

전두측두엽 치매

제주대학교 의학전문대학원 제주대학교병원 정신건강의학교실

전 병 선 · 박 준 혁

Frontotemporal Dementia

Byoung Sun Jun, MD, Joon Hyuk Park, MD

Department of Psychiatry, Jeju National University Medical School and Jeju National University Hospital, Jeju, Korea

Frontotemporal dementia (FTD) is a degenerative disease characterized by the selective frontal and temporal lobe atrophy, and progressive deficits in behavior, executive function, or language. The prevalence and incidence of FTD are 15–22/100000 and 2.7–4.1/100000, respectively, in midlife. Hereditary is an important risk factor for FTD. Although there is some controversy regarding the further syndromic subdivision of the different types of FTD, FTD is clinically classified into behavioral variant of frontotemporal dementia, semantic dementia and progressive nonfluent aphasia. FTD can be misdiagnosed as many psychiatric disorders because of similarity of the prominent behavioral features. Advances in clinical, imaging, and molecular characterization have increased the accuracy of FTD diagnosis, thus developing for the accurate differentiation of these syndromes from psychiatric disorders. We also discuss about therapeutic strategies for symptom management of FTD. Medications such as serotonin reuptake inhibitors, antipsychotics, and other novel treatments have been used in FTD with various rates of success. Further advanced research should be directed at understanding and developing new diagnostic and therapeutic modalities to improve the FTD patients' prognosis and quality of life.

Key Words Frontotemporal dementia · Semantic dementia · Progressive nonfluent aphasia · Diagnosis · Genetics · Drug therapy.

Received: April 7, 2016 / Revised: May 16, 2016 / Accepted: June 3, 2016

Address for correspondence: Joon Hyuk Park, MD

Department of Neuropsychiatry, Jeju National University Medical School and Jeju National University Hospital, 15 Aran 13-gil, Jeju 63241, Korea

Tel: +82-64-717-1850, Fax: +82-64-717-1849, E-mail: empath0125@gmail.com

서 론

치매는 개인의 경제적 손실과 고통을 유발하는 질병으로 여러 인지 기능의 손상을 야기하는 퇴행성 질환이다. 또한 인지 기능의 손상 외에도 행동 이상 등의 비인지적 정신 증상으로 인하여 환자와 간병인의 삶의 질을 저하시킨다. 그 중 전두측두엽 치매는 전두엽과 측두엽의 국소적인 위축과 질병 초기에 진행성의 행동 이상, 실행 장애, 그리고 언어문제를 특징으로 하는 신경퇴행성 장애로서 모든 나이 대에서 알츠하이머병 그리고 루이소체 치매 다음으로 흔한 퇴행성 치매로 알려져 있다.¹⁾ 따라서 행동 이상, 실행 장애 등의 정신 행동 문제가 첫 증상으로 나타나는 전두측두엽 치매의 진단, 임상적 특징, 치료 방법에 대하여 알아보는 것은 임상적으로 중요하겠다.

1892년 Pick²⁾은 처음으로 자신의 논문에서 실어증(aphasia), 엽위축(lobar atrophy), 그리고 초로기 치매를 가진 71세 환자에 대해서 서술하며 언어기능 저하가 치매의 국소적 증상으로 시작하는 신경퇴행성 질환의 개념을 도입하였다. 그 후, 특징적 조직병리학적 물질인 은친화 신경세포포방입체(argyrophilic neuronal inclusion)가 발견되었고 이 방입체를 픽체(pick body)라 명명하였다. 1911년 Alois Alzheimer는 이런 임상적 특징이 픽체와 연관됨을 발견하고 임상병리학적 질환으로 픽병(Pick's disease)이라 명명하였으며 이는 현재 전두측두엽 치매의 동의어로서 사용되고 있다. 이 중후군은 최근까지 큰 관심을 끌지 못하였으나 1982년 Mesulam³⁾이 느리게 진행되는 실어증에 대해서 설명한 논문에 의해 관심이 다시 증가되었다.

전두측두엽 치매가 병리학적, 유전학적으로 이질적인 신경

퇴행성 장애이기에 임상적 특성에 따라 분류하는 데 몇 가지 논란이 있으나 1988년 처음으로 Neary 등⁴⁾이 3개의 하위유형으로 분류하였고 최근에는 초기 주된 증상에 기초하여 행동변이 전두측두엽 치매(behavioral variants of frontotemporal dementia), 의미 치매(semantic dementia), 진행성 비유창 실어증(progressive nonfluent aphasia)으로 분류한다. 또한 운동신경질환(motor neuron disease), 피질기저 증후군(corticobasal syndrome)이나 진행성 핵상마비 증후군(progressive supranuclear palsy syndrome)도 병리적 공통점뿐만 아니라 인지 및 행동적 변화 등의 임상 양상의 유사성 때문에 전두측두엽 치매의 범주에 포함한다.⁵⁾

전두측두엽 치매의 비인지적 증상인 행동 변화가 다른 정신질환 환자의 행동변화와 유사성이 많기 때문에 진단에 어려움이 있다. 더욱이 최근 신경병리학 연구를 통해 전두측두엽 치매가 타우(Tau), TAR DNA-binding protein-43(이하 TDP-43) 그리고 fused in sarcoma(이하 FUS) 등을 포함하는 많은 잠재적 변이들과 복잡한 관련이 있다는 것이 발견되고 있다.⁶⁾

본 종설을 통하여 전두측두엽 치매의 임상양상, 역학, 유전학, 면역병리학적 특징을 각각 살펴보고 전두측두엽 치매에 대한 이해와 다른 정신질환 및 신경퇴행성 질환과의 감별을 돕고자 한다. 또한 치료적 방법의 최신지견을 정리하였다.

역학적 특성

WHO는 20년마다 치매 환자가 두 배씩 늘어나 2050년에는 1억 3550만 명에 이를 것이라고 추정하였다.⁷⁾ 그 중 전두측두엽 치매는 전형적으로 중·후반 성년기에 존재하며 모든 전두측두엽 치매 환자 중 45~64세 환자가 60%를 차지한다.

전두측두엽 치매는 전체 치매의 약 2~5%를 차지하며 사후 부검한 치매 환자에서 병리학적 진단의 5~10%에 해당하고 이는 모든 나이대의 신경퇴행성 치매 원인 중 알츠하이머병과 루이소체 치매 다음으로 3번째 원인이다.⁸⁾ 하지만 질병에 대해서 놓치거나 오진하는 경우로 인하여 대부분의 숫자는 아마도 실제 유병률에 비해서 과소 평가되었을 것이다.

전두측두엽 치매의 발병률과 유병률의 추정은 질병의 희귀성과 진단기준의 다양성으로 인하여 어려움이 있다. 기존 유병률 연구를 살펴보면 미국의 십만 명당 15~22명(45~64세)에서 영국의 십만 명당 15.1~15.4명(45~64세), 이탈리아의 십만 명당 22명(45~64세), 일본의 십만 명당 2명(45~64세)까지 다양했으며,⁹⁾ 우리나라의 경우는 2011년 Kim 등¹⁰⁾이 지역사회에 거주하는 65세 이상 노인을 대상으로 한 조사 결과에 따르면 십만 명당 약 50명이었다. 발병률(incidence)연구 수는

훨씬 적은 편이며 대부분 미국과 유럽에서 시행되었고 미국의 십만 명당 4.1명(40~69세), 영국의 십만 명당 3.5명(45~64세), 스페인의 십만 명당 2.7명(45~64세)이었다.⁹⁾

전두측두엽 치매 환자 중 40%는 전두측두엽 치매의 가족력이 있으며 10%의 환자가 상염색체 우성의 유전을 가지고 있다. 전두측두엽 치매의 평균생존기간은 증상발생시점부터 6~11년으로 추정된다.¹¹⁾ 전반적으로 전두측두엽 치매는 알츠하이머 병보다 생존기간이 짧고 인지 기능 저하가 더 빠르다. 전두측두엽 치매 중 행동 변이 전두측두엽 치매는 모든 전두측두엽 치매 중 가장 흔한 임상 증후군으로 약 70%에 달한다.¹²⁾

