



# Frontotemporal demens

SESAM-konferansen i Stavanger 08.06.17

Kenn Freddy Pedersen

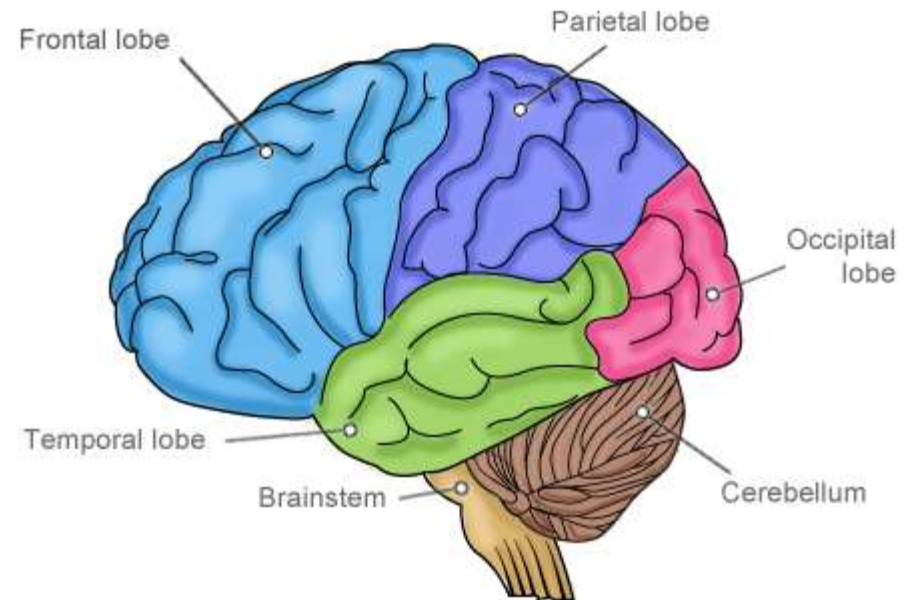
[pekf@sus.no](mailto:pekf@sus.no)

# Disposisjon

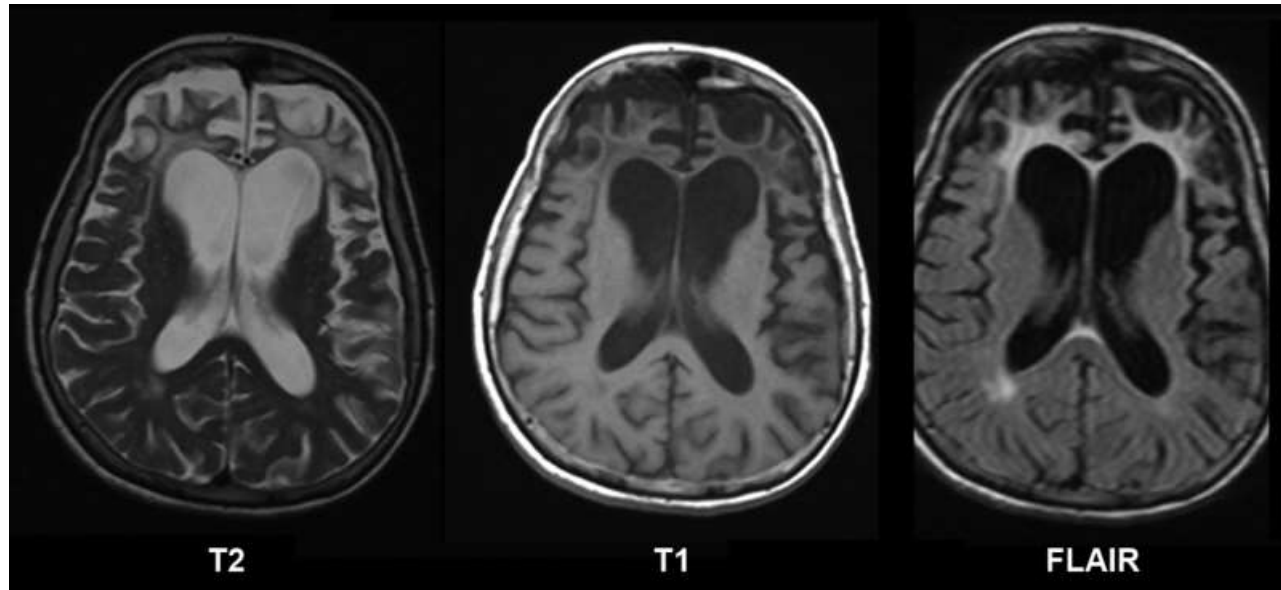
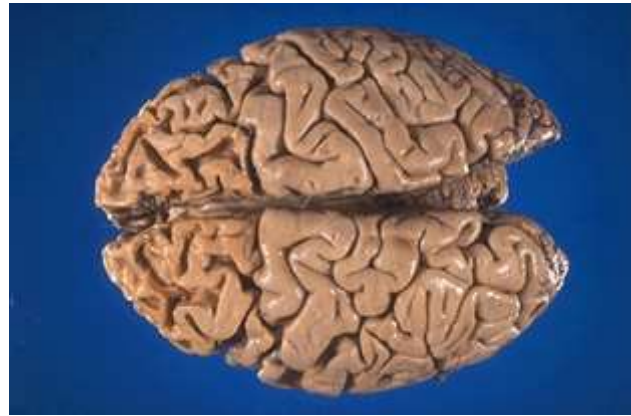
- Introduksjon
- Terminologi
- Klassifisering og typiske kjennetegn
- Diagnosekriterier
- Sykdomsmekanismer og genetikk
- Differensialdiagnoser
- Utredning og supplerende undersøkelser
- Epidemiologi
- Behandling
- Oppsummering

