

额颞叶痴呆

戴东方, 张海峰

(中共中央办公厅警卫局保健处, 北京 100017)

[摘要] 额颞叶痴呆是一种与基因突变有关的因额叶和(或)颞叶的退行性变导致的一组临床综合征, 以进行性精神行为异常、执行功能障碍、语言损害为主要表现, 最终发展为全面的痴呆, 同时可合并其他运动障碍, 是常见的早老性痴呆, 在临床表现、病理、遗传方面具有异质性, 预后不佳。本文从该病的病因、临床表现、诊断、治疗、预后等多方面进行了介绍, 以期提高对该病的认识。

[关键词] 额颞叶变性; 病理过程; 体征和症状; 诊断, 鉴别; 治疗; 预后

中图分类号: R749.16 文献标识码: A DOI: 10.3969/J.issn.1672-6790.2018.05.035

Frontotemporal dementia Dai Dongfang, Zhang Haifeng (Department of Healthcare, Bureau of Guard, General Office of the Communist Party of China, Beijing 100017, China)

[Abstract] Frontotemporal dementia is a group of clinical syndromes associated with gene mutation, due to degenerative in the frontal temporal lobe, it manifested in the mental behavior abnormalities, executive dysfunction, language impairment and eventually developed into full-blown dementia, sometimes combined other sports disorders. It is a relatively common occurrence of dementia in the early years of old age and has heterogeneity in clinical manifestations, pathological changes and genetic factors. It has poor prognosis.

[Keywords] Frontotemporal lobar degeneration; Pathologic processes; Signs and symptoms; Diagnosis, differential; Therapy; Prognosis

额颞叶痴呆 (FTD) 是因额叶和(或)颞叶的退行性变导致的一组临床综合征, 以进行性精神行为异常、执行功能障碍、语言损害为主要表现, 随着时间推移进展为更全面的痴呆, 同时可合并其他运动障碍, 是仅次于阿尔茨海默病 (AD)、路易体痴呆 (DLB) 的痴呆类型。疾病早期在认知明显下降前有较长一段时间的行为症状及人格改变的阶段, 疾病晚期时与 AD 相似, 鉴别困难, 因此在临床工作中 FTD 易被误诊误治^[1]。

1 FTD 的命名和分类

1892 年捷克精神病学家 Arnold Pick 首先报道数例语言障碍合并精神行为异常的患者, 病理检查发现大脑严重的额颞叶萎缩, 其后研究发现病变部位存在弥散性气球样神经元细胞、包浆内有嗜银包涵体 (Pick 细胞、Pick 小体), 1926 年 Onari 和 Spatz 将这种以额颞叶萎缩为主的疾病称之为“Pick 氏病”^[2]。20 世纪 90 年代, Neary 等学者发现某些临床特征与 Pick 氏病相似的额颞叶萎缩病例, 缺乏

Pick 细胞、Pick 小体的病理表现, 遂将这一类疾病统称为额颞叶变性 (FTLD)^[3], FTD 做为 FTLD 分型的一种^[4]。随着认识的提高, 2011 年国际行为变异型额颞叶痴呆标准联盟公布了新的诊断标准, 将其分为可能、很可能、确诊三个等级。目前通常依据临床表现 (人格、行为和语言异常) 将 FTLD 分为行为变异型额颞叶痴呆 (bvFTD)、进行性非流利性失语 (PNFA)、语义性痴呆 (SD) 三大类型。虽然额颞叶变性萎缩的疾病谱不同, 包括一系列临床和病理不同的表型, 但随着病程的进展, 其病变范围会进一步扩大, 可累及脊髓前角细胞合并运动神经元病, 伴肌萎缩侧索硬化、皮质基底节变性等, 部分患者还可合并帕金森综合征^[5], 最终发展为痴呆^[6]。

2 发病和流行病学特点

FTD 是神经系统退行性痴呆中的第 3 大常见病因, 好发于 45 ~ 64 岁的中老年人, 据报最早 17 岁, 晚至 80 岁均有起病, 65 岁以下发病率为 (5 ~ 15) / 10 万, 该年龄段发病者约占所有患者的 60% ~

基金项目: 军队保健专项课题资助项目 (14BJZ46)

