

<b>ИНФОРМАЦИЯ ЗА:</b>	
<b>Наименование на заболяването</b>	
Амиотрофична латерална склероза в съчетание с паркинсонизъм и деменция	
<b>Определение на заболяването</b>	
Амиотрофична латерална склероза, паркинсонизъм/деменция комплекс на Гуам е невродегенеративно заболяване с необичайно висока честота сред хората на Гуам. Това заболяване е хронично, прогресивно заболяване с фатален край.	
<b>Четирицифрен код на заболяването по МКБ-10 (ако такъв е наличен)</b>	
МКБ G12.2	
<b>Код на заболяването по Orpha code</b>	
ORPHA90020	
<b>Епидемиологични данни за заболяването в Република България</b>	
Точната честота не е установена. Направен е дисертационен труд за присъждане на научна степен – доктор на науките, на тема „Клинико-генетични проучвания при фронтотемпорална деменция и сродни заболявания“	
<b>В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка</b>	
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Мехрабиан Ш. „Клинико-генетични проучвания при фронтотемпорална деменция и сродни заболявания“, 2016. Дисертационен труд.</li> <li>2. 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.</li> </ol>	
<b>Епидемиологични данни за заболяването в Европейския съюз</b>	
Не е установена	
<b>В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка</b>	
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ishiura, H., Takahashi, Y., Mitsui, J., Yoshida, S., Kihira, T., Kokubo, Y., Kuzuhara, S., Ranum, L. P. W., 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. 69: 1154-1158, 2012.</li> </ol>	
<b>Оценка на съответствието на заболяването с дефиницията за рядко заболяване съгласно § 1, т. 42 от допълнителните разпоредби на Закона за здравето</b>	
Според проведените проучвания заболяването отговаря на критериите за изключително рядко заболяване.	
<b>Критерии за диагностициране на заболяването</b>	
Диагностициране на заболяването (дефиниция на случай): Съгласно Национален консенсус за ранна диагностика и лечение на болестта на Алцхаймер и други форми на деменция, предложени диагностични и изследователски критерии на ФТД-П (K. Rascovsky, et al., 2011), и приложение на DSM 5 критериите за леко и изразено неврокогнитивно нарушение в съчетание с критериите на Brooks (2000)	

**В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка**

1. 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.
2. 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;1:293-299.

**Алгоритми за диагностициране на заболяването**

Алгоритми за диагностициране на заболяването: Съгласно Национален консенсус за ранна диагностика и лечение на болестта на Алцхаймер и други форми на деменция.

Анамнезата:

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).

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’Dowd et al., 2012); тя се предизвиква от повишени патологични промени в екстрамоторните области, включващи нигростриалната система (Ticozzi, et al 2014).

**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 тестване. Препоръчва се официална генетична консултация. Пресимптоматично генетично тестване може да се проведе при лица, които имат ясна фамилна анамнеза и когато е открити 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.	
<b>В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка</b>	
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. <b>Национален консенсус за ранна диагностика и лечение на болестта на Алцхаймер и други форми на деменция, април 2015.</b></li> <li>2. 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.</li> <li>3. 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.</li> </ol>	болестта на
<b>Алгоритми за лечение на заболяването</b>	
<p><u>Алгоритми за лечение на заболяването:</u> Съгласно Национален консенсус за ранна диагностика и лечение на болестта на Алцхаймер и други форми на деменция. Адекватни палиативни грижи за дихателни и гълтателни нарушения, Физикална терапия</p> <p><u>Терапевтичните подходи към заболяването, в това число консервативни и оперативни, техните предимства, рискове и очаквана ефективност:</u></p> <p><b>Нефармакологични интервенции</b></p> <p>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 упадък, 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.</p> <p>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.</p> <p>Редица проучвания са показали, че болногледачите на пациентите с ФТЛД са силно обременени в резултат на полагащите 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.</p> <p>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-</p>	

<p>възрастни хора и преди всичко за пациенти с БА.</p> <p>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).</p> <p><u>Препоръчителен диетичен режим и физическа активност и др.:</u> Възможностите за превенция биха били още по-значими, ако добавим и други модифициращи фактори за деменция като средиземноморска диета и активни социални и развлекателни дейности. Скоро публикуваното проучване FINGER предоставя за първи път обнадеждаващи данни в тази посока. Това проучване изследва ефекта от двугодишна многофакторна интервенция върху когнитивните функции при възрастни лица от общата популация с повишен риск от развитие на когнитивни нарушения. Физикалната терапия и хирургични интервенции не са показали ефект върху симптомите. Говорна терапия може да се предложи при пациенти с изразена афазия.</p>	
<p><b>В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка</b></p>	
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. <b>Национален консенсус за ранна диагностика и лечение на болестта на Алцхаймер и други форми на деменция, април 2015.</b></li> <li>2. Riedl L, Mackenzie IR, Förstl H, Kurz A, Diehl-Schmid J. Frontotemporal lobar degeneration: current perspectives. <i>Neuropsychiatr Dis Treat.</i> 2014;10:297-310.</li> </ol>	
<p><b>Алгоритми за проследяване на заболяването</b></p>	
<p><u>Алгоритми за проследяване на заболяването:</u> Съгласно Национален консенсус за ранна диагностика и лечение на болестта на Алцхаймер и други форми на деменция.</p> <p><u>Прогнозата на заболяването:</u> Заболяването е бързо прогресиращо.</p>	
<p><b>В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка</b></p>	
<p><b>1.Национален консенсус за ранна диагностика и лечение на болестта на Алцхаймер и други форми на деменция, април 2015.</b></p>	
<p><b>Алгоритми за рехабилитация на заболяването</b></p>	
<p>Алгоритми за рехабилитация на заболяването: когнитивна рехабилитация, когнитивна стимулация, психосоциални интервенции, подкрепа на близки и лица, грижещи се за болните, използване на подпомагащи технологии и помощни средства;</p> <p>Необходимостта и потребностите от специализирана рехабилитация, в това число физикална, мерки за социална интеграция, специални образователни нужди, професионално ориентиране и преквалификация, психологическа помощ за пациента и неговите близки.</p>	
<p><b>В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка</b></p>	
<p>Riedl L, Mackenzie IR, Förstl H, Kurz A, Diehl-Schmid J. Frontotemporal lobar degeneration: current perspectives. <i>Neuropsychiatr Dis Treat.</i> 2014;10:297-310.</p>	
<p><b>Необходими дейности за профилактика на заболяването (ако такива са приложими)</b></p>	
<p>Ранното и правилно диагностициране и лечение би могло да промени хода на прогресията на когнитивните нарушения. Като се има предвид липсата на кардинално лечение, както и данните за начало на патогенетичните механизми много преди появата на първите симптоми, напълно обоснован е интереса към откриване на</p>	