# Hva er frontotemporal demens ?

- Ikke én bestemt demenssykdom
- Fellesbetegnelse for flere ulike neurodegenerative sykdommer som rammer frontallappen og/eller fremre del av temporallappen
- Parietal- og occipitallappene er (vanligvis) intakte



# Frontotemporal atrofi



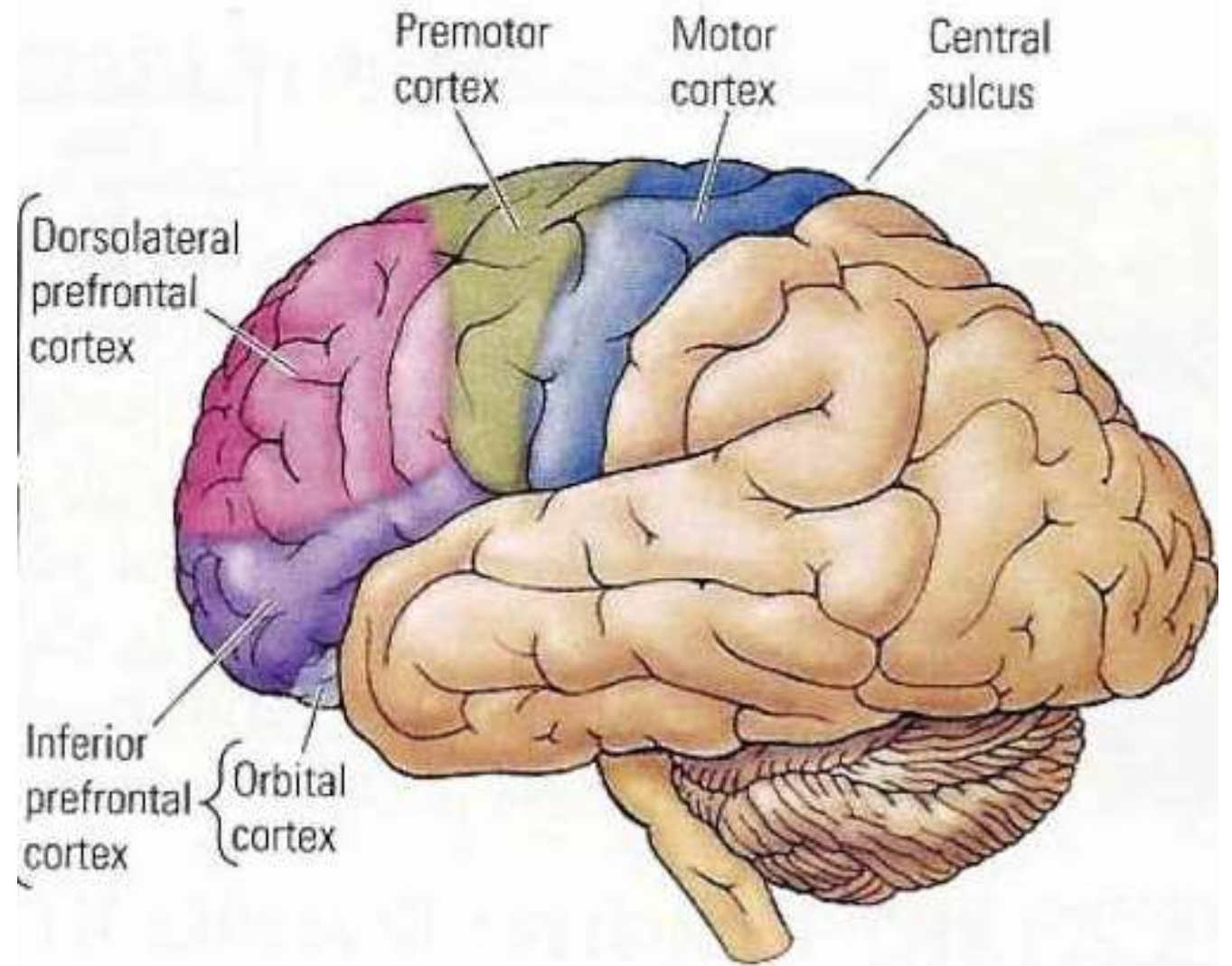
# Hva er frontotemporal demens?

