

<https://doi.org/10.17116/jnevro2017111711113-17>

## Эмоциональные, аффективные и поведенческие нарушения при поведенческой форме лобно-височной деменции

Д.А. ГРИШИНА, Н.Н. ЯХНО, В.В. ЗАХАРОВ\*

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России, Москва, Россия

**Цель исследования.** Изучение распространенности и выраженности некогнитивных нервно-психических нарушений (ННПН) при поведенческой форме лобно-височной деменции (ПФЛВД). **Материал и методы.** Обследовали 29 пациентов с ПФЛВД в возрасте от 41 года до 73 лет (средний возраст — 60,7±8,1 года). Всем пациентам проводили неврологическое и нейропсихологическое обследования. Оценку ННПН при ПФЛВД осуществляли при помощи нейропсихиатрического опросника J. Cummings и соавт. 27 пациентам с ПФЛВД выполняли МРТ головного мозга в режимах T1, T2 и Flair. **Результаты.** Наиболее частыми клинически значимыми ННПН при ПФЛВД были апатия, расторможенность, нарушение пищевого поведения, аномальная двигательная активность и эйфория, менее частыми — раздражительность, нарушение сна и возбуждение. Тревога и депрессия выявлялись в 13,8 и 20,7% случаев соответственно. При прогрессировании заболевания ННПН могут усиливаться, а их спектр — качественно меняться, что свидетельствует о распространении нейродегенеративного процесса. **Заключение.** У пациентов с ПФЛВД обнаружены все ННПН за исключением бреда и галлюцинаций. Характер и степень выраженности отдельных эмоциональных, аффективных и поведенческих расстройств связаны с преимущественной локализацией патологического процесса в лобных и височных отделах головного мозга.

**Ключевые слова:** лобно-височная деменция, эмоциональные нарушения, аффективные нарушения, поведенческие нарушения.

## Emotional, affective and behavioral disorders in a behavioral variant of frontotemporal dementia

D.A. GRISHINA, N.N. YAKHNO, V.V. ZAKHAROV

Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

**Objective.** To determine the prevalence and severity of non-cognitive nervous and psychiatric disorders (NNPD) in a behavioral variant of frontotemporal dementia. **Material and methods.** Twenty-nine patients with BVFTD, aged from 41 to 73 years (mean 60.7±8.1 years), were studied. All patients underwent neurological and neuropsychological examinations. NNPD were assessed using the Neuropsychiatric Inventory (J. Cummings et al). Twenty-seven patients underwent brain MRI with T1, T2 and FLAIR sequences. **Results.** The most clinically significant symptoms of NNPD were apathy, behavioral disinhibition, eating disorders, abnormal motor activity and euphoria. Irritability, sleep disorders and excitement were less frequent. Anxiety and depression were identified in 13.8 and 20.7% of the patients, respectively. The severity of NNPD can increase and their spectrum can be qualitatively changed with the disease progression that indicates the spread of the neurodegenerative process. **Conclusion.** Patients with BVFTD had all NNPD with the exception of delusion and hallucinations. The character and degree of severity of some emotional, affective and behavioral disorders are associated with the predominant localization of the pathological process in frontal and temporal brain regions.

**Keywords:** frontotemporal dementia, emotional disorders, affective disorders, behavioral disorders.

Лобно-височная деменция (ЛВД) — нейродегенеративное заболевание, проявляющееся прогрессирующими когнитивными, поведенческими, эмоциональными и аффективными нарушениями, в основе которых лежит поражение лобных и передних отделов височных долей головного мозга [1—6]. ЛВД является второй по распространенности деменцией в пресенильном возрасте после болезни Альцгеймера (БА) — 10—20% от всех деменций [7—9]. Заболеваемость составляет 10,8 случаев на 100 тыс. населения в год [8]. Пик заболеваемости ЛВД приходится на возраст 55—65 лет [5, 8]. Около 30—40% случаев имеют

семейный характер. Формы с аутосомно-доминантным типом наследования составляют около 13% [4, 5, 10].

Согласно современной классификации выделяют следующие клинические формы ЛВД: поведенческая форма (ПФЛВД), первичная прогрессирующая афазия (ППА) без снижения беглости речи (семантическая форма) и ППА со снижением беглости речи (аграмматическая) [1—4, 6, 11, 12]. Речевые формы ЛВД в большинстве случаев являются дебютом ПФЛВД. По мере прогрессирования заболевания четкая граница между клиническими формами ЛВД полностью утрачивается [3—5].

