

Johanna Krüger, Kasper Katisko, Noora-Maria Suhonen,
Annakaisa Haapasalo, Anne M. Remes ja Eino Solje

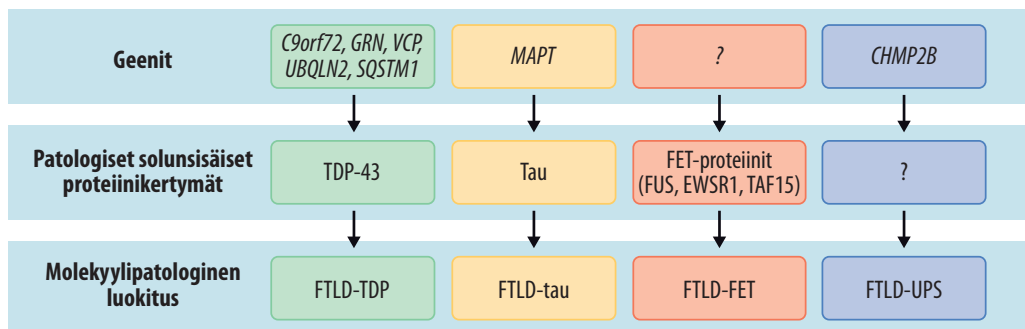
Otsa-ohimolohkorappeumat – miten tunnistan ja hoidan?

Otsa-ohimolohkorappeumat ovat työikäisten toiseksi yleisin etenevän muistisairauden aiheuttaja. Yleisin tämän ryhmän oireyhtymistä on otsalohkodementia, jolle ovat tyypillisiä persoonallisuuden ja käyttäytymisen muutokset. Toisen ryhmän muodostavat primaariset etenevät afasiat, joihin liittyy etupäässä kielellisiä ongelmia. Otsa-ohimolohkorappeumien diagnosointi on vaativaa, sillä ensioireet voivat herättää epäilyn esimerkiksi psykiatrisesta sairaudesta eikä taudille spesifisiä biomarkkereita tai kognitiivisia seulontatestejä ole kliinisessä käytössä. Siksi laaja neuropsykologinen tutkimus on tarpeen osana diagnostiikkaa. Näköpiirissä olevien uusien biomarkerien käyttöönotto helpottaa jatkossa varhaista diagnostiikkaa. Toistaiseksi otsa-ohimolohkorappeumiin ei ole käytettävissä taudinkulkuun vaikuttavaa hoitoa, mutta varhaisen tunnistamisen ja oikean diagnoosin merkitys korostuvat, kun kehitteillä olevat lääkkeet tulevat saataville.

Otsa-ohimolohkorappeumat (frontotemporal lobar degeneration, FTLD) ovat eteneviä aivoja rappeuttavia oireyhtymiä, joita yhdistää aivoatrofian paikantuminen otsalohkoihin ja ohimolohkojen etuosiin. Kliinisiltä, neuropsykologisilta ja neuropatologisilta piirteiltään FTLD-kirjon taudit muodostavat varsin heterogeenisen kokonaisuuden. Niiden tunnistaminen varhaisessa vaiheessa on vaa-

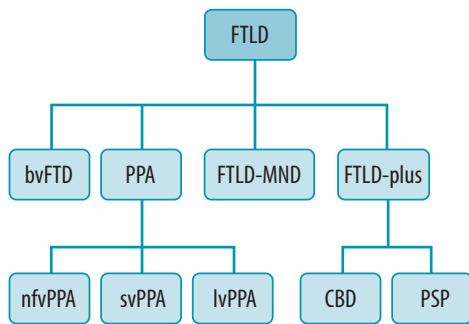
tavaa, sillä niiden oirekuvat poikkeavat muista muistisairauksista, eivätkä varsinaiset muisti-ongelmat ole keskeisiä alkuvaiheessa.

Otsa-ohimolohkorappeumien molekyyli-tason tautimekanismit tunnetaan toistaiseksi heikosti. Noin puolet taudeista aiheutuu suvuit-tain vallitsevasti periytyvistä geenimutaatioista. Yleisimmät mutaatiot sijaitsevat *C9orf72* (chromosome 9 open reading frame 72)-



KUVA 1. Yleisimmät geenit, joissa tavataan otsa-ohimolohkorappeumia aiheuttavia mutaatioita, sekä näihin liittyvät aivojen patologiset proteiinikertymät hermo- tai muissa soluissa ja molekyylipatologiset luokat (7).

C9orf72 = chromosome 9 open reading frame 72; *CHMP2B* = charged multivesicular body protein 2B; EWSR1 = Ewing sarcoma breakpoint region 1; FET = onkogeeni-perhe, johon kuuluvat FUS-, EWSR1-, ja TAF15-proteiinit; FTLD = otsa-ohimolohkorappeuma; FUS = fused in sarcoma; *GRN* = granuliini; *SQSTM1* = sequestosome 1; TAF15 = TATA-box binding protein associated factor 15; TDP-43 (TDP) = transactive DNA response element binding protein 43; *UBQLN2* = ubiquilin 2; UPS = ubikitiini-proteasomisysteemi; *VCP* = valocin containing protein



KUVA 2. Otsa-ohimolohkorapeumien jaottelu kliinisiin alatyyppeihin.

Kuvan lyhenteet muodostuvat termien englanninkielisistä muodoista. Lyhenteet avattuna suomenkieliseksi: FTLD = otsa-ohimolohkorapeumat; FTLD-MND = otsa-ohimolohkorapeuma + motoneuronitauti; bvFTD = otsalohkodementia; PPA = primaarinen etenevä afasia; FTLD-plus = otsa-ohimolohkorapeumien parkinsonismimuodot; nfvPPA = etenevä sujumaton afasia; svPPA = semanttinen dementia; lvPPA = logopeeninen etenevä afasia; CBD = kortikobasaalinen degeneraatio; PSP = etenevä supranukleaarinen halvaus

MAPT (microtubule-associated protein tau)- tai *GRN* (granuliini) -geeneissä, ja harvinaisempia mutaatioita on tunnistettu esimerkiksi *VCP* (valocin containing protein)-, *UBQLN2* (ubiquilin 2)-, *SQSTM1* (sequestosome 1)- tai *CHMP2B* (charged multivesicular body protein 2B) -geeneissä (1,2).