- Skiller seg fra andre demenssykdommer ved at endringer i **personlighet, adferd** og/eller **språk** opptrer tidlig i forløpet og er mer fremtredende enn hukommelsesvansker og andre kognitive problemer
- Noen pasienter utvikler parkinsonisme eller motornevronsykdom i sykdomsforløpet
- Debuttidspunkt vanligvis 50-60 år

# Terminologi

- Frontotemporal dementia (FTD) = klinisk syndrom
- Pick's disease = patologisk diagnose (undergruppe av FTD)
- Frontotemporal lobar degeneration (FTLD) = patologisk årsak til FTD

# Frontallappen



# Frontallappens funksjoner

- **Motorisk**

- Viljestyrte bevegelser
- Tale
- Øyebevegelser
- Initiering
- Spontanitet

- **Adferd**

- Personlighet
- Sosial og seksuell
- Impulskontroll
- Humør og affekt

- **Kognitiv**

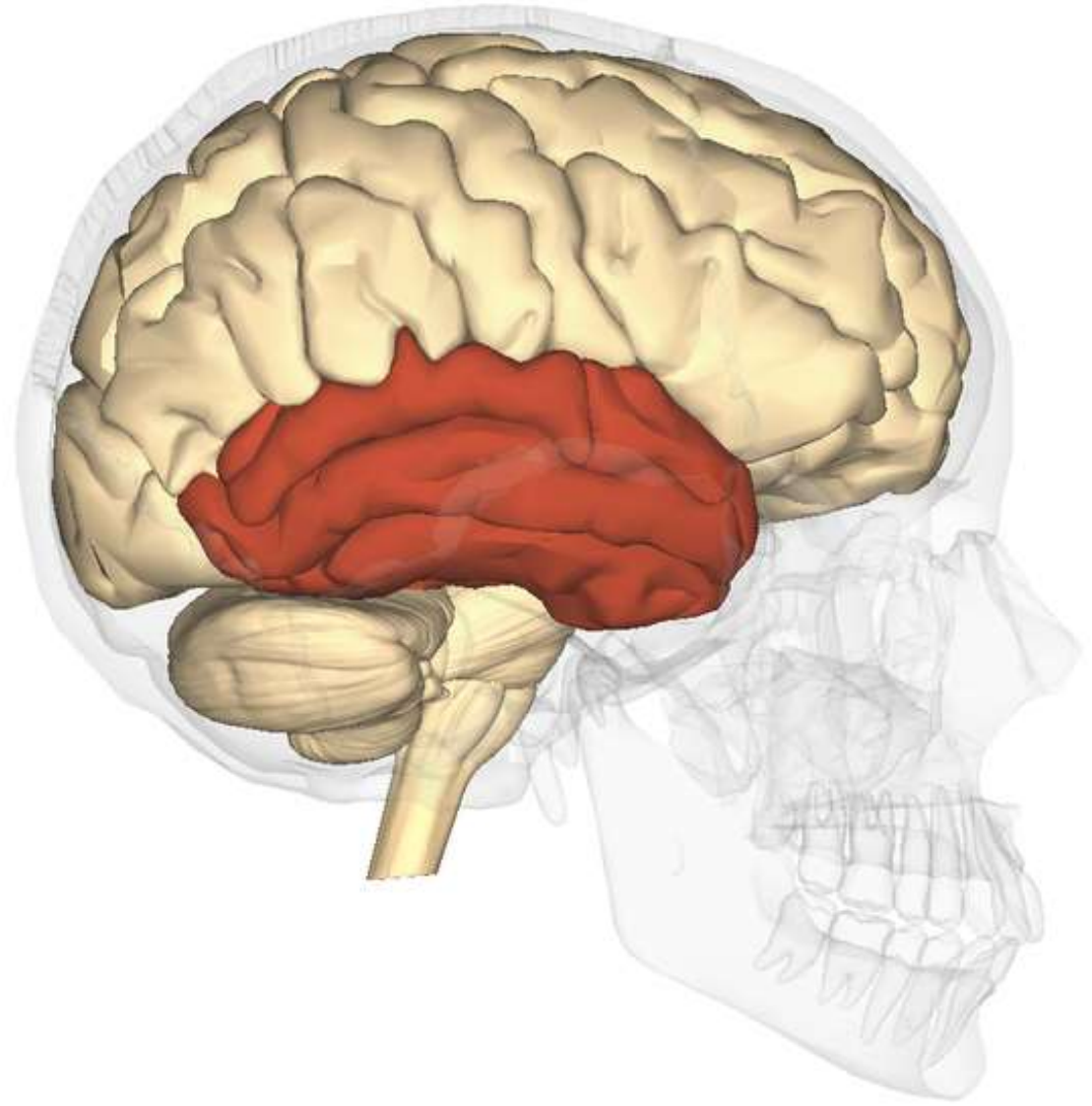
- Hukommelse
- Problemløsning
- Vurderingsevne
- Abstrakt tenking

