрична (Stefanits et al., 2012). За разлика от познатия факт, че фамилните случаи на деменция са моногенни заболявания, нашият цялостен екзомен анализ подкрепя и хипотеза за поразително сложен комплекс от геномни промени, участващи в забележителен състав на невродегенеративни заболявания.

Ние проведохме цялостно екзомно секвениране при двама от засегнатите сиблинги и една незасегната леля. Чрез идентифициране на идентични по произход региони в брата и сестрата и класиране на вариантите според техния потенциално патогенен ефект, открихме голям бройпотенциални кандидат гени, замесени в етиологията, включително LRRK2 и SYNE2. В допълнение, DDI1, KRBA1, TOR1A и ZNF 550 гените са носители на нови stop-loss или stop-gain мутации само при пациентите.

Топгените, разкрити от нашия анализ, включват множество гени, които са били преди това асоциирани с БА и ПБ с присъствие на LRRK2 гена сред топприоритетните гени. Въпреки че липсва утвърден генетичен фон, има голямо значение, че ние предоставяме списък на кандидат гени, които могат да бъдат оценени в случаите на деменция с ранно начало. Анализът на генетичните пътища и протеин-протеин взаимодействията подкрепя хипотезата, че този уникален клинико-патологичен фенотип може да се отдаде на съвкупност от множество гени, взаимодействащи в генетични пътища, които са добре познати като участващи в невродегенерацията със значимо обогатяване на кадхериниклетъчно-адхезионни молекули.

Генетични пътища, генната онтология и анализът на протеин-протеин взаимодействията показват участието на пътища, до известна степен познати, които да бъдат свързани с БА и невродегенерация, но разкриват нови аспекти. Това условие не се вмества в нито една добре характеризирана категория невродегенеративни заболявания и нашите генетични изследвания не разкриват единична генна мутация специфична за заболяването. Тези наблюдения са в хармония с идеята, че набор от гени, които взаимодействат по различни пътища, може да допринесе за етиологията на комплексните фенотипове.

4.7. Ликворни биомаркери при болест на Алцхаймер: ролята на аполипопротеин Е генотип, възраст, пол и възраст на дебюта на заболяването

Ликворните биомаркери спомагат за подобряване на диагностичната точност при болестта на Алцхаймер (БА), дори в предементния етап на заболяването. ε4-алелът на аполипопротеин Е(ApoE ε4), женският пол и по-напредналата възраст, са добре известни рискови фактори за БА. Не е ясно как тези рискови фактори влияят върху ликворните биомаркери при пациенти с БА. Целта на това проучване е да се изследват асоциациите на ApoEε4, пола, възрастта и възрастта на дебюта, с нивата на ликворните биомаркери в моноцентрова извадка от пациенти с БА, в която голяма част от пациентите са с БА с ранно начало.

Болестта на Алцхаймер (БА) е най-честата причина за деменция по света, която засяга все повече хора всяка година в резултат на застаряването на населението. Наскоро публикуваните научно-диагностични алгоритми за БА позволяват нейното диагностициране, независимо от клиничните симптоми, на базата на ликворни биомаркери като амилоид- β 1-42 (Aβ1-42) и тау-протеините, които подобряват диагностичната точност за БА. Ликворните нива на общия тау протеин (t-tau) обикновено са повишени при БА и са свързани с невронална и аксонална увреда. (Ahmed et al., 2014). Нивата на ликворния биомаркер на Aβ1-42 са намалени при БА и отразяват по-високата степен на отлагане на амилоидни плаки в мозъка (Shaw et al., 2009; Tosun et al., 2010). В съответствие с хистопатологичните находки, химичните проучвания на ликворните биомаркери са установили, че намаляването на нивата на Aβ1-42 се наблюдава няколко години преди появата на клиничните симптоми. Aβ1-42 дискриминира БА от здравите лица с 85% сензитивност и 90% специфичност (Blennow, 2004). Освен това Aβ1-42 има висока положителна предиктивна стойност за превръщане на леките когнитивни нарушения (ЛКН) в деменция при БА (Tondelli et al., 2015).

Известно е, че АроЕ ε4 е най-силният генетичен рисков фактор за спорадична БА (Corder et al., 1993). Клетъчна култура и животински модели са идентифицирали потенциални патогенни механизми на АроЕ, които са свързани с продукцията и изчистването на β-амилоид, с тау хиперфосфорилацията и със синаптичната функция (Huang, 2010). Няколко проучвания описват, че носителите на АроЕ ε4 имат по-ниски нива на ликворния биомаркер Aβ1-42 от не-носителите (Lautner et al., 2014; Vemuri et al., 2010). Някои изследвания са описали асоциация между пола иАроЕ при жени, които имат по-висок ε4-асоцииран риск от развитие на БА, отколкото при мъжете (Farrer et al., 1997), но ефектите на пола върху нивата на ликворните биомаркери все още не са напълно ясни.

Въпреки че няколко проучвания показват, че не само фамилната, но и спорадичната БА с ранно начало може лесно да се различава от БА с късно начало с помощта на производството на β-амилоид и пътищата за изчистване (Bao et al., 2013; Choo et al., 2011). проучванията върху възможните различни аспекти на влияние на АроЕ върху нивата на ликворните биомаркери в БА с ранно начало и БА с късно начало са недостатъчни. Ние изказваме хипотезата, ч епациенти с БА с ранно начало може да се различават от пациенти с БА с късно начало според ефекта на АроЕ върху нивата на ликворните биомаркери.

Следователно, целта на настоящото проучване е да се изследват връзките между честотата на АроЕ ε4 алела, генотипа, възрастта, пола и възрастта на дебюта с нивата на ликворните биомаркери Aβ1-42, t-tau и p-tau в моноцентрова, специализирана за когнитивни нарушения клиника при група пациенти с БА, по-голямата част от които са с БА с ранно начало.

Материал и методи

Проучването се извърши в рамките на изследователски проект, одобрен от научно-изследователския борд на Техническия университет в Мюнхен. Изследвани са 117 германски пациенти с лека до умерена вероятна БА, в съответствие с диагностичните критерии на *National Institute of Neurological and*

Communication Disordersand Stroke/Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS/ADRDA), които са били диагностицирани с БА амбулаторно в клиниката по когнитивни нарушения.

При пациентите, които са включени в настоящото проучване, са проведени подробни стандартизирани невропсихологични изследвания, както и структурно и функционално невроизобразяване, лумбална пункция с анализ на нивата на ликворните биомаркери и ApoE генотипизиране. Всички пациенти са подписали информирано съгласие за участие в проучването.

Клиничната диагноза се основава на клинични, неврологични, невропсихологични и невропсихиатрични изследвания и интервюта с лицата, грижещи се за пациента. Всички пациенти са били подложени на обстоен медицински преглед, включително лабораторни тестове (биохимия, ПКК, ТСХ, витамин В12 и фолиева киселина) и невропсихологични изследвания с помощта на немската версия на the Consortium to Establish a Registry in Alzheimer`s Disease Neuropsychological Battery (CERAD-NAB) (Moris et al., 1988), която включва Mini Mental State Examination (MMSE).

Тежестта на деменцията е оценявана с помощта на Clinical Dementia Rating Scale (CDR) (Morris, 1993). На всички пациенти е направена КАТ или МРТ на глава. На 71 от 117 пациента е направена 18F-fluoro-2-desoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET), резултатите от която бяха в съответствие с поставената диагноза БА при всеки един от изследваните пациенти. При 25 от 117 пациента е проведено амилоид PET изследване. Анализ на ликворните биомаркери е проведен в рамките на рутинно клинично изследване при пациенти с когнитивни нарушения. Ликворните проби са анализирани поединично, като са използвани търговски достъпни enzyme-linked immunosorbentassays (INNOTEST, Innogenetics) реактивиза определяне на нивата на p-tau, t-tauиAb1-42. ApoE генотипизиране е направено като е използвана стандартна PCR методика.

Статистически анализи

Данните от това проучване са изразени като средни стойности и стандартни отклонения (SD). За оценяване на различията на фамилната анамнеза между групите пациенти мъж / жена и БА с ранно начало/БА с късно начало) беше използван χ2-test. За оценка на разликите в ApoE алелните честоти между групите беше използван Fisher's exact test. Сравненията, включващи три групи, са проведени като е използван ANCOVA. Post-hoc сравнения се извършват с помощта на Bonferroni анализ. P стойностите са двустранни и отразяват значимост, когато са <0.05. Възможните ефекти от тежестта на заболяването, измерени чрез MMSE, пола, възрастта и образованието са коригирани чрез анализ на ковариантните (ANCOVA) модели.

Резултати

В изследването са включени данните от 117 пациенти с БА. Пациентските характеристики са обобщени в таблица 44. 49% от пациентите са мъже и 53% са с БА с ранно начало с дебют на заболяването преди 65-годишна възраст. Представени са също така и нивата на ликворните биомаркери, фамилна анамнеза за деменция и честотата на ApoE алела.

Табл. 44. Клинична и генетична (ApoE) характеристика на групите – разлики между групите пациенти мъже/жени и БА с ранно начало/БА с късно начало

Характеристики	**Обща БА** (n=117)	**Мъже** (n=57)	**Жени** (n=60)	**P**	**БА с ранно начало** (n=62) (мъже,28)	**БА с късно начало** (n=55) (мъже,29)	**p**
Възраст на дебют	63.59 (9.1)	65.0 (8.5)	62.3 (9.5)	0.16	57.1 (5.2)	72.2 (5.1)	irrel.
Възраст по време на лумбална пункция	66.9 (9.0)	68.7 (8.1)	65.4 (9.5)	0.057	60.3 (6,5)	74.4 (4.4)	irrel.
Продължителност на заболяването	2.5 (2.3)	2.8 (2.8)	2.2 (1.6)	0.19	2.7 (2.6)	2.2 (1.8)	0.21
Образование	12.2 (3.9)	12.4 (4.0)	12.0 (3.8)	0.55	12.3 (4.2)	12.1 (3.5)	0.77
MMSE	22.3 (4.3)	23.2 (3.7)	21.5 (4.7)	0.03*	21.9 (4.7)	22.8 (3.9)	0.31
Нива на ликворни Aβ1-42 (pg/ml)	541 (186)	515 (153)	566 (212)	0.14	533 (190)	551 (184)	0.61
Нива на ликворни t-tau (pg/ml)	635 (362)	577 (373)	683 (347)	0.11	657 (354)	609 (372)	0.48
Нива на ликворни p- tau (pg/ml)	83 (44)	76 (40)	89 (47)	0.17	65 (8)	80 (38)	0.35
фамилна обремененост (%)	34.9	35.5	34.5	0.93	39.3	28.9	0.26
ApoE генотип • ε2/ ε2 • ε2/ ε3 • ε2/ ε4 • ε3/ ε3 • ε3/ ε4 • ε4/ ε4	 0 6 4 36 49 22	 0 3 3 15 26 9	 0 3 1 21 23 13	0.61	 0 3 1 20 26 12	 0 3 3 16 23 10	0.87

Данните от таблицата са представени в средни стойности и стандартно отклонение (SD). Беше проведен сравнителен анализ между групите мъже/жени и БА с ранно начало/БА с късно начало. БА- болест на Алцхаймер; irrel. – неуместен анализ; MMSE - Mini Mental State Examination; Aβ1-42 - amyloid-β 1-42; t-tau - total tau.* $p<0.05$.

Пациентите от женски пол имат значимо по-нисък резултат на MMSE теста, в сравнение с пациентите от мъжки пол, но не се наблюдават други значими разлики между двете групи по отношение на другите променливи. Не са установени значими разлики на същите променливи между пациентите с БА с ранно начало и тези с БА с късно начало. По-специално, нивата на ликворните биомаркери - Aβ1-42, t-tau и p-tauне показват значима разлика между пациентите мъже и жени, както и между пациентите с БА с ранно начало и тези с БА с късно начало. По същия начин, разпределението нашестте ApoE изоформи е без значима разлика при пациентите мъже и жени, както и между пациентите с БА с ранно начало и тези с БА с късно начало. В общата група с БА, 60% от пациентите са носители най-малко на един ApoE ε4 алел. 18% са хомозиготни ε4-носители.

Ефектът на *ApoE* полиморфизма върху ликворните биомаркери

Таблица 45 показва средните нива на ликворните биомаркери според ApoE генотипа в цялата група пациенти и съответно в подгрупите на пациентите с БА с ранно начало и тези с БА с късно начало.

Хомозиготните ε4 индивиди в общата група на БА и в групата на БА с късно начало, имат значимо по-ниски нива на Aβ1–42 в ликвора, в сравнение с хетерозиготни ε4 индивиди и тези, които не са носители на ε4 алела (цяла група $p=0.002$; БА с късно начало $p= 0,003$). Разликата между хетерозиготните ε4 индивиди и тези, които не са носители на ε4 алела не е статистически значима. Такава връзка не се установява в групата на БА с ранно начало. Асоциациите остават значими след ажустиране за пола и резултатите от MMSE теста.

Табл. 45. Нива на ликворните биомаркери в зависимост от АроЕ статуса – индивиди, които не са носители на е4 алела, хетерозиготни носители и хомозиготни носители на е4 алела в общата група на пациенти с БА и в отделните групи на БА с ранно и късно начало

Ликворни биомаркери		ε4 (-) без е4 алел	Носители на един ε4 алел	Носители на два ε4/ε4 алели	p (ажустирана)
Ликворни нива на Aβ1-42 (pg/ml)	БА	(n=41) 581 (228)	(n=54) 559 (161)	(n=22) 422 (93)	0.002*
	БА с ранно начало	(n=22) 583 (210)	(n=28) 533 (192)	(n=12) 441 (103)	0.176
	БА с късно начало	(n=19) 578 (253)	(n=26) 588 (115)	(n=10) 400 (77)	0.003*
Ликворни нива на t-tau (pg/ml)	БА	(n=41) 591 (342)	(n=54) 647 (375)	(n=22) 667 (377)	0.63
	БА с ранно начало	(n=22) 612 (349)	(n=28) 704 (394)	(n=12) 634 (278)	0.69
	БА с късно начало	(n=19) 568 (342)	(n=26) 602 (355)	(n=10) 706 (483)	0.68
Ликворни нива на p-tau (pg/ml)	БА	(n=41) 71(40)	(n=54) 87(50)	(n=22) 86(34)	0.21
	БА с ранно начало	(n=22) 76 (47)	(n=28) 90 (49)	(n=12) 85 (41)	0.35
	БА с късно начало	(n=19) 70 (32)	(n=26) 81 (39)	(n=10) 89 (43)	0.59

Данните са представени в средни стойности и стандартно отклонение (SD); p-стойностите са ажустирани за пол и MMSE; *Значима разлика между индивидите без е4 алел и хомозиготните носители на е4 алел, както и между хомозиготните носители на е4 алел и хетерозиготните носители на е4: p = 0.001; MMSE - Mini Mental State Examination; Aβ1-42 - amyloid-β 1-42; t-tau - total tau;

Нивата на ликворните t-tau и p-tau не показват значими различия по отношение на наличието на един или два ε4алела в нито една от подгрупите, както и цялата група. Подгруппите, както и цялата група не показват значими разлики в нивата на t-tau и p-tau между хомозиготните, хетерозеготните носители на ε4 и тези, които не са носители на ε4.

Ефект на възрастта, пола и ApoE статуса върху ликворните биомаркери

Ковариационен унивариативен анализ (ANCOVA, таблица 46) показа, че в общата група пациенти, само *ApoE* ε4 дозата е значимо асоциирана с нивата на ликворния биомаркер Aβ1–42. Полът, както и MMSE резултатът и възрастовата група (БА с ранно начало срещу БА с късно начало) нямат значим ефект.

Табл. 46. Асоциация на пол, БА с ранно начало/БА с късно начало и ApoE полиморфизъм с ликворните нива на Aβ1–42

	F (df)	**P**
MMSE	0.14 (1)	0.71
*ApoE*ε4 – доза-ефект (0, 1 or 2 ε4 алели)	6.60 (2)	0.02*
БА с ранно начало/БА с късно начало	0.35 (1)	0.56
Пол	3.32 (1)	0.07

Ковариетен анализ; *p < 0.05; БА – Болест на Алцхаймер; Apo E – apolipoprotein E; MMSE – mini mental state examination

Ефект на пола в комбинация с *ApoE ε4* статуса върху ликворните биомаркери

Пациентите са групирани в зависимост от *ApoE* ε4 статуса (тези без е4 алел (ε4-) и индивиди носители на поне един е4 алел (ε4+). Нивата на ликворните биомаркери са показани в таблица 47. Жените, носители на поне един е4 алел, имат значимо по-ниски нива на ликворните Aβ1-42, в сравнение с жените без е4 алел. Тази разлика не се наблюдава между мъжете, носители поне на един е4 алел и мъжете, които не са носители на е4 алел.

Таблица 47. Ликворни биомаркери в зависимост от пола и ApoE статуса

Ликворни биомаркери	Жени ε4- (N=27)	жени ε4+ (N=35)	Мъже ε4- (N=18)	Мъже ε4+ (N=40)	P - ажустиран за възраст и MMSE
Ликворни нива на t-tau (pg/ml)	630±318	755±360	506±299	614±397	0.1
Ликворни нива на p-tau (pg/ml)	75±32	97±53	59±50	79±38	0.2
Ликворни нива на Aβ1-42 (pg/ml)	657±295	517±160**	514±155	509±157*	0.005

Данните са представени в средни стойности и стандартно отклонение (SD); *p<0.05между мъжеε4 (+) и жени ε4 (-); ** p<0.05 между жениε4 (+) и жениε4 (-); MMSE - Mini Mental State Examination; Aβ1-42 - amyloid-β 1-42; t-tau - total tau; p-tau - phosphorylated tau;ε4- = без ε4-алел; ε4+ = поне един ε4-алел

ApoE статус и когнитивни функции

Пациентите са разделени на 3 групи на базата на ApoE генотипа – не- носители на e4 алел, хетерозиготните носители на e4 и хомозиготните носители на e4. Сравняването на общия когнитивен статус не открива значими разлики между трите групи пациенти с БА. По-подробните изследвания на когнитивните функции не откриват статистически значими разлики за почти всички когнитивни субтестове освен за разпознаване от паметовите субтестове, което има значимо по-ниска стойност в групата на хомозиготните носители на ε4, в сравнение с хетерозиготните и тези, които не са носители на e4 ($p = 0.003$). Значима разлика също се открива в оценката за ежедневните дейности в групата на тези, които не са носители на e4 алела, в сравнение с хомозиготните и хетерозиготните носители на e4 алела. Важно е да се отбележи, че статистически значима разлика в изолиран показател от когнитивните функции може да не доведе до основно заключение по отношение на когнитивното функциониране. Въпреки това може да се предположи, че по-ниските резултати на разпознаването са във връзка с по-тежка хипокампална дисфункция при пациенти, носители на e4 алела.

Дискусия

Резултатите от това проучване при 117 пациента с БА (53% БА с ранно начало, 47% БА с късно начало), което се проведе в моноцентрова, специализирана за когнитивни нарушения клиника, открива значима асоциация между честотата на ApoE ε4 алела и нивата на ликворния биомаркер Aβ1–42. Хомозиготнит εε4-индивиди имат значимо по-ниски нива на ликворен биомаркер Aβ1–42 в сравнение с хетерозиготните ε4-индивиди и тези, които не са носители на ε4 алела. Това предполага доза-зависим ефект на ApoE ε4 върху нивата на ликворния биомаркер Aβ1–42. Нито полът, нито възрастта или тежестта на деменцията, изследвана чрез MMSE тест, са значимо асоциирани с нивата на ликворния биомаркер Aβ1–42. Не

беше отчетена значима асоциация между ApoE ε4 и нивата на t-tau и p-tau в ликвора.

Още през 1993 г. генетичните анализи са идентифицирали ApoE ε4 като основен рисков фактор за развитие на БА (Corder et al., 1993). От тогава е установено, че аполипопротеин Е е основният ген за спорадична БА с късно начало (Genin et al., 2011). ApoE ε4 изоформата спомага за увеличаване на производството на бета-амилоид, отлагането му в сенилните церебрални плаки и облекчаване на клирънса на бета-амилоида.

60% от пациентите в нашето изследване са носители на най-малко един ApoE ε4 алел. 18% са хомозиготни ε4-носители. Разпространението на носителите на ApoE ε4 в това проучване е значително по-високо, отколкото се съобщава в немска популация с БА (Kurz, et al 1996). Мета-анализ направен от Ward и съавт. (2012) установява, че средният процент на разпространение на ApoE ε4 в проучвания при БА е 48,7% (95% CI: 46,5% - 51,0%). Причините за високия процент на ε4 носители в нашата група пациенти могат спекулативно да се дискутират. Пациентите, включени в проучването, имат подробни изследвания за уточняване на диагнозата, включително подробни невропсихологични изследвания, анализ на ликвора, невроизобразяване на всеки един пациент-при 61% от пациентите е проведена FDG-PET и при 25% амилоид PET образна диагностика в подкрепа на БА. Следователно, вероятността отпогрешна диагноза е изключително ниска и по този начин "чистата" кохорта от пациенти с БА може да обясни по-високия процент на носителите наApoE ε4 от съобщения в популацията на пациенти с БА.

В съответствие с факта, че ε4 алела на ApoE е рисков фактор за развитие на БА, няколко проучвания са показали, че носителите на ApoE ε4, както при когнитивно здрави лица, така и при пациенти с БА, имат абнормни нива на ликворни биомаркери, в сравнение с тези, които не са носители на e4 алела в същата диагностична група (Herukka SK, et al 2007; Kester, et al 2009; Sunderland, et al

2004; Stenset, et al 2006; Smach, et al 2008; Tapiola, et al 2000; Popp, et al 2010; Mulder, et al 2010; Vemuri, et al 2010, Fjell, et al 2010; Randall, et al 2013).

Когнитивно здрави лица носители на ApoE ε4 (ApoE ε4+) имат по-ниски нива на Ab42 (Kester, et al2009; Vemuri, et al 2010; Prince, et al 2004) и лонгитудинално по-голям спад в нивата на Ab42 (Stomprud, et al 2010), в сравнение с тези, които нямат e4 алел. Проучванията относно ликворните нива на t-tau са противоречиви. Някоипроучвания показват по-високи нива на t-tau при носителите на ApoE ε4 (Glodzik-Sobanska, et al 2009; Kester, et al 2009; Golombowski, et al 1997), докато други не откриват значима връзка между нивото на t-tau и ApoEε4 статуса (Sunderland, et al 2004; Vemuri, et al 2010; Huey, et al 2006).

Например, Vermuri и колеги описват ясен дозо-зависим ефект на ApoE ε4 върху нивата на Aβ1-42 в ликвора при изследване на 98 пациенти с БАот програмата Alzheimer`s disease Neuroimaging Initiative (ADNI) (Vemuri et al., 2010). Едно скорошно мултицентрово проучване, направено от Lautner и колеги, включващо 309 пациенти с БА (средна възраст 77), описва, че носителите на ApoE ε4 имат дозо-зависимо по-ниски нива на Aβ1-42 в ликвора в сравнение с индивиди, които не са носители на ApoE ε4. (Lautner et al., 2014).

Нашето проучване открива, че ApoE ε4 генотипът е свързан с по-ниски ликворни нива на Ab1-42 с дозо-зависим ефект, което е в съгласие с по-ранни проучвания и едно предишно проучване на този център (Galasko, et al 1998; Shaw, et al 2009; Sunderland, et al 2004; Verumi, et al. 2010; Palmqvist, et al. 2014, Riemenschneider, et al. 2000), но не и t-tau и p-tau (Lautner, et al. 2014; Galasko, et al. 1998; Shaw, et al. 2009; Sunderland, et al. 2004; Verumi, et al. 2010;).

Наличието на ApoE ε4 е свързано с абнормни концентрации на ликворни биомаркери (Golddzik-Sobanska et al., 2009; Sunderland et al., 2004), по-висока степен на атрофия на мозъка (Basso et al., 2006; Fleisher et al., 2005; Potkin et al., 2009; Schuff et al., 2009; Sluimer et al., 2008, Tosun, et al. 2010) и по-голямо

амилоидно отлагане в мозъка доказано чрез амилоид PET изследване (Grimmer, et al. 2010; Fleisher, et al. 2013).

Nagy et al (1995) установяват, че сред всички ApoE генотипове, хомозиготните носители на e4 показват най-тежки патологични промени при БА. Носителите на e4 алела не само имат по-тежка степен на неврофибрилерни дегенерации по Braak, но и имат ускорено развитие на неврофибрилерните промени. Хомозиготните носители на e4 имат по-висока степен на патология по Braak, в сравнение с хетерозиготните носители на e4 (Sabbagh, et al. 2013; Ohm, et al. 1995).

Няколко проучвания демонстрират, че амилоидното отлагане установено с амилоид PET изследване, се повишава леко с годините при симптоматична БА, докато нивата на ликворните Ab1-42 достигат плато преди продромалния стадий на БА (Buchhave P, et al. 2012; Mattsson, et al. 2012). Нашите резултати на понижени нива на ликворните Ab1-42 при пациенти с БА, в диапазон на лека до умерена деменция, са в подкрепа на твърдението, че това е характерна "черта" на носителите на e4 алела, а не само преходно "състояние" при пациенти с различна степен на тежест на деменция.

Как ε4 алела влияе върху нивата на когнитивния спад през предклиничната, продромалната и дементната фаза на БА не е ясно, но основната разлика в нивата на биомаркерите между носителите на e4 и тези, които нямат e4 алел, е в съгласие с предишните литературни съобщения, както и с невропатологични проучвания, които показват, че ε4 алела може да окаже най-силно въздействие върху продромална фаза на БА и подкрепя хипотезата, че когато невродегенеративният процес напредва, тя става все по-независима от изходните събития (Hyman et al., 2011; Holland et al., 2013; Kester et al., 2009; Walker et al., 2000; Corder et al., 2004).

Концепцията на новия модел за БА предполага, че е необходима β-амилоидоза, но тя не е достатъчна, за да предизвика когнитивни нарушения. От друга страна,

невродегенерация възниква независимо от б-амилоидозата и вероятно по-рано, поне при БА с късно начало. Ранният модел за БА свързва ролята на АроЕ ε4 изцяло с по-високата степен на β-амилоидоза, докато Mormino и съавт. (2014), заедно с други автори, предполагат, че влиянието на АроЕ ε4 върху патогенезата на БА поне частично е независимо от ускоряването на β амилоидозата. Въпреки че механизмите на действие на АроЕε4 не са изяснени, предполага се, че поне някои от тях са различни от процеса на образуване на β-амилоидоза.

Предполага се, че в някакъв момент, по-рано в невродегенеративния процес, при лицата, носители на АроЕ ε4 алел, нарастват нивата на β-амилоидоза и си взаимодействат с повишаващите се нива на невродегенерация. Взаимовръзката е асиметрична: абнормните нива на бета-амилоидозата ускоряват невродегенерацията, но невродегенерацията не подпомага повишаването на нивото на бета-амилоидозата. След като настъпва деменция, нивата на бета-амилоид остават като плато (Knopman, et al. 2014; Mormino, et al. 2014; Jack, et al. 2014).

Все още се дискутира, дали асоциацията на ниските нива на Aβ1–42 в ликвора с наличието на АроЕ ε4 следва да се имат предвид при дефинирането на референтните граници на Aβ1–42 при използването му като биомаркер за БА. Някои изследвания посочват, че АроЕ генотипът трябва да се има предвид; други, обаче, описват, че праговите нива на Aβ1–42 трябва да бъдат еднакви за всички АроЕ генотипове. (Dumurgier, et al. 2014; Palmqvist, et al. 2014).

Важно е да се подчертае, че до този момент големите проучвания са фокусирани върху връзката между АроЕ полиморфизма и нивата на ликворните биомаркери при БА с късно начало и са игнорирали групата пациенти с БА с ранно начало. Това е изненадващо, тъй като патофизиологията, особено по отношение на производството и изчистването на бета-амилоида, изглежда се различава между БА с късно начало и спорадична БА с ранно начало (Bao et al., 2013; Choo et al., 2011; Bateman et al., 2006). Следователно, нашето първо проучване, което

изследва асоциацията на ApoE ε4 с нивата на ликворните биомаркери специално при пациенти с БА с ранно начало и описва, че при БА с ранно начало, за разлика от БА с късно начало и на цялата група пациенти, честотата на ApoE ε4 алела не се асоциира значимо с нивата на Aβ1-42 в ликвора. Въпреки това, предвид относително малката извадка от пациенти с БА с ранно начало в настоящото изследване, тази констатация трябва да бъде изследвана допълнително в по-големи проучвания.

ApoE ε4 е невротоксичен и стимулира тау фосфорилирането, което води до неврофибрилерни дегенерации. Това изглежда, че повлиява невропатологичните изменения на тау при мозъци с БА и при животински модели (Yu et al., 2014). При хората изследванията на връзката между ApoE ε4 и церебралната тау, обаче, показват противоречиви резултати (Kim et al., 2009). Въпреки това, няколко проучвания описват, че носителите на ApoE ε4 алела имат по-високи нива на ликворния t-tau и p-tau, отколкото тези, които не са носители на e4 (Vemuri et al., 2010). В настоящото проучване не е открит значим дозо-зависим ефект на ApoE ε4 върху ликворните нива на t-tau и p-tau.

Нашите резултати показват, че нито пола, нито възрастта поотделно повлияват върху нивата на Aβ1–42, t-tau и p-tau. Макар да е установено, че ApoE ε4, женският пол и по-напредналата възраст са рискови фактори за БА, резултатите от изследването са показателни по отношение на ефекта от женски пол или по-висока възраст за нивата на ликворните биомаркери. Например, едно изследване на ADNI върху 144 пациенти с БА показа, че жените и ApoE ε4 носителите показват по-бърз когнитивен спад; обаче, това проучване не описва значим ефект на пола върху нивата на Aβ1–42 и t-tau (Holland et al., 2013). Напротив, един мета-анализ описва взаимодействие между пол и ApoE, при което жените имат по-висок ε4-асоцииран риск от развитие на БА, в сравнение с мъжете (Farrer et al., 1997).

В скорошно голямо проучване на 2375 шведски пациенти с БА логистичните регресионни модели показват, че женският пол увеличава риска от патологични

нива на ликворните биомаркери (понижено ниво на Aβ1–42, повишено ниво на t-tau и p-tau). При тези модели възрастта не е оказала влияние върху вероятността от патологични биомаркери. ApoE генотипът не е бил взет под внимание в това проучване (Rosen et al., 2015).

Ние откриваме значимо по-ниско ниво на ликворните Ab1-42 при жени, носители на ε4, в сравнение с жени, които нямат e4. Не е ясно как общи генетични рискови варианти и полът влияят върху експресията и прогресията на заболяването. Предишни проучвания показват, че промените в мозъчната структура и функция, свързани със стареенето и БА, не прогресират равномерно при различните индивиди и зависят от възрастта, пола, иApoE статуса ε4 (Holland et al., 2013). Някои проучвания намират връзка между пол и ApoE, демонстрирайки, че жените имат по-висок риск от развитие на БА при наличие на e4 (Farrer et al., 1997; Poirier et al,. 1993).

Едно невропатоанатомично проучване показва, че в ранните фази на БА жените, особено носителите на ε4 алела, са изложени на по-висок риск за развитие на неврофибрилерни дегенерации и амилоидни плаки, в сравнение с мъжете (Corder et al., 2004). ДругоADNI проучване показва,че жените и носителите на ApoE ε4 алела имат по-голям когнитивен спад при нормалното стареене, ЛКН и БА. Тези ефекти не са напълно обяснени с изходните нива на протеините, свързани с патологията на БА (Holland et al., 2013).

Проучванията ин витро и върху животински модели подкрепят взаимодействието между естрогена и ApoE статуса. При хора, жените хетерозиготни носители на e4 имат по-високриск от развитие на БА, в сравнение с хетерозиготните мъже. Ефективността на антихолинестеразната терапия при БА може да варира сред жените в зависимост от наличието на e4 алела, но това не важи сред мъжете. При жени, носители на e4 алела, има по-слаб терапевтичен ефект, в сравнение с тези, които са негативни за e4. Механизмът за това взаимодействие между пол и ApoE

статус не е ясен,но причините биха могли да бъдат свързани с нивата на естрогена (Farrer et al., 1997;Yaffe et all.,2000;Stone et al., 1998;Srivastava et al., 1997).

Първият голям мета-анализ на ApoE e4 проучвания потвърждава взаимодействието между ApoE статуса и пола (Farrer et al., 1997). Тези данни рядко се използват в клиничната практика при БА, където мъже и жени, носители на ApoE ε4, обикновено се разглеждат като имащи равен риск за развитие на БА (Bretski et al., 1999). Изследванията на ликворните биомаркери показват, че патогенезата на повишения риск от БА при жени, носители на ApoE ε4, се задейства по каскадата надолу от бета-амилоидна патологията. Бета-амилоидната патология настъпва рано в хода на заболяването. Сред пациенти с ЛКН, обаче, ApoEε4 повишава значимо нивата на t-tau и p-tau при жените, отколкото при мъжете, дори и след контролиране за нивата на Ab. (Altmann et al.,2014).

Едно невропатоанатомично базирано проучване показва, че рискът от развитие на БА свързана патология се влияе отсложно взаимодействие между процеса на стареене с пола и генетичните рискови фактори, което дава основание за по-задълбочени проучвания (Ghebremedhin et al., 2001).

Едно скорошно проучване показва, че сред пациенти с ЛКН, носители на ApoEε4, хипокампалният обем и полът са полезни предиктивни маркери за конверсия към БА, докато ликворните нива на p-tau са полезни за предикция на конверсия към БА сред пациенти с ЛКН, които не са носители на ApoE e4. И двата алгоритми използват предиктори на невродегенерацията, предвид очакваната симптоматична фаза на ЛКН (Apostolova, et al 2014). Тези предложения са в подкрепа на данни от скорошно проучване (Jack et al., 2010), че хипокампалната атрофия, а не амилоидното отлагане предиктира по-краткото време до деменция сред пациенти с амилоид положително ЛКН, тъй като амилоидното отлагане достига плато (Jack et al., 2013) за разлика от хипокампалния обем (Jack et al., 2010). Ние откриваме, че хомозиготните носители на ε4 имат по-лоши резултати

на разпознаването, което е маркер за хипокампална дисфункция, в сравнение с другите групи.

Цитираното наше проучване има някои ограничения: първото инай-важно е, че броят на пациентите е относително малък. Силата на статистическите анализи за ликворните биомаркери е ограничена поради малкия брой хомозиготни носители на АроЕε4. Моноцентровият дизайн на поручването с пациенти от специализирана клиника за когнитивни нарушения може да ограничи обобщението на постигнатите резултати за популацията болни от БА. Все пак, това изследване отразява практиката на реалния живот в специализирана клиника за когнитивни нарушения.

От друга страна, моноцентровото проучване позволява използването на хармонизирани процедури за измерване на ликворните биомаркери, като се избягват вариабилни пре-аналитични и аналитични фактори и между-лабораторната вариабилност. Подчертано силните страни на това проучване включват изключително екзактния диагностичен процес с подробни невропсихологични тестове, високо квалифицирани специалисти и потвърждение на диагнозата при 61% от случаите с провеждане на FDG-PET изследване и при 25% провеждане на амилоид PET изследване. Не на последно място е и това, че в проучването са включени голям процент пациенти с БА с ранно начало.

В заключение, в това проучване АроЕ ε4 алелът е свързан с намаляване на нивата на Aβ1-42. Този резултат е в съответствие с резултатите от няколко предишни проучвания. В подгрупата на пациенти с БА с ранно начало тази асоциация не се потвърждава. Необходими са по-големи проучвания за по-нататъшно изследване на асоциациите между честотата на АроЕε4 алела и нивата на ликворните биомаркери при пациенти с БА с ранно начало.

Резултатите от това проучване сочат, че за диагностични и терапевтични стратегии при БА може да се имат предвид и ефектът на АроЕ статуса и женският пол и тяхната взаимовръзка. От друга страна, тези резултати изискват внимателни бъдещи проучвания върху механизма за намалените нива на

ликворните Ab1-42 при носителите на ApoE ε4 и индивидите от женски пол и как тези рискови фактори могат да бъдат поне частично отговорни за някои от наблюдаваните хетерогенности на заболяването. В светлината на бъдещи биомаркери концепцията за ин виво сурогатни биомаркери трябва да бъде допълнително проучена, за да се уточни връзката между циркулиращите биомаркери и патологичните механизми в мозъка. Използване на селективни ин виво тау невроизобразяване, в допълнение към амилоидно изобразяване в предклиничната и предементната фаза на БА, могат да осигурят много по-точна представа за патологията и връзката й с генетичните рискови фактори, пола и възрастта.

4.8. Първи молекулярно-генетичнодоказан случай на хорея-акантоцитоза в България

Синдромите на невроакантоцитоза (НА) са група генетични заболявания, характеризиращи се с асоциация на акантоцитоза на червените кръвни клетки и прогресивна дегенерация на базалните ганглии. Сред неговите "основни" синдроми са хорея-акантоцитоза (ХА), причинена от мутации на VPS13A гена (Rampoldi et al., 2001) и Х-свързания синдром на Маклауд (СМ), причинен от мутации на XK gene (Ho et al., 1994).

Броят на случаите с ХА в световен мащаб е от порядъка на около хиляда. Като автозомно-рецесивно заболяване, ХА може да се открие по-често в географски и/или културно изолирани общности, например във френско-канадската популация (Dobson-Stone et al., 2005). Хорея-акантоцитоза е прогресиращо невродегенеративно заболяване с поява на неврологични симптоми обикновено около 20-годишна възраст (Walker et al., 2007). Предвид този факт, нашата пациентка представлява случай на автозомно-рецесивно заболяване с късно начало. В хода на ранния стадий на заболяването се наблюдава фенотипна вариабилност, която може да забави диагнозата.

Често първоначалните прояви на ХА могат да бъдат леки когнитивни или психиатрични симптоми и в ретроспекция при пациентите може да се развият свързани психиатрични оплаквания няколко години преди появата на неврологичните симптоми. В хода на заболяването повечето пациенти развиват характерен фенотип, включващ хорея, една много особена "дистония на храненето" с протрузии на езика (Bader et al., 2010), падане на главата, орофациални дискинезии и гърчове.

Повечето пациенти с ХА развиват генерализирана хорея, а по-малка част от тях развиват паркинсонизъм. За разлика от СМ, миопатията и аксоналната невропатия обикновено са леки (Jung et al., 2011). Много от пациентите със СМ развиват

клинично значима мускулна слабост или атрофия в хода на заболяването, което при някои пациенти е блокирано и е предиспозиция за рабдомиолиза (Danek et al., 2001; Jung et al., 2002; Kageyama et al., 2007). Въпреки че все още е нелечимо заболяване, правилната диагноза на ХА е от решаващо значение, тъй като тя отваря вратата за симптоматично лечение.

Представяме първи молекулярно-генетично доказан случай на ХА при 39-годишна жена, с поведенчески и когнитивни нарушения, проявени няколко години преди появата на двигателните нарушения. Описваме подробните клинични, неврологични, невроизобразяващи, невропсихологични и молекулрно-генетичните изследвания при тази пациентка.

Описание на случай

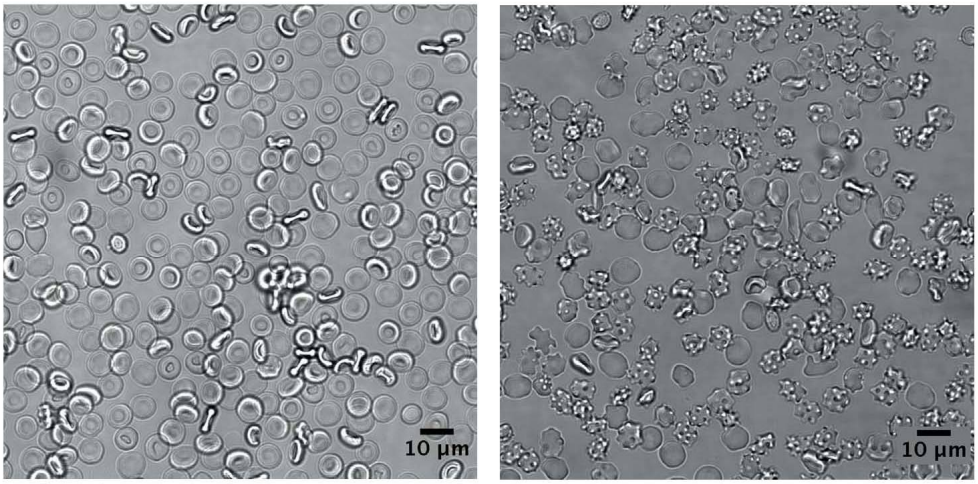
Родителите на пациентката са от турски произход, не са родственици и не са имали фамилна анамнеза за неврологични заболявания. По данни на сестрата на нашата пациентка на 29-годишна възраст се появяват поведенчески нарушения: импулсивност, тревожност, проблеми при вземане на решения, обсесивно-компулсивно поведение, както и увреждания на съня. Четири години по-късно пациентката преустановява работата си като шивачка, поради поведенчески промени и скоро след това развива паметови нарушения, проблеми при вземане на решения и нарушения в концентрацията, както и неволеви движения на крайниците.