임상적 특성

전두측두엽 치매는 초기의 임상적 특징을 기준으로 3개의 아형으로 분류가 가능하나 각각은 병리학적으로는 이질적인 차이가 있다. 행동변이 전두측두엽 치매는 초기에 비정상적 행동과 실행장애가 있으며 의미 치매는 이름대기와 개념적 지식(semantic knowledge)의 진행성 장애를 보이며 진행성 비유창 실어증은 말하기, 문법, 단어선택의 어려움을 나타낸다. 각 임상적 증후군들은 뇌의 특정 부위의 위축과 연관되어 있으며 조직학적 변화가 동반되기도 한다. 그 분류와 임상적 특징은 다음과 같다(Fig. 1)(Table 1).¹³⁾

전두측두엽 치매가 진행될수록 질병 초기의 국소 변성(focal degeneration)이 점차 전두엽과 측두엽의 넓은 부분으로 퍼지기 때문에 임상증후군 간의 증상이 서로 겹치며 나타나 시간이 지날수록 환자는 전반적 인지장애와 파킨슨병을 포함한 운동 장애 그리고 운동신경질환이 나타날 수 있다. 질병의 말기에는 환자는 음식 섭취 및 삼킴 어려움이 따르게 된다.¹⁴⁾

행동변이 전두측두엽 치매

알츠하이머병은 초기에 기억력과 시공간 능력의 저하를 보이지만 행동변이 전두측두엽 치매의 경우 초기 증상으로 서

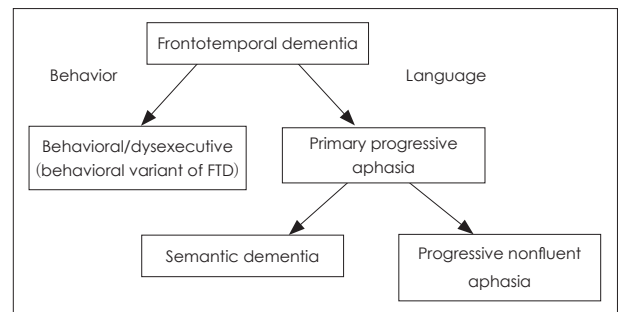


Fig. 1. Clinical subtype of frontotemporal dementia (FTD). Adapted from Josephs et al. Neurology 2006;66:41-48.⁵⁾

Table 1. Common clinical symptoms of the subtypes of FDT

	Common initial symptoms	Behavioral cognitive symptoms	Commonly affected region
Behavioral variant of FTD	Personality change	Disinhibition Impulsivity Stereotypies Apathy Hyperorality	Frontal/prefrontal cortex Anterior temporal cortex
Semantic dementia	Language abnormality	Interpersonal coldness Fluent dysphasia	Middle and inferior temporal neocortex
Progressive nonfluent aphasia	Language abnormality	Non-fluent/expressive aphasia	Left perisylvian cortex

Adapted from Lee. J Korean Geriatr Psychiatry 2012;16:67-74.¹³⁾ FDT : frontotemporal dementia

서히 시작되고 점진적으로 진행되는 인격 변화, 탈억제, 무감동 등을 보인다.¹⁵⁾ 탈억제는 사회적 예절을 지키지 않는 부적절한 행동이나 계획 없이 돈을 쓰는 등의 충동조절의 어려움, 도둑질, 노상방뇨, 부적절한 성적 행동, 충동적으로 사람을 때리고 도망가는 등의 범죄적 행동들로 나타나기도 한다. 탈억제로 인하여 경제적 어려움에 처하기도 한다. 비록 환자들이 부적절한 성적 언행들을 하지만 보통은 성욕이 감소되어 있다.¹⁴⁾

무감동은 자신의 일과 책임에 대한 흥미 상실, 사회적 위축, 그리고 개인위생 인식소실 등을 보여 우울증으로 잘못 오인될 수도 있다. 환자는 가족이나 친구에 대한 공감 결여, 사회적 관심과 다른 사람의 필요나 감정에 대한 관심이 감소되어 있다. 또한 자신의 행동에 대한 인식이 거의 없어 자신의 질병이나 문제에 대해서 적은 인식을 가지거나 아예 모르는 경우가 있다. 또한 주변 사람들은 환자의 변화를 알아차리지만 자신은 변화된 모습을 모르는 경우가 많다. 환자는 단순히 반복하는 움직임이나 충동적인 상동행동을 보이기도 한다. 또한 단것이나 알코올 등의 섭취가 많아져 폭식을 하거나 심지어 입으로 먹을 수 없는 물건을 입으로 먹으려 하는 행동도 흔하다. 어떤 환자들은 통증의 감각이 저하되어 있기도 하다.¹⁶⁾ 망상이나 환청과 같은 정신병적 증상은 흔하게 일어나지는 않는다.

가장 흔한 인지적 장애는 판단력의 저하, 실행기능의 장애, 집중력 저하 및 주의산만, 자신의 미래에 대해 상상하거나 계획하는 능력의 상실 등이 있다.¹⁷⁾ 또한 인지검사상 추상적 사고력과 반응억제, 유연성, 전환능력(set shifting) 등의 실행 능력 저하소견이 보인다. 반면 시공간 능력은 비교적 보존된다.¹²⁾

영상의학적 소견상 전두엽의 위축이 두드러지고(Fig. 2A) 기능적 신경영상의학 검사상 대사저하, 확산저하 등이 보인다.¹⁸⁾ 또한 가장 초기 변화로 배외측 전전두 피질(dorsolateral prefrontal cortex)이 종종 침범되며 전측 대상 피질(anterior cingulate cortex), 안와 전두 피질(orbital frontal cortex)과 전두 섬 피질(frontoinsula cortex)을 포함하는 내측 변연계 주위망(medial paralimbic network)의 변화는 알츠하이머병

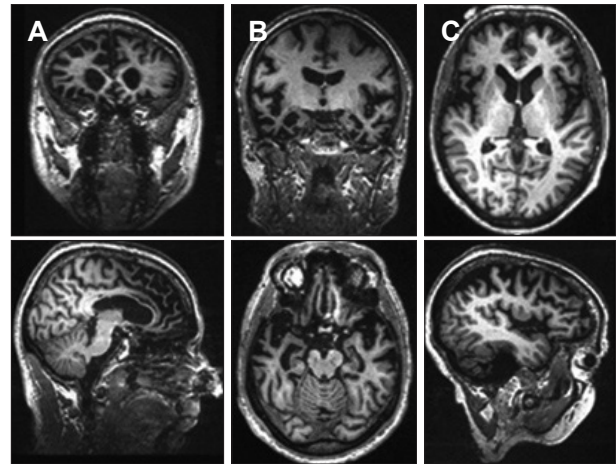


Fig. 2. MRI findings in frontotemporal dementia (FTD). T1-weighted images (A) behavioral-variant FTD, (B) semantic dementia, (C) progressive nonfluent aphasia. Adapted from Shinagawa and Miller. Academic Press 2014.¹²⁾

과 차이점이다.¹⁹⁾

배내측 전두 피질(dorsomedial frontal cortex)의 위축은 무감동 및 운동능력 저하와 관련이 있고 안와 전두 피질의 위축은 탈억제와 연관되어 있다. 어떤 환자들은 질병의 진행이 느리고 인지저하도 느리게 진행하며 자기공명영상(magnetic resonance imaging, 이하 MRI)과 양전자방출단층촬영(positron emission tomography, 이하 PET) 등에서 종종 정상으로 보인다. 이런 환자들은 종종 조울병, 아스퍼거 증후군, 혹은 인위적인 장애(factitious disease)로 진단되기도 한다.²⁰⁾

