

Per Östberg, logoped, doktorand

Christian Andersen, ST-läkare, doktorand

Lars-Olof Wahlund, professor (lars-olof.wahlund@neurotec.ki.se); samtliga vid geriatrika kliniken, Huddinge Universitets-sjukhus, Stockholm

Progressiv afasi

Nya rön om bortglömt fenomen

■ Till sjukvården vänder sig ibland patienter med långsamt tilltagande språkstörningar som främsta symtom och där inte någon av de vanligaste orsakerna, cerebrovaskulär sjukdom, tumör, trauma eller inflammation, kan påvisas. Sedan gammalt riktas tankarna i sådana fall mot något slags hjärnatrofi. Emellertid är det först på senare år som dessa föga kända språkstörningar har utforskats närmare. Resultaten utgör ett viktigt bidrag till den kliniska demensläran och är betydelsefulla i en tid när specifika läkemedel införs mot Alzheimers sjukdom. Vi ger här en översikt över två huvudtyper av progressiv afasi tillsammans med illustrativa fallbeskrivningar.

Det moderna intresset för degenerativa språkstörningar började med en klinisk fallserie som rapporterades av Mesulam [1]. Det kliniska tillståndet kom att kallas primär progressiv afasi (PPA) eller långsamt progressiv afasi. Under de följande 15 åren rapporterades ytterligare drygt 100 fall [2]. Ganska snart stod det klart att PPA-fallen var kliniskt olikartade. En del patienter hade stora problem att tala flytande, medan de förstod ord ganska bra. Andra hade lätt för att tala flytande men hade nedsatt ordförståelse. Det verkar alltså som om olika språkliga delsystem kan drabbas av degenerativa processer.

Ord består i regel av minst tre slags information: begreppsstruktur, ljudstruktur och syntaktisk struktur [3]. Ljudstruktur och syntaktisk struktur hanteras främst av neurongrupper lokaliserade runt fissura Sylvii i vänster hemisfär, medan begreppsstrukturen är beroende av mera utspridda (transkortikala) neuronkonstellationer [4]. Det finns två huvudtyper av progressiv afasi: semantisk demens och progressiv icke-flytande afasi. Vid semantisk demens drabbas begreppsstrukturen selektivt [5, 6]. Vid progressiv icke-flytande afasi drabbas ljudstruktur och syntaktisk struktur, medan begreppsstrukturen är bevarad [7]. Dessa två typer beskrivs närmare nedan.

Semantisk demens: förlust av begreppsstruktur

Patienter med semantisk demens talar flytande med normal artikulation och meningsbyggnad men har svårt att hantera betydelsen av ord, både när de talar och när de lyssnar. Symtomen gäller i regel problem att handskas med ord, men patienterna kan också beskriva svårigheter att »komma ihåg saker«. Parat med en ytligt sett bevarad talförmåga kan detta

SAMMANFATTAT

Progressiva afasier är distinkta men troligen underdiagnostiserade tillstånd vid fokal hjärnatrofi.

Vi beskriver och illustrerar två olika typer av progressiv afasi: semantisk demens och progressiv icke-flytande afasi.

Klinisk-patologiska korrelationsdata tyder på att progressiva afasier utgör viktiga kliniska varianter inom det s k Pick-komplexet.

