

Interesting topic:

Frontotemporal lobe dementia

วันอังคารที่ 9 พฤษภาคม 2549 เวลา 13.30-15.30น.

ห้องประชุมภาควิชาจิตเวชศาสตร์

รศ.นพ. รณชัย คงสกนธ์ ประธาน

พญ. จิตต์ระวี เกลียวสัมพันธ์ ผู้เสนอรายงาน

Introduction

Frontotemporal lobe dementia (FTD) (1) แต่เดิมเคยเรียกว่า Pick' s disease ซึ่งมี 3 anatomic variants แต่ละ variant, frontotemporal brain จะมีพยาธิสภาพแตกต่างกันแต่ posterior cortical brain จะไม่มีพยาธิสภาพ การศึกษาทางระบาดวิทยาพบว่า (2) FTD พบบ่อยเกือบเท่ากับ Alzheimer' s disease (AD) ในคนที่เป็น dementia ที่มีอายุ <65 ปี คือพบได้ 15% ดังนั้น FTD จึงมีความสำคัญเพราะโรคนี้พบในคนที่มีอายุน้อยซึ่งกำลังทำงานและเป็นเสาหลักของครอบครัว ลักษณะทั้ง 3 ของ FTD แบ่งออกได้เป็น

1. Bifrontal, slightly asymmetric subtype ซึ่งจะ involve ที่ Rt frontotemporal area มากกว่า เรียกว่า frontotemporal dementia หรือ frontal variant of FTD (fv FTD)
2. Temporal-predominant subtype เรียกว่า temporal variant of FTD หรือ semantic dementia (SD)
3. Left-frontal predominant subtype เรียกว่า progressive nonfluent aphasia (PNFA) ซึ่งลักษณะทางคลินิกของ FTD แต่ละชนิดเป็นดังนี้

Epidemiology

FTD เป็นสาเหตุที่พบบ่อยรองของ dementia ในคนที่อายุ < 65 ปี ยิ่งกว่านั้นในคนที่อายุ < 60 ปีที่เป็น dementia จะพบว่า เป็น FTD>AD

Prevalence ของ FTD ในผู้ป่วยอายุ 45-64 ปี ในประเทศอังกฤษอยู่ที่ 15 ต่อ 100000 ประชากร อายุเฉลี่ยที่เริ่มเป็นโรคอยู่ระหว่าง 52-56 ปี อย่างไรก็ตามพบว่ามีการศึกษาเกี่ยวกับ presymptomatic

family members ของผู้ป่วยที่เป็น autosomal dominant FTD พบว่าจะมี cognitive และ/หรือความผิดปกติทางพฤติกรรมเกิดขึ้นเล็กน้อยในช่วงวัยเด็กหรือในวัยรุ่น

ลักษณะทางคลินิกของ FTD แต่ละชนิดเป็นดังนี้

Behavioral/Dysexecutive Frontotemporal Dementia (fvFTD)

มีการเปลี่ยนแปลงอย่างค่อยเป็นค่อยไปของบุคลิกภาพและพฤติกรรมซึ่งเป็นลักษณะเด่นของ fvFTD; ในช่วงต้นๆของโรคผู้ป่วยจะมีลักษณะ poor insight, loss of personal awareness และมี blunt affect ผู้ป่วยจะไม่สนใจในความผิดปกติที่เกิดขึ้นและยังพบลักษณะของการขาดความเห็นอกเห็นใจ, มี self-centeredness, emotional coldness และลดความห่วงใยเกี่ยวกับครอบครัวและเพื่อน ผู้ป่วยที่มีหลักฐานทางด้าน neuroimaging ถึงการมีพยาธิสภาพของสมองข้างขวาจะมีแนวโน้มถึงการมีการเปลี่ยนแปลงพฤติกรรมที่รุนแรง, ความผิดปกติของ orbitobasal frontal lobe จะนำไปสู่การมี disinhibition, poor impulse control, antisocial behavior และ stereotypic behavior ซึ่ง disinhibition จะแสดงออกมาในรูปแบบของ restlessness, pressure speech, violent outburst

การพูดแสดงความคิดเห็นอย่างไม่เหมาะสมในเรื่องเพศพบได้บ่อยใน FTD ส่วนพฤติกรรมที่ไม่เหมาะสมอย่างอื่นๆ เช่น ขโมย, การทำร้ายร่างกาย, public urination หรือ masturbation, คนไข้ FTD หลายรายมีอาการของ stereotypic behavior เช่น การทำความสะอาดซ้ำๆ, จัดเรียงของเข้ากลุ่ม ลักษณะของ OCD พบได้บ่อยใน fvFTD และอาจจะได้รับการวินิจฉัยทางจิตเวชก่อน