- **Arousal**

- Oppmerksomhet



# Temporallappen



# Temporallappens funksjoner

- Hørsel
- Språkforståelse
- Innlæring og hukommelse
- Kategorisering av objekter
- Gjenkjennelse
- Adferd og emosjonell respons

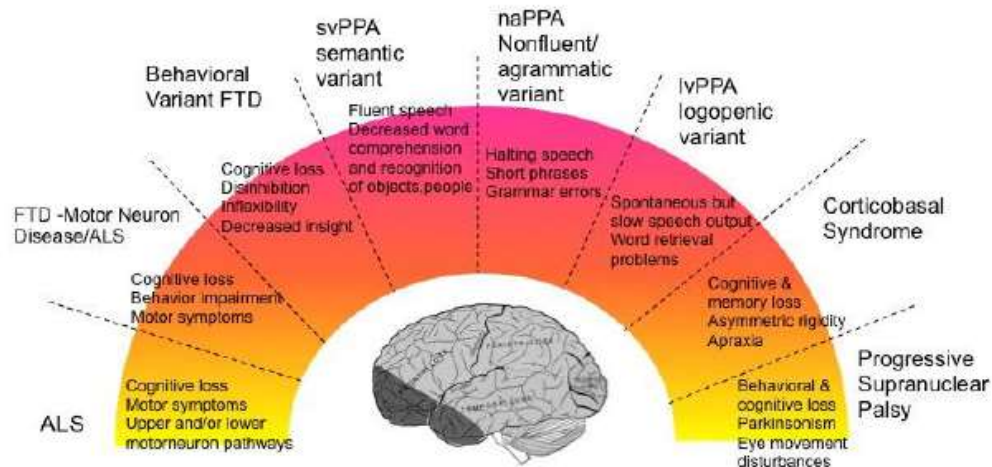
# Klassifisering

- Adferdsvariant av FTD (bv-FTD)
  - Noen har svært langsom progresjon (FTD phenocopy)
- Primær progressiv afasi (PPA)
  - Ikke-flytende/agrammatisk variant av PPA (PNFA)
  - Semantisk variant av PPA (sv-PPA)
  - Logopenisk variant av PPA (lv-PPA) regnes ikke lenger som FTD
- Motoriske syndromer assosiert med FTD
  - Corticobasal degenerasjon (CBD)
  - Progressiv supranukleær parese (PSP)
  - Motornevronsykdom (FTD-MND)



# Sykdommer assosiert med FTD

## FTD is a spectrum of diseases



- **Corticobasal degenerasjon (CBD)**
  - Asymmetrisk apraksi, alien limb
  - Rigiditet og myoklonus
  - Endret adferd og språkvansker
- **Progressiv supranukleær parese (PSP)**
  - Vertikal blikkparese (særlig nedover)
  - Tidlig postural instabilitet og falltendens
  - Endret adferd og uttalt kognitiv treghet
- **Motornevro sykdom (MND) 15-20%**
  - Endret adferd og språkvansker samtidig med MND

# Klassifisering

- Adferdsvariant av FTD (bv-FTD)
- Primær progressiv afasi (PPA)
  - Ikke-flytende/agrammatisk variant av PPA (PNFA)
  - Semantisk variant av PPA (sv-PPA)



# Typiske kjennetegn

- Adferdsvariant-FTD

- apati
- disinhibisjon
- ukritisk og overdreven spising/drikking
- manglende planleggingsevne
- svekket selvinnsikt