Близките описват чести прояви на невъздържаност, слаба социална преценка, затруднения с контрола на импулсите и емоциите, лека депресия, стереотипна реч, повишена консумация на цигари и детинско поведение. След започване на лечението с антипсихотици (кветиапин) се наблюдава подобрение в хиперкинетичните движения и поведението. Между 34 и 36-годишна възраст

пациентката получава пет генерализирани тонично-клонични гърчове, които се купират на фона на лечение с леветирацетам и валпроат.

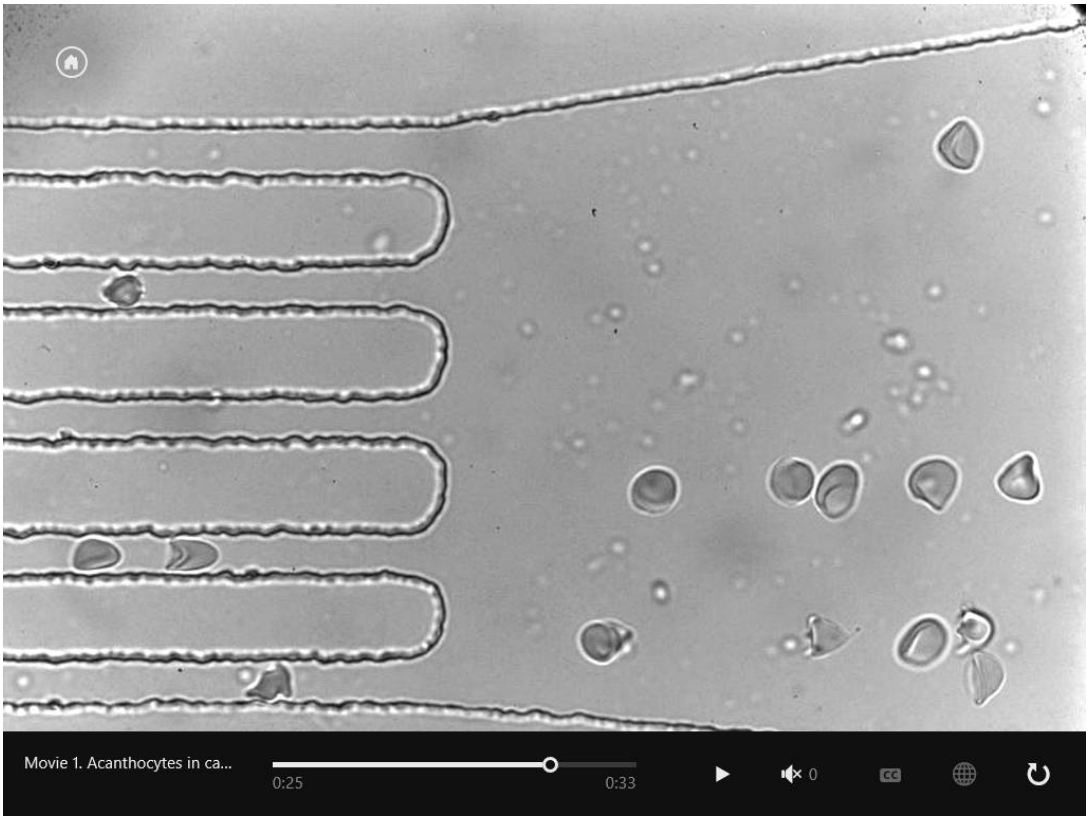
Пациентката е насочена към нашата клиника на 35 годишна възраст поради хореични движения и тежка мускулна болка със значителни нарушения в ежедневните дейности. Мускулната болка не се повлия от нестероидни противовъзпалителни средства. Мускулната сила в горните и долните крайници е намалена до MRC степен 4, по-специално m. deltoideus, m. supraspinatus, m. pectoralis major, m. quadriceps, m. pectineus, m. sartorius, m. gluteus maximus, m. semitendinosus, и мускулите под коляното. Наблюдава се и арефлексия, хорея и дизартрия. Нивата на креатин фосфокиназа (CK) и лактат дехидрогеназа (LDH) бяха повишени съответно до 3280 U/l (при норма <180) и 913 U/l (при норма 120-480).

АСАТ и АЛАТ също бяха повишени, със стойности от два до три пъти над горната граница на нормата. Миозит-специфичните и миозит-асоциираните антитела бяха в норма. ЕКГ, рентгенографията на гръдния кош и ехокардиографията не разкриха нарушения и не се установява хепатоспленомегалия. Молекулярното изследване за болестта на Хънтингтън е отрицателно. Микроскопското изследване на натривки от периферна кръв, на морфологията на червените кръвни клетки, показа наличието на много акантоцити и други деформирани еритроцити в кръвта на пациентката, но не и в тази на контролата или нейните родители или сестра й (Фигура 46).



Фиг. 46 – Кръвна натривка на изолирани еритроцити на здрава контрола, в сравнение с пациентката с ХА

Преминаването на червените кръвни клетки на пациентката през микрофлуидното устройство, с помощта на метод, описан по-рано (Cluitmans et al., 2014), не разкри никакви пречки за деформираните клетки да преминават през капилярите (представен слайд от филм, Фиг. 47).



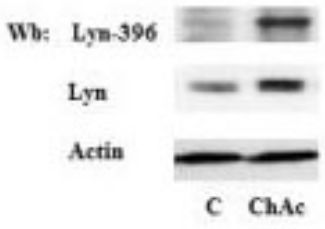
Фиг. 47 – Деформация на еритроцитите и капацитета на релаксацията се изследва чрез микрофлуидно устройство с 7 um микроканали, използвайки предишно описан метод (Cluitmans et al., 2014)

Червените кръвни клетки на пациентката съдържат по-малко HbA1c (4.6%) и повече HbF (2.4%), в сравнение с червените кръвни клетки на контролата (6,1% и 1,4%, съответно), което предполага възможно смущение в процесите на матурация на еритроцитите.

При оценка на съдържанието на хореин в еритроцитите, чрез теста на Western-blot (Dobson-Stone et al., 2004), при пациентката е установено значително намалено ниво и молекулярният генетичен анализ на VPS13A гена (Neutel et al., 2012) разкри две мутации. Мутацията c.9065_9066delAG (p.Gin3022Argfs*10) в екзон 67 е вече известна от предишни случаи (Genereview, 2010). Новата

алтерация c.1207C>T (p.Gln403*) в екзон 14 генерира преждевременно стоп кодон и по този начин вероятно също е патогенна.

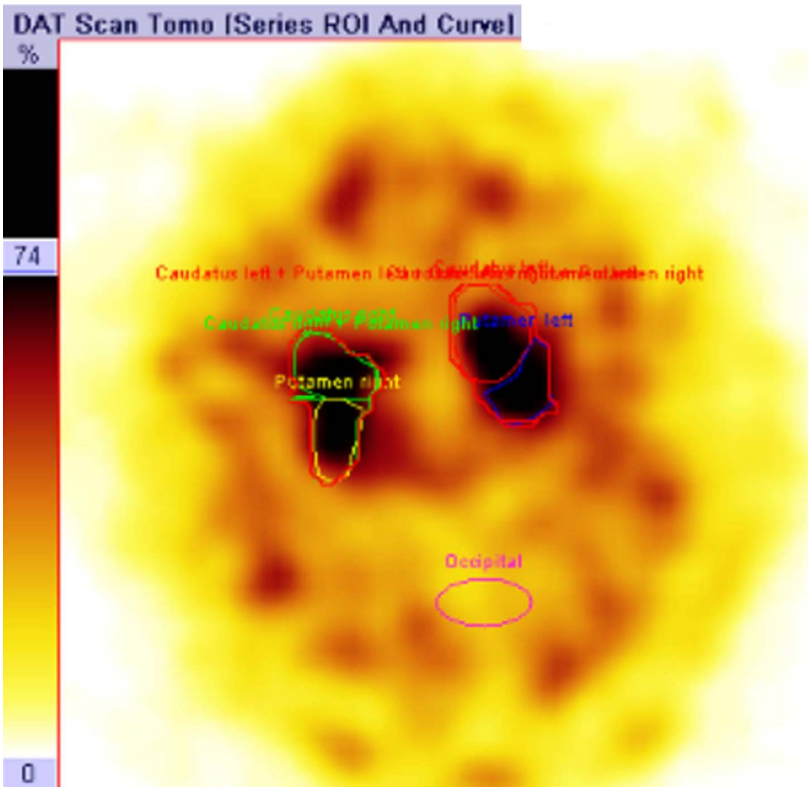
Образуването на абнормно оформени еритроцити е свързано с нарушения в пътищата за сигнална трансдукция (Pantaleo et al., 2010). При ХА е описано абнормно активиране на Lyn, която представлява киназа от семейството на Src (De Franceschi et al.,2011; De Franceschi et al.,2014). В нашето проучване оценяваме количеството на активния Lyn (Lyn 396), свързан към мембраната на червените кръвни клетки от пробанда (ХА), в сравнение със здрава контрола. Както е показано на фиг. 48, количеството активен Lyn (Lyn-396) и общият Lyn транслоциран към мембраната са значително повишени при пациентката с ХА, в сравнение със здравата контрола, което е в съответствие с предишни проучвания.



Фиг. 48- Имуноблот анализ със специфични антитела срещу active Lyn (Lyn-396), total Lyn (Lyn), асоциирани с мембраната на червените кръвни клетки на здрава контрола (C) и пациент с ХА (ChAc); actin се използва като loading control protein. Показан е един от трите експеримента с подобни резултати.

ЕНГ и ЕМГ изследвания демонстрират нормална скорост на провеждане по сетивните и двигателните влакна на горните и долните крайници и двустранно миогенни промени в m. biceps и m. gastrocnemius. ЕЕГ показа леко забавена за възрастта основна активност и генерализирани епилептиформени прояви. МРТ на главния мозък установи двустранна атрофия на нуклеус каудатус.

Невроизобразяването на допаминовия транспортер (I-123) DAT-SPECT показва намалено натрупване в левия и десния стриатум (Фигура 49).



Фиг. 49 - Dopamine transporter imaging (I-123) (DAT-SPECT) показва намалено натрупване в левия и десния стриатум

Невропсихологичните изследвания показват резултати от общ когнитивен статус в границите на нормата, съхранени езикови функции, леко снижени резултати при заучаване и тежки екзекутивни нарушения. Наблюдават се паметови нарушения, с редуцирана непосредствена/краткосрочна памет, лек дефицит при заучаване и свободно отсрочено припомняне, с много добро възстановяване при семантично подпомагане и отлично разпознаване, обобщени като леки паметови нарушения от екзекутивен тип.

Доминиращи нарушения в сферата на вниманието и екзекутивните функции са изразените дефицити в екзекутивния контрол, превключването на психичната активност, ограничения обем на вниманието и работната памет. Изпълнението на Уисконсин теста (Wisconsin Card Sorting Test -*WCST*) за сортиране показва ниски възможности за концептуализация и слаб контрол на вниманието. Потвърди се тежък дизекзекутивен синдром с много ниски резултати на Stroop теста, бедно генериране при вербална флуентност и go-no go грешки при изпълнение на Frontal Assessment Battery (Таблица 48). Скалата Frontal Behavioural Inventory (FBI) (Kertesz et al., 1997), която е изключително подходяща за установяване на основните поведенчески симптоми на фронталния дял, показа 16 точки. Този резултат е в подкрепа на умерено изразените поведенчески симптоми от фронталния дял.

Диагнозата на хорея-акантоцитоза е доказана въз основа на клинични, електрофизиологични, невроизобразяващи и лабораторни данни. Заради силната болка в мускулите и покачването на нивата на CPK, беше приложена терапия с кортикостероиди.

Започнахме интравенозно вливане на метилпреднизолон 80 мг / ден. В рамките на няколко дни след започване на тази терапия, мускулната болка изчезна и нивото на CPK се понижи до 300 U/l. След 5 дни дозата на метилпреднизолон прогресивно се намаляваше на всеки 5 дни и лечението продължи около два месеца.

Табл. 48. Невропсихологични изследвания на пациентка с хорея-акантоцитоза _ изходно изследване на 35 годишна възраст

Общ когнитивен статус (MMSE)	26/30
Внимание	2 грещки
Повтаряне	1 грешка
Команди	1 грешка
Езикови функции	
Назоваване - Boston Naming Test	15/15
Семантична флуентност (1 min)	
- животни	10*
- супермаркет	20
Заучаване и паметови процеси	
Buschke SRT	
Непосрествена памет	12/16*
Свободно непосредствено припомняне	31/48
Общо припомняне (свободно и с подпомагане)	47/48
Свободно отсрочено припомняне	9/16*
Общо отсрочено припомняне	15/16
Разпознаване	48/48
Digit Span Forward	5/14 *
Праксис	Лека апраксия
Идеомоторна, кинетична и конструктивна	
Внимание/Екзекутивни функции	
Digit Symbol (90 sec)	19/93*
Digit Span Backwards	4/14*
TMT – A	53s, 1 грешка*

TMT – B	140 s, 3 грешки*
Stroop CWT (интерференция)	15 грешки/45s*
WCST	2 категории*
Вербална флуентност- буква М (1 min)	4*
Frontal Assessment Battery	12/18*

* показва патологични стойности; MMSE- Mini Mental State Examination; Buschke SRT- Buschke Selective Reminding Test; TMT- Trial Making Test; WCST-Wisconsin Card Sorting *Test* ; Stroop CWT- Stroop Color Word Trial.

След 2 месеца, когато се достигна перорална доза метилпреднизолон 4mg, лечението се прекрати. Не са наблюдавани странични реакции. При клиничното проследяване на пациентката на 37-годишна възраст се установи периодична поява на прехапване и протрузии на езика, дистония при хранене и издаване на неволеви звуци. Речта е дизартрична и трудно разбираема. Често се появяват аксиални симптоми като падане на главата и флексии и екстензии на туловището. В седнало положение, тези чести движения на туловището предизвикват неволево блъскане на главата в стената. Наблюдава се странна походка, характеризираща се с клатене на главата, спазми на туловището и внезапни свивания на коленете.

Аксиалните феноми като падане на главата, флексия и екстензия на тялото назад са описани преди това при пациенти с ХА. (Dobson-Stone et al., 2004) В едно скорошно проучване, Schneider et al. (2010) съобщават, че аксиалните флексии и екстензии са силно подкрепящи черти на клиничната картина на ХА. Въпреки липса на ясна терминология, движенията напред са израз на негативна миоклонична атония, докато движенията назад са израз на дистония. Хореята или позитивните миоклонии могат да са отговорни за аксиалните симптоми свързани с мускулната контракция.

Поради влошаването на хореята и заради поведенческите промени в лечението е добавен Халоперидол (FBI скор 23). За около три години неврологичните характеристики остават сравнително стабилни и последващите контролни невропсихологични тестове не показват значителни промени на когнитивните нарушения. Наблюдавани са епизодични пикове до 3000-9000 U/l в нивото на СРК с добър терапевтичен отговор към периодично лечение с кортикостериоди.

Дискусия

Представя се първият доказан случай на хорея-акантоцитоза от България. Като функционални и генетични доказателства за диагнозата са потвърдените намалени нива на хореин в клетъчната мембрана на червените кръвни телца и са доказани две мутации, едната от които нова, в VPS13A гена. VPS13A е голям ген, който генерира два основни сплайсинг варианта: A (екзони 1-68, 70-73) и B (екзони 1-69). Функцията на неговия протеинов продукт, хореин, не е известна, освен че е вероятно да бъде сортиращ протеин и може да участва във вътреклетъчния транспорт на протеини.

Хореинът изглежда присъства в мозъка, въпреки че подробни изследвания на разпространението му все още не са налични. Голям брой различни мутации, включително нон-сенс, сплайс-сайт, месенс и фреймшифт мутации (малки делеции или инсерции) и делеции на цели екзони, са открити по целия ген, което прави генетичния скрининг голямо предизвикателство. До момента почти всички мутации водят до липса на хореин и пълна клинична картина и не са наблюдавани частични прояви на заболяването например в хетерозиготни носители. Не са описани ясни генотип-фенотип корелации на заболяването (Walker et al., 2006).

При нашата пациентка се появяват невропсихиатрични и когнитивни нарушения няколко години преди развитието на неврологичните симптоми. Клиничната картина се състои от разнородни поведенчески и когнитивни нарушения в ранните

фази на заболяването, което предполага особената роля на прекъсването на пътищата на стриатума, участващи в не-моторните фронто-стриатални кръгове и може да обясни отдалечеността във времето на изявата на класическата картина на болестта

Загубата на невроните на стриатума може да настъпи в началото на болестта и да следва дорзално-вентрален градиент, който корелира с ранните невропсихиатрични и когнитивни нарушения. Хистопатологично сравнително ограничен брой случаи на ХА с потвърдени VPS13A мутации показват изразена загуба на неврони на стриатума с реактивна астроцитна глиоза (предимно на главата на каудатното ядро и по-леко засягане на глобус палидус) с минимални промени в таламуса и субстанция нигра и почти съхранен церебрален кортекс (Walterfang et al., 2011; Bader et al., 2008)

Функционалните последици от промени в стриатума се представят с относително характерните хореични движения в резултат на нарушаване в моторните кръгове на путамена и палидума (Danek et al., 2005), поведенчески и невропсихиатрични симптоми.

Когнитивните, моторните и емоционалните кортико-стриатално-кортикални кръгове могат да си взаимодействат в стриатума и да модулират един на друг изходната реакция от кортекса (Kimura and Matsumoto, 1997). Заболявания, които засягат стриатума, по този начин могат да доведат до комбинация от нарушения, които характеризират много от проявите на синдромите на невроакантоцитоза: едновременно развитие на двигателни нарушения с когнитивни и невропсихиатрични дефицити. Клинично значима психопатология, вариращa от поведенчески нарушения до изразено психично заболяване се описва при до 60% от пациентите с ХА (Danek et al., 2004; Hardie et al., 1991; Walterfang et al., 2008).

Изразените психични промени могат да предхождат появата на неврологични смущения в някои случаи с до десетилетие (Sorrentino et al., 1999; Walterfang et al.,

2008). Ранните съобщения за невропсихиатричните промени са фокусирани върху поведението и когнитивните нарушения (апатия, дезинхибиция, лоша преценка и планиране) и наличието на дизекзекутивен синдром при повече от половината от пациентите (Hardie et al., 1991). Изразените екзекутивни нарушения, обикновено представени с нарушена преценка, дезинхибиция и импулсивност, присъстват при повечето пациенти с ХА с прогресия на заболяването (Hardie et al., 1991; Kartsounis and Hardie, 1996; Walterfang et al., 2008) или могат да се появят като дебют на заболяването. Допълнително пациентите развиват нарушения в паметта и скоростта на когнитивното процесиране (Danek et al., 2001b; Kimura et al., 1997; Danek et al., 2004; Walterfang et al., 2008).

Диагнозата ХА трябва да се има предвид при пациенти с промени в поведението с дебют между 20 и 40-годишна възраст и признаци на двигателни нарушения като хорея, орофациални тикове, протрузия на езика, дистония и резки аксиални флексии и екстензии. За редките заболявания с клинична хетерогенност и променлив ход на болестта е необходимо по-високо ниво на клинични знания. (Walterfang et al., 2011)

Хистопатологичните и електрофизиологичните резултати варират при различните пациенти с ХА и СМ (McLeod syndrome). Въпреки това, по данни от мускулни биопсии и ЕМГ, при СМ миопатните промени са по-често изразени, отколкото при ХА. (Ishikawa et al., 2000).

Предишни хистологични находки в скелетната мускулатура при пациенти със СМ включват групиране на влакна, преобладаване на влакна тип 1, атрофия на влакна тип 2, повишена вариабилност в размера на влакната, повишена централна нуклеизация и само едно съобщение на пациент с възпалителни инфилтрати. Въпреки че групирането на влакната може да отрази феномен на реинервация, дължащ се на аксонална невропатия, повечето автори обясняват тези резултати с миопатичните промени, подобни на тези при жени, носители на мускулна

дистрофия тип Дюшен (Jung et al., 2001; Swash et al., 1983; Barnett et al., 2000; Witt et al, 1992).

Hewer и съавт. (2007) показват, че миопатията при СМ е по-скоро неврогенна и по-малко доброкачествена, за разлика от първоначалния термин "доброкачествена Х-свързана миопатия с акантоцити" (Swash et al., 1983). Те показаха, че миопатните ЕМГ промени не прогнозират миопатните промени при мускулна биопсия. Авторите предполагат, че моторната невропатия е основната причина за слабост и атрофия при СМ, отколкото миопатия.

Въпреки това, първична миопатия е установена при мускулна биопсия с данни за наличие на немалинови пръчки и белтъчни натрупвания на тъканна трансглутаминаза. Това предположение се подкрепя от находки на селективна мускулна атрофия на крайниците, използвайки компютърна томография при 2 пациенти. Повишени нива на СРК могат да бъдат открити преди появата на неврологичните симптоми и се оказва, че пациентите с ХА са предразположени към рабдомиолиза (Walker et al., 2006; Tamura et al., 2005; Melone et al., 2002; Ishikawa et al., 2000; Lossos et al., 2005; Robinson et al., 2004).

Доколкото ни е известно, досега при никой друг случай на ХА, не е проведена симптоматична кортикостероидна терапия с последващо успешно купиране на миопатната болка и понижаване на нивата на СРК.

Ефектът от терапията с кортикостероиди е добре известен при идиопатични възпалителни миопатии, както и при мускулна дистрофия тип Дюшен (Lazarou et al., 2013; Manzur et al., 2008; Sato et al., 2014). За съжаление, не е взета мускулна биопсия от нашата пациентка и по този начин е трудно да се реши дали симптоматичният ефект на кортикостероидите корелира с хистопатологичните промени в мускулите.

В заключение, представяме първи доказан случай на 39-годишна жена, с поведенчески и когнитивни нарушения, проявени няколко години преди появата на двигателните нарушения. Наблюдават се двигателни нарушения, включително хорея, дистония на храненето, падане на главата, миоклонус и арефлексия, асоциирани с гърчове, миопатия, силни мускулни болки и повишени серумни нива на СК, както и на LDH. Диагнозата ХА е потвърдена от липсата на хореин в червените кръвни клетки чрез Western-blot анализ и идентифициране на две хетерозиготни VPS13A генни мутации, едната от които е нова. За първи път е проведен подробен анализ на еритроцити при пациент с ХА. При този първи потвърден случай на ХА в България се осъществи лечение с метилпреднизолон, което доведе до намаляване на болките в мускулите и нивата на СК.

В заключение, въпреки че ХА все още е нелечимо заболяване, правилната диагноза е от решаващо значение, тъй като тя отваря вратата за симптоматично лечение и за генетична консултация на членовете на семейството. Ние демонстрираме, че кортикостероидната терапия има положителен ефект за намаляване нивата на СРК, както и успешно купиране на мускулните болки. Необходими са допълнителни проучвания за установяване на безопасността, индикациите и ефекта от кортикостероидната терапия при различни хистопатологични характеристики на мускулните промени при невроакантоцитозните синдроми.

Глава 5. Изводи и приноси

5.1. Изводи

1. 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.
2. В 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.
3. 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.

4. Това проучване подчертава факта, че C9orf72 мутациите са в основата на цял спектър от невродегенеративни фенотипове, вероятно включващи БА и ПСП. Този факт има важни последици за клиницистите, които трябва да отсеят невродегенеративни заболявания за генетично изследване. Интересното е, че намираме ранни грешки в писането без афазия в двама индивиди със C9orf72 мутации като възможен сензитивен предиктор на когнитивни нарушения. Необходими са по-подробни проспективни невропсихологични и езикови изследвания на пациенти, скринирани за мутацията C9orf72, в съчетание с невропатоанатомични изследвания в по-големи кохорти от пациенти.
5. Открихме два нови варианта в CHMP2B и FUS гена, които са оценени като вероятно патогенни:

- Новата мутация p.Asp154Gly в CHMP2B гена се описва при пациент с клинична картина на езиков вариант на ФТД, наподобяващ семантична деменция, но с ясни отличия и припокриваща се картина. Нашите изследвания много добре представят резултатите от езиковите нарушения в лонгитудинален аспект, което е много ценна фенотипна характеристика. Честотата, описана за тази мутация в нашата извадка от ФТД индивиди, е 1.2% (1/82), която е подобна на съобщени данни в литературата.
- Открихме нов кодиращ вариант във FUS гена (p.Gly466Ser) при автозомно-доминантен случай на фронтален вариант на БА с ранно начало и сравнително дълга продължителност на заболяването. В ФТД извадката честотата на тази мутация представлява 1.2% (1/82). Интересен е фактът, че почти всички патогенни мутации във FUS гена водят до фенотип на ЛАС. Описан е единствен вариант с неясна патогенност при клиничен фенотип на ФТД.

6. Открихме и съчетани несинонимни варианти в различни гени при един и същ индивид. Патогенността и значението на тези съчетани мутации е обект на бъдещите клинико-генетични изследвания.

7. Откриването и каталогизирането на варианти с несигурна патогенност има важно клинично значение за провеждане на бъдещи изследвания и оценка на патогенността им. Интерес представляват и вариантите открити в APP, MAPT и LRKK2 гени, които се намират извън познатите до момента патогенни зони, но въпреки това имат предиктивна патогенна стойност чрез ин-силико методи.
8. Представяме първия описан случай в България на пациент с доказана БНХ, носител на хомозиготна мутация в TREM2 гена, с атипичен фенотип, наподобяващ П-ФТД и много бърза прогресия на заболяването без костни фрактури. Литературните данни, в съчетание с нашия случай подчертават клиничната хетерогенност и липсата на ясна генотип-фенотип корелация при пациенти, носители на TREM2 мутации. Съпътстващата точкова мутация в C9orf72 може да допринесе за клиничната хетерогенност и бързата прогресия на заболяването при нашия пациент. Това генетично заболяване трябва да се включи в диференциалната диагноза на деменция с ранно начало, особено деменция, наподобяваща П-ФТД. Включването на TREM2 гени в панел от гени, участващи в етиологията на дементни заболявания, е оправдано.
9. Проведеното изследване за откриване на APP дупликации при 6 пациента с клинична картина на автозомно-доминантна деменция с ранно начало и левкоенцефалопатия с или без церебрални микрохеморагии/ интрацеребрални хеморагии даде негативен резултат.
10. Въпреки нашите комбинирани методики за генетичен скрининг, в голям брой от фамилните и доминантните случаи липсват мутации в известни гени. Интересно е да е отбележи, че 20% от извадката са индивиди с дебют на заболяването под 50 годишна възраст. Това показва, че въпреки значителния напредък на съвременното разбиране за наследствените невродегенеративни заболявания, списъкът от гени, свързани с деменция, все още не е завършен. Предполага се, че нов локус или локуси са замесени

в патогенезата на тези случаи, които ще бъдат подложени на бъдещи генетични изследвания.

11. Описваме спорадичен случай на носител на Gly389Arg мутация в MAPT гена с атипичен фенотип с много ранно начало, бърза прогресия и вероятно непълна пенетрантност. Клиничният фенотип при нашия 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.
12. Описваме една фамилия с прогресивна деменция с ранно начало с атипичен фенотип и протеотип. Невропатоанатомичните данни разкриха нов фенотип, характеризиращ се с комплексна таупатия с TDP-43 протеинопатия. За разлика от познатия факт, че фамилните случаи на деменция са моногенни заболявания, нашият цялостен екзомен анализ подкрепя хипотезата за поразително сложен комплекс от геномни промени, участващи в забележителен състав на невродегенеративни заболявания. Анализът на генетичните пътища и протеин-протеин взаимодействията са в хармония с идеята, че набор от гени, които взаимодействат по различни пътища, може да допринесе за етиологията на комплексните фенотипове.
13. Резултатите от това проучване сочат, че ApoE ε4 алела е свързан с намаляване на нивата на ликворния Aβ1-42 при БА. Хомозиготните ε4-индивиди имат значимо по-ниски нива на ликворен Aβ1–42, в сравнение с хетерозиготните ε4-индивиди и тези, които не са носители на ε4 алела. Това предполага дозо-зависим ефект на ApoE ε4 върху нивата на ликворния Aβ1–42. В подгрупата на пациенти с БА с ранно начало тази асоциация не се потвърждава. Нито полът, нито възрастта или тежестта на деменцията, са значимо асоциирани с нивата на ликворния Aβ1–42. Не беше отчетена значима асоциация между ApoE ε4 и нивата на t-tau и p-tau в ликвора. Необходими са по-големи проучвания за изследване на асоциациите между

честотата на АроЕε4 алела и нивата на ликворните биомаркери при пациенти с БА с ранно начало.

14. Хорея-акантоцитоза е рядко наследствено невродегенеративно заболяване с поведенчески и когнитивни нарушения, в съчетание с двигателни и други неврологични нарушения. Нашето проучване подчертава факта, че това заболяване трябва да се има предвид в диференциална диагноза на ФТД, тъй като поведенческите и когнитивните нарушения могат да се появят няколко години преди поява на другите симптоми. По-нататъшни проучвания са необходими за изследване на безопасността и индикацията за стероидна терапия при синдромите на невроакантоцитоза.

5.2. Приноси

1. Събрана е първата голяма кохорта от български пациенти с различни субтипове ФТД и сродни заболявания с ДНК банка от всички клинично изследвани семейства, съобразно ревизираните критерии, при които са проведени клинико-генетични проучвания. Те са основа на настоящите и бъдещите генетични изследвания.
2. Подбрана и разработена е подробна невропсихологична и невропсихиатрична батерия за когнитивна и поведенческа оценка на пациенти с различни форми на ФТД и сродни заболявания, в съответствие с новите диагностични критерии.
3. Подбран и приложен е набор от визуални оценъчни невроизобразяващи скали за оценка на невроизобразяващите промени при ФТД и сродни заболявания.
4. Това е първото описание на генетичен скрининг в кохорта от български пациенти с деменция, използвайки комбинирана технология (панел от гени, участващи в етиологията на деменция, в съчетание с PCR методика за откриване на C9orf72 хексануклеотидни повторения и методика за детекция на APP дупликации). По наши данни, това е първо подобно проучване в популация от дементно болни в източна/централна Европа. Тази комбинирана методика би могла дасеизползва в близко бъдеще катостандартен скрининговтестза ранна и точна диагнозананевродегенеративните заболявания. Направените изводи имат практическа насоченост за развитието на нови политики в здравеопазването, насочени към използването на генетичен скрининг при деменция сред населението, подходящо за молекулярна диагностика с помощтана тази технология.
5. За първи път е определено серумното ниво на GRN при пациенти с варианти в GRN гена, което има практическа насоченост за доказване на патогенността на вариантите и/или подбор на подходящи пациенти за генетичен скрининг на GRN гена.

6. Определена е честотата на мутации в GRN, C9orf72 и TREM2 мутации в българска популация от ФТД и сродни заболявания
7. Описани са генотип-фенотип корелации при нова frame shift p.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).
8. Описани са генотип-фенотип корелации при четирима пациенти, носители на мутация в C9orf72 гена.
9. Описани са фенотип-генотип корелации при два нови и вероятно патогенни варианта в CHMP2B и FUS гени. Мутациите в тези гени са изключително редки.
10. Описан е много рядък атипичен фенотип на БНХ, наподобяващ атипичен П-ФТД с бърза прогресия с хемозиготна мутация в TPEM2 гена. Описана е съчетана нова мисенс мутация в C9orf72 гена при този индивид.
11. Описани са генотип-фенотип корелации при Gly389Arg мутация в MAPT гена.
12. За първи път е изследвана извадка на пациенти с деменция с ранно начало/левкоенцефалопатия/интрацеребрална хеморагия с методика за детекция на APP дупликации.
13. За първи път се установява нов генетичен механизъм на фамилна деменция с ранно начало, който протича с атипичен фенотип и атипична невропатологична характеристика.
14. За първи път е изследвана връзката между ApoE генотипа и ликворните биомаркери, специално при БА с ранно начало. Установено е за първи път, че ApoE4 алела няма ефект върху ликворните биомаркери при БА с ранно начало, за разлика от БА с късно начало.
15. Хорея-акантоцитоза, като изключително рядко заболяване е доказана за първи път в България. За първи път се прилага лечение с метилпреднизолон при това заболяване с добър ефект на мускулните болки, слабостта и екстремно повишените нива на СК на миопатията при това заболяване.

Библиография

1. Абаджиев М. Клинико-генетични методи в лекарската практика. МНЗ – Национален център за научна медицинска информация, София, 1973.
2. Димитров И, Делева Н, Трайков Л. Скринингови невропсихологични тестове за когнитивни нарушения и деменция. Българска Неврология, 2007, 7, 2, 74-76.
3. Мехрабиан Ш, Трайков Л, Йорданова А, Райчева М, Радемейкер Р, Крут М, Кременски И, Ванброекховен К. Нова PSEN1 (I381V) мутация при фамилна болест на Алцхаймер и атипична клинична картина. Българска Неврология, 2006, 6, 3, 152-155.
4. Мехрабиан Ш., Трайков Л. Генотип-фенотип корелации при болестта на Алцхаймер. Българска Неврология, 2007, 7, 4, 156-160.
5. 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.
6. Михайлова В, Гергелчева В, Краузе С, Трайкова И, Валтер М, Търнев И. Миопатия с телца на включвания, болест на Paget и фронтотемпорална деменция – първи генетично верифициран случай в България. Българска неврология, 2010. 10 /2/; 85-87.
7. 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
8. Петрова М, Райчева М, Желев Я, Трайков Л. Леки когнитивни нарушения при пациенти с Паркинсонова болест. Българска Неврология, 2007, 7, 2, 77-80.
9. Протокол за невропсихологично изследване на пациентите с афазия (1981) НИНП, София, 24стр.
10. 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.
11. 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.
12. Рашева М, Райчева М, Стоянова К (2000) Предложение за български консенсус за диагностика и лечение на афазиите, ръкопис.
13. 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

14. Стоянова К. и Е. Александрова (1999). Метод за оценка на функционалните семантични асоциации при афазия. II Национален конгрес на логопедите и фониатрите, София, ноември,1999.
15. Трайков Л, Мехрабиан Ш, Йорданова А, Николова Г, Райчев И, Райчева М, Рademейкер 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.
16. Трайков Л, Мехрабиан Ш, Йорданова А, Райчева М, Рademейкер 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.
17. 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.
18. Трайков Л, Мехрабиан Ш, Петрова М, Райчева М, Желев Я, Кълев О. Невродегенерация с отлагане на желязо в мозъка (синдром на Hallervorden-Spatz). Българска Неврология, 2007, 7, 5, 265-268.
19. Трайков Л, Петрова М, Райчева М, Мехрабиан Ш. Когнитивни нарушения при кортикобазална дегенерация. Българска Неврология, 2006, 6, 3, 149-152.
20. Трайков Л. Маркери за ранна диагноза при болестта на Алцхаймер и съдовата деменция. Дисертационен труд, 2006
21. Трайков Л. Ранна диагностика на болестта на Алцхаймер. Tribuna Medica,2006,1:12-15.
22. Трайков Л., Бодик С, Смаг А, Риго А-С. Проучвания върху полиморфизма на Аполипопротеин Е при пациенти с мозъчносъдова болест и когнитивни нарушения. Мозъчносъдови заболявания, 2006, 13, 1, 15-18.
23. Трайков Л., Мехрабиан Ш., Йорданова А., Кълев О., Райчева М., Рademейкер Р., Крут М., Кременски И., Ванброекховен К. PSEN1 (L250V) мутация водеща до фамилна болест на Алцхаймер с ранно начало: клинична и невропсихологична характеристика и невропатологична верификация. Българска Неврология, 2006, 6, 4, 179-184.
24. Abecasis GR, Auton A, Brooks LD, DePristo MA, Durbin RM, Handsaker RE, Kang HM, Marth GT, McVean GA. 1000 Genomes Project Consortium, An integrated map of genetic variation from 1,092 human genomes. Nature. 2012 Nov 1;491(7422):56-65.
25. Adam C. Naj, Gyungah Jun, Christiane Reitz, et al. Age-at-Onset in Late Onset Alzheimer Disease is Modified by Multiple Genetic Loci. JAMA Neurol. 2014; 71(11): 1394–1404.
26. Adeli A, Savica R, Lowe VJ, Vemuri P, Knopman DS, Dejesus-Hernandez M, Rademakers R, Fields JA, Crum BA, Jack CR, Petersen RC, Boeve BF. The GGGGCC repeat expansion in C9ORF72 in a case with discordant clinical and FDG-PET findings: PET trumps syndrome. Neurocase. 2014;20(1):110-20.

27. Ahmed RM, Paterson RW, Warren JD, et al. Biomarkers in dementia: clinical utility and new directions. J Neurol Neurosurg Psychiatry.2014;85(12):1426-1434.

28. Ahmed ZM, Riazuddin S, Aye S, Ali RA, Venselaar H, Anwar S, Belyantseva PP, Qasim M, Riazuddin S, Friedman TB (2008) Gene structure and mutant alleles of PCDH15: nonsyndromic deafness DFNB23 and type 1 Usher syndrome. Hum Genet 124: 215-223
29. Aisen PS, Vellas B, Hampel H (2013) Moving towards early clinical trials for amyloid-targeted therapy in Alzheimer's disease. Nat Rev Drug Discov. 2013 Apr;12(4):324
30. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, Gamst A, Holtzman DM, Jagust WJ, Petersen RC, Snyder PJ, Carillo 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. Alzheimer's & Dementia. 2011:270–279.
31. Al-Chalabi A1, Jones A, Troakes C, King A, Al-Sarraj S, van den Berg LH. The genetics and neuropathology of amyotrophic lateral sclerosis. ActaNeuropathol. 2012 Sep;124(3):339-52.
32. Alladi S, Mekala S, Chadalawada SK, Jala S, Mridula R, Kaul S. Subtypes of dementia: a study from a memory clinic in India. Dementia and Geriatric Cognitive Disorders. 2011;32(1):32–38.
33. Alladi S, Xuereb J, Bak T, Nestor P, Knibb J, Patterson K, Hodges JR 2007. Focal cortical presentations of Alzheimer's disease. Brain 130: 2636–2645
34. Allan CL, Sexton CE, Welchew D, Ebmeier KP. Imaging and biomarkers for Alzheimer's disease. Maturitas. 2010; 65:138–142.
35. Almeida MR, Baldeiras I, Ribeiro MH, Santiago B, Machado C, Massano J, Guimarães J, Resende Oliveira C, Santana I. Progranulin peripheral levels as a screening tool for the identification of subjects with progranulin mutations in a Portuguese cohort. Neurodegener Dis. 2014;13(4):214-23.
36. Al-Saif A, Al-Mohanna F, Bohlega S. A mutation in sigma-1 receptor causes juvenile amyotrophic lateral sclerosis.Ann Neurol. 2011 Dec;70(6):913-9.
37. Altmann A, Tian L, Henderson VW, Greicius MD; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative Investigators. Sexmodifies the APOE-relatedrisk of developing Alzheimer disease. Ann Neurol. 2014;75(4):563-73.

38. Alzheimer A, Stelzmann RA, Schnitzlein HN, et al.An English translation of Alzheimer's 1907 paper, Uber eineeigenartigeErkankung der Hirnrinde.Clin Anat. 1995;8:429–431.
39. Alzheimer A. 1907. U¨ber eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. Allg Z Psychiat 64: 146–148.
40. Alzheimer A. 1911. U¨ber eigenartige Krankheitsfa¨lle des spa¨teren Alters. Z ges Neurol Psychiat 4: 356–385.
41. Alzheimer Disease Meta Analysis Consortium. JAMA 1997;278:1349–1356.
42. Alzheimer type.International Psychogeriatrics. 1997;9(Suppl 1):173–6. discussion 177-8.