Suomalaispotilaiden joukossa *C9orf72*-tois-tojaksomonistuma on erityisen yleinen, mutta muut otsa-ohimolohkorapeumia aiheuttavat geenimutaatiot ovat harvinaisia (3–6). Nämä geenimutaatiot johtavat tiettyjen proteiinien epänormaaliin kertymiseen aivoissa hermo- tai muihin soluihin. Otsa-ohimolohkorapeumat voidaan luokitella näiden proteiinikertymien perusteella neuropatologisesti eri alatyyppeihin (KUVA 1) (7).

Otsa-ohimolohkorapeumien osuus työikäisten muistisairauksista on merkittävä. Tavallisesti oireet alkavat noin 55–60 vuoden iässä, nuorimmat sairastuneet ovat olleet noin 30-vuotiaita (8,9). Vähintään 20 % työikäisten etenevistä muistisairauksista ja 10–15 % kaikista etenevistä muistisairauksista selittyy otsa-ohimolohkorapeumilla (10). Pohjoissuomalaisessa väestössä taudin esiintyvyys 45–70-vuotiaiden joukossa on 26,8/100 000 (11).

Otsa-ohimolohkorapeumien riskitekijöitä tunnetaan huonosti. Tutkimukset ovat olleet pieniä takautuvia tapaus-verrokkitutkimuksia. Ainoastaan pään aiemman trauman yhteys tautiin on kuvattu useammassa tutkimuksessa (12–14). Vaikuttaa siltä, että pään traumaa lukuun ottamatta ei-geneettinen riskitekijäprofiili mahdollisesti eroaa muista muistisairauksista.

Oirekuvan varhainen tunnistaminen on vaativaa, ja merkittävä osa potilaista ohjautuu alkuvaiheessa psykiatriin tutkimuksiin ja seurantaan. Lisäksi tauti on todennäköisesti alidiagnosoitu. Varhainen tunnistaminen ja diagnoosointi olisi kuitenkin tärkeää sekä sairastuneille että heidän läheisilleen oikea-aikaisen ja asianmukaisen tuen, tiedon ja hoidon järjestämiseksi. Toisaalta varhainen diagnoosi vähentää terveydenhuollon palveluja turhaan kuormittavia seurantoja ja tutkimuksia. Varhaisen tunnistamisen merkitys korostuu, kun kehitteillä olevat lääkkeet tulevat saataville.

Kliininen kuva

Otsa-ohimolohkorapeumat jaetaan kliinisen oirekuvan perusteella eri alatyyppeihin, joista yleisin on otsalohkodementia (behavioural variant frontotemporal dementia, bvFTD) (KUVA 2). Se käsittää noin 80 % kaikista otsa-ohimolohkorapeumista (15). Taudin tyypillisiä oireita esitetään TAULUKOSSA 1. Otsalohkodemencian keskeisiä piirteitä ovat persoonallisuuden ja käyttäytymisen muutokset.

Toisen, pääasiassa kielellisinä oireina ilmenevän pääryhmän muodostavat primaariset etenevät afasiat (primary progressive aphasia, PPA) (TAULUKKO 2). Näistä yleisin on etenevä sujumaton afasia (nonfluent variant primary progressive aphasia, nfvPPA). Selvästi harvinaisempia ovat semanttinen dementia (semantic variant primary progressive aphasia, svPPA) ja logopeeninen etenevä afasia (logopenic variant primary progressive aphasia, lvPPA), joista jälkimmäisen patologiset ja kliiniset piirteet ovat usein samankaltaisia kuin Alzheimerin taudissa (16).

Yhteisen geneettisen taustan vuoksi noin 15 % amyotrofista lateraaliskleroosia (ALS) sairastavista kärsii samanaikaisesti otsa-ohimoloh-

TAULUKKO 1. Otsalohkodementian taudinkuva viimeisimpiä diagnostisia kriteerejä mukaillen (14).

Luonnollisen estyneisyyden väheneminen	Perseveratiivinen, stereotyyppinen ja ritualistinen käytös
Epäsopiva käytös Sopimaton lähestyminen tuntemattomia kohti, esim. koskettelu tai suutelu Verbaalinen tai fyysinen aggressio Julkinen alastomuus tai virtsaaminen, sopimattomat seksuaaliset toimet Lainrikkomukset Käytöstapojen ja etiketin menettäminen Sopimaton naureskeleminen tai kiroilu Liiallinen äänekkyyys tai loukkaavat vitsit ja mielipiteet Karkeat tai seksuaalisesti peittelemättömät huomautukset Kykymättömyys jonottaa tai kunnioittaa henkilökohtaista tilaa Sosiaalisten vihjeiden ymmärtämättömyys Huono hygienia, epäsiisteys, suu avoinna syöminen Intiimien paikkojen julkinen rapsuttaminen, hampaiden kavielu, syljeskely, piereskely, röyhtäily Impulsiivinen, varomaton tai huoleton käytös Huimapäinen ajaminen, uhkapelaaminen Varastaminen (tavallisesti ruoka tai ”kiiltävät” esineet) Asioiden ostaminen tai myyminen välttämättä seurauksista Huoleton henkilökohtaisten tietojen jakaminen (esim. luottokorttitiedot, henkilötunnus ym.)	Toistuvat liikkeet, kuten Naputtelu, taputtelu, hankaaminen tai rapsuttaminen, ihon nipistely, kurkun selvittely Hymistely tai paikallaan huojuminen Huulten mutristelu tai maiskuttelu Ritualistinen tai pakko-oireinen käytös, kuten Laskemisrituaalit, siivoamisrituaalit, toistuva tarkastelu, hamstraaminen Toistuvat vierailut kylpyhuoneessa ilman syytä, tavaroiden pakonomainen järjestely Kävely tiettyjä reittejä pitkin Sanojen tai fraasien toistaminen
Sisäänpäinkääntyneisyys ja aloitekyvyttömyys	Hyperoraalisuus
Aloitekyvyttömyys aiemmin palkitsevia asioita, kuten töihin lähtemistä tai harrastuksia kohtaan Potilas saattaa tarvita käskyn aloittaa hampaiden peseminen ja käskyn lopettaa se Kyvyttömyys aloittaa keskustelu	Hiihlyhydraattien tai makeisten himo, ahmiminen Tupakoinnin aloittaminen tai tupakoinnin määrän lisääntyminen Alkoholismi Ei-syötävien objektien maistelu tai nieleminen
Sympatian ja empatian menetys	Neuropsykiatriset oireet¹
Loukkaavat kommentit toisten kipua tai huolia kohtaan Emotionaalinen kylmyys, katsekontaktin välttely, läheisten seuran välttely	Psykoosinkaltainen oirekuva Mielialahäiriötä muistuttava oirekuva Persoonallisuushäiriötä muistuttava oirekuva
	Ekstrapyramidaaliset oireet¹
	Parkinsonin taudin kaltaiset kliiniset löydökset
	Motoneuronitautin oireet^{1,2}
	Amyotrofisen lateraaliskleroosin (ALS) oireisto
	Kognitiiviset oireet
	Toiminnanohjauksen poikkeavuudet Sosiaalisen kognition ongelmat Kielelliset oireet Alzheimerin taudin kaltaiset kognitiiviset poikkeavuudet ³

¹Diagnostiseen kriteeristöön kuulumaton taudin tunnistettu piirre; näistä erityisesti psykoosioireisto ja motoneuronitauti liittyvät Suomessa vallitsevaan *C9orf72*-toistojaksomonistumaan.