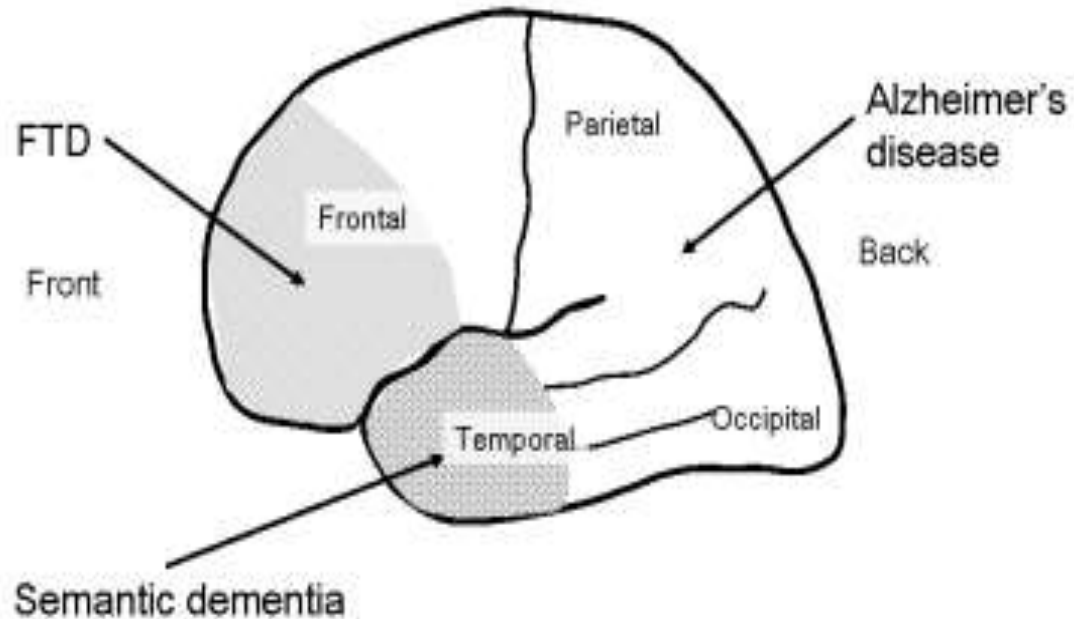
- PNFA

- redusert taleproduksjon (ekspressiv språkforstyrrelse)

- Semantisk demens

- redusert hukommelse for ord
- forstyrret meningsinnhold samt verbal og visuell begrepsdannelse

# Hvor starter de patologiske forandringene?



- **bv-FTD** = frontallapp og/eller fremre temporallapp (høyre > venstre)
- **PNFA** = venstre bakre fronto-insularområde
- **sv-PPA** = venstre fremre temporallapp
- **lv-PPA** = venstre bakre perisylviske eller parietalområde

Frontotemporal dementia (55%)



Primary progressive aphasia  
(25%)

Semantic dementia  
(20%)



# Diagnosekriterier (Rascovsky et al 2011, Gorno-Tempini et al 2011)

Frontotemporal demens – diagnosekriterier for kliniske varianter			
Atferds-FTD (bv-FTD)		Primær progressiv afasi	Semantisk demens
<b>I. Kjernekrterier</b>			
A	Gradvis debut og utvikling	Gradvis debut og utvikling	Gradvis debut og utvikling
B	Tidlig tap av sosiale ferdigheter	Tap av taleflyt, spontant språk, grammatikk, benevning, feil bruk av ord	Bevart taleflyt, men tap av mening og forståelse
C	Tidlig tap av impuls kontroll og annen atferdskontroll		1. Prosopagnosi, tap av evne til å gjenkjenne ansikter 2. Visuell agnosi, tap av evne til visuelt å gjenkjenne gjenstander
D	Tidlig følelsesmessig avflatning		
E	Tidlig tap av innsikt		

II. Støttekriterier					
Atferdsendring					
A1	Personlig hygiene	B1	Bevarte sosiale ferdigheter tidlig i forløpet	B	Tap av sympati og empati, avgrensede fokuserte interesser
A2	Mental rigiditet				
A3	Avledbar				
A4	Spisevaner	B2	Senere tap av sosiale ferdigheter, som ved bv-FTD		
A5					
A6					
Språk og tale					
B	Endret språk og tale (reduert spontantale, stereotypi, ekkolali, perseverering)	A1	Stamming, oral apraksi	A	Bevart spontan språkproduksjon, men tap av mening Tap av ordforståelse Feilbruk av ord
		A2	Hemmet repetisjon		
		A3	Aleksi og agrafi		
		A4	Tidlig bevart forståelse av ord		
		A5	Senere tap av språk		
Klinikk					
C	Primitive reflekser, akinesi, rigiditet, tremor, lavt BT, inkontinens	C	Primitive reflekser, akinesi, rigiditet, tremor	C	Primitive reflekser, akinesi, rigiditet, tremor
Supplerende undersøkelser					
D1	Nevropsykologi: frontale utfall, lite hukommelsestap og persepsjonstap	Testing viser ekspressiv afasi, uttaleproblemer		Manglende ordforståelse, tap av benevning (anomisk afasi), bevart syntaks og melodi i språket	

	BV-FTD	SV-PPA	NFV-PPA
<b>Social symptoms</b>			
Disinhibition, inappropriate or offensive behaviour, excessive jocularity, exaggerated emotional display, impulsivity, inappropriate sexual remarks, lack of embarrassment	73-98%	59%	18%
Loss of empathy, lack of emotional insight, social coldness	49-78%	28-49%	18%
Selfishness, disregard for others' feelings	83-89%	91%	No
Aggression	25-61%	28-64%	12%
Personal neglect, neglect of hygiene	83-92%	64%	No
Strange manner of dressing	Yes	Right-sided cases	No
Personality changes	Sometimes	Sometimes	Rarely
<b>Emotional symptoms</b>			
Apathy, low motivation, asponaneity, decreased initiation of behaviour	54-96%	18-47%	41%
Depression, emotional detachment	Common	44%	Sometimes depression
Irritability	33%	50%	47%
Anxiety, social avoidance	No	Not usually	Yes
Exaggerated emotional display	33-39%	55%	Rarely
<b>Eating and oral behaviours</b>			
Overeating, gluttony	61-83%	36%	Rarely
Reduced selectivity, indiscriminate eating	41-55%	9%	Rarely
Increased selectivity, food fads	8-22%	55%	Rarely
Preference for sweet foods	25-56%	36%	Rarely
Preference for savoury foods	0%	9%	Rarely
Hyperorality	0-22%	18%	Rarely