Delusion ที่พบใน fvFTD จะเป็น jealous, somatic, religious แต่ไม่ค่อยมี persecutory

Apathy พบบ่อยในผู้ป่วย fvFTD ที่มีความผิดปกติของ anterior cingulate และ medial frontal lobe ซึ่งอาจจะทำให้เข้าใจผิดกับ depression, อย่างไรก็ตามพบว่า ที่ไม่เหมือนกับ AD ก็คือ depression ไม่ค่อยพบใน fvFTD, การที่มี apathy ทำให้ผู้ดูแลเข้าใจว่าเป็น submissiveness

ใน fvFTD ถ้าอาการของโรครุนแรงมากขึ้น จะมีลักษณะของความผิดปกติในการใช้ภาษา ซึ่งเป็นลักษณะของ progressive nonfluent aphasia

การเปลี่ยนแปลงในด้านการกินอาหาร โดยเฉพาะอย่างยิ่งการอยากกินของหวานจึงทำให้อ่อนขี้แงและเมื่อการดำเนินโรคเป็นมากขึ้น ลักษณะของ Kluver-Bucy syndrome เช่น hyperorality และ oral exploratory behavior ก็จะเพิ่มมากขึ้น

การมีผล executive function test หรือ working memory ที่ผิดปกติพบบ่อยใน fvFTD ส่วน visuospatial และ screening test เช่น MMSE มักจะยังดีอยู่ถึงแม้ว่าผู้ป่วยจะต้องการการดูแลแบบ nursing home แล้วก็ตาม ซึ่งมันจะแตกต่างกับ AD ค่อนข้างมาก เพราะ AD ในช่วงต้นๆของโรคจะมีความผิดปกติของ memory และ visuospatial function

ผู้ป่วยอาจจะมีความยากลำบากของ concept formation, abstraction and reasoning, response generation, organization, planning, self-monitoring

Test บางอย่างเช่น Wisconsin card sorting test, Trailmaking test, Stroop category test, Proverb interpretation จะมีความ sensitive ต่อ frontal executive dysfunction ในผู้ป่วยที่เป็น fvFTD

Semantic dementia(Temporal lobe variant FTD or SD)

SD เป็น syndrome ของการหลงลืมมากขึ้นเรื่อยๆของ semantic knowledge หรือความรู้เกี่ยวกับคน, สิ่งของและคำ อาการที่พบบ่อยที่สุดใน SD คือ มีความผิดปกติในการใช้ภาษา ซึ่งจะบรรยายว่าจำคำไม่ได้หรือไม่เข้าใจความหมายของคำ, ผู้ป่วยที่เป็น SD FTD จะมีความตระหนักหรือกังวลในเรื่องของการมีความผิดปกติของการ expression แต่จะไม่ค่อยตระหนักถึง comprehension difficulty(ความเข้าใจ) คำพูดจะคล่องแต่บ่อยครั้งจะมีการใช้คำที่ไม่ถูกต้อง หรือใช้คำแทน แต่ทำนองเสียง รูปแบบของประโยค การใช้คำกริยายังถูกต้องอยู่

เมื่อผู้ป่วยมี agnosia ทำให้การจำสิ่งของผิดพลาดไป บางครั้งมาด้วยการใช้ของผิดประเภทหรือไม่สามารถรู้ว่าคืออะไร เช่น ที่เปิดกระป๋องหรือคีม

พฤติกรรมเกี่ยวกับ disinhibition หรือ compulsive behavior อาจพบได้ใน SD ด้วย ผู้ป่วยที่เป็น SD จะมี apathy น้อยกว่า fvFTD แต่ compulsive behavior อาจเด่นกว่าใน SD

ในผู้ป่วยที่เป็น SD จะมีความผิดปกติในเรื่องของการเข้าใจอารมณ์ โดยเฉพาะอย่างยิ่งอารมณ์ทางด้านลบ เช่น อารมณ์โศกเศร้าเสียใจ, โกรธและกลัว ผู้ดูแลของผู้ป่วย SD มักจะรายงานว่าผู้ป่วยมี interpersonal coldness

เนื่องจากมีความผิดปกติในเรื่องของภาษา ผู้ป่วยที่เป็น SD จะทำ screening test เช่น MMSE ได้ค่อนข้างต่ำ ผลจะมีลักษณะของการจำความรู้ที่เป็น semantic knowledge ไม่ได้แต่ episodic memory ในเหตุการณ์ปัจจุบันจะยังจำได้ ซึ่งต่างกับในผู้ป่วยที่เป็น AD เพราะใน SD recent memory จะยังคงดีอยู่ในช่วงต้นๆของโรค