의미 치매

의미 치매는 언어는 유창하지만 어의 실어증(semantic aphasia) 및 실인증(agnosia)을 특징으로 하는 임상증후군이다.⁴⁾ 알츠하이머병 환자의 경우 언어 장애가 최초 증상일 수도 있지만 대개 단 단어 이해가 보존되고 단어 찾기 곤란이 가장 두드러지는 반면, 의미 치매 환자는 단 단어를 이해하는 데 어려움이 존재한다. 영상의학적 소견상 질병 초기 환자들은 전측 두엽(anterior temporal lobe)과 편도체(amygdale)의 비대칭

적 퇴행을 보인다(Fig. 2B).²¹⁾

좌측 전측두엽 위축이 우측 전측두엽 위축보다 대략 3배 더 흔하다. 초기 좌측 전측두엽의 위축이 현저한 경우에는 단어, 사물, 개념에 대한 의미지식(semantic knowledge)의 점진적 상실을 보이는 반면 우측 전측두엽의 위축이 현저한 환자들은 타인에 대한 관심 및 공감능력의 상실과 완고한 성격, 식사태도 변화 등의 행동 변화를 동반하여 나타난다. 의미 치매 환자들은 주로 명칭실어증(anomia)이 가장 흔한 증상이며 특히 평소 사용하지 않는 단어들을 이해하는 데 어려움을 보인다. 또한 다양한 형태의 실인증(agnosia)을 보이며 글, 소리, 냄새형식의 단어 의미들을 알아차리는데 어려움을 보인다. 난독증과 난필증을 보이기도 하지만 질병의 초기에 다른 언어 영역은 손상이 적어 정확한 문법이나 유창한 언어능력을 보이기도 한다.²²⁾

의미 치매 환자들 중 몇몇은 좌측 측두엽 위축으로 인하여 실어증이 나타나지만 시각 집중력 같은 우측 측두엽의 기능 증가를 보이기도 한다. 따라서 반복적인 퍼즐 게임, 보석 꿰기, 동전 모으기, 원예활동, 그림 그리기, 밝은 색 물건 수집과 같은 시각적 강박이 나타나기도 한다. 이와 반대로 우측 측두엽 위축의 환자들은 좌측 측두엽 기능이 증가되어 글, 편지, 전화번호 쓰기, 말장난 하기와 같은 언어적 강박 행동이 나타나기도 한다.¹⁴⁾

진행성 비유창 실어증

알츠하이머병 환자가 초기에 기억력 저하를 보이는 반면 진행성 비유창 실어증 환자는 인지장애나 행동의 이상 없이 말하기 어려워하고 자주 말이 끊기고 더듬거리거나 우물쭈물하는 등의 언어의 유창성, 발음, 단어 선택의 어려움을 나타낸다. 따라서 유창성검사에서 낮은 점수를 보이기도 한다. 또한 자발적 말하기, 따라 말하기, 문단 읽기 과제에서 다양한 형태적/구문적 오류를 보인다. 이는 좌측 실비안 고랑(left perisylvian area), 전두덮개(frontal operculum), 전운동 영역(premotor area), 보조운동영역(supplementary motor area), 전전두엽 피질(anterior insular) 부분의 위축, 대사저하, 확산저하 등과 연관이 있다(Fig. 2C).²³⁾

환자들은 복잡한 문장 이해의 어려움과 정도의 명칭실어증(anomia)을 보일 수 있지만 단 단어를 이해하거나 사물을 아는 것에는 영향을 받지 않는다. 글을 쓰는 것은 문법에 맞지 않고 음소 착어증을 보이며 글을 읽는데 유창하지 않고 노력을 많이 해야 한다. 실어증과 함께 신경인지검사상 정도의 실행기능의 장애를 보이는데 시공간능력이나 삽화적 기억(episodic memory)은 비교적 남아 있다. 행동 장애는 행동변이 전

두측두엽 치매나 의미 치매에 비해 흔하거나 심하지는 않다. 이는 전반적으로 안와 전두엽과 우측 대뇌 반구의 손상이 적은 것을 의미한다.²⁴⁾

운동신경질환

행동변이 전두측두엽 치매를 가진 환자의 12.5%가 상부 운동 신경 증상, 하부운동 신경증상, 구음장애, 연하곤란, 감정 실금을 가진 운동신경질환으로 발전하며 전두측두엽 치매 환자의 40%까지 정도의 운동신경질환으로 발전한다고 한다. 그러나 의미 치매나 진행성 비유창 실어증은 운동신경질환과 연관이 적은 편이다. 초기 파킨슨병은 전두측두엽 치매 환자의 20%까지 나타나고 그 중 행동변이 전두측두엽 치매에서 가장 자주 나타나며 그 다음으로 진행성 비유창 실어증에서 나타난다.²⁵⁾

전두측두엽 치매 환자는 피질기저 증후군이나 진행성 핵상마비 증후군의 특징을 가진다. 피질기저 증후군은 비대칭적 파킨슨병 증상, 감각-운동-피질 장애, 외계인 손 증후군(alien-limb syndrome), 근 긴장이상증의 특징을 가지고 있다. 진행성 핵상마비 증후군은 종적인 응시마비, 낙상, 연하곤란, 완서증, 자세의 불안정, 긴장이상 등을 보이고 있으며 행동이상으로는 실행기능의 저하, 무감동, 충동성 등이 흔하다.²⁶⁾

감별진단

전두측두엽 치매의 정확한 진단을 위해서 행동과 인지, 정동의 변화과정, 가족력 등의 주의 깊은 병력청취와 신경정신과적 검사, 실험실 검사, 영상의학적 검사 등이 필요하다. 많은 전두측두엽 치매 환자가 무감동, 정서적 위축을 보여 주요 우울증으로 오인되나 보통 그 외 다른 우울증상을 보이지 않거나 종종 우울감에 대해서 부인을 한다. 또한 전두측두엽 환자의 반복적이고 충동적인 행동을 강박증으로 보거나 이들 환자에서 보이는 망상이나 다행감 등은 조울증으로 오인되기도 한다.²⁷⁾

그 외에도 행동변이 전두측두엽 치매 환자에서 보이는 성격의 변화는 반사회성 인격장애, 분열성 인격장애, 분열형 인격장애 혹은 중독성 질환 등으로 보이기도 한다.

진행성 비유창 실어증 중에서 발화부족형 진행성 실어증(logopenic progressive aphasia)은 낱말 찾기의 어려움, 계산 실조, 명칭실어증을 특징으로 하며 이는 보통 알츠하이머 치매에서 나타난다.²⁸⁾ 이처럼 알츠하이머 치매와 전두측두엽 치매의 증상이 서로 겹치는 부분이 있지만 보통 초기 알츠하이머병은 전두측두엽 치매에 비해 기억력과 시공간 능력의 저하

Table 2. Diagnostic criteria for bvFTD by the International Behavioral Variant FTD Criteria Consortium

I. Neurodegenerative disease

The following symptom must be present to meet criteria for bvFTD :

- A. Shows progressive deterioration of behavior and/or cognition by observation or history (as provided by a knowledgeable informant)

II. Possible bvFTD

Three of the following behavioral/cognitive symptoms (A–F) must be present to meet criteria. Ascertainment requires that symptoms be persistent or recurrent, rather than single or rare events.