作者简介: 戴东方, 主任医师, Email: dfdai@sina.com

80%,被认为是一种早发性痴呆,不同临床亚型之间的平均临床发病年龄无统计学差异,但性别分布各不相同,bvFTD和SD患者以男性为主,而PNFA以女性多见^[7]。有研究认为FTD占早发神经退行性痴呆的第2位,占老年神经退行性痴呆的第3位,约占全部痴呆的1/4^[8-9]。

3 病因和病理

FTD的病因和发病机制尚未明确。FTD有高度遗传性,30%~50%患者有至少一个亲属出现类似病情,遗传上呈多样性,部分可观察到常染色体显性遗传模式^[10]。遗传病理学研究发现部分FTD发生与位于17号染色体的主要微管相关蛋白tau基因(MAPT)有关^[11],tau蛋白促进微管组装,参与维持细胞形态,物质运输,细胞分裂等重要生物学过程,其基因的变异,可导致tau蛋白与微管的结合力降低,微管崩解,神经元损害^[12],而tau蛋白的异常沉积,又促使细胞变性^[13];研究发现颗粒体蛋白基因(PGRN)突变占家族性FTD病例中的相当大部分,PGRN基因突变,可导致生长因子减少,阻碍神经的生长和修复;此外尚发现TARDBP、FUS、CHMP2B、VCP、SQSTM1、UBQLN2、TREM2、DCTN1、OPTN等多达16种基因的突变与FTD发病有关^[14]。多因素构成了FTD病理谱^[15],主要表现为全脑重量减轻,局限性脑萎缩,萎缩位于大脑半球的额叶、颞叶和岛叶区域、顶叶前部,有时形成“刀切样”萎缩,临床上不同亚型起病部位从各自特定的区域开始,不完全相同,随着疾病进展,病变常延及其他部位,部分可累及基底节、黑质等皮质下结构^[16]。组织学可见受累皮层微空泡变性、神经元脱失、部分可见神经元肿胀、白质脱髓鞘改变和胶质细胞增生,有些基底节、黑质有严重的神经元丢失,神经元和/或胶质细胞的胞质和/或细胞核可见异常的蛋白包涵体,免疫组织化学染色部分病例可见tau和泛素染色阳性。

4 临床表现

FTD多为隐袭起病,持续进展。典型表现为人格和社会行为进行性改变,或是一种进行性失语症形式,两种情况持续进展最终为全面痴呆。少数患者在疾病初始表现后可能出现运动症状。虽然随着疾病的进展,大部分患者可被识别为一种特征性的临床综合征;但许多病例各种症状之间有非常多重叠,不能被明确地归为某一特定类型,尤其是在病程早期阶段^[17]。与AD相比,FTD的进展显得更为迅速,该病从诊断至死亡的时间常常介于4~8年之

间,表现为运动神经元变异型FTD患者的存活时间似乎更短。

4.1 人格和社会行为进行性改变 行为变异型FTD最常见的表现是进行性人格和行为改变,特点包括:(1)人格改变。可表现为情感淡漠伴社交退缩、自发性丧失,意志缺失,可被误诊为抑郁症。有些患者会出现社交脱抑制和冲动行为,导致他们有多种方式的行动表现:从表情过度伤感到攻击性暴力行为;有些患者的表现在消极行为和去抑制之间转换。(2)缺乏自知力。患者无法察觉他们的表现缺陷,在症状发生的2年内,均出现了自知力受损。(3)社会意识丧失。患者可能以不同于发病前的行为方式,违反社会规范;礼仪观念改变,出现不合时宜的冒犯性言论和行为,在不合适的地方大小便,而无明显顾虑;可能做出反社会甚至是犯罪行为。(4)刻板行为或仪式化行为。包括坚持吃相同的食物,或反复使用某一“标语”式语句,不断囤积、计数和踱步。(5)饮食模式改变。常常暴食,或发展为食品狂或饮酒过度,随着疾病的进展,可能会尝试进食非食物。(6)情感迟钝和缺乏移情。更加以自我为中心,不关心家人和朋友,以及“冷酷”,难以识别他人的情感表达。(7)精神僵化。常常不知变通地坚持惯例,同样也无法适应新环境或无法理解他人的观点。(8)注意力调节缺陷。患者可表现为注意力涣散且不连贯,或表现为执拗行为,有些患者会反复使用视线范围内的物品,尽管这些物品与当时的场合没有关系。