ПФЛВД составляет более 1/2 случаев ЛВД [7, 8]. Некognитивные нервно-психические нарушения (ННПН) при ПФЛВД наряду с когнитивными расстройствами составляют ядро клинической картины заболевания [1, 4, 6, 10]. Частота и выраженность ННПН варьируют в зависимости от локализации патологического процесса и продолжительности заболевания. У 73% пациентов ННПН выявляются в дебюте ПФЛВД. Их распространенность и выраженность увеличиваются по мере прогрессирования заболевания и наблюдаются у 100% пациентов на стадии умеренной деменции [12]. Наличие ННПН в дебюте ПФЛВД затрудняет ее диагностику на ранних стадиях. Нередко у пациентов ошибочно диагностируют первичное психическое заболевание или другие болезни, сопровождающиеся деменцией [13, 14].

Анализ ННПН при ПФЛВД может позволить прогнозировать течение патологического процесса, оптимизировать симптоматическое лечение и тем самым улучшить качество жизни пациентов и их родственников.

Цель исследования — изучение распространенности и выраженности ННПН при ПФЛВД.

## Материал и методы

Обследовали 29 пациентов с ПФЛВД, 9 мужчин и 20 женщин, в возрасте от 41 года до 73 лет (средний — 60,7±8,1 года). В соответствии с международными критериями у пациентов была диагностирована вероятная ПФЛВД. Для ее диагностики требуются наличие трех из шести поведенческих и когнитивных симптомов (импульсивность, апатия, эмоциональное безразличие, стереотипное поведение, изменение пищевого поведения, нарушения управляющих функций), а также значительное нарушение повседневной деятельности, подтвержденное информацией от родственников или данными нейропсихологического тестирования, атрофия лобных и/или передних отделов височных долей головного мозга по дан-

Таблица 1. Частота психопатологических симптомов у пациентов с ПФЛВД

Симптом	Число пациентов (%)
Расторможенность	86,2
Апатия	100
Эмоциональное безразличие	79,3
Стереотипное поведение	65,5
Изменение пищевого поведения	62,1
Нарушение управляющих функций	100

Таблица 2. Характеристика пациентов с ПФЛВД

Показатель	Пациенты с ПФЛВД	
	абс.	%
Пол		
мужской	9	31
женский	20	69
Длительность заболевания		
меньше 18 мес	11	37,9
больше 18 мес	18	62,1
Семейный анамнез		
положительный	8	27,6
отрицательный	21	72,4

ным МРТ или КТ либо гипоперфузия или гипометаболизм в лобных и/или передних отделах височных долей по данным ПЭТ или ОФЭКТ [6].

Всем пациентам проводили клиническое неврологическое и нейропсихологическое обследования. Оценку выраженности ННПН осуществляли при помощи нейропсихиатрического опросника J. Cummings и соавт. [15], в соответствии с которым оценивали частоту (от 1 до 4 баллов) и выраженность (от 1 до 3 баллов) 12 психопатологических симптомов (бредовые идеи, галлюцинации, возбуждение, депрессия, тревога, эйфория, апатия, расторможенность, раздражительность, аномальная двигательная активность, нарушения сна и поведения ночью, изменения аппетита и пищевого поведения). Каждый симптом оценивают при помощи умножения частоты его проявления на степень выраженности клинической симптоматики. Отсутствие симптома соответствует 0 баллов, максимальная выраженность — 12 баллам. Симптом считается клинически значимым, если его оценка составляет 4 балла и более. 27 пациентам с ПФЛВД была выполнена МРТ головного мозга в режимах T1, T2 и Flair.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием статистического пакета SPSS 17.0 с применением метода непараметрической статистики Вилкоксона—Манна—Уитни. За достоверные принимали различия при  $p < 0,05$ .

## Результаты

У всех пациентов имелись как минимум три характерных поведенческих/когнитивных симптома (табл. 1).

У 16 пациентов с ПФЛВД было высшее образование, у 13 — среднее специальное или среднее. Средняя длительность заболевания до момента первого обращения составила от 8 до 60 мес (28,6±16,4 мес). Положительный семейный анамнез имелся у 8 (27,6%) пациентов: 2 мужчин и 6 женщин, в возрасте от 50 до 73 лет (средний — 64,0±8,8 года), средняя длительность заболевания — 23,3±13,0 мес (табл. 2).

Особенности анамнеза и течения заболевания уточнялись у родственников больных (информанты). Большинство пациентов самостоятельно активно жалоб не предъявляли, только 2 больных имели жалобы на снижение умственной работоспособности и внимания, повышенную утомляемость. В дебюте заболевания, по словам информантов, у 14 (48,3%) пациентов отмечалось снижение активности и инициативы, у 5 (17,2%) — нарушение поведения в обществе (бестактность, плоский юмор), у 3 (10,3%) — повышенный аппетит, тяга к сладкой пище, у 2 (6,9%) — повышенная тревожность и рассеянность, у 5 (17,2%) — нарушения речи (трудности в подборе слов, повторение слов и фраз).

