



## Otępienie czołowo-skroniowe

### Fronto-temporal dementia

TADEUSZ PIETRAS<sup>1</sup>, PIOTR WIERZBIŃSKI<sup>2</sup>

Z: 1. Pracowni Gerontologii Kliniki Pneumonologii i Alergologii Akademii Medycznej w Łodzi  
2. Studenckiego Koła Naukowego przy Klinice Pneumonologii i Alergologii Akademii Medycznej w Łodzi

**STRESZCZENIE.** W pracy omówiono zespoły kliniczne opisane pod wspólną nazwą otępienia czołowo-skroniowego. Podział otępień czołowo-skroniowych i ich pozycja nozologiczna nie jest w chwili obecnej usystematyzowana. Klinicznie otępienia czołowo-skroniowe dzieli się na typowe otępienie czołowo-skroniowe, pierwotnie postępującą afazję, otępienie semantyczne i otępienie towarzyszące chorobie neuronu ruchowego. Wyróżnia się dwie formy histopatologiczne – typową chorobę Picka i otępienie pozbawione wyróżniającej patologii. Większość przypadków otępień czołowo-skroniowych jest sporadyczna. Zachorowania rodzinne związane są z mutacją w genie kodującym białko tau cytoszkieletu zlokalizowaną na chromosomie 17 q21-22. Złogi białka tau są typowe dla większości przypadków otępień czołowo-skroniowych i prawdopodobnie ich obecność doprowadza do zwyrodnienia i zaniku neuronów z następczym otępieniem.

**SUMMARY.** A number of distinct clinical syndromes have been described that are associated with both frontal and temporal lobes and have non-Alzheimer pathology. The nosological status of fronto-temporal dementia has been a matter of controversy, in view of the clinical manifestations and distribution of the nature of histopathological change. Fronto-temporal dementias include fronto-temporal dementia, progressive nonfluent aphasia, semantic dementia, and lobar degeneration and motor neuron disease. There are two morphological forms: Pick's disease and dementia lacking neuropathology. Although most fronto-temporal dementias are sporadic, familial fronto-temporal dementia linked to chromosome 17 q21-22, which is characterized by prominent filamentous tau inclusion, is caused by multiple tau gene mutation. Filamentous deposits made of tau protein are typical for the most of fronto-temporal dementia's clinical and morphological forms.

**Słowa kluczowe:** otępienie czołowo-skroniowe / białko tau

**Key words:** fronto-temporal dementia / tau protein

Otępienie czołowo-skroniowe stanowi niedoceniany problem kliniki otępień. Stanowi ono ok. 10% wszystkich przypadków otępień, jednak średni wiek zachorowania jest niższy, niż w przypadku otępienia w przebiegu choroby Alzheimera i innych częstych przyczyn otępień (otępienie naczyniowe, otępienie z ciałkami Lewy'ego). W klasyfikacji ICD-10 ujęto otępienie czołowo-skroniowe, a właściwie jedną jego odmianę, klasyfikując ją jako otępienie w przebiegu

choroby Picka [ICD-10, 1997]. Klasyfikacja ta prawdopodobnie w przyszłości ulegnie zmianie, gdyż choroba Picka jest odmianą szerszej grupy chorób, w których dochodzi do zaniku i uszkodzenia płatów czołowych i skroniowych. Potrzeba wiedzy u lekarzy na temat otępień czołowo-skroniowych jest poddyktowana potrzebą społeczną ze względu na wiele podobieństw klinicznych z zakaźnymi beta-amyloidozami wywołwanymi przez priony. Zakaźne beta-amyloidozy bu-

dzą duże zainteresowanie społeczne z powodu wzrostu ilości zachorowań na chorobę Creutzfeldta-Jakoba. W polskojęzycznych czasopismach otepienie czołowo-skroniowe omawiali Kotapka-Minc [1996] i Liberski [2001].

## EPIDEMIOLOGIA

Otepienie rozpoznaje się w oparciu o kryteria kliniczne wyszczególnione przez ICD-10. W przypadkach wątpliwych pomocne są testy neuropsychologiczne, które są czułym narzędziem o wystandaryzowanych normach i znanej rzetelności oraz trafności. Podziały neuropatologiczne często nie odpowiadają podziałom klinicznym. Sytuację komplikuje fakt, że nie wszystkie nowe kategorie kliniczne mają odpowiedniki w klasyfikacji ICD-10. Uważa się, że otepienie czołowo-skroniowe stanowi prawdopodobnie ok. 10-12% przypadków otepienia. Średni wiek zachorowania wynosi 66 lat, a czas trwania choroby od 7 do 17 lat [Burn i wsp. 1998]. W Danii przebadano 15 milionów ludzi i wykazano, że częstość otepień czołowo-skroniowych zmienia się wraz z wiekiem [Stevens i wsp. 1998]. Chorobowość w wieku 30-40 lat wynosi  $1,2 \text{ na } 10^6$ , w wieku 40-50 lat –  $3,4/10^6$ , 50-60 lat –  $10,7/10^6$ , 60-70 lat –  $28/10^6$  [Stevens i wsp. 1998]. Według tych samych autorów większość przypadków otepień czołowo-skroniowych to przypadki sporadyczne, jednak aż 38% uwarunkowane było rodzinnie prawdopodobnie przez czynniki genetyczne [Stevens i wsp. 1998]. Neary i wsp. [2000] uważa, że w 36% przypadków otepienie czołowo-skroniowe związane jest z patologią białka tau, ale tylko 10% rozwija się wskutek mutacji w genie kodującym to białko.