43. Amador-Ortiz C, Lin WL, Ahmed Z, Personett D, Davies P, Duara R, Graff-Radford NR, Hutton ML, Dickson DW 2007. TDP-43 immunoreactivity in hippocampal sclerosis and Alzheimer's disease. Ann Neurol 61: 435–445
44. Andreadis A., Brown W. M., Kosik K. S. (1992). Structure and novel exons of the human tau gene. Biochemistry 31, 10626–10633.
45. Andreasen N, Blennow K. CSF biomarkers for mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. Clinical Neurology and Neurosurgery. 2005; 107:165–173.
46. Andreasen N, Hesse C, Davidsson P, Minthon L, Wallin A, Winblad B, Vanderstichele H, Vanmechelen E, Blennow K. Cerebrospinal fluid beta-amyloid(1-42) in Alzheimer disease: differences between early- and late-onset Alzheimer disease and stability during the course of disease. Arch Neurol. 1999:673–680.
47. Anitha A, Thanseem I, Nakamura K, Vasu MM, Yamada K, Ueki T, Iwayama Y, Toyota T, Tsuchiya KJ, Iwata Yet al (2014) Zinc finger protein 804A (ZNF804A) and verbal deficits in individuals with autism. J Psychiatry Neurosci 39: 294-303
48. Anoop A, Singh PK, Jacob RS, Maji SK. CSF Biomarkers for Alzheimer's Disease Diagnosis. Int J Alzheimers Dis. 2010; 2010:1–12.
49. Apostolova LG, Hwang KS, Kohannim O, et al. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. ApoE e4 effects on automateddiagnosticclassifiers for mildcognitiveimpairment and Alzheimer'sdisease. Neuroimage Clin. 2014;4:461-72.
50. Arai H, Ichimaya Y, Kosaka K, Moroji T, Iizuka R. Neurotransmitter changes in early- and late-onset Alzheimer type dementia.ProgNeuopsychopharmacolBiol Psychiatry 1992; 16: 883-90.
51. Arai T, Hasegawa M, Akiyama H, Ikeda K, Nonaka T, Mori H, Mann D, Tsuchiya K, Yoshida M, Hashizume Y, et al. 2006. TDP-43 is a component of ubiquitin-positive tau-negative inclusions in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. Biochem Biophys Res Commun 351: 602–611
52. Arima K., Kowalska A., Hasegawa M., Mukoyama M., Watanabe R., Kawai M., et al. (2000). Two brothers with frontotemporal dementia and parkinsonism with an N279K mutation of the tau gene. Neurology 54, 1787–1795.
53. Armstrong MJ, Litvan I, Lang AE, Bak TH, Bhatia KP, Borroni B, Boxer AL, Dickson DW, Grossman M, Hallett M, Josephs KA, Kertesz A, Lee SE, Miller BL, Reich SG, Riley DE, Tolosa E, Tröster AI, Vidailhet M, Weiner WJ.Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. Neurology. 2013 Jan 29;80(5):496-503.
54. Ashworth A, Lloyd S, Brown J, et al. (1999) Molecular genetic characterisation of frontotemporal dementia on chromosome 3. Dement Geriatr Cogn Disord 10(Suppl 1):93–101
55. Asuni AA, Boutajangout A, Quatermain D, Sigurdsson EM 2007. Immunotherapy targeting pathological tau conformers in a transgenic mouse model reduces brain pathology associated with functional improvements. J Neurosci 27: 9115–9129
56. Bachman DL, Wolf MD, Linn R, Knoefel JE, Cobb J, Belanger BS, D'Agostino RB, White LR. Incidence of dementia and probable Alzheimer's disease in a general population: the Framingham Study. Neurol. 1993; 43:515–519.

57. Back-Madruga C, Boone KB, Briere J, Cummings J, McPherson S, Fairbanks L, et al. Functional ability in executive variant Alzheimer's disease and typical Alzheimer's disease.ClinNeuropsych 2002; 16: 331–40.
58. Bader B, Arzberger T, Heinsen H, et al. Neuropathology of chorea-acanthocytosis. In: Walker R, Saiki S, Danek A, editors. Neuroacanthocytosis Syndromes II. Springer; Heidelberg: 2008.
59. Bader B, Walker RH, Vogel M, Prosiegel M, McIntosh J, Danek A. Tongue protrusion and feeding dystonia: A hallmark of chorea-acanthocytosis. Mov Disord 2010;25:127-129.
60. Badwin RC. Acquired cognitive impairment in the presenium.Psychiatrist 1994; 18: 463-5.
61. Bailey, R.M., Covy, J.P., Melrose, H.L., Rousseau, L., Watkinson, R., Knight, J., Miles, S., Farrer, M.J., Dickson, D.W., Giasson, B.I., Lewis, J., 2013. LRRK2 phosphorylates novel tau epitopes and promotes tauopathy. Acta Neuropathol. 126, 809e827.
62. Bak TH, Hodges JR (1999) Cognition, language and behaviour in motor neurone disease: evidence of frontotemporal dysfunction. Dement Geriatr Cogn Disord 10(Suppl 1):29–32
63. Baker M., Mackenzie I. R., Pickering-Brown S. M., Gass J., Rademakers R., Lindholm C., et al. (2006). Mutations in progranulin cause tau-negative frontotemporal dementia linked to chromosome 17. Nature 442, 916–919.
64. Bakker, E., van Broeckhoven, C., Haan, J., Voorhoeve, E., van Hul, W., Levy, E., Lieberburg, I., Carman, M.D., van Ommen, G.J., Frangione, B. DNA diagnosis for hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis (Dutch type) Am J Hum Genet., 49, 1991, 3, 518-521
65. Balasa M, Gelpi E, Antonell A, et al. Clinical features and APOE genotype of pathologically proven early-onset Alzheimer disease. Neurology. 2011;76:1720–1725.
66. Bao XQ, Li N, Wang T, et al. FLZ alleviates the memory deficits in transgenic mouse model of Alzheimer's disease via decreasing beta-amyloid production and tau hyperphosphorylation. PLoS One.2013;8(11):e78033.
67. Barberger-Gateau P, Alioum A, Pérès K, Regnault A, Fabrigoule C, Nikulin M, Dartigues JF. The contribution of dementia to the disablement process and modifying factors.Dementia and Geriatric Cognitive Disorders. 2004;18(3-4):330–337.
68. Barnett MH, Yang F, Iland H, Pollard JD. Unusual muscle pathology in McLeod syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2000; 69:655–657.
69. Barret, A. A case of Alzheimer's disease with unusual neurological disturbances. J Nervous Mental Disorder, 4c, 1913, 361-364.
70. Basso M, Gelernter J, Yang J, MacAvoy MG, Varma P, Bronen RA, van Dyck CH. Apolipoprotein E epsilon4 is associated with atrophy of the amygdala in Alzheimer's disease. Neurobiology of Aging. 2006;27:1416–1424.

71. Bateman RJ, Munsell LY, Morris JC, Swarm R, Yarasheski KE, Holtzman DM. Human amyloid-beta synthesis and clearance rates as measured in cerebrospinal fluid in vivo.Nat Med.2006;12(7):856-861.
72. Bateman A, Bennett HP. The granulin gene family: from cancer to dementia. Bioessays. 2009 Nov;31(11):1245-54
73. 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 Neuropath ExpNeurol 2012; 71: 266–73.
74. Beck J, Poulter M, Hensman D, et al. Large C9orf72 hexanucleotide repeat expansions are seen in multiple neurodegenerative syndromes and are more frequent than expected in the UK population. Am J Hum Genet. 2013 Mar 7;92(3):345-53.
75. Beck J, Rohrer JD, Campbell T, Isaacs A, Morrison KE, Goodall EF, Warrington EK, Stevens J, Revesz T, Holton J, Al-Sarraj S, King A, Scahill R, Warren JD, Fox NC, Rossor MN, Collinge J, Mead S. A distinct clinical, neuropsychological and radiological phenotype is associated with progranulingene mutations in a large UK series. Brain. 2008 Mar;131(Pt 3):706-20
76. Beck J, Pittman A, Adamson G, et al. Validation of next-generation sequencing technologies in genetic diagnosis of dementia. Neurobiol Aging. 2014 Jan;35(1):261-5.
77. Becker KG, Barnes KC, Bright TJ, Wang SA (2004) The genetic association database. Nat Genet 36: 431-432.
78. Belzil VV, Daoud H, Camu W, Strong MJ, Dion PA, Rouleau GA. Genetic analysis of SIGMAR1 as a cause of familial ALS with dementia. Eur J Hum Genet. 2013 Feb;21(2):237-9.
79. Bekris LM, Yu CE, Bird TD, Tsuang DW. Genetics of Alzheimer disease. J Geriatr Psychiatry Neurol. 2010 Dec;23(4):213-27.
80. 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.
81. Bench CJ, Frith CD, Grasby PM, Friston KJ, Paulesu E, Frackowiak RSJ, Dolan RJ. Investigations of the functional anatomy of attention using the Stroop test. Neuropsychologia 1993, 31: 907-922.
82. Bennett DASJA, Arvanitakis Z, Kelly JF, Aggarwal NT, Shah RC, Wilson RS. Neuropathology of older persons without cognitive impairment from two community-based studies. Neurol. 2006; 66:1837–1844.
83. Benson DF (1993) Progressive frontal dysfunction. Dementia 4:149– 153
84. Benson DF, Davis RJ, Snyder BD. Posterior cortical atrophy.Arch Neurol 1988; 45: 789–93.

85. Benson, F. & Geschwind, N. in Principles of Behavioral Neurology 1st ed. Ch. 5 (ed. Mesulam, M.-M.) 193–238 (F. A. Davis, 1985).
86. Benton AL, Sivan AB, Hamsher K de S, Varney, NR, & Spreen, O. (1990).Test di Riconoscimento di volti (facial recognition). Firenze, Italy: Organizzazioni Speciali.
87. Benton AL, Sivan AB, Hamsher KdeS, Varney NR, Spreen O. Contributions to neuropsychological assessment. 2nd edition. New York: Oxford University Press; 1994.
88. Benussi A, Padovani A, Borroni B. Phenotypic Heterogeneity of Monogenic Frontotemporal Dementia. Front Aging Neurosci. 2015 Sep 1;7:171
89. Benussi L., Binetti G., Sina E., Gigola L., Bettecken T., Meitinger T., et al. (2008). A novel deletion in progranulin gene is associated with FTDP-17 and CBS. Neurobiol. Aging 29, 427–435.
90. Berg EA. A simple objective test for measuring flexibility in thinking. J Gen Psychol. 1948;39:15–22
91. Berg L. Clinical Dementia Rating (CDR) Psychopharmacol Bull, 1988, 24:637-639.
92. Bernardi L, Frangipane F, Smirne N, Colao R, Puccio G, Curcio SAM, Bruni AC. Epidemiology and genetics of frontotemporal dementia: a door-to-door survey in Southern Italy. Neurobiology of Aging. 2012;33(12):2948.e1–2948.e10.
93. Bernardi L, Tomaino C, Anfossi M, et al. Novel PSEN1 and PGRN mutations in early-onset familial frontotemporal dementia. Neurobiol Aging. 2009 Nov;30(11):1825-33
94. Bertram L, Mullin K, Parkinson M, Hsiao M, Moscarillo TJ, Wagner SL, Becker KD, Velicelebi G, Blacker D, Tanzi RE (2007) Is alpha-T catenin (VR22) an Alzheimer's disease risk gene? J Med Genet 44: e63
95. Bertram L. Alzheimer's genetics in the GWAS era: a continuing story of replications and refutations. CurrNeurolNeurosci Rep. 2011;11:246–253.
96. Bettens K, Sleegers K, Van Broeckhoven C. Genetic insights in Alzheimer's disease. Lancet Neurol. 2013 Jan;12(1):92-104
97. Bickart KC, Wright CI, Dautoff RJ, Dickerson BC, Barrett LF (2011) Amygdala volume and social network size in humans. Nat Neurosci 14:163–164
98. Bickel H, Bürger K, Hampel H, et al. Presenile dementia in memory clinics incidence rates and clinical features. Nervenarzt 2006; 77(9): 1079-85.
99. Bieniek KF, Murray ME, Rutherford NJ, Castanedes-Casey M, DeJesus-Hernandez M, Liesinger AM, Baker MC, Boylan KB, Rademakers R, Dickson DW. Tau pathology in frontotemporal lobar degeneration with C9ORF72 hexanucleotide repeat expansion. Acta Neuropathol. 2013 Feb;125(2):289-302.
100. Billingsley ML, Kincaid RL. Regulated phosphorylation and dephosphorylation of tau protein: effects on microtubule interaction, intracellular trafficking and neurodegeneration. Biochem J. 1997; 323(Pt 3):577–591.
101. Binetti G, Magni E, Padovani A, Cappa SF, Bianchetti A, Trabucchi M. Executive dysfunction in early Alzheimer's disease. J NeurolNeurosurg Psychiatry 1996; 60: 91–3.
102. Binetti, G., Signorini, S., Squitti, R., Alberici, A., Benussi, L., Cassetta, E., Frisoni, G.B., Barbiero, L., Feudatari, E., Nicosia, F., Testa, C., Zanetti, O., Gennarelli, M.,

Perani, D., Anchisi, D., Ghidoni, R., Rossini, P.M. Atypical dementia associated with a novel presenilin-2 mutation. Ann Neurol., 54, 2003, 6, 832-836.
103. Bird TD, Knopman D, Van Swieten J, Rosso S, Feldman HH, Tanabe H, Hutton M. Epidemiology and genetics of frontotemporal dementia/Pick's disease. Annals of Neurology. 2003;54(Suppl 5):S29–31.
104. Bird TD. (1999). Clinical genetics of familial Alzheimer Disease. In: Terry RD, Katzman R, Bic KL, eds. Alzheimer Disease. 2nd ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams &Wilkins, pp. 57
105. Bizzarro A, Marra C, Acciarri A, Valenza A, Tiziano FD, Brahe C et al (2005) Apolipoprotein E epsilon4 allele differentiates the clinical response to donepezil in Alzheimer's disease. Dement Geriatr Cogn Disord 20:254–261
106. Blacker D, Haines JL, Rodes L, Terwedow H, Go RC, Harrell LE, Perry RT, Bassett SS, Chase G, Meyers D, Albert MS, Tanzi R.ApoE-4 and age at onset of Alzheimer's disease: the NIMH genetics initiative. Neurology. 1997 Jan;48(1):139-47.
107. Blennerhassett R, Lillo P, Halliday GM, Hodges JR, Kril JJ. Distribution of pathology in frontal variant Alzheimer's disease. J Alzheimers Dis 2014; 39: 63–70.
108. Blennow K, Hampel H, Weiner M, Zetterberg H. Cerebrospinal fluid and plasma biomarkers in Alzheimer disease. Nat Rev Neurol. 2010; 6:131–144.
109. Blennow K, Hampel H. CSF markers for incipient Alzheimer's disease. The Lancet Neurology. 2003; 2:605–613.
110. Blennow K, Wallin A, Agren H, Spenger C, Siegfried J, Vanmechelen E. Tau protein in cerebrospinal fluid: a biochemical marker for axonal degeneration in Alzheimer disease? Molecular & Chemical Neuropathology. 1995; 26:231–245.
111. Blennow K, Wallin A, Gottfries CG.Confusional symptomatology distinguishes early-and late-onset Alzheimer'disesase. Aging 1990; 2: 395-401.
112. Blennow K. CSF biomarkers for mild cognitive impairment. J Intern Med.2004;256(3):224–234.
113. Blessed G, Tomlinson BE, Roth M. The association between quantitative measures of dementia and of senile change in the cerebral grey matter of elderly subjects.Br J Psychiatry. 1968;114:797–811.
114. Boeve BF, Baker M, Dickson DW, et al. (2006) Frontotemporal dementia and parkinsonism associated with the IVS1+1 G->A mutation in progranulin: a clinicopathologic study. Brain 129:3103–3114
115. Boeve BF, Boylan KB, Graff-Radford NR, et al. 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.
116. Boeve BF, Hutton M. Refining frontotemporal dementia with parkinsonism linked to chromosome 17: introducing FTDP-17 (MAPT) and FTDP-17 (PGRN). Arch Neurol 2008; 65 (4) 460-464
117. Bonfiglio F 1938. Die umschriebene Atrophie der Basalganglien. Z Neurol 160: 306–333
118. Bonnefond A, Froguel P. Next-generation sequencing for identifying new genes in rare genetic diseases: many challenges and a pinch of luck. Genome Biol. 2013 Jul 29;14(7):309. doi: 10.1186/gb-2013-14-7-309.

119. Borroni B, Alberici A, Grassi M, Turla M, Zanetti O, Bianchetti A, Padovani A. Is frontotemporal lobar degeneration a rare disorder? Evidence from a preliminary study in Brescia county, Italy. Journal of Alzheimer's Disease: JAD. 2010;19(1):111–116.
120. Borroni B, Archetti S, Del Bo R , et al. TARDBP mutations in frontotemporal lobar degeneration: frequency, clinical features, and disease course. Rejuvenation Res 2010; 13 (5) 509-517
121. Borroni B, Premi E, Di Luca M, Padovani A. Combined Biomarkers for Early Alzheimer Disease Diagnosis. Current Medicinal Chemistry. 2007; 14:1171–1178.
122. Borroni B., Ferrari F., Galimberti D., Nacmias B., Barone C., Bagnoli S., et al. (2013). Heterozygous TREM2 mutations in frontotemporal dementia. Neurobiol. Aging 35, .e7–.e10.
123. Borroni B1, 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.
124. Boutoleau-Bretonnière C1, Camuzat A2, Le Ber I3, Bouya-Ahmed K2, Guerreiro R4, Deruet AL5, Evrard C5, Bras J4, Lamy E5, Auffray-Calvier E6, Pallardy A7, Hardy J4, Brice A2, Derkinderen P8, Vercelletto M5.A phenotype of atypical apraxia of speech in a family carrying SQSTM1 mutation. J Alzheimers Dis. 2015;43(2):625-30.
125. Bouwman FH, Schoonenboom NS, Verwey NA, et al. CSF biomarker levels in early and late onset Alzheimer's disease. Neurobiol Aging. 2009;30:1895–1901.
126. Bouwman FH, van der Flier WM, Schoonenboom NS, Van Elk EJ, Kok A, Rijmen F, Blankenstein MA, Scheltens P. Longitudinal changes of CSF biomarkers in memory clinic patients. Neurol. 2007; 69:1006–1011.
127. Boxer A. L., Mackenzie I. R., Boeve B. F., Baker M., Seeley W. W., Crook R., et al. (2011). Clinical, neuroimaging and neuropathological features of a new chromosome 9p-linked FTD-ALS family. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 82, 196–203.
128. Braak H, Alafuzoff I, Arzberger T, Kretzschmar H, Del Tredici K. Staging of Alzheimer disease-associated neurofibrillary pathology using paraffin sections and immunocytochemistry.ActaNeuropathol 2006; 112: 389–404.
129. Braak H, Del Tredici K 2011. The pathological process underlying Alzheimer's disease in individuals under thirty. Acta Neuropathol 121: 171–181
130. Braak, H. & Braak, E. Evolution of the neuropathology of Alzheimer's disease. Acta Neurol. Scand. 165 (Suppl. 1), S3–S12 (1996).
131. Bretsky PM, Buckwalter JG, Seeman TE, et al. Evidence for aninteraction between apolipoprotein E genotype, gender, and Alzheimerdisease. Alzheimer Dis Assoc Disord 1999;13:216–221.

132. Brion JP, Passareiro H, Nunez J, Flament-Durand J 1985.Mise en évidence immunologique de la protéine tau au niveau des lésions de dégénérescence neurofibrillaire de la maladie d'Alzheimer. Arch Biol 95: 229–235
133. Broca P. 1861. Perte de la parole, ramollissement chronique et destruction partielle du lobe ante´rieur gauche du cer- veau. Bull Soc Anthropol 2: 235–238.

134. Broca,P.Localisationsdesfonctionscérébrales. Siège du langage articulé [French]. Bulletin de la Sociét d'Anthropologieé 4, 200–204 (1863).
135. Brodaty H, Seeher K, Gibson L. Dementia time to death: a systematic literature review on survival time and years of life lost in people with dementia. International Psychogeriatrics. 2012;24(07):1034–1045.
136. Bronner I. F., Rizzu P., Seelaar H., van Mil S. E., Anar B., Azmani A., et al. (2007). Progranulin mutations in Dutch familial frontotemporal lobar degeneration. Eur. J. Hum. Genet. 15, 369–374.
137. Brooks BR, Miller RG, Swash M, Munsat TL; World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord. 2000 Dec;1(5):293-9.
138. Broustal O, Camuzat A, Guillot-Noël L, Guy N, Millecamps S, Deffond D, Lacomblez L, Golfier V, Hannequin D, Salachas F, Camu W, Didic M, Dubois B, Meininger V, Le Ber I, Brice A; French clinical and genetic research network on FTD/FTD-MND. FUS mutations in frontotemporal lobar degeneration with amyotrophic lateral sclerosis. J Alzheimers Dis. 2010;22(3):765-9.
139. Brouwers N., Sleegers K., Engelborghs S., Maurer-Stroh S., Gijselinck I., van der Zee J., et al. (2008). Genetic variability in progranulin contributes to risk for clinically diagnosed Alzheimer disease. Neurology 71, 656–664.
140. Brown J, Ashworth A, Gydesen S, et al. Familial non-specific dementia maps to chromosome 3.Hum Mol Genet 1995; 4: 1625-8.
141. Brown J, Gydesen S, Sorensen SA, Brun A, Duff K, Houlden H, Fidani L, Kullkarni S, Cummings J, Goate A et al (1993) Exclusion mapping in familial non-specific dementia. Dementia 4:163–166
142. Brun A, Englund E, Gustafson L, Passant U, Mann DMA, Neary D, Snowden JS (1994) Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia. The Lund and Manchester Groups. J Neurol Neurosurg Psychiatry 57:416–418
143. Brun A, Gustafson L, Risberg J, Zs-Nagy I (1987) Special issue: frontal lobe deneration of non-alzheimer type. Arch Gerontol Geriatr 6:189–321
144. Brun A. 1987. Frontal lobe degeneration of non-Alzheimer type. I. Neuropathology. Arch Gerontol Geriatr 6: 193 – 208.
145. Buchhave P, Blennow K, Zetterberg H, et al.Longitudinal study of CSF biomarkers in patientswithAlzheimer's disease. PLoS One. 2009;4(7):e6294.
146. Buchhave P, Minthon L, Zetterberg H, Wallin AK, Blennow K, Hansson O (2012) Cerebrospinal fluid levels of beta-amyloid 1–42, but not of tau, are fully changed already 5 to 10 years before the onset of Alzheimer dementia. Arch Gen Psychiatry 69:98–106
147. Bugiani O, Murrell JR, Giaccone G, Hasegawa M, Ghigo G, Tabaton M, Morbin M, Primavera A, Carella F, Solaro C, et al. 1999. Frontotemporal dementia and corticobasal degeneration in a family with a P301S mutation in Tau. J Neuropathol Exp Neurol 58: 667–677
148. Burgess PW, Shallice T. Response suppression, initiation and strategy use following frontal lobe lesions. Neuropsychologia, 1996, 34, 263-273.

149. Burkhard PR, Fournier R, Mermillod B, Krauze KH, Bouras C, Irminger I. Cerebrospinal fluid tau and Abeta42 concentrations in healthy subjects: delineation of reference intervals and their limitations. Clin Chem Lab Med. 2004; 42:396–407.
150. Burrell J. R., Kiernan M. C., Vucic S., Hodges J. R. (2011). Motor neuron dysfunction in frontotemporal dementia. Brain 134, 2582–2594.
151. Buschke H. Cued recall in amnesia. J Clin Neuropsychol. 1984 Nov;6(4):433-40.
152. Byrne S, Elamin M, Bede P, et al. Cognitive and clinical characteristics of patients with amyotrophic lateral sclerosis carrying a C9orf72 repeat expansion: a population-based cohort study. Lancet Neurol. 2012 Mar;11(3):232-40
153. Cacace R, Van Cauwenberghe C, Bettens K, et al. C9orf72 G4C2 repeat expansions in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. Neurobiol Aging. 2013 Jun;34(6):1712.e1-7.
154. Caffrey TM, Joachim C, Paracchini S, Esiri MM, Wade-Martins R 2006. Haplotype-specific expression of exon 10 at the human MAPT locus. Hum Mol Genet 15: 3529–3537
155. Cairns NJ, Bigio EH, Mackenzie IR, et al.; Consortium for Frontotemporal Lobar Degeneration. Neuropathologic diagnostic and nosologic criteria for frontotemporal lobar degeneration: consensus of the Consortium for Frontotemporal Lobar Degeneration.Acta Neuropathol.2007 Jul;114(1):5-22.
156. Caroppo P., Le Ber I., Camuzat A., Clot F., Naccache L., Lamari F., et al. (2014). Extensive white matter involvement in patients with frontotemporal lobar degeneration. JAMA Neurol. 71, 1562.
157. Carrasquillo MM, Nicholson AM, Finch N, Gibbs JR, Baker M, Rutherford NJ, Hunter TA, DeJesus-Hernandez M, Bisceglio GD, Mackenzie IR, Singleton A, Cookson MR, Crook JE, Dillman A, Hernandez D, Petersen RC, Graff-Radford NR, Younkin SG, Rademakers R. Genome-wide screen identifies rs646776 near sortilin as a regulator of progranulin levels in human plasma. Am J Hum Genet. 2010 Dec 10;87(6):890-7.
158. Carta MG, Serra P, Ghiani A, et al. Chemokines and proinflammatory cytokines in Down's syndrome: an early marker for Alzheimer-type dementia? PsychotherPsychosom 2002; 71(4): 233-6.
159. Cavanillas ML, Fernandez O, Comabella M, Alcina A, Fedetz M, Izquierdo G, Lucas M, Cenit MC, Arroyo R, Vandenbroeck Ket al (2011) Replication of top markers of a genome-wide association study in multiple sclerosis in Spain. Genes Immun 12: 110-115
160. Cerami C, Cappa S. The behavioral variant of frontotemporal dementia: linking neuropathology to social cognition. Neurol Sci , 2013, Vol.34(8), p.1267-1274.
161. Cerami C, Marcone A, Galimberti D, Zamboni M, Fenoglio C, Serpente M, Scarpini E, Cappa SF (2013) Novel evidence of phenotypical variability in the hexanucleotide repeat expansion in chromosome 9. J Alzheimers Dis 35:455–462
162. Chartier-Harlin, M.C., Crawford, F., Houlden, H., Warren, A., Hughes, D., Fidani, L., Goate, A., Rossor, M., Roques, P., Hardy, J. Early-onset Alzheimer's disease caused by mutations at codon 717 of the beta-amyloid precursor protein gene. Nature, 353, 1991 6347, 844-846

163. Chase TN, Burrows GH, Mohr E (1987) Cortical glucose utilization patterns in primary degenerative dementias of the anterior and posterior type. Arch Gerontol Geriatr 6:289–297
164. Chawluk, J. B. et al. Slowly progressive aphasia without generalized dementia: studies with positron emission tomography. Ann. Neurol. 19, 68–74 (1986).
165. Chen Y, Xiang H, Zhang Y, Wang J, Yu G (2015) Loss of PCDH9 is associated with the differentiation of tumor cells and metastasis and predicts poor survival in gastric cancer. Clin Exp Metastasis 32: 417-428
166. Chen Y., Li S., Su L., Sheng J., Lv W., Chen G., et al. (2015). Association of progranulin polymorphism rs5848 with neurodegenerative diseases: a meta-analysis. J. Neurol. 262, 814–822.
167. Chen-Plotkin AS, Martinez-Lage M, Sleiman PM, et al. Genetic and clinical features of progranulin-associated frontotemporal lobar degeneration. Arch Neurol. 2011 Apr;68(4):488-97.
168. Chiang GC, Insel PS, Tosun D, Schuff N, Truran-Sacrey D, Raptentsetsang ST, Jack CR Jr. Aisen PS, Petersen RC, Weiner MW. Hippocampal atrophy rates and CSF biomarkers in elderly APOE2 normal subjects. Neurol. 2010; 75:1976–1981.
169. Chiang HH, Andersen PM, Tysnes OB, Gredal O, Christensen PB, Graff C. Novel TARDBP mutations in Nordic ALS patients.J Hum Genet.2012 May;57(5):316-9.
170. Chiang HH, Forsell C, Lilius L, Öijerstedt L, Thordardottir S, Shanmugarajan K, Westerlund M, Nennesmo I, Thonberg H, Graff C. Novel progranulin mutations with reduced serum-progranulin levels in frontotemporal lobar degeneration. Eur J Hum Genet. 2013 Nov;21(11):1260-5.
171. Choi M, Scholl UI, Ji W, Liu T, Tikhonova IR, Zumbo P, Nayir A, Bakkaloğlu A, Ozen S, Sanjad S, Nelson-Williams C, Farhi A, Mane S, Lifton RP. Genetic diagnosis by whole exome capture and massively parallel DNA sequencing. Proc Natl Acad Sci U S A. 2009 Nov 10;106(45):19096-101.
172. Choo IH, Lee DY, Kim JW, et al. Relationship of amyloid-beta burden with age-at-onset in Alzheimer disease. Am J Geriatr Psychiatry. 2011;19:627–634.
173. Chouery E, Delague V, Bergougnoux A, Koussa S, Serre JL, Mégarbané..Mutations in TREM2 lead to pure early-onset dementia without bone cysts.Hum Mutat. 2008 Sep;29(9):E194-204.
174. Chow TW, Hynan L, Lipton A. MMSE scores decline at a greater rate in frontotemporal degeneration than in AD. Dementia and Geriatric Cognitive Disorders. 2006;22(3):194–199.
175. Christian Wider,a Dennis W. Dickson,b and Zbigniew K. Wszolek. Leucine-Rich Repeat Kinase 2 Gene-Associated Disease: Redefining Genotype-Phenotype Correlation. Neurodegener Dis. 2010 Apr; 7(1-3): 175–179.
176. Clarimon, J., Molina-Porcel, L., Gomez-Isla, T., Blesa, R., Guardia-Laguarta, C., Gon- zalez-Neira, A., Estorch, M., Ma Grau, J., Barraquer, L., Roig, C., Ferrer, I., Lleo, A., 2009. Early-onset familial lewy body dementia with extensive tauopathy: a clinical, genetic, and neuropathological study. J. Neuropathol. Exp. Neurol. 68, 73e82.

177. Clark AW, White CL 3rd, Manz HJ, Parhad IM, Curry B, Whitehouse PJ, Lehmann J, Coyle JT (1986) Primary degenerative dementia without Alzheimer pathology. Can J Neurol Sci 13:462–470
178. Cluitmans JCA, Chokkalingam V, Janssen AM, Brock R, Huck WTS, Bosman GJCGM. Alterations in Red Blood Cell Deformability during Storage: A Microfluidic Approach. BioMed Research International. 2014;2014:e764268.
179. Colby DW, Prusiner SB 2011. Prions. Cold Spring Harb Perspect Biol 3: a006833.
180. Comstock HA (2004) Establishing the association for frontotemporaldementia. Dement Geriatr Cogn Disord 17:368–369
181. Connor DJ, Seward JD, Bauer JA, Golden KS, Salmon DP. Performance of three clock scoring systems across different ranges of dementia severity. Alzheimer Dis Assoc Disord, 3, 2005, 19, 119-127.
182. Constantinidis J, Richard J, Tissot R. 1974. Pick's disease.Histological and clinical correlations. Eur Neurol 11: 208 – 217.
183. Coon EA, Sorenson EJ, Whitwell JL, Knopman DS, Josephs KA. Predicting survival in frontotemporal dementia with motor neuron disease. Neurology. 2011 May 31;76(22):1886-93.
184. Cooper-Knock J, Frolov A, Highley JR, Charlesworth G, Kirby J, Milano A, Hartley J, Ince PG, McDermott CJ, Lashley T, Revesz T, Shaw PJ, Wood NW, Bandmann O. C9ORF72 expansions, parkinsonism, and Parkinson disease: a clinicopathologic study.Neurology. 2013 Aug 27;81(9):808-11.
185. Corbo, R.M., Scacchi, R. Apolipoprotein E (APOE) allele distribution in the world. Is APOE*4 a 'thrifty' allele? Ann Hum Genet., 63, 1999, 4, 301-310.
186. Corder EH, Ghebremedhin E, Taylor MG, et al. The biphasic relationship between regional brainsenile plaque and neurofibrillary tangle distributions: modification by age, sex, and APOEpolymorphism. Ann N Y Acad Sci. 2004; 1019:24–28.
187. Corder EH, Saunders AM, Risch NJ, Strittmatter WJ, Schmechel DE. Protective effect of apolipoprotein E type 2 allele for late onset Alzheimer disease. Nature and Genetics. 1994:180– 184.
188. Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, et al. Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families.Science. 1993;261:921–923.
189. Covy, J.P., Yuan, W., Waxman, E.A., Hurtig, H.I., Van Deerlin, V.M., Giasson, B.I., 2009. Clinical and pathological characteristics of patients with leucine-rich repeat kinase-2 mutations. Mov. Disord. 24, 32e39.
190. Cox L. E., Ferraiuolo L., Goodall E. F., Heath P. R., Higginbottom A., Mortiboys H., et al. (2010). Mutations in CHMP2B in lower motor neuron predominant amyotrophic lateral sclerosis (ALS). PLoS ONE 5:e9872.
191. Craig, D., Hart, D.J., McIlroy, S.P., Passmore, A.P. Association analysis of apolipoprotein E genotype and risk of depressive symptoms in Alzheimer's disease. Dement Geriatr Cogn Disord., 19, 2005, 2-3, 154-157.

192. Crary, J.F., Trojanowski, J.Q., Schneider, J.A., Abisambra, J.F., Abner, E.L., Alafuzoff, I., Arnold, S.E., Attems, J., Beach, T.G., Bigio, E.H., Cairns, N.J., Dickson, D.W., Gearing, M., Grinberg, L.T., Hof, P.R., Hyman, B.T., Jellinger, K., Jicha, G.A., Kovacs, G.G., Knopman, D.S., Kofler, J., Kukull, W.A., Mackenzie, I.R., Masliah, E., McKee, A., Montine, T.J., Murray, M.E., Neltner, J.H., Santa-Maria, I., Seeley, W.W., Serrano-Pozo, A., Shelanski, M.L., Stein, T., Takao, M., Thal, D.R., Toledo, J.B., Troncoso, J.C., Vonsattel, J.P., White 3rd, C.L., Wisniewski, T., Woltjer, R.L., Yamada, M., Nelson, P.T., 2014. Primary age-related tauopathy (PART): a common pathology associated with human aging. Acta Neuropathol. 128, 755e766.
193. Cras, P. Differential diagnosis in dementia. Acta Neurol Belg., 98, 1998, 2, 186-189.
194. Crowther RA, Goedert M 2000. Abnormal tau-containing filaments in neurodegenerative diseases. J Struct Biol 130: 271–279
195. Cruchaga C., Fernandez-Seara M. A., Seijo-Martinez M., Samaranch L., Lorenzo E., Hinrichs A., et al. (2009). Cortical atrophy and language network reorganization associated with a novel progranulin mutation. Cereb. Cortex 19, 1751–1760.
196. Cruchaga C[1], Graff C, Chiang HH, et al. Association of TMEM106B gene polymorphism with age at onset in granulin mutation carriers and plasma granulin protein levels. Arch Neurol. 2011 May;68(5):581-6.
197. 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 (2006) Null mutations in progranulin cause ubiquitin-positive frontotemporal dementia linked to chromosome 17q21. Nature 442:920–924
198. Cruts M, Kumar-Singh S, Van Broeckhoven C. Progranulin mutations in ubiquitin-positive frontotemporal dementia linked to chromosome 17q21. Curr Alzheimer Res. 2006 Dec;3(5):485-91.
199. Cruts M, Theuns J, Van Broeckhoven C. Locus-specific mutation databases for neurodegenerative brain diseases. Human Mutation 33: 1340-1344, 2012
200. Cruts M, Van Broeckhoven C. Loss of progranulin function in frontotemporal lobar degeneration. Trends Genet. 2008 Apr;24(4):186-94

201. Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia.Neurology. 1994 Dec;44(12):2308-14.
202. Cushman M, Johnson BS, King OD, Gitler AD, Shorter J 2010. Prion-like disorders: Blurring the divide between transmissibility and infectivity. J Cell Sci 123: 1191–1201
203. Damasio, A. R. Aphasia. N. Eng. J. Med. 326, 531–539 (1992).
204. Damasio, A. R., Damasio, H. & Van Hoesen, G. W. Prosopagnosia: anatomic basis and behavioral mechanisms. Neurology 32, 331–341 (1982).
205. Damasio, A. R., Tranel, D. & Rizzo, M. in Principles of Behavioral and Cognitive Neurology 2nd edn Ch. 7 (ed. Mesulam, M.-M.) 332–372. Oxford University Press, 2000

206. Danek A, Jung H, Melone M, Rampoldi L, Broccoli L, Walker R. Neuroacanthocytosis: new developments in a neglected group of dementing disorders. J. Neurol. Sci., 229/230 (2005), pp. 171–186.

207. Danek A, Rubio JP, Rampoldi L, Ho M, Dobson-Stone C, Tison F, et al . McLeod neuroacanthocytosis: genotype and phenotype. Ann Neurol 2001;50:755-764.

208. Danek A, Sheesley L, Tierney M, Uttner I, Grafman J. Cognitive and neuropsychiatric findings in McLeod syndrome and in chorea-acanthocytosis. A. Danek (Ed.), neuroacanthocytosis Syndromes (1st ed.), Springer, Dordrecht (2004), pp. 95–116.

209. Danek A, Tierney M, Sheesley L, Grafman J. Cognitive findings in patients with chorea-acanthocytosis. Mov. Disord., 16 (2001), p. S30.

210. Davidson Y, Gibbons L, Pritchard A, et al. Apolipoprotein E epsilon4 allele frequency and age at onset of Alzheimer's disease. Dement GeriatrCognDisord. 2007;23:60–66.

211. Davidson YS, Barker H, Robinson AC, Thompson JC, Harris J, Troakes C, Smith B, Al-Saraj S, Shaw C, Rollinson S, Masuda-Suzukake M, Hasegawa M, Pickering-Brown S, Snowden JS, Mann DM. Brain distribution of dipeptide repeat proteins in frontotemporal lobar degeneration and motor neurone disease associated with expansions in C9ORF72. Acta Neuropathol Commun. 2014 Jun 20;2:70.

212. Davies RR, Scahill VL, Graham A, et al. Development of an MRI rating scale for multiple brain regions: comparison with volumetrics and with voxel-based morphometry. Neuroradiology 2009;51:491–503.

213. De Franceschi L, Bosman GJ, Mohandas N. Abnormal red cell features associated with hereditary neurodegenerative disorders: the neuroacanthocytosis syndromes. Curr Opin Hematol 2014;21:201-209.

214. De Franceschi L, Tomelleri C, Matte A, et al. Erythrocyte membrane changes of chorea-acanthocytosis are the result of altered Lyn kinase activity. Blood 2011;118:5652-5663.

215. 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. Neurobiology of Aging. 1997; 18:1–11.

216. De Renzi E, Vignolo LA. The token test: A sensitive test to detect receptive disturbances in aphasics. Brain. 1962 Dec;85:665-78.

217. Degnan AJ, Levy LM. Inherited forms of Creutzfeldt-Jakob disease.AJNR Am J Neuroradiol. 2013 Sep;34(9):1690-1.

218. Dejerine J, Serieux P. 1897. Un cas de surdite verbale pure termine e par aphasie sensorielle, suivi d'autopsie. CR Acad Sci Paris 49: 1074–1077.