- A. Early* behavioral disinhibition (one of the following symptoms [A.1–A.3] must be present) :
 - A.1. Socially inappropriate behavior
 - A.2. Loss of manners or decorum
 - A.3. Impulsive, rash, or careless actions
- B. Early apathy or inertia (one of the following symptoms [B.1–B.2] must be present) :
 - B.1. Apathy
 - B.2. Inertia
- C. Early loss of sympathy or empathy (one of the following symptoms [C.1–C.2] must be present) :
 - C.1. Diminished response to other people's needs and feelings
 - C.2. Diminished social interest, interrelatedness, or personal warmth
- D. Early perseverative, stereotyped, or compulsive/ritualistic behavior (one of the following symptoms [D.1–D.3] must be present) :
 - D.1. Simple repetitive movements
 - D.2. Complex, compulsive, or ritualistic behaviors
 - D.3. Stereotypy of speech
- E. Hyper-orality and dietary changes (one of the following symptoms [E.1–E.3] must be present) :
 - E.1. Altered food preferences
 - E.2. Binge eating, increased consumption of alcohol or cigarettes
 - E.3. Oral exploration or consumption of inedible objects
- F. Neuropsychological profile : executive/generation deficits with relative sparing of memory and visuospatial functions (all of the following symptoms [F.1–F.3] must be present) :
 - F.1. Deficits in executive tasks
 - F.2. Relative sparing of episodic memory
 - F.3. Relative sparing of visuospatial skills.

III. Probable bvFTD

All of the following symptoms (A–C) must be present to meet criteria.

- A. Meets criteria for possible bvFTD
- B. Exhibits significant functional decline (by caregiver report or as evidenced by Clinical Dementia Rating Scale or Functional Activities Questionnaire scores)
- C. Imaging results consistent with bvFTD (one of the following [C.1–C.2] must be present) :
 - C.1. Frontal and/or anterior temporal atrophy on MRI or CT
 - C.2. Frontal and/or anterior temporal hypoperfusion or hypometabolism on PET or SPECT.

IV. BvFTD with Definite FTLN Pathology

Criterion A and either criterion B or C must be present to meet criteria

- A. Meets criteria for possible or probable bvFTD
- B. Histopathological evidence of FTLN on biopsy or at post-mortem
- C. Presence of a known pathogenic mutation.

V. Exclusion Criteria for bvFTD

Criteria A and B must be answered negatively for any bvFTD diagnosis. Criterion C can be positive for possible bvFTD but must be negative for probable bvFTD

- A. Pattern of deficits is better accounted for by other non-degenerative nervous system or medical disorders
- B. Behavioral disturbance is better accounted for by a psychiatric diagnosis
- C. Biomarkers strongly indicative of Alzheimer's disease or other neurodegenerative process.

Adapted from Rascofsky et al. Brain 2011;134(Pt 9):2456-2477.³⁰⁾ * : As a general guideline 'early' refers to symptom presentation within the first 3 years. bvFTD : behavioral variant frontotemporal dementia, FTLN : frontotemporal lobar degeneration, PET : positron emission tomography, SPECT : single photon emission CT

와 영상 의학적 검사상 전반적인 뇌의 위축을 보이지만 비교적 적절한 사회적 행동을 한다.

루이소체 치매와 전두측두엽 치매는 공통적으로 실행기능의 저하, 파킨슨병, 환청 등의 증상이 보일 수 있지만 루이소체 치매 환자의 경우 전두측두엽 치매에 비해 파킨슨병, 시공간 결함, 인지기능의 변동이 좀 더 뚜렷하다.²⁹⁾

진 단

전두측두엽 치매를 3개의 임상양상으로 분류하기까지 몇 개의 진단방법들이 제시되어 왔다. 처음으로 룬드맨체스터 그룹(The Lund and Manchester Group)이 1994년에 전두측두엽 치매 진단기준을 주장하였고 1998년 Neary 등⁴⁾이 이를 좀 더 세분화하여 전두측두엽 치매를 세 가지 주된 임상증상으로 분류하여 현재까지 임상 및 연구에 널리 쓰이고 있다. 이후 몇 번의 새로운 진단방법들이 제시되었고 2011년에는 국제 컨소시엄에서 이전보다 더 높은 민감도를 가진 행동변이 전두측두엽 치매의 진단 및 연구용 기준의 개정을 제시하였다(Table 2).³⁰⁾ 그 외에 2013년 미국 정신의학회가 발간한 DSM-5에서는 주요 신경인지장애뿐만 아니라 경도 신경인지장애 상태에서도 전두측두엽 치매의 진단을 내릴 수 있게 하였는데 치매의 증상이 서서히 시작하며 점진적으로 진행되고, 행동변이나 언어변이를 보이며, 학습과 기억 및 지각-운동기능은 상대적으로 보존되어 있는 경우로 정의하였다(Table 3).³¹⁾

영상의학적 소견

전두측두엽 치매는 MRI와 CT에서 전두엽과 측두엽의 현저한 위축이 보이며 특히 전두 섬 부위의 위축은 전두측두엽 치매를 시사하는 특징이다.¹⁸⁾

또한 fluorodeoxyglucose PET, functional MRI, single photon emission CT(이하 SPECT)상에서 전두측두엽 부위에 대사저하를 보이는데 이는 양측 두정엽 부위의 대사저하를 보이는 초기 알츠하이머병과의 차이점이라 할 수 있다.

MRI 일종인 diffusion tensor imaging(DTI)는 뇌의 조직 내 수분의 분산 정도를 측정하여서 뇌의 백질 기능을 평가하고 시각화하여 전두측두엽 치매의 임상적 아형을 구별하는데 이용될 수 있다. 행동변이 전두측두엽 치매의 경우 주로 양측성으로 백질의 손상이 보이거나 의미 치매의 경우 백질의 손상은 좀 더 국소적이며 주로 좌측 전두-측두-두정엽의 백질 손상을 특징적으로 보인다.³²⁾³³⁾

Functional MRI는 최근에 뇌 기능 신경 네트워크를 평가하는 방법으로 실행능력, 기억력, 시각 등 특정 신경구조학적 네트워크를 시각화 해준다. 그 중 집중력과 연관된 활동을 하는 동안 활성도가 감소하는 영역을 디폴트 모드 네트워크(default-mode-network)라 하며 이 부위는 해마(hippocampus)-대상(cingular)-측두엽(temporal)-두정엽(parietal) 등이 연결된 부위이다. 그리고 내부나 외부의 감정 자극에 지속적으로 활성도가 증가하는 영역을 현출성 네트워크(salience

Table 3. DSM-5 Major or Mild Frontotemporal Neurocognitive Disorder Diagnostic Criteria

-
- A. The criteria are met for major or mild neurocognitive disorder.
 - B. The disturbance has insidious onset and gradual progression.
 - C. Either (1) or (2) :
 - 1. Behavioral variant :
 - a. Three or more of the following behavioral symptoms :
 - i. Behavioral disinhibition.
 - ii. Apathy or inertia.
 - iii. Loss of sympathy or empathy.
 - iv. Perseverative, stereotyped or compulsive/ritualistic behavior.
 - v. Hyperorality and dietary changes.
 - b. Prominent decline in social cognition and/or executive abilities.
 - 2. Language variant :
 - Prominent decline in language ability, in the form of speech production, word finding, object naming, grammar, or word comprehension.
 - D. Relative sparing of learning and memory and perceptual-motor function.
 - E. The disturbance is not better explained by cerebrovascular disease, another neurodegenerative disease, the effects of a substance, or another mental, neurological, or systemic disorder.
- Probable frontotemporal neurocognitive disorder is diagnosed if either of the following is present ; otherwise, possible frontotemporal neurocognitive disorder should be diagnosed :
 - 1. Evidence of a causative frontotemporal neurocognitive disorder genetic mutation, from either family history or genetic testing.
 - 2. Evidence of disproportionate frontal and/or temporal lobe involvement from neuroimaging.
-

Adapted from American Psychiatric Association. American Psychiatric Publishing 2013.³¹⁾

network)라 하고 이 부위는 전대상피질(anterior cingulate cortex)-전두섬(fronto-insular)-편도체(amygdale)-선조체(striatum)이다. 행동변이 전두측두엽 치매 환자의 경우에는 현출성 네트워크가 감소하고 디폴트 모드 네트워크는 증가하는 반면 알츠하이머 치매 환자의 경우는 그 반대임이 밝혀졌다. 또한 전두측두엽 치매나 알츠하이머 치매 모두에서 보상효과로 인하여 손상되지 않은 뇌 부위에서 활성도가 증가하였다. 이처럼 각 질환에 따라 뇌 기능 신경 네트워크가 어떻게 영향을 받고 또 변화에 대한 연구는 각 질병의 감별진단 및 질환의 진행을 알아내는 데 도움이 되고 있다.³⁴⁾

Molecular PET 영상은 전두측두엽 치매와 알츠하이머병의 감별진단에 높은 특이도 및 전두측두엽 치매의 아형을 구분하는데 도움이 된다. 특히 fluorine 18 florbetapir PET(¹⁸F-florbetapir PET)는 체내의 베타 아밀로이드 판(beta amyloid plaque)의 침착 정도를 보여주어 전두측두엽 치매와 알츠하이머병의 감별력을 더욱 높여준다.³⁵⁾ 따라서 65세 미만의 진행성의 설명되지 않는 인지기능 저하나 비특이적 치매 환자의 경우에는 아밀로이드 영상이 추천되고 있다.