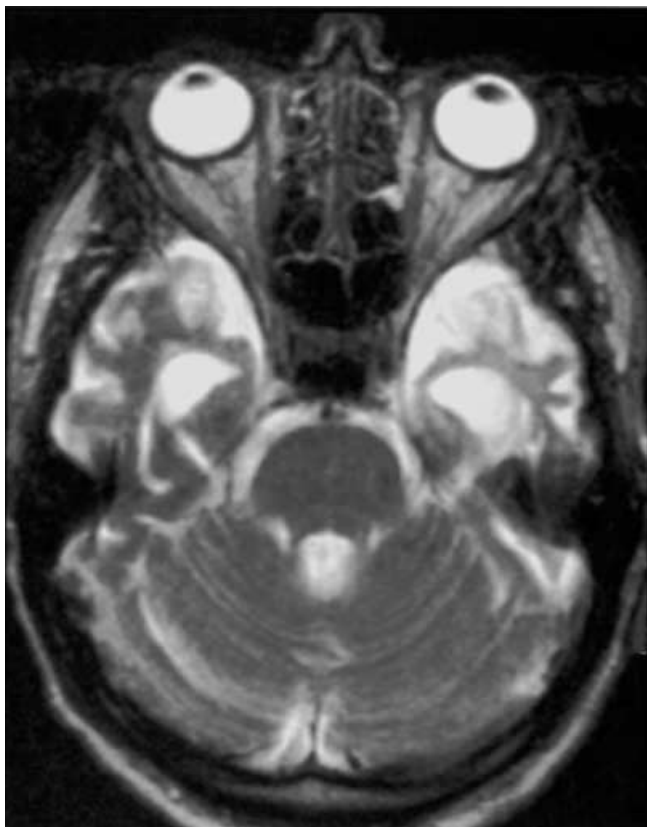
Det finns ingen känd behandling för progressiv afasi. Logopediska kompensationsåtgärder kan dock vara av värde.

leda undersökaren på villospår. Prov som belastar ordförrådet, särskilt dess betydelseaspekter, visar emellertid på stora brister. Redan vid sin första vårdkontakt kan patienter med semantisk demens ha så stora svårigheter att de inte kan benämna något föremål över huvud taget. Inte heller kan de förklara betydelsen av orden när de får höra dem. Trots detta händer det alltså att patienter passerar flera specialistundersökningar utan att problemet ens noteras. Förutom ett gott talflyt bevarar patienterna nämligen även lokalsinne, praktisk förmåga och minne för sentida händelser. De skiljer sig härigenom starkt från typiska Alzheimerdementa.

Vid semantisk demens ses även egenartade förändringar i läs- och skrivförmågan. Ord med atypiskt förhållande mellan stavning och uttal högläses ljudenligt. Patienten kan t ex läsa »syren« med betoning på första stavelsen. Detta mönster vid högläsning kallas ytalexia. Omvänt stavar patienterna ljudenligt när de skriver på diktamen, s k ytografi eller ortografisk agrafi. »Citron« kan exempelvis stavas »sitron«.

Beteendeförändringar är vanliga vid semantisk demens men är sällan så uttalade som vid frontotemporal demens och tenderar att ha en mera tvångsmässig karaktär [8].

De morfologiska förändringarna vid semantisk demens



Figur 1. Magnetkamerabild (T2-viktad) av patient med semantisk demens. Båge temporalloberna är atrofierade, kraftigast på vänster sida (bildens högra sida) där hela temporalpolen är försvunnen.

berör temporalloberna, särskilt främre delarna av gyrus temporalis medius och inferior. Atrofin är i regel bilateral och ofta asymmetrisk, vanligtvis vänstersidigt betonad. Från patoanatomisk synpunkt är bilden alltså densamma som vid den s k temporallobstypen av Picks sjukdom [17, 18]. Klinisk-patologiska korrelationsstudier talar också för att det rör sig om atrofi av icke-Alzheimertyp, med eller utan s k Pick-kroppar och Pick-celler [9].