## OBJAWY KLINICZNE

Podział otepień czołowo-skroniowych zależy od przyjętych kryteriów. Z punktu widzenia współczesnej neuropsychologii ote-

pienie czołowo-skroniowe należy uznać za zespół anatomiczno-funkcjonalny, w przebiegu którego powstają różne deficyty z powodu uszkodzenia różnych struktur anatomicznych wchodzących w skład płatów czołowego i skroniowego [Vallar 1991]. Sytuację komplikuje fakt, że objawy kliniczne nie muszą korelować z obrazem neuropatologicznym, a obraz neuropatologiczny nie zawsze koreluje z rodzajami złożeń wykrywanych metodami biologii molekularnej. Próby podziału otepień czołowo-skroniowych są dalekie od doskonałości i często opierają się na niejednorodnych kryteriach: neuropatologicznych, neuropsychologicznych, anatomicznych lub molekularnych.

Obraz kliniczny otepień czołowo-skroniowych odpowiada w przybliżeniu kryteriom podanym przez klasyfikację ICD-10 dla otepienia w chorobie Picka. Charakterystycznym objawem jest pojawienie się zmian osobowości pod postacią deficytu motywacyjnego, rozhamowania i społecznej deterioracji. Objawy te wyprzedzają pojawienie się typowych zaburzeń funkcji poznawczych. W obrazie klinicznym dominują objawy z zakresu uszkodzenia płata czołowego wraz ze wszystkimi możliwościami obrazu klinicznego uszkodzenia tego płata.

Do rozpoznania klinicznego muszą być spełnione następujące kryteria:

- postępujące otepienie,
- przewaga objawów ze strony płata czołowego z euforią, spłyceniem afektywnym, niedostosowanym zachowaniem społecznym, odhamowaniem albo apatią, niepokojem,
- zaburzenia zachowania wyprzedzają w czasie zaburzenia pamięci [ICD-10, 1997].

Rozpoznanie otepienia czołowo-skroniowego dokonuje psychiatra na podstawie obrazu klinicznego i spełnienia kryteriów diagnostycznych [Kotapka-Minc 1996]. Autorka charakteryzuje otepienie czołowo-skroniowe

jako zaburzenie programowania, regulowania i kontrolowania złożonych form aktywności psychicznej [Kotapka-Minc 1996]. Zaburzone zostają moduły funkcjonowania osobowości w sferach: emocjonalno-motywacyjnej, elastyczności procesów poznawczych (*mental flexibility*), niezależności procesów psychicznych od dystraktorów, oraz w sferze funkcji wykonawczych (*executive functions*) [Kotapka-Minc 1996]. Inaczej klasyfikuje zaburzenie funkcjonowania osobowości Stuss i wsp. [1992]. Wyróżnia on zaburzenia nastroju, obniżoną kontrolę zachowań społecznych, brak motywacji z obojętnością i aspońciznością, zaburzoną kontrolę zachowania z obniżonym wglądem, rozhamowaniem i infantylnością, objawy lęku, wycofanie się z kontaktów społecznych, zachowania niecelowe, obojętność wobec innych, impulsywność, egocentryzm. Typowe wg niego dla uszkodzenia płatów czołowych są konfabulacje, paramnezje replikacyjne (np. twierdzenie, że istnieją podwojone miejsca), zespół Capgrasa (przekonanie o podstawieniu osób bliskich choremu przez sobowtóry).

Bardzo pomocne dla lekarza jest badanie neuropsychologiczne. Testy używane w diagnostyce neuropsychologicznej są narzędziem bardziej czułym niż diagnoza psychiatryczna. Paradoksalnie, mimo bogatej literatury na temat deficytów neuropsychologicznych w uszkodzeniu płatów czołowych i skroniowego oraz opracowania dużej ilości testów mierzących funkcje tych części mózgu, literatura na temat użycia tychże testów w diagnostyce otępienia czołowo-skroniowego jest nadzwyczaj uboga. Stosunkowo niska liczba prac dotyczących omawianego zagadnienia wynika po części z problemów metodologicznych (wymagany wysiłek poznawczy i uwaga podczas wykonywania testów), a po części ze stosunkowo późnego dostrzeżenia tej kategorii otępień [Smeding i wsp. 2001]. Spośród niewielu prac na ten temat opublikowanych w światowym piśmiennictwie na uwagę zasługują stosunkowo nowe

publikacje Hodges i wsp. [2001a, 2001b] i prace Smeding i wsp. [2000]. Autorzy podkreślają stosunkowo małą przydatność *Mini Mental State Examination* we wczesnej fazie choroby, testu niezastąpionego w przypadku innych rodzajów otępień [Folstein i wsp. 1975, Smeding i wsp. 2001]. Szczególnie interesująca wydaje się praca Geschwinda i wsp. [2001], w której autorzy porównywali osoby obciążone genetycznie mutacjami w genie kodującym białko tau, grupę chorych i grupę zdrowych nieobciążonych genetycznie. U osób zdrowych obciążonych genetycznie stwierdzono dyskretne deficyty neuropsychologiczne wykryte przy pomocy testu sortowania kart Wisconsin (*Wisconsin Card Sorting Test*), testu Stroopa (*Stroop Color-Word Test*), testu fluencji słownej (*Verbal Fluency Test*), testu łączenia punktów A i B (*Trail Making Test A and B*). Wykryte deficyty, typowe dla dyskretnego uszkodzenia płatów czołowych stanowią prawdopodobnie przedkliniczną fazę otępienia czołowo-skroniowego u osób obciążonych genetycznie [Geschwind i wsp. 2001]. Żaden z wykonywanych testów nie jest specyficzny dla otępienia czołowo-skroniowego, świadczy tylko o uszkodzonej strukturze mózgowia i deficycie w funkcjonowaniu modułu, za jaki ta struktura odpowiada. Zespół Dubois i wsp. [2000] opracował baterię oceny płatów czołowych (*Frontal Assessment Battery*), przeznaczoną specjalnie do oceny deficytów w przebiegu otępienia czołowo-skroniowego. Test ten wymaga od badającego ok. 10 minut pracy i składa się z sześciu testów oceniających kolejno: konceptualizację, giętkość myślenia, programowanie motoryczne, podatność na dystrakcję, kontrolę zachowania i autonomię jednostki w środowisku. Wyniki tego testu uzyskały wysoką korelację z wynikami testu *Mattis Dementia Rating Scale* i z kryteriami ICD-10, oraz testem sortowania kart Wisconsin. Współczynnik alfa Cornbacha dla badanego testu wyniósł 0,78, a trafność 89,1% [Dubois i wsp. 2000]. Zaskoczeniem wydaje się brak