Molecular PET 영상 중 타우 영상(tau imaging)은 타우 응집 상태를 시각화 해준다. 따라서 타우와 관련되어 발생하는 신경퇴행성 질환을 조기에 발견하는 데 큰 가능성을 보여주고 있으며 특히 알츠하이머병과 타우 연관 알츠하이머병, 타우와 연관이 없는 치매를 감별할 수 있을 거라 기대하고 있다.³⁶⁾

신경병리학적 소견

전두측두엽 치매 환자의 신경병리학적 소견으로는 전두엽과 전측두엽의 위축을 보인다. 질병의 마지막 단계에 이르기 전까지 뇌의 후두엽은 비교적 손상되지 않는 특징이 있다.³⁷⁾ 대뇌피질의 현미경적 소견으로는 신경세포상실, 전두엽과 측두엽 피질 II, III 층(layer II, III)의 신경아교증(cortical gliosis)을 동반한 미세혈관 퇴행이 보인다. 백색질은 기저핵(basal ganglia)과 흑질(substantia nigra)부위의 수초(myeline)의 소실, 정상세포 신경아교증(astrocytic gliosis)과 신경세포상실(neuronal loss)이 보인다. 초기 변화는 전대상 피질, 전두 섬 피질, 안와 전두 피질, 대상-전두 이행대(cingulate frontal transitional zone) 등에서 일어난다. 특히 이 부위피질 V층(layer V) 속에는 피질과 피질하부를 통합하는 데 중요한 역할을 하는 fork cell, von Economo 신경이 존재하며 행동변이 전두측두엽 치매의 이른 초기에 퇴행하는 것으로 여겨지고 있다.³⁸⁾

전두측두엽 치매는 병리학적 진단의 측면으로서 전두측두엽 변성(frontotemporal lobar degeneration, 이하 FTL)이라 부르며 FTLD의 아형은 특징적인 비정상 단백질 침착의 형

태와 관련이 있다.⁶⁾ 그 중 microtubule-associated protein tau(이하 MAPT), TDP-43, FUS 등이 거의 모든 FTLD를 차지한다.

전두측두엽 치매의 임상적 진단으로 조직병리학적 원인을 예측하기엔 무리가 있으나 몇몇의 임상적 증후군과 조직병리학 사이의 강한 연관성이 존재한다. 행동변이 전두측두엽 치매는 조직병리학적으로 이질적이기 때문에 하나의 특정 병리학적 원인과 관련성이 적지만 의미 치매의 경우는 조직병리학적으로 대부분 FTLD-TDP type C와 관련이 있고 진행성 비유창 실어증의 경우는 FTLD-TDP type A나 FTLD-tau와 관련이 있다. 전두측두엽 치매와 관련 있는 운동질환은 대부분 조직병리학적으로 FTLD-TDP type B와 관련이 있다.⁶⁾

FTLD-Tau

타우는 미세관 관련 단백질(microtubule-associated protein, MAP)로 FTLD-tau는 모든 FTLD의 36~50% 가량을 차지한다.³⁹⁾ 그 중 픽병, 피질기저 증후군, 진행성 핵상마비 증후군이 가장 흔하다. 픽병은 부검을 한 모든 치매 중 5%, FTLD-tau 중 30%가량을 차지한다. 전두엽, 측두엽, 대상회의 위축을 보이는 특징을 보인다.

피질기저 증후군은 FTLD-tau 중 35%가량을 차지하며 배측 전전두 피질(dorsal prefrontal cortex), 보조 운동영역(supplementary motor area), 롤란드 주의 피질(peri-Rolandic cortex), 피질하 핵(subcortical nuclei) 등의 위축을 보인다.⁴⁰⁾

진행성 핵상마비 증후군은 FTLD-tau 중 31%가량을 차지하며 전두 용기(frontal convexity), 피질하의 위축을 보인다.⁴¹⁾

FTLD-TDP

TDP-43은 핵단백질로서 병적인 상황에서는 과인산화 되고 쪼개지게 되며 해마의 치상회(dentate gyrus), 전두측두엽 피질 2층, 척수의 앞뿔에 존재한다. FTLD-TDP는 FTLD 중 가장 흔한 신경병리로서 약 50%가량을 차지한다.⁴²⁾

FTLD-TDP는 세포핵과 세포질의 병리학적 형태 및 피질과의 연관성에 따라 type A, B, C로 나뉘게 된다. Type A는 프로그래놀린(progranulin) 돌연변이와 함께 주로 피질 2층과 주로 연관성이 있으며 산발적인 진행성 비유창 실어증과 연관되어 있다. Type B는 행동변이 전두측두엽 치매와 운동 신경질환과 연관이 있으며 type C는 행동변이 전두측두엽 치매와 의미 치매 환자의 피질 2층과 주로 관련성이 있다.⁴³⁾

FTLD-FUS

FUS는 핵 단백질로써 DNA 수선, RNA 스플라이싱 조절 역할을 하며 염색체 16번의 FUS 유전자 돌연변이는 전두측두엽 치매의 병리학적 원인으로 알려져 있다. FTLD-FUS와 연관된 행동변이 전두측두엽 치매는 모든 FTLD 중 10%가량을 차지한다. 환자들은 심한 선조체의 위축을 보이고 치상회(dentate gyrus)에 많은 FUS inclusion이 존재한다.⁴⁴⁾

유 전

전두측두엽 치매 환자의 30~50%, 행동변이 전두측두엽 치매 환자의 40%가량이 치매 가족력이 있어 강한 유전적 성향을 보이는 반면 의미 치매, 진행성 비유창 실어증의 경우는 훨씬 낮다.⁴⁵⁾ 분명한 상염색체 우성유전방식은 모든 전두측두엽 치매 환자의 10%에 해당한다. 상염색체 우성 전두측두엽 치매에서 중요한 역할을 하는 유전자는 MAPT, protein progranulin(이하 PGRN), hexanucleotide repeat expansion on chromosome 9(이하 C9ORF72) 등으로 모든 유전적 FTLD의 60%에 해당하며 다른 vasolin-containing protein(VCP), chromatin-modifying protein 2B(CHMP2B), transactive DNA-binding protein(TARDBP), FUS 등은 전두측두엽 치매의 소수를 차지한다. 따라서 전두측두엽 치매환자에게 전두측두엽 치매를 포함한 알츠하이머 치매, 파킨슨병, 운동신경질환, 혹은 후기발병 정신병 등의 상염색체 우성 유전질환의 가족력이 있는 경우에는 유전자 검사를 고려해야 한다.⁴⁶⁾ MAPT 돌연변이는 가족성 전두측두엽 치매의 원인으로 가장 먼저 알려진 유전자로서 미세소관(microtubule) 안정성을 변화시키고 타우의 응집을 증가시켜 신경퇴행을 유발한다.⁴⁷⁾ 염색체 17과 연관 있는 40개 이상의 MAPT 돌연변이가 가족력 있는 전두측두엽 치매 및 파킨슨병 환자와 관련 있는 것이 밝혀졌으며 가족성 전두측두엽 치매 사례의 20%가량을 설명해준다. MAPT 돌연변이와 연관된 가장 흔한 전두측두엽 치매는 행동변이 전두측두엽 치매이며, 의미 치매와 파킨슨 증후군도 또한 MAPT 돌연변이와 연관이 있다. MAPT 돌연변이는 대칭적 전내측 측두엽과 안와 전두 위축 등의 뇌위축 양상을 보인다.⁴⁸⁾

