

disturbances and impairment of fatig, gnostic and executive functions. Mnestic and visuo-spatial functions, although preserved for a relatively long time, are superimposed by personality disintegration, fatig, gnostic and executive dysfunction. Compared with Alzheimer's disease, it generally has an earlier age of onset, a more rapid course and more devastating impairment of individual cognitive domains. FTD has a heritability of more than 30 % according to current knowledge. The main genes involved are MAPT, C9orf72 and GRN. More rarely affected genes are VCP, TDP-43, FUS and CHMP2B. In our article, we focus on the genetics of FTD and the clinic-genetic-pathological correlations. We also aim to provide a plastic picture of how individual mutations affect the molecular mechanisms of neurodegeneration.

**Key words:** frontotemporal dementia, progressive non-fluent aphasia, semantic dementia, genetics.

## Nomenklatura a klasifikácia frontotemporálnej lobárnej degenerácie

Frontotemporálna lobárna degenerácia je zastrešujúci termín zahŕňajúci heterogénnu skupinu ochorení, ktorých spoločným menovateľom je degenerácia frontálnych a temporálnych lalokov. V kontexte posledných objavov je možné FTLD klasifikovať do štyroch skupín na základe proteínov obsiahnutých v inklúziách: FTLD-tau, FTLD-TDP, FTLD-FUS a zriedkavý variant FTLD-UPS. Tieto patologické skupiny a ich špecifické patologické obrazy sú základom pre dobre definované klinické syndrómy vrátane troch variantov frontotemporálnej demencie: behaviorálny variant frontotemporálnej demencie (bv-FTD), progresívna non-fluentná afázia (PNFA) a sémantická demencia (SD), progresívnu supranukleárnú obrnu (PSP) a kortikobazálnu degeneráciu, resp. kortikobazálny syndróm (CBD, CBS). Progresívna supranukleárna obrna a kortikobazálna degenerácia patria do skupiny FTLD z histologického hľadiska. Z klinického hľadiska predstavujú samostatné jednotky, ktoré sú často v literatúre označované ako „overlap“ syndrómy frontotemporálnej demencie z dôvodu, že majú viaceré charakteristiky frontotemporálnej demencie (hlavne frontálny dysexekutívny syndróm), ale majú výrazne vyjadrené aj známky atypického parkinsonizmu. Termín *frontotemporálna lobárna degenerácia* označuje postihnutie frontálneho a temporálneho laloka a má hlavne histopatologický rozmer, predstavuje histopatologický termín (Josephs et al., 2011). Termín *frontotemporálna demencia* má hlavne klinický rozmer a označuje tri „klasické“ ochorenia (bv-FTD, PNFA a SD) a dva voľne asociované „overlap“ syndrómy (PSP a CBD), ktoré stoja na pomedzí medzi frontotemporálnou demenciou a atypickým parkinsonizmom (Josephs et al., 2011).

V kontexte genetiky sa budeme zaoberať hlavne syndrómami frontotemporálnej demencie (bv-FTD, PNFA a SD).

## Klinická manifestácia

### Behaviorálny variant FTD

**Behaviorálny variant FTD (bv-FTD)** je charakterizovaný výraznou alteráciou osobnosti hneď od úvodných štádií, behaviorálnymi a fatickými poruchami, postihnutím exekutívnych funkcií a rôzne rýchlo progredujúcou demenciou.

**Pri postihnutí dorzo-mediálnych prefrontálnych štruktúr sa vyvíja tzv. apatický variant.** V popredí je celková apatia, pasivita, strata záujmu o okolie, strata pracovných a interpersonálnych návykov a zanedbávanie osobnej hygieny. Na napomenutie reagujú postihnutí neprímerane a neadekvátne. S progresiou ochorenia sa prehlbuje necitlivosť a neohrabanosť celkového vystupovania a prejavu, v neskorších štádiách sa pridružujú najprv len sporadicky, neskôr čoraz častejšie afektívne poruchy. Na minimálny podnet pacienti nezriedka nepríčetne kričia, hrubo nadávajú a podobne. S rozvojom ochorenia sa stupňuje apatia a abúlia, chorí spravidla nečinne presedia celé hodiny na jednom mieste, pri pokuse o premiestnenie alebo usmernenie sú reakcie hrubo neadekvátne až brachiálne agresívne.

**Pri postihnutí orbitofronto- a ventromediálne-frontálneho kortexu sa vyvíja tzv. desinhibovaný variant.** Pacienti sa stávajú desinhibovanými, detinskými, nevhodne veselými, správajú sa euforicky, strácajú sociálnu slušnosť, majú tendenciu robiť hrubé a netaktne poznámky voči ostatným. Desinhibícia môže viesť k hľadaniu konfrontácie a časom k sociopatickému správaniu, ako napr. nevhodné sexuálne zblíženia, dopravné priestupky, kradnutie v obchodoch a fyzické útoky. Pacienti sa

môžu prejavovať psychomotorickou hyperaktivitou s tendenciou k stálemu chodeniu a blúdeniu. Rečový prejav je zvýšený a naliehavý, používajú neslušné výrazy, hovoria nevhodne nahlas, s tendenciou prerušovať ostatných a usmerňovať konverzáciu. Častý je zvýšený apetit a stúpajúca hmotnosť. Môžu byť prítomné bludy, ktoré sú často bizarné.

Delenie bv-FTD na apatický a desinhibovaný variant rozoznávajú viacerí autori (Snowden et al., 2001), vo väčšine prípadov však apatia a desinhibícia, ako jadrové príznaky bv-FTLD, koexistujú u pacientov súčasne, resp. sa v klinickom obraze striedajú alebo prelínajú (Hodges et al., 2007).

### Progresívna non-fluentná afázia (PNFA)

Progresívna non-fluentná afázia je klinicky charakterizovaná progresívnym vývojom porúch reči, ktoré sú špecifické v závislosti od typu variantu PNFA. Pri agramaticko-non-fluentnom variante sú prvými príznakmi strata plynulosti reči, zárazy, občasné fonemické parafrázie. S progresiou ochorenia sa stupňujú agramatizmy, reč je produkovaná s veľkým úsilím. Pri logopenickom variante je v úvoде prítomné celkové ochudobnenie slovnej zásoby, chorý rozpráva málo a ťažko sa mu hľadajú slová. Rečový prejav je však plynulejší ako pri agramaticko-non-fluentnom variante. V priebehu ochorenia sa môžu pridružiť známky prefrontálneho syndrómu podobné behaviorálnemu variantu (iritabilita, agitovanosť, ktorá sa môže striedať s apatiou) (Šutovský et al., 2006). Ochorenie má progresívny priebeh, bez ohľadu na variant spravidla končí mutizmom a dementným syndrómom (Josephs et al., 2011; Šutovský et al., 2006; Rektorová et al., 2006). U určitého percenta pacientov sa vyvíja ochorenie motoneurónu (Josephs et al., 2011; Neary et al., 1998).