korelacji wyników badanego testu z wynikami uzyskanymi przez chorych w teście *Mini Mental State Examination* [Dubois i wsp. 2000]. Osobnym zagadnieniem jest różnicowanie na podstawie wykonywanych testów neuropsychologicznych otępienia czołowo-skroniowego z otępieniem w przebiegu choroby Alzheimera. Badania Siri i wsp. [2001] udowodniły, że tylko nieliczne testy stosowane w badaniu funkcji płatów czołowych różnicują oba otępienia. Prawdopodobnie w każdym rodzaju otępienia dochodzi w różnym stopniu do uszkodzenia całego mózgu. Stosunkowo dużą czułością i specyficznością charakteryzuje się test odzwierciedlenia figury Reya (*Rey-Osterreith Complex Figure Test*) i test fluencji słownej [Siri i wsp. 2001]. W 2002 r. zwrócono uwagę, że w otępieniu czołowo-skroniowym uszkodzeniu ulega funkcjonowanie „teorii umysłu” (*theory of mind*) [Gregory i wsp. 2002]. Teoria umysłu to struktura poznawcza w umyśle człowieka wyjaśniająca zachowanie innych ludzi i umożliwiająca wyobrażenie, co myśli inny człowiek i dlaczego postępuje w określony sposób. Teoria umysłu umożliwia interakcje społeczne, komunikację interpersonalną i procesy atrybucyjne [Stuss i wsp. 2001]. Gregory i wsp. [2002] stwierdzili przy pomocy baterii testów, że funkcjonowanie teorii umysłu jest w otępieniu czołowo-skroniowym znacznie bardziej uszkodzone niż w innych otępieniach, w zespole Aspergera i w schizofrenii.

W rozpoznaniu otępienia czołowo-skroniowego pomocne jest badanie metodą tomografii komputerowej. Wyklucza ono guzy mózgu w obrębie płatów czołowych, które mogą dawać objawy otępienia czołowo-skroniowego i zaburzenia funkcjonowania osobowości. Badanie metodą tomografii komputerowej pomaga różnicować otępienie czołowo-skroniowe od otępienia w chorobie Alzheimera. Dla otępienia czołowo-skroniowego charakterystyczny jest zanik płatów czołowych i przedniej części płatów skroniowych [Kaufer i wsp. 1997]. W otę-

pieniu w chorobie Alzheimera zanikają tylne części płatów skroniowych i częściowo płaty ciemieniowe [Kaufer i wsp. 1997]. Ci sami autorzy stwierdzili, że użytecznym parametrem w różnicowaniu otępień jest stosunek powierzchni *corpus callosum* do powierzchni otaczającej ciało modzelowate (*pericallosal space*) [Kaufer i wsp. 1997]. Stosunek obu powierzchni znacznie maleje w otępieniu czołowo-skroniowym, w przeciwieństwie do choroby Alzheimera [Kaufer i wsp. 1997]. Tomografia emisyjna pojedynczego fotonu (SPECT) przy użyciu znacznika HMPAO (*hexamethyl propyleneamine oxime* - oksymheksametylu propylenaminy) znakowanego metastabilnym technetem umożliwia różnicowanie pomiędzy otępieniem czołowo-skroniowym, otępieniem w przebiegu choroby Alzheimera i otępieniami podkorowymi [Sjorgen i wsp. 2000]. Otępienie czołowo-skroniowe z otępieniem nacyniowym najlepiej różnicuje metoda tomografii magnetycznego rezonansu jądrowego [Larsson i wsp. 2000]. Magnetyczny rezonans jądrowy czule i swoiście różnicuje ogniska niedokrwienne w mózgu z procesami pierwotnie zwyrodnieniowymi [Larsson i wsp. 2000].

## POSTACIE KLINICZNE I NEUROATOLOGIA

Podziały otępień czołowo skroniowych opierają się na różnych kryteriach (molekularnych, neuropatologicznych, neuropsychologicznych). Brak jednolitej systematyki otępień czołowo-skroniowych powoduje, że każdy autor publikacji stosuje własny podział, co niejednokrotnie utrudnia porównywanie wniosków płynących z prac eksperymentalnych. Większość przypadków otępień czołowo-skroniowych związanych jest z odkładaniem się złożeń neuronalnego białka tau [Arvanitakis i wsp. 2001]. Wyróżnia się zasadniczo dwie postacie histopatologiczne: obraz histopatologiczny odpowiadający chorobie Picka (powyżej 50% przypadków)

i otepienie pozbawione wyróżniającej patologii (*dementia lacking distinctive neuropathology*) [Giannakopoulos i wsp. 1995, Giannakopoulos i wsp. 1996]. Ci sami autorzy uważają, że trzecią odmianą histopatologiczną jest otepienie towarzyszące chorobie neuronu ruchowego, czego jednak nie uznaje większość innych autorów [Giannakopoulos i wsp. 1995, Giannakopoulos i wsp. 1996].