PGRN 돌연변이는 염색체 17에서 60개 이상이 발견되었다. 프로그래놀린을 부호화하는 PGRN 돌연변이는 엑손(exon)의 성장, 세포주기 조절, 염증의 조절 등 세포 발생과 종양형성에 중요한 역할을 하는 프로그래놀린의 뇌척수액과 혈청 안 농도를 2/3으로 감소시킨다. PGRN 돌연변이는 모든 전두측두엽 치매 사례의 5~10%가량 나타나며 가족성 전두측

두엽 치매의 22%까지 나타나 전두측두엽 치매의 원인으로써 MAPT 변형만큼 흔한 것으로 나타난다.⁴⁸⁾⁴⁹⁾ PGRN 돌연변이와 연관된 가장 흔한 전두측두엽 치매는 행동변이 전두측두엽 치매와 진행성 비유창 실어증이지만 알츠하이머 치매, 파킨슨병, 피질기저 증후군도 나타나며 운동신경질환은 드물었다. PGRN 돌연변이는 비대칭적 전두-두정-측두엽의 위축을 보이며 가장 흔한 행동변화로는 무감동과 사회적 위축이었고 환청과 망상도 자주 보고되었다.⁵⁰⁾

C9ORF72 유전자 돌연변이는 가족력이 있는 FTLD 사례의 25%에서 나타나며 전두측두엽 치매와 근육위축가 쪽 경화증(amyotrophic lateral sclerosis)의 가장 흔한 유전적 원인이다. 하지만 의미 치매와 진행성 비유창성 실어증은 흔하지 않았다.⁴⁵⁾ C9ORF72 돌연변이는 측두엽보다는 전두엽의 위축과 연관되어 있다.⁵¹⁾

치 료

아직 전두측두엽 치매를 치료하는 데 있어 공인된 치료 약물은 없다. 하지만 행동변이 전두측두엽 치매 환자는 알츠하이머병 환자와 비슷한 비율로 알츠하이머병 약물을 복용 중으로 알려져 있다.⁵²⁾ 따라서 치료의 목표는 대중적인 행동증상 조절을 목표로 한다. 하지만 최근 전두측두엽 치매의 유전학과 분자생물학적 이해의 발전으로 약물학적 전략도 행동증상조절에서 항타우단백질 같은 약물을 통해 병리학적 기저질환의 치료로 변화하고 있다.

전두측두엽 치매 환자의 심한 무감동, 강박행동, 초조감, 공격성, 충동성, 비정상적인 음식섭취 등의 행동 문제는 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(selective serotonin reuptake inhibitor, 이하 SSRI)의 사용으로 호전될 수 있다.⁵³⁾ 또한 트라조돈(trazodone)이 전두측두엽 치매의 예민감, 불안초조, 우울, 식이장애 등의 증상 조절에 효과가 있다는 연구 결과가 발표되고 있다.⁵⁴⁾

SSRI에 효과가 없는 초조감이나 예민감과 같은 심한 행동장애를 보이는 환자에게는 항정신병 약물을 고려할 수 있다. 저용량의 리스페리돈(risperidone), 올란자핀(olanzapine), 쿠에티아핀(quetiapine), 아리피프라졸(aripiprazole) 등이 탈억제, 공격적 행동의 증상 조절에 쓰일 수 있다.⁵⁵⁾ 하지만 항정신병 약물은 노인 치매 환자의 감염이나 심장질환 등으로 인한 사망률 1.6~1.7배 증가시킬 수 있기에 주의하여야 한다.⁵⁶⁾

아세틸콜린에스테라제 억제제는 알츠하이머병이나 루이소체 치매 등 콜린성 결손 질환의 인지적, 행동학적 증상을 감소시킨다. 따라서 전두측두엽 치매 치료에서 아세틸콜린에스테라제 억제제의 효과가 기대되었지만 많은 연구에서 일관된

결론

결과를 보이지 않았다.⁵⁷⁾ 리바스티그민(rivastigmine)이 행동 증상과 이로 인한 간병의 부담을 줄여 주었지만 인지기능 향상에는 큰 차이가 없었다는 연구⁵⁸⁾와 도네페질(donepezil) 치료 후 행동증상이 악화되었다는 연구 결과도 있다.⁵⁹⁾

최근 신경세포의 글루타민-매개 흥분성 독성 손상을 방지해주는 NMDA 수용체 길항제로서 아세틸콜린에스테라제 억제제와는 다른 기전을 가진 메만틴(memantine)에 대한 연구가 있다. 행동변이 전두측두엽 치매의 병인으로서 글루타민-매개 흥분성이 중요한 역할을 할 것이라는 몇몇의 연구 결과로 인해 행동변이 전두측두엽 치매 환자에게 메만틴의 효과에 대한 이중맹검 연구가 진행되었으나 전두측두엽 치매의 증상을 늦추거나 인지기능을 향상시키는 결과를 보이지는 않았다.⁶⁰⁾

전두측두엽 치매에 대한 분자생물학적 이해의 발전으로 질병을 효과적으로 치료하는 데 새로운 방향들이 제시되고 있다. 특히 타우 단백질이 해부학적 구조를 따라 뇌 안의 시냅스 사이로 퍼져 있다는 발견을 통해 타우 단백질 항체가 타우의 비정상적 증식을 막을 수 있고 더 나아가 질병의 진행을 막을 수 있다는 가능성에 대해 많은 관심이 기울어지고 있다.⁶¹⁾

또 다른 치료적 접근으로는 타우 단백질 결합 억제제와 미세관 안정 약물(microtubule stabilizing drug) 그리고 타우 백신의 개발이다. 또한 C9ORF72 돌연변이가 유전성을 가진 전두측두엽 치매의 가장 흔한 원인으로 밝혀진 후 C9ORF72 돌연변이의 mRNA 농도를 줄이기 위한 안티센스(antisense)의 개발에 관심이 증가하고 있으며 PGRN 돌연변이 신경퇴행질환의 경우 프로그래놀린의 농도를 증가시키기 위한 프로그래놀린의 상향조절에 대한 연구가 진행 중이다.⁶²⁾

전두측두엽 치매의 행동장애를 조절하기 위한 약물치료의 효과는 아직까지는 제한적이기 때문에 행동치료적 혹은 정신사회적 비약물적 치료 접근도 필수적이다. 비약물적 치료에는 크게 교육과 행동관리로 나눌 수 있다. 환자의 가족이나 간병인에게 환자의 증상의 원인이 전두엽의 기능의 장애 때문임을 교육함으로써 환자의 변화된 모습을 가족들이 받아들일 수 있고 이해하게 한다. 또한 환자의 상동행동이나 사회적으로 부적절한 말과 행동들, 음식에 대한 과도한 집착 등을 교정하기 위하여 환자가 올바른 행동을 할 수 있도록 도와주거나 음식에 접근하지 못하도록 제한 및 감시하는 것이 필요하다. 마지막으로 환자나 환자 가족들을 위한 정신사회적인 서비스에 대한 정보와 교육이 필요하다. 문제되는 상황에 대한 대처 방법부터 환자가 요양원에 입소해야 하는 시기 및 방법에 대해서 가족들과 상담을 해주는 것이 중요하다.¹³⁾⁶³⁾