219. DeJesus-Hernandez M, Mackenzie IR, Boeve BF , et al. Expanded GGGGCC hexanucleotide repeat in noncoding region of C9ORF72 causes chromosome 9p-linked FTD and ALS. Neuron 2011; 72 (2) 245-256
220. Delay J, Brion S (1962) Les Démences Tardives. Masson, Paris 1 Dement Geriatr Cogn Disord. 2008;26(1):43-9.
221. Dermaut, B., Kumar-Singh, S., Engelborghs, S., et al. A novel presenilin 1 mutation associated with Pick's disease but not beta-amyloid plaques. Ann Neurol., 55, 2004, 5, 617-626.
222. Devenney E, Foxe D, Dobson-Stone C, Kwok JB, Kiernan MC, Hodges JR.Clinical heterogeneity of the C9orf72 genetic mutation in frontotemporal dementia. Neurocase. 2015;21(4):535-41.
223. Di Fabio R., Tessa A., Simons E. J., Santorelli F. M., Casali C., Serrao M., et al. (2010). Familial frontotemporal dementia with parkinsonism associated with the progranulin c.C1021T (p.Q341X) mutation. Parkinsonism Relat. Disord. 16, 484–485.
224. Dickerson BC, Wolk DA, Alzheimer's Disease Neuroimaging I. Dysexecutive versus amnesic phenotypes of very mild Alzheimer's disease are associated with distinct clinical, genetic and cortical thinning characteristics. J NeurolNeurosurg Psychiatry 2011; 82: 45–51.
225. Dickerson, B. C. Quantitating severity and progression in primary progressive aphasia. J. Mol. Neurosci. 45, 618–628 (2011).
226. Dickson D. W., Rademakers R., Hutton M. L. (2007). Progressive supranuclear palsy: pathology and genetics. Brain Pathol. 17, 74–82.
227. Dickson DW, Kouri N, Murray ME, Josephs KA (2011) Neuropathology of frontotemporal lobar degeneration-tau (FTLD-tau). J Mol Neurosci 45: 384-389
228. Dickson, D.W., Bergeron, C., Chin, S.S., Duyckaerts, C., Horoupian, D., Ikeda, K., Jellinger, K., Lantos, P.L., Lippa, C.F., Mirra, S.S., Tabaton, M., Vonsattel, J.P., Wakabayashi, K., Litvan, I.Office of Rare Diseases of the National Institutes of, H, 2002. Office of Rare Diseases neuropathologic criteria for corticobasal degeneration. J. Neuropathol. Exp. Neurol. 61, 935e946.
229. Diehl-Schmid, J., Pohl, C., Ruprecht, C., Wagenpfeil, S., Foerstl, H., & Kurz, A. (2007). The Ekman 60 Faces Test as a diagnostic instrument in frontotemporal dementia. Archives of Clinical Neuropsychology, 22 (4), 459–464.
230. Dimitrov I, Tzourio C, Milanov I, Deleva N, Traykov L. Prevalence of dementia and mild cognitive impairment in a Bulgarian urban population. Am J Alzheimers Dis Other Demen. 2012;27(2):131-5.
231. Doan, A., Thinakaran, G., Borchelt, D.R., Slunt, H.H., Ratovitsky, T., Podlisny, M., Selkoe, D.J., Seeger, M., Gandy, S.E., Price, D.L., Sisodia, S.S. Protein topology of presenilin 1. Neuron., 17, 1996, 5, 1023-1030.
232. Dobson-Stone C, Hallupp M, Bartley L, Shepherd CE, Halliday GM, Schofield PR, Hodges JR, Kwok JB. C9ORF72 repeat expansion in clinical and neuropathologic frontotemporal dementia cohorts.Neurology. 2012;79(10):995-1001.

233. Dobson-Stone C, Velayos-Baeza A, Filippone LA, Westbury S, Storch A, Erdmann T, et al. Chorein detection for the diagnosis of chorea-acanthocytosis. Ann Neurol. 2004;56:299-302.

234. Dobson-Stone C, Velayos-Baeza A, Jansen A, Andermann F, Dubeau F, Robert F, et al. Identification of a VPS13A founder mutation in French Canadian families with choreaacanthocytosis. Neurogenetics 2005;6:151-158.

235. Dominic Holland, Rahul S. Desikan, Anders M. Dale, Linda K. McEvoy. Higher Rates of Decline for Women and APOE ε4 Carriers. AJNR Am J Neuroradiol.2013; 34(12): 2287–2293

236. Dopper E. G. P., Rombouts S. A. R. B., Jiskoot L. C., Heijer den T., de Graaf J. R. A., de Koning I., et al. (2014). Structural and functional brain connectivity in presymptomatic familial frontotemporal dementia. Neurology 83, e19–26.

237. Duara R, Barker WW, Lopez–Alberola R, et al. Alzheimer disease: interaction of apolipoprotein E genotype, family history of dementia, gender, education, ethnicity, and age of onset. Neurology 1996;46:1575–1579.

238. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Cummings JL, Dekosky ST, Barberger-Gateau P et al (2010) Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. Lancet Neurol 9:1118–1127

239. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Dekosky ST, BarbergerGateau P, Cummings J et al (2007) Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. Lancet Neurol 6:734–746

240. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Hampel H, Molinuevo JL, Blennow K, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. Lancet Neurol 2014; 13: 614–29.

241. Dubois, B., Feldman, H.H., Jacova, C., Hampel, H., Molinuevo, J.L., Blennow, K., DeKosky, S.T., Gauthier, S., Selkoe, D., Bateman, R., Cappa, S., Crutch, S., Engelborghs, S., Frisoni, G.B., Fox, N.C., Galasko, D., Habert, M.O., Jicha, G.A., Nordberg, A., Pasquier, F., Rabinovici, G., Robert, P., Rowe, C., Salloway, S., Sarazin, M., Epelbaum, S., de Souza, L.C., Vellas, B., Visser, P.J., Schneider, L., Stern, Y., Scheltens, P., Cummings, J.L., 2014. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. Lancet Neurol. 13, 614e629.

242. Dumurgier J, Laplanche JL, Mouton-Liger F, et al. The screening of Alzheimer'spatients with CSF biomarkers, modulates the distribution of APOEgenotype: impact on clinicaltrials.J Neurol. 2014;261(6):1187-1195.

243. Dumurgier J, Vercruysse O, Paquet C, Bombois S, Chaulet C, Laplanche JL et al (2013) Intersite variability of CSF Alzheimer's disease biomarkers in clinical setting. Alzheimers Dement 9:406–413

244. Edvinsson L, Minthon L, Ekman R, Gustafson L (1993) Neuro- peptides in cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease and dementia with frontotemporal lobe degeneration. Dementia 4:167–171

245. Ekman, P., & Friesen, W. (1976). Pictures of facial affect. Palo Alto, CA: Consulting Psychologist Press.

246. Elliott A. Diagnosing rare disorders using next generation sequencing. MLO Med Lab Obs. 2012 Dec;44(12):28-9
247. Engelhardt E, Lacks J, Dourado MCN, et al. Demênciapré-senil: impactopsicossocial/Presenile dementia: psychosocial impact. Rev Bras Neurol 38(4): 5-11 (2002).
248. Englund E, Brun A (1987) Frontal lobe degeneration of non-Alzheimer type. IV. White matter changes. Arch Gerontol Geriatr6:235–243
249. Escourolle R (1958) La maladie de Pick. Étude critique d'ensemble et synthèse anatomo-clinique. R Foulon, Paris
250. Ewers M, Buerger K, Teipel SJ, Scheltens P, Schroder J, Zinkowski RP, Bouwman FH, Schonknecht P, Schoonenboom NS, Andreasen N, Wallin A, DeBernardis JF, Kerkman DJ, Heindl B, Blennow K, Hampel H. Multicenter assessment of CSF-phosphorylated tau for the prediction of conversion of MCI. Neurol. 2007; 69:2205–2212.
251. Fagan AM, Mintun MA, Mach RH, Lee S, Dence CS, Shah AR, LaRossa GN, Spinner ML, Klunk WE, Mathis C, DeKosky ST, Morris JC, Holtzman DM. Inverse relation between in vivo amyloid imaging load and cerebrospinal fluid. Ann Neurol. 2006; 59:512–519.
252. Fahn, S. and Elton, R.L., Members of the UPDRS Development Committee (1987) Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In: Fahn, S., Marsden, C.D., Goldstein, M. and Calne, C.D., Eds., Recent Developments in Parkinson's Disease, Volume II, Florham Park, 153-163.
253. Farrer LA, Cupples LA, Haines JL, et al. Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease: a meta-analysis. APOE and Alzheimer Disease Meta Analysis Consortium. JAMA. 1997, 278(16):1349–1356.
254. Farrer LA, Cupples LA, Kukull WA, Volicer L, Wells JM, Kurz A, Green RC, Chui H. Risk of Alzheimer disease is associated with parental age among apolipoprotein Epsilon 4 heterozygotes. Alzheimer's Research. 1997; 3:83–91.
255. Fazekas F., Chawluk J.B., Alavi A., Hurtig H.I., Zimmerman R.A. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. AJR Am. J. Roentgenol. 1987;149(2):351–356.
256. .Feany MB, Dickson DW 1995. Widespread cytoskeletal pathology characterizes corticobasal degeneration. Am J Pathol 146: 1388–1396
257. Fecto F., Yan J., Vemula S. P., Liu E., Yang Y., Chen W., et al. (2011). SQSTM1 mutations in familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis. Arch. Neurol. 68, 1440–1446.
258. Feldman HH, Levy AR, Hsiung G-Y, Peters KR, Donald A, Black SE, Rockwood K. A Canadian cohort study of cognitive impairment and related dementias (ACCORD): study methods and baseline results. Neuroepidemiology. 2003;22(5):265–274.
259. Ferguson JH, Boller F. A different form of "pure agraphia": syntactic writing errors in a patients with motor speech and movement disorders. Neurol Neurocir Psiquiatr. 1977;18(2-3 Suppl):79-86.

260. Ferran J, Wilson K, Doran M, et al. The Early Onset Dementias: A Study of Clinical Characteristics and of Clinical Characteristics and Service Use. Int J Geriatr Psychiatry 1996; 11: 863-9.
261. Ferrer, I., Legati, A., Garcia-Monco, J.C., Gomez-Beldarrain, M., Carmona, M., Blanco, R., Seeley, W.W., Coppola, G., 2015. Familial behavioral variant fronto-temporal dementia associated with astrocyte-predominant tauopathy. J. Neuropathol. Exp. Neurol. 74, 370e379.
262. Finch N, Carrasquillo MM, Baker M, et al. TMEM106B regulates progranulin levels and the penetrance of FTLD in GRN mutation carriers. Neurology. 2011 Feb 1;76(5):467-74.
263. Finch N, Baker M, Crook R, et al. Plasma progranulin levels predict progranulin mutation status in frontotemporal dementia patients and asymptomatic family members. Brain. 2009 Mar;132(Pt 3):583-91
264. Finocchiaro, C. et al. A case study of primary progressive aphasia: improvement on verbs after rTMS treatment. Neurocase 12, 317–321 (2006).
265. Fjell AM, Walhovd KB, Fennema-Notestine C, McEvoy LK, Hagler DJ, Holland D, Blennow K, Brewer JB, Dale AM. Brain atrophy in healthy aging is related to CSF levels of Abeta1-42. Cereb Cortex. 2010;20:2069–2079.
266. Fleisher A, Grundman M, Jack CR, Jr, Petersen RC, Taylor C, Kim HT, Schiller DHB, Bagwell V, Sencakova D, Weiner MF, DeCarli C, DeKosky ST, van Dyck CH, Thal LJ, Alzheimer's Disease Cooperative Study Sex, Apolipoprotein E {varepsilon}4 Status, and Hippocampal Volume in Mild Cognitive Impairment. Arch Neurol. 2005;62:953–957.
267. Fleisher AS, Chen K, Liu X, Ayutyanont N, Roontiva A, ThiyyaguraP et al (2013) Apolipoprotein E epsilon4 and age effectson florbetapir positron emission tomography in healthy aging andAlzheimer disease. Neurobiol Aging 34:1–12
268. Floris C, Rassu S, Boccone L, Gasperini D, Cao A, Crisponi L (2008) Two patients with balanced translocations and autistic disorder: CSMD3 as a candidate gene for autism found in their common 8q23 breakpoint area. Eur J Hum Genet 16: 696-704
269. Fodero-Tavoletti M. T., Okamura N., Furumoto S., Mulligan R. S., Connor A. R., McLean C. A., et al. (2011). 18F-THK523: a novel in vivo tau imaging ligand for Alzheimer's disease. Brain 134, 1089–1100.
270. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini Mental State: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psych, Res 1975, 12: 189-198.
271. Forman MS, Farmer J, Johnson JK, Clark CM, Arnold SE, Coslett HB, et al. Frontotemporal dementia: clinicopathological correlations. Ann Neurol 2006; 59: 952–62.
272. Formichi P, Battisti C, Radi E, Federico A. Cerebrospinal fluid tau, A beta, and phosphorylated tau protein for the diagnosis of Alzheimer's disease. J Cell Physiol. 2006; 208:39–46.
273. Foster NL, Wilhelmsen K, Sima AA, Jones MZ, D'Amato CJ, Gilman S 1997. Frontotemporal dementia and parkinsonism linked to chromosome 17: A consensus conference. Ann Neurol 41: 706–715

274. Franceschi, F. Gliosi perivasculare in un caso de demenza afasica [Italian]. Annali di Neurologia 26, 281–290 (1908).
275. Francis PT, Holmes C, Webster MT, Stratmann GC, Procter AW, Bowen DM (1993) Preliminary neurochemical findings in non-Alzheimer dementia due to lobar atrophy. Dementia 4:172–177
276. Frank A. R., Wszolek Z. K., Jack C. R., Boeve B. F. (2007). Distinctive MRI findings in pallidopontonigral degeneration (PPND). Neurology 68, 620–621.
277. Freud S. 1891. Zur Auffassung der Aphasien. Franz Deuticke, Leipzig und Wien.
278. Friedland RP, Koss E, Lerner A, Hedera P, Ellis W, Dronkers N, Ober BA, Jagust WJ (1993) Functional imaging, the frontal lobes, and dementia. Dementia 4:192–203
279. Froelich S., Basun H., Forsell C., Lilius L., Axelman K., Andreadis A., et al. (1997). Mapping of a disease locus for familial rapidly progressive frontotemporal dementia to chromosome 17q12-21. Am. J. Med. Genet. 74, 380–385.
280. Fu YJ, Nishihara Y, Kuroda S, Toyoshima Y, Ishihara T, Shinozaki M, Miyashita A, Piao YS, Tan CF, Tani T, et al. 2010. Sporadic four-repeat tauopathy with frontotemporal lobar degeneration, Parkinsonism, and motor neuron disease: A distinct neuropathological and biochemical disease entity. Acta Neuropathol 120: 21–32
281. Fujihara S, Brucki SMD, Rocha MSG, Carvalho AA, Piccolo AC. Prevalence of Presenile Dementia in a Tertiary Outpatient Clinic. ArqNeuropsiquiatr 2004; 62(3-A): 592-5.
282. Fujioka, S., Boeve, B.F., Parisi, J.E., Tacik, P., Aoki, N., Strongosky, A.J., Baker, M., Sanchez-Contreras, M., Ross, O.A., Rademakers, R., Sossi, V., Dickson, D.W., Stoessl, A.J., Wszolek, Z.K., 2014. A familial form of parkinsonism, dementia, and motor neuron disease: a longitudinal study. Parkinsonism Relat. Disord. 20, 1129e1134.
283. Gabryelewicz T[1], Masellis M, Berdynski M, Bilbao JM, Rogaeva E, St George-Hyslop P, Barczak A, Czyzewski K, Barcikowska M, Wszolek Z, Black SE,Zekanowski C. Intra-familial clinical heterogeneity due to FTLD-U with TDP-43 proteinopathy caused by a novel deletion inprogranulin gene (PGRN). J Alzheimers Dis. 2010;22(4):1123-33.
284. Galantucci S, Tartaglia MC, Wilson SM, Henry ML, Filippi M, Agosta F, Dronkers NF, Henry RG, Ogar JM, Miller BL, et al. 2011. White matter damage in primary progressive aphasias: A diffusion tensor tractography study. Brain 134: 3011–3029
285. Galasko D, Chang L, Motter R, et al. Highcerebrospinal fluid tau and low amyloid β42 levelsin the clinical diagnosis of Alzheimer disease andrelation to apolipoprotein E genotype. Arch Neurol. 1998;55(7):937-945.
286. Galton CJ, Patterson K, Xuereb JH, Hodges JR 2000. Atypical and typical presentations of Alzheimer's disease: A clinical, neuropsychological, neuroimaging and pathological study of 13 cases. Brain 123: 484–498
287. Gans A. 1923. Betrachtungen u¨ber Art und Ausbreitung des krankhaften Prozesses in einem Fall von Pickscher Atro- phie des Stirnhirns. Z Neurol 80: 10–28.
288. Garrard P, Hodges JR. Semantic dementia: clinical, radiological and pathological perspectives. Journal of Neurology. 2000;247:409–422.

289. Garre-Olmo J, GenísBatlle D, del Mar Fernández M, et al. Incidence and subtypes of early-onset dementia in a geographically defined general population. Neurology 2010; 75(14): 1249-55.
290. Gass J, Cannon A, Mackenzie IR, et al. Mutations in progranulin are a major cause of ubiquitin-positive frontotemporal lobar degeneration. Hum Mol Genet. 2006 Oct 15;15(20):2988-3001.
291. Gauthier S, Dubois B, Feldman H, Scheltens P (2008) Revised research diagnostic criteria for Alzheimer's disease. Lancet Neurol 7:668–670
292. Gefen, T. et al. Clinically concordant variations of Alzheimer pathology in aphasic versus amnestic dementia. Brain 135, 1554–1565 (2012).
293. Genin E, Hannequin D, Wallon D, et al.APOE and Alzheimer disease: a major gene with semi-dominant inheritance. Mol Psychiatry.2011;16(9):903-907.
294. Genomes Project C, Abecasis GR, Auton A, Brooks LD, DePristo MA, Durbin RM, Handsaker RE, Kang HM, Marth GT, McVean GA (2012) An integrated map of genetic variation from 1,092 human genomes. Nature 491: 56-65
295. Geschwind, N. Language and the brain. Sci. Am. 226, 76–83 (1972).
296. Ghebremedhin E, Schultz C, Thal DR, Rüb U, Ohm TG, Braak E, Braak H.Gender and agemodify the association between APOE and AD-related neuropathology. Neurology. 2001;56(12):1696-701.
297. Ghetti B, Murrell JR, Zolo P, Spillantini MG, Goedert M. Progress in hereditary tauopathies: a mutation in the Tau gene (G389R) causes a Pick disease-like syndrome. Proceedings of the National Academy of Sciences USA 920: 52-62, 2000
298. Ghetti B, Oblak AL, Boeve BF, Johnson KA, Dickerson BC, Goedert M (2015) Invited review: Frontotemporal dementia caused by microtubule-associated protein tau gene (MAPT) mutations: a chameleon for neuropathology and neuroimaging. Neuropathol Appl Neurobiol 41: 24-46
299. Ghetti B, Tagliavini F, Giaccone G, Bugiani O, Frangione B, Farlow MR, Dlouhy SR 1994. Familial Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease with neurofibrillary tangles. Mol Neurobiol 8: 41–48
300. Ghetti B, Wszolek ZW, Boeve BF, Spina S, Goedert M 2011. Frontotemporal dementia and parkinsonism linked to chromosome 17. In Neurodegeneration: The molecular pathology of dementia and movement disorders, 2nd ed. (ed. Dickson D, Weller RO), pp. 110–134 Blackwell, Oxford, UK
301. Ghetti B., Spina S., Murrell J. R., Huey E. D., Pietrini P., Sweeney B., et al. (2008). In vivo and postmortem clinicoanatomical correlations in frontotemporal dementia and parkinsonism linked to chromosome 17. Neurodegener. Dis. 5, 215–217.
302. Ghidoni R, Benussi L, Glionna M, Franzoni M, Binetti G 2008. Low plasma progranulin levels predict progranulin mutations in frontotemporal lobar degeneration. Neurology 71: 1235–1239
303. Giannakopoulos P, Hof PR, Savioz A, Guimom J, Antonarakis SE, Bouras C. Early onset dementias: clinical, neuropathological and genetics characteristics. ActaNeuropathol 1996; 91(5): 451-65.

304. Gijselinck I, Van Langenhove T, van der Zee J, et al. A C9orf72 promoter repeat expansion in a Flanders-Belgian cohort with disorders of the frontotemporal lobar degeneration-amyotrophic lateral sclerosis spectrum: a gene identification study. Lancet Neurol. 2012 Jan;11(1):54-65.
305. Gilbert RM[1], Fahn S, Mitsumoto H, Rowland LP.Parkinsonism and motor neuron diseases: twenty-seven patients with diverse overlap syndromes. Mov Disord. 2010 Sep 15;25(12):1868-75.
306. Gilberti N, Turla M, Alberici A, Bertasi V, Civelli P, Archetti S, Borroni B. Prevalence of frontotemporal lobar degeneration in an isolated population: the Vallecamonica study. Neurological Sciences: Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology. 2012;33(4):899–904.
307. Giordana MT, Piccinini M, Grifoni S, De Marco G, Vercellino M, Magistrello M, Pellerino A, Buccinna B, Lupino E, Rinaudo MT 2010. TDP-43 redistribution is an early event in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. Brain Pathol 20: 351–360
308. Giraldo M, Lopera F, Siniard AL, Corneveaux JJ, Schrauwen I, Carvajal J, Muñoz C, Ramirez-Restrepo M, Gaiteri C, Myers AJ, Caselli RJ, Kosik KS, Reiman EM, Huentelman MJ. Variants in triggering receptor expressed on myeloid cells 2 are associated with both behavioral variant frontotemporal lobar degeneration and Alzheimer's disease. Neurobiol.Aging. 2013;34:2077.
309. Gitcho MA, Baloh RH, Chakraverty S, Mayo K, Norton JB, Levitch D, Hatanpaa KJ, White CL, Bigio EH, Caselli R, et al. 2008. TDP-43 A315 mutation in familial motor neuron disease. Ann Neurol 63: 535–538
310. Gitelman, D. R., Nobre, A. C., Sonty, S., Parrish, T. B. & Mesulam, M.-M. Language network specializations: an analysis with parallel task design and functional magnetic resonance imaging. Neuroimage 26, 975–985 (2005).
311. Glodzik-Sobanska L, Pirraglia E, Brys M, De Santi S, Mosconi L, Rich KE, Switalski R, Saint Louis LA, Sadowski M, Martiniuk F, Mehta PD, Pratico D, Zinkowski R, Blennow K, de Leon MJ. The effects of normal aging and ApoE genotype on the levels of CSF biomarkers for Alzheimer's disease. Neurobiology Aging. 2009;30:672–681

312. Goate, A., Chartier-Harlin, M.C., Mullan, M., Brown, J., Crawford, F., Fidani, L., Giuffra, L., Haynes, A., Irving, N., James, L. Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease. Nature, 349, 1991, 6311, 704-706.
313. Godbolt, A. K. et al. A presenilin 1 R278I mutation presenting with language impairment. Neurology 63, 1702–1704 (2004).
314. Goedert M, Spillantini MG, Cairns NJ, Crowther RA 1992. Tau proteins of Alzheimer paired helical filaments: Abnormal phosphorylation of all six brain isoforms. Neuron 8: 159–168
315. Goedert M, Wischik CM, Crowther RA, Walker JE, Klug A 1988. Cloning and sequencing of the cDNA encoding a core protein of the paired helical filament of Alzheimer disease. Proc Natl Acad Sci 85: 4051–4055

316. Goedert M., Spillantini M. G., Jakes R., Rutherford D., Crowther R. A. (1989a). Multiple isoforms of human microtubule-associated protein tau: sequences and localization in neurofibrillary tangles of Alzheimer's disease. Neuron 3, 519–526.
317. Golden CJ. Stroop color and word test: a manual for clinical and experimental uses. Chicago: Stoelting Compagny, 1978.
318. Goldman JS, Farmer J, Wood EM, Johnson J, Boxer AL, Neuhaus J, Miller B. Comparison of family histories in FTLD subtypes and related tauopathies. Neurology. 2005;65(11):1817–1819.
319. Goldman-Rakic PS (1987) Circuitry of the frontal association cortexand its relevance to dementia. Arch Gerontol Geriatr 6:299–309
320. Golombowski S, Muller-Spahn F, Romig H, Mendla K, Hock C. Dependence of cerebrospinal fluid Tau protein levels on apolipoprotein E4 allele frequency in patients with Alzheimer's disease. Neuroscience Letters. 1997;225:213–215.
321. Gooneratne IK, Weeratunga PN, Gamage R. Teaching video neuroimages: orofacial dyskinesia and oral ulceration due to involuntary biting in neuroacanthocytosis. Neurology. 2014 Feb 25;82(8):e70.
322. Gorno-Tempini M. L., Hillis A. E., Weintraub S., Mendez M., Cappa S. F., Ogar J. M., et al. (2011). Classification of primary progressive aphasia and its variants. Neurology 75, 1006–1014.
323. Gorno-Tempini ML, Brambati SM, Ginex V, et al. The logopenic/phonological variant of primary progressive aphasia. Neurology. 2008;71:1227–1234
324. 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.
325. Gorno-Tempini ML, Murray RC, Rankin KP, Weiner MW, Miller BL 2004a. Clinical, cognitive and anatomical evolution from nonfluent progressive aphasia to corticobasal syndrome: a case report. Neurocase 10: 426–436
326. Götzl J. K., Mori K., Damme M., Fellerer K., Tahirovic S., Kleinberger G., et al. (2014). Common pathobiochemical hallmarks of progranulin-associated frontotemporal lobar degeneration and neuronal ceroid lipofuscinosis. Acta Neuropathol. 127, 845–860
327. Grabowski, T.J., Cho, H.S., Vonsattel, J.P., Rebeck, G.W., Greenberg, S.M. Novel amyloid precursor protein mutation in an Iowa family with dementia and severe cerebral amyloid angiopathy. Ann Neurol., 49, 2001, 6, 697-705.
328. Grimmer T, Tholen S, Yousefi BH, Alexopoulos P, Forschler A, Forstl H et al (2010) Progression of cerebral amyloid load is associated with the apolipoprotein E epsilon4 genotype in Alzheimer's disease. Biol Psychiatry 68:879–884
329. Grossman M, Mickanin J, Onishi K, Hughes E, D'Esposito M, Ding XS, Alavi A, Reivich M 1996. Progressive nonfluent aphasia: Language, cognitive, and PET mesasures contrasted with probable Alzheimer disease. J Cogn Neurosci 8: 135–154
330. Grossman, M. The non-fluent/agrammatic variant of primary progressive aphasia. Lancet Neurol. 11, 545–555 (2012).
331. Gru¨nthal E. 1930.U¨ber ein Bru¨derpaar mit Pickscher Krankheit. Z Neurol 129: 350–375.

332. Grundke-Iqbal I, Iqbal K, Tung YC, Quinlan M, Wisniewski HM, Binder LI 1986.Abnormal phosphorylation of the microtubule-associated protein tau in Alzheimer cytoskeletal pathology. Proc Natl Acad Sci 83: 4913–4917.
333. Guerreiro R, Bilgic B, Guven G, Brás J, Rohrer J, Lohmann E, Hanagasi H, Gurvit H, Emre M. A novel compound heterozygous mutation in TREM2 found in a Turkish frontotemporal dementia-like family. Neurobiol.Aging. 2013b;34:2890.
334. 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. 2013c;368:117–127.
335. Guerreiro R. J. (2013). Using exome sequencing to reveal mutations in TREM2 presenting as a frontotemporal dementia–like syndrome without bone involvement. JAMA Neurol. 70, 78.
336. Guerreiro R., Bilgic B., Guven G., Bras J., Rohrer J., Lohmann E., et al. (2013a). Novel compound heterozygous mutation in TREM2 found in a Turkish frontotemporal dementia-like family. Neurobiol. Aging 34, .e1–.e5.
337. Guerreiro R., Kara E., Le Ber I., Bras J., Rohrer J. D., Taipa R., et al. (2013b). Genetic analysis of inherited leukodystrophies: genotype-phenotype correlations in the CSF1R gene. JAMA Neurol. 70, 875–882.
338. Guerreiro RJ, Lohmann E, Brás JM, Gibbs JR, Rohrer JD, Gurunlian N, Dursun B, Bilgic B, Hanagasi H, Gurvit H, Emre M, Singleton A, Hardy J. Using exome sequencing to reveal mutations in TREM2 presenting as a frontotemporal dementia-like syndrome without bone involvement.JAMA Neurol. 2013 Jan;70(1):78-84.
339. Guerreiro RJ, Baquero M, Blesa R, et al. Genetic screening of Alzheimer's disease genes in Iberian and African samples yields novel mutations in presenilins and APP. Neurobiol Aging. 2010 May;31(5):725-31.
340. Guerreiro RJ, Gustafson DR, Hardy J. The genetic architecture of Alzheimer's disease: beyond APP, PSENs and APOE. Neurobiol Aging. 2012 Mar;33(3):437-56.
341. Guerreiro RJ, Lohmann E, Kinsella E, et al. Exome sequencing reveals an unexpected genetic cause of disease: NOTCH3 mutation in a Turkish family with Alzheimer's disease. Neurobiol Aging. 2012 May;33(5):1008.e17-23.
342. Guidi I., Comi C., Cortini F., et al. (2009). Progranulin plasma levels as potential biomarker for the identification of GRN deletion carriers. A case with atypical onset as clinical amnestic mild cognitive impairment converted to Alzheimer's disease. J. Neurol. Sci. 287, 291–293.
343. Gustafson L 1987. Frontal lobe degeneration of non-Alzheimer type. II. Clinical picture and differential diagnosis. Arch Gerontol Geriatr 6: 209–223
344. Gustafson L, Brun A, Ingvar DH (1977) Presenile dementia: clinical symptoms, pathoanatomical findings and cerebral blood flow. In: Meyer JS, Lechner H, Reivich M (eds) Cerebral vascular disease. Excerpta Medica, Amsterdam, pp 5–9
345. Gustafson L. The birth and early evolution of the frontotemporal dementia (FTD) concept.J Mol Neurosci. 2011 Nov;45(3):324-9.

346. Guttula, S.V., Allam, A., Gumpeny, R.S., 2012. Analyzing microarray data of Alzheimer's using cluster analysis to identify the biomarker genes. Int. J. Alz- heimers Dis. 2012, 649456.
347. Gydesen S, Brown JM, Brun A, Chakrabarti L, Gade A, Johannsen P, Rossor M, Thusgaard T, Grove A, Yancopoulou D, et al. 2002. Chromosome 3 linked frontotemporal dementia (FTD-3). Neurology 59: 1585–1594
348. Habek M, Hajnsek S, Zarkovic K, Chudy D, Mubrin Z. Frontal variant of Alzheimer's disease: clinico-CSF-pathological correlation. Can J NeurolSci 2010; 37: 118–20.
349. Hakola HP. Neuropsychiatric and genetic aspects of a new hereditary disease characterized by progressive dementia and lipomembranous polycystic osteodysplasia.ActaPsychiatrScandSuppl 1972;232:1–173.
350. Hampel H, Teipel SJ. Total and Phosphorylated Tau Proteins: Evaluation as Core Biomarker Candidates in Frontotemporal Dementia. Dement Geriatr Cogn Disord. 2004; 17:350–354.
351. Hanel ML, Wuebbles RD, Jones PL (2009) Muscular dystrophy candidate gene FRG1 is critical for muscle development. Dev Dyn 238: 1502-1512
352. Hardie RJ, Pullon HW, Harding AE, Owen JS, Pires M, Daniels GL, Imai Y, Misra VP, King RH, Jacobs JM, et al. Neuroacanthocytosis. A clinical, haematological and pathological study of 19 cases. Brain, 114 (Pt 1A) (1991), pp. 13–49.
353. Harms M, Benitez BA, Cairns N, Cooper B, Cooper P, Mayo K, Carrell D, Faber K, Williamson J, Bird T, Diaz-Arrastia R, Foroud TM, Boeve BF, Graff-Radford NR, Mayeux R, Chakraverty S, Goate AM, Cruchaga C; NIA-LOAD/NCRAD Family Study Consortium. C9orf72 hexanucleotide repeat expansions in clinical Alzheimer disease. JAMA Neurol. 2013 Jun;70(6):736-41.
354. Harvey R, Skelton-Robinson M, Rossor M. The prevalence and causes of dementia in people under the age of 65 years.Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry. 2003;74(9):1206–1209.
355. Harvey RJ, Rossor MN. Does early-onset Alzheimer disease constitute a distinct subtype? Alzheimer Dis AssocDisord 1995; 9: S7- S13
356. Hasegawa M, Arai T, Nonaka T, Kametani F, Yoshida M, Hashizume Y, Beach TG, Buratti E, Baralle F, Morita M, et al. 2008. Phosphorylated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. Ann Neurol 64: 60–70
357. Hasegawa M, Smith MJ, Goedert M 1998. Tau proteins with FTDP-17 mutations have a reduced ability to promote microtubule assembly. FEBS Lett 437: 207–210
358. He Z, Bateman A (2003) Progranulin (granulin-epithelin precursor,PC-cell-derived growth factor, acrogranin) mediates tissue repairand tumorigenesis. J Mol Med 81:600–612
359. Heckman, M.G., Schottlaender, L., Soto-Ortolaza, A.I., et al. LRRK2 exonic variants and risk of multiple system atrophy. Neurology. 2014 Dec 9;83(24):2256-61.
360. Heilman K (2003) clinical neuropsychology. Oxford university press, Oxford
361. Heilman, K. M. Anomic aphasia following anterior temporal lobectomy. Trans. Am. Neurol. Assoc. 97, 291–293 (1972).

362. Henkel K, Danek A, Grafman J, Butman J, Kassubek J: Head of the caudate nucleus is most vulnerable in chorea-acanthocytosis: a voxel-based morphometry study. Mov Disord 2006, 21(10):1728-1731.
363. Herreman, A. Total inactivation of γ-secretase activity in presenelin-deficient embryonic stem cells. Nature Cell Biol, 2, 2000, 7, 461-462.
364. Herrero-San Martin,A, Villarejo-Galende, A, Rabano-Gutierrez, A Guerrero-Marquez C, Porta-Etessam J, Bermejo-Pareja F. Frontal variant of Alzheimer's disease. Two pathologically confirmed cases and a literature review [in Spanish]. Rev Neurol 2013; 57: 542–8.
365. Herukka SK, Helisalmi S, Hallikainen M, Tervo S, Soininen H, Pirttila T. CSF Abeta42, Tau and phosphorylated Tau, APOE epsilon4 allele and MCI type in progressive MCI. Neurobiol Aging. 2007;28:507–514. [PubMed]
366. 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. Neuroscience Letters. 2001; 297:187–90.
367. Heutink P, Jansen IE, Lynes EM. C9orf72; abnormal RNA expression is the key. Exp Neurol. 2014 Dec;262 Pt B:102-10.
368. Hewer E, Danek A, Schoser BG, Miranda M, Reichard R, Castiglioni C, Oechsner M, Goebel HH,Heppner FL, Jung HH. McLeod myopathy revisited: more neurogenic and less benign. Brain. 2007 Dec;130(Pt 12):3285-96.
369. Ho M, Chelly J, Carter N, Danek A, Crocker P, Monaco AP. Isolation of the gene for McLeod syndrome that encodes a novel membrane transport protein. Cell 1994; 77:869-880.
370. Hodges JR, Davies R, Xuereb J, Kril J, Halliday G. Survival in frontotemporal dementia. Neurology 2003;61(3):349–354
371. Hodges JR, Mitchell J, Dawson K, Spillantini MG, Xuereb JH, McMonagle P, Patterson K. Semantic dementia: demography, familial factors and survival in a consecutive series of 100 cases. Brain: a Journal of Neurology. 2010;133(1):300–306.
372. Hodges JR, Patterson K 2007. Semantic dementia: A unique clinicopathological syndrome. Lancet Neurol 6: 1004–1014
373. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. Neurology. 1967 May;17(5):427-42.
374. Holland D, Desikan RS, Dale AM, McEvoy LK.Higher rates of decline for women and apolipoprotein E epsilon4 carriers.Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. AJNR Am J Neuroradiol.2013;34(12):2287-2293.
375. Holm I. E., Englund E., Mackenzie I. R. A., Johannsen P., Isaacs A. M. (2007). A reassessment of the neuropathology of frontotemporal dementia linked to chromosome 3. J. Neuropathol. Exp. Neurol. 66, 884–891.
376. Holm IE, Isaacs AM, Mackenzie IRA 2009. Absence of FUS-immunoreactive pathology in frontotemporal dementia linked to chromosome 3 (FTD-3) caused by mutation in the CHMP2B gene. Acta Neuropathol 118: 719–720

377. Holton, J.L., Aoife, K., Mann, D.M., Al-Sarraj, S., Troakes, C., Dickson, D.W., Houlden, H., Ross, O.A., 2014. LRRK2 exonic variants and risk of multiple system atrophy. Neurology 83, 2256e2261.
378. Hooli BV, Kovacs-Vajna ZM, Mullin K, Blumenthal MA, Mattheisen M, Zhang C, Lange C, Mohapatra G, Bertram L, Tanzi RE (2014) Rare autosomal copy number variations in early-onset familial Alzheimer's disease. Mol Psychiatry 19: 676-681
379. Houlden, H., Baker, M., McGowan, E., et al. Variant Alzheimer's disease with spastic paraparesis and cotton wool plaques is caused by PS-1 mutations that lead to exceptionally high amyloid-beta concentrations. Ann Neurol, 48, 2000, 5, 806-807.
380. Houlden, H., Crook, R., Dolan, R.J., McLaughlin, J., Revesz, T., Hardy, J. A novel presenilin mutation (M233V) causing very early onset Alzheimer's disease with Lewy bodies. Neurosci Lett, 313, 2001, 1-2, 93-95.
381. Howard D, Patterson KE .The Pyramids and Palm Trees Test: A test of semantic access from words and pictures. 1992, Thames Valley Test Company.
382. Hsiung G.-Y. R., Fok A., Feldman H. H., Rademakers R., Mackenzie I. R. A. (2011). rs5848 polymorphism and serum progranulin level. J. Neurol. Sci. 300, 28–32.
383. Hsiung GY, DeJesus-Hernandez M, Feldman HH, Sengdy P, Bouchard-Kerr P, Dwosh E, Butler R, Leung B, Fok A, Rutherford NJ, Baker M, Rademakers R, Mackenzie IR. Clinical and pathological features of familial frontotemporal dementia caused by C9ORF72 mutation on chromosome 9p. Brain. 2012 Mar;135(Pt 3):709-22.
384. Hu F, Padukkavidana T, Vaegter CB, Brady OA, Zheng Y, Mackenzie IR, Feldman HH, Nykjaer A, Strittmatter SM 2010. Sortilin-mediated endocytosis determines levels of the frontotemporal dementia protein, progranulin. Neuron 68: 654–667
385. Hu WT, Seelaar H, Josephs KA, Knopman DS, Boeve BF, Sorenson EJ, Grossman M. Survival profiles of patients with frontotemporal dementia and motor neuron disease. Archives of Neurology. 2009;66(11):1359–1364.
386. Huang da, W., Sherman, B.T., Lempicki, R.A., 2009. Systematic and integrative analysis of large gene lists using DAVID bioinformatics resources. Nat. Protoc. 4, 44e57.
387. Huang Y. Abeta-independent roles of apolipoprotein E4 in the pathogenesis of Alzheimer's disease. Trends Mol Med. 2010;16(6):287–294.
388. Huey E. D., Grafman J., Wassermann E. M., Pietrini P., Tierney M. C., Ghetti B., et al. (2006). Characteristics of frontotemporal dementia patients with a Progranulinmutation. Ann. Neurol. 60, 374–380.
389. Huey ED, Mirza N, Putnam KT, Soares H, Csako G, Levy JA, Copenhaver B, Cohen RM, Sunderland T. Stability of CSF beta-amyloid(1-42) and tau levels by APOE genotype in Alzheimer patients. Dement Geriatr Cogn Disord. 2006;22:48–53.
390. Hughes CP, Berg L, Danziger WL, Coben LA, Martin RL. A new clinical scale for the staging of dementia. The British Journal of Psychiatry: the Journal of Mental Science. 1982;140(6):566–572.