在病程早期,bvFTD患者的认知功能可能相对完整,随着疾病进展,出现认知功能缺陷,尤其是执行功能、解决问题、判断、注意、组织和计划能力,而记忆力以及视觉感知和空间技能保留较好。虽然言语模式改变不如FTD其他亚型突出,但也会出现,可表现为无自发性和言语输出贫乏,或是表现为言语增多、急促、刻板言语、模仿言语。稍早期可能出现额叶释放征(强握、吸吮反射、大小便失禁)^[18]。

4.2 原发性进行性失语(PPA) 起病隐匿,特征是在早期出现显著的语言障碍,突出表现为逐渐加重的语言生成、命名、语句组织或词语理解障碍。失语症是疾病早期最显著的认知障碍,之后其他认知功能受到累及,除了语言相关的功能外,通常不会影响其他日常生活功能。PPA包括3种亚型:SD、PNFA和logopenic型进行性失语^[19],其中SD和PNFA属于FTLD范畴。PNFA与bvFTD相比,稍为少见,命

名障碍最早出现,表现为找词困难和物品命名受损,自发性言语不流利^[20]。在出现更为全面性的痴呆之前,可持续数年功能障碍局限于语言表达功能,有些患者继续发生行为改变或运动神经元病的症状、或皮质基底核变性的症状。SD 通常最初表现为进行性言语障碍,流利性正常,但理解能力受损、命名障碍和语义性错乱,复述大致正常^[21],患者无法意识到自己的缺陷,更倾向于承认找词困难,而不承认出现理解障碍,许多患者也表现为所谓的表层失读和失写^[22]。尽管在起病时社会举止行为通常正常,SD 患者与 PNFA 患者相比,bvFTD 的典型行为问题更为常见,出现更早。

4.3 运动综合征 有些 FTD 患者在病程中将会发生运动功能受损综合征,包括:运动神经元病,皮质基底节变性,进行性核上性麻痹等。

FTD 患者症状丰富,各亚型在特定阶段形成各自特异性的临床表现,随着疾病进展,发展至完全性失语及全面痴呆,完全依赖看护照料。疾病后期,患者因为运动障碍、进食障碍、二便障碍等,常出现跌倒、骨折、吸入性肺炎、泌尿系感染、营养不良、压疮等并发症。

5 诊断和鉴别诊断

对 FTD 正确的早期诊断,有利于 FTD 患者早期防治,也有助于减轻 FTD 患者的照料和社会经济负担。发病早期症状并不具有特异性,可与其他神经退行性疾病重叠,难以严格区分。FTD 主要根据临床评估做出诊断,在采集病史时应注意询问特征性异常行为和语言障碍等早期症状。神经心理测试对诊断有一定帮助。神经影像学检查可以排除其他病变,并可提供支持性发现。其他实验室检查通常用于排除可能的、可逆转的、认知功能障碍的协同因素或者病因,目前尚无确定的诊断 FTD 的生物学标志物^[23-24]。

5.1 神经心理学评估 神经心理评估可帮助进行诊断和鉴别诊断。FTD 早期患者其 MMSE 或 WMS 评分可能正常,而在疾病晚期,则难于进行测试^[25]。

(1)bvFTD:表现为显著的额叶功能损害,评价执行功能和人格行为的测验对其敏感,患者在威斯康星卡片分类测验、伦敦塔测验、连线测验、Stroop 干扰测验等表现差,额叶行为问卷有助于额颞叶痴呆的早期诊断,对鉴别额颞叶痴呆和其他痴呆类型的准确率为 92.7%。

(2)PNFA:表现为非流利失语,语言功能评估

较敏感,常用的检查有波士顿命名测验、汉语失语成套测验、语义或语音流畅性测验。

(3)SD:常用语义能力相关测试进行评测,包括物体命名、图画命名、描述命名、词画匹配、词定义任务、归类任务、语义范畴流畅性测验等,但是语义障碍常影响其他认知测试,如问患者现在什么季节,患者由于不明白季节的含义,不能回答。

5.2 脑影像学检查 头 CT 或 MRI 检查可见额叶和颞叶局限性萎缩,病变可对称或不对称,PNFA 患者可见右侧外侧裂周围局限性萎缩,PPA 患者特点为左侧颞枕叶非对称性萎缩,SD 患者可见左侧前颞叶萎缩。磁共振弥散张量成像显示,bvFTD 患者连接额叶或颞叶的白质传导束异常。PET 或 SPECT 显示相应部位代谢降低,较 MRI 出现更早。影像学检查是排除肿瘤等新生物、血管性疾病、脱髓鞘疾病等的重要手段,对鉴别 AD 和血管性痴呆有很大帮助,特别是功能影像学异常^[26-27]。