ผู้ป่วยจะมีความผิดปกติในเรื่องของ category fluency, picture naming และ test ที่ให้บรรยายรูปภาพ

การทดสอบในเรื่องของภาษาผู้ป่วยที่เป็น SD จะมี phonology และ syntax ที่ปกติแต่ก็มีบางครั้งที่พบ dyslexia ในผู้ป่วย SD

Progressive non-fluent aphasia

ผู้ป่วยจะมาด้วยมีการเปลี่ยนแปลงในเรื่องของ fluency, การออกเสียงคำและความยากลำบากในการหาคำ, anomia ที่พบใน PNFA จะเป็นกับคำกริยามากกว่าคำนาม ซึ่งความผิดปกตินี้เกี่ยวข้องกับ การมีพยาธิสภาพที่ Brodman's area 44 และ 45 ที่ไม่เหมือนกับ fvFTD และ SD คือ PNFA จะไม่มีความผิดปกติในเรื่องของพฤติกรรมจนกว่าจะถึงระยะหลังๆ ของโรค(3)

Episodic memory, semantic memory และ visuospatial จะคงดีอยู่ใน PNFA ส่วน executive function และ working memory บ่อยครั้งที่จะพบความผิดปกติ

ความผิดปกติในการใช้ภาษาได้แก่ agrammatism, phonemic paraphasia และ anomia

Agrammatism ก็คือ ในคำพูดมีการใช้ไวยากรณ์ที่ผิด เช่น ไม่ใส่ article หรือมีการใช้ article ที่ไม่ถูกต้อง เช่น cow jump over moon, ใช้ preposition ไม่ถูกต้อง เช่น dog walk bridge หรือใช้คำกริยาไม่ถูก เช่น cat eated mouse

Phonemic paraphasia เช่น head แทนคำว่า bed

มีการเปลี่ยนเสียง transposition of a phoneme เช่น efelant แทน elephant

ส่วนความผิดปกติอย่างอื่นทางด้านภาษาที่พบได้ เช่น apraxia of speech, alexia และ agraphia ได้มี clinical criteria ที่ตีพิมพ์ในปี 1998 (3) เพื่อประโยชน์ในแง่ของการวิจัยและใช้เป็น guideline ง่ายๆสำหรับแพทย์ทั่วไปเพื่อที่จะได้นึกถึง FTD และส่งต่อให้แพทย์เฉพาะทางต่อไป ดังตาราง

ภาควิชาจิตเวชศาสตร์ โรงพยาบาล
<http://www.ramamenthal.com>

Panel: Consensus guidelines for the clinical diagnosis of frontotemporal dementia

Clinical profile: character change and disordered social conduct are the dominant features initially and throughout the disease course.

Core diagnostic features

- Insidious onset and gradual progression
- Early decline in social interpersonal conduct
- Early impairment in regulation of personal conduct
- Early emotional blunting
- Early loss of insight

Supportive diagnostic features

Behavioural disorder

- Decline in personal hygiene and grooming
- Mental rigidity and inflexibility
- Distractibility and impersistence
- Hyperorality and dietary changes
- Perseverative and stereotyped behaviour
- Utilisation behaviour

Speech and language

Neuropathological characteristics

FTD ประกอบไปด้วยการมี atrophy ของ prefrontal และ anterior temporal neocortex, ความแตกต่างของ topographical distribution ของ atrophy เป็นตัวบ่งบอกถึง clinical syndrome ของ FTD, semantic dementia และ progressive aphasia โดยปกติแล้ว histology จะแสดงให้เห็นถึง microvacuolation ของ cortical laminae ด้านนอก เนื่องมาจากการมี neuronal cell loss และบางครั้งพบเป็น transcortical gliosis

การวิเคราะห์ทางด้าน immunohistochemical แสดงให้เห็นถึง pathological features 4 ชนิดหลักๆ คือ

1. Microvacuolation without neuronal inclusion คือ dementia ที่ไม่มี histological ที่ชัดเจน
2. Microvacuolation with ubiquitinated rounded intraneuronal inclusions and dystrophic neuritis within layer 2 of frontal and temporal and hippocampal dentate gyrus cell ซึ่งเรียกว่า FTD-ubiquitinated type
3. Transcortical gliosis with tau-reactive rounded intraneuronal inclusions and swollen achromatic neurons ชนิดนี้คือ Pick's type

