

ИНФОРМАЦИЯ ЗА:	
Наименование на заболяването	
Първична прогресивна афазия	
Определение на заболяването	
Първична прогресивна афазия (ППА). Езиковите варианти на ФТЛД са обобщени под термина първична прогресивна афазия (ППА). Те включват семантичен вариант ППА (ППА-С), наричан също семантична деменция и нефлуентен вариант ППА (ППА-НФ), наричан също прогресивна нефлуентна афазия. Последните диагностични критерии предлагат трети подтип на ППА, който не отговаря на критериите за ППА-С и ППА-НФ и е наречен логопеничен вариант на ППА (ППА-Л).	
Четирицифрен код на заболяването по МКБ-10 (ако такъв е наличен)	
МКБ G31.0	
Код на заболяването по Orpha code	
ORPHA95432	
Епидемиологични данни за заболяването в Република България	
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“	
В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Мехрабиан Ш. „Клинико-генетични проучвания при фронтотемпорална деменция и сродни заболявания“, 2016. Дисертационен труд. 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. 	
Епидемиологични данни за заболяването в Европейския съюз	
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). 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 Vallecmonica разпространението на заболяването се	

<p>оценява на 35 случая на 100,000 жители, което е по-високо от съобщеното в литературните данни. Vallesamonica е голяма долина, разположена в провинция Бреша (Ломбардия, Северна Италия). Поради исторически причини и поради географското си положение, Vallesamonica 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 Vallesamonica 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 Vallesamonica 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 парконсонизъм 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 случаи 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).</p> <p>Разпределение на ФТД в популацията</p> <p>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.).</p> <p>Много оскъдни са данните относно заболяемостта 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).</p>	
<p align="center">В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка</p>	
<p>1. 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. <i>Journal of Alzheimer's Disease: JAD</i>. 2010;19(1):111–116.</p>	
<p align="center">Оценка на съответствието на заболяването с дефиницията за рядко заболяване съгласно § 1, т. 42 от допълнителните разпоредби на Закона за здравето</p>	
<p>Според проведените проучвания заболяването отговаря на критериите за рядко заболяване.</p>	
<p align="center">Критерии за диагностициране на заболяването</p>	

<p><u>Диагностициране на заболяването (дефиниция на случай):</u> Съгласно Национален консенсус за ранна диагностика и лечение на болестта на Алцхаймер и други форми на деменция, предложени диагностични и критерии за нефлуентен/аграматичен вариант на ППА-НФ (Gorno-Tempini, 2011) и критерии за семантичен вариант на ППА-С (Gorno-Tempini, 2011) и приложение на DSM 5 критериите за леко и изразено неврокогнитивно нарушение.</p>	<p>Национален консенсус за ранна диагностика и лечение на болестта на Алцхаймер и други форми на деменция, предложени диагностични и критерии за нефлуентен/аграматичен вариант на ППА-НФ (Gorno-Tempini, 2011) и критерии за семантичен вариант на ППА-С (Gorno-Tempini, 2011) и приложение на DSM 5 критериите за леко и изразено неврокогнитивно нарушение.</p>
<p>В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка</p>	
<p>1. 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. <i>Neurology</i> 75, 1006–1014.</p>	
<p>Алгоритми за диагностициране на заболяването</p>	
<p><u>Алгоритми за диагностициране на заболяването:</u> Съгласно Национален консенсус за ранна диагностика и лечение на болестта на Алцхаймер и други форми на деменция.</p> <p><u>Анамнезата:</u> Клинични подтипове</p> <p>Първична прогресивна афазия (ППА). Езиковите варианти на ФТЛД са обобщени под термина първична прогресивна афазия (ППА). Те включват семантичен вариант ППА (ППА-С), наричан също семантична деменция и нефлуентен вариант ППА (ППА-НФ), наричан също прогресивна нефлуентна афазия. Последните диагностични критерии предлагат трети подтип на ППА, който не отговаря на критериите за ППА-С и ППА-НФ и е наречен логопеничен вариант на ППА (ППА-Л).</p> <p>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 отговорили 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 (долу). 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 именно аграматизъм 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</p>	

направи твърде късно в хода на заболяването, пациентите отговарят на дефиницията на смесена ППА поради напредване на езиковите нарушения.

Таблица. Опростен подход за класификация на ППА адаптиран от Мезулам

<p>Аграматичен вариант на ППА</p> <p>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.</p>	<p>Логопеничен вариант на ППА</p> <p>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.</p>
<p>Смесен вариант на ППА</p> <p>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 на патология при БА.</p>	<p>Семантичен вариант ППА</p> <p>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.</p>

Критерии за нефлуентен/аграматичен вариант на ППА-НФ (Gorno-Tempini, 2011)

I- Клиничната диагноза се поставя въз основа на поне

Поне един от следните основни критерии:

- 1- Аграматизъм в езиковата продукция и
- 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 познаване на предметите

II- Подкрепящи невроизобразяващи критерии са въз основа на данните от МРТ на глава или SPECT/PET:

Клинична диагноза + един или повече от следните критерии

- 1- МРТ данни за задна фронтно-инсуларна атрофия предимно вляво
- 2- Задна фронтно-инсуларна хипоперфузия или хипометаболизъм на SPECT/PET предимно вляво

III- Дефинитивната диагноза се поставя въз основа на

Клинична диагноза, в съчетание с + следните 2 критерия:

- 1- Хистопатологична проява на специфична невродегенеративна патология или (FTLD-tau, FTLD-TDP, AD и др)
- 2- Наличие на позната патологична мутация

Диференциалната диагноза на заболяването: 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 биполарни 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. Fluorodeoxyglucoseпозитрон-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.