*Otepienie o obrazie histopatologicznym choroby Picka* charakteryzuje się ubytkami neuronów, zwłaszcza komórek Betza III warstwy kory ruchowej, masową glejozą włóknistą z obecnością dużych, obrzmiałych i srebrochłonnych neuronów nazwanych komórkami Picka [Dickson 1998]. Wiele z tych komórek zawiera kuliste wtręty nazwane ciałkami Picka. Głównym składnikiem ciałek Picka są złogi białka tau towarzyszące cytoszkieletowi komórki [Arai i wsp. 2001]. Oprócz białka tau w ciałkach Picka wykrywa się (przy pomocy metod immunohistochemicznych) epitopy charakterystyczne dla ciała prekursora amyloidu, ubikwitynę, sekretoneurynę, protektynę, chromograniny A i B, apolipoproteinę E, oksigenazę hemu i wiele innych [Murayama i wsp. 1990, Feany i wsp. 1996, Hayashi i wsp. 1998]. Najwięcej ciałek Picka spotyka się w obrębie płatów czołowych i w obrębie zakrętu zębatego formacji hipokampa, w którym zajmują warstwy II-III i V-VI [Jellinger 1994, Giannakopoulos i wsp. 1996]. Komórkom i ciałkom Picka mogą towarzyszyć zmiany włóknkowe typu Alzheimera i złogi synukleiny pod postacią ciałek Lewy'ego [Hof i wsp. 1994]. Podkreśla się, że złogi beta-amyloidu i ciała Picka nigdy nie występują w jednej komórce [Hof i wsp. 1994].

*Otepienie pozbawione wyróżniającej się patologii* charakteryzuje się brakiem ciałek i komórek Picka. W przeciwieństwie do choroby Picka, w otepieniu pozbawionym wyróżniającej się patologii zmiany w gleju są niewielkie, ograniczone do istoty białej z towarzyszącą glejozą włóknistą powierzchniowych warstw kory mózgu

[Bergmann i wsp. 1996, Cooper i wsp. 1996]. Otepienie pozbawione wyróżniającej się patologii jest także związane z patologią białka tau, choć w znacznie mniejszym stopniu niż choroba Picka. Dziedziczna część przypadków choroby powiązana jest z mutacjami w chromosomie 17 q21-22 kodującymi gen dla białka tau [Mann 1998, Mann i wsp. 2000]. W badaniach biochemicznych stwierdza się utratę rozpuszczalnej w detergentach frakcji białka tau [Mann 1998, Mann i wsp. 2000]. Mikrowakuolizacja powierzchniowych warstw kory mózgu (II i III) zbliża otepienie pozbawione wyróżniającej się patologii do encefalopatii gąbczastych [Mann 1998, Mann i wsp. 2000].

Jeszcze inny podział otepień czołowo-skroniowych jako kryterium uwzględnia zmiany molekularne i w mniejszym stopniu objawy kliniczne. Wyróżnia się otepienie sprzężone z chromosomem 17, otepienie czołowo-skroniowe sprzężone z chromosomem 3 i otepienie czołowo-skroniowe występujące sporadycznie. Podział ten jest niezależny od podziału patomorfologicznego, gdyż np. otepienie czołowo-skroniowe sprzężone z chromosomem 17 może histopatologicznie przyjmować formę choroby Picka albo otepienia pozbawionego wyróżniającej się patologii.

*Otepienie sprzężone z chromosomem 17* i otepienie sprzężone z chromosomem 17 z towarzyszącym parkinsonizmem (*fronto-temporal dementia - FTP and fronto-temporal dementia with parkinsonism linked to chromosome 17 - FTDP-17*) związane jest z mutacjami w genie kodującym białko tau (*MAP- $\tau$  microtubule associated protein*). Wśród licznych rodzin z opisanymi mutacjami w genie kodującym białko tau wyróżnia się oprócz klasycznego dziedzicznego otepienia czołowo-skroniowego (*hereditary fronto-temporal dementia - HFTD*) wraz z dziedziczną chorobą Picka, otepienie czołowo-skroniowe z towarzyszącymi typowymi objawami parkinsonizmu (*fronto-temporal dementia with parkinsonism linked to chro-*

mosome 17), DDPAC (*disinhibition-dementia-parkinsonism-amyotrophy complex*) i PPND (*pallido-ponto-nigral degeneration*) [Lynch i wsp. 1994, Wszolek i wsp. 1998]. Wyróżniono także dziedziczne otępienie z dysfazją i odhamowaniem (*hereditary dysphasic inhibition dementia - HDID*) [Morris i wsp. 1984] i rodzinną postępującą glejozę podkorową (*familial progressive subcortical gliosis - FPSG*) [Lanska i wsp. 1998]. Opisano wiele mutacji występujących rodzinnie [Yoshiyama i wsp. 2001]. Z braku miejsca nie omawiamy ich szczegółowo w artykule. W następnym rozdziale natomiast omówimy szczególną rolę białka tau i jego mutacji w patogenezie otępień czołowo-skroniowych.