391. Hunt DC. Young-onset dementia: a review of the literature and what it means for clinicians. J PsychosocNursMent Health Serv. 2011;49:28–33.
392. Hurley, R. S., Paller, K., Rogalski, E. & Mesulam, M.-M. Neural mechanisms of object naming and word comprehension in primary progressive aphasia. J. Neurosci. 32, 4848–4855 (2012).
393. Hutton M, Lendon CL, Rizzu P et al.,Association of missense and 5'-splice-site mutations in tau with the inherited dementia FTDP-17.Nature.1998 Jun 18;393(6686):702-5.
394. Hyman BT, Gomez-Isla T, Briggs M, et al. Apolipoprotein E and cognitive change in an elderly population. Ann Neurol 1996;40:55–66.
395. Hyman BT, Phelps CH, Beach TG, Bigio EH, Cairns NJ, Carrillo MC, Dickson DW, Duyckaerts C, Frosch MP, Masliah Eet al (2012) National Institute on Aging-Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. Alzheimers Dement 8: 1-13
396. Hyman BT. Amyloid-dependent and amyloid-independent stages of Alzheimer disease. Arch Neurol. 2011; 68:1062–1064.

397. Ibach B, Poljansky S, Barta W, Koller M, Wittmann M, Hajak G (2004) Patterns of referring of patients with frontotemporal lobar degeneration to psychiatric in- and out-patient services. Results from a prospective multicentre study. Dement Geriatr Cogn Disord 17:269–273
398. Ichikawa H, Koyama S, Ohno H, Ishihara K, Nagumo K, Kawamura M. Writing errors and anosognosia in amyotrophic lateral sclerosis with dementia. Behav Neurol. 2008;19(3):107-16.
399. Ichikawa H, Ohno H, Murakami H, Ohnaka Y, Kawamura M. Writing error may be a predictive sign for impending brain atrophy progression in amyotrophic lateral sclerosis: a preliminary study using X-ray computed tomography. Eur Neurol. 2011;65(6):346-51.

400. Ikeda M, Ishikawa T, Tanabe H (2004) Epidemiology of frontotemporal lobar degeneration. Dement Geriatr Cogn Disord 17:265–268
401. Ikejima C, Yasuno F, Mizukami K, Sasaki M, Tanimukai S, Asada T. Prevalence and causes of Early Onset Dementia in Japan: a population-based study. Stroke 2009; 40(8): 2709-14.
402. Ikeuchi T, Kaneko H, Miyashita A, Nozaki H, Kasuga K, Tsukie T, Tsuchiya M, Imamura T, Ishizu H, Aoki K, Ishikawa A, Onodera O, Kuwano R, Nishizawa M. Mutational analysis in early-onset familial dementia in the Japanese population. The role of PSEN1 and MAPT R406W mutations. Dement Geriatr Cogn Disord. 2008;26(1):43-9.
403. Ingvar DH, Gustafson L (1970) Regional cerebral blood flow in organic dementia with early onset. Acta Neurol Scand 46(Suppl 43):42–73
404. International League Against Epilepsy Consortium on Complex Epilepsies. Electronic address e-auea (2014) Genetic determinants of common epilepsies: a meta-analysis of genome-wide association studies. Lancet Neurol 13: 893-903

405. Ioannidis P, Konstantinopoulou E, Maiovis P, Karacostas D. The frontotemporal dementias in a tertiary referral center: classifica- tion and demographic characteristics in a series of 232 cases. J NeurolSci 2012;318(1-2):171–173
406. Ishihara K, Ichikawa H, Suzuki Y, Shiota J, Nakano I, Kawamura M. Is lesion of Exner's area linked to progressive agraphia in amyotrophic lateral sclerosis with dementia? An autopsy case report. Behav Neurol. 2010;23(3):153-8.
407. Ishikawa S, Tachibana N, Tabata KI, et al. Muscle CT scan findings in McLeod syndrome and chorea-acanthocytosis. Muscle Nerve 2000; 23: 1113–1116.

408. Ishiura H, Takahashi Y, Mitsui J, Yoshida S, Kihira T, Kokubo Y, Kuzuhara S, Ranum LP, Tamaoki T, Ichikawa Y, Date H, Goto J, Tsuji S. C9ORF72 repeat expansion in amyotrophic lateral sclerosis in the Kii peninsula of Japan.Arch Neurol. 2012 ;69(9):1154-8.

409. Ismail, J. Cooper-Knock, J.R. Highley, et al. Concurrence of multiple sclerosis and amyotrophic lateral sclerosis in patients with hexanucleotide repeat expansions of C9ORF72. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 84 (1) (Jan 2013), pp. 79–87.

410. Jack CR Jr, Wiste HJ, Knopman DS, Vemuri P, Mielke MM, Weigand SD, Senjem ML, Gunter JL, Lowe V, Gregg BE, Pankratz VS, Petersen RC. Rates of β-amyloid accumulation are independent of hippocampal neurodegeneration. Neurology. 2014 ;82(18):1605-12.

411. Jack, C.R., Wiste, H.J., Lesnick, T.G.,Weigand, S.D., Knopman, D.S., Vemuri, P., Pankratz, V.S.,Senjem, M.L., Gunter, J.L., Mielke, M.M., Lowe, V.J., Boeve, B.F., Petersen, R.C., 2013.Brain beta-amyloid load approaches a plateau. Neurology 80, 890–896.

412. Jacobs D, Sano M, Marder K, et al. Age at onset of Alzheimer`s disesase:relation to pattern of cognitive dysfuncyion and rate decline. Neurology 1994; 44(7): 1215-20.
413. Janssen JC, Beck JA, Campbell TA, Dickinson A, Fox NC, Harvey RJ, Houlden H, Rossor MN, Collinge J. Early onset familial Alzheimer's disease: Mutation frequency in 31 families.Neurology. 2003 Jan 28;60(2):235-9.
414. Jayapalan, S., Natarajan, J., 2013. The role of CDK5 and GSK3B kinases in hyper-phosphorylation of microtubule associated protein tau (MAPT) in Alzheimer's disease. Bioinformation 9, 1023e1030.
415. Jellinger, K.A., Attems, J., 2007. Neurofibrillary tangle-predominant dementia: comparison with classical Alzheimer disease. Acta Neuropathol. 113, 107e117.
416. Jiao J, Herl LD, Farese RV, Gao FB. MicroRNA-29b regulates the expression level of human progranulin, a secreted glycoprotein implicated in frontotemporal dementia. PLoS One. 2010 May 10;5(5):e10551.
417. Johnson GVW, Jenkins SM. Tau protein in normal and Alzheimer's disease brain. Journal of Alzheimer's Disease. 1999; 1:307–328.

418. Johnson J, Diehl-Schmid J, Mendez M, Neuhaus J, Shapira J, Forman MS, Miller BL. Frontotemporal lobar degeneration: demographic characteristics of 353 patients. Archives of Neurology. 2005;62(6):925–930.
419. Johnson JK, Head E, Kim R, Starr A, Cotman CW (1999) Clinical and pathological evidence for a frontal variant of Alzheimer disease. Arch Neurol 56: 1233-1239
420. Johnson JO, Mandrioli J, Benatar M, Abramzon Y, Van Deerlin VM, Trojanowski JQ, Gibbs JR, Brunetti M, Gronka S, Wuu J, et al. 2010. Exome sequencing reveals VCP mutations as a cause of familial ALS. Neuron 68: 857–864
421. Johnson VE, Stewart W, Smith DH. Traumatic brain injury and amyloid-beta pathology: a link to Alzheimer's disease? Nat Rev Neurosci. 2010;11:361–370.
422. Jorm AF, Korten AE, Henderson AS. The prevalence of dementia: a quantitative integration of the literature. ActaPsychiatrScand 1987; 76(5): 465-79.
423. Josephs K. A., Petersen R. C., Knopman D. S., Boeve B. F., Whitwell J. L., Duffy J. R., et al. (2006). Clinicopathologic analysis of frontotemporal and corticobasal degenerations and PSP. Neurology 66, 41–48.
424. Josephs KA, Dickson DW 2007. Frontotemporal lobar degeneration with upper motor neuron disease/primary lateral sclerosis. Neurology 69: 1800–1801
425. Josephs KA, Duffy JR, Strand EA, Whitwell JL, Layton KF, Parisi JE, Hauser MF, Witte RJ, Boeve BF, Knopman DS, et al. 2006. Clinicopathological and imaging correlates of progressive aphasia and apraxia of speech. Brain 129: 1385–1398
426. Josephs KA, Murray ME, Whitwell JL, Parisi JE, Petrucelli L, Jack CR, Petersen RC, Dickson DW (2014) Staging TDP-43 pathology in Alzheimer's disease. Acta Neuropathol 127: 441-450
427. Josephs KA, Whitwell JL, Parisi JE, Petersen RC, Boeve BF, Jack CR, Dickson DW 2010. Caudate atrophy on MRI is a characteristic feature of FTLD-FUS. Eur J Neurol 17: 969–975
428. Josephs, K.A., Hodges, J.R., Snowden, J.S., Mackenzie, I.R., Neumann, M., Mann, D.M., Dickson, D.W., 2011. Neuropathological background of phenotypical variability in frontotemporal dementia. Acta Neuropathol. 122, 137e153.
429. Joshi A, Ringman JM, Lee AS, et al. Comparison of clinical characteristics between familial and non-familial early onset Alzheimer's disease. J Neurol. 2012 (epub).
430. Ju JS, Weihl CC 2010. Inclusion body myopathy, Paget's disease of the bone and frontotemporal dementia: A disorder of autophagy. Hum Mol Genet 19: R38–R45
431. Jung HH, Brandner S. Malignant McLeod myopathy. Muscle Nerve 2002;26:424-427.
432. Jung HH, Danek A, Walker RH. Neuroacanthocytosis syndromes. Orphanet J Rare Dis 2011;25;6:68.
433. Jung HH, Hergersberg M, Kneifel S, Alkadhi H, Schiess R, Weigell-Weber M, Daniels G, Kollias S, Hess K: McLeod syndrome: a novel mutation, predominant psychiatric manifestations, and distinct striatal imaging findings. AnnNeurol 2001, 49(3):384-392.
434. Jung HH, Russo D, Redman C, Brandner S. Kell and XK immunohistochemistry in McLeod myopathy. Muscle Nerve. 2001 Oct;24(10):1346-51.

435. Jungwirth S, Zehetmayer S, Hinterberger M, Tragl KH, Fischer P. The validity of amnestic MCI and non-amnestic MCI at age 75 in the prediction of Alzheimer's dementia and vascular dementia. Int Psychogeriat. 2012; 24:959–966.
436. Kageyama Y, Matsumoto K, Ichikawa K, Ueno S, Ichiba M, Nakamura M, et al. A new phenotype of chorea-acanthocytosis with dilated cardiomyopathy and myopathy. Mov Disord 2007; 22:1669-1670.

437. Kalaria, R.N., Ogeng'o, J.A., Patel, N.B., Sayi, J.G., Kitinya, J.N., Chande, H.M., Matuja, W.B., Mtui, E.P., Kimani, J.K., Premkumar, D.R., Koss, E., Gatere, S., Friedland, R.P. Evaluation of risk factors for Alzheimer's disease in elderly east Africans. Brain Res Bull., 44, 1997, 5, 573-577
438. Kaplan E, Goodglass H, Weintraub S: The Boston Naming Test, Boston, Veterans Administration Medical Center, 1978.
439. Karageorgiou E, Miller B. Frontotemporal Lobar Degeneration: A Clinical Approach. SeminNeurol 2014; 34(02): 189-201)
440. Katzman R. Editorial: The prevalence and malignancy of Alzheimer disease. A major killer. Arch Neurol. 1976;33:217–218.
441. Kawakami, F., Ichikawa, T., 2015. The role of alpha-synuclein and LRRK2 in tau phosphorylation. Parkinsons Dis. 2015, 734746.
442. Kawas C, Resnick S, Morrison A, et al. A prospective study of estrogen replacement therapy and the risk of developing Alzheimer's disease: The Baltimore Longitudinal Study of Aging. Neurology 1997;48:1517–1521.
443. Kay DW, Forster DP, Newens AJ. Long- term survival, place of death, and death certification in clinically diagnosed pre-senile dementia in northen England: follow-up after 8-12 years. Br J Psychiatry 2000; 177: 156-62.
444. Kelley B. J., Haidar W., Boeve B. F., Baker M., Graff-Radford N. R., Krefft T., et al. (2009). Prominent phenotypic variability associated with mutations in progranulin. Neurobiol. Aging 30, 739–751.
445. Kelley B. J., Haidar W., Boeve B. F., Baker M., Shiung M., Knopman D. S., et al. (2010). Alzheimer disease–like phenotype associated with the c.154delA mutation in progranulin. Arch. Neurol. 67, 171–177.
446. Kelley BJ, Boeve BF, Josephs KA. Young-Onset Dementia: Demographic and Etiologic Characteristics of 235 Patients. Arch Neurol 2008; 65 (11):1502-8
447. Kertesz A, Davidson W, Fox H. Frontal behavioral inventory: diagnostic criteria for frontal lobe dementia. Can J Neurol Sci 1997;24:29-36.
448. Kertesz A, Davidson W, Munoz DG (1999) Clinical and pathological overlap between frontotemporal dementia, primary progressive aphasia and corticobasal degeneration: the Pick complex. Dement Geriatr Cogn Disord 10(Suppl 1):46–49
449. Kertesz A, Hudson L, Mackenzie IRA, Munoz DG 1994.The pathology and nosology of primary progressive aphasia. Neurology 44: 2065–2072
450. Kertesz A, Martinez-Lage P, Davidson W, Munoz DG 2000. The corticobasal degeneration syndrome overlaps progressive aphasia and frontotemporal dementia. Neurology 55: 1368–1375

451. Kertesz A, McMonagle P, Blair M, Davidson W, Munoz DG. The evolution and pathology of frontotemporal dementia. Brain: a Journal of Neurology. 2005;128(Pt 9):1996–2005.
452. Kertesz A, Nadkarni N, Davidson W, Thomas A. The Frontal Behavioral Inventory in the differential diagnosis of frontotemporal dementia. Journal of the International Neuropsychological Society: JINS. 2000;6(4):460–468.
453. Kertesz A., Kawarai T., Rogaeva E., St George-Hyslop P., Poorkaj P., Bird T. D., et al. (2000). Familial frontotemporal dementia with ubiquitin-positive, tau-negative inclusions. Neurology 54, 818–827.
454. Kester MI, Blankenstein MA, Bouwman FH, Van Elk EJ, Scheltens P, van der Flier WM. CSF Biomarkers in Alzheimer's Disease and Controls: Associations with APOE Genotype are Modified by Age. Journal of Alzheimer's Disease. 2009;16:601–607.
455. Khan BK, Yokoyama JS, Takada LT , et al. Atypical, slowly progressive behavioural variant frontotemporal dementia associated with C9ORF72 hexanucleotide expansion. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2012; 83 (4) 358-364
456. Kieren Po • Felicity V. C. Leslie • Natalie Gracia • Lauren Bartley • John B. J. Kwok • Glenda M. Halliday • John R. Hodges • James R. Burrell. Heritability in frontotemporal dementia: more missing pieces? J Neurol (2014) 261:2170–2177
457. Kim H. J., Kim N. C., Wang Y.-D., Scarborough E. A., Moore J., Diaz Z., et al. (2013). Mutations in prion-like domains in hnRNPA2B1 and hnRNPA1 cause multisystem proteinopathy and ALS. Nature 495, 467–473.
458. Kim HG, Kishikawa S, Higgins AW, Seong IS, Donovan DJ, Shen Y, Lally E, Weiss LA, Najm J, Kutsche Ket al (2008) Disruption of neurexin 1 associated with autism spectrum disorder. Am J Hum Genet 82: 199-207
459. Kim J, Basak JM, Holtzman DM.The role of apolipoprotein E in Alzheimer's disease.Neuron.2009;63(3):287-303.
460. Kim SY, Yasuda S, Tanaka H, Yamagata K, Kim H (2011) Non-clustered protocadherin. Cell Adh Migr 5: 97-105
461. Kimura M, Matsumoto N. Neuronal activity in the basal ganglia. Functional implications. Adv Neurol 1997;74, 111–118
462. Kipps CM, Hodges JR, Hornberger M. Nonprogressive behavioural frontotemporal dementia: recent developments and clinical implications of the 'bvFTD phenocopy syndrome'. Curr Opin Neurol 2010; 23 (6) 628-632
463. Kipps CM, Davies RR, Mitchell J, Kril JJ, Halliday GM, Hodges JR. Clinical significance of lobar atrophy in frontotemporal dementia: application of an MRI visual rating scale. Dement Geriatr Cogn Disord. 2007;23(5):334-42.
464. Kircher, M., Witten, D.M., Jain, P., O'Roak, B.J., Cooper, G.M., Shendure, J., 2014. A general framework for estimating the relative pathogenicity of human genetic variants. Nat. Genet. 46, 310e315.
465. Klünemann HH, Ridha BH, Magy L, Wherrett JR, Hemelsoet DM, Keen RW, De Bleecker JL, Rossor MN, Marienhagen J, Klein HE, Peltonen L, Paloneva J. The

genetic causes of basal ganglia calcification, dementia, and bone cysts: DAP12 and TREM2.Neurology. 2005 May 10;64(9):1502-7.
466. Knopman DS (1993) Overview of dementia lacking distinctive histology: pathological designation of a progressive dementia. Dementia 4:132–136
467. Knopman DS, Mastri AR, Frey WH 2nd, Sung JH, Rustan T (1990) Dementia lacking distinctive histologic features: a common non- Alzheimer degenerative dementia. Neurology 40:251–256
468. Knopman DS, Parisi JE, Salviati A, Floriach-Robert M, Boeve BF, Ivnik RJ, Smith GE, Dickson DW, Johnson KA, Petersen LE, McDonald W, Braak H, Petersen RC. Neuropathology of cognitively normal elderly. Journal of Neuropathol and Exper. 2003; 62:1087–1095.
469. Knopman DS, Petersen RC, Edland SD, Cha RH, Rocca WA.The incidence of frontotemporal lobar degeneration in Rochester, Minnesota, 1990 through 1994. Neurology 2004; 62(3): 506-8.
470. Knopman DS, Roberts RO. Estimating the Number of Persons with Frontotemporal Lobar Degeneration in the US Population. Journal of Molecular Neuroscience: MN. 2011;45(3):330–335.
471. Knopman DS. β-Amyloidosis and neurodegeneration in Alzheimer disease: who's on first? Neurology. 2014 May 20;82(20):1756-7.
472. Kobayashi K, Hayashi M, Kidani T, Ujike H, Iijima M, Ishihara T, Nakano H, Sugimori K, Shimazaki M, Kuroda S, Koshino Y (2004) Pick's disease pathology of a missense mutation of S305N of frontotemporal dementia and parkinsonism linked to chromosome 17: another phenotype of S305N. Dement Geriatr Cogn Disord 17:293–297
473. Koedam EL, Lauffer V, van der Vlies AE, et al. Early-versus late-onset Alzheimer's disease: more than age alone. J Alzheimers Dis. 2010;19:1401–1408.
474. Koedam EL, Lehmann M, van der Flier WM, Scheltens P, Pijnenburg YA, Fox N, Barkhof F, Wattjes MP. Visual assessment of posterior atrophy development of a MRI rating scale. Eur Radiol. 2011 Dec;21(12):2618-25.
475. Kohli MA, John-Williams K, Rajbhandary R,et al. Repeat expansions in the C9ORF72 gene contribute to Alzheimer's disease in Caucasians. Neurobiol Aging. 2013 May;34(5):1519.e5-12.
476. Kokmen E, Beard CM, Offord KP, Kurland LT. Prevalence of Medically diagnosed dementia.Neurology 39:773-6 (1989).
477. Konno T, Shiga A, Tsujino A, Sugai A, Kato T, Kanai K, Yokoseki A, Eguchi H, Kuwabara S, Nishizawa M, Takahashi H, Onodera O. Japanese amyotrophic lateral sclerosis patients with GGGGCC hexanucleotide repeat expansion in C9ORF72. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2013 Apr;84(4):398-401.
478. Koolen DA, Vissers LELM, Pfundt R, de Leeuw N, Knight SJL, Regan R, Kooy RF, Reyniers E, Romano C, Fichera M, et al. 2006. A new chromosome 17q21.31 microdeletion syndrome associated with a common inversion polymorphism. Nat Genet 38: 999–1001
479. Koric L, Felician O, Guedj E, et al. Could clinical profile influence CSF biomarkers in early-onset Alzheimer disease? Alzheimer Dis AssocDisord. 2010;24:278–283.

480. Kovacs GG, Botond G, Budka H (2010) Protein coding of neurodegenerative dementias: the neuropathological basis of biomarker diagnostics. Acta neuropathologica 119: 389-408
481. Kovacs GG, Majtenyi K, Spina S, Murrell JR, Gelpi E, Höftberger R, Fraser G, Crowther RA, Goedert M, Budka H, et al. 2008. White matter tauopathy with globular glial inclusions: A distinct sporadic frontotemporal lobar degeneration. J Neuropathol Exp Neurol 67: 963–975
482. Kovacs GG, Murrell JR, Horvath S, Haraszti L, Majtenyi K, Molnar MJ, Budka H, Ghetti B, Spina S 2009. TARDBP variation associated with frontotemporal dementia, supranuclear gaze palsy, and chorea. Mov Disord 24: 1843–1847
483. Kovacs GG, van der Zee J, Hort J, Kristoferitsch W, Leitha T, Höftberger R, Ströbel T, Van Broeckhoven C, Matej R. Clinicopathological description of two cases with SQSTM1 gene mutation associated with frontotemporal dementia. Neuropathology. 2015 Aug 3.
484. Kovacs, G.G., 2015. Invited review: neuropathology of tauopathies: principles and practice. Neuropathol. Appl. Neurobiol. 41, 3e23.
485. Kowalska A, Pruchnik-Wolińska D, Florczak J, Szczech J, Kozubski W, Rossa G, Wender M. Presenilin 1 mutations in Polish families with early-onset Alzheimer's disease. Folia Neuropathol. 2004;42(1):9-14.
486. Kozauer N, Katz R (2013) Regulatory innovation and drug development for early-stage Alzheimer's disease. N Engl J Med 368:1169–1171
487. Kramer JH, Jurik J, Sha SJ , et al. Distinctive neuropsychological patterns in frontotemporal dementia, semantic dementia, and Alzheimer disease. Cogn Behav Neurol 2003; 16 (4) 211-218
488. Kril JJ, Halliday GM (2004) Clinicopathological staging of frontotemporal dementia severity: correlation with regional atrophy.Dement Geriatr Cogn Disord 17:311–315
489. Kumari U, Tan EK (2009) LRRK2 in Parkinson's disease: genetic and clinical studies from patients. FEBS J 276: 6455-6463
490. Kurz A, Egensperger R, Haupt M, Lautenschlager N, Romero B, Graeber MB, Müller U.Apolipoprotein E epsilon 4 allele, cognitive decline, and deterioration of everyday performance in Alzheimer's disease.Neurology. 1996 Aug;47(2):440-3.
491. Kwiatkowski TJ, Bosco DA, LeClerc AL, Tamrazian E, Vanderburg CR, Russ C, Davis A, Gilchrist J, Kasarskis EJ, Munsat T, et al. 2009. Mutations in the FUS/TLS gene on chromosome 16 cause familial amyotrophic lateral sclerosis. Science 323: 1205–1211
492. Kwok, J.B., Loy, C.T., Hamilton, G., Lau, E., Hallupp, M., Williams, J., Owen, M.J., Broe, G.A., Tang, N., Lam, L., Powell, J.F., Lovestone, S., Schofield, P.R., 2008. Glycogen synthase kinase-3beta and tau genes interact in Alzheimer's disease. Ann. Neurol. 64, 446e454.
493. Kwok, J.B., Taddei, K., Hallupp, et al. Two novel (M233T and R278T) presenilin-1 mutations in early-onset Alzheimer's disease pedigrees and preliminary evidence for association of presenilin-1 mutations with a novel phenotype. Neuroreport, 14, 1997, 8, 1537-1542.

494. Lange M, Norton W, Coolen M, Chaminade M, Merker S, Proft F, Schmitt A, Vernier P, Lesch KP, Bally-Cuif L (2012) The ADHD-susceptibility gene lphn3.1 modulates dopaminergic neuron formation and locomotor activity during zebrafish development. Mol Psychiatry 17: 946-954
495. Larner AJ, Doran M. Clinical phenotypic heterogeneity of Alzheimer's disease associated with mutations of the presenilin-1 gene. J Neurol. 2006;253:139–158.
496. Larner AJ. Frontal variant Alzheimer's disease: a reappraisal. ClinNeurolNeurosurg 2006; 108: 705–8.
497. Lattante S, Le Ber I, Camuzat A, Dayan S, Godard C, Van Bortel I, De Septenville A, Ciura S, Brice A, Kabashi E; French Research Network on FTD and FTD-ALS. TREM2 mutations are rare in a French cohort of patients with frontotemporal dementia.Neurobiol Aging. 2013 Oct;34(10):2443.e1-2.
498. Laurin N, Brown JP, Morissette J, Raymond V. Recurrent mutation of the gene encoding sequestosome 1 (SQSTM1/p62) in Paget disease of bone. Am J Hum Genet. 2002;70(6):1582–1588.
499. Lautner R, Palmqvist S, Mattsson N, et al.; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative.Apolipoprotein E genotype and the diagnostic accuracy of cerebrospinal fluid biomarkers for Alzheimer disease.JAMA Psychiatry. 2014;71(10):1183-1191.
500. Lazarou IN1, Guerne PA. Classification, diagnosis, and management of idiopathic inflammatory myopathies. J Rheumatol 2013; 40:550-564.

501. Le Ber I, Camuzat A, Guerreiro R, et al. French Clinical and Genetic Research Network on FTD/FTD-ALS. SQSTM1 mutations in French patients with frontotemporal dementia or frontotemporal dementia with amyotrophic lateral sclerosis. JAMA Neurol. 2013 Nov;70(11):1403-10.
502. Le Ber I, De Septenville A, Guerreiro R, Bras J, Camuzat A, Caroppo P, Lattante S, Couarch P, Kabashi E, Bouya-Ahmed K, Dubois B, Brice A. Homozygous TREM2 mutation in a family with atypical frontotemporal dementia.Neurobiol Aging. 2014 Oct;35(10):2419.e23-5.
503. Le Ber I, Guedj E, Gabelle A , et al; French research network on FTD/FTD-MND. Demographic, neurological and behavioural characteristics and brain perfusion SPECT in frontal variant of frontotemporal dementia. Brain 2006; 129 (Pt 11) 3051-3065
504. Le Ber I., Camuzat A., Berger E., Hannequin D., Laquerriere A., Golfier V., et al. (2009). Chromosome 9p-linked families with frontotemporal dementia associated with motor neuron disease. Neurology 72, 1669–1676.
505. Le Ber I., Camuzat A., Hannequin D., Pasquier F., Guedj E., Rovelet-Lecrux A., et al. (2008). Phenotype variability in progranulin mutation carriers: a clinical, neuropsychological, imaging and genetic study. Brain 131, 732–746.
506. Le Ber I. Genetics of frontotemporal lobar degeneration: an up-date and diagnosis algorithm. Rev Neurol (Paris). 2013 Oct;169(10):811-9.
507. Le Corre S, Klafki HW, Plesnila N, Hübinger G, Obermeier A, Sahagún H, Monse B, Seneci P, Lewis J, Eriksen J, et al. 2006. An inhibitor of tau hyperphosphorylation prevents severe motor impairments in tau transgenic mice. Proc Natl Acad Sci 103: 9673–9678

508. Lee JA, Beigneux A, Tariq Ahmad S, Young SG, Gao FB 2007. ESCRT-III dysfunction causes autophagosome accumulation and neurodegeneration. Curr Biol 17: 1561–1567
509. Lee M.-J., Chen T.-F., Cheng T.-W., Chiu M.-J. (2011). rs5848 variant of progranulin gene is a risk of Alzheimer's disease in the Taiwanese population. Neurodegener. Dis. 8, 216–220.
510. Lee SE, Rabinovici GD, Mayo MC , et al. Clinicopathological correlations in corticobasal degeneration. Ann Neurol 2011; 70 (2) 327-340
511. Lee SE. Guam dementia syndrome revisited in 2011. Curr Opin Neurol 2011; 24 (6) 517-524
512. Lehmann M, Madison CM, Ghosh PM, Seeley WW, Mormino E, Greicius MD, et al. Intrinsic connectivity networks in healthy subjects explain clinical variability in Alzheimer's disease. Proc Nat AcadSci 2013b; 110: 11606–11.
513. Lesage S, Le Ber I, Condroyer C, Broussolle E, Gabelle A, Thobois S, Pasquier F, Mondon K, Dion PA, Rochefort D, Rouleau GA, Durr A, Brice A (2013) C9orf72 repeat expansions are a rare genetic cause of Parkinsonism. Brain 136: 385–391
514. Leung, J.C., Klein, C., Friedman, J., Vieregge, P., Jacobs, H., Doheny, D., Kamm, C., DeLeon, D., Pramstaller, P.P., Penney, J.B., Eisengart, M., Jankovic, J., Gasser, T., Bressman, S.B., Corey, D.P., Kramer, P., Brin, M.F., Ozelius, L.J., Breakefield, X.O., 2001. Novel mutation in the TOR1A (DYT1) gene in atypical early onset dystonia and polymorphisms in dystonia and early onset parkinsonism. Neurogenetics 3, 133e143.
515. Levy, E., Carman, M.D., Fernandez-Madrid, I.J., Power, M.D., Lieberburg, I., van Duinen, S.G., Bots, G.T., Luyendijk, W., Frangione, B. Mutation of the Alzheimer's disease amyloid gene in hereditary cerebral hemorrhage, Dutch type. Science, 248, 1990, 4959, 1124-1126.
516. Levy-Lahad, E., Wasco, W., Poorkaj, P., Romano, D.M., Oshima, J., Pettingell, W.H., Yu, C.E., Jondro, P.D., Schmidt, S.D., Wang, K. Candidate gene for the chromosome 1 familial Alzheimer's disease locus. Science, 269, 1995, 5226, 973-977.
517. Lewis J, Dickson DW, Lin WL, Chisholm L, Corral A, Jones G, Yen SH, Sahara N, Skipper L, Yager D, et al. 2001. Enhanced neurofibrillary degeneration in transgenic mice expressing mutant tau and APP. Science 293: 1487–1491
518. Lezak M. 1995. Neuropsychological Assessment, Oxford University Press, New York 1995
519. Li H, Durbin R (2009) Fast and accurate short read alignment with Burrows-Wheeler transform. Bioinformatics 25: 1754-1760
520. Li JQ, Tan L, Yu JT (2014) The role of the LRRK2 gene in Parkinsonism. Mol Neurodegener 9: 47
521. Li X, Patel JC, Wang J, Avshalumov MV, Nicholson C, Buxbaum JD, Elder GA, Rice ME, Yue Z (2010) Enhanced striatal dopamine transmission and motor performance with LRRK2 overexpression in mice is eliminated by familial Parkinson's disease mutation G2019S. J Neurosci 30: 1788-1797

522. Li Y, Liu W, Oo TF, Wang L, Tang Y, Jackson-Lewis V, Zhou C, Geghman K, Bogdanov M, Przedborski Set al (2009) Mutant LRRK2(R1441G) BAC transgenic mice recapitulate cardinal features of Parkinson's disease. Nat Neurosci 12: 826-828
523. Li H, Durbin R. Fast and accurate short read alignment with Burrows-Wheeler transform. Bioinformatics. 2009 Jul 15;25(14):1754-60
524. Licht EA, McMurtray AM, Saul RE, et al. Cognitive differences between early- and late-onset Alzheimer's disease.Am J Alzheimers Dis Other Demen. 2007;22:218–222.
525. Lind J, Larsson A, Persson J, et al. Reduced hippocampal volume in non-demented carriers of the apolipoprotein E epsilon4: relation to chronological age and recognition memory. Neurosci Lett. 2006;396:23–27.
526. Lindquist SG, Duno M, Batbayli M, Puschmann A, Braendgaard H, Mardosiene S, Svenstrup K, Pinborg LH, Vestergaard K, Hjermind LE, Stokholm J, Andersen BB, Johannsen P, Nielsen JE. Corticobasal and ataxia syndromes widen the spectrum of C9ORF72 hexanucleotide expansion disease. Clin Genet. 2013 Mar;83(3):279-83.
527. Ling H, Kara E, Bandopadhyay R, Hardy J, Holton J, Xiromerisiou G, Lees A, Houlden H, Revesz T (2013) TDP-43 pathology in a patient carrying G2019S LRRK2 mutation and a novel p.Q124E MAPT. Neurobiol Aging 34: 2889 e2885-2889
528. Lippa CF, Cohen R, Smith TW, Drachman DA 1991. Primary progressive aphasia with focal neuronal achromasia. Neurology 41: 882–886
529. Lippa, C.F., Nee, L.E., Mori, H., St George-Hyslop, P. Abeta-42 deposition precedes other changes in PS-1 Alzheimer's disease. Lancet, 352, 1998, 9134, 1117-1118.
530. Lippa, C.F., Schmidt, M.L., Nee, L.E., Bird, T., Nochlin, D., Hulette, C., Mori, H., Lee, V.M., Trojanowski, J.Q. AMY plaques in familial AD: comparison with sporadic Alzheimer's disease. Neurology, 54, 2000, 11, 100-104.
531. Litvan I, Agid Y, Calne D, Campbell G, Dubois B, Duvoisin RC, Goetz CG, Golbe LI, Grafman J, Growdon JH, et al. 1996. Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome). Neurology 47: 1–9
532. Litvan I, Mega MS, Cummings JL, Fairbanks L. Neuropsychiatric aspects of progressive supranuclear palsy. Neurology, 5, 1996, 47, 1184-1189.
533. Liu CC, Kanekiyo T, Xu H, Bu G (2013) Apolipoprotein E and Alzheimer disease: risk, mechanisms and therapy. Nat Rev Neurol 26:32
534. Liu W, Miller BL, Kramer JH , et al. Behavioral disorders in the frontal and temporal variants of frontotemporal dementia. Neurology 2004; 62 (5) 742-748
535. Liu X (1995) Pattern of synapse loss in neurodegnerative disorders. A comparison between frontal lobe degeneration of non-Alzheimer type and Alzheimer's disease. In: Dept of Neuropathology. Lund University, Lund
536. Liu Y, Yu JT, Zong Y, Zhou J, Tan L. C9ORF72mutations in neurodegenerative diseases.Mol Neurobiol. 2014 Feb;49(1):386-98.
537. Locke PA, Conneally PM, Tanzi RE, Gusella JF, Haines JL. Apolipoprotein E4 allele and Alzheimer disease: examination of allelic association and effect on age at onset in both early- and late-onset cases. Genet Epidemiol. 1995;12(1):83-92.

538. Lomen-Hoerth C., Anderson T., Miller B. (2002). The overlap of amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. Neurology 59, 1077–1079.
539. Lorefice L, Murru, Fenu G, et al. A genetic association study of two genes linked to neurodegeneration in a Sardinian multiple sclerosis population: The TARDBP Ala382Thr mutation and C9orf72 expansion. J Neurol Sci. 2015 Oct 15;357(1-2):229-34.
540. Lossos A, Dobson-Stone C, Monaco AP, et al. Early clinical heterogeneity in choreoacanthocytosis. Arch Neurol 2005; 62: 611–614.
541. Lu¨ers T, Spatz H. 1957. Picksche Krankheit. In Handbuch der speziellen Anatomie und Histologie (ed. Henke F, Lubarsch O), Vol. 13, pp. 614–715.Springer, Berlin.
542. Lucchini R, Benedetti L, Borghesi S, Garattini S, Parrinello G, Alessio L (2003) Exposure to neurotoxic metals and prevalence of parkinsonian syndrome in the area of Brescia. G Ital Med Lav Ergon 25:88–89
543. Luty A. A., Kwok J. B., Thompson E. M., Blumbergs P., Brooks W. S., Loy C. T., et al. (2008). Pedigree with frontotemporal lobar degeneration – motor neuron disease and Tar DNA binding protein-43 positive neuropathology: genetic linkage to chromosome 9. BMC Neurol. 8:32.
544. Mack, J. E. et al. Word-finding pauses in primary progressive aphasia (PPA): effects of lexical category. Presented at the 43rd Clinical Aphasiology Conference. (2013).
545. Mackenzie I. R. A., Neumann M., Baborie A., Sampathu D. M., Plessis D., Jaros E., et al. (2011). A harmonized classification system for FTLD-TDP pathology. Acta Neuropathol. 122, 111–113.
546. Mackenzie I. R. A., Neumann M., Bigio E. H., Cairns N. J., Alafuzoff I., Kril J., et al. (2008). Nomenclature for neuropathologic subtypes of frontotemporal lobar degeneration: consensus recommendations. Acta Neuropathol. 117, 15–18.
547. Mackenzie I. R. A., Neumann M., Bigio E. H., Cairns N. J., Alafuzoff I., Kril J., et al. (2010). Nomenclature and nosology for neuropathologic subtypes of frontotemporal lobar degeneration: an update. Acta Neuropathol. 119, 1–4.
548. Mackenzie I. R. A., Shi J., Shaw C. L., Duplessis D., Neary D., Snowden J. S., et al. (2006). Dementia lacking distinctive histology (DLDH) revisited. Acta Neuropathol. 112, 551–559.
549. Mackenzie IR, Baborie A, Pickering-Brown S, Du Plessis D, Jaros E, Perry RH, Neary D, Snowden JS, Mann DMA 2006. Heterogeneity of ubiquitin pathology in frontotemporal lobar degeneration.Classification and relation to clinical phenotype. Acta Neuropathol 112: 539–549
550. Mackenzie, I.R., Neumann, M., Baborie, A., Sampathu, D.M., Du Plessis, D., Jaros, E., Perry, R.H., Trojanowski, J.Q., Mann, D.M., Lee, V.M., 2011. A harmonized clas- sification system for FTLD-TDP pathology. Acta Neuropathol. 122, 111e113.
551. Maddalena A, Papassotiropoulos A, Muller-Tillmanns B, Jung HH, Hegi T, Nitsch RM, Hock C. Biochemical diagnosis of Alzheimer disease by measuring the cerebrospinal fluid ratio of phosphorylated tau protein to beta-amyloid peptide42. Arch Neurol. 2003; 60:1202–1206.

552. Mahoney CJ, Beck J, Rohrer JD, Lashley T, Mok K, Shakespeare T, Yeatman T, Warrington EK, Schott JM, Fox NC, Rossor MN, Hardy J, Collinge J, Revesz T, Mead S et al (2012) Frontotemporal dementia with the C9ORF72 hexanucleotide repeat expansion: clinical, neuroanatomical and neuropathological features. Brain 135:736–750
553. Majounie E, Abramzon Y, Renton AE, Perry R, Bassett SS, Pletnikova O, Troncoso JC, Hardy J, Singleton AB, Traynor BJ. Repeat expansion in C9ORF72 in Alzheimer's disease. N Engl J Med. 2012 Jan 19;366(3):283-4.
554. Majounie E, Renton AE, Mok K, et al. 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.
555. Mandelkow EM, Mandelkow E. Tau in Alzheimer's disease. Trends Cell Biol. 1998; 8:425–427.
556. Mann, D.M. The pathological association between Down syndrome and Alzheimer disease. Mech Ageing Dev., 43, 1988, 2, 99-136.
557. Mann, D.M., Takeuchi, A., Sato, S., Cairns, N.J., Lantos, P.L., Rossor, M.N., Haltia, M., Kalimo, H., Iwatsubo, T. Cases of Alzheimer's disease due to deletion of exon 9 of the presenelin -1 gene show an unusual but characteristic β-amyloid pathology known as "cotton wool" plaques. Neuropathol Appl Biol, 27, 2001, 3, 189-196.
558. Manzur AY, Kuntzer T, Pike M, Swan AV. Glucocorticoid corticosteroids for Duchenne muscular dystrophy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008; Issue 1. Art. No.: CD003725.

559. Marczinski CA, Davidson W, Kertesz A. A longitudinal study of behavior in frontotemporal dementia and primary progressive aphasia. Cognitive and Behavioral Neurology: Official Journal of the Society for Behavioral and Cognitive Neurology. 2004;17(4):185–190.
560. Marshall GA, Fairbanks LA, Tekin S, et al. Early-onset Alzheimer's disease is associated with greater pathologic burden. J Geriatr Psychiatry Neurol. 2007;20:29–33.
561. Martin I, Kim JW, Dawson VL, Dawson TM (2014) LRRK2 pathobiology in Parkinson's disease. J Neurochem 131: 554-565
562. Mathew R, Bak TH, Hodges JR. Diagnostic criteria for corticobasal syndrome: a comparative study. J NeurolNeurosurg Psychiatry. 2012;83:405–410.
563. Mattsson N, Portelius E, Rolstad S, et al.Longitudinal cerebrospinal fluid biomarkers overfour years inmild cognitive impairment.J Alzheimers Dis. 2012;30(4):767-778.