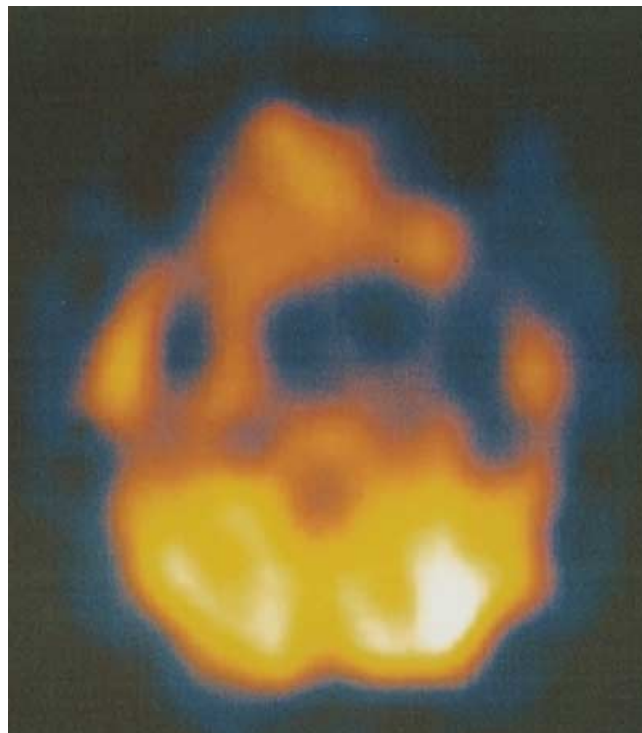
Icke-flytande afasi: problem med uttal och meningsbyggnad

Progressiv icke-flytande afasi är på sätt och vis komplementär till semantisk demens. Patienterna talar trögt och mödosamt. De kastar om eller byter ut talljud. Det blir särskilt tydligt när patienten ska säga efter svåruttalade ord. Stanningslika läsningar och upprepningar är vanliga. Svårigheter med böjningar och meningsbyggnad kan förekomma både i eget tal och i förståelseuppgifter, alltså tecken på syntaktiska problem. Däremot är förståelsen av enskilda ord jämförelsevis bevarad, och patienterna visar heller inga andra tecken på begrepsbortfall.

Språkstyrningen liknar den som ofta förekommer vid vasculära skador i vänster hemisfär. Därtill kommer att patienterna ofta uppmärksammar sina talsvårigheter första gången i samband med någon särskild händelse, t ex då de håller föredrag. Detta kan ge intryck av att symtomen utvecklas plötsligt. Minor stroke utgör därför en viktig differentialdiagnos. I brist på kända alternativ lär somliga patienter få diagnosen »psykogen stamning«.

Patienterna förlorar efter hand all talförmåga. Ofta ses en orofacial apraxi.

Vid progressiv icke-flytande afasi är hjärnatrofin mera utbredd över vänster hemisfär än vid semantisk demens. No-



Figur 2. Samma patient som i Figur 1. Bilden visar regionalt cerebralt blodflöde (r-CBF), framställt genom SPECT (single photon emission computed tomography). Flödet är kraftigt reducerat i de temporofrontala delarna av hjärnan på vänster sida (dvs till höger i bilden).

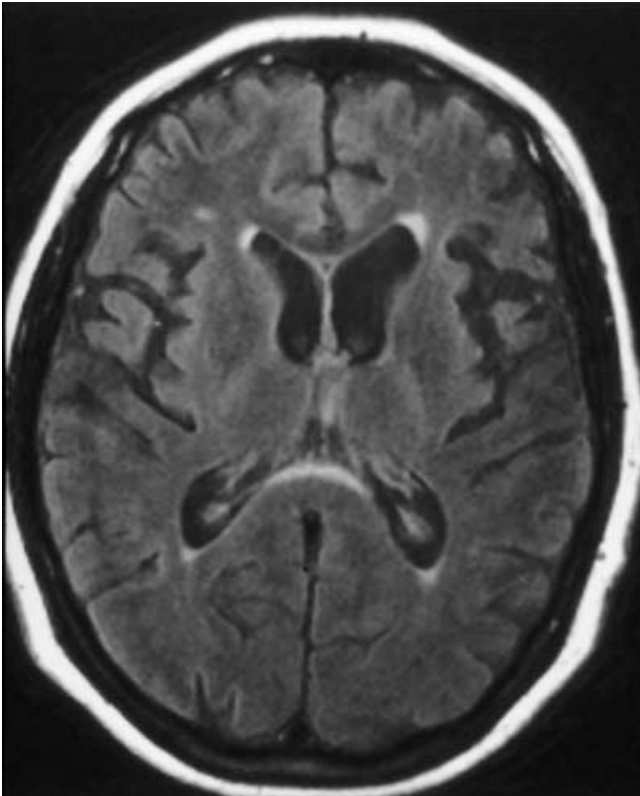
tabelt är att även parietala och occipitala områden är affekterade [10]. Problemen med ljudstruktur och syntax beror på att den perisylviska språkzonen är påverkad. Möjligen är nucleus subputaminalis, en kärna i basala framhjärnan, involverad i patologin [11]. De flesta fall torde orsakas av icke-Alzheimerpatologi [10], men Alzheimers sjukdom kan i vissa fall ge en liknande bild [12].