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 отдиференциране на случаите с БА.

За подобряване на диференциалната диагноза между БА и ФТД, едно скорошно проучване изследва диагностичната ефикасност на съотношението на А β 42 и А β 40 в ликвора. Резултатите от това проучване показват, че БА и ФТД имат нормални нива на А β 40 и пациентите с ФТД показват значимо по-високи нива на А β 42, в сравнение с пациентите с БА, следователно ФТД е асоциирана със значително по-високи нива на съотношението А β 42 : А β 40. Друго проучване демонстрира, че комбинацията от ликворните изследвания за Т-tau : А β 42 и Р-tau : А β 42 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).

Изследване на плазма и серум

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

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 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.

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

1. **Национален консенсус за ранна диагностика и лечение на болестта на Алцхаймер и други форми на деменция, април 2015.**
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.
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.

Алгоритми за лечение на заболяването

Алгоритми за лечение на заболяването: Съгласно Национален консенсус за ранна диагностика и лечение на болестта на Алцхаймер и други форми на деменция. Терапевтичните подходи към заболяването, в това число консервативни и оперативни, техните предимства, рискове и очаквана ефективност:

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 подобрене 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. Допаминаргичните 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 и aripiprazole. Важно е да се има предвид, че пациентите с ФТЛД могат да бъдат податливи на поява на екстрапирамидни странични ефекти от антипсихотичните средства.

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 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.

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).

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).

Препоръчителен диетичен режим и физическа активност и др.: 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.

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

1. **Национален консенсус за ранна диагностика и лечение на болестта на Алцхаймер и други форми на деменция, април 2015.**
2. Riedl L, Mackenzie IR, Förstl H, Kurz A, Diehl-Schmid J. Frontotemporal lobar degeneration: current perspectives. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2014;10:297-310.

Алгоритми за проследяване на заболяването

Алгоритми за проследяване на заболяването: Съгласно Национален консенсус за ранна диагностика и лечение на болестта на Алцхаймер и други форми на деменция.
Прогнозата на заболяването: 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 14 години; темпото на спада зависи от фенотипа. Проучванията показват, че средната преживяемост от диагнозата 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

<p>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.</p> <p>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.</p>	<p>появата на</p>
<p align="center">В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка</p>	
<p>1.Национален консенсус за ранна диагностика и лечение на болестта на Алцхаймер и други форми на деменция, април 2015. 2. Onyike CU1, Diehl-Schmid J.The epidemiology of frontotemporal dementia.nt Rev Psychiatry. 2013 Apr;25(2):130-7</p>	
<p align="center">Алгоритми за рехабилитация на заболяването</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; 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 align="center">В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка</p>	
<p>Riedl L, Mackenzie IR, Förstl H, Kurz A, Diehl-Schmid J. Frontotemporal lobar degeneration: current perspectives.Neuropsychiatr Dis Treat. 2014;10:297-310.</p>	
<p align="center">Необходими дейности за профилактика на заболяването (ако такива са приложими)</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 ефективни стратегии за превенция на заболявания, протичащи с деменция (Albert, 2011; Sperling, 2011).</p> <p><u>Първична, вторична и третична превенция:</u> 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.</p>	

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 консултативни, медикаментни 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.

Предложения за организация на медицинското обслужване на пациентите и за финансиране на съответните дейности, съобразени с действащата в страната нормативна уредба

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. 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. Открити са различни мутации в различни гени при пациенти с различни суб-типове на FTD. Описани са подробни невропсихологични характеристики на тази група.

Описание на опита с конкретни пациенти със съответното рядко заболяване (ако има такъв)

1. Alexander J, Kalev O, Mehrabian S, Traykov L, Raycheva M, Kanakis D, Drineas P, Lutz MI, Ströbel T, Penz T, Schuster M, Bock C, Ferrer I, Paschou P, Kovacs GG. Familial early-onset dementia with complex neuropathologic phenotype and genomic background. *Neurobiol Aging*. 2016 Jun;42:199-204.
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.
3. H. Thonberg- S. Mehrabian-B. Winblad- K. Stoyanova- L. Forsell- M. Raycheva -L. Lilius- L Traykov- C Graff. Frequency and contribution of variants in 17 dementia related genes in a Bulgarian dementia cohort. 10th International Conference on Frontotemporal Dementias ICFTD 2016, 31. Aug to 2. Sep, Munich, Germany.
4. L Traykov-S.Mehrabian-H Thonberg-M Raycheva-Lotta Forsell- K.Stoyanova-Lena Lilius-M. Harangi-G Kovacs-B. Winblad-C. Graff. Double mutations in TREM2 and C9orf72 genes in a Bulgarian individual with atypical FTD phenotype and rapid progression. 10th International Conference on Frontotemporal Dementias ICFTD 2016, 31. Aug to 2. Sep, Munich, Germany.