Otępienie czołowo-skroniowe sprzężone z chromosomem 3 jest rzadką odmianą związaną z genem na chromosomie trzecim [Brown 1998]. Gen ten nie jest w chwili obecnej znany, ale podejrzewa się, że jest w nim mutacja typu niestabilności tripletów [Brown 1998]. Objawia się to klinicznie dziedziczeniem po ojcu i występowaniem choroby w kolejnych pokoleniach w coraz młodszym wieku [Brown 1998]. Otępienie to, jak i otępienie czołowo-skroniowe występujące sporadycznie, nie różni się klinicznie i patomorfologicznie od otępienia sprzężonego z chromosomem 17.

Kolejny podział otępień czołowo-skroniowych opiera się na objawach klinicznych. Oprócz typowego otępienia czołowo-skroniowego, którego charakterystykę kliniczną podano w poprzednim rozdziale wyróżnia się pierwotnie postępującą afazję (*progressive nonfluent dementia*) [Schwartz i wsp. 1997, Neary i wsp. 2000], otępienie semantyczne (*semantic dementia*) [Neary i wsp. 2000] i otępienie czołowo-skroniowe ze zwyrodnieniem neuronu ruchowego (*lobar degeneration and motor neuron disease*) [Neary i wsp. 2000].

Pierwotnie postępująca afazja charakteryzuje się uszkodzeniem modułu językowego. Uszkodzenie to wyprzedza pojawienie

się otępienia i rozpadu sfery kontroli zachowania typowej dla uszkodzenia płatów czołowych. Zaburzona zostaje płynność mowy, pojawiają się parafazje fonemiczne, anomie, agramatyzm, apraksja oralna, aleksja, agrafia [Mesulam 1982]. Zmiany neuropatologiczne lokalizują się najczęściej w lewym płacie czołowym (odpowiedzialnym za funkcjonowanie modułu językowego) i rzadko przybierają postać patomorfologiczną choroby Picka [Mesulam 1982].

Otępienie semantyczne charakteryzuje się afazją z zachowaniem płynności mowy z utratą zdolności rozumienia znaczeń słów [Snowden i wsp. 1999, Neary i wsp. 2000, Snowden i wsp. 2001]. Pojawia się często agnozja i prosopagnozja [Snowden i wsp. 2001]. Stosunkowo długo zachowane jest pisanie tekstów pod dyktando bez wyraźnych błędów ortograficznych.

Otępienie towarzyszące chorobie neuronu ruchowego łączy kliniczne cechy otępienia czołowo-skroniowego i stwardnienia zanikowego bocznego [Neary i wsp. 2000]. Klinicznie przebiega jak typowe otępienie czołowo-skroniowe z objawami zajęcia dolnego neuronu ruchowego. Typowe są zaniki mięśni, osłabienie odruchów, fasykulacje, objawy opuszkowe [Neary i wsp. 2000]. Jednostka ta jest interesująca, gdyż stanowi formę pośrednią pomiędzy dwoma różnymi chorobami neurodegeneracyjnymi. Patomorfologicznie przebiega z charakterystycznymi wtrętami wewnątrzcytoplazmatycznymi zawierającymi ubikwitynę i białko tau [Kawashima i wsp. 1998].

## UDZIAŁ BIAŁKA TAU W PATOGENEZIE

Chorobom neurodegeneracyjnym towarzyszy odkładanie się złogów różnych białek, takich jak alfa-synukleina czy różne białka o strukturze drugorzędowej typu beta. Większość przypadków otępień czołowo-skroniowych związanych jest z odkładaniem się złogów białka tau lub z mutacjami w ge-

nie kodującym to białko w chromosomie 17. Choroby związane z odkładaniem się białka tau nazywa się *taupatią*. Nie można jednak postawić znaku równości pomiędzy otępieniem czołowo-skroniowym a taupatią. Patologia związana z białkiem tau dotyczy także beta-amyloidoz. Nie wszystkie (choć większość) przypadki otępienia czołowo-skroniowego związane są z omawianym białkiem.

Białko tau (*MAP- $\tau$ , microtubule associated protein*) należy do małowzrostkowych białek towarzyszących mikrotubulom. Białka te regulują polimeryzację tubuliny – podstawowego składnika cytoszkieletu. Białko tau ulega fosforylacji pod wpływem kaskady kinaz białkowych i defosforylacji pod wpływem fosfataz białkowych. Nieprawidłowa fosforylacja białka tau jest charakterystyczna nie tylko dla taupatii, lecz również dla beta-amyloidoz i synukleinopatii [Strong i wsp. 1995]. Sześć izoform białka tau powstaje w wyniku różnego *splicing* mRNA (wycinania intronów i włączania 11 eksonów) z jednego genu zlokalizowanego w chromosomie 17 [Neuman i wsp. 2001]. Izoformy różnią się między sobą obecnością jednej lub dwóch sekwencji powtarzających się kodowanych przez eksony 2 i 3 z fragmentu N-końcowego białka lub obecnością trzech lub czterech sekwencji powtarzalnych z fragmentu C końcowego odpowiedzialnego za wiązanie mikrotubul [von Bergen i wsp. 2001]. Izoformy fizjologiczne oznaczone są symbolami 4R2N, 4R1N, 4R0N, 3R2N, 3R1N i 3R0N [Lippa i wsp. 2000, Liberski 2001]. Mutacje i związana z tym zmieniona struktura białka przyspieszają jego nukleację, co objawia się wytrącaniem złogów [Lippa i wsp. 2000]. Z drugiej strony zmutowane białko wykazuje nieprawidłową czynność z wtórnym uszkodzeniem cytoszkieletu i tak ważnego dla komórki nerwowej transportu aksonalnego [Goedert i wsp. 2000]. W przypadkach sporadycznych udowodniono nieprawidłowy stosunek ilościowy poszczególnych izoform, co również