	BV-FTD	SV-PPA	NFV-PPA	
<b>Social symptoms</b>				
Disinhibition, inappropriate or offensive behaviour	73-98%	59%	18%	
excessive jocularity, exaggerated impulsivity, inappropriate self-embarrassment				
Loss of empathy, lack of emotion				
Selfishness, disregard for others				
Aggression				
Personal neglect, neglect of family				
Strange manner of dressing				
Personality changes				
<b>Emotional symptoms</b>				
Apathy, low motivation, asocial behaviour				
Depression, emotional detachment				
Irritability				
Anxiety, social avoidance				
Exaggerated emotional display				
<b>Eating and oral behaviours</b>				
Overeating, gluttony				
Reduced selectivity, indiscriminate eating				
Increased selectivity, food fussiness				
Preference for sweet foods	25-56%	36%	Rarely	
Preference for savoury foods	0%	9%	Rarely	
Hyperorality	0-22%	18%	Rarely	
<b>Repetitive or compulsive behaviours</b>				
Behavioural stereotypies		95%	72%	24%
Compulsive behaviours		5-15%	60-80%	Rarely
Word obsessions, repetitious use of verbal expressions		Sometimes	Often	Rarely
<b>Sensory symptoms</b>				
Reduced pain response		39-45%	27%	Rarely
Increased pain response, increased heat/cold response		0-33%	45-55%	Rarely
Incontinence		Sometimes	Sometimes	Rarely
<b>Motor symptoms</b>				
Motor neuron disease		15%	Rarely	Rarely
Parkinsonism		18-20%	3%	6%
Progressive supranuclear palsy syndrome		Rarely	Not known	Sometimes
Corticobasal syndrome		Rarely	Not known	Sometimes
<b>Executive symptoms</b>				
Mental rigidity, inflexibility		41%	38%	12%
Inattention, disorganisation		Sometimes	Sometimes	Rarely
Loss of sensitivity to negative consequences, bad financial judgment		Sometimes	Sometimes	Rarely

(Table 2 continues on next page)

	BV-FTD	SV-PPA	NFV-PPA
<b>Social symptoms</b>			
Disinhibition, inappropriate or offensive behaviour	73-98%		
excessive jocularity, exaggerated impulsivity, inappropriate self-embarrassment			
Loss of empathy, lack of emotion			
Selfishness, disregard for others			
Aggression			
Personal neglect, neglect of others			
Strange manner of dressing			
Personality changes			
<b>Emotional symptoms</b>			
Apathy, low motivation, asocial behaviour			
Depression, emotional detachment			
Irritability			
Anxiety, social avoidance			
Exaggerated emotional display			
<b>Eating and oral behaviours</b>			
Overeating, gluttony			
Reduced selectivity, indiscriminate eating			
Increased selectivity, food fussiness			
Preference for sweet foods	25-56%		
Preference for savoury foods	0%		
Hyperorality	0-22%		
<b>Repetitive or compulsive behaviours</b>			
Behavioural stereotypies			
Compulsive behaviours			
Word obsessions, repetitious use of verbal			
<b>Sensory symptoms</b>			
Reduced pain response			
Increased pain response, increased heat/cold sensitivity			
Incontinence			
<b>Motor symptoms</b>			
Motor neuron disease			
Parkinsonism			
Progressive supranuclear palsy syndrome			
Corticobasal syndrome			
<b>Executive symptoms</b>			
Mental rigidity, inflexibility			
Inattention, disorganisation			
Loss of sensitivity to negative consequences, poor judgment			

	BV-FTD	SV-PPA	NFV-PPA
(Continued from previous page)			
<b>Language symptoms</b>			
Impaired word finding	45%	84%	71%
Apraxia of speech	5%	6%	94%
Agrammatism	0%	0%	53%
Impaired confrontation naming	30%	97%	71%
Impaired single-word comprehension	5%	84%	18%
Object agnosia	2%	34%	0%
Phonological errors	2%	9%	71%
Word repetition errors	0%	0%	53%
Sentence repetition errors	2%	6%	35%
Sentence comprehension errors	23%	72%	88%
Surface dyslexia	11%	81%	71%
<b>Neuropsychiatric symptoms</b>			
Delusions	14%	9%	6%
Hallucinations	20%	6%	6%
<b>Other symptoms</b>			
Sleep disorders	Sometimes	Rarely	Rarely
Restlessness	Sometimes	Sometimes	Rarely
Prosopagnosia	3%	47%	0%
Decreased libido	Sometimes	Sometimes	Rarely
Episodic memory deficits	Rarely	Rarely	Rarely

BV-FTD= behavioural-variant frontotemporal dementia. SV= semantic variant. NFV= non-fluent variant. PPA=primary progressive aphasia.