²Osalle geneettistä otsalohkodementiaa sairastavista kehittyy samanaikainen motoneuronitauti ja vähintään noin 15 %:lle motoneuronitautia sairastavista samanaikainen otsalohkodementia.

³Hiljattain otsalohkodementian kognitiivisten piirteiden on ymmärretty käsittävän myös Alzheimerin taudin kaltaisia kognitiivisia muutoksia, jopa varhaisoireina (kuten episodisen muistin ongelmat).

korappeumasta ja noin 15 %:lla otsa-ohimolohkorappeumaa sairastavista on samanaikainen ALS. Lisäksi noin 35–50 %:lla ALS-potilaista todetaan lievää kognitiivista heikentymistä, tavallisimmin toiminnanohjauksen ongelmia (17). Merkittävällä osalla FTLD-potilaista voidaan todeta myös ekstrapyramidaalijärjestelmän vaurioita.

Nykyisin myös etenevä supranukleaarinen halvaus (PSP) ja kortikobasaalinen degeneraa-

tio (CBD) luetaan osaksi otsa-ohimolohkorappeumia niiden samankaltaisten neuropatologisten ja neuropsykiatristen oirekuvien perusteella (18,19). PSP alkaa yleisimmin symmetrisenä niskaan ja vartaloon painottuvana jäykkyysoireistona, joka reagoi huonosti levodopa- tai muuhun dopamiinijärjestelmään vaikuttavaan hoitoon. Varhaisvaiheesta alkaen PSP-potilaille on tasapaino-ongelmia ja taipumus kaatua taaksepäin. Tyyppilöydös on vertikaalinen sil-

TAULUKKO 2. Kielellisten otsa-ohimolohkorapeumien eli primaaristen etenevien afasioiden kliiniset piirteet täydennettynä kriteeristöön kuulumattomilla tyypillisillä oireilla (15,16).

Etenevä sujumaton afasia
Kielioppivirheet
Puheen apraksia eli työläs, katkeileva puhe, jossa esiintyy äännevirheitä ja sanavääristymiä
Kielioppillisesti monimutkaisten lauseiden ymmärtäminen on vaikeutunut
Yksittäisten sanojen ymmärtäminen on säilynyt
Kasvojen ja esineiden tunnistamiskyky on säilynyt
Semanttinen dementia
Keskustelussa puhe on sujuvaa, mutta sisällöltään tyhjää
Selviä vaikeuksia asioiden nimeämisessä
Sanojen ymmärtämisvaikeuksia
Heikentynyt kasvojen ja esineiden tunnistaminen
Lukemisen ja kirjoittamisen vaikeudet ¹
Sanojen ja lauseiden toistaminen on vaivatonta, mutta sisällön ymmärtäminen häviää
Puhe on motorikaltaan ja kieliopiltaan normaalia
Käyttäytymisen muutokset
Oiretiedostamattomuus
Logopeeninen etenevä afasia
Sanojen löytäminen puheessa ja nimeämisessä on vaikeutunut
Lauseiden tai fraasien toistaminen on vaikeutunut
Äännevirheet spontaanissa puheessa ja nimeämisessä
Yksittäisten sanojen ymmärtäminen sekä kasvojen ja esineiden tunnistamiskyky ovat säilyneet
Puhe on motorisesti vaivatonta
Ei merkittäviä kielioppivirheitä
Muistioireet ensimmäisten vuosien aikana

¹Semanttiseen dementiaan liittyvät lukemisen ja kirjoittamisen ongelmat ilmenevät erityisesti vaikeutena lukea tai kirjoittaa sanoja, joiden kirjoitus- ja ääntämisasu poikkeavat toisistaan epätyypillisellä tavalla. Suomen kielellä arvioitaessa tätä piirrettä ei havaita. Kaikissa otsa-ohimolohkorapeumien kielellisissä muodoissa voi kuitenkin esiintyä lukemisessa ja kirjoittamisessa samankaltaisia vaikeuksia kuin puheen tuottamisessa. Nimeäminen vaikeutuu kaikissa kielellisissä varianteissa, mutta se korostuu semanttisessa dementiaassa.

mien liikehäiriö, jolloin potilaan on vaikea tahdonalaisesti kääntää katsettaan pystysuunnassa etenkin alaspäin. Kasvot ovat ilmeettömät ja katse on tuijottava. Pseudobulbaaripareesin merkinä potilaille kehittyä yleensä nielemisvaikeutta ja puheen epäselvyyttä. Osalla PSP-potilaista alkuvaiheen oireistoa hallitsevat otsalohkotyyppiset kognitiiviset oireet, joiden erottaminen otsalohkodementiasta onnistuu kliinisesti usein vasta kun heille ilmaantuu sil-

män liikehäiriöitä. Toisaalta apatia, aloitekyvyttömyys ja pysähtyneisyys voivat alkuun herättää epäilyn masennuksesta tai muusta psykiatrisesta ongelmasta (20,21).

CBD alkaa tyypillisesti toispuolisilla ekstrapyramidaalioireilla, kuten toisen yläraajan hiljalleen kehittyvällä jäykkyydellä, käden dystonisella pakkoasennolla tai myoklonioilla. Osalla potilaista esiintyy vieraan raajan oireyhtymää (alien limb), jolloin potilaasta voi tuntua, että raaja ei kuulu hänen vartaloonsa ja ikään kuin elää omaa elämäänsä liikkuen tahdottomasti. Neurologisessa kliinisessä tutkimuksessa osalla potilaista voidaan havaita vilkastuneet jännevenytysheijasteet, positiivinen Babinskin merkki ja spastisuutta. CBD voi alkaa myös toiminnanohjauksen ongelmilla ja käyttäytymisen muutoksilla, jolloin sen erottaminen otsalohkodementiasta voi alkuvaiheessa olla vaikeaa (20,21).