전두측두엽 치매는 조기 발병 치매의 주요 원인으로 최근 10년간 의학계에 많은 관심을 끌고 있다. 행동변이 전두측두엽 치매는 인격변화, 탈억제, 무감동 등의 비정상적 행동이 특징이다. 따라서 전두측두엽 치매의 초기 변화와 조현병, 우울증, 조울증, 망상장애, 강박장애, 경계성 인격장애, 분열형 인격장애, 분열성 인격장애 등 감별하는 것은 어려울 수 있다. 의미 치매는 언어는 유창하나 어의 실어증 및 실인증을 특징으로 하며 진행성 비유창성 실어증은 언어의 유창성, 발음, 단어 선택의 장애를 특징으로 하는 신경퇴행성 질환이다. 국내에서는 2012년 Lee¹³⁾가 전두측두엽 치매에 관한 중설을 발표한 바 있다. 이번 논문은 이전과 비교해 전두측두엽 치매의 CT나 MRI의 소견과 함께 functional MRI, 타우 영상이나 ¹⁸F-fluorbetapir PET과 같은 molecular PET 등의 최신소견을 보강하였고 전두측두엽 치매와 연관성이 높은 MAPT, PGRN, C9ORF72 등의 유전적 소견 및 FTLD-tau, FTLD-TDP, FTLD-FUS 등의 신경병리학적 연구 결과를 기술하여 질병의 전반적 이해를 높이고자 하였다. 특히 Von Economo 신경과 fork cell의 발견은 전두측두엽 치매의 초기 퇴행에 중요한 역할을 할 것으로 주목받고 있다. 그럼에도 불구하고 아직까지 밝혀지지 않은 많은 질문들이 남아 있다. 따라서 자세한 임상적 정보와 신경정신학적 검사, 영상의학적 검사 등이 임상적 전두측두엽 증후군의 병리적 측면, 유전학적 측면을 예측하는 데 도움을 줄 것이다. 또한 전두측두엽 치매의 치료적 중재를 발전시키고 더 나아가 예방을 위해서 정확한 초기 진단의 발달도 필요하겠다.

중심 단어: 전두측두엽 치매 · 의미 치매 · 진행성 비유창성 실어증 · 진단 · 유전학 · 약물 치료.

Conflicts of interest

The authors have no financial conflicts of interest.

REFERENCES

- 1) Vieira RT, Caixeta L, Machado S, Silva AC, Nardi AE, Arias-Carrión O, et al. Epidemiology of early-onset dementia: a review of the literature. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2013;9:88-95.
- 2) Pick A. Ueber die Beziehungen der senilen Hirnatrophie zur Aphasie. *Prager Med Wschr* 1892;17:15-17.
- 3) Mesulam MM. Slowly progressive aphasia without generalized dementia. *Ann Neurol* 1982;11:592-598.
- 4) 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;51:1546-1554.
- 5) Josephs KA, Petersen RC, Knopman DS, Boeve BF, Whitwell JL, Duffy JR, et al. Clinicopathologic analysis of frontotemporal and corticobasal degenerations and PSP. *Neurology* 2006;66:41-48.
- 6) Mackenzie IR, Neumann M, Bigio EH, Cairns NJ, Alafuzoff I, Kril

- J, et al. Nomenclature and nosology for neuropathologic subtypes of frontotemporal lobar degeneration: an update. *Acta Neuropathol* 2010;119:1-4.
- 7) WHO. Media centre. Dementia fact sheet [updated 2016 April; cited 2016 May 23]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs362/en/>.
 - 8) Snowden JS, Neary D, Mann DM. Frontotemporal dementia. *Br J Psychiatry* 2002;180:140-143.
 - 9) Onyike CU, Diehl-Schmid J. The epidemiology of frontotemporal dementia. *Int Rev Psychiatry* 2013;25:130-137.
 - 10) Kim KW, Park JH, Kim MH, Kim MD, Kim BJ, Kim SK, et al. A nationwide survey on the prevalence of dementia and mild cognitive impairment in South Korea. *J Alzheimers Dis* 2011;23:281-291.
 - 11) Knopman DS, Roberts RO. Estimating the number of persons with frontotemporal lobar degeneration in the US population. *J Mol Neurosci* 2011;45:330-335.
 - 12) Shinagawa S, Miller BL. Frontotemporal Dementia. In: Rosenberg P, Pascual JM, editors. *Rosenberg's Molecular and Genetic Basis of Neurological and Psychiatric Disease*. 5th ed. London: Academic Press;2014. p.779-791.
 - 13) Lee KJ. Clinical Features and Therapeutic Approaches of Frontotemporal Dementia. *J Korean Geriatr Psychiatry* 2012;16:67-74.
 - 14) Bang J, Spina S, Miller BL. Frontotemporal dementia. *Lancet* 2015;386:1672-1682.
 - 15) Liu W, Miller BL, Kramer JH, Rankin K, Wyss-Coray C, Gearhart R, et al. Behavioral disorders in the frontal and temporal variants of frontotemporal dementia. *Neurology* 2004;62:742-748.
 - 16) Miller BL, Boeve BF. The behavioral neurology of dementia. Cambridge: Cambridge University Press;2009.
 - 17) Gregory CA, Serra-Mestres J, Hodges JR. Early diagnosis of the frontal variant of frontotemporal dementia: how sensitive are standard neuroimaging and neuropsychologic tests? *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 1999;12:128-135.
 - 18) Rosen HJ, Gorno-Tempini ML, Goldman WP, Perry RJ, Schuff N, Weiner M, et al. Patterns of brain atrophy in frontotemporal dementia and semantic dementia. *Neurology* 2002;58:198-208.
 - 19) Rabinovici GD, Seeley WW, Kim EJ, Gorno-Tempini ML, Rascovsky K, Pagliaro TA, et al. Distinct MRI atrophy patterns in autopsy-proven Alzheimer's disease and frontotemporal lobar degeneration. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 2007-2008;22:474-488.
 - 20) Davies RR, Kipps CM, Mitchell J, Kril JJ, Halliday GM, Hodges JR. Progression in frontotemporal dementia: identifying a benign behavioral variant by magnetic resonance imaging. *Arch Neurol* 2006;63:1627-1631.
 - 21) Hodges JR. Frontotemporal dementia (Pick's disease): clinical features and assessment. *Neurology* 2001;56(11 Suppl 4):S6-S10.
 - 22) Seeley WW, Bauer AM, Miller BL, Gorno-Tempini ML, Kramer JH, Weiner M, et al. The natural history of temporal variant frontotemporal dementia. *Neurology* 2005;64:1384-1390.
 - 23) Josephs KA, Duffy JR, Strand EA, Whitwell JL, Layton KF, Parisi JE, et al. Clinicopathological and imaging correlates of progressive aphasia and apraxia of speech. *Brain* 2006;129(Pt 6):1385-1398.
 - 24) Rosen HJ, Allison SC, Ogar JM, Amici S, Rose K, Dronkers N, et al. Behavioral features in semantic dementia vs other forms of progressive aphasia. *Neurology* 2006;67:1752-1756.
 - 25) Le Ber I, Guedj E, Gabelle A, Verpillat P, Volteau M, Thomas-Anterion C, et al. Demographic, neurological and behavioural characteristics and brain perfusion SPECT in frontal variant of frontotemporal. *Brain* 2006;129(Pt 11):3051-3065. dementia.
 - 26) Litvan I, Agid Y, Calne D, Campbell G, Dubois B, Duvoisin RC, et al. Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome): report of the NINDS-SPSP international workshop. *Neurology* 1996;4:1-9.
 - 27) Woolley JD, Khan BK, Murthy NK, Miller BL, Rankin KP. The diagnostic challenge of psychiatric symptoms in neurodegenerative disease: rates of and risk factors for prior psychiatric diagnosis in patients with early neurodegenerative disease. *J Clin Psychiatry* 2011;72:126-133.
 - 28) Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, Kertesz A, Mendez M, Cappa SF, et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology* 2011;76:1006-1014.
 - 29) Claassen DO, Parisi JE, Giannini C, Boeve BF, Dickson DW, Josephs KA. Frontotemporal dementia mimicking dementia with Lewy bodies. *Cogn Behav Neurol* 2008;21:157-163.
 - 30) Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, Mendez MF, Kramer JH, Neuhaus J, et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain* 2011;134(Pt 9):2456-2477.
 - 31) American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Publishing;2013. p.614-616.
 - 32) Zhang Y, Schuff N, Du AT, Rosen HJ, Kramer JH, Gorno-Tempini ML, et al. White matter damage in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease measured by diffusion MRI. *Brain* 2009;132(Pt 9):2579-2592.
 - 33) Agosta F, Scola E, Canu E, Marcone A, Magnani G, Sarro L, et al. White matter damage in frontotemporal lobar degeneration spectrum. *Cereb Cortex* 2012;22:2705-2714.
 - 34) Seeley WW, Crawford RK, Zhou J, Miller BL, Greicius MD. Neurodegenerative diseases target large-scale human brain networks. *Neuron* 2009;62:42-52.
 - 35) Xia CF, Arteaga J, Chen G, Gangadharmath U, Gomez LF, Kasi D, et al. [(18)F]T807, a novel tau positron emission tomography imaging agent for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2013;9:666-676.
 - 36) Maruyama M, Shimada H, Suhara T, Shinotoh H, Ji B, Maeda J, et al. Imaging of tau pathology in a tauopathy mouse model and in Alzheimer patients compared to normal controls. *Neuron* 2013;79:1094-1108.
 - 37) Broe M, Hodges JR, Schofield E, Shepherd CE, Kril JJ, Halliday GM. Staging disease severity in pathologically confirmed cases of frontotemporal dementia. *Neurology* 2003;60:1005-1011.
 - 38) Kim EJ, Sidhu M, Gaus SE, Huang EJ, Hof PR, Miller BL, et al. Selective fronto-insular von Economo neuron and fork cell loss in early behavioral variant frontotemporal dementia. *Cereb Cortex* 2016;26:1843.
 - 39) Sieben A, Van Langenhove T, Engelborghs S, Martin JJ, Boon P, Cras P, et al. The genetics and neuropathology of frontotemporal lobar degeneration. *Acta Neuropathol* 2012;124:353-372.
 - 40) Dickson DW, Hauw JJ, Agid Y, Litvan I. Progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration. In: Dickson DW, Weller R, editors. *Neurodegeneration: The molecular pathology of dementia and movement disorders*. Chichester: Wiley-Blackwell;2011. p.135-155.
 - 41) Boxer AL, Geschwind MD, Belfor N, Gorno-Tempini ML, Schauer GF, Miller BL, et al. Patterns of brain atrophy that differentiate corticobasal degeneration syndrome from progressive supranuclear palsy. *Arch Neurol* 2006;63:81-86.
 - 42) Josephs KA, Hodges JR, Snowden JS, Mackenzie IR, Neumann M, Mann DM, et al. Neuropathological background of phenotypical variability in frontotemporal dementia. *Acta Neuropathol* 2011;122:137-153.
 - 43) Rohrer JD, Geser F, Zhou J, Gennatas ED, Sidhu M, Trojanowski JQ, et al. TDP-43 subtypes are associated with distinct atrophy patterns in frontotemporal dementia. *Neurology* 2010;75:2204-2211.
 - 44) Mackenzie IR, Foti D, Woulfe J, Hurwitz TA. Atypical frontotemporal lobar degeneration with ubiquitin-positive, TDP-43-negative neuronal inclusions. *Brain* 2008;131(Pt 5):1282-1293.