Fall 1: semantisk demens

En 65-årig man sökte läkare på grund av tilltagande besvär att »komma ihåg« namn på djur, växter och kända personer. Vid den kliniska intervjun var han artig, välvårdad och pratsam. Talet föreföll normalt och han var orienterad i tid och rum. »Mini mental test« gav 24/30. Kognitiv testning visade normal konstruktionspraxis och normalt arbetsminne. Icke-verbala problemlösningar var på överlägsen prestationsnivå. Ett klassiskt frontallobstest (Weigl) genomfördes utan svårighet. Däremot sågs stora svårigheter i uppgifter där tingbegrepp hanteras (t ex benämna föremål på bild, definiera konkreta substantiv). Benämningssvårigheterna tycktes särskilt uttalade för djur, grönsaker och berömda ansikten. Benämningssvårigheterna avhjälpes inte av ledtrådar eller svarsalternativ (s k semantisk anomni). Den syntaktiska förståelsen var intakt liksom eftersägningsförmågan. Läs- och skrivprov visade ytalex och ytagrafi. MRT (magnetresonanstomografi) visade volymreduktion av främre delen av vänster temporallob. SPECT (single photon emission computed tomography) visade kraftigt nedsatt vänstersidigt temporalt blodflöde (se Figur 1 och Figur 2). EEG var normalt.

Fall 2: progressiv icke-flytande afasi

En 55-årig kvinna sökte läkare efter ett års tilltagande besvär att tala och skriva. Hon var orienterad i tid och rum och uppträdde normalt vid den kliniska intervjun. Mini mental test var

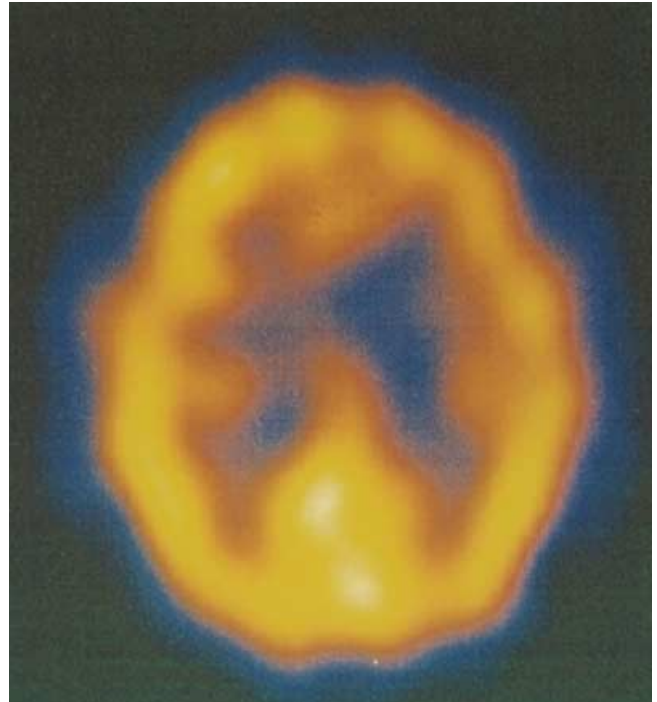


Figur 3. Patient med progressiv icke-flytande afasi. Magnetkamerabild (FLAIR, fluid attenuated inversion recovery) där en måttlig atrofiering av patientens temporofrontala områden kan ses som en vidgning av fissura Sylvii och en vidgning av frontalt hornet på vänster sida (dvs till höger i bilden).