Diagnosointi

Otsa-ohimolohkorapeumien diagnosointi perustuu tyypilliseen kliiniseen oirekuvaan, neuropsykologiseen tutkimukseen ja aivojen kuvantamistutkimuksiin. Otsa-ohimolohkorapeumien eri alatyypeille on kaikille omat diagnostiset kriteerinsä (22,23). Vaikka diagnosoiminen kuuluu neurologille, geriatrille tai muulle muistisairauksiin perehtyneelle lääkärille, on perusterveydenhuollon lääkärin osuus tunnistamisessa kriittinen.

Ensioireiden tunnistamisessa oleellista on potilaan ja etenkin läheisen haastattelu, koska yleensä potilaat itse eivät alkuvaiheessa havaitse muutoksia käyttäytymisessään tai tunnista kielellisiä ongelmiaan. Oleellista on pyrkiä selvittämään, ovatko läheiset havainneet muutoksia potilaan käyttäytymisessä, luonteessa, toimintakyvyssä tai sosiaalisissa suhteissa. Potilaan käyttäytymistä ja toimintaa myös vastaanottotilanteessa kannattaa huolellisesti havainnoida.

Läheisen muistikyselyn lisäksi kannattaa pyytää omaista täyttämään Modified Frontal Behavioral Inventory (FBI-mod) -kysely, joka voi auttaa otsalohkotyyppisten piirteiden tunnistamisessa perusterveydenhuollossa ja

muistipoliklinikoissa (23,24). Tavanomaiset kognitiiviset seulontatestit (MMSE, CERAD) eivät ole luotettavia tämän tautiryhmän tunnistamisessa. Koska frontaaliset kognitiiviset poikkeavuudet ja toiminnanohjauksen ongelmat eivät useinkaan tule alkuvaiheessa esille näissä seulontatesteissä, ei normaali löydös sulje pois otsa-ohimolohkorappeumaa. Diagnoosin tulee perustua laajaan neuropsykologiseen tutkimukseen (23).

Varman diagnoosin edellytyksenä on joko taudin aiheuttavan mutaation todentaminen verinäytteestä tai taudin neuropatologinen varmentaminen. Käytännössä henkilön elinaikana varma diagnoosi on mahdollista todeta vain geenitutkimuksella (15,16,22,23).

C9orf72-toistojaksomonistuma on Suomessa otsa-ohimolohkorappeumien yleisin geneettinen syy (3). Tämän geenitutkimuksen tekemistä voidaan erikoissairaanhoidossa harkita kliinisen diagnoosin vahvistamiseksi ja erityisesti erotusdiagnoosin auttamiseksi, mikäli potilas on asianmukaisen perinnöllisyysneuvonnan jälkeen siihen halukas (23).

On kuitenkin tärkeää tiedostaa, että negatiivinen geenitesti ei sulje pois otsa-ohimolohkorappeumaa, sillä valtaosa tautitapauksista on sporadisia. Usein geenivarmennetun diagnoosin saaminen kuitenkin vähentää potilaan ja omaisten epätietoisuutta ja lopettaa pitkittyneet diagnostiset selvittelyt. Oireettomien prediktivistä testaamista ei toistaiseksi suositella, koska *C9orf72*-toistojaksomutaation pene-transsin täydellisyydestä ei ole täyttä varmuutta, taudin alkamisikä voi olla hyvin myöhäinen eikä käytettävissä toistaiseksi ole parantavaa tai tautia hidastavaa hoitoa.

Mikäli varmaan diagnoosiin ei laajoista tutkimuksista huolimatta päästä, on virhedia-gnoosin välttämiseksi suositeltavaa jäädä seuraamaan oirekuvan kehittymistä ja uusia neuropsykologinen tutkimus noin vuoden kuluttua edellisestä.

Erotusdiagnoositiikka voi olla alkuvaiheessa vaativaa. Tärkeimpiä erotusdiagnoosittisia sairauksia ovat masennus, myöhään alkava skitsofrenia, kaksisuuntainen mielialahäiriö sekä Alzheimerin tauti ja muut muistisairaudet. Potilailta on suljettava pois myös muun muassa

Ydinasiat

- ▶ Otsa-ohimolohkorappeumat (FTLD) ovat toiseksi yleisin työikäisten muistisairaus.
- ▶ Otsalohkodementian ensioireet ovat neuropsykiatrisia kuten persoonallisuuden ja käytöksen muutoksia, jotka ilmentyvät tyypillisesti esimerkiksi estottomuutena, impulsiivisuutena ja apatiana.
- ▶ Laajan neuropsykologisen tutkimuksen tulee sisältyä otsa-ohimolohkorappeumien diagnostiikkaan, koska kognitiivisten seulontatestien (MMSE, CERAD) tulokset voivat olla normaaleja edenneenkin taudin yhteydessä.
- ▶ Seerumista määritettävä neurofilamentti vaikuttaa lupaavalta biomarkerilta otsalohkodementian etenemisen arviointiin sekä erotusdiagnoositiikkaan psykiatrisista sairauksista.
- ▶ FBI-mod-läheiskysely on hyödyllinen otsalohkodementiaan liittyvien käyttösoireiden arvioinnissa.

päihteiden väärinkäyttö, delirium, aivovammat ja aivoverenkiertohäiriöt sekä keskushermoston infektiot.

Neuropsykologiset erityispiirteet ja tutkimusmenetelmät

Otsalohkodementialle tyypillisiä kognitiivisia oireita ovat toiminnanohjauksen ja tarkkaavuuden säätelyn vaikeudet, kielellisen sujuvuuden huononeminen sekä sosiaalisen kognition heikentyminen, kun taas visuospatiaaliset toiminnot säilyvät suhteellisen hyvin (15). Sairauden erottaminen Alzheimerin taudista on kuitenkin vaativaa, koska jälkimmäiseenkin liittyy usein toiminnanohjauksen ongelmia ja toisaalta osalla otsalohkodementiapotilaita todetaan selkeitä muistivaikeuksia (25). Muistisuoriutumisen ongelmat painottuvat otsalohkodementiassa tyypillisesti työmuistin ja oppimisen vaikeuksiin eivätkä niinkään viivästetyn mieleen palautuksen ongelmiin.