5.3 诊断标准 根据老年前期隐袭起病,早期以精神行为异常和语言功能障碍为突出表现,其他认知损害相对较轻,病情持续进展,结合影像学,排除其他疾病导致的上述症状,进行诊断。随着我国对 FTLTD 疾病的认识逐渐提高,2014 年中国额颞叶变性专家共识提出,采纳国际 FTD 标准联盟的诊断标准应用于临床诊断^[28]。

(1)bvFTD 诊断标准:①神经系统退行性病变:必须存在行为和(或)认知功能进行性恶化。②疑似 bvFTD:必须存在以下行为/认知表现中的至少 3 项,且为持续性或复发性,而非单一或罕见事件:早期去抑制行为(不恰当的社会行为,缺乏礼仪或社会尊严感缺失,冲动鲁莽或粗心大意);早期出现冷漠和(或)迟钝;早期出现缺乏同情/移情(对他人的需求和感觉缺乏反应,缺乏兴趣、人际关系或个人情感);早期出现持续性/强迫性/刻板性行为(简单重复的动作,复杂强迫性/刻板性行为、刻板语言);口欲亢进和饮食习惯改变(饮食好恶改变,饮食过量,烟酒摄入量增加,异食癖);神经心理表现(执行障碍合并相对较轻的记忆及视觉功能障碍,执行功能障碍,相对较轻的情景记忆障碍,相对较轻的视觉功能障碍)。③可能为 bvFTD:必须存在下列所有条件才符合标准:符合疑似 bvFTD 的标准,生活或社会功能受损,影像学表现符合 bvFTD:CT 或 MRI 显示额叶和(或)前颞叶萎缩,PET 或 SPECT 显示额叶和(或)前颞叶低灌注或低代谢。④确诊为 bvFTD:

必须存在下列 A 标准与 B 或 C 标准中的 1 项, A-符合疑似 bvFTD 或可能的 bvFTD, B-活体组织检查或尸体组织检查有额颞叶变性的组织病理学证据, C-存在已知的致病基因突变。⑤bvFTD 的排除标准:诊断 bvFTD 时下列 3 项均必须为否定;疑似 bvFTD 时, C 可为肯定。A-症状更有可能是由其他神经系统非退行性疾病或内科疾病引起, B-行为异常更符合精神病学诊断, C-生物标志物强烈提示阿尔茨海默病或其他神经退行性病变。

(2) PNFA 诊断标准:①临床诊断至少具有下列核心特征之一:语言生成中的语法缺失, 说话费力、断断续续、带有不一致的语音错误和失真(言语失用);至少具有下列其他特征中的 2 个及以上:对语法较复杂句子的理解障碍, 对词汇的理解保留, 对客体的语义知识保留。②有影像学检查支持的 PNFA 的诊断应具有下列 2 项:符合 PNFA 的临床诊断;影像学检查必须至少具有以下 1 个及以上: MRI 显示明显的左侧额叶后部和岛叶萎缩, SPECT 或 PET 显示明显的左侧额叶后部和岛叶低灌注或代谢低下。③具有明确病理证据的 PNFA:符合 PNFA 的临床诊断, 特定的神经退行性病变的病理组织学证据或存在已知的致病基因突变。

(3) SD 的诊断标准:①临床诊断必须同时具有下列核心特征:命名障碍, 词汇理解障碍;必须具有下列其他诊断特征中的至少 3 项:客体的语义知识障碍, 表层失读或失写, 复述功能保留, 言语生成(语法或口语)功能保留。②有影像学结果支持的 SD 的诊断:必须同时具有下列核心特征:SD 的临床诊断;影像学检查显示以下结果中的至少一项:显著的前颞叶萎缩, SPECT 或 PET 显示有显著的前颞叶低灌注或代谢低下。③具有明确病理证据的 SD: SD 的临床诊断, 特定的神经退行性病变的病理组织学证据或存在已知的致病基因突变。

5.4 鉴别诊断 诊断过程应与其他具有明显精神行为或语言障碍的疾病鉴别, 依据起病进展情况, 行为症状, 语言障碍和其他认知障碍出现的先后顺序, 以及神经心理评估和神经影像学等辅助检查, 主要应鉴别 AD, DLB, 精神分裂症, 脑血管病、单纯疱疹病毒脑炎等其他原因导致的行为症状, 单纯失语或语义障碍^[29]。