564. McGonical G, Thomas B, Mcquade C, Starr JM, Maclennan WJ, Whalley LJ. Epidemiological of Alzheimer's presenile dementia in Scotland, 1974-1988.BMJ 1993; 306: 680-3.
565. McKenna A, Hanna M, Banks E, Sivachenko A, Cibulskis K, Kernytsky A, Garimella K, Altshuler D, Gabriel S, Daly M, DePristo MA. The Genome Analysis Toolkit: a

MapReduce framework for analyzing next-generation DNA sequencing data. Genome Res. 2010 Sep;20(9):1297-303.
566. McKenna, A., Hanna, M., Banks, E., Sivachenko, A., Cibulskis, K., Kernytsky, A., Garimella, K., Altshuler, D., Gabriel, S., Daly, M., DePristo, M.A., 2010. The Genome Analysis Toolkit: a MapReduce framework for analyzing next- generation DNA sequencing data. Genome Res. 20, 1297e1303.
567. McKhann G, Drachman D, Folstein M, et al. 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;34:939–944.
568. McKhann G. M., Albert M. S., Grossman M., Miller B., Dickson D., Trojanowski J. Q., et al. (2001). Clinical and pathological diagnosis of frontotemporal dementia: report of the work group on frontotemporal dementia and Pick's disease. Arch. Neurol. 58, 1803–1809.
569. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR, Jr., Kawas CH, Klunk WE, Koroshetz WJ, Manly JJ, Mayeux Ret 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. Alzheimers Dement 7: 263-269
570. McMurtray A, Clark DG, Christine D, Mendez MF. Early-onset dementia: frequency and causes compared to late-onset dementia. Dement GeriatrCognDisord 2006; 21: 59-64.
571. McNeil MR, Duffy JR. Primary progressive aphasia. In: Chapey R, editor. Language Intervention Strategies in Aphasia and Related Neurogenic Communication Disorder. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. pp. 472–486.
572. Medina, J. & Weintraub, S. Depression in primary progressive aphasia. J. Geriatr. Psychiatr. Neurol. 20, 153–160 (2007).
573. Mehrabian S, Raycheva M, Sarafov S, Tournev I, Traykov L. Language, behavioural and cognitive impairments in bulbar onset ALS. The 8-th International Conference on Frontotemporal Dementias. Manchester 5-7 September 2012, UK.
574. Melone MA, Di Fede G, Peluso G, et al. Abnormal accumulation of tTGase products in muscle and erythrocytes of chorea-acanthocytosis patients. J Neuropathol Exp Neurol 2002; 61: 841–84
575. Mendez EF & Sattler R. Biomarker development for C9orf72 repeat expansion in ALS. Brain Res. 2015 May 14;1607:26-35.
576. Mendez MF, Ghajarania M, Perryman KM. Posterior cortical atrophy: clinical characteristics and differences compared to Alzheimer's disease. Dement GeriatrCognDisord. 2002;14:33–40.
577. Mendez MF, Joshi A, Tassniyom K, Teng E, Shapira JS. Clinicopathologic differences among patients with behavioural variant frontotemporal dementia. Neurology 2013; 80: 561–8.
578. Mendez MF. Early-onset Alzheimer's Disease: Nonamnestic Subtypes and Type 2 AD. Arch Med Res. 2012 Nov; 43(8): 677–685.

579. Mendez MF. The Accurate Diagnosis of Early –Onset Dementia.Int J Psychiatry Med 2006; 36(4): 401-12.
580. Menichelli A, Rapp B, Semenza C. Allographic agraphia: a case study. Cortex. 2008;44:861–868.
581. Mercy L, Hodges JR, Dawson K, Barker R, Brayne C. Incidence of early-onset dementias in Cambridgeshire, United Kingdom. Neurology. 2008;71(19):1496–1499.
582. Mesulam M, Wicklund A, Johnson N, Rogalski E, Leger GC, Rademaker A, et al. Alzheimer and frontotemporal pathology in subsets of primary progressive aphasia. Ann Neurol 2008; 63: 709–19.
583. Mesulam M. M. (1982). Slowly progressive aphasia without generalized dementia. Ann. Neurol. 11, 592–598.
584. Mesulam M-M, Weintraub S. Primary progressive aphasia and kindred disorders. Hand Clin Neurol. 2008;89:573–587
585. Mesulam M-M, Weintraub S. Spectrum of primary progressive aphasia. In: Rossor MN, editor. Unusual Dementias. London: Baillière Tindall; 1992. pp. 583–609.
586. Mesulam M-M, Wieneke C, Thompson C, Rogalski E, Weintraub S. Quantitative classification of primary progressive aphasia at early and mild impairment stages. Brain. 2012;135:1537–1553.
587. Mesulam MM. Primary progressive aphasia. Ann Neurol 2001; 49 (4) 425-432
588. Mesulam M-M. Primary progressive aphasia: A dementia of the language network Dement Neuropsychol. 2013 Jan 1; 7(1): 2–9.
589. Mesulam MM. Primary progressive aphasia- differentiation from Alzheimer's disease. Ann Neurol. 1987 Oct;22(4):533-4.
590. Mesulam MM, Rogalski EJ, Wieneke C, Hurley RS, Geula C, Bigio EH, Thompson CK, Weintraub S. Primary progressive aphasia and the evolving neurology of the language network. Nat Rev Neurol. 2014 Oct;10(10):554-69.
591. Mesulam, M. & Weintraub, S. Is it time to revisit the classification of primary progressive aphasia? Neurology 82, 1108–1109 (2014).
592. Mesulam, M. et al. Progranulin mutations in primary progressive aphasia. Arch. Neurol. 64, 43–47 (2007).
593. Mesulam, M. et al. Quantitative template for subtyping primary progressive aphasia. Arch. Neurol. 66, 1545–1551 (2009).
594. Mesulam, M.-M. & Weintraub, S. in Handbook of Clinical Neurology: Dementias 3rd edn Vol. 89 Ch. 54 (eds Duyckaerts, C. & Litvan, I.) 573–587 (Elsevier, 2008).
595. Mesulam, M.-M. et al. Neurology of anomia in the semantic subtype of primary progressive aphasia. Brain 132, 2553–2565 (2009).
596. Mesulam, M.-M. et al. Words and objects at the tip of the left temporal lobe in primary progressive aphasia. Brain 136, 601–618 (2013).
597. Mesulam, M.-M. From sensation to cognition. Brain 121, 1013–1052 (1998).
598. Mesulam, M.-M. Large-scale neurocognitive networks and distributed processing for attention, language, and memory. Ann. Neurol. 28, 597–613 (1990).
599. Meyer A. 1929. U¨ber eine der amyotrophischen Lateralskler- ose nahestehende Erkrankung mit psychischen Sto¨run- gen. Z Neurol 121: 107–128.

600. Mez J, Cosentino S, Brickman AM, Huey ED, Manly JJ, Mayeux R. Dysexecutive versus amnestic Alzheimer disease subgroups: analysis of demographic, genetic, and vascular factors. Alzheimer Dis AssocDisord 2013; 27: 218–25.
601. Michel Goedert,Bernardino Ghetti, and Maria Grazia Spillantini.Frontotemporal Dementia: Implications for Understanding Alzheimer Disease. Cold Spring Harb Perspect Med. 2012 Feb; 2(2): a006254
602. Migliaccio R, Agosta F, Rascovsky K, et al. Clinical syndromes associated with posterior atrophy: early age at onset AD spectrum. Neurology. 2009;73:1571–1578.
603. Migliaccio R, Agosta F, Toba MN, et al. Brain networks in posterior cortical atrophy: a single case tractography study and literature review. Cortex.2011.
604. Miller BL, Chang L, Mena I, Boone K, Lesser IM (1993) Progressive right frontotemporal degeneration: clinical, neuropsychological and SPECT characteristics. Dementia 4:204–213
605. Miller, Z. A. et al. Handedness and language learning disability differentially distribute in progressive aphasia variants. Brain 136, 3461–3473. (2013).
606. Mioshi E, Hsieh S, Savage S, Hornberger M, Hodges JR. Clinical staging and disease progression in frontotemporal dementia. Neurology. 2010;74(20):1591-7.
607. Mitchell AJ. CSF phosphorylated tau in the diagnosis and prognosis of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a meta-analysis of 51 studies. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2009; 80:966–975.
608. Mitsuyama Y (1993) Presenile dementia with motor neuron disease. Dementia 4:137–142
609. Mitsuyama Y, Takamiya S (1979) Presenile dementia with motor neuron disease in Japan. A new entity? Arch Neurol 36:592– 593
610. Miyashita A, Arai H, Asada T, Imagawa M, Matsubara E, Shoji M, Higuchi S, Urakami K, Kakita A, Takahashi Het al (2007) Genetic association of CTNNA3 with late-onset Alzheimer's disease in females. Hum Mol Genet 16: 2854-286953
611. Mok K, Traynor BJ, Schymick J, et al. Chromosome 9 ALS and FTD locus is probably derived from a single founder. Neurobiol. Aging, 33 (209) (2012), pp. e203–e208
612. Mok KY, Koutsis G, Schottlaender LV, Polke J, Panas M, Houlden H. High frequency of the expanded C9ORF72 hexanucleotide repeat in familial and sporadic Greek ALS patients. Neurobiol Aging. 2012 Aug;33(8):1851.e1-5
613. Momeni P., Wickremaratchi M. M., Bell J., Arnold R., Beer R., Hardy J., et al. (2010). Familial early onset frontotemporal dementia caused by a novel S356T MAPT mutation, initially diagnosed as schizophrenia. Clin. Neurol. Neurosurg. 112, 917–920.
614. Montenegro G, Powell E, Huang J, Speziani F, Edwards YJ, Beecham G, Hulme W, Siskind C, Vance J, Shy M, Züchner S. Exome sequencing allows for rapid gene identification in a Charcot-Marie-Tooth family. Ann Neurol. 2011 Mar;69(3):464-70.

615. Montine, T.J., Phelps, C.H., Beach, T.G., Bigio, E.H., Cairns, N.J., Dickson, D.W., Duyckaerts, C., Frosch, M.P., Masliah, E., Mirra, S.S., Nelson, P.T., Schneider, J.A., Thal, D.R., Trojanowski, J.Q., Vinters, H.V., Hyman, B.T.National Institute on, A., Alzheimer's, A, 2012. National Institute on Aging-Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease: a prac- tical approach. Acta Neuropathol. 123, 1e11.
616. Mori K, Weng SM, Arzberger T, May S, Rentzsch K, Kremmer E, Schmid B, Kretzschmar HA, Cruts M, Van Broeckhoven C, Haass C, Edbauer D. The C9orf72 GGGGCC repeat is translated into aggregating dipeptide-repeat proteins in FTLD/ALS. Science. 2013 Mar 15;339(6125):1335-8.
617. Morita K, Kaiya H, Ikeda T, Namba M 1987. Presenile dementia combined with amyotrophy: A review of 34 Japanese cases. Arch Gerontol Geriatr 6: 263–277
618. Morita M., Al-Chalabi A., Andersen P. M., Hosler B., Sapp P., Englund E., et al. (2006). A locus on chromosome 9p confers susceptibility to ALS and frontotemporal dementia. Neurology 66, 839–844.
619. Mormino EC, Betensky RA, Hedden T, et al. Amyloidand APOE e4 interact to influence short-term declinein preclinical Alzheimer disease. Neurology 2014;82:1760–1767.

620. Morris JC, Heyman A, Mohs RC, Hughes JP, van Belle G, Fillenbaum G, Mellits ED, Clark C, and the CERAD investigators. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. Neurology, 1989, 39:1159-1165.
621. Morris JC, Mohs RC, Rogers H, Fillenbaum G, Heyman A. Consortium to establish a registry for Alzheimer's disease (CERAD) clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. Psychopharmacol Bull.1988;24(4):641-52.
622. Morris JC. The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. Neurology.1993;43(11):2412–2414.
623. Morris M, Maeda S, Vossel K, Mucke L 2011. The many faces of tau. Neuron 70: 410–426
624. Mouton-Liger F, Wallon D, Troussiere AC, Yatimi R, Dumurgier J, Magnin E et al (2013) Impact of cerebro-spinal fluid biomarkers of Alzheimer's disease in clinical practice: a multicentric study. J Neurol 27:27
625. Mulder SD, van der Flier WM, Verheijen JH, Mulder C, Scheltens P, Blankenstein MA, Hack CE, Veerhuis R. BACE1 activity in cerebrospinal fluid and its relation to markers of AD pathology. J Alzheimers Dis. 2010;20:253–260.
626. Mullan, M., Crawford, F., Axelman, K., Houlden, H., Lilius, L., Winblad, B., Lannfelt, L. A pathologenic mutation for probable Alzheimer's disease in the APP gene at the N-terminus of beta-amyloid. Nature Genet, 1, 1992, 5, 345-347.
627. Mummery CJ, Patterson K, Wise RJS, Vandenberghe R, Price CJ, Hodges JR 1999.Disrupted temporal lobe connections in semantic dementia. Brain 122: 61–73
628. Münch C., Rosenbohm A., Sperfeld A.-D., Uttner I., Reske S., Krause B. J., et al. (2005). Heterozygous R1101K mutation of the DCTN1 gene in a family with ALS and FTD. Ann. Neurol. 58, 777–780.

629. Munoz D. G., Neumann M., Kusaka H., Yokota O., Ishihara K., Terada S., et al. (2009). FUS pathology in basophilic inclusion body disease. Acta Neuropathol. 118, 617–627.
630. Munoz D. G., Ros R., Fatas M., Bermejo F., de Yebenes J. G. (2007). Progressive nonfluent aphasia associated with a new mutation V363I in tau gene. Am. J. Alzheimers Dis. Other Demen. 22, 294–299.
631. Murray ME, DeJesus-Hernandez M, Rutherford NJ, Baker M, Duara R, Graff-Radford NR, Wszolek ZK, Ferman TJ, Josephs KA, Boylan KB, Rademakers R, Dickson DW. Clinical and neuropathologic heterogeneity of c9FTD/ALS associated with hexanucleotide repeat expansion in C9ORF72. Acta Neuropathol. 2011 Dec;122(6):673-90.
632. Murray, M. E. et al. Neuropathologically defined subtypes of Alzheimer's disease with distinct clinical characteristics: a retrospective study. Lancet Neurol. 10, 785–796 (2011).
633. Murrell JR, Spillantini MG, Zolo P, Guazzelli M, Smith MJ, Hasegawa M, Redi F, Crowther RA, Pietrini P, Ghetti B, et al. 1999. Tau gene mutation G389R causes a tauopathy with abundant Pick body-like inclusions and axonal deposits. J Neuropathol Exp Neurol 58: 1207–1226
634. Nagy Z, Esirir MM, Jobst KA, Johnston C, Litchfield S, Sim E, Smith AD. Influence of the Apolipoprotein E genotype on amyloid deposition and neurofibrillary tangle formation in Alzheimer's disease. Neuroscience. 1995;69(3):757–761.

635. Namba, Y., Tomonaga, M., Kawasaki, H., Otomo, E., Ikeda, K. Apolipoprotein E immunoreactivity in cerebral amyloid deposits and neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease and kuru plaque amyloid in Creutzfeldt-Jakob disease. Brain Res, 541, 1991, 1, 163-166.

636. Nandi SP, Biswas A, Pal S, Basu S, Senapati AK, Das SK. Clinical profile of young onset dementia: A study from Eastern India. Neurol Asia 2008; 13: 103-8.
637. Nasu T, Tsukahara Y, Terayama K. A lipid metabolic disease—"membranous lipodystrophy"—an autopsy case demonstrating numerous peculiar membrane-structures composed of compound lipid in bone and bone marrow and various adipose tissues. ActaPatholJpn 1973;23:539–558.
638. Neary D (1999) Overview of frontotemporal dementias and the consensus applied. Dement Geriatr Cogn Disord 10(Suppl 1):6– 9
639. Neary D, Snowden JS, Gustafson L et al (1998) Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. Neurology 51(6):1546–1554
640. Neary D, Snowden JS, Gustafson L, Passant U, Stuss D, Black S, Freedman M, Kertesz A, Robert PH, Albert M, et al. 2003. Progressive non-fluent aphasia is associated with hypometabolism centred on the left anterior insula. Brain 126: 2406–2418
641. Neary D, Snowden JS, Mann DMA (1993) The clinical pathological correlates of lobar atrophy. Dementia 4:154–159

642. Neary D, Snowden JS, Northen B, Goulding P (1988) Dementia of frontal lobe type. J Neurol Neurosurg Psychiatry 51:353–361
643. Nestor PJ, Graham NL, Fryer TD, Williams GB, Patterson K, Hodges JR 2003. Progressive non-fluent aphasia is associated with hypometabolism centred on the left anterior insula. Brain 126: 2406–2418
644. Neumann M, Mackenzie IR, Cairns NJ, Boyer PJ, Markesbery WR, Smith CD, Taylor JP, Kretzschmar HA, Kimonis VE, Forman MS 2007. TDP-43 in the ubiquitin pathology of frontotemporal dementia with VCP gene mutations. J Neuropathol Exp Neurol 66: 152–157
645. Neumann M, Rademakers R, Roeber S, Baker M, Kretzschmar HA, Mackenzie IRA 2009a.A new subtype of frontotemporal lobar degeneration with FUS pathology. Brain 132: 2922–2931
646. Neumann M, Roeber S, Kretzschmar HA, Rademakers R, Baker M, Mackenzie IR.Abundant FUS-immunoreactive pathology in neuronal intermediate filament inclusion disease.Acta Neuropathol.2009 Nov;118(5):605-16.
647. Neumann M, Sampathu DM, Kwong LK, Truax AC, Micsenyi MC, Chou TT, Bruce J, Schuck T, Grossman M, Clark CM, et al. 2006. Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. Science 314: 130–133
648. Neumann M., Bentmann E., Dormann D., Jawaid A., DeJesus-Hernandez M., Ansorge O., et al. (2011). FET proteins TAF15 and EWS are selective markers that distinguish FTLD with FUS pathology from amyotrophic lateral sclerosis with FUS mutations. Brain 134, 2595–2609.
649. Neumann MA, Cohn R (1987) Long duration Jakob-Creutzfeldt disease. Arch Gerontol Geriatr 6:279–287
650. Neutel D, Miltenberger-Miltenyi G, Silva I, de Carvalho M. Chorea-acanthocytosis presenting as motor neuron disease. Muscle Nerve 2012;45:293-295.
651. Newens AJ, Forster DP, Kay DW, Kirkup W, Bates D, Edwardson J. Clinically diagnosed presenile dementia of the Alzheimer type in the Northen Health Region: ascertainment, prevalence, incidence and survival. Psychol Med 1993; 23(3): 631-44.
652. Newens AJ, Forster DP, Kay DW.Death certification after a diagnosis of presenile dementia. J Epidemiol Community Health 1993; 47(4):293-7
653. Nho K, Ramanan VK, Horgusluoglu E, Kim S, Inlow MH, Risacher SL, McDonald BC, Farlow MR, Foroud TM, Gao Set al (2015) Comprehensive gene- and pathway-based analysis of depressive symptoms in older adults. J Alzheimers Dis 45: 1197-1206
654. Nilsberth, C., Westlind-Danielsson, A., Eckman, C.B., Condron, M.M., Axelman, K., Forsell, C., Stenh, C., Luthman, J., Teplow, D.B., Younkin, S.G., Naslund, J., Lannfelt, L. The 'Arctic' APP mutation (E693G) causes Alzheimer's disease by enhanced Abeta protofibril formation. Nat Neurosci., 4, 2001, 9, 887-893
655. Nilsson C, Landqvist Waldö M, Nilsson K, Santillo A, Vestberg S. Age-related incidence and family history in frontotemporal dementia: data from the Swedish Dementia Registry. PLoS One. 2014 Apr 10;9(4):e94901.

656. Nochlin, D., Bird, T.D., Nemens, E.J., Ball, M.J., Sumi, S.M. Amyloid angiopathy in a Volga German family with Alzheimer's disease and a presenilin-2 mutation (N141I).
Ann Neurol., 43, 1998, 1, 131-135.
657. Nowicka, U., Zhang, D., Walker, O., Krutauz, D., Castaneda, C.A., Chaturvedi, A., Chen, T.Y., Reis, N., Glickman, M.H., Fushman, D., 2015. DNA-damage-inducible 1 protein (Ddi1) contains an uncharacteristic ubiquitin-like domain that binds ubiquitin. Structure 23, 542e557.
658. Nunnemann S, Last D, Schuster T, Förstl H, Kurz A, Diehl-Schmid J. Survival in a German Population with Frontotemporal Lobar Degeneration. Neuroepidemiology. 2011;37(3-4):160–165.
659. Nuytemans K., van der Zee J., Gijselinck I., Engelborghs S., Theuns J., Kumar-Singh S., et al. (2007). Alzheimer and Parkinson diagnoses in progranulin null mutation carriers in an extended founder family. Arch. Neurol. 64, 1436–1446.
660. Nyth AL, Gottfries CG, BlennowK,Brane G, Wallin A. Heterogeneity of the course of Alzheimer's disease: a differentiation of subgroups. Dementia 1991; 2: 18-24.
661. O'Dowd S, Curtin D, Waite AJ, Roberts K, Pender N, Reid V, O'Connell M, Williams NM, Morris HR, Traynor BJ, Lynch T. C9ORF72 expansion in amyotrophic lateral sclerosis/frontotemporal dementia also causes parkinsonism. Mov Disord. 2012 Jul;27(8):1072-4.
662. Ogar, J. et al. Semantic dementia and persisting Wernicke's aphasia: linguistic and anatomical profiles. Brain Lang. 117, 28–33 (2011).
663. Ohm TG, Kirca M, Bohl J, Scharnagl H, Grob W, Marz W. Apolipoprotein E polymorphism influences not only cerebral senile plaque load but also Alzheimer-type neurofibrillary tangle formation. Neuroscience. 1995;66(3):583–587

664. Ojemann, G. A. Brain organization for language from the perspective of electrical stimulation. Behav. Brain Sci. 6, 189–230 (1983).
665. Onari K, Spatz H. 1926. Anatomische Beitra¨ge zur Lehre von der Pickschen umschriebenen Grosshirnrinden-Atro- phie ("Picksche Krankheit"). Z Neurol 101: 470–511.
666. Onyike C, Sloane KL, Smyth SF, Appleby BS, Blass DM, Rabins PV. Estimating severity of illness and disability in frontotemporal dementia" preliminary analysis of the Dementia Disability Rating (DDR) ActaNeuropsychologia. 2011;9(2):141–153.
667. Onyike C. What Is the Life Expectancy in Frontotemporal Lobar Degeneration? Neuroepidemiology. 2011;37(3-4):166–167.
668. Onyike CU1, Diehl-Schmid J.The epidemiology of frontotemporal dementia.nt Rev Psychiatry. 2013 Apr;25(2):130-7.
669. Origone P, Verdiani S, Ciotti P, Gulli R, Bellone E, Marchese R, Abbruzzese G, Mandich P (2013) Enlarging the clinical spectrum associated with C9orf 72 repeat expansions: findings in an Italian cohort of patients with parkinsonian syndromes and relevance for genetic counselling. Amyotroph Lateral Scler Frontotempor Degener 14:479–480

670. Ossenkoppele R, Pijnenburg YA, Perry DC et al. The behavioural/dysexecutive variant of Alzheimer's disease: clinical, neuroimaging and pathological features.Brain. 2015 Sep;138(Pt 9):2732-49.
671. Ossenkoppele R, van der Flier WM, Zwan MD, Adriaanse SF, Boellaard R, Windhorst AD, et al. Differential effect of APOE genotype on amyloid load and glucose metabolism in AD dementia. Neurology 2013b; 80: 359–65.
672. Ossenkoppele R, Zwan MD, Tolboom N, et al. Amyloid burden and metabolic function in early-onset Alzheimer's disease: parietal lobe involvement. Brain. 2012;135:2115–2125.
673. Ostberg P, Bogdanovic N, Fernaeus SE, Wahlund LO. Jargonagraphia in a case of frontotemporal dementia. Brain Lang. 2001 Nov;79(2):333-9.
674. Osterrieth PA. Le test de copie d'une figure complex: Contribution à l'étude de la perception et de la memoir. Archives de Psychologie, 30 (1944), pp. 286–356
675. Otto M, Ludolph AC, Landwehrmeyer B, Förstl H, Diehl-Schmid J, Neumann M, Kretzschmar HA, Schroeter M, Kornhuber J, Danek A; FTLD consortium. German consortium for frontotemporal lobar degeneration.Nervenarzt. 2011 Aug;82(8):1002-5.
676. Paganini-Hill A, Clark LJ, Henderson VW, Birge SJ. Clock drawing: analysis in a retirement community. J Am Geriatr Soc, 7, 2001, 49, 941-947.
677. Pagnamenta AT, Bacchelli E, de Jonge MV, Mirza G, Scerri TS, Minopoli F, Chiocchetti A, Ludwig KU, Hoffmann P, Paracchini Set al (2010) Characterization of a family with rare deletions in CNTNAP5 and DOCK4 suggests novel risk loci for autism and dyslexia. Biol Psychiatry 68: 320-328
678. Palmqvist S, Zetterberg H[2], Blennow K[2], Vestberg S[3], Andreasson U[2], Brooks DJ[4], Owenius R[5], Hägerström D[6], Wollmer P[7], Minthon L[8], Hansson O[8]. Accuracy of brainamyloiddetection in clinicalpractice using cerebrospinalfluid β-amyloid42: a cross-validationstudyagainstamyloidpositronemissiontomography. JAMA Neurol. 2014 Oct;71(10):1282-9.

679. Paloneva J, Manninen T, Christman G, et al. Mutations in two genes encoding different subunits of a receptor signaling complex result in an identical disease phenotype. Am J Hum Genet 2002;71:656–662.
680. Panegyres PK, Frencham K. Course and causes of suspected dementia in young adults: a longitudinal study. Am J Alzheimers Dis Other Demen 2007; 22(1): 48-56
681. Pantaleo A, De Franceschi L, Ferru E, et al. Current knowledge about the functional roles of phosphorylative changes of membrane proteins in normal and diseased red cells. J Proteomics 2010;73:445-455.

682. Papageorgiou SG, Kontaxis T, Bonakis A, Kalfakis N, Vassilopoulos D. Frequency and causes of early-onset dementia in a tertiary referral center in Athens. Alzheimer Dis AssocDisord 2009; 23(4): 347-51.
683. Papagno, C., Semenza, C. & Girelli, L. Meeting an "impossible challenge" in semantic dementia: outstanding performance in numerical Sudoku and quantitative number knowledge. Neuropsychology (2013);27(6):680-90.

684. Parkinson N., Ince P. G., Smith M. O., Highley R., Skibinski G., Andersen P. M., et al. (2006). ALS phenotypes with mutations in CHMP2B (charged multivesicular body protein 2B). Neurology 67, 1074–1077.
685. Pasalar, P., Najmabadi, H., Noorian, A.R., Moghimi, B., Jannati, A., Soltanzadeh, A.,Krefft, T., Crook, R., Hardy, J. An Iranian family with Alzheimer's disease caused by a novel APP mutation (Thr714Ala). Neurology, 58, 2002, 10, 1574-1575.
686. Pasquier F, Richard F, Lebert F (2004) Natural history of frontotemporal dementia: comparison with Alzheimer's disease. Dement Geriatr Cogn Disord 17:253–257.
687. Pasquier F, Leys D, Weerts JG, Mounier-Vehier F, Barkhof F, Scheltens P (1996) Inter-and intraobserver reproducibility of cerebral atrophy assessment on MRI scans with hemispheric infarcts. Eur Neurol 36:268–272.
688. Passant U, Ostojic J, Froelich FS, Gustafson L, Lannfelt L, Larsson EM, Nilsson K, Rosen I, Elfgren C (2004) Familial presenile dementia with bitemporal atrophy. Dement Geriatr Cogn Disord 17:287–292
689. Pastor P, Ezquerra M, Munoz E, Marti MJ, Blesa R, Tolosa E, Oliva R 2000. Significant association between the tau gene A0/A0 genotype and Parkinson's disease. Ann Neurol 47: 242–245
690. Paudel R, Kiely A, Li A, Lashley T, Bandopadhyay R, Hardy J, Jinnah HA, Bhatia K, Houlden H, Holton JL (2014) Neuropathological features of genetically confirmed DYT1 dystonia: investigating disease-specific inclusions. Acta Neuropathol Commun 2: 159
691. Paudel, R., Hardy, J., Revesz, T., Holton, J.L., Houlden, H., 2012. Review: genetics and neuropathology of primary pure dystonia. Neuropathol. Appl. Neurobiol. 38, 520e534.
692. Pericak-Vance, M.A., Bebout, J.L., Gaskell, P.C., Yamaoka, L.H., Hung, W.Y., Alberts, M.J., Walker, A.P., Bartlett, R.J., Haynes, C.A., Welsh, KA. Linkage studies in familial Alzheimer disease: evidence for chromosome 19 linkage. Am J Hum Genet., 48, 1991, 6, 1034-1050.
693. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. Arch Neurol. 1999; 56:303–308.
694. Petrucci S1, Ginevrino M2, Valente EM3. Phenotypic spectrum of alpha-synuclein mutations: New insights from patients and cellular models. Parkinsonism Relat Disord. 2016 Jan;22 Suppl 1:S16-20
695. Pick A. 1901. Senile Hirnatrophie als Grundlage von Her- derscheinungen. Wiener klin Wschr 14: 403–404.
696. Pick A. 1904. Zur Symptomatologie der linksseitigen Schla¨- fenlappenatrophie. Mschr Psychiat Neurol 16: 378–388.
697. Pick A. 1906. U ¨ ber einen weiteren Symptomencomplex im Rahmen der Dementia senilis, bedingt durch umschrie- bene sta¨rkere Hirnatrophie (gemischte Apraxie). Mschr Psychiat Neurol 19: 97–108.
698. Pick, A. Über die Beziehungen der senilen Hirnatrophie zur Aphasie [German]. Prager Medizinische Wochenschrift 17, 165–167 (1892).

699. Pickering-Brown S (2004) The tau gene locus and frontotemporal dementia. Dement Geriatr Cogn Disord 17:258–260
700. Pickering-Brown S. M., Rollinson S., Plessis Du D., Morrison K. E., Varma A., Richardson A. M. T., et al. (2008). 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 131, 721–731.
701. Pickhardt M, Gazova Z, von Bergen M, Khlistunova I, Wang Y, Hascher A, Mandelkow EM, Biernat J, Mandelkow E 2005. Anthraquinones inhibit tau aggregation and dissolve Alzheimer paired helical filaments in vitro and in cells. J Biol Chem 280: 3628–3635
702. Pievani M., Paternicò D., Benussi L., Binetti G., Orlandini A., Cobelli M., et al. (2014). Pattern of structural and functional brain abnormalities in asymptomatic granulin mutation carriers. Alzheimer's & Dementia 10, S354–S363.e1.
703. Piguet O, Halliday GW, Reid WGJ, Casey B, Carman R, Huang Y, Xuereb JH, Hodges JR, Kril JJ 2011b. Clinical phenotypes in autopsy-confirmed Pick disease. Neurology 76: 253–259
704. Piguet O, Hornberger M, Mioshi E, Hodges JR 2011a. Behavioural-variant frontotemporal dementia: Diagnosis, clinical staging, and management. Lancet Neurol 10: 162–172
705. Pijnenburg YA, Gillissen F, Jonker C, Scheltens P (2004) Initial complaints in frontotemporal lobar degeneration. Dement Geriatr Cogn Disord 17:302–306
706. Pilot-Storck, F., Chopin, E., Rual, J.F., Baudot, A., Dobrokhotov, P., Robinson-Rechavi, M., Brun, C., Cusick, M.E., Hill, D.E., Schaeffer, L., Vidal, M., Goillot, E., 2010. Interactome mapping of the phosphatidylinositol 3-kinase-mammalian target of rapamycin pathway identifies deformed epidermal autoregulatory factor-1 as a new glycogen synthase kinase-3 interactor. Mol. Cell Proteomics 9, 1578e1593.
707. Platt J, Cox R, Enns GM. Points to consider in the clinical use of NGS panels for mitochondrial disease: an analysis of gene inclusion and consent forms. J Genet Couns. 2014 Aug;23(4):594-603.
708. Pletnikova O, Sloane KL, Renton AE, Traynor BJ, Crain BJ, Reid T, Zu T, Ranum LP, Troncoso JC, Rabins PV, Onyike CU. Hippocampal sclerosis dementia with the C9ORF72 hexanucleotide repeat expansion. Neurobiol Aging. 2014 Oct;35(10):2419.e17-21.
709. Pliner HA, Mann DM, Traynor BJ. Searching for Grendel: origin and global spread of the C9ORF72 repeat expansion. Acta Neuropathol., 127 (2014), pp. 391–396.
710. Po K, Leslie FV, Gracia N, Bartley L, Kwok JB, Halliday GM, Hodges JR, Burrell JR. Heritability in frontotemporal dementia: more missing pieces? J Neurol (2014) 261:2170–2177
711. Poduslo SE, Huang R, Spiro A, 3rd (2010) A genome screen of successful aging without cognitive decline identifies LRP1B by haplotype analysis. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet 153B: 114-119

712. Poirier J, Davignon J, Bouthillier D, Kogan S, Bertrand P,Gauthier S. Apolipoprotein E polymorphism and Alzheimer'sdisease. Lancet 1993;342:697–699.
713. Pollock NJ, Mirra SS, Binder LI, Hansen LA, Wood JG 1986. Filamentous aggregates in Pick's disease, progressive supranuclear palsy, and Alzheimer's disease share antigenic determinants with microtubule-associated protein, tau. Lancet 328: 1211.
714. Poorkaj P, Bird TD, Wijsman E, Nemens E, Garruto RM, Anderson L, Andreadis A, Wiederholt WC, Raskind M, Schellenberg GD 1998. Tau is a candidate gene for chromosome 17 frontotemporal dementia. Ann Neurol 43: 815–825 .
715. Popp J, Lewczuk P, Frommann I, Kolsch H, Kornhuber J, Maier W, Jessen F. Cerebrospinal fluid markers for Alzheimer's disease over the lifespan: effects of age and the APOEepsilon4 genotype. J Alzheimers Dis. 2010;22:459–468.
716. Potkin SG, Guffanti G, Lakatos A, Turner JA, Kruggel F, Fallon JH, Saykin AJ, Orro A, Lupoli S, Salvi E, Weiner M, Macciardi F, Alzheimer's Disease Neuroimaging, I Hippocampal Atrophy as a Quantitative Trait in a Genome-Wide Association Study Identifying Novel Susceptibility Genes for Alzheimer's Disease. PLoS ONE. 2009;4:e6501.
717. Pottier C, Wallon D, Rousseau S, Rovelet-Lecrux A, Richard AC, Rollin-Sillaire A, Frebourg T, Campion D, Hannequin D.TREM2 R47H variant as a risk factor for early-onset Alzheimer's disease.J Alzheimers Dis.2013;35(1):45-9.
718. Poulopoulos, M., Levy, O.A., Alcalay, R.N., 2012. The neuropathology of genetic Parkinson's disease. Mov. Disord. 27, 831e842.
719. Premi E., Borroni B., Formenti A., Gazzina S., Archetti S., Gasparotti R., et al. (2013a). Effect of TMEM106B polymorphism on functional network connectivity in asymptomatic grn mutation carriers. JAMA Neurol. 71, 216–221.
720. Premi E., Cauda F., Gasparotti R., Diano M., Archetti S., Padovani A., et al. (2014). Multimodal fMRI resting-state functional connectivity in granulin mutations: the case of fronto-parietal dementia. PLoS ONE 9, e106500.
721. Premi E., Garibotto V., Gazzina S., Formenti A., Archetti S., Gasparotti R., et al. (2014b). Subcortical and deep cortical atrophy in frontotemporal dementia due to granulin mutations. Dement. Geriatr. Cogn. Disord. Extra 4, 95–102.
722. Prince JA, Zetterberg H, Andreasen N, Marcusson J, Blennow K (2004) APOE epsilon4 allele is associated with reduced cerebrospinal fluid levels of Abeta42. Neurology 62:2116–2118
723. Prusiner SB. Biology and genetics of prion diseases.Annu Rev Microbiol 1994;48:655–86
724. Queralt, R., Ezquerra, M., Lleo, A., Castellvi, M., Gelpi, J., Ferrer, I., Acarin, N., Pasarin, L., Blesa, R., Oliva, R. A novel mutation (V89L) in the presenilin 1 gene in a family with early onset Alzheimer's disease and marked behavioural disturbances. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 72, 2002, 2, 266-269.
725. Raber, J., Huang, Y., Ashford, J.W. ApoE genotype accounts for the vast majority of AD risk and AD pathology. Neurobiol Aging, 25, 2004, 5, 641-650.

726. Rabinovici GD, Furst AJ, Alkalay A, et al. Increased metabolic vulnerability in early-onset Alzheimer's disease is not related to amyloid burden. Brain. 2010;133:512–528.
727. Rabinovici GD, Jagust WJ, Furst AJ, Ogar JM, Racine CA, Mormino EC, O'Neil JP, Lal RA, Dronkers NF, Miller BL, et al. 2008. Aβ amyloid and glucose metabolism in three variants of primary progressive aphasia. Ann Neurol 64: 388–401
728. Rabinovici GD, Rosen HJ, Alkalay A, Kornak J, Furst AJ, Agarwal N, et al. Amyloid vs FDG-PET in the differential diagnosis of AD and FTLD. Neurology 2011; 77: 2034–42.
729. Rademakers R, Cruts M, Dermaut B, Sleegers K, Rosso SM, Van den Broeck M, Backhovens H, van Swieten J, van Duijn CM, Van Broeckhoven C. Tau negative frontal lobe dementia at 17q21: significant finemapping of the candidate region to a 4.8 cM interval.Mol Psychiatry. 2002;7(10):1064-74.
730. Rademakers R., Eriksen J. L., Baker M., Robinson T., Ahmed Z., Lincoln S. J., et al. (2008). Common variation in the miR-659 binding-site of GRN is a major risk factor for TDP43-positive frontotemporal dementia. Hum. Mol. Genet. 17, 3631–3642.
731. Rademakers R., Roeber S., Baker M., Kretzschmar H. A., Mackenzie I. R. A. (2009). A new subtype of frontotemporal lobar degeneration with FUS pathology. Brain 132, 2922–2931.
732. Rademakers, R. et al. Phenotypic variability associated with progranulin haploinsufficiency in patients with the common 1477C T (Arg493X) mutation: an international initiative. Lancet Neurol. 6, 857–868 (2007).
733. Rahman S, Robbins TW, Sahakian BJ (1999) Comparative cognitive neuropsychological studies of frontal lobe function: implications for therapeutic strategies in frontal variant frontotemporal dementia. Dement Geriatr Cogn Disord 10 (Suppl 1):15–28
734. Ramanan VK, Saykin AJ (2013) Pathways to neurodegeneration: mechanistic insights from GWAS in Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and related disorders. Am J Neurodegener Dis 2: 145-175
735. Ramier AM, Hécaen H. Rôle respectif des atteintes frontales et de la latéralisation lésionnelle dans les déficits de la "fluence verbale". Revue de Neurologie, 1970, 123, 17-22.
736. Rampoldi L, Dobson-Stone C, Rubio JP, Danek A, Chalmers RM, Wood NW, et al. A conserved sorting-associated protein is mutant in chorea-acanthocytosis. Nat Genet 2001;28:119-120.
737. Randall C, Mosconi L, de Leon M, Glodzik L. Cerebrospinal fluid biomarkers of Alzheimer's disease in healthy elderly. Front Biosci (Landmark Ed). 2013 Jun 1;18:1150-73.
738. Rascovsky K, Hodges JR, Kipps C, Johnson J, Seeley W, Mendez M, Miller B. Diagnostic criteria for the behavioral variant of frontotemporal dementia (bvFTD): current limitations and future directions. Alzheimer Disease and Associated Disorders. 2007;21(4):S14–8.

739. Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. Brain. 2011; 134 (Pt 9): 2456–2477.
740. Rascovsky K, Salmon DP, Lipton AM, Leverenz JB, DeCarli C, Jagust WJ, Galasko DR. Rate of progression differs in frontotemporal dementia and Alzheimer disease. Neurology. 2005;65(3):397–403.
741. Raskind MA, Carta A, Bravi D. Is early-onset Alzheimer's disease a distinct subgroup within the Alzheimer disease population? Alzheimer Dis Assoc Disorder 1995; 9: S2-S6.
742. Ratnavalli E, Brayne C, Dawson K, Hodges JR (2002) The prevalence of frontotemporal dementia. Neurology 58:1615–1621
743. Ratti A, Corrado L, Castellotti B, et al; SLAGEN Consortium. C9ORF72 repeat expansion in a large Italian ALS cohort: evidence of a founder effect. Neurobiol Aging. 2012 Oct;33(10):2528.e7-14.
744. Reed LA, Grabowski TJ, Schmidt ML, Morris JC, Goate A, Solodkin A, Van Hoesen GW, Schelper RL, Talbot CJ, Wragg MA, et al. 1997. Autosomal dominant dementia with widespread neurofibrillary tangles. Ann Neurol 42: 564–572
745. Reiman EM, Chen K, Alexander GE, et al. Functional brain abnormalities in young adults at genetic risk for late-onset Alzheimer's dementia. Proc Natl AcadSci USA. 2004;101:284–289.
746. Reitan RM. Validity of the Trail Making Test as an indicator of organic brain damage. Perceptual Motor Skills, 1958, 8, 271-276.
747. Ren R-J, Huang Y, Xu G, Li C-B, Cheng Q, Chen S-D, Wang G. History, present, and progress of frontotemporal dementia in china: a systematic review. International Journal of Alzheimer's Disease. 2012:587215. 2012.
748. Renton AE, Majounie E, Waite A, et al. A hexanucleotide repeat expansion in C9ORF72 is the cause of chromosome 9p21-linked ALS-FTD. Neuron. 2011 Oct 20;72(2):257-68.
749. Rey, A. (1941). "L'examen psychologique dans les cas d'encephalopathie traumatique.(Les problems.)"*. Archives de Psychologie 28: 215–285*.
750. Richter H. 1918. Eine besondere Art von Stirnhirnschwund mit Verblo¨dung. Z Neurol 38: 127–159.
751. Rideout HJ, Stefanis L (2014) The neurobiology of LRRK2 and its role in the pathogenesis of Parkinson's disease. Neurochem Res 39: 576-592
752. Riedl L, Mackenzie IR, Förstl H, Kurz A, Diehl-Schmid J. Frontotemporal lobar degeneration: current perspectives.Neuropsychiatr Dis Treat. 2014;10:297-310.
753. Riemenschneider M, Schmolke M, Lautenschlager N, Guder WG, Vanderstichele H, Vanmechelen E, Kurz A.Cerebrospinal beta-amyloid ((1-42)) in early Alzheimer's disease: association with apolipoprotein E genotype and cognitive decline. Neurosci Lett.2000;284(1-2):85-8.

754. Risberg J (1980) Regional cerebral blood flow measurements by 133Xe-inhalation: methodology and applications in neuropsy- chology and psychiatry. Brain Lang 9:9–34

755. Roberson ED, Hesse JH, Rose KD , et al. Frontotemporal dementia progresses to death faster than Alzheimer disease. Neurology 2005; 65 (5) 719-725
756. Robinson D, Smith M, Reddy R. Neuroacanthocytosis. Am J Psychiatry 2004; 161: 1716.

757. Robson, H. et al. The anterior temporal lobes support residual comprehension in Wernicke's aphasia. Brain 137, 931–943 (2014).
758. Rodelsperger, C., Krawitz, P., Bauer, S., Hecht, J., Bigham, A.W., Bamshad, M., de Condor, B.J., Schweiger, M.R., Robinson, P.N., 2011. Identity-by-descent filtering of exome sequence data for disease-gene identification in autosomal recessive disorders. Bioinformatics 27, 829e836.
759. Rogaeva, E. The solved and unsolved mysteries of the genetics of early-onset Alzheimer's disease. Neuromolecular Med., 2, 2002, 1, 1-10. Review
760. Rogalski EJ, Mesulam M-M. Clinical trajectories and biological features of primary progressive aphasia (PPA) Curr Alzh Res. 2009;6:331–336.
761. Rogalski EJ, Rademaker A, Harrison TM, et al. ApoE E4 is a susceptibility factor in amnestic but not aphasic dementias. Alzheimer Dis AssocDisord. 2011;25:159–163.
762. Rogalski, E. et al. Progression of language impairments and cortical atrophy in subtypes of primary progressive aphasia. Neurology 76, 1804–1810 (2011).
763. Rogalski, E., Johnson, N., Weintraub, S. & Mesulam, M.-M. Increased frequency of learning disability in patients with primary progressive aphasia and their first degree relatives. Arch. Neurol. 65, 244–248 (2008).
764. Rogalski, E., Weintraub, S. & Mesulam, M.-M. Are there susceptibility factors for primary progressive aphasia? Brain Lang. 127, 135–138 (2013).
765. Rohrer J. D., Crutch S. J., Warrington E. K., Warren J. D. (2010a). Progranulin-associated primary progressive aphasia: a distinct phenotype? Neuropsychologia 48, 288–297.
766. Rohrer J. D., Guerreiro R., Vandrovcova J., Uphill J., Reiman D., Beck J., et al. (2009). The heritability and genetics of frontotemporal lobar degeneration. Neurology 73, 1451–1456.
767. Rohrer J. D., Lashley T., Schott J. M., Warren J. E., Mead S., Beck J., et al. (2011a). Clinical and neuroanatomical signatures of tissue pathology in frontotemporal lobar degeneration. Brain 134, 2565–2581.
768. Rohrer J. D., Nicholas J. M., Cash D. M., Van Swieten J., Dopper E., Jiskoot L., et al. (2015). Presymptomatic cognitive and neuroanatomical changes in genetic frontotemporal dementia in the genetic frontotemporal dementia initiative (GENFI) study: a cross-sectional analysis. Lancet Neurol. 14, 253–262.
769. Rohrer J. D., Paviour D., Vandrovcova J., Hodges J., de Silva R., Rossor M. N. (2011b). Novel L284R MAPT mutation in a family with an autosomal dominant progressive supranuclear palsy syndrome. Neurodegener. Dis. 8, 149–152.
770. Rohrer J. D., Ridgway G. R., Modat M., Ourselin S., Mead S., Fox N. C., et al. (2010b). Distinct profiles of brain atrophy in frontotemporal lobar degeneration caused by progranulin and tau mutations. Neuroimage 53, 1070–1076.

771. Rohrer J. D., Rossor M. N., Warren J. D. (2010c). Syndromes of nonfluent primary progressive aphasia: a clinical and neurolinguistic analysis. Neurology 75, 603–610.
772. Rohrer J. D., Rossor M. N., Warren J. D. (2012). Alzheimer's pathology in primary progressive aphasia. Neurobiol. Aging 33, 744–752.
773. Rohrer J. D., Warren J. D., Barnes J., Mead S., Beck J., Pepple T., et al. (2008). Mapping the progression of progranulin-associated frontotemporal lobar degeneration. Nat. Clin. Pract. Neurol. 4, 455–460.
774. Rohrer JD, Ahsan RL, Isaacs AM, Nielsen JE, Ostergaard L, Scahill R, Warren JD, Rossor MN, Fox NC, Johannsen P; FReJA consortium. Presymptomatic generalized brain atrophy in frontotemporal dementia caused by CHMP2B mutation. Dement Geriatr Cogn Disord. 2009;27(2):182-6.
775. Rohrer JD, Warren JD. Phenotypic signatures of genetic frontotemporal dementia. Curr Opin Neurol. 2011 Dec;24(6):542-9.
776. Rohrer, J. D. et al. Patterns of longitudinal brain atrophy in the logopenic variant of primary progressive aphasia. Brain Lang. 127, 121–126 (2013) .
777. Rollinson S, Halliwell N, Young K, Callister JB, Toulson G, Gibbons L, Davidson YS, Robinson AC, Gerhard A, Richardson A, Neary D, Snowden J, Mann DM, Pickering-Brown SM. Analysis of the hexanucleotide repeat in C9ORF72 in Alzheimer's disease. Neurobiol Aging. 2012 Aug;33(8):1846.e5-6.
778. Rollinson S, Rohrer JD, van der Zee J, Sleegers K, Mead S, Engelborghs S, Collinge J, De Deyn PP, Mann DM, Van Broeckhoven C, Pickering-Brown SM. No association of PGRN 3'UTR rs5848 in frontotemporal lobar degeneration. Neurobiol Aging. 2011 Apr;32(4):754-5.
779. Rosén C, Farahmand B, Skillbäck T, et al.Benchmarking biomarker-based criteria for Alzheimer's disease: Data from the Swedish Dementia Registry, SveDem.Alzheimers Dement. 2015, S1552-5260:185-5.
780. Rosen HJ, Gorno-Tempini ML, Goldman WP , et al. Patterns of brain atrophy in frontotemporal dementia and semantic dementia. Neurology 2002; 58 (2) 198-208
781. Rosen HJ, Pace-Savitsky K, Perry RJ, Kramer JH, Miller BL, Levenson RW (2004) Recognition of emotion in the frontal and temporal variants of frontotemporal dementia. Dement Geriatr Cogn Disord 17:277–281
782. Rosenberg, R.N. The molecular and genetic basis of AD: the end of beginning: the 2000 Wartenberg lecture. Neurology, 54, 2000, 2045-2054.
783. Rosenbloom MH, Alkalay A, Agarwal N, et al. Distinct clinical and metabolic deficits in PCA and AD are not related to amyloid distribution. Neurology. 2011;76:1789–1796.
784. Rosenfeld, M. Die partielle Grosshirnatrophie [German]. Journal of Psychology and Neurology 14, 115–130 (1909).
785. Rossi G, Marelli C, Farina L, Laurà M, Maria Basile A, Ciano C, Tagliavini F, Pareyson D. The G389R mutation in the MAPT gene presenting as sporadic corticobasal syndrome. Movement Disorders 23: 892-895, 2008

786. Rossin EJ, Lage K, Raychaudhuri S, Xavier RJ, Tatar D, Benita Y, International Inflammatory Bowel Disease Genetics C, Cotsapas C, Daly MJ (2011) Proteins encoded in genomic regions associated with immune-mediated disease physically interact and suggest underlying biology. PLoS Genet 7: e1001273
787. Rosso S. M., Kamphorst W., de Graaf B., Willemsen R., Ravid R., Niermeijer M. F., et al. (2001). Familial frontotemporal dementia with ubiquitin-positive inclusions is linked to chromosome 17q21-22. Brain 124, 1948–1957.
788. Rosso SM, DonkerKaat L, Baks T, Joosse M, de Koning I, Pijnenburg Y, de Jong D, Dooijes D, Kamphorst W, Ravid R, Niermeijer MF, Verheij F, Kremer HP, Scheltens P, van Duijn CM, Heutink P, van Swieten JC (2003) Frontotemporal dementia in The Netherlands: patient characteristics and prevalence estimates from a population-based study. Brain 126:2016–2022
789. Rosso SM, Kaat L, Baks T, Joosse M. Frontotemporal dementia in The Netherlands: patient characteristics and prevalence estimates from a population-based study. Brain: 126(Pt 9):2016-22.
790. Rosso SM, Landweer E-J, Houterman M, DonkerKaat L, van Duijn C, van Swieten J. Medical and environmental risk factors for sporadic frontotemporal dementia: a retrospective case-control study. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry. 2003b;74(11):1574–1576.
791. Rossor MN (1999) Differential diagnosis of frontotemporal dementia: Pick's disease. Dement Geriatr Cogn Disord 10(Suppl 1):43– 45
792. Rossor, M.N., Fox, N.C., Freeborough, P.A., Harvey, R.J. Clinical features of sporadic and familial Alzheimer's disease. Neurodegeneration, 5, 1996, 4, 393-397.
793. Rovelet-Lecrux A., Hannequin D., Guillin O., Legallic S., Jurici S., Wallon D., et al. (2010). Frontotemporal dementia phenotype associated with MAPT gene duplication. J. Alzheimers Dis. 21, 897–902.
794. Rubino E, Rainero I, Chiò A, et al. TODEM Study Group SQSTM1 mutations in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. Neurology. 2012;79(15):1556–1562.
795. Rujescu D, Ingason A, Cichon S, Pietilainen OP, Barnes MR, Toulopoulou T, Picchioni M, Vassos E, Ettinger U, Bramon Eet al (2009) Disruption of the neurexin 1 gene is associated with schizophrenia. Hum Mol Genet 18: 988-996
796. Sabbagh MN[1], Malek-Ahmadi M, Dugger BN, Lee K, Sue LI, Serrano G, Walker DG, Davis K, Jacobson SA, Beach TG. The influence of Apolipoprotein E genotype on regionalpathology in Alzheimer's disease. BMC Neurol. 2013;13:44.
797. Saito Y, Ruberu NN, Sawabe M, Arai T, Tanaka N, Kakuta Y, Yamanouchi H, Murayama S (2004) Staging of argyrophilic grains: an age-associated tauopathy. J Neuropathol Exp Neurol 63: 911-918
798. Sajjadi, S. A., Patterson, K. & Nestor, P. J. Logopenic, mixed, or Alzheimer-related aphasia? Neurology 82, 1127–1131 (2014).
799. Sampathu DM, Neumann M, Kwong LK, Chou TT, Micsenyi M, Truax A, Bruce J, Grossman M, Trojanowski JQ, Lee VMY 2006. Pathological heterogeneity of frontotemporal lobar degeneration with ubiquitin-positive inclusions delineated by

ubiquitin immunohistochemistry and novel monoclonal antibodies. Am J Pathol 169: 1343–1352
800. Sampson EL, Warren JD, Rossor MN. Young onset dementia. Postgrad Med J 2004; 80: 125-39
801. Santacruz K, Lewis J, Spires T, Paulson J, KKKotilinek L, Ingelsson M, Guimares A, DeTure M, Ramsden M, McGowan E, et al. 2005. Tau suppression in a neurodegenerative mouse model improves memory function. Science 309: 476–481
802. Santos-Rebouças CB, Abdalla CB, Baldi FJ, Martins PA, Corrêa JC, Gonçalves AP, Cunha MS, Borges MB, Pereira JS, Laks J, Pimentel MM. Co-occurrence of sporadic parkinsonism and late-onset Alzheimer's disease in a Brazilian male with the LRRK2 p.G2019S mutation. Genet Test. 2008 Dec;12(4):471-3.
803. Santpere G, Ferrer I. LRRK2 and neurodegeneration. Acta Neuropathol. 2009 Mar;117(3):227-46.
804. Sapolsky D, Bakkour A, Negreira A, et al. Cortical neuroanatomic correlates of symptom severity in primary progressive aphasia. Neurology. 2010;75:358–366.
805. Sato Y, Yamauchi A, Urano M, Kondo E, Saito K. Corticosteroid therapy for duchenne muscular dystrophy: improvement of psychomotor function. Pediatr Neurol 2014;50:31-37.
806. Saunders, A.M., Roses, A.D. Apolipoprotein-E4 allele frequency, ischemic cerebrovascular disease, and Alzheimer's disease. Stroke, 24, 1993,1416.
807. Schellenberg, G.D., Montine, T.J., 2012. The genetics and neuropathology of Alzheimer’s disease. Acta Neuropathol. 124, 305e323.
808. Scheltens P, Leys D, Barkhof F, et al. 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;55:967–72.
809. Schenk VW (1959) Re-examination of a family with Pick's disease. Ann Hum Genet 23:325–333
810. Schmitt-John T, Drepper C, Mussmann A, Hahn P, Kuhlmann M, Thiel C, Hafner M, Lengeling A, Heimann P, Jones JM, et al. 2005. Mutation of Vps54 causes motor neuron disease and defective spermiogenesis in the wobbler mouse. Nat Genet 37: 1213–1215
811. Schneider C. 1927. U¨ber Picksche Krankheit. Mschr Psychiat Neurol 65: 230–275.
812. Schneider C. 1929. Weitere Beitra¨ge zur Lehre von der Pick- schen Krankheit. Z Neurol 120: 340–384.
813. Schneider SA, Lang AE, Moro E, Bader B, Danek A, Bhatia KP: Characteristic head drops and axial extension in advanced chorea-acanthocytosis. Mov Disord 2010, 25(10):1487-1491.
814. Schoenberg BS, Anderson DW, Haerer AF.Severe dementia.Prevalence and clinical features in a biracial US population. Arch Neurol 1985; 42(8): 740-3.
815. Schofield EC, Halliday GM, Kwok J, Loy C, Double KL, Hodges JR. Low serum progranulin predicts the presence of mutations: a prospective study. J Alzheimers Dis. 2010;22(3):981-4.
816. Schott JM, Ridha BH, Crutch SJ, et al. Apolipoprotein e genotype modifies the phenotype of Alzheimer disease. Arch Neurol. 2006;63:155–156.

817. Schuff N, Woerner N, Boreta L, Kornfield T, Shaw LM, Trojanowski JQ, Thompson PM, Jack CR, Jr, Weiner MW, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative MRI of hippocampal volume loss in early Alzheimer's disease in relation to ApoE genotype and biomarkers. Brain. 2009;132:1067–1077.
818. Schwartz, M. F. et al. Anterior temporal involvement in semantic word retrieval: voxel- based lesion-symptom mapping evidence from aphasia. Brain 132, 3411–3427 (2009).
819. Schymick J. C., Yang Y., Andersen P. M., Vonsattel J. P., Greenway M., Momeni P., et al. (2006). Progranulin mutations and amyotrophic lateral sclerosis or amyotrophic lateral sclerosis-frontotemporal dementia phenotypes. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 78, 754–756.
820. 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.
821. Seelaar H., Kamphorst W., Rosso S. M., Azmani A., Masdjedi R., de Koning I., et al. (2008). Distinct genetic forms of frontotemporal dementia. Neurology 71, 1220–1226.
822. Seelaar H., Rohrer J. D., Pijnenburg Y. A. L., Fox N. C., Van Swieten J. C. (2011). Clinical, genetic and pathological heterogeneity of frontotemporal dementia: a review. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 82, 476–486.
823. Seeley, W. W. et al. Unraveling Boléro: progressive aphasia, transmodal creativity and the right posterior neocortex. Brain 131, 39–49 (2008).
824. Seilhean D, Le Ber I, Sarazin M, Lacomblez L, Millecamps S, Salachas F, Pradat PF, Le Forestier N, LeGuern E, Dubois B, Meininger V, Brice A, Hauw JJ, Duyckaerts C.Fronto-temporal lobar degeneration: neuropathology in 60 cases.J Neural Transm (Vienna).2011 May;118(5):753-64.
825. Seltman RE, Matthews BR. Frontotemporal lobar degeneration: epidemiology, pathology, diagnosis and management. CNS Drugs.2012 Oct 1;26(10):841-70
826. Senaha MLH, Caramelli P, Porto CS, Nitrini R. Verbal and non-verbal semantic impairment from fluent primary progressive aphasia to semantic dementia. Dement Neuropsychol. 2007;2:203–211.
827. Sérieux,P.Suruncasdesurditéverbalepure [French]. Revue de Medecine 13, 733–750 (1893).
828. Sharon ,A.K.Ballard, O.Piguet& Hodges J. Bringing words back to mind – improving word production in semantic dementia.Cortex 49, 1823-1832 (2013).
829. Shaw CE 2010. Capturing VCP: Another molecular piece in the ALS jigsaw puzzle. Neuron 68: 812–814
830. Shaw LM, Vanderstichele H, Knapik-Czajka M, et al., Initiative, A.s.D.N. Cerebrospinal fluid biomarker signature in Alzheimer's disease neuroimaging initiative subjects. Annals of Neurology.2009;65:403–413.
831. Sheng J., Su L., Xu Z., Chen G. (2014). Progranulin polymorphism rs5848 is associated with increased risk of Alzheimer’s disease. Gene 542, 141–145.

832. Sherrington, R., Rogaev, E.I., Liang, Y., et al. Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease. Nature, 375, 1995, 6534, 754-760.
833. Shimizu A, Asakawa S, Sasaki T, Yamazaki S, Yamagata H, Kudoh J, Minoshima S, Kondo I, Shimizu N (2003) A novel giant gene CSMD3 encoding a protein with CUB and sushi multiple domains: a candidate gene for benign adult familial myoclonic epilepsy on human chromosome 8q23.3-q24.1. Biochem Biophys Res Commun 309: 143-154
834. Shinagawa S, Ikeda M, Toyota Y, et al. Frequency and Clinical Characteristics of Early-Onset Dementia in Consecutive Patients in a Memory Clinic. Dement GeriatrCognDisord 2007; 24: 42-7.
835. Shinagawa S, Toyota Y, Ishikawa T, et al. Cognitive function and psychiatric symptoms in early- and late-onset frontotemporal dementia. Dement GeriatrCognDisord 2008; 25(5): 439-44.
836. Sieczkowski E, Milenkovic I, Venkataramani V, Giera R, Strobel T, Hoftberger R, Liberski PP, Auff E, Wirths O, Bayer TAet al (2015) I716F AbetaPP mutation associates with the deposition of oligomeric pyroglutamate amyloid-beta and alpha-synucleinopathy with Lewy bodies. J Alzheimers Dis 44: 103-114
837. Simón-Sánchez J, Dopper EG, Cohn-Hokke PE, et al. The clinical and pathological phenotype of C9ORF72 hexanucleotide repeat expansions. Brain. 2012;135:723–735.
838. Sitek EJ, Narozanska E, Barczak A, et al. Agraphia in patients with frontotemporal dementia and parkinsonism linked to chromosome 17 with P301L MAPT mutation: dysexecutive, aphasic, apraxic or spatial phenomenon? Neurocase. 2014;20(1):69-86.
839. Sjogren T, Sjogren H, Lindgren AG (1952) Morbus Alzheimer and morbus Pick; a genetic, clinical and patho-anatomical study. Acta Psychiatr Neurol Scand 82:1–152
840. Skibinski G, Parkinson NJ, Brown JM, et al. Mutations in the endosomal ESCRTIII-complex subunit CHMP2B in frontotemporal dementia. Nat Genet. 2005 Aug;37(8):806-8.
841. Slaets S, Le Bastard N, Martin JJ, Sleegers K, Van Broeckhoven C, De Deyn PP et al (2013) Cerebrospinal fluid Abeta1–40 improves differential dementia diagnosis in patients with intermediate P-tau181P levels. J Alzheimers Dis 36:759–767
842. Sleegers K, Brouwers N, Van Damme P, et al. Serum biomarker for progranulin-associated frontotemporal lobar degeneration. Ann Neurol. 2009 May;65(5):603-9.
843. Slowinski J. L., Schweitzer K. J., Imamura A., Uitti R. J., Strongosky A. J., Dickson D. W., et al. (2009). Brainstem atrophy on routine MR study in pallidopontonigral degeneration. J. Neurol. 256, 827–829.
844. Sluimer JD, Vrenken H, Blankenstein MA, Fox NC, Scheltens P, Barkhof F, van der Flier WM. Whole-brain atrophy rate in Alzheimer disease: Identifying fast progressors. Neurology. 2008;70:1836–1841.
845. Smach MA, Charfeddine B, Lammouchi T, Harrabi I, Ben OL, Dridi H, Bennamou S, Limem K. CSF beta-amyloid 1-42 and tau in Tunisian patients with Alzheimer's disease: the effect of APOE epsilon4 allele. Neurosci Lett. 2008;440:145–149.

846. Smith K. R., Damiano J., Franceschetti S., Carpenter S., Canafoglia L., Morbin M., et al. (2012). Strikingly different clinicopathological phenotypes determined by progranulin-mutation dosage. Am. J. Hum. Genet. 90, 1102–1107.
847. Smits LL, Pijnenburg YA, Koedam EL, et al. Early onset Alzheimer's disease is associated with a distinct neuropsychological profile. J Alzheimers Dis. 2012;30:101–108.
848. Smyth AM, Lawrie SM (2013) The neuroimmunology of schizophrenia. Clin Psychopharmacol Neurosci 11: 107-117
849. Snodgrass, J. G., & Vanderwart, M. (1980). A standardized set of 260 pictures: Norms for name agreement, image agreement, familiarity, and visual complexity. Journal ofExperimental Psychology: Human Learning & Memory, 6, 174-215.
850. Snowden JS (1999) Semantic dysfunction in frontotemporal lobar degeneration. Dement Geriatr Cogn Disord 10(Suppl 1):33–36
851. Snowden JS, Goulding PJ, Neary D 1989. Semantic dementia: A form of circumscribed atrophy. Behav Neurol 2: 167–182
852. Snowden JS, Rollinson S, Lafon C, Harris J, Thompson J, Richardson AM, Jones M, Gerhard A, Neary D, Mann DM, Pickering-Brown S. Psychosis, C9ORF72 and dementia with Lewy bodies. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2012 Oct;83(10):1031-2.
853. 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.
854. Snowden JS, Stopford CL, Julien CL, Thompson JC, Davidson Y, Gibbons L, et al. Cognitive phenotypes in Alzheimer's disease and genetic risk. Cortex 2007; 43: 835–45.
855. Snowden, J.S., Thompson, J.C., Stopford, C.L., Richardson, A.M., Gerhard, A., Neary, D., Mann, D.M., 2011. The clinical diagnosis of early-onset dementias: diagnostic accuracy and clinicopathological relationships. Brain 134, 2478e2492.
856. Soliveri P., Rossi G., Monza D., Tagliavini F., Piacentini S., Albanese A., et al. (2003). A case of dementia parkinsonism resembling progressive supranuclear palsy due to mutation in the tau protein gene. Arch. Neurol. 60, 1454.
857. Sonty, S. P. et al. Altered effective connectivity within the language network in primary progressive aphasia. J. Neurosci. 27, 1334–1345 (2007).
858. Sonty, S. P. et al. Primary progressive aphasia: PPA and the language network. Ann. Neurol. 53, 35–49 (2003).
859. Soragna D, Papi L, Ratti MT, Sestini R, Tupler R, Montalbetti L. An Italian family affected by Nasu-Hakola disease with a novel genetic mutation in the TREM2 gene.J NeurolNeurosurg Psychiatry. 2003 Jun;74(6):825-6.
860. Sorrell JM, Durham S. Meeting the mental health needs of the aging veteran population. J PsychosocNursMent Health Serv. 2011;49:22–25.

861. Southwick PC, Yamagata SK, Echols CL, Higson GJ, Neynaber SA, Parson RE, Munroe WA. Assessment of amyloid b protein in cerebrospinal fluid as an aid in the diagnostic of Alzheimer's disease. J Neurochem. 1996; 66:259–265.
862. Spillantini MG, Bird TD, Ghetti B. Frontotemporal dementia and Parkinsonism linked to chromosome 17: a new group of tauopathies.Brain Pathol.1998 Apr;8(2):387-402. Review.
863. Spillantini MG, Crowther RA, Goedert M 1996. Comparison of the neurofibrillary pathology in Alzheimer's disease and familial presenile dementia with tangles. Acta Neuropathol 92: 42–48
864. Spillantini MG, Crowther RA, Kamphorst W, Heutink P, Van Swieten JC 1998c. Tau pathology in two Dutch families with mutations in the microtubule-binding region of tau. Am J Pathol 153: 1359–1363
865. Spillantini MG, Murrell J. R., Goedert M., Farlow M. R., Klug A., Ghetti B. (1998). Mutation in the tau gene in familial multiple system tauopathy with presenile dementia. Proc. Natl. Acad. Sci.U.S.A. 95, 7737–7741.
866. Spina S, Murrell JR, Huey ED, Wassermann EM, Pietrini P, Grafman J, Ghetti B 2007. Corticobasal syndrome associated with the A90D progranulin mutation. J Neuropathol Exp Neurol 66: 892–900
867. Spina S., Farlow M. R., Unverzagt F. W., Kareken D. A., Murrell J. R., Fraser G., et al. (2008). The tauopathy associated with mutation +3 in intron 10 of tau: characterization of the MSTD family. Brain 131, 72–89.
868. Squitti R, Gorgone G, Panetta V, Lucchini R, Bucossi S, Albini E, Alessio L, Alberici A, Melgari JM, Benussi L, Binetti G, Rossini PM, Draicchio F (2009) Implications of metal exposure and liver function in parkinsonian patients resident in the vicinities of ferroalloy plants. J Neural Transm 116:1281–1287
869. Sreedharan J, Blair IP, Tripathi VB, Hu X, Vance C, Rogelj B, Ackerley S, Durnall JC, Williams KL, Buratti E, et al. 2008. TDP-43 mutations in familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis. Science 319: 1668–1672
870. Srivastava RA, Srivastava N, Averna M, et al. Estrogen upregulatesapolipoprotein E (ApoE) gene expression by increasingApoE mRNA in the translating pool via the estrogenreceptor alpha-mediated pathway. J Biol Chem 1997;272:33360–33366.
871. St George-Hyslop, P., Haines, J., Rogaev, E., Mortilla, M., Vaula, G., Pericak-Vance, M., Foncin, J.F., Montesi, M., Bruni, A., Sorbi, S. Genetic evidence for a novel familial Alzheimer's disease locus on chromosome 14. Nat Genet., 2, 1992, 4, 330-334.
872. St George-Hyslop, P.H., Tanzi, R.E., Polinsky, R.J., Haines, J.L., Nee, L., Watkins, P.C., Myers, R.H., Feldman, R.G., Pollen, D., Drachman, D. The genetic defect causing familial Alzheimer's disease maps on chromosome 21.Science, 235, 1987, 4791, 885-890.
873. Steele JC, Richardson JC, Olszewski J 1964.Progressive supranuclear palsy. Arch Neurol 10: 333–359
874. Stefanits H, Budka H, Kovacs GG (2012) Asymmetry of neurodegenerative disease-related pathologies: a cautionary note. Acta Neuropathol 123: 449-452

875. Stenset V, Johnsen L, Kocot D, Negaard A, Skinningsrud A, Gulbrandsen P, Wallin A, Fladby T. Associations between white matter lesions, cerebrovascular risk factors, and low CSF Abeta42. Neurol. 2006;67:830–833.
876. Stertz G 1926. Über die Picksche Atrophie. Z Neurol 101: 729–749
877. Stevens M (1998) Fronto-temporal dementia—a clinical and genetic-epidemiological study. Thesis, Dept of Neurology, Erasmus University Rotterdam, Rotterdam Brun A1,
878. Stomrud E, Hansson O, Zetterberg H, Blennow K, Minthon L, Londos E. Correlation of longitudinal cerebrospinal fluid biomarkers with cognitive decline in healthy older adults. Arch Neurol. 2010;67:217–223.

879. Stone DJ, Rozovsky I, Morgan TE, Anderson CP, Finch CE.Increased synaptic sprouting in response to estrogen via anapolipoprotein E-dependent mechanism: implications for Alzheimer'sdisease. J Neurosci 1998;18:3180–3185.

880. Stopford CL, Snowden JS, Thompson JC, et al. Variability in cognitive presentation of Alzheimer's disease.Cortex. 2008;44:185–195.
881. Stopford CL, Thompson JC, Neary D, et al. Working memory, attention, and executive function in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. Cortex. 2012;48:429–446.
882. Storch A, Kornhass M, Schwarz J: Testing for acanthocytosis A prospective reader-blinded study in movement disorder patients. J Neurol 2005, 252(1):84-90.
883. Strittmatter WJ, Roses AD 1995. Apolipoprotein E and Alzheimer disease. Proc Natl Acad Sci 92: 4725–4727
884. Strittmatter, W.J., Saunders, A.M., Schmechel, D., Pericak-Vance, M., Enghild, J., Salvesen, G.S., Roses, A.D. Apolipoprotein E: high-avidity binding to beta-amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer disease. Proc Natl Acad Sci U S A, 90, 1993a, 5, 1977-1981.
885. Sudhof TC (2008) Neuroligins and neurexins link synaptic function to cognitive disease. Nature 455: 903-911
886. Sullivan EV, Shear PK, Mathalon DH, et al. Greater abnormalities of brain cerebrospinal fluid volumes in younger than in older patients with Alzheimer's disease. Arch Neurol 1993; 50(4): 359-73.
887. Sun Z, Diaz Z, Fang X, Hart MP, Chesi A, Shorter J, Gitler AD 2011. Molecular determinants and genetic modifiers of aggregation and toxicity for the ALS disease protein FUS/TLS. PLoS Biol 9: e1000614.
888. Sunderland T, Mirza N, Putnam KT, Linker G, Bhupali D, Durham R, Soeares H, Kimmel L, Friedman D, Bergerson J, Casko G, Levy JA, Bartko JJ, Cohen RM. Cerebrospinal fluid beta-amyloid1-42 and tau in control subjects at risk for Alzheimer's disease: the effect of APOE epsilon4 allele. Biol Psychiatry. 2004;56:670–676.
889. Suribhatla S, Baillon S, Dennis M, et al. Neuropsychological performance in early and late onset Alzheimer's disease: comparisons in a memory clinic population. Int J Geriatr Psychiatry 2004; 19(12): 1140-7.

890. Svennerholm L, Gottfries CG. Membrane lipids, selectively diminished in Alzheimer brains, suggest synapse loss as a primary event in early form (type I) and demyelination in late-onset form (type II). J Neurochem 1994; 62: 1039-47.
891. Swaminathan S, Kim S, Shen L, Risacher SL, Foroud T, Pankratz N, Potkin SG, Huentelman MJ, Craig DW, Weiner MWet al (2011) Genomic Copy Number Analysis in Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment: An ADNI Study. Int J Alzheimers Dis 2011: 729478
892. Swash M, Schwartz MS, Carter ND, Heath R, Leak M, Rogers KL. Benign X-linked myopathy with acanthocytes (McLeod syndrome). Its relationship to X-linked muscular dystrophy. Brain 1983;106:717–733. 28.

893. Takada LT, Sha SJ. Neuropsychiatric features of C9orf72-associated behavioral variant frontotemporal dementia and frontotemporal dementia with motor neuron disease. Alzheimers Res Ther. 2012 Oct 3;4(5):38.
894. Tamura Y, Matsui K, Yaguchi H, Hashimoto M, Inoue K. Nemaline rods in chorea-acanthocytosis. Muscle Nerve 2005; 31: 516–519.

895. Tan KS, Libon DJ, Rascovsky K, Grossman M, Xie SX. Differential Longitudinal Decline on the Mini-Mental State Examination in Frontotemporal Lobar Degeneration and Alzheimer Disease.Alzheimer Disease and Associated Disorders. Alzheimer Dis Assoc Disord. 2013;27(4):310-5.
896. Tang MX, Jacobs D, Stern Y, et al. Effect of oestrogen during menopause on risk and age at onset of Alzheimer's disease. Lancet 1996;348:429–432.
897. Taniguchi S, Suzuki N, Masuda M, Hisanaga SI, Iwatsubo T, Goedert M, Hasegawa M 2005. Inhibition of heparin-induced tau filament formation by phenothiazines, polyphenols and porphyrins. J Biol Chem 280: 7614–7623
898. Tanzi, R.E., Haines, J.L., Watkins, P.C., Stewart, G.D., Wallace, M.R., Hallewell, R., Wong, C., Wexler, N.S., Conneally, P.M., Gusella, J.F. Genetic linkage map of human chromosome 21. Genomics, 3, 1988, 2, 129-136.
899. Tapiola T, Pirttila T, Mehta PD, Alafuzofff I, Lehtovirta M, Soininen H. Relationship between apoE genotype and CSF beta-amyloid (1-42) and tau in patients with probable and definite Alzheimer's disease. Neurobiology of Aging. 2000;21:735–740.
900. Tatsumi S, Mimuro M, Iwasaki Y, Takahashi R, Kakita A, Takahashi H, Yoshida M (2014) Argyrophilic grains are reliable disease-specific features of corticobasal degeneration. J Neuropathol Exp Neurol 73: 30-38
901. Taylor LB. Scoring criteria for the Rey-Osterrieth Complex Figure Test. O. Spreen, E. Strauss (Eds.), A compendium of neuropsychological tests. Administration, norms, and commentary, Oxford University Press, New York (NY) (1998) pp. 350–351
902. Tekin, S., Mega, M.S., Masterman, D.M., Chow, T., Garakian, J., Vinters, H.V., Cummings, J.L. Orbitofrontal and anterior cingulate cortex neurofibrillary tangle burden is associated with agitation in Alzheimer disease. Ann Neurol., 49, 2001, 3, 355-361.

903. Terracciano A, Tanaka T, Sutin AR, Sanna S, Deiana B, Lai S, Uda M, Schlessinger D, Abecasis GR, Ferrucci Let al (2010) Genome-wide association scan of trait depression. Biol Psychiatry 68: 811-817
904. Testi S, Tamburin S, Zanette G, Fabrizi GM.Co-occurrence of the C9ORF72 expansion and a novel GRN mutation in a family with alternative expression of frontotemporal dementia and amyotrophic lateral sclerosis. J Alzheimers Dis. 2015;44(1):49-56.
905. The Lund and Manchester Groups, J Neurol Neurosurg Psychiatry 1994;57:416-418; Neary et. al, Neurology 1998;51:1546-1554):
906. Thompson, C. et al. Semantic interference during object naming in agrammatic and logopenic primary progressive aphasia (PPA). Brain Lang. 120, 237–250 (2012).
907. Thompson, C. K. et al. Syntactic and morphosyntactic processing in stroke-induced and primary progressive aphasia. Behav. Neurol. 26, 35–54 (2013).
908. Thompson, C. K., Ballard, K. J., Tait, M. E., Weintraub, S. & Mesulam, M. Patterns of language decline in non-fluent primary progressive aphasia. Aphasiology 11, 297–321 (1997).
909. Thonberg H, Fallström M, Björkström J, Schoumans J, Nennesmo I, Graff C. Mutation screening of patients with Alzheimer disease identifies APP locus duplication in a Swedish patient. BMC Res Notes. 2011.

910. Ticozzi N, Silani V, LeClerc AL, Keagle P, Gellera C, Ratti A, Taroni F, Kwiatkowski TJ Jr, McKenna-Yasek DM, Sapp PC, Brown RH Jr, Landers JE. Analysis of FUS gene mutation in familial amyotrophic lateral sclerosis within an Italian cohort.Neurology.2009 Oct 13;73(15):1180-5.
911. Ticozzi N, Tiloca C, Calini D, et al. C9orf72 repeat expansions are restricted to the ALS-FTD spectrum. Neurobiol Aging. 2014 Apr;35(4):936.e13-7.
912. Tolboom N., Koedam E. L. G. E., Schott J. M., Yaqub M., Blankenstein M. A., Barkhof F., et al. (2010). Dementia mimicking Alzheimer's disease owing to a tau mutation: CSF and PET findings. Alzheimer Dis. Assoc. Disord. 24, 303–307.
913. Tondelli M, Bedin R, Chiari A, et al. Role of cerebrospinal fluid biomarkers to predict conversion to dementia in patients with mild cognitive impairment: a clinical cohort study. Clin Chem Lab Med.2015;53(3):453-460.
914. Toomes C, Jackson A, Maguire K, Wood J, Gollin S, Ishwad C, Paterson I, Prime S, Parkinson K, Bell Set al (2003) The presence of multiple regions of homozygous deletion at the CSMD1 locus in oral squamous cell carcinoma question the role of CSMD1 in head and neck carcinogenesis. Genes Chromosomes Cancer 37: 132-140
915. Tortelli R, Conforti FL, Cortese R, D'Errico E, Distaso E, Mazzei R, Ungaro C, Magariello A, Gambardella A, Logroscino G, Simone IL. Amyotrophic lateral sclerosis: a new missense mutation in the SOD1 gene. Neurobiol Aging. 2013 Jun;34(6):1709.e3-5.
916. Tosun D, Schuff N, Truran-Sacrey D, et al.; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Relations between brain tissue loss, CSF biomarkers, and the ApoE genetic profile: a longitudinal MRI study. Neurobiol Aging. 2010;31(8):1340-54.