**Table 2: Clinical symptoms characteristic of FTD**

# Differensialdiagnoser

- **Nevrologiske sykdommer**

- Normaltrykkshydrocefalus
- Hjerneturmor eller andre lesjoner beliggende frontotemporalt
- Atypisk Alzheimers sykdom (språkvariant)

- **Psykiatriske sykdommer**

- Unipolar manisk-depressiv lidelse
- Obsessiv kompulsiv angstlidelse (OCD)
- Paranoid, depressiv, antisosial eller borderline personlighetsforstyrrelse
- Schizofreni

# Sykdomsmekanismer

- Avleiring av abnormale (patogene) proteiner fører til at nervecellene begynner å svikt og etter hvert dør
- Terminologi
  - Tau = protein som stabiliserer strukturen i nerveceller
  - TDP-43 = transactive response (TAR)-DNA bindingsprotein (TDP-43) = protein som regulerer genekspressjon
  - FUS = fused-in-sarcoma = protein som regulerer gentranskripsjon
  - Progranulin = protein som stimulerer cellevekst og inflammasjon
  - Ubiquitin = protein involvert i en rekke celleprosesser

# Sykdomsmekanismer - forts

- **3 histologiske hovedtyper er beskrevet**
  - **FTLD-tau** = tau-positive inklusjonslegemer = Picks-legemer
  - **FTLD-TDP (FTLD-U)** = ubiquitin og TDP-43-positive, tau-negative, FUS-negative inklusjonslegemer
    - Deles inn i TDP type A, B, C og D
  - **FTLD-FUS** = FUS-positive cytoplasmiske inklusjonslegemer, intranukleære inklusjonslegemer og «neuritic threads»



# Genetikk

- Opptil 40% av pasientene med FTLD har positiv familieanamnese på FTD eller relaterte sykdommer, men kun 10% har en klar autosomal dominant arvegang
- Mutasjoner i *C9orf72-*, *MAPT-*, og *GRN-gener* står for 60% av alle tilfeller av arvelig FTLD

	Prevalence among familial FTD cases	Geographic prevalence of mutation carriers	Atrophy patterns	Common clinical presentations	FTLD proteinopathy	Mechanisms of neurodegeneration
<i>C9orf72</i> (9p21.2)	13-50%	Scandinavia, west Europe, USA, Australia, rare in Asia	Symmetrical, orbitofrontal, medial and dorsolateral frontal, followed by temporal lobes, parietal and occipital lobes, cerebellum, posterior thalamus	BV-FTD FTD-MND ALS Parkinsonism Late-onset psychosis	TDP type B (less commonly type A) dipeptide repeat proteins in neocortex, thalamus, cerebellum, and hippocampus	Endosomal trafficking dysregulation; RNA-foci formation and impaired transcription processing; dipeptide repeat protein toxicity
<i>MAPT</i> (17q21.1)	5-20%	Northwest Europe, USA	Symmetric frontal, anterior cingulate cortex, insular, anterior, and medial temporal lobe	BV-FTD Parkinsonism	Tau (often unclassifiable, occasionally resembling Pick's disease), corticobasal degeneration or progressive supranuclear palsy	Altered microtubule stabilisation and/or increased propensity of tau self-aggregation
<i>GRN</i> (17q21.32)	5-20%	England, central and southern Europe, USA	Asymmetrical, anterior temporal, temporo-parietal, frontal (left > PPA; right > BV-FTD), anterior cingulate cortex, insular	BV-FTD NFV-PPA Parkinsonism CBS	TDP type A	Impaired neurotrophic function, promotion of inflammation, impaired lysosomal-mediated protein degradation
<i>TARDBP</i> (1p36.22)	Rare	Italy, France, North America, Japan, China, Australia	Symmetrical frontal (type A, DLPFC; type B, VMPFC), OFC, temporal atrophy	ALS FTD-MND	TDP type A or B	Impaired RNA-binding, transcription, translation, alternative splicing, RNA transport and stabilisation
<i>FUS</i> (16p11.2)	Rare	Worldwide	Frontal and temporal atrophy with striking striatal atrophy	ALS FTD-MND	FUS	Impaired RNA-binding, transcription, translation, alternative splicing, RNA transport and stabilisation
<i>VCP</i> (9p13.3)	Rare	West Europe, USA, Brazil, Korea, Australia	Frontal, temporal, and parietal lobes, especially prefrontal cortex and superior temporal gyrus; hippocampus, caudate nucleus, amygdala	BV-FTD FTD-MND Inclusion body myopathy Paget's disease of the bone	TDP type D	Impaired ubiquitin-proteasome mediated protein degradation and autophagy
<i>CHMP2B</i> (3p11.2)	Rare	Denmark	Generalised cortical atrophy, mostly severe in frontal and temporal cortices	BV-FTD FTD-MND	Ubiquitin proteasome system proteins	Impaired endosomal-lysosomal and autophagic protein degradation pathway