4. Microvacuolation and tau positive neurofibrillary tangles or Pick-like bodies in neurons and sometimes tangles in glial cells of the cerebral cortical white matter ชนิดนี้มีความสัมพันธ์กับ familial FTD เนื่องจากการเปลี่ยนแปลงของ tau gene

ชนิดที่ 3 และชนิดที่ 4 เรียกรวมๆว่า tauopathies

Physical signs and investigation

FTD มักจะไม่ค่อยพบ neurological signs ในช่วงระยะต้นๆของโรค แต่อย่างไรก็ตาม primitive reflex และ striatal sign of akinesia และ rigidity อาจพบได้เมื่อการดำเนินโรคเป็นมากขึ้น, muscular wasting พบได้เล็กน้อยในผู้ป่วยที่มี motor neuron disease ส่วน myoclonus, corticospinal weakness และ ataxia จะไม่พบ

Clinical diagnosis ยังคงถกเถียงกันอยู่ เพราะการที่ FTD มี clinical presentation ที่หลากหลาย และมีการ overlap ของ clinical ใน FTD กับ neurodegenerative disorder อื่นๆและในแต่ละระยะของโรค FTD ก็มีความแตกต่างกัน แต่นักวิชาการหลายคนได้โต้แย้งว่า FTD ก็มีลักษณะบางอย่างที่ชัดเจน นั่นคือการมี progressive aphasia และ social disorder

จากการโต้เถียงนี้ clinical investigators ก็เริ่มที่จะพัฒนา biomarker เพื่อช่วยในการวินิจฉัย FTD ให้ชัดเจนมากขึ้น

การทำ EEG แล้วไม่พบ slow wave เป็นตัวแยกแยะระหว่าง FTD กับ AD แต่อย่างไรก็ตาม ความแตกต่างในเรื่องนี้ก็ยังคงเป็นที่ถกเถียงกันอยู่ในปัจจุบัน

MRI จะแสดงให้เห็นว่ามี atrophy ของ frontal และ temporal lobe ซึ่งอาจจะเป็นแบบ asymmetrical, ความผิดปกติใน anterior cerebral hemisphere สามารถเห็นได้จาก single photon emission CT ได้ด้วย ส่วน functional MRI สามารถพบความผิดปกติของโรคได้ในระยะต้นๆเมื่อการทำ MRI ธรรมดาแล้วผลปกติ, การทำ PET scan สามารถใช้ดู ventromedial frontal cortex ซึ่งจะเป็นส่วนที่จะเห็นความผิดปกติได้เร็วที่สุด

Genetics

ในปี 1998 การวิจัยพบว่า familial FTD มีความเกี่ยวข้องกับ chromosome-17 ซึ่งมีความสัมพันธ์กับการ mutation ของ tau ตั้งแต่นั้นมา mutation ใน tau ก็ถูกค้นพบ ซึ่งความผิดปกติของ tau ก็ถูกจัดจำแนกออกเป็น

1. Primary effect is exerted at the level of the translated protein
2. Alternative RNA splicing of tau

Molecular genetic

Tau คือ microtubule-associated protein tau (MAPT) มีความเกี่ยวข้องโดยเป็นตัวควบคุม microtubule assembly and disassembly และการ transport ของ protein และ organelles ในคนสุขภาพปกติจะมีการสร้าง tau 6 isoforms: 3 isoforms มี 3 microtubule binding region (3R-tau) และที่เหลือมี 4 binding regions (4R-tau) ถ้ามีความผิดปกติไปของ isoform ใด isoform หนึ่งหรือมีความไม่สมดุลของแต่ละ isoform ก็จะทำให้เกิด instability ของรูปแบบของ microtubule, tau ส่วนเกินก็จะตกตะกอนและสะสมอยู่ใน cell ทำให้เกิด neuron dysfunction การเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมที่มีผลกระทบต่อ tau isoform ทำให้เกิด microtubule assembly ที่ผิดปกติ และการเปลี่ยนแปลงบางอย่างทำให้เกิดการรวมตัวของ tau เกิดเป็น neurofibrillary inclusions หรือว่า Pick's body ซึ่งประกอบด้วย 3R และ 4R tau

Differential Diagnosis of the Dementia syndrome

1. Alzheimer's disease
2. Pick's disease
3. Extrapyrmidal syndromes with dementia เช่น
 - Parkinson's disease
 - Huntington's disease
 - Wilson's disease
 - Progressive supranuclear palsy
 - Spinocerebellar degenerations
 - Miscellaneous extrapyramidal syndromes
4. Multi-infarct dementia
5. Viral and other infectious dementias
6. Toxic and metabolic dementias
7. Traumatic dementias