(1) AD: bvFTD 的典型发病年龄较年轻, 突出的神经行为特征, 初始检查时缺乏明显的遗忘是 bvFTD 的典型特征;疾病早期认知功能相对完整, 记

忆力和视空间保留较好, MMSE 得分可正常。影像学 FTD 颞叶萎缩以外侧结构为主, 且多不对称, 而 AD 为颞叶内侧结构特别是海马萎缩严重^[30]。

(2) 精神疾病: FTD 患者表现为人格、社会行为异常, 缺乏幻觉、妄想等精神分裂症表现;疾病早期尚应与抑郁症鉴别。

6 治疗

目前尚无有效的针对原发病、减缓病情进展的治疗方法, 治疗以对症、支持、锻炼为主, 可在一定程度上稳定病情、控制症状。

由于 FTD 患者脑内无胆碱能系统的异常, 临床治疗痴呆的常用药物胆碱酯酶抑制剂通常无效, 除非是合并 AD 的患者。兴奋性氨基酸受体拮抗剂(盐酸美金刚)由于有很好的耐受性, 对患者的交流能力可有轻度提高, 并可能对精神行为症状有一定的改善, 故常用于 FTD 治疗^[31]。在使用兴奋性氨基酸受体拮抗剂后, 如果精神行为症状仍然明显, 可使用选择性 5-HT 再摄取抑制剂(氟伏沙明、舍曲林)可能改善 FTD 患者的行为症状, 减少脱抑制、冲动、重复性刻板行为和饮食异常, 减少照料者压力。有小样本试验报告曲唑酮可减少激越、易激惹、抑郁症状和进食障碍。如仍然不能控制精神症状, 可谨慎选择非典型抗精神病药物奥氮平或喹硫平, 有助于改善激越和其他神经行为异常, 从低剂量开始治疗, 注意嗜睡和锥体外系副作用, 且老年患者可能增加病死率, 应谨慎使用^[32]。通过语义训练, 阅读和书写训练, 可使患者重新习得语义知识, 改善记忆障碍, 提高交流能力。对患者进行心理干预, 是改善精神行为的首选方法, 尊重患者, 安全和安静的环境, 可避免诱发或加重患者的精神行为症状^[33]。目前动物实验抗 tau 蛋白抗体阻断 tau 蛋白的传播聚集获得了效果, 期待临床试验结果。同时应加强对症支持, 专业陪护, 保证营养, 预防意外, 防治各种并发症^[34]。

7 预后

FTD 为持续进展性病程, 预后较差, 患者的生存期常为 6.6 ~ 11.0 年, 多死于肺部感染、泌尿系感染、压疮等并发症。早期诊断和早期干预可显著改善 FTD 患者的生活质量和预后^[35]。

8 小结

目前我国关于额颞叶痴呆的报道较少, 临床医生、特别是全科和保健医生对本病认识不足, 加之额颞叶痴呆的临床和病理的异质性, 缺少特征性临床

表现,使得本病容易漏诊或误诊。因此提高对本病的认识,加强对本病基础和临床的研究,对提高额颞叶痴呆的早期诊断水平,改善患者的生活质量、延长生存期、减轻患者家人陪护的负担有重要意义。