Toiminnanohjauksen vaikeudet ovat taval-

TAULUKKO 3. Neuropsykologisia tutkimusmenetelmiä otsa-ohimolohkorappeumien tunnistamiseen. Toiminnanohjauksen eri osa-alueiden arvioiminen on tärkeää. Sosiaalisen kognition arviointimenetelmät eivät ole Suomessa vakiintuneessa kliinisessä käytössä mutta ovat tutkimusten perusteella keskeisiä otsalohkodementian varhaisessa tunnistamisessa. Myöskään apraksian arviointiin ei ole vakiintunutta käytäntöä, mutta erityisesti kasvonilmeiden imitointi näyttää heikentyvän otsalohkodementiapotilailla. Semanttisessa dementiaassa nimeämisen vaikeudet ovat merkittävimpiä, joskin niitä esiintyy kaikissa kielellisissä muodoissa, ja erityisesti semanttinen sanasujuvuus on heikentynyt. Etenevässä sujumattomassa afasiassa foneeminen sanasujuvuus heikentyy voimakkaammin kuin semanttinen. Logopeenisessa etenevässä afasiassa korostuvat työmuistin ja lauseen toistamisen vaikeudet. Yksittäisten tehtäväsuoritusten sijaan on keskeistä arvioida suoriutumisen kokonaisuutta ja laadullisia piirteitä.

Arvioitava osa-alue	Arvioinnin tekijä ja mahdollisia menetelmiä	
	Hoitaja tai lääkäri	Psykologi tai neuropsykologi
Toiminnanohjaus	CERAD-kellotaulu	Foneeminen sanasujuvuus Tornitehtävät Kaksoistehtävät (dual task) Kellotehtävät
Inhibitiokyky ¹	–	Stroop Haylingin lauseentäydennystesti
Työmuisti	–	Numerosarjat Kirjain-numerosarjat Laskutehtävät
Toimintatavan joustava vaihtaminen	Trail making B	Trail making B Kääntyvä S-tehtävä Wisconsin korttienlajittelutesti
Tarkkaavuus ja prosessointinopeus	Trail making A	Trail making A Stroop Etsintätehtävät (esim. 247, Bourdon–Wiersma) WAIS-IV, prosessointinopeustehtävät
Kielelliset toiminnot	–	WAIS-IV, kielellisen päättelyn tehtävät Lukeminen ja kirjoittaminen
Kielellinen sujuvuus	CERAD -kielellinen sujuvuus	Semanttinen ja foneeminen sanasujuvuus
Nimeäminen	CERAD-nimeäminen	Bostonin nimentätesti Sydney language battery
Semanttiset taidot	–	WAIS-IV, samankaltaisuudet Sydney language battery Luokittelutehtävät
Puheen toistaminen	–	Sanojen ja lauseiden toistaminen
Apraksia	–	Kasvonilmeiden ja käsien asennon imitointi sekä pantomiimittehtävät (esim. Dementia Apraxia Test)
Sosiaalinen kognitio	–	Kasvonilmeiden tunnistaminen ja faux pas -tehtävät (esim. Mini-SEA)
		Modified Interpersonal Reactivity Index Revised Self-Monitoring Scale
Luonteen ja käyttäytymisen muutokset sekä neuropsykiatriset oireet	Modified Frontal Behavioral Inventory (FBI-mod) Neuropsychiatric Inventory (NPI)	

¹Tarkoituksellinen reaktioiden ehkäiseminen

Mini-SEA = Mini Social cognition & Emotional Assessment; WAIS-IV = Wechsler Adult Intelligence Scale, 4th edition

lisiä myös psykiatrisissa sairauksissa, mutta otsalohkodementiassa toiminnanohjauksen ongelmat vaikeutuvat taudin etenemisen myötä mahdollisten psykiatristen oireiden tasaantumisesta huolimatta (26). Usein erotusdiagnostiikassa tarvitaankin kognitiivisten toimintojen seuranta neuropsykologisella tutkimuksella.

Sosiaalisen kognition ongelmat näkyvät esimerkiksi vaikeutena tunnistaa kasvojen ilmeitä erityisesti negatiivisia tunteita, kuten pelkoa, surua, inhoa ja vihaa. Ilmeiden tunnistamisen vaikeudet ovatkin otsalohkodementiassa selvästi voimakkaampia kuin muissa muistisairauksissa tai psykiatrisissa sairauksissa (27).

Primaarisia eteneviä afasioita sairastavat suoriutuvat neuropsykologisessa tutkimuksessa heikosti erityisesti nimeämisen ja sanasujuvuuden tehtävissä. Muistitehtävistä suoriutumisenkin on usein heikkoa, mikä johtuu kuitenkin näiden tehtävien kielellisistä vaatimuksista eikä sinänsä muistiongelmista. Lisäksi vaikeus ymmärtää monimutkaisempia tehtävöohjeita voi heikentää potilaiden kognitiivista suoriutumista (28,29). Puheterapeutin tutkimus on joskus tarpeen kielellisten varianttien tarkemmassa erotusdiagnostiikassa. Esimerkkejä neuropsykologisista menetelmistä, joita voidaan käyttää otsa-ohimolohkorappeumaa epäiltäessä, esitetään **TAULUKOSSA 3**.

Kuvantaminen ja diagnostiset merkkiaineet – kliininen käytäntö, mitä uutta?

Otsa-ohimolohkorappeumaa epäiltäessä tulee kuvantaa aivot, erityisesti muiden etiologioiden poissulkemiseksi. Ensisijainen tutkimusmenetelmä on magneettikuvaus, jossa todetaan tyypillisimmin etuosaloikon, aivosaaressa (insula) ja ohimolohkon etuosan kuduskatoa. Kielellisistä varianteista etenevään sujumattomaan afasiaan liittyy tyypillisesti kuduskatoa vasemmalla otsalohkossa, aivosaaressa ja ohimolohkon etuosassa, kun taas semanttiseen dementiaan liittyy useimmiten vasenvoittoista ohimolohkojen etuosan kuduskatoa (15,16).

On huomattava, että taudin alkuvaiheessa magneettikuvauslöydös voi olla myös normaali. Toisaalta magneettikuvauksen tarkkuus on hyvä eli selvät FTLD-tyyppiset muutokset tukevat vahvasti taudin diagnoosia. Mikäli kuvantamislöydös on normaali, tulee epäselvässä diagnostisessa tilanteessa hyödyntää toiminnallista kuvantamista, yleisimmin aivojen glukoosiainenvaihduntaa hyödyntävää fluorideoksiglukoosi-positroniemissiotomografia (FDG-PET)-kuvantamista heikentyneen otsa-ohimolohkoalueen toiminnan osoittamiseen. PET-kuvantamisen ongelmana on sen rajallinen positiivisen löydöksen spesifisyys, eikä negatiivinen tuloskaan toisaalta täysin sulje pois otsa-ohimolohkorappeumaa (30). Jopa joka kymmenennen FTLD-potilaan magneetti- ja PET-kuvantamis-

löydökset ovat kuitenkin normaaleja (31).