normalt (29/30). Dagliga aktiviteter genomfördes utan problem. Ett översiktligt neurologiskt status var normalt, fransett talstörningen. Hennes ansikte var något orörligt och munnen hölls vanemässigt något öppen. Hon kunde inte hosta eller harkla viljemässigt men hostade automatiskt när hon svalde fel. Talet var trögt, mödosamt och monotont. Grammatiska förenklingar förekom. Det fanns inga ekofenomen eller perseverationer. Ordförståelsen var normal men förståelsen av syntaktiska konstruktioner nedsatt. Förmågan att högläsa ord var normal fransett en total oförmåga att läsa pseudoord som t ex GNALV (fonologisk alexi). Stavningsförmågan var nedsatt för alla slags ord. Efter ett år försämrades talet ytterligare så att bara enstaka ord kunde yttras. Skrivförmågan försämrades också samtidigt med en tilltagande motorisk försämring i höger hand. MRT visade en vänstersidig frontotemporal atrofi och SPECT reducerat blodflöde i vänster frontallob (se Figur 3 och Figur 4).

Diskussion

Vid frontotemporal demens finns definitionsmässigt ingen primär språkstörning eller svår afasi [13]. Att markanta och väldefinierade språkstörningar förekommer vid närbesläktade tillstånd är nu välbelagt. I själva verket kan detta ses som en förfinad klinisk kartläggning av tillstånd som nu till stor del är bortglömda. Det första fallet av progressiv afasi rapporterades 1892 av österrikaren Arnold Pick, professor i neurologi och psykiatri vid tyska universitetet i Prag [14]. Han ville visa att fokala neurologiska tecken, i detta fall transkortikal sensorisk afasi, kunde uppträda vid senil demens. Artikeln citeras numera ibland som den första rapporten om frontallobatrofi. Den innehåller emellertid inga uppgifter om frontal skada. I stället dokumenterade Pick en lokalt förstärkt atro-



Figur 4. Regionalt cerebralt blodflöde på samma patient som i Figur 3. Här ses en vänstersidig (till höger i bilden) reduktion av det frontala blodflödet.

fi i vänster temporallob. Liknande fall följde, och Pick kallade därför tillståndet för vänstersidig temporallobatrofi (linksseitige Schläfenlappenatrophie) [15]. Frontal atrofi beskrevs senare [16]. Lobära atrofier kom att kallas Picks sjukdom (avgränsad cerebrokortikal atrofi) [17].

Trots uppgifter om någorlunda jämn förekomst av övervägande temporala och övervägande frontala fall [18] kom Picks sjukdom att förknippas uteslutande med frontallobatrofi, där sociala beteendestörningar och fåordighet dominerar. Det återuppväckta intresset för degenerativa språkstörningar har bl a resulterat i kliniska konsensuskriterier där semantisk demens och progressiv icke-flytande afasi tas upp som prototypiska kliniska syndrom vid frontotemporal lobär degeneration [13]. Dessa tillstånd går i viss mån in i andra neurologiska systemsjukdomar, som amyotrofisk lateralskleros (ALS) och kortikobasal degeneration. Detta har föranlett en ännu bredare klinisk gruppering, det s k Pick-komplexet [19]. I nuläget finns dock ingen allmänt helt accepterad terminologi för progressiva afasier för klinisk diagnostik. Termen frontotemporal demens är olyckligtvis tvetydig. Den betecknar ömsom ett progressivt beteendesyndrom [13, 22], ömsom en hel kategori av kliniska och patologiska tillstånd [23]. Mot bakgrund av denna tvetydighet kan man överväga att behålla benämningen Picks sjukdom, alltjämt tillgänglig i ICD-10, för kliniska syndrom förknippade med atrofi företrädesvis inom frontal- och/eller temporalregionerna. Det kunde vara värdefullt, inte minst för patienter och anhöriga, om dessa ganska olikartade sjukdomstillstånd sammanförs till ett enhetligt begrepp med en koncis och hanterlig benämning (jämför Alzheimers sjukdom). Det vore också i enlighet med den ursprungliga definitionen av Picks sjukdom [17].