В неврологическом статусе у 27 больных выявлялись рефлексы орального автоматизма, у 13 — феномен противоудержания, у 6 — оживление глубоких рефлексов, апраксия ходьбы, у 5 — двусторонний хватательный рефлекс, тазовые нарушения в виде эпизодического недержания мочи, у 2 — симметричная легкая гипокинезия. При анализе указанных неврологических симптомов в зависимости от длительности заболевания (меньше и больше 18 мес) достоверных различий между группами выявлено не было ( $p > 0,05$ ).

По данным нейропсихиатрического опросника, у пациентов с ПФЛВД наблюдались все ННПН за исключе-

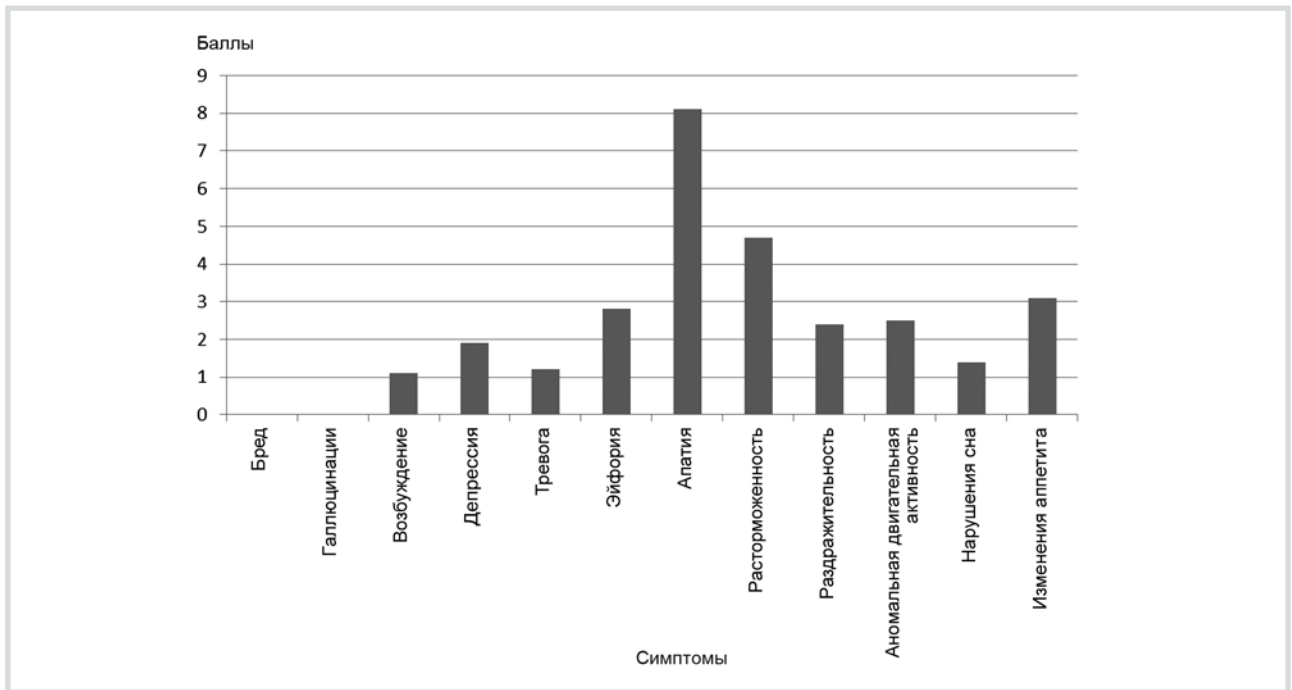


Рис. 1. Эмоционально-аффективные и поведенческие нарушения у пациентов с ПФЛВД.

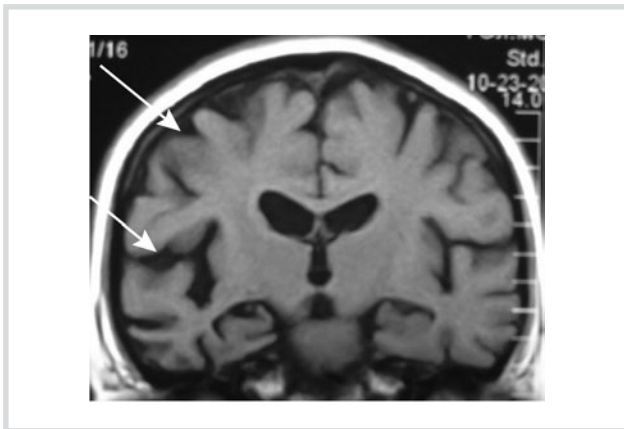


Рис. 2. Пациент П., 68 лет.