Tulevaisuudessa kiinnostavaa on kajoamaton aivopatologioiden erottelu eri proteiinkertymiin spesifisesti sitoutuvien PET-merkkiaineiden avulla. Toistaiseksi pisimmälle ovat kehittyneet erilaiset tau-merkkiaineet.

Otsa-ohimolohkorappeumille ei ole spesifisiä aivo-selkäydinnesteen tai veren biomarkkereita, osittain taudin neuropatologisen heterogeenisuuden vuoksi. Alzheimerin taudin diagnosointiin kehitetyt aivo-selkäydinnesteen merkkiaineet eivät kykene luotettavasti erottelemaan Alzheimerin tautia sairastavia FTLD:tä sairastavista (32,33).

Nykytutkimusten erityisenä mielenkiinnon kohteena ovat ultraherkkien analyysimenetelmien (esimerkiksi single molecule array, Simoa) mahdollistama keskushermostospesifisten proteiinien mittaaminen aivo-selkäydinnesteestä ja laskimoverinäytteestä. Verinäytteestä mitattava neurofilamenttiproteiinin kevytketju vaikuttaa toimivan sekä ennusteellisenä että erotusdiagnostisena merkkiaineena. Omissa tutkimuksissamme alkuvaiheessa mitattu neurofilamenttipitoisuus korreloi vahvasti aivoatrofian etenemisnopeuden ja pitkittäisseurannassa tarkastellun taudin ennusteen kanssa (34). Lisäksi seerumin neurofilamenttiproteiinia mittaamalla voidaan erotella neuropsykiatrista oirekuvaa sairastavien potilaiden joukosta otsa-ohimolohkorappeumapotilaat ja primaarisesti psykiatrista sairautta sairastavat potilaat (35). Seerumin suurentunut neurofilamenttipitoisuus ei kuitenkaan ole spesifinen FTLD:lle, sillä mikä tahansa keskushermoston vauriota aiheuttava prosessi vapauttaa neurofilamenttia verenkiertoon.

Myös Alzheimerin taudin ja otsalohkodegmentian erotusdiagnostiikkaan on tuoreimpien tutkimusten perusteella tarjolla apua verestä mitattavasta, Alzheimerin taudille spesifisestä pTau181-merkkiaineesta (36). Uusimpana lupaavana tutkimuksena tautipatologian osoittamiseen ovat patologisten proteiinien prioninkaltaista kertymistä hyödyntävät testit (RT-QuIC). Niillä voi olla mahdollista osoittaa aivo-selkäydinnestänäytteestä vallitseva poikkeavuus jo taudin varhaisvaiheessa (37,38). RT-QuIC-, neurofilamentti- tai pTau181-mää-

TAULUKKO 4. Otsalohkodementian oireenmukainen hoito ja seuranta. Alzheimerin taudin lääkkeet ovat vasta-aiheisia. Hoidon pääpaino on lääkkeettömissä hoidoissa ja seurannassa.

Lääkkeettömät hoidot ja seuranta
Asianmukaisen tiedon antaminen taudista
Omaisten henkinen tukeminen
Säännöllinen seuranta
Liikunta
Monipuolinen ravitsemus ¹
Säännöllisestä unirytmistä huolehtiminen ²
Ajokyvyn arviointi ³
Oikeudellisen toimintakyvyn arviointi
Oikea-aikainen palvelutarpeen arviointi
Puheterapia ja puheen kuntoutus ⁴
Lääkehoidot
SSRI-lääkkeet (hankala apatia)
Aripipratsoli (käyttöoireet ja psykoosi) ⁵
Olantsapiini (käyttöoireet ja psykoosi) ⁵
Ketiapiini (käyttöoireet ja psykoosi) ⁵
Risperidoni (käyttöoireet ja psykoosi) ⁵
Valproaatti (käyttöoireet) ⁶
Levodopa (parkinsonismi) ⁷
Melatoniini (unirytmien tukeminen)
Muu hoito
Mahdollisen masennuksen hyvä suositusten mukainen hoito
Muiden sairauksien hyvä hoito
Mahdollisten puutostilojen tunnistaminen ja hoito ¹

¹Potilaat ovat alttiita ravitsemuksen yksipuolisuudelle ja erilaisille puutostiloille.

²Tautiin kuuluvan GABA-järjestelmän vaurioitumisen vuoksi bentsodiatsepiineja tai niiden johdoksia ei tule käyttää.

³Vaikka potilas suoriutuisi neuropsykologisissa testeissä verrattain hyvin, voi oiretiedostamattomuus ja impulsiivisuus estää autolla ajamisen jo sairauden varhaisessa vaiheessa.

⁴Kielellisissä tautimuodoissa.

⁵Tulee pyrkiä pienimpään mahdolliseen annokseen ja lyhyeen hoitoaikaan, sillä potilaat saavat herkästi ekstrapyramidaalisia haittavaikutuksia.

⁶Osoittautunut kliinisessä työssä tehokkaaksi käyttöoireiden hoidossa, mutta huomioitava painon lisääntymisen riski ja muut mahdolliset haittavaikutukset.

⁷Voidaan kokeilla ekstrapyramidaalioreiden (primaaristen, ei lääkehaittavaikutusten) hoitoon.

rietykset eivät kuitenkaan ole vielä saatavilla rutiinimaiseen kliiniseen käyttöön, ja menetelmien validointi vaatii lisää tutkimuksia.

Hoito

Toistaiseksi otsa-ohimolohkorappeumiin ei ole käytettävissä spesifistä taudinkulkuun vaikutta-

vaa hoitoa. Kehitteillä on kuitenkin useita perimän muutoksiin pohjautuvia lääkkeitä (19,39). Nykyisellään hoito perustuu lääkkeettömiin ja farmakologisiin oireenmukaisiin hoitoihin (TAULUKKO 4). Alzheimerin taudin lääkkeet (asetyylikoliiniesteraasin estäjät ja memantiini) ovat vasta-aiheisia ja voivat pahentaa oirekuvaa (18,40).

SSRI-lääkkeet ovat vaikuttaneet hyödyllisiltä hankalan apatian hoidossa, mutta satunnaisesti tutkimuksia ei ole tehty. Uuden polven psykoosilääkkeet ovat pieninä annoksina olleet hyödyllisiä joidenkin potilaiden käyttöoireiden hoidossa. Niiden käytössä on kuitenkin syytä noudattaa varovaisuutta, koska otsa-ohimolohkorappeumaa sairastavat potilaat ovat herkkiä psykoosilääkkeiden ekstrapyramidaalisille haittavaikutuksille (18,40).