8. Neoplastic dementias
9. Dementias associated psychiatric disorders

เนื่องจากFTDและADมีลักษณะทางคลินิกที่ค่อนข้างคล้ายคลึงกันและแยกจากกันได้ยากแต่พอจะมีการแยกได้คร่าว ๆ ดังนี้

Differentiation from AD (5)

พบว่าผู้ป่วยหลายรายที่ให้การวินิจฉัยว่าเป็น AD แต่ผลทาง pathology ออกมาเป็น FTD, มีการตรวจสอบผู้ป่วยFTD โดยมีอาการsocial conduct disorder, hyperoralityหรือ akinesia โดยที่ไม่มี amnesia หรือ perceptual disorder โดยถูกวินิจฉัยว่าเป็น FTD 93% เมื่อ autopsy พบว่า 30 รายเป็น FTD อีก 30 รายเป็น AD

ผู้ป่วยที่ autopsy แล้วพิสูจน์ว่าเป็น FTD จะมี letter และ category fluency แย่กว่า ในขณะที่ Mattis Dementia Rating Scale: memory subscale, block design test และ clock drawing test จะดีกว่าใน AD

เมื่อวิเคราะห์โดยการใช้รูปแบบของ brain atrophy ในการแยก FTD และ AD การศึกษาในปัจจุบันพบว่า FTD ที่มี subtype เป็นแบบ SDและ PNFA จะมีความเกี่ยวข้องกับanterior temporal lobe และ left frontal lobe ตามลำดับในขณะที่ PPA ที่เกิดจาก AD มีความเกี่ยวข้องกับ parietal lobe atrophy เพราะฉะนั้นการมี cinguloparietal atrophy จาก MRI ซึ่งพบใน AD น่าจะเป็นตัวแยกADออกจากSDด้วย degree of accuracy ที่ค่อนข้างสูง

Neurotransmitter deficits and treatment in FTD (4)

มีหลักฐานว่าการ augmentation ด้วย neurotransmitter สามารถลดอาการทางด้านพฤติกรรมของผู้ป่วย FTD ได้ จึงมีการศึกษาเพื่อดู biological mechanism ของ FTD โดยดูที่ neurotransmitters ต่าง ๆ ดังนี้

Serotonin

การศึกษาพบว่าใน FTD หรือ Pick's disease ทั้งใน autopsy, imaging และ CSF study พบว่ามี การขาดของ serotonin และการลดลงของ serotonin นี้พบได้ที่ post synaptic มากกว่า presynaptic จาก การศึกษาโดย PET พบว่ามี การลดลงของ 5HT-2a receptor ที่ orbitofrontal, frontomedial และ cingulate ของผู้ป่วย

กายวิภาคและลักษณะอาการทางคลินิกของ FTD เข้าได้กับการมีความผิดปกติของ serotonin โดยพบว่ามันมีการ projection ของ serotonergic ไปยัง frontal cortex ซึ่งมาจาก raphe nuclei และการมี ระดับของ serotonin ต่ำลงมีส่วนเกี่ยวข้องกับ aggression และ impulsiveness, depressive symptoms และการเปลี่ยนแปลงของการ metabolism ใน frontal cortex

การลดลงของ 5HT-1a receptor มีส่วนเกี่ยวข้องกับอาการ depression และ anxiety ส่วน antagonism ของ 5HT-3 และ 2c blockage ทำให้เกิดความเพิ่มความอยากอาหารและมีน้ำหนักเพิ่มมากขึ้น ยิ่งกว่านั้น อาการของ FTD ที่คาบเกี่ยวกับอาการทางจิตเวชก็มักจะใช้การรักษาโดย serotonin augmentation เช่น depression และ OCD

Dopamine

ในขณะที่บริเวณของ cortex ที่มีการ degeneration ของผู้ป่วย FTD จะได้รับ serotonin projection มันยังได้รับ dopaminergic projection ด้วย การศึกษาโดยใช้ PET พบว่า มีการลดลงของ presynaptic dopamine transporter ใน putamen และ caudate ของผู้ป่วย FTD

ส่วนการศึกษาโดยใช้ SPECT พบว่า มีการลดลงอย่างมากของ presynaptic dopaminergic nerve terminals และมีการลดลงเล็กน้อยของ postsynaptic D2 receptor binding ใน striatum ของผู้ป่วยที่เป็น FTD

มีการศึกษาแสดงให้เห็นถึงการลดลงอย่างมีนัยสำคัญของ HVA และ dopamine ใน ผู้ป่วย FTD(9)