ефективни стратегии за превенция на заболявания, протичащи с деменция (Albert, 2011; Sperling, 2011).

Първична, вторична и третична превенция: редица проучвания в последните години сочат, че продукцията и агрегацията на патологичните белтъци в човешкия мозък не винаги е свързано с клиничната изява на дементен синдром. Тези констатации поставят логично въпроса за наличието на протективни фактори, които предотвратяват невронната загуба. Световната здравна организация извежда превенцията като основен елемент за противодействие на епидемията от деменции. Успешните проучвания в областта на сърдечно-съдовите заболявания, дислипидемията и захарния диабет са доказателство за ефективността на превантивните мерки срещу комплексните рискови фактори. Установени са данни за позитивното влияние на когнитивната стимулация и физическата активност върху когнитивните функции. (Ngandu T, 2015).

При спазване на системата за организация на диагностично лечебния и профилактичен процес ще се създадат реални условия в нашата страна за снижаване на процента болни с деменция с тежка загуба на автономията. С това ще се намалят както директните разходи за консумативи, медикаменти и обслужване на тежко инвалидизираните болни, така и на индиректните разходи за обществото, личността и семейството.

Рискови фактори, в това число и фактори на околната среда, скрининг и др.

Едно малко ретроспективно проучване от Холандия (Rosso et al., 2003b) изследва влиянието на рисковите фактори на околната среда при 80 пациенти със спорадична ФТД и 124 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.

**В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка**

1. Barnes DE, Yaffe K. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *Lancet Neurol.* 2011;10(9):819-28.
2. Biessels GJ. Capitalising on modifiable risk factors for Alzheimer's disease. *Lancet Neurol.* 2014 Aug;13(8):752-3.
3. 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.
4. Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, Levälähti E, Ahtiluoto S, Antikainen R, Bäckman L, Hänninen T, Jula A, Laatikainen T, Lindström J, Mangialasche F, Paajanen T, Pajala S, Peltonen M, Rauramaa R, Stigsdotter-Neely A, Strandberg T, Tuomilehto J, Soininen H, Kivipelto M. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2015;385(9984):2255-63.
5. Norton S, Matthews FE, Barnes DE, Yaffe K, Brayne C. Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data. *Lancet Neurol.* 2014;13(8):788-94
6. Sperling, R.A., et al., Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement,* 2011. 7(3): p. 280-92.
7. Voss MW, Prakash RS, Erickson KI, et al. Plasticity of brain networks in a randomized

intervention trial of exercise training in older adults. Front Aging Neurosci 2010; 2: 32.	
<b>Предложения за организация на медицинското обслужване на пациентите и за финансиране на съответните дейности, съобразени с действащата в страната нормативна уредба</b>	
<p>Основните дейности за диагноза и лечение на заболяването се осъществяват съобразно препоръките от национален консенсус за ранна диагностика и лечение на кортикобазалния синдром и други форми на деменция, април 2015. Основните диагностични процедури са реимбурсирани от националната здравна каса в рамките на болничен престой. Съществена част за диагноза заемат: медико-генетична консултация и генетичните изследвания и за диферциална диагноза ликворните биомаркери (съобразно новите диагностични критерии). Всички тези изследвания, за съжаление, не са реимбурсирани от националната здравна каса. Ние предлагаме тези изследвания за пациенти с това рядко заболяване да бъдат реимбурсирани.</p> <p>Психосоциалните интервенции, психологическа подкрепа на пациента и близките му, осигуряване на социални услуги и координация на здравни и социални грижи се предлага да се осъществят в рамките на предложената национална стратегия за диагностика, лечение и грижи за пациенти с деменция. Нашият екип проведе подробно клиничко-генетични проучване при различни суб-типове на FTD и сродни заболявания. Открита е мутация в C9orf72 гена при пациент със съчетания на БДН, паркинсонизъм и деменция. Описани са подробни невропсихологични характеристики на тази група.</p>	
<b>Описание на опита с конкретни пациенти със съответното рядко заболяване (ако има такъв)</b>	
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Мехрабиан Ш. „Клиничко-генетични проучвания при фронтотемпорална деменция и сродни заболявания“, 2016. Дисертационен труд.</li> <li>2. S. Mehrabian- H. Thonberg-M. B. Winblad- M. Raycheva- Lena Lilius- K. Stoyanova- Lotta Forsell-Lena Cavallin-Eric Westman-L. Traykov-C. Graff. Prevalence, phenotypic variability and neuropsychological findings of C9orf72 mutations in a Bulgarian dementia cohort. 10th International Conference on Frontotemporal Dementias ICFTD 2016, 31. Aug to 2. Sep, Munich, Germany.</li> </ol>	