Etiologiskt har fokus kommit att riktas mot ett intraneuralt strukturprotein kallat tau, som bland annat anses stabilisera mikrotubuli. Tau-genen sitter på kromosom 17, och mycket tyder på att defekter i denna leder till så kallade tau-patier, som är inblandade i ett stort antal neurodegenerativa tillstånd inklusive frontotemporala degenerationssyndrom,

ALS och kortikobasal degeneration [20]. Vi har undersökt nivåerna av tauprotein i cerebrospinalvätska hos patienter med SD och funnit dessa vara förhöjda jämfört med dem hos friska kontroller [21].

I en nyligen publicerad studie av 22 familjer med känd hereditär FTD (frontotemporal demens) har man funnit att ungefär hälften av patienterna hade mutationer i tau-genen [29]. Vid vårt eget center har vi dock inte hittat någon patient med tau-genmutation vid en genomgång av ca 60 konsekutiva patienter med klinisk FTD-diagnos [30].

Det finns inga systematiska studier av farmakologisk behandling vid progressiva afasier eller andra tillstånd inom Pick-komplexet. Få studier som utvärderar effekter av språklig träning har publicerats. Vid semantisk demens tycks kontinuerlig självträning med definitioner kunna bromsa nedbrytningen av ordförrådet [24]. Författarna till denna studie varnar emellertid för att träningen kan bli till ogagn: vinsterna i språkförmåga väger inte nödvändigtvis upp nackdelar som frustration över sjukdomsutvecklingen och svårigheter att hantera det ökande antal ord som måste tränas. Vid progressiv icke-flytande afasi rapporteras att daglig träning med akustiskt modifierat (förlängsamt) tal förbättrar den fonologiska förmågan [25]. Denna pilotstudie utgår från det kontroversiella antagandet att fonologiska störningar beror på att patienterna inte skulle uppfatta snabba spektrala förändringar i talsignalen [26-28]. Värdet av olika träningsinsatser vid progressiva afasier får tills vidare bedömas som osäkert. Patienter med renodlade talproduktionsstörningar kan dra nytta av kommunikationshjälpmedel. Logopediskt stöd och träning i att klara specifika kommunikationssituationer kan också vara av värde i många fall.