อาการทางคลินิกที่คาบเกี่ยวกับอาการทางจิตเวชที่มีส่วนสัมพันธ์กับความผิดปกติของ dopamine คือ ความผิดปกติของ executive function และ ADHD ซึ่งแสดงถึง prefrontal cortex hypometabolism สามารถดีขึ้นได้โดยใช้ dopamine augmentation

Acetylcholine

จากที่มีรายงานว่า มีการลดลงในการทำงานของ cholinergic system ใน AD และได้มีการพัฒนาการรักษาภาวะนี้ นักวิจัยจึงมีการศึกษาเกี่ยวกับ cholinergic system ใน FTD ด้วย การศึกษาส่วนมากพบว่า cholinergic system จะค่อนข้างดีใน FTD ซึ่งมีหลักฐานสนับสนุนคือ มีการเพิ่มขึ้นของ cortical choline acetyltransferase, ระดับของ acetylcholinesterase อยู่ในเกณฑ์ปกติ, postsynaptic muscarinic receptor binding ปกติ

Norepinephrine

มีหลักฐานค่อนข้างน้อยที่พูดถึงความผิดปกติของ NE ใน FTD มีอยู่การศึกษาหนึ่งพบว่า มีการลดลงของจำนวนแต่มีการเปลี่ยนแปลงมากขึ้นในรูปร่างของ noradrenergic neurons ใน locus coeruleus การศึกษาของ CSF พบว่า MHPG (ซึ่งเป็น metabolite หลักของ norepinephrine) มีระดับเท่ากับกลุ่ม control

Other neurotransmitter systems

มีความสนใจใน glutamate เพิ่มขึ้นในผู้ป่วย FTD ตั้งแต่ FDA มีการประกาศ memantine ซึ่งเป็น low to moderate affinity noncompetitive NMDA antagonist แต่อย่างไรก็ตามก็ยังมีหลักฐานค่อนข้างน้อยเกี่ยวกับ neurotransmitter ตัวนี้ใน FTD มีอยู่หนึ่งการศึกษาที่พบว่า มีการลดลงของ AMPA และ NMDA receptor ใน frontal และ temporal cortex ในผู้ป่วย Pick's disease และมีการลดลงของ AMPA receptor ในผู้ป่วยที่เป็น FTD แต่อย่างไรก็ตาม หลักฐานอื่นๆที่พูดถึงเกี่ยวกับ GABA system ใน FTD บอกว่ามันไม่ได้มีความผิดปกติอะไร

Treatment

มีการศึกษาถึงผลการรักษา FTD มากมายและผลงานการวิจัยก็ยังคงมี limitation อยู่มาก เช่น กลุ่มประชากรที่นำมาศึกษามีน้อย, ขาดการ control ที่ดีและมี publication bias มีการศึกษาแบบ randomized controlled clinical trials ค่อนข้างน้อยใน FTD เมื่อเปรียบเทียบกับ AD การศึกษาต่างๆมีดังต่อไปนี้

Serotonergic treatments

เนื่องจากการศึกษาที่มีความสอดคล้องกันหลายการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่ามีการลดลงของ serotonergic neurotransmitter ในผู้ป่วยที่เป็น FTD เพราะฉะนั้นยาที่มีผลกับระบบนี้จึงมีการศึกษากันมากที่สุด มี 2 การศึกษาแบบ double-blinded, randomized, placebo-controlled trials โดยการศึกษาแรกเป็นการศึกษาการให้ paroxetine 40 mg เป็นเวลา 6 สัปดาห์ พบว่าไม่สามารถทำให้พฤติกรรมที่ผิดปกติดีขึ้นได้ และยังทำให้ cognition ของผู้ป่วยแย่ลงด้วยเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก ผลการศึกษานี้ได้ผลไม่สอดคล้องกับที่ว่า SSRI สามารถทำให้ปัญหาทางพฤติกรรมของผู้ป่วย FTD ดีขึ้นได้ ส่วนการที่มี cognition แย่ลงอาจจะเป็นผลจาก anticholinergic effect ของ paroxetine ในขนาดที่สูง แต่อย่างไรก็ตาม นอกจากผลของยาต่อพฤติกรรมจะไม่ได้แล้วกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ paroxetine ยังมีการเพิ่มขึ้นอย่างไม่มีนัยสำคัญของ Neuropsychiatric Inventory Score (NPI)

อีกหนึ่งการศึกษาเป็นการศึกษาโดยใช้ trazodone ซึ่งเป็น weak SSRI, 5-HT_{1a}, 5HT-1c และ 5HT-2 antagonist โดยใช้ขนาดของ trazodone 300 mg/D แสดงให้เห็นว่ามีการลดลงอย่างมีนัยสำคัญของ NPI score และไม่มีผลต่อ MMSE score ถึงแม้ว่ากลุ่มที่ใช้ trazodone เกือบครึ่งหนึ่งจะมีผลข้างเคียงจากยา เช่น fatigue, dizziness, hypotension และ cold extremities แต่ในประชากรทั่วไปที่ใช้ trazodone ก็พบ side effect ที่คล้ายๆกัน