参考文献

- [1] 余羚,徐群,王智樱,等. 上海地区全科医师对痴呆相关问题的态度和信心的调查[J]. 中华医学杂志, 2013,93(35):2794-2798.
- [2] NEARY D, SNOWDEN J S, GUSTAFSON L, et al. Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria[J]. *Neurology*, 1998,51(6):1546-1554.
- [3] MCKHANN G M, ALBERT M S, GROSSMAN M, et al. Work Group on Frontotemporal Dementia and Pick's Disease. Clinical and pathological diagnosis of frontotemporal dementia: report of the work[J]. *Arch Neurol*, 2001,58(11):1803-1809.
- [4] CAIRNS N J, BIGIO E H, MACKENZIE I R, et al. Consortium for frontotemporal lobar degeneration. neuropathologic diagnostic and nosologic criteria for frontotemporal lobar degeneration consensus of the consortium for frontotemporal lobar degeneration[J]. *Acta Neuropathol*, 2007,114(1):5-22.
- [5] FUJIOKA S, WSZOLEK Z K. Clinical aspects of familial forms of frontotemporal dementia associated with parkinsonism[J]. *J Mol Neurosci*, 2011,45(3):359-365.
- [6] LU P H, MENDEZ M F, LEE G J, et al. Patterns of brain atrophy in clinical variants of frontotemporal lobar degeneration[J]. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2013,35(1):34-50.
- [7] RATNAVALI E, BRAYNE C, DAWSON K, et al. The prevalence of frontotemporal dementia [J]. *Neurology*, 2007,58(11):1615-1621.
- [8] KNOPMAN D S, PETERSEN R C, EDLAND S D, et al. The incidence of frontotemporal lobar degeneration in Rochester, Minnesota, 1990 through 1994 [J]. *Neurology*, 2004,62(3):506-508.
- [9] 孟新玲,刘婷,刘远新,等. 新疆维吾尔自治区哈萨克族老年期痴呆患病率调查[J]. 中华神经科杂志, 2014,47(7):491-495.
- [10] ROHRER J D, GUERREIRO R, VANDROVCOVA J, et al. The heritability and genetics of frontotemporal lobar degeneration[J]. *Neurology*, 2009,73(18):1451-1456.
- [11] WSZOLEK ZK, KARDON RH, WOLTERS EC, et al. Frontotemporal dementia and parkinsonism linked to chromosome 17 (FTDP-17):PPND family. A longitudinal videotape demonstration[J]. *Mov Disord*, 2001,16(4):756-760.
- [12] ARIMA K, KOWALSKA A, HASEGAWA M, et al. Two brothers with frontotemporal dementia and parkinsonism with an N279K mutation of the tau gene[J]. *Neurology*, 2000,54(9):1787-1795.
- [13] GHETTI B, OBLAK A L, BOEVE B F, et al. Invited review: frontotemporal dementia caused by microtubule-associated protein tau gene (MAPT) mutation: a chameleon for neuropathology and neuroimaging[J]. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2015,41(1):24-46.
- [14] 冀拓,叶珊,樊东升. 额颞叶痴呆的致病基因特点及其与肌萎缩侧索硬化关系[J]. 中华内科杂志, 2017,56(10):781-784.
- [15] WHITWEL J L, PRZYBELSKI S A, WEIGAND S D, et al. Distinct anatomical subtypes of the behavioural variant of frontotemporal dementia: a cluster analysis study[J]. *Brain*, 2009,132Pt11:2932-2946.
- [16] SPECTOR A R, DUGGER B N, WSZOLEK Z K, et al. Anatomy of disturbed sleep in pallido - ponto - nigral degeneration[J]. *Ann Neurol*, 2011,69(6):1014-1025.
- [17] JOHNSON J K, DIEHL J, MENDEZ M F, et al. Frontotemporal lobar degeneration: demographic characteristics of 353 patients[J]. *Arch Neurol*, 2005,62(6):925-930.
- [18] 顾小花,程欣欣,张冰,等. 行为异常型额颞叶痴呆 38 例临床和影像学特点[J]. 中华神经科杂志, 2014,47(5):299-304.
- [19] FRASER K C, MELTZER J A, GRAHAM N L, et al. Automated classification of primary progressive aphasia subtypes from narrative speech transcripts[J]. *Cortex*, 2014,55(1):43-60.
- [20] REILLY J, TROCHE J, CHATEL A, et al. Lexicality effects in word and nonword recall of semantic dementia and progressive nonfluent aphasia[J]. *Aphasiology*, 2012,26(4):404-427.
- [21] PRODAN C I, MONNOT M, ROSS E D. Behavioural abnormalities as-associated with rapid deterioration of language functions in semantic dementia respond to sertraline[J]. *Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2009,80(12):1416-1417.
- [22] WOOLLAMS A M, PATTERSON K. The consequences of progressive phonological impairment for reading aloud [J]. *Neuropsychologia*, 2012,50(14):3469-3477.
- [23] RABINOVIER G D, MILLER B L. Frontotemporal Lobar Degeneration: epidemiology, pathophysiology, diagnosis and management[J]. *CNS Drugs*, 2010,24(5):375-398.
- [24] SORBI S, HORT J, ERKINIUNTTI T, et al. EFNS-ENS Guidelines on the diagnosis and management of disorders associated with dementia[J]. *Eur J Neurol*, 2012,19(9):1159-1179.
- [25] 张筱,袁宸瑞,朱瑞,等. 简易智能精神状态量表和蒙特利尔认知评估量表差值在老年期痴呆鉴别诊断中