- 45) **Borroni B, Alberici A, Archetti S, Magnani E, Di Luca M, Padovani A.** New insights into biological markers of frontotemporal lobar degeneration spectrum. *Curr Med Chem* 2010;17:1002-1009.
- 46) **Le Ber I.** Genetics of frontotemporal lobar degeneration: an up-date and diagnosis algorithm. *Rev Neurol (Paris)* 2013;169:811-819.
- 47) **Hutton M, Lendon CL, Rizzu P, Baker M, Froelich S, Houlden H, et al.** Association of missense and 5'-splice-site mutations in tau with the inherited dementia FTDP-17. *Nature* 1998;393:702-705.
- 48) **Rohrer JD, Lashley T, Schott JM, Warren JE, Mead S, Isaacs AM, et al.** Clinical and neuroanatomical signatures of tissue pathology in frontotemporal lobar degeneration. *Brain* 2011;134(Pt 9):2565-2581.
- 49) **Seelaar H, Kamphorst W, Rosso SM, Azmani A, Masdjedi R, de Koninck I, et al.** Distinct genetic forms of frontotemporal dementia. *Neurology* 2008;71:1220-1226.
- 50) **Chen-Plotkin AS, Martinez-Lage M, Sleiman PM, Hu W, Greene R, Wood EM, et al.** Genetic and clinical features of progranulin-associated frontotemporal lobar degeneration. *Arch Neurol* 2011;68:488-497.
- 51) **Whitwell JL, Weigand SD, Boeve BF, Senjem ML, Gunter JL, DeJesus-Hernandez M, et al.** Neuroimaging signatures of frontotemporal dementia genetics: C9ORF72, tau, progranulin and sporadics. *Brain* 2012;135(Pt 3):794-806.
- 52) **Bei Hu, Ross L, Neuhaus J, Knopman D, Kramer J, Boeve B, et al.** Off-label medication use in frontotemporal dementia. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 2010;25:128-133.
- 53) **Swartz JR, Miller BL, Lesser IM, Darby AL.** Frontotemporal dementia: treatment response to serotonin selective reuptake inhibitors. *J Clin Psychiatry* 1997;58:212-216.
- 54) **Lebert F, Stekke W, Hasenbroeckx C, Pasquier F.** Frontotemporal dementia: a randomised, controlled trial with trazodone. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004;17:355-359.
- 55) **Moretti R, Torre P, Antonello RM, Cazzato G, Griggio S, Bava A.** Olanzapine as a treatment of neuropsychiatric disorders of Alzheimer's disease and other dementias: a 24-month follow-up of 68 patients. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 2003;18:205-214.
- 56) **U.S. Food and Drug Administration.** Information for healthcare professionals: conventional antipsychotics. June 16, 2008 [cited 2014 Nov 10]. Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm124830.htm>.
- 57) **Huey ED, Putnam KT, Grafman J.** A systematic review of neurotransmitter deficits and treatments in frontotemporal dementia. *Neurology* 2006;66:17-22.
- 58) **Moretti R, Torre P, Antonello RM, Cattaruzza T, Cazzato G, Bava A.** Rivastigmine in frontotemporal dementia: an open-label study. *Drugs Aging* 2004;21:931-937.
- 59) **Mendez MF, Shapira JS, McMurtray A, Licht E.** Preliminary findings: behavioral worsening on donepezil in patients with frontotemporal dementia. *Am J Geriatr Psychiatry* 2007;15:84-87.
- 60) **Boxer AL, Knopman DS, Kaufer DI, Grossman M, Onyike C, Graf-Radford N, et al.** Memantine in patients with frontotemporal lobar degeneration: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2013;12:149-156.
- 61) **Sanders DW, Kaufman SK, DeVos SL, Sharma AM, Mirbaha H, Li A, et al.** Distinct tau prion strains propagate in cells and mice and define different tauopathies. *Neuron* 2014;82:1271-1288.
- 62) **Cenik B, Sephton CF, Dewey CM, Xian X, Wei S, Yu K, et al.** Suberoylanilide hydroxamic acid (vorinostat) up-regulates progranulin transcription: rational therapeutic approach to frontotemporal dementia. *J Biol Chem* 2011;286:16101-16108.
- 63) **Merrilees J.** A model for management of behavioral symptoms in frontotemporal lobar degeneration. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2007;21:S64-S69.