Dopaminergic treatments

ในขณะที่การศึกษาเกี่ยวกับการรักษา FTD ส่วนมากจะเน้นในเรื่องของ serotonergic neurotransmitter แต่ก็มีการทดสอบยาบางตัวที่มีผลต่อระบบ dopamine

Dopamine receptor antagonist ในทางคลินิกเราเอามารักษา behavioral symptoms ของ FTD โดยเฉพาะอย่างยิ่ง agitation และ disinhibition ซึ่งดูเหมือนว่าเป็นการค้ำกับหลักฐานที่พบว่าใน FTD มีการลดลงของ dopamine แต่เหตุผลสำหรับการใช้ยานี้เพราะว่า ยาเหล่านี้ประสบความสำเร็จในการรักษา psychotic symptoms และ agitation ใน dementia ชนิดอื่นๆ ยิ่งกว่านั้นกลไกออกฤทธิ์ของยากุ่มใหม่ atypical มีลักษณะจับกับ D2 receptor ค่อนข้างน้อยกว่ายาในกลุ่มเก่า ซึ่งกลไกการออกฤทธิ์ของยาที่มีผลต่อการลด agitation ก็ไม่เข้าใจอย่างชัดเจน

มี case report ในการใช้ risperidone และ open-label uncontrolled study ในการใช้ olanzapine ที่สนับสนุนว่าได้ผลในการใช้ยานี้กับผู้ป่วย FTD พบว่ามีการลดลงของ NPI เมื่อรักษาโดยใช้ olanzapine เช่นเดียวกับการใช้ antidepressant แต่จากการที่ผู้ป่วยที่เป็น FTD มีอัตราของการเกิด EPS ค่อนข้างมาก แพทย์หลายคนจึงเลือกใช้ยาตัวอื่นในกลุ่มเดียวกัน เช่น quetiapine แทนแต่ FDA ได้มีการเตือนถึงการใช้ atypical antipsychotics ในการรักษา behavioral disorder ในผู้ป่วยสูงอายุที่เป็น dementia ว่ามีส่วนเกี่ยวข้องกับการเพิ่มอัตราการตายในเรื่องของ CVS หรือ infections มากกว่าการใช้ placebo และด้วยเหตุผลนี้เองยาในกลุ่มนี้จึงมีการเตือนที่ข้างกล่องเกี่ยวกับเรื่องนี้ข้อมูลจากที่กล่าวมาพบว่า การมี การลดลงของ dopaminergic neurotransmitter พบใน FTD จึงมีความสนใจในการนำยาเหล่านี้มาใช้รักษา ได้มีการรักษาผู้ป่วย 3 คนด้วย MAO-B inhibitor(seligiline) และพบว่ามี การลดลงของ NPI score มี case study พบว่า methylphenidate สามารถทำให้ EEG และพฤติกรรมของผู้ป่วยที่เป็น FTD ดีขึ้นได้ ส่วนการศึกษาในปัจจุบันพบว่า พฤติกรรมการเล่นการพนันซึ่งเป็น risk-taking behavior หนึ่งใน FTD สามารถดีขึ้นได้โดยการใช้ single dose of methylphenidate; methylphenidate เป็นยาซึ่งกระตุ้นการปล่อยของ neurotransmitter และยับยั้งการดูดซึมกลับทำให้ dopamine ที่บริเวณ synapse เพิ่มมากขึ้น

Stimulants ถูกนำมาใช้รักษา depressive symptoms โดยเฉพาะอย่างยิ่ง apathy ในผู้ป่วยที่เป็น depression และความผิดปกติอื่นๆที่เกิดกับ frontal lobe ยาชนิดนี้ยังมีประสิทธิภาพในการรักษา attention deficit ใน ADHD อีกด้วย

มีการทดลองนำ dopamine agonist เช่น bromocriptine มาใช้รักษา dementia ชนิดอื่นๆและผู้ป่วยที่เป็น frontal lobe traumatic brain injury แต่ dopaminergic medication มีแต่การศึกษาในขั้นต้นเท่านั้นซึ่งควรจะมีการศึกษาและติดตามต่อไป