Käytännön työssä on havaittu, että valproaatti lievittää osalla potilaista käyttöoireita (41). Bentsodiatsepiinit voivat laukaista otsalohkodementiapotilaille yliaktiivisuutta ja levottomuutta, minkä vuoksi ne ovat vasta-aiheisia (41). Mahdollisten ekstrapyramidaalioreiden hoidossa dopaminergisistä lääkkeitä ei ole osoitettu saatavan merkittävää hyötyä, mutta yksittäiset PSP- ja CBD-potilaat saattavat hyöttyä levodopasta (20,21).

Lääkkeettömät hoidot ovat usein ensisijaisia (TAULUKKO 4). Tärkeä osa hyvää hoitoa on asianmukaisen tiedon ja tuen antaminen potilaalle ja omaisille. Usein potilasta ja omaisia voi auttaa jo se, että omituisille oireille ja etenkin käyttäytymisen ja luonteen muutoksille löytyy selitys. Ajokykya ja oikeudellista toimintakykyä tulee arvioida säännöllisesti.

Lopuksi

Otsa-ohimolohkorappeumiin liittyvän merkittävän perinnöllisyyden vuoksi hoitomenetelmien kehittyminen on lupaavaa. Spesifiset neuropatologiaan tai geenimutaatioihin kohdistuvat hoitomenetelmät mullistavat tulevaisuudessa muistisairauksien hoitoa ja diagnostista polkua. Parantavien tai taudinkulkua hidastavien hoitojen löytymistä voidaan pitää vain ajan kysymyksenä. Sen sijaan diagnostiikka vaatii terävöittämistä, koska taudinkulkuun vaikuttavat hoidot tulee

aloittaa ennen kuin aivokudoksessa on tapahtunut merkittävää ja peruuttamatonta tuhoa. Tämä vaatii sekä lääketieteellisten menetelmien kehittämistä että tutkimusten saatavuuden lisäämistä, mutta ennen kaikkea asenneilmapiirin muutosta.

Muistisairauden diagnoosi tulee asettaa mahdollisimman varhaisessa vaiheessa, ja potilaiden sekä heidän läheistensä huoli tulee ottaa

vakavasti. Erityisesti perusterveydenhuollon, psykiatrian ja työterveyshuollon lääkäreiden on oltava valveutuneita näiden potilaiden tunnistamisessa. Toisaalta eri muistisairauksien nykyisetkin oireenmukaiset hoidot poikkeavat toisistaan, joten oikealla diagnoosilla on suuri merkitys myös potilaan saaman oireenmukaisen hoidon tasoon. ■

JOHANNA KRÜGER, LT, neurologian erikoislääkäri, kliininen opettaja

Neurotieteen tutkimusyksikkö, Oulun yliopisto
Neurologian klinikka, MRC Oulu, OYS
Twitter: @JohannaKrger2

KASPER KATSKO, LT, vieraileva tutkija

Itä-Suomen yliopisto
Twitter: @KatskoKasper

NOORA-MARIA SUHONEN, FT, neuropsykologi

Neurotieteen tutkimusyksikkö, Oulun yliopisto
Neurologian klinikka, OYS
Twitter: @NooraSuhonen

ANNAKAISA HAAPASALO, FT, dosentti, tutkimusjohtaja

A. I. Virtanen -instituutti, Itä-Suomen yliopisto
Twitter: @HaapasaloLab

ANNE M. REMES, dekaani, neurologian professori

Lääketieteellinen tiedekunta, Oulun yliopisto
Neurotieteen tutkimusyksikkö, Oulun yliopisto ja MRC Oulu, OYS
Twitter: @RemesAnne

EINO SOLJE, LT, dosentti

Itä-Suomen yliopisto ja KYS, Neurokeskus
Twitter: @SoljeEino

VASTUUTOIMITTAJA

Perttu Lindsberg

SIDONNAISUUDET

Johanna Krüger: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Merck, Nutricia, Roche), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Biogen, Merck)

Kasper Katsko: Muut sidonnaisuudet (Työskentelyapuraha, Suomen Lääketieteen Säätiö Työskentelyapuraha, Suomen Aivosäätiö)

Noora-Maria Suhonen: Luottamustoimet (Suomen Alzheimer -tutkimusseuran jäsen (CERAD-jaosto))

Annakaisa Haapasalo: Apuraha (tutkimusyhteistyöhanke, Orion Oyj)

Anne M. Remes: Ei sidonnaisuuksia

Eino Solje: Apuraha (Orionin Tutkimussäätiö, Suomen Aivosäätiö, Sigrid Juséliuksen säätiö, Instrumentariumin tiedesäätiö), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (HY, Suomen muistiasiantuntijat, Muistiliitto, TAYS, TYKS), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Merc, Orion), luottamustoimet (Suomen Lääkäriliitto, Nuorten Lääkärien yhdistys, Itä-Suomen yliopisto), hankkeet (Suomen neurologinen yhdistys, neurologian erikoislääkärikoulutuksen auditointi)