może objawiać się nukleacją i wytrącaniem złogów [Lippa i wsp. 2000]. Być może powstanie patologicznych złogów białka tau w przypadkach sporadycznych jest wtórne wobec innych zmian biochemicznych w komórce, o czym może świadczyć istnienie otępienia czołowo-skroniowego sprzężonego z chromosomem 3 [Brown 1998]. Nie wiadomo, dlaczego mutacje białka tau i wytrącanie złogów wywołuje zanik komórek i doprowadza do otępienia [Lippa i wsp. 2000]. Być może ważną rolę odgrywa indukowanie przez tworzące się złogi apoptozy [Shelton i wsp. 2001] lub wytwarzanie reaktywnych postaci tlenu przez złogi białek wiążące kationy metali grup przejściowych [Tabner i wsp. 2002]. Atzori i wsp. [2001] udowodnili, że złogom białka tau towarzyszy wzrost aktywności kinaz białkowych aktywowanych mitogenami oznaczonych symbolami JNK/p38. Kinazy te fosforylują białko tau i indukują apoptozę. Goedert i wsp. [2000] zauważyli, że mutacje w białku tau wywołujące otępienie i parkinsonizm zmniejszają powinowactwo białka tau do fosfatazy białkowej 2A. Z cytowanych prac wynika, że fosforylacja/defosforylacja białka tau odgrywa kluczową rolę w patogenezie otępienia. Łańcuch patogenetyczny od mutacji białka tau do rozwoju otępienia wyjaśniony jest fragmentarycznie i wymaga dalszego wysiłku badawczego.

## LECZENIE FARMAKOLOGICZNE

Niewiele wiadomo na temat leczenia farmakologicznego otępień czołowo-skroniowych. Kontrolowanych badań klinicznych brak zupełnie. Teoretyczną przesłanką do podjęcia prób terapii farmakologicznej otępień czołowo-skroniowych może być stwierdzony zanik neuronów serotonergicznym w korze czołowej i skroniowej w przebiegu otępienia czołowo-skroniowego [Yang i wsp. 2001]. Również drogi serotonergiczne łączące jądra szwu z płatami czołowymi ulegają zanikowi [Yang i wsp.

2001]. W mniejszym stopniu zanikają włókna noradrenergiczne i cholinergiczne [Francis i wsp. 1991]. Inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny hamują objawy depresji, zachowania kompulsywne, rozhamowanie, polepszają funkcjonowanie społeczne chorych [Robles-Bayon 2000]. Idazoksan – bloker receptora alfa 2 adrenergicznego poprawia niektóre funkcje poznawcze, takie jak: fluencja słowna, uwaga, planowanie działań [Robles-Bayon 2000]. Atypowe neuroleptyki w niewielkich dawkach (autor nie precyzuje, w jakich dawkach i które neuroleptyki) hamują niektóre tzw. objawy pozytywne otępieńczo-skroniowego, takie jak: rozhamowanie, słowotok, agresja, niedostosowane zachowanie społeczne [Robles-Bayon 2000]. Brak kontrolowanych badań klinicznych uniemożliwia wysnuwanie jakichkolwiek wniosków co do algorytmów leczenia farmakologicznego otępieńczo-skroniowych.

## ZAKOŃCZENIE

Postęp wiedzy na temat otępieńczo-skroniowych jest sukcesem ostatnich kilku lat. Postępujący charakter choroby, brak możliwości opóźniania jej rozwoju oraz bezradność farmakoterapii czyni z otępieńczo-skroniowych ważny problem współczesnej psychiatrii. Chorobie towarzyszą duże koszty społeczne z powodu uciążliwości opieki nad chorym, u którego po fazie zaburzeń funkcjonowania osobowości szczególnie dokuczliwej dla opiekunów, rozwijają się zaburzenia funkcji poznawczych i pełnoobjawowe otępienie.

## PIŚMIENNICTWO

1. Arai T, Ikeda K, Akiyama H, Shikamoto Y, Tsuchiya K, Yagishita S, Beach T, Rogers J, Schwab C, McGeer PL. Distinct isoforms of tau aggregated in neurons and glial cells in brains of patients with Pick's disease, corticobasal degeneration and progressive supranuclear palsy. *Acta Neuropathol* 2001; 101: 167-73.
2. Arvanitakis Z, Wszolek ZK. Recent advances in the understanding of tau protein and movement disorders. *Curr Opin Neurol* 2001; 14: 491-7.
3. Atzori C, Ghetti B, Piva R, Srinivasan AN, Zolo P, Delisle MB, Mirra SS, Migheli A. Activation of the JNK/p38 pathway occurs in diseases characterized by tau protein pathology and is related to tau phosphorylation but not to apoptosis. *J Neuropathol Exp Neurol* 2001; 60: 1190-7.
4. Bergmann M, Kuchelmeister K, Schmidt KW, Kretschmar HA, Schroder R. Different variants of fronto-temporal dementias: a neuropathological and immunohistochemical study. *Acta Neuropathol (Berl)* 1996; 92: 170-9.
5. Brown J. Chromosome 3-linked fronto-temporal dementia. *Cell Mol Life Sci* 1998; 54: 925-7.
6. Burn A, Gustafson L. Frontal lobe degeneration of the non-Alzheimer type and dementia in motor neurons disease. W: Markesbery WR, red. *Neuropathology and dementing disorders*. London: Arnold; 1998: 158-69.
7. Cooper PN, Siddons CA, Mann DM. Pattern of glial cell activity in fronto-temporal dementia (lobar atrophy). *Neuropathol Appl Neurobiol* 1996; 22: 17-22.
8. Dickson DW. Pick's disease: a modern approach. *Brain Pathol* 1998; 8: 339-54.
9. Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B. The FAB: A Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology* 2000; 12: 1621-6.
10. Feany MB, Dickson DW. Neurodegenerative disorders with extensive tau pathology: a comparative study and review. *Ann Neurol* 1996; 40: 139-48.
11. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-mental state: a practical method for grading the state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12: 189-98.
12. Francis PT, Holmes C, Webster MT, Strarman GC, Procter AW, Bowen DM. Preliminary neurochemical findings in non-Alzheimer dementia due to lobar atrophy. *Dementia* 1993; 4: 172-7.