Pathology of frontotemporal lobar degeneration in patients with mutations in named genes; with chromosomal locations indicated in parentheses. FTD=frontotemporal dementia. FTLD=frontotemporal lobar degeneration. BV=behavioural variant. SV=semantic variant. NFV=non-fluent variant. PPA=primary progressive aphasia. MND=motor neuron disease. ALS=amyotrophic lateral sclerosis. TDP=TAR DNA-binding protein 43. FUS=fused-in-sarcoma. CBS=corticobasal syndrome. DLPFC=dorsolateral prefrontal cortex. VMPFC=ventromedial prefrontal cortex. OFC=orbitofrontal cortex.

**Table 3: Genetic and pathological correlation in FTLD**

# Utredning og supplerende undersøkelser

- Spesialistoppgave → Henvis til Hukommelsesklinikk/Psykiatrisk klinikk
- **MR** viser ofte fokal atrofi i mesiale frontal-, bifrontal- og fremre insula/temporallapper, ofte asymmetrisk. Hvit substans-forandringer forekommer
- **SPECT (rCBF) eller FDG-PET** viser ofte hypoaktivitet i frontal- og temporallapper
- **Biomarkører i spinalvæske**: kan vise lett forhøyet total-tau og lav albumin (sannsynligvis mindre nyttig enn MR)

# Epidemiologi

	Age (years)	Prevalence
Patients with early-onset dementia	<65	3–26%
US general population	45–64	15–22 per 100 000
UK general population	45–64	3–26 per 100 000
Italy general population	45–64	22 per 100 000
Japan, UK, and Netherlands	30–64	1–16 per 100 000
Most common FTD variant		
USA and Europe	..	BV-FTD (50–70%)
Asia	..	SV-PPA or BV-FTD
Age at onset		
<45 years	..	10%
45–64 years	..	60%
>64 years	..	30%
Survival time		
From symptom onset	..	6–11 years
From clinical diagnosis		
FTD-MND	..	2 years
BV-FTD	..	3–4 years
NFV-PPA	..	5 years
SV-PPA	..	5+ years
FTD=frontotemporal dementia. BV=behavioural variant. MND=motor neuron disease. PPA=primary progressive aphasia. NFV=non-fluent variant. SV=semantic variant.		

**Table 1: Epidemiology of frontotemporal dementia<sup>8-10</sup>**

# Tidlig diagnostikk er viktig

- Unngå feilbehandling
- Utarbeide behandlingsplan og hjelpetiltak
- Bilkjøring vurderes fortløpende
- Pårørende får bekreftet at noe er galt
- Trygdeordninger og juridiske forhold blir lettere å forholde seg til
- Informasjon til familie, venner og arbeidsplass

# Behandling

- Svært begrenset nytte av farmakoterapi
  - Usikker effekt av kolinesterasehemmere
  - Ingen effekt av memantin i RCT studie
  - Disse medikamentene kan forverre adferdsforstyrrelser
- Symptomatisk behandling (lite evidens)
  - Humørsvingninger – ev. SSRI
  - Glupskhet – ev. topiramet
  - Agitasjon – ev. valproat
  - Alvorlig aggressivitet og tvang – ev. risperidon
  - Viktig å lære seg å tolke pasientens signaler

# Behandling - forts

- Hjemmesykepleie
- Dagsentertilbud tilpasset yngre personer med demens
- Støttekontakt
- Døgntilbud
- Tilbud om samtale for personen med demens
- Samtale/gruppetilbud for pårørende/også for barn og ungdom

# Oppsummering FTD

- En de vanligste demenstypene hos pasienter < 65 år
- Karakteriseres av progredierende svikt i adferd, eksekutive evner, eller språk...og motoriske symptomer hos noen
- Genetikk er en viktig risikofaktor for FTD
- Kan være vanskelig å skille fra psykiatriske lidelser
- Diagnostikk er basert på kliniske kriterier, støttet av nevropsykologi og bildeundersøkelser samt spinalvæskeundersøkelse
- Ulike nevropatologiske mekanismer forårsaker FTD, som imidlertid samlet fører til selektiv degenerasjon av frontal- og/eller temporalcortex
- Behandlingen er utfordrende (begrenset effekt av farmakologisk behandling)



# Case

<https://www.youtube.com/watch?v=EHSdNjhkvE8>