KIRJALLISUUTTA

1. Olszewska DA, Lonergan R, Fallon EM, ym. Genetics of frontotemporal dementia. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2016;16:107.
2. Greaves CV, Rohrer JD. An update on genetic frontotemporal dementia. *J Neurol* 2019;266:2075–86.
3. Majounie E, Renton AE, Mok K, ym. Frequency of the C9orf72 hexanucleotide repeat expansion in patients with amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia: a cross-sectional study. *Lancet Neurol* 2012;11:323–30.
4. Krüger J, Kaivorinne AL, Udd B, ym. Low prevalence of progranulin mutations in Finnish patients with frontotemporal lobar degeneration. *Eur J Neurol* 2009;16:27–30.
5. Kaivorinne AL, Krüger J, Kuivaniemi K, ym. Role of MAPT mutations and haplotype in frontotemporal lobar degeneration in Northern Finland. *BMC Neurol* 2008;17:48.
6. Luukkainen L, Helisalmi S, Kytövuori L, ym. Mutation analysis of the genes linked to Alzheimer's disease and frontotemporal lobar degeneration in early-onset dementia. *J Alzheimers Dis* 2019;69:775–82.
7. Mackenzie IR, Neumann M. Molecular neuropathology of frontotemporal dementia: insights into disease mechanisms from postmortem studies. *J Neurochem* 2016;138 Suppl 1:54–70.
8. Rosso SM, Donker Kaat L, Baks T, ym. Frontotemporal dementia in the Netherlands: patient characteristics and prevalence estimates from a population-based study. *Brain* 2003;126:2016–22.
9. Juva K, Järvenpää M, Kullamaa RK, ym. Etenevä neurokognitiivinen oireisto nuorella aikuisella – muista perinnölliset syyt. *Duodecim* 2021;137:1661–4.
10. Cooper-Knock J, Shaw PJ, Kirby J. The widening spectrum of C9ORF72-related disease; genotype/phenotype correlations and potential modifiers of clinical phenotype. *Acta Neuropathol* 2014;127:333–45.
11. Luukkainen L, Bloigu R, Moilanen V, ym. Epidemiology of frontotemporal lobar degeneration in Northern Finland. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra* 2015;5:435–41.
12. Deutsch MB, Mendez MF, Teng E. Interactions between traumatic brain injury and frontotemporal degeneration. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2015;39:143–53.
13. Kalkonde YV, Jawaid A, Qureshi SU, ym. Medical and environmental risk factors associated with frontotemporal dementia: a case-control study in a veteran population. *Alzheimers Dement* 2012;8:204–10.
14. Rosso SM, Landweer EJ, Houterman M, ym. Medical and environmental risk factors for a sporadic frontotemporal dementia: a retrospective case-control study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:1574–6.
15. Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, ym. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain* 2011;134:2456–77.
16. Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, ym. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology* 2011;76:1006–14.
17. Phukan J, Elamin M, Bede P, ym. The syndrome of cognitive impairment in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83:102–8.
18. Young JJ, Lavakumar M, Tampieri D, ym. Frontotemporal dementia: latest evidence

- and clinical implications. *Ther Adv Psychopharmacol* 2018;8:33–48.
19. Panza F, Lozupone M, Seripa D, ym. Development of disease-modifying drugs for frontotemporal dementia spectrum disorders *Nat Rev Neurol* 2020;16:213–28.
 20. Liimatainen S, Haapasalo H, Kähärä V, ym. Epätypilliset parkinsonismit - haasteellinen tautiryhmä. *Duodecim* 2005;121:1757–66.
 21. Deuschländer AB, Rosbb OA, Dickson DW, ym. Atypical parkinsonian syndromes: a general neurologist's perspective. *Eur J Neurol* 2018;25:41–58.
 22. Muistisairaudet. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecim, Societas Gerontologica Fennica, Suomen Geriatriit -yhdistyksen, Suomen Neurologisen Yhdistyksen, Suomen Psykogeriatrisen Yhdistyksen ja Suomen Yleislääketieteen yhdistyksen asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2020 [päivitetty 29.1.2021]. www.kaypahoito.fi.
 23. Remes AM, Haanpää RM, Suhonen NM, ym. Otsalohkodementia-salakavala muistisairaus. *Suom Lääkäril* 2018;73:37–43.
 24. Suhonen NM, Hallikainen I, Hänninen T, ym. The modified Frontal Behavioral Inventory (FBI-mod) for patients with frontotemporal lobar degeneration, Alzheimer's disease, and mild cognitive impairment. *J Alzheimers Dis* 2017;56:1241–51.
 25. Johnen A, Bertoux M. Psychological and cognitive markers of behavioral variant frontotemporal dementia-a clinical neuropsychologist's view on diagnostic criteria and beyond. *Front Neurol* 2019;10:594.
 26. Ducharme S, Dols A, Laforce R, ym. Recommendations to distinguish behavioural variant frontotemporal dementia from psychiatric disorders. *Brain* 2020;143:1632–50.
 27. Gossink F, Schouws S, Krudop W, ym. Social cognition differentiates behavioral variant frontotemporal dementia from other neurodegenerative diseases and psychiatric disorders. *Am J Geriatr Psychiatry* 2018;26:569–79.
 28. Harciarek M, Cosentino S. Language, executive function and social cognition in the diagnosis of frontotemporal dementia syndromes. *Int Rev Psychiatry* 2013;25:178–96.
 29. Harris JM, Saxon JA, Jones M, ym. Neuropsychological differentiation of progressive aphasic disorders. *J Neuropsychol* 2019;13:214–39.
 30. Arbizu J, Festari C, Altomare D, ym. Clinical utility of FDG-PET for the clinical diagnosis in MCI. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45:1497–508.
 31. Solje E, Aaltokallio H, Koivumaa-Honkanen H, ym. The Phenotype of the C9ORF72 expansion carriers according to revised criteria for bvFTD. *PLoS One* 2015;10:e0131817.
 32. Bloudek LM, Spackman DE, Blankenburg M, ym. Review and meta-analysis of biomarkers and diagnostic imaging in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2011;26:627–45.
 33. Molinuevo JL, Blennow K, Dubois B, ym. The clinical use of cerebrospinal fluid biomarker testing for Alzheimer's disease diagnosis: a consensus paper from the Alzheimer's Biomarkers Standardization Initiative. *Alzheimers Dement* 2014;10:808–17.
 34. Cajanus A, Katisko K, Kontkanen A, ym. Serum neurofilament light chain in FTLD: association with C9orf72, clinical phenotype, and prognosis. *Ann Clin Transl Neurol* 2020;7:903–10.
 35. Katisko K, Cajanus A, Jääskeläinen O, ym. Serum neurofilament light chain is a discriminative biomarker between frontotemporal lobar degeneration and primary psychiatric disorders. *J Neurol* 2020;267:162–7.
 36. Thijssen EH, La Joie R, Wolf A, ym. Diagnostic value of plasma phosphorylated tau181 in Alzheimer's disease and frontotemporal lobar degeneration. *Nat Med* 2020;26:387–97.
 37. Scialò C, Hoa Tran T, Salzano G, ym. TDP-43 real-time quaking induced conversion reaction optimization and detection of seeding activity in CSF of amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia patients. *Brain Commun* 2020;2:fcaa142.
 38. Metrick MA, Ferreira NDC, Saijo E, ym. A single ultrasensitive assay for detection and discrimination of tau aggregates of Alzheimer and Pick diseases. *Acta Neuropathol Commun* 2020;8:22.
 39. Giunta M, Solje E, Gardoni F, ym. Experimental disease-modifying agents for frontotemporal lobar degeneration. *J Exp Pharmacol* 2021;13:359–76.
 40. Trieu C, Gossink F, Stekym ML, ym. Effectiveness of pharmacological interventions for symptoms of behavioral variant frontotemporal dementia: a systematic review. *Cogn Behav Neurol* 2020;33:1–15.
 41. Chow TW & Mendez MF. Goals in symptomatic pharmacologic management of frontotemporal lobar degeneration. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 2002;17:267–72.