Referenser

- Mesulam MM. Slowly progressive aphasia without generalized dementia. *Ann Neurol* 1982;11:592-8.
- Pulvermüller F. Words in the brain's language. *Behav Brain Sci* 1999;22:253-79.
- Snowden JS, Goulding PJ, Neary D. Semantic dementia: a form of circumscribed cerebral atrophy. *Behav Neurol* 1989;2:167-82.
- Hodges JR, Patterson K. Nonfluent progressive aphasia and semantic dementia: a comparative neuropsychological study. *J Int Neuropsychol Soc* 1996;2:511-24.
- Hodges JR, Garrard P, Patterson K. Semantic dementia. In: Kertesz A, Munoz DG, editors. *Pick's disease and Pick complex*. New York: Wiley-Liss; 1998. p. 83-104.
- Neary D, Snowden JS, Gustafson L, Passant U, Stuss D, Black S, et al. Frontotemporal lobar degeneration. A consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology* 1998;51:1546-54.
- Pick A. Über die Beziehungen der senilen Hirnatrophie zur Aphasie. *Prager Medicinische Wochenschrift* 1892;17:165-7.
- Onari K, Spatz H. Anatomische Beiträge zur Lehre von der Pickschen umschriebenen Großhirnrinden-Atrophie (»Picksche Krankheit«). *Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie* 1926;101:470-511.
- Kertesz A, Munoz D. Pick's disease, frontotemporal dementia, and Pick complex: emerging concepts. *Arch Neurol* 1998;55:302-4.
- Jellinger KA, Boltzmann L. Taupathien – eine neue Kategorie degenerativer Hirnerkrankungen. *Nervenarzt* 2001;72:475-6.
- Andersen C, Froelich Fabre S, Östberg P, Lannfelt L, Wahlund LO. Tau protein in cerebrospinal fluid from semantic dementia patients. *Neuroscience Letters* 2000;294:155-8.
- Tanabe H. Clinical concept of frontotemporal dementia. *Neuropathology* 2000;1:65-7.
- McKhann GM, Albert MS, Grossman M, Miller B, Dickson D, Trojanowski JQ. Clinical and pathological diagnosis of frontotemporal dementia. Report of the work group on frontotemporal dementia and Pick's disease. *Arch Neurol* 2001;58:1803-9.
- Graham KS, Patterson K, Pratt K, Hodges JR. Relearning and subsequent forgetting of semantic category exemplars in a case of semantic dementia. *Neuropsychology* 1999;13:359-80.
- Louis M, Espesser R, Rey V, Daffaure V, Di Cristo A, Habib M. Intensive training of phonological skills in progressive aphasia: a model of brain plasticity in neurodegenerative disease. *Brain Cogn* 2001;46:197-201.
- Merzenich MM, Jenkins WM, Johnston P, Schreiner C, Miller SL, Tallal P. Temporal processing of language-learning impaired children ameliorated by training. *Science* 1996;271:77-81.
- Tallal P, Miller SL, Bedi G, Byma G, Wang X, Nagarajan SS, et al. Language comprehension in language-learning impaired children improved with acoustically modified speech. *Science* 1996;271:81-4.
- Lacerda F, Lindblom B. Some remarks on Tallal's transform in the light of emergent phonology. In: von Euler C, Lundberg I, Llinás R, editors. *Basic mechanisms in cognition and language*. Elsevier: Amsterdam; 1998. p.197-222.
- Morris HR, Khan MN, Janssen JC, Brown JM, Perez-Tur J, Baker M, et al. The genetic and pathological classification of familial frontotemporal dementia. *Arch Neurol* 2001;58:1813-6.
- Fabre SF, Forsell C, Viitanen M, Sjögren M, Wallin A, Blennow K, et al. Clinic-based cases with frontotemporal dementia show increased cerebrospinal fluid tau and high apolipoprotein E epsilon4 frequency, but no tau gene mutations. *Exp Neurol* 2001;168:413-8.

I Läkartidningens elektroniska arkiv
<http://larkiv.lakartidningen.se>
 är artikeln kompletterad med fullständig referenslista.

SUMMARY

Progressive aphasia
 New data on an old phenomenon

Per Östberg, Christian Andersen, Lars-Olof Wahlund
Läkartidningen 2002;99:1941-4

Progressive aphasias are distinct but infrequently recognized clinical expressions of non-Alzheimer lobar atrophy. We review and illustrate two such syndromes – semantic dementia (SD) and progressive nonfluent aphasia (PA). SD involves loss of conceptual structure due to bilateral infratemporal atrophy. PA is a phonetic-syntactic disorder resulting from left perisylvian atrophy. Early research on Pick disease – originally defined as circumscribed cerebrocortical atrophy – highlighted left temporal lobe atrophy and aphasia. For this reason (among others), Pick disease or Pick complex is still a useful and convenient label for progressive aphasias and other clinical manifestations of non-AD lobar atrophy.

Correspondence: Lars-Olof Wahlund, Huddinge Universitetssjukhus, B84, SE-141 86 Stockholm, Sweden
 (lars-olof.wahlund@neurotec.ki.se)