Other treatments

รายงานก่อนหน้านี้นี้แสดงให้เห็นว่า acetylcholinesterase inhibitor ไม่ได้ช่วยและอาจจะทำให้ อาการของ FTD แย่ลง ซึ่งสอดคล้องกับที่พบว่า cholinergic system ของผู้ป่วยที่เป็น FTD ไม่ได้มีความผิดปกติ แต่อย่างไรก็ตามมี open-label study ของผู้ป่วย 20 คนที่เป็น FTD มีพฤติกรรมที่ดีขึ้น เมื่อรักษาด้วย rivastigmine

ยาตัวใหม่ที่เป็น neuroprotective agent เช่น memantine และ riluzole ก็มีคนสนใจว่าน่าจะมี ประสิทธิภาพในการรักษา FTD , กลไกการออกฤทธิ์ของ memantine คือ เป็น low-affinity NMDA receptor antagonist อาจจะเอามาประยุกต์ใช้กับ FTD ได้ แต่อย่างไรก็ตามยังมีการศึกษาค่อนข้าง

(12)น้อยในเรื่องของ glutamatergic system ใน FTD และ neuroprotective agent ในการทำให้ FTD ไม่แย่งมี meta-analysis ถึงการเปลี่ยนแปลงของ NPI เมื่อรักษาด้วย antidepressant โดยทั่วไป serotonergic medication ได้แสดงให้เห็นว่ามีผลดีขึ้นของพฤติกรรมในผู้ป่วยที่เป็น FTD แต่ไม่พบว่ามีผลต่อ cognitive function อาจจะเป็นเพราะว่าการทดสอบเกี่ยวกับ cognitive function ในผู้ป่วยที่เป็น FTD ยังค่อนข้างจำกัดดังนั้นจึงไม่สามารถบอกได้ว่า cognitive function มีการเปลี่ยนแปลงไปอย่างไร ซึ่งการเลือกใช้ antidepressant ตัวไหนก็ขึ้นอยู่กับผู้ป่วยแต่ละคน SSRI มีแนวโน้มว่าผู้ป่วยจะสามารถทนผลข้างเคียงได้มากกว่า Trazodone เป็น antidepressant ตัวเดียวที่มี blinded randomized placebo-controlled trial ว่ามีผลที่ทำให้อาการทางด้านพฤติกรรมของผู้ป่วย FTD ดีขึ้นแต่อย่างไรก็ตาม trazodone ก็มีผลข้างเคียงที่ค่อนข้างมากเกี่ยวกับ fatigue และ somnolence เมื่อเปรียบเทียบกับ SSRI

Differentiation from AD (5)

พบว่าผู้ป่วยหลายรายที่ให้การวินิจฉัยว่าเป็น AD แต่ผลทาง pathology ออกมาเป็น FTD, มีการตรวจสอบผู้ป่วย FTD โดยมีอาการ social conduct disorder, hyperorality หรือ akinesia โดยที่ไม่มี amnesia หรือ perceptual disorder โดยถูกวินิจฉัยว่าเป็น FTD 93% เมื่อ autopsy พบว่า 30 รายเป็น FTD อีก 30 รายเป็น AD

ผู้ป่วยที่ autopsy แล้วพิสูจน์ว่าเป็น FTD จะมี letter และ category fluency แยกว่า ในขณะที่ Mattis Dementia Rating Scale: memory subscale, block design test และ clock drawing test จะดีกว่าใน AD เมื่อวิเคราะห์โดยการใช้รูปแบบของ brain atrophy ในการแยก FTD และ AD การศึกษาในปัจจุบันพบว่า FTD ที่มี subtype เป็นแบบ SD และ PNFA จะมีความเกี่ยวข้องกับ anterior temporal lobe และ left frontal lobe ตามลำดับ ในขณะที่ PPA ที่เกิดจาก AD มีความเกี่ยวข้องกับ parietal lobe atrophy เพราะฉะนั้นการมี cinguloparietal atrophy จาก MRI ซึ่งพบใน AD น่าจะเป็นตัวแยก AD ออกจาก SD ด้วย degree of accuracy ที่ค่อนข้างสูง

References

- (1) David N, June L, David M. Frontotemporal dementia. Lancet Neurol 2005; 4:771-80.
- (2) Murray G. Frontotemporal dementia introduction. Alzheimer Dis Assoc Disord 2005; 19:S1-S2.

- (3) Adam LB, Bruce LM. Clinical Features of Frontotemporal Dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2005; 19:S3-S6.
- (4) Edward DH, Karen TP, Jordan G. A systematic review of neurotransmitter deficits and treatments in frontotemporal dementia. *Neurology* 2006; 66:17-22.
- (5) Florence P Telling the difference between frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Current Opinion in Psychiatry* 2005,18:628-632.