917. Toyota Y, Ikeda M, Shinagawa S, et al. Comparison of behavioral and psychological symptoms in early-onset and late-onset Alzheimer's disease. Int J Geriatr Psychiatry 2007; 22(9): 896-901.
918. Tranel D, Anderson SW, Benton A. Development of the concept of "executive function" and its relationship to the frontal lobes. The frontal lobes. Computational modelling and neuropsychology. Amsterdam, Elsevier. 1994, 125-149.
919. Traykov L., Marcie P., Boller F. (1994). Biological Markers in Alzheimer's Disease. Marqueurs biologiques de la maladie d'Alzheimer. Facts and research in Gerontology. L'année gérontologique. 8, 271-292.
920. Traykov L., Boller F. (1997). Frontal lobe pathology and dementia. An appraisal of the contribution of Leonardo Bianchi. Ital J Neurol Sci, 18, 3, 129-134.
921. Traykov L, Rigaud A.S, Caputo L, Couderc R, Coste J, De Rotrou J, Amouyel P, Forette F., Boller F. (1999). Apolipoprotein E phenotypes in demented and cognitively impaired patients with and without cerebrovascular disease. Eur J Neurol, 6, (4), 415-421.
922. Traykov L, Marcie P, Dalla Barba G, Boller F. (1999). La neuropsychologie de la Maladie d'Alzheimer. Rev Neurol, 155, 4S, 38-43.
923. Traykov L, Baudic S, Thibaudet MC, Rigaud AS, Smagghe A, Boller F. (2002). Neuropsychological deficit in early subcortical vascular dementia: comparison to Alzheimer's disease. Dement Geriatr Cogn Disord, 14, 5, 26-32.
924. Traykov L, Baudic S, Raoux N, Latour F, Rieu D, Smagghe A, Rigaud AS. (2005). Patterns of memory impairment and perseverative behavior discriminate early Alzheimer's disease from subcortical vascular dementia. J Neurol Sci, 229-230, 75-9.
925. Traykov L, Rigaud A-S, Cesaro P, Boller F. (2007). Neuropsychological impairment in the early Alzheimer's disease. Encephale, 33, 3, 310-316.
926. Traykov L, Raoux N, Latour F, Gallo L, Baudic S, Hanon O, Bayle C, Wenisch E, Remy P, Rigaud AS. (2007). Executive Functions Deficit in Mild Cognitive Impairment. Cogn Behav Neurol, 20, 4, 219-224
927. Trebbastoni, A., Raccah, R., de Lena, C., Zangen, A. & Inghilleri, M. Repetitive deep transcranial magnetic stimulation improves verbal fluency and written language in a patient with primary progressive aphasia–logopenic variant (LPPA). Brain Stim. 6, 545–553 (2013).
928. Treves T, Korczyn AD, Zilber N, et al. Presenile dementia in Israel. Arch Neurol 1986; 43: 26-9.
929. Trojanowski, J.Q., Knopman, D.S., 2010. Brain beta-amyloid measures and magnetic resonance imaging atrophy both predict time-to-progression from mild cognitiveimpairment to Alzheimer's disease. Brain 133, 3336–3348.
930. 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;26:413–418.
931. Tsuboi Y., Baker M., Hutton M. L., Uitti R. J., Rascol O., Delisle M. B., et al. (2002). Clinical and genetic studies of families with the tau N279K mutation (FTDP-17). Neurology 59, 1791–1793.

932. Tsuji-Akimoto S, Hamada S, Yabe I, Tamura I, Otsuki M, Kobashi S, Sasaki H. Writing errors as a result of frontal dysfunction in Japanese patients with amyotrophic lateral sclerosis. J Neurol. 2010;257(12):2071-7.
933. Tulving E. Concepts of human memory. In: Memory: organization and locus of change. (Squire, L.R., Weinberger, N.M., Lynch, G.L., McGaugh, J.L., eds.). New-York, Oxford University Press, 1991, 3-32.
934. Ueki A, Shinjo H, Shimode H, Nakajima T, Morita Y. Factors associated with mortality in patients with early-onset Alzheimer's disease: a five-year longitudinal study. Int J Geriatr Psychiatry 2001; 16(8): 810-5.
935. Ullah MI, Ahmad A, Raza SI, Amar A, Ali A, Bhatti A, John P, Mohyuddin A, Ahmad W, Hassan MJ. In silico analysis of SIGMAR1 variant (rs4879809) segregating in a consanguineous Pakistani family showing amyotrophic lateral sclerosis without frontotemporal lobar dementia. Neurogenetics. 2015 Oct;16(4):299-306.
936. Van Bogaert, L., Maere, M., De Smedt, E. Sur les formes familiales precoces de la maladie d 'Alzheimer. Monatsschrift Psychiatr Neurol., 1940, 102, 249-301.
937. Van Broeckhoven C, Backhovens H, Cruts M, et al. Mapping of a gene predisposing to early-onset Alzheimer's disease to chromosome 14q24.3. Nat Genet 1992; 2: 335-9.
938. Van Broeckhoven, C., Haan, J., Bakker, E., Hardy, J.A., Van Hul, W., Wehnert, A., Vegter-Van der Vlis, M., Roos, R.A. Amyloid beta protein precursor gene and hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis (Dutch). Science, 248, 1990, 4959, 1120-1122.
939. Van Deerlin VM, Sleiman PMA, Martinez-Lage M, Chen-Plotkin A, Wang LS, Graff-Radford NR, Dickson DW, Rademakers R, Boeve BF, Grossman M, et al. 2010. Common variants at 7p21 are associated with frontotemporal lobar degeneration with TDP-43 inclusions. Nat Genet 42: 234–239
940. Van der Auwera GA, Carneiro MO, Hartl C, Poplin R, Del Angel G, Levy-Moonshine A, Jordan T, Shakir K, Roazen D, Thibault Jet al (2013) From FastQ data to high confidence variant calls: the Genome Analysis Toolkit best practices pipeline. Curr Protoc Bioinformatics 11: 11 10 11-11 10 33
941. Van der Auwera GA, Carneiro MO, Hartl C, et al. From FastQ data to high confidence variant calls: the Genome Analysis Toolkit best practices pipeline. Curr Protoc Bioinformatics. 2013 Oct 15
942. Van der Flier WM, Pijnenburg YAL, Fox NC, Scheltens P 2011. Early-onset versus late-onset Alzheimer's disease: The case of the missing APOE ε4 allele. Lancet Neurol 10: 280–288
943. van der Zee J, Gijselinck I, Dillen L, et al. on behalf of the European Early-Onset Dementia (EOD) Consortium. A Pan-European study of the C9orf72 repeat associated with FTLD: geographic prevalence, genomic instability and intermediate repeats. Hum Mutat. 2013;34(2):363-73.
944. 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.

945. van der Zee J, Van Broeckhoven C. Dementia in 2013: frontotemporal lobar degeneration-building on breakthroughs. Nat Rev Neurol 2014; 10: 70–2
946. Van der Zee J, Van Langenhove T, Kovacs GG et al. Rare mutations in SQSTM1 modify susceptibility to frontotemporal lobar degeneration. Acta Neuropathol (2014) 128:397–410
947. van der Zee J., Van Broeckhoven C. (2014). Year in review. Nat. Rev. Neurol. 10, 1–2.
948. van der Zee J, Le Ber I, Maurer-Stroh S, Engelborghs S, Gijselinck I, Camuzat A, Brouwers N, Vandenberghe R, Sleegers K, Hannequin D, Dermaut B, Schymkowitz J, Campion D, Santens P, Martin JJ, Lacomblez L, De Pooter T, Peeters K, Mattheijssens M, Vercelletto M, Van den Broeck M, Cruts M, De Deyn PP, Rousseau F, Brice A, Van Broeckhoven C. Mutations other than null mutations producing a pathogenic loss of progranulin in frontotemporal dementia. Hum Mutat. 2007;28(4):416
949. van der Zee J, Van Broeckhoven C. TMEM106B a novel risk factor for frontotemporal lobar degeneration. J Mol Neurosci. 2011 Nov;45(3):516-21.

950. Van Duijn, C.M., Stijnen, T., Hofman, A. Risk factors for Alzheimer's disease: overview of the EURODEM collaborative re-analysis of case-control studies. EURODEM Risk Factors Research Group. Int J Epidemiol, 1991, 20 Suppl 2:S4-12.
951. Van Gool WA, Schenk DB, Bolhuis PA. Concentrations of amyloid-fl protein in cerebrospinal fluid increase with age in patients free from neurodegenerative disease. Neurosci Lett. 1994; 172:122–124.
952. van Herpen E., Rosso S. M., Serverijnen L.-A., Yoshida H., Breedveld G., van de Graaf R., et al. (2003). Variable phenotypic expression and extensive tau pathology in two families with the novel tau mutation L315R. Ann. Neurol. 54, 573–581.
953. Van Langenhove T, van der Zee J, Gijselinck I, et al. Distinct clinical characteristics of C9orf72 expansion carriers compared with GRN, MAPT, and nonmutation carriers in a Flanders-Belgian FTLD cohort. JAMA Neurol. 2013 Mar 1;70(3):365-73.
954. Van Langenhove T., van der Zee J., Sleegers K., Engelborghs S., Vandenberghe R., Gijselinck I., et al. (2010). Genetic contribution of FUS to frontotemporal lobar degeneration. Neurology 74, 366–371.
955. Van Mansvelt J. 1954. Pick's disease. MJvd Loeff, Enschede.
956. Van Swieten J. C., Stevens M., Rosso S. M., Rizzu P., Joosse M., de Koning I., et al. (1999). Phenotypic variation in hereditary frontotemporal dementia with tau mutations. Ann. Neurol. 46, 617–626.
957. Van Swieten J., Spillantini M. G. (2007). Hereditary frontotemporal dementia caused by tau gene mutations. Brain Pathol. 17, 63–73.
958. van Swieten JC, Heutink P. Mutations in progranulin (GRN) within the spectrum of clinical and pathological phenotypes of frontotemporal dementia. Lancet Neurol. 2008 Oct;7(10):965-74.
959. Vance C, Al-Chalabi A, Ruddy D, Smith BN, Hu X, Sreedharan J, Siddique T, Schelhaas HJ, Kusters B, Troost D, et al. 2006. Familial amyotrophic lateral sclerosis with frontotemporal dementia is linked to a locus on chromosome 9p13.p2–21.3. Brain 129: 868–876
960. Vance C, Rogelj B, Hortobágyi T, De Vos KJ, Nihimura AL, Sreedharan J, Hu X, Smith B, Ruddy D, Wright P, et al. 2009. Mutations in FUS, an RNA processing protein, cause familial amyotrophic sclerosis type 6. Science 323: 1208–1211
961. Vandenbulcke, M., Peeters, R., Van Hecke, P. & Vandenberghe, R. Anterior temporal laterality in primary progressive aphasia shifts to the right. Ann. Neurol. 58, 362–370 (2005).
962. Varma AR, Snowden JS, Lloyd JJ, Talbot PR, Mann DM, Neary D. Evaluation of the NINCDS-ADRDA criteria in the differentiation of Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. J NeurolNeurosurg Psychiatry 1999; 66: 184–8.
963. Vemuri P, Wiste HJ, Weigand SD, et al. Effect of apolipoprotein E on biomarkers of amyloid load and neuronal pathology in Alzheimer disease. Ann Neurol.2010;67(3):308–316.
964. Vemuri P, Wiste HJ, Weigand SD, Knopman DS, Trojanowski JQ, Shaw LM, Bernstein MA, Aisen PS, Weiner M, Petersen RC, Jack CR Jr. Serial MRI and CSF biomarkers in normal aging, MCI, and AD. Neurol. 2010; 75:143–151.

965. Verhaart WJC. 1930. Over de ziekte van Pick. Nederl Tijdschr Geneesk 74: 5586–5598.
966. Verity MA, Wechsler AF (1987) Progressive subcortical gliosis of Neumann: a clinicopathologic study of two cases with review. Arch Gerontol Geriatr 6:245–261
967. Verloes A, Maquet P, Sadzot B, et al. Nasu-Hakola syndrome: polycystic lipomembranousosteodysplasia with sclerosingleucoencephalopathy and presenile dementia. J Med Genet 1997;34:753–757.
968. Veronique V Belzil, Hussein Daoud, William Camu, Michael J Strong, Patrick A Dion and Guy A Rouleau. Genetic analysis of SIGMAR1 as a cause of familial ALS with dementia. European Journal of Human Genetics (2013) 21, 237–239
969. Vidal R, Delisle MB, Ghetti B 2004. Neurodegeneration caused by proteins with an aberrant carboxyl-terminus. J Neuropathol Exp Neurol 63: 787–800
970. Vieira RT1, Caixeta L, Machado S, Silva AC, Nardi AE, Arias-Carrión O, Carta MG.Epidemiology of early-onset dementia: a review of the literature. ClinPractEpidemiolMent Health. 2013 Jun 14;9:88-95.
971. Vilalta-Franch J, Garre-Olmo J, López-Pousa S, Turon-Estrada A, Pericot I. Diferencias entre las demenciassegún la edad de inicio: estudio a partir de losdatos de un registro de demencias. Neurología 2008; 23(3):145-51.
972. Villa C., Ghezzi L., Pietroboni A. M., Fenoglio C., Cortini F., Serpente M., et al. (2011). A novel MAPT mutation associated with the clinical phenotype of progressive nonfluent aphasia. J. Alzheimers Dis. 26, 19–26.
973. Villemagne V. L., Fodero-Tavoletti M. T., Masters C. L., Rowe C. C. (2015). Tau imaging: early progress and future directions. Lancet Neurol. 14, 114–124.
974. Visser FE, Aldenkamp AP, van Huffelen AC, Kuilman M, Overweg J, van Wijk J. Prospective study of the prevalence of Alzheimer type dementia in institutionalized individuals with Down syndrome.Am J Ment Retard.1997; 101: 400-12.
975. Von Braunmu¨hl A, Leonhard K. 1934.U¨ber ein Schwestern- paar mit Pickscher Krankheit. Z Neurol 150: 209–241.
976. Von Braunmu¨hl A. 1932. Picksche Krankheit und amyotrophische Lateralsklerose. Allg Z Psychiat 96: 364– 366.
977. Vrabec K, Koritnik B, Leonardis L, Dolenc-Grošelj L, Zidar J, Smith B, Vance C, Shaw C, Rogelj B, Glavač D, Ravnik-Glavač M. Genetic analysis of amyotrophic lateral sclerosis in the Slovenian population. Neurobiol Aging. 2015 Mar;36(3):1601.e17-20.
978. Waite AJ, Bäumer D, East S, Neal J, Morris HR, Ansorge O, Blake DJ. Reduced C9orf72 protein levels in frontal cortex of amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal degeneration brain with the C9ORF72 hexanucleotide repeat expansion. Neurobiol Aging. 2014 Jul;35(7):1779.e5-1779.e13.
979. Walker LC, Pahnke J, Madauss M, et al. Apolipoprotein E4 promotes the early deposition of Abeta42 and then Abeta40 in the elderly. Acta Neuropathol. 2000; 100:36–42.
980. Walker RH, Danek A, Dobson-Stone C, Guerrini R, Jung HH, Lafontaine AL, et al. Developments in neuroacanthocytosis: expanding the spectrum of choreatic syndromes. Mov Disord. 2006;21:1794-805.

981. Walker RH, Jung HH, Dobson-Stone C, Rampoldi L, Sano A, Tison F, et al. Neurologic phenotypes associated with acanthocytosis. Neurology 2007;68:92-98.

982. Walker, G. M. et al. Support for anterior temporal involvement in semantic error production in aphasia: new evidence from VLSM. Brain Lang. 117, 110–122 (2011).

983. Wallin A, Blennow K. Neurologic motor signs in early and late Alzheimer's disease. Dementia 1992; 3: 314-9.

984. Wallon D, Rovelet-Lecrux A, Deramecourt V, Pariente J, Auriacombe S, Le Ber I, Schraen S, Pasquier F, Campion D, Hannequin D (2012) Definite behavioral variant of frontotemporal dementia with C9ORF72 expansions despite positive Alzheimer's disease cerebrospinal fluid biomarkers. J Alzheimers Dis 32:19–22.

985. Walter J. The triggering receptor expressed on myeloid cells 2 - a molecular link of neuroinflammation and neurodegenerative diseases. J Biol Chem. 2015 Dec 22. pii: jbc.R115.704981

986. Walterfang M, Evans A, Looi JC, Jung HH, Danek A, Walker RH, et al. The neuropsychiatry of neuroacanthocytosis syndromes. Neurosci Biobehav Rev. 2011;35:1275-1283.

987. Walterfang M, Looi JC, Styner M, Walker RH, Danek A, Niethammer M, Evans A, Kotschet K, Rodrigues GR, Hughes A, Velakoulis D. Shape alterations in the striatum in chorea-acanthocytosis. Psychiatry Res. 2011 Apr 30;192(1):29-36.

988. Walterfang M, Yucel M, Walker R, Evans A, Bader B, Ng A, Danek A, Mocellin R, Velakoulis D. Adolescent obsessive compulsive disorder heralding chorea-acanthocytosis. Mov. Disord., 23 (2008), pp. 422–425.

989. Walters JT, Corvin A, Owen MJ, Williams H, Dragovic M, Quinn EM, Judge R, Smith DJ, Norton N, Giegling Iet al (2010) Psychosis susceptibility gene ZNF804A and cognitive performance in schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 67: 692-700

990. Wang WX, Kyprianou N, Wang X, Nelson PT. Dysregulation of the mitogen granulin in human cancer through the miR-15/107 microRNA gene group. Cancer Res. 2010 Nov 15;70(22):9137-42.

991. Wang, J., Wu, D., Chen, Y., Yuan, Y. & Zhang, M. Effect of transcranial direct current stimulation on language improvement and cortical activation in nonfluent variant primary progressive aphasia. Neurosci. Lett. 9, 29–33 (2013).

992. Wang, K., Li, M., Hakonarson, H., 2010. ANNOVAR: functional annotation of genetic variants from high-throughput sequencing data. Nucleic Acids Res. 38, e164.

993. Ward A, Crean S, Mercaldi CJ, Collins JM, Boyd D, Cook MN, Arrighi HM. Prevalence of apolipoprotein E4 genotype and homozygotes (APOE e4/4) among patients diagnosed with Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis.Neuroepidemiology. 2012;38(1):1-17.

994. Warrington, E. K. & Shallice, T. Category specific semantic impairments. Brain 107, 829–854 (1984).

995. Watts G. D. J., Wymer J., Kovach M. J., Mehta S. G., Mumm S., Darvish D., et al. (2004). Inclusion body myopathy associated with Paget disease of bone and frontotemporal dementia is caused by mutant valosin-containing protein. Nat. Genet. 36, 377–381.
996. Wechsler D. (1981). WAIS-R manual: Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised. New York: Jovanovich HB. Psychological Corporation.
997. Wechsler D. Manual for Wechsler Adult Intelligence Scale. New York, Psychological Corporation, 1955.
998. Wegorzewska I, Bell S, Cairns NJ, Miller TM, Baloh RH (2009) TDP- 43 mutant transgenic mice develop features of ALS and frontotemporal lobar degeneration. Proc Natl Acad Sci USA 106:18809–18814
999. Wei X, Ju X, Yi X, Zhu Q, Qu N, Liu T, Chen Y, Jiang H, Yang G, Zhen R, Lan Z, Qi M, Wang J, Yang Y, Chu Y, Li X, Guang Y, Huang J. Identification of sequence variants in genetic disease-causing genes using targeted next-generation sequencing. PLoS One. 2011;6(12):e29500.
1000. Weintraub, S. & Morhardt, D. J. Treatment, education and resources for non-Alzheimer dementia: one size does not fit all. Alzheimers Care Q. 6, 201–214 (2005).
1001. Weintraub, S., Rubin, N. P. & Mesulam, M. M. Primary progressive aphasia. Longitudinal course, neuropsychological profile, and language features. Arch. Neurol. 47, 1329–1335 (1990).
1002. Wernicke C. 1874. Der aphasische Symptomencomplex: Eine psychologische Studie auf anatomischer Basis. Max Cohn & Weigert, Breslau.
1003. Whitehouse IJ, Miners JS, Glennon EB, Kehoe PG, Love S, Kellett KA, Hooper NM (2013) Prion protein is decreased in Alzheimer's brain and inversely correlates with BACE1 activity, amyloid-beta levels and Braak stage. PLoS One 8: e59554
1004. Whitwell J. L., Boeve B. F., Weigand S. D., Senjem M. L., Gunter J. L., Baker M. C., et al. (2015). Brain atrophy over time in genetic and sporadic frontotemporal dementia: a study of 198 serial magnetic resonance images. Eur. J. Neurol. 22, 745–752.
1005. Whitwell J. L., Jack C. R., Baker M., Rademakers R., Adamson J., Boeve B. F., et al. (2007). Voxel-Based morphometry in frontotemporal lobar degeneration with ubiquitin-positive inclusions with and without progranulin mutations. Arch. Neurol. 64, 371.
1006. Whitwell J. L., Jack C. R., Boeve B. F., Senjem M. L., Baker M., Rademakers R., et al. (2009b). Voxel-based morphometry patterns of atrophy in FTLD with mutations in MAPT or PGRN. Neurology 72, 813–820.
1007. Whitwell J. L., Jack C. R., Jr., Senjem M. L., Parisi J. E., Boeve B. F., Knopman D. S., et al. (2009c). MRI correlates of protein deposition and disease severity in postmortem frontotemporal lobar degeneration. Neurodegener. Dis. 6, 106–117.
1008. Whitwell J. L., Josephs K. A., Avula R., Tosakulwong N., Weigand S. D., Senjem M. L., et al. (2011a). Altered functional connectivity in asymptomatic MAPT subjects: a comparison to bvFTD. Neurology 77, 866–874.

1009. Whitwell J. L., Weigand S. D., Boeve B. F., Senjem M. L., Gunter J. L., DeJesus-Hernandez M., et al. (2012). Neuroimaging signatures of frontotemporal dementia genetics: C9ORF72, tau, progranulin and sporadics. Brain 135, 794–806
1010. Whitwell J. L., Weigand S. D., Gunter J. L., Boeve B. F., Rademakers R., Baker M., et al. (2011b). Trajectories of brain and hippocampal atrophy in FTD with mutations in MAPT or GRN. Neurology 77, 393–398.
1011. Whitwell JL, Avula R, Senjem ML, Kantarci K, Weigand SD, Samikoglu A, Edmonson HA, Vemuri P, Knopman DS, Boeve BF, et al. 2010a. Gray and white matter water diffusion in the syndromic variants of frontotemporal dementia. Neurology 74: 1279–1287
1012. Whitwell JL, Jack CR, Jr, Przybelski SA, et al. Temporoparietal atrophy: a marker of AD pathology independent of clinical diagnosis. Neurobiol Aging. 2011;32:1531–1541.
1013. Whitwell JL, Przybelski SA, Weigand SD, Ivnik RJ, Vemuri P, Gunter JL, Senjem ML, Shiung MM, Boeve BF, Knopman DS, et al. 2009a. Distinct anatomical subtypes of the behavioural variant of frontotemporal dementia: A cluster analysis study. Brain 132: 2932–2946
1014. Wider, C., Dickson, D.W., Wszolek, Z.K., 2010. Leucine-rich repeat kinase 2 gene-associated disease: redefining genotype-phenotype correlation. Neurodegener. Dis. 7, 175e179.
1015. Wilhelmsen KC (1997) Disinhibition-dementia-parkinsonism- amyotrophy complex (DDPAC) is a non-Alzheimer's frono- temporal dementia. J Neural Transm Suppl 49:269–275
1016. Wilhelmsen KC, Clark LN, Miller BL, Geschwind DH (1999) Tau mutations in frontotemporal dementia. Dement Geriatr Cogn Disord 10(Suppl 1):88–92
1017. Wilhelmsen KC, Lynch T, Pavlou E, Higgins M, Nygaard TG 1994. Localization of disinhibition-dementia-parkinsonism-amyotrophy complex to 17q21–22.Am J Hum Genet 55: 1159–1164
1018. Williams DR, Holton JL, Strand C, Pittman A, de Silva R, Lees AJ, Revesz T 2007. Pathological tau burden and distribution distinguishes progressive supranuclear palsy-parkinsonism from Richardson's syndrome. Brain 130: 1566–1576
1019. Williams DR, Lees AJ 2009. Progressive supranuclear palsy: Clinicopathological concepts and diagnostic challenges. Lancet Neurol 8: 270–279
1020. Williams T, Dearden AM, Cameron IH. From pillar post- a study of younger with dementia.Psychiatr Bull 2001; 25: 384-7.
1021. Wilson, S. M. et al. Neural correlates of syntactic processing in the nonfluent variant of primary progressive aphasia. J. Neurosci. 30, 16845–16854 (2010).
1022. Witt TN, Danek A, Reiter M, Heim MU, Dirschinger J, Olsen EG. McLeod syndrome: a distinct form of neuroacanthocytosis. Report of two cases and literature review with emphasis on neuromuscular manifestations. J Neurol 1992;239:302–306.
1023. Wojtas A, Heggeli KA, Finch N, Baker M, Dejesus-Hernandez M, Younkin SG, Dickson DW, Graff-Radford NR, Rademakers R. C9ORF72 repeat expansions and

other FTD gene mutations in a clinical AD patient series from Mayo Clinic. Am J Neurodegener Dis. 2012;1(1):107-18.
1024. Wolk DA, Dickerson BC, Alzheimer's Disease Neuroimaging I. Apolipoprotein E (APOE) genotype has dissociable effects on memory and attentional-executive network function in Alzheimer's disease. Proc Nat AcadSci 2010; 107: 10256–61.
1025. Woo J, Kwon SK, Kim E (2009) The NGL family of leucine-rich repeat-containing synaptic adhesion molecules. Mol Cell Neurosci 42: 1-10
1026. Woodward M, Jacova C, Black SE, Kertesz A, Mackenzie IR, Feldman H, et al. Differentiating the frontal variant of Alzheimer's disease. Int J Ger Psychiatry 2010; 25: 732–8.
1027. Woollacott IO, Mead S. The C9ORF72 expansion mutation: gene structure, phenotypic and diagnostic issues. Acta Neuropathol. 2014 Mar;127(3):319-32
1028. Wu, Y.R., Chang, K.H., Chang, W.T., Hsiao, Y.C., Hsu, H.C., Jiang, P.R., Chen, Y.C., Chao, C.Y., Chang, Y.C., Lee, B.H., Hu, F.J., Chen, W.L., Lee-Chen, G.J., Chen, C.M., 2013. Genetic variants ofLRRK2 in Taiwanese Parkinson's disease. PLoS One 8, e820 01.
1029. Xi Z, Zinman L, Grinberg Y, Moreno D, et al. Investigation of c9orf72 in 4 neurodegenerative disorders. Arch Neurol. 2012 Dec;69(12):1583-90
1030. Xia C.-F., Arteaga J., Chen G., Gangadharmath U., Gomez L. F., Kasi D., et al. (2013). [18F]T807, a novel tau positron emission tomography imaging agent for Alzheimer's disease. Alzheimer Dement. 9, 666–676.
1031. Xie SX, Forman MS, Farmer J, Moore P, Wang Y, Wang X, Grossman M. Factors associated with survival probability in autopsy-proven frontotemporal lobar degeneration. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry. 2007;79(2)
1032. Yabe I, Tsuji-Akimoto S, Shiga T, Hamada S, Hirata K, Otsuki M, Kuge Y, Tamaki N, Sasaki H. Writing errors in ALS related to loss of neuronal integrity in the anterior cingulate gyrus. J Neurol Sci. 2012;315(1-2):55-9.
1033. Yaffe K, Haan M, Byers A, Tangen C, Kuller L.Estrogen use, APOE, and cognitive decline: evidence of gene-environment interaction.Neurology. 2000;54(10):1949-54.
1034. Yaffe K, Vittinghoff E, Lindquist K, et al. Posttraumatic stress disorder and risk of dementia among US veterans. Arch Gen Psychiatry. 2010;67:608–613.
1035. Yokoseki A, Shiga A, Tan CF, Tagawa A, Kaneko H, Koyama A, Eguchi H, Tsujino A, Ikeuchi T, Kakita A, et al. 2008. TDP-43 mutation in familial amyotrophic lateral sclerosis. Ann Neurol 63: 538–542
1036. Yokota O, Sasaki K, Fujisawa Y, et al. Frequency of early and late onset dementias in a Japanese memory disorders s clinic. Eur J Neurol 2005; 12(10): 782-90
1037. Yokota, O., Terada, S., Ishizu, H., Ujike, H., Ishihara, T., Nakashima, H., Yasuda, M., Kitamura, Y., Ueda, K., Checler, F., Kuroda, S. NACP/alpha-synuclein, NAC, and beta-amyloid pathology of familial Alzheimer's disease with the E184D presenilin-1 mutation: a clinicopathological study of two autopsy cases. Acta Neuropathol (Berl)., 2002, 104(6), 637-48
1038. Yokoyama JS, Rosen HJ.Neuroimaging features of C9ORF72 expansion. Alzheimers Res Ther. 2012 Nov 16;4(6):45.

1039. Yu CE, Bird TD, Bekris LM, Montine TJ, Leverenz JB, Steinbart E, Galloway NM, Feldman H, Woltjer R, Miller CA, et al. 2010. The spectrum of mutations in progranulin. Arch Neurol 67: 161–170

1040. Yu JT, Tan L, Hardy J.Apolipoprotein E in Alzheimer's disease: an update.Annu Rev Neurosci.2014;37:79-100.

1041. Zhang, Q., Bethmann, C., Worth, N.F., Davies, J.D., Wasner, C., Feuer, A., Ragnauth, C.D., Yi, Q., Mellad, J.A., Warren, D.T., Wheeler, M.A., Ellis, J.A., Skepper, J.N., Vorgerd, M., Schlotter-Weigel, B., Weissberg, P.L., Roberts, R.G., Wehnert, M., Shanahan, C.M., 2007. Nesprin-1 and -2 are involved in the pathogenesis of Emery Dreifuss muscular dystrophy and are critical for nuclear envelope integrity. Hum. Mol. Genet. 16, 2816e2833.

1042. Zhao Y, Ho P, Yih Y, Chen C, Lee WL, Tan EK (2011) LRRK2 variant associated with Alzheimer's disease. Neurobiol Aging 32: 1990-1993

1043. Zheng, Y., Liu, Y., Wu, Q., Hong, H., Zhou, H., Chen, J., Wang, H., Xian, W., Li, J., Liu, Z.,Pei, Z., Chen, L., 2011. Confirmation of LRRK2 S1647T variant as a risk factor for Parkinson’s disease in southern China. Eur. J. Neurol. 18, 538e540.

1044. Zhou J, Greicius MD, Gennatas ED, Growdon ME, Jang JY, Rabinovici GD, Kramer JH, Weiner M, Miller BL, Seeley WW 2010. Divergent network connectivity changes in behavioural variant frontotemporal dementia and Alzheimer’s disease. Brain 133: 1352–1367.

1045. Zimprich, A., Biskup, S., Leitner, P., Lichtner, P., Farrer, M., Lincoln, S., Kachergus, J., Hulihan, M., Uitti, R.J., Calne, D.B., Stoessl, A.J., Pfeiffer, R.F., Patenge, N., Carbajal, I.C., Vieregge, P., Asmus, F., Muller-Myhsok, B., Dickson, D.W., Meitinger, T., Strom, T.M., Wszolek, Z.K., Gasser, T., 2004. Mutations in LRRK2 cause autosomal-dominant parkinsonism with pleomorphic pathology. Neuron 44, 601e607.

Списък на публикациите във връзка с дисертационния труд

Статии публикувани в международни списания във връзка с дисертационния труд с импакт фактор

1. **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;11: 3105-10. **(*Impact Factor*: 1.891)**
2. Bocchetta M; Galluzzi S; Kehoe P; Aguera E; Bernabei R; Bullock R; Ceccaldi M; Dartigues J-F; Mendonça A; Didic M; Eriksdotter M; Félician O, Frölich L; Gertz H-J; Hallikainen M; Steen G Hasselbalch; Lucrezia Hausner; Heuser I; Jessen F; Jones RW; Kurz A; Lawlor B; Lleo AB; Martinez-Lage P; Mecocci P; **Mehrabian S;** Monsch A; Nobili F; Nordberg A; Rikkert MO; Orgogozo J-M; Pasquier F; Peters O; Salmon E; Sánchez-Castellano C; Isabel Santana; Marie Sarazin; Traykov L; Tsolaki M; Visser P.J; Åsa K Wallin AK; Wilcock J; Wilkinson D; Wolf H; Yener G; Zekry D; Frisoni G. (2014). The Use of Biomarkers for the Etiologic Diagnosis of MCI in Europe: an EADC Survey. *Alzheimer's & Dementia*. Alzheimers Dement. 2015;11(2):195-206. **(*Impact Factor*: 12.41) (цитирания: 12)**
3. Pavlova R, **Mehrabian S**, Petrova M, Skelina S, Mihova K, Jordanova A, Mitev V, Traykov L. Cognitive, Neuropsychiatric, and Motor Features Associated with Apolipoprotein E e4 Allele in a Sample of Bulgarian Patients with Late-Onset Parkinson's Disease. Am J Alzheimers Dis Other Demen 2014;29(7):614-9. **(*Impact Factor*: 1.627)**
4. **Mehrabian S**, Raycheva M, Traykova M, Stankova T, Penev L, Grigorova O, Traykov L. Neurosyphilis with dementia and bilateral hippocampal atrophy on brain magnetic resonance imaging. BMC Neurol 2012;12(1):96. **(*Impact Factor*: 2.564) (цитирания: 14)**
5. Traykov L, **Mehrabian S**, Van Den Broeck M, Raycheva M, Cruts M, 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;24(5):404-7. **(*Impact Factor*: 1.627) (цитирания: 11)**

Статии публикувани в български списания

1. Райчева М, Петрова М, Желев Я, **Мехрабиан Ш**., Киркова В, Трайков Л. Нарушение на екзекутивния контрол при пациенти с леко когнитивно нарушение с и без паркинсонова болест. *Българско Списание по Психология,* 2008, 1-4, 679-685.
2. Дюкмеджиева Д., Петрова М., Киркова В., **Мехрабиан Ш.,** Райчева М., Трайков Л. Вербална флуентност при леко когнитивно нарушение с и без паркинсонова болест. *Българска Неврология,* 2009, 9, 3, 109-111.
3. Петрова М, Райчева М, **Мехрабиан Ш**, Желев Я, Ангов Г, Трайков Л. Връзка между депресията и когнитивните дефицити при пациенти с Паркинсонова болест и леко когнитивно нарушение. *Българска Неврология,* 2010,10,3,122-126.
4. **Мехрабиан Ш**, Йорданова А, Райчева М, Петрова М, Трайков Л. Аполипопротеин Е и невропсихиатрични симптоми при болни с болест на Алцхаймер. *Българска Неврология,* 2011, 11, 1, 54-58.
5. **Мехрабиан Ш,** Райчева М, Дурон Е, Пенев Л, Трайкова М, Анон О, **Трайков Л**. Ортостатична хипотония като рисков фактор при съдова деменция и болест на Алцхаймер. *Медик Арт. Неврология и Психиатрия,* 2012, 2, 87-92.
6. **Мехрабиан Ш**, Райчева М, Трайков Л. Генотип-фенотип корелации при болестта на Алцхаймер с ранно начало (2012). В: Трайков Л. (Ред), Ранна диагноза на деменция при дегенеративни заболявания. София: 76-95.
7. **Мехрабиан Ш,** Райчева М, Трайков Л. Проучвания върху честотата на АроЕ е4 при болестта на Алцхаймер в България (2012). В: Трайков Л. (Ред), Ранна диагноза на деменция при дегенеративни заболявания. София: 96-105.

8. Павлова Р, Петрова М, **Мехрабиан Ш**, Михова К, Кънева Р, Митев В, Трайков Л. Аполипопротеин Е е4 и немоторни симптоми при пациенти с болест на Паркинсон с късно начало. *Обща медицина,* 2013, 3, 21-26.
9. Райчева, М., Стоянова К, Джанян А, **Мехрабиан Ш**, Павлова Р, Петрова М, Трайков Л. 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
10. 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.
11. Павлова Р, **Мехрабиан Ш**, Скелина С, Желев Я, Михова К, Кънева Р, Митев В, Йорданова А, Трайков Л. Характеристика на дегенеративния паркинсонов синдром в зависимост от Аполипопротеин Е генотипа. *Неврология и психиатрия* 2014;4:30-33.
12. 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, 138-143.

Участие в конгреси с публикувани резюмета

1. **Mehrabian S,** Jordanova A, Raycheva M, Traykov L. The contribution of Apolipoprotein E alleles on cognitive performance and behavioral changes in Alzheimer's disease. (2009) In: AAN 61st Annual meeting. April 25- May 2, Seattle, USA. Neurology, 72, Suppl 3, A330
2. **Mehrabian S**, Bader B, Danek A, Raycheva M, Miltenberger-Miltenyi G; Skelina S, Pavlova R, Velizarova R, Traykov L. Chorea-acanthocytosis: the first case from Bulgaria. New breakthroughs in NA/NBIA; towards unraveling underlying mechanisms Oct. 26-27 2012, Ede, Netherlands.

3. **Mehrabian S,** Jordanova A, Raycheva M, Cruts M, Van Broeckhoven C, Traykov L. Genotype-phenotype relationships in Bulgarian Alzheimer's patients. (2010) In: 12th Congress of the EFNS. August 23-25, Madrid, Spain. J Neurol, 257, Suppl 1, 204.

4. Сарафов С, **Ш. Мехрабиан**, Райчева М, Ишпекова Б, Тодорова Г, Търнев И, Трайков Л. (2011) Случай на прогресивна нефлуентна афазия и болест на двигателния неврон – клинични, електро-физиологични, невропсихологични и мрт характеристики В: XII Национален конгрес по неврология. 19-21 май, Боровец, България. Българска неврология, 11, 2, 109
5. **Mehrabian S,** Raycheva M, Sarafov S, Tournev I, Traykov L. Language, behavioural and cognitive impairments in bulbar onset ALS. The 8-th International Conference on Frontotemporal Dementias. Manchester 5-7 September 2012, UK.
6. Pavlova R, Mihova K, **Mehrabian S**, Petrova M, Skelina S, Kaneva R, Mitev V, Traykov L. Novel LRRK2 6165C>G mutation in a patient with Parkinson's diseasedementia: a case report. (2014) In: Joint Congress of European Neurology. 31 May-3 June, Istanbul, Eur J Neurol, 21, Suppl 1, 692.
7. Pavlova R, Mihova K, **Mehrabian S**, Petrova M, Skelina S, Kaneva R, Jordanova A, Mitev V, Traykov L. LRRK2 mutation c.4536+3A>G in a patient with multiple system atrophy: a case report. (2014) In: Joint Congress of European Neurology. 31 May-3 June, Istanbul. Eur J Neurol, 21, Suppl 1, 692.

Рецензент на:

- Journal of Alzheimer's disease
- Journal of *Cognitive and Behavioral Neurology*
- International Neuropsychiatric Disease Journal
- Journal of "Neurological Research".
- American Journal of Cardiovascular Drugs
- Journal of Neurological Sciences"

Награди

2011- Награда „Млад учен" на името на акад . Асен Хаджиолов, 2011.

2012- Young Scientist Award (New Breakthroughs in NA/NBIA), 2012, Ede, Netherlands.

2012- Грант от FTD Conference, 2012, Manchester, UK.

Специализация в чужбина във връзка с дисертационния труд:

2014 – Грант за научна специализация "BAYHOST MOBILITY GRANT" – 2014 в клиника по психиатрия, TUM, Мюнхен, Германия.

2014-2015- Грант за Postdoc fellowship специализация на тема „Генотип-фенотип корелации при ФТД и сродни заболявания"; Каролинска институт; Швеция– 7 месеца

Цитирания (Google Scholar)

Citation indices	**All**	**Since 2011**
Citations	210	174
h-index	8	8
i10-index	8	6

БЛАГОДАРНОСТИ

Този труд е осъществен благодарение на колективна работа на екип, ръководен от чл. кор. проф. Лъчезар Трайков в центъра за невродегенеративни заболявания към УМБАЛ „Александровска" и в сътрудничество с други български и чужди катедри и лаборатории. Специфичната невропсихологична и невропсихиатрична батерия е подбрана, разработена и приложена с активното съдействие на доц. Маргарита Райчева и д-р Катя Стоянова. Подкрепата, съветите и консултациите на чл. кор. проф. Лъчезар Трайков имаха ключова роля в успешното осъществяване на този труд.