13. Geschwind DH, Robidoux J, Alacrón M, Miller BL, Wilhelmsen KC, Cummings JL, Nassreddine ZS. Dementia and neurodevelopmental predisposition: cognitive dysfunction in presymptomatic subjects precedes dementia by decades in fronto-temporal dementia. *Ann Neurol* 2001; 50: 741-6.
14. Giannakopoulos P, Hof PR, Bouras C. Dementia lacking distinctive neuropathology: clinicopathological evaluation of 32 case. *Acta Neuropathol (Berl)* 1995; 89: 346-55.
15. Giannakopoulos P, Hof PR, Savioz A, Guimón J, Antonarakis SE, Bouras C. Early-onset dementias: clinical, neuropathological and genetic characteristic. *Acta Neuropathol (Berl)* 1996; 91: 451-65.
16. Goedert M, Satumtira S, Jakes R, Smith MJ, Kamibayashi C, White CL, Sontag E. Reduced binding of protein phosphatase 2A to tau protein with fronto-temporal dementia and parkinsonism linked to chromosome 17 mutations. *J Neurochem* 2000; 75: 2155-62.
17. Goedert M, Spillantini MG. Tau mutations in fronto-temporal dementia FTDP-17 and their relevance for Alzheimer's disease. *Biochem Biophys Acta* 2000; 1502: 110-21.
18. Gregory C, Lough S, Stone V, Erzinclioğlu S, Martin L, Baron-Cohen S, Hodges JR. Theory of mind in patients with frontal variant fronto-temporal dementia and Alzheimer's disease: theoretical and practical implications. *Brain* 2002; 125: 752-64.
19. Hayashi S, Wakabayashi K, Iwanga K, Kakita A, Seki K, Tanaka M, Okuizumi K, Onodera O, Tanaka H, Tsuji S, Takahashi H. Pick's disease: selective occurrence of apolipoprotein E-immunoreactive Pick bodies in the limbic system. *Acta Neuropathol* 1998; 95: 1-4.
20. Hodges JR, Miller B. The classification, genetics and neuropathology of fronto-temporal dementia. Introduction of the special topic papers: Part I. *Neurocase* 2001a; 7: 31-5.
21. Hodges JR, Miller B. The neuropsychology of frontal variant fronto-temporal dementia and semantic dementia. Introduction of the special topic papers: Part II. *Neurocase* 2001b; 7: 123-30.
22. Hof PR, Bouras C, Perl DP, Morrison JH. Quantitative neuropathologic analysis of Pick's disease cases: cortical distribution of Pick bodies and coexistence with Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol (Berl)* 1994; 87: 115-24.
23. ICD-10. Klasyfikacja zaburzeń psychicznych i zaburzeń zachowania w ICD-10. Opisy kliniczne i wskazówki diagnostyczne. Kraków - Warszawa: Uniw Wyd Med „Vesalius”, IPIŃ; 1997.
24. Jellinger KA. Quantitative neuropathologic analysis of Pick's disease. *Acta Neuropathol (Berl)* 1994; 87: 223-4.
25. Kaufer DI, Miller BL, Itti L, Fairbanks LA, Li J, Fishman J, Kushi J, Cummings JL. Midline cerebral morphometry distinguishes fronto-temporal dementia and Alzheimer's disease. *Neurology* 1997; 48: 978-85.
26. Kawashima T, Kikuchi H, Takita M, Dohura K, Ogomori K, Oda M, Iwaki T. Skein-like inclusion from a case of amyotrophic lateral sclerosis with dementia. *Acta Neuropathol* 1998; 96: 541-45.
27. Kotapka-Minc S. Czy istnieje potrzeba rozpoznawania zespołów otępiennych pochodzenia czołowego? *Post Psychiatr Neurol* 1996; 5 supl 1 (3): 33-40.
28. Lanska DJ, Markesbery WR, Cochran E, Bennett D, Lanska MJ, Cohen M. Late-onset sporadic progressive subcortical gliosis. *J Neurol Sci* 1998; 7: 143-7.
29. Larsson E, Passant U, Sungren PC, Englund E, Brun A, Lindgren A, Gustafson L. Magnetic resonance imaging and histopathology in dementia clinically of fronto-temporal type. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2000; 11: 123-34.
30. Liberski PP. Zespoły otępienne czołowo-skroniowe. W: Genetyka molekularna chorób układu nerwowego. XVIII Zimowa Szkoła Instytutu Farmakologii PAN, Mogilany 2001. Liszki: Wyd Platan; 2001: 85-110.
31. Lippa C, Zhukareva V, Kawari T, Uryu K, Shafiq M, Nee LE, Grafman J, Liang Y, George-Hyslop PHS, Trojanowski JQ, Lee VMY. Fronto-temporal dementia with novel

- tau pathology and Glu342Val tau mutation. *Ann Neurol* 2000; 48: 850-8.
32. Lynch T, Sano M, Marder KS, Bell KL, Foster NL, Defendini RF, Sima AAF, Keohane C, Nygard TG, Fahn S, Meyeux R, Rowland IP, Wilhelmsen KC. Clinical characteristic of a family with chromosome 17-linked disinhibition-dementia-parkinsonism-amyotrophy complex. *Neurology* 1994; 44: 1878-84.
33. Mann DM, McDonagh AM, Snowden J, Neary D, Pickering-Brown SM. Molecular classification of the dementias. *Lancet* 2000; 335: 626.
34. Mann DMA. Dementia of frontal type and dementia with subcortical gliosis. *Brain Pathol* 1998; 8: 325-38.
35. Mesulam MM. Primary progressive aphasia - differentiation from Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1987; 22: 533-4.
36. Morris JC, Cole M, Banker BQ, Wright D. Hereditary dysphasic dementia and the Pick-Alzheimer spectrum. *Ann Neurol* 1984; 16: 455-66.
37. Murayama S, Mori H, Ihara Y, Tomonaga M. Immunocytochemical and ultrastructural studies of Pick's disease. *Ann Neurol* 1990; 16: 467-80.
38. Neary D, Snowden JS, Mann DMA. Classification and description of fronto-temporal dementias. *Ann NY Acad Sci* 2000; 920: 46-51.
39. Neumann M, Schultz-Schaffer W, Crowther RA, Smith MJ, Spillantini MG, Goedert M, Kretzschmar HA. Pick's disease associated with the novel tau gene mutation K3691. *Ann Neurol* 2001; 50: 503-15.
40. Robles-Bayon A. Demencia fronto-temporal: posibilidades terapeuticas (Fronto-temporal dementia: therapeutic possibilities). *Neurologia* 2000; 15 (supl 1): 38-42.
41. Schwartz M, DeBleser R, Poeck K, Weis J. A case of primary progressive aphasia: a 14-year follow-up study with neuropathological findings. *Brain* 1998; 121: 115-26.
42. Shelton SB, Johnson GV. Tau and HMW tau phosphorylation and compartmentalization in apoptotic neuronal PC12 cells. *J Neurosci Res* 2001; 66: 203-13.
43. Siri S, Benaglio I, Frigerio A, Binetti G, Cappa SF. A brief neuropsychological assessment for the differential diagnosis between fronto-temporal dementia and Alzheimer's disease. *Eur J Neurol* 2001; 8: 125-32.
44. Sjorgen M, Gustafson L, Wikkelso C, Wallin A. Fronto-temporal dementia can be distinguished from Alzheimer's disease and subcortical white matter dementia by an anterior-to-posterior rCBF-SPECT ratio. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2001; 11: 275-85.
45. Smeding HMM, de Koning I. Fronto-temporal dementia and neuropsychology: the value of missing values. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68: 726-30.
46. Snowden JS, Bathgate D, Varma A, Blackshaw A, Gibbson ZC, Neary D. Distinct behavioural profiles in fronto-temporal dementia and semantic dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70: 323-32.
47. Snowden JS, Neary D. Neuropsychiatric aspects of fronto-temporal dementias. *Curr Psychiatry Rep* 1999; 1: 93-8.
48. Stevens M, van Duijn CM, Kamphorst W, de Knijff P, Heutnik P, van Gool WA, Scheltens P, Ravid R, Oostra BA, Niermeijer MF, van Swieten JC. Familial aggregation in a fronto-temporal dementia. *Neurology* 1998; 50: 1541-5.
49. Strong C, Anderton BH, Perry RH, Perry EK, Ince PG, Lovestone S. Abnormality phosphorylated tau protein in senile dementia of Lewy body type and Alzheimer disease: evidence that the disorders are distinct. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1995; 9: 218-22.
50. Stuss DT, Gallup GG Jr, Alexander MP. The frontal lobes are necessary for theory of mind. *Brain* 2001; 124: 279-86.
51. Stuss DT, Gow CA, Hetherington CR. „No longer Gage”: fronto-temporal lobe dysfunction and emotional changes. *J Consult Clin Psychol* 1992; 60: 349-59.
52. Tabner BJ, Turnbull S, El-Agnaf OMA, Allsop D. Formation of hydrogen peroxide and hydroxyl radicals from A $\beta$  and  $\alpha$ -synuclein as a possible mechanism of cell death in

- Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Free Radic Biol Med* 2002; 32: 1076-83.
53. Vallar G. Current methodological issues in human neuropsychology. W: Boller F, Grafman J, red. *Handbook of neuropsychology*. T. 5. Amsterdam: Elsevier; 1991: 343-78.
54. von Bergen M, Barghorn S, Li L, Marx A, Biernat J, Mandelkow EM, Mandelkow E. Mutations of tau protein in fronto-temporal dementia promote aggregation of paired helical filaments by enhancing local beta-structure. *J Biol Chem* 2001; 276: 48165-74.
55. Wszolek ZK, Lagerlund TD, Steg RE, McManis PG. Clinical neurophysiologic findings in patients with rapidly progressive familial parkinsonism and dementia with pallido-ponto-nigral degeneration. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998; 107: 213-22.
56. Yang Y, Schmitt HP. Fronto-temporal dementia: evidence for impairment of ascending serotonergic but not noradrenergic innervation. Immunocytochemical and quantitative study using a graph method. *Acta Neuropathol* 2001; 101: 256-70.
57. Yoshiyama Y, Lee VM, Trojanowski JQ. Fronto-temporal dementia and tauopathy. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2000; 1: 413-21.

*Adres: Dr Tadeusz Pietras, Pracownia Gerontologii Kliniki Pneumonologii i Alergologii Akademii Medycznej, ul. Kopcińskiego 22, 90-153 Łódź, tel. (42) 6787505, fax: (42) 6782129.*