МРТ (T1-взвешенное изображение) головного мозга, фронтальная проекция. Атрофия левой лобной и верхних отделов левой височной долей (стрелки).

нием бреда и галлюцинаций. Наиболее частыми клинически значимыми нарушениями были апатия — 93,1%, расторможенность — 75,9%, нарушение пищевого поведения — 51,7%, аномальная двигательная активность — 41,4% и эйфория — 41,4%. Менее частыми были раздражительность — 37,9%, нарушение сна — 20,7% и возбуждение — 13,8%. Эмоционально-аффективные расстройства в виде тревоги и депрессии выявлялись в 13,8 и 20,7% случаев соответственно (рис. 1).

При сравнении частоты ННПН в зависимости от длительности заболевания было выявлено, что частота встречаемости депрессии и тревоги была достоверно выше у пациентов с длительностью заболевания менее 18 мес, а расторможенности и аномальной двигательной активности — более 18 мес ( $p < 0,05$ ). Корреляционный анализ также позволил выявить положительную связь между длительностью заболевания и выраженностью расторможен-

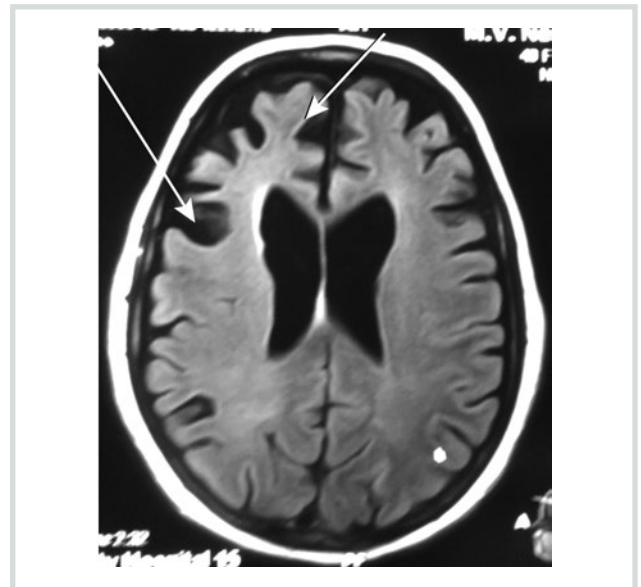


Рис. 3. Пациентка Н., 51 год.

МРТ (режим FLAIR) головного мозга, аксиальная проекция. Атрофия коры лобных долей головного мозга (стрелки).

ности ( $r=0,385$ ) и аномальной двигательной активности ( $r=0,550$ ) и отрицательную зависимость между длительностью заболевания и эмоционально-аффективными расстройствами в виде тревоги ( $r=-0,410$ ) и депрессии ( $r=-0,397$ ;  $p < 0,05$ ).

При визуальной качественной оценке данных МРТ головного мозга у 17 (63%) пациентов с ПФЛВД выявлялась атрофия коры лобно-височных долей головного мозга (рис. 2), у 10 (37%) — преимущественно лобная атрофия (рис. 3). Анализ характера ННПН в зависимости от преимущественной локализации атрофии показал, что выра-

женность депрессии была более значительной у пациентов с лобно-височной атрофией, чем с лобной ( $p < 0,05$ ).

## Обсуждение

ННПН имелись у всех наблюдавшихся пациентов с ПФЛВД. Отсутствие галлюцинаций согласуется с наблюдениями других исследователей [16, 17]. Это обусловлено отсутствием дефекта ацетилхолинергической системы у пациентов с ЛВД [17]. В то же время результаты ряда исследований [18, 19] свидетельствуют, что психотические симптомы могут выявляться уже в дебюте ПФЛВД.

По нашим данным, среди спектра поведенческих нарушений апатия была доминирующим симптомом. Частота встречаемости расторможенности также была высокой. Это согласуется с результатами других исследований [20–23]. Т. Chow и соавт. [23] выявили апатию у 79% пациентов с ПФЛВД. Обнаружена [24, 25] связь между апатией, расторможенностью и нарушением управляющих функций. Развитие апатии при ЛВД связывают с атрофией дорсолатеральной префронтальной, латеральной орбитофронтальной коры и передней частью поясной извилины. Также обнаружена [26] связь между выраженностью расторможенности и атрофией правой медиальной височной коры, включая миндалину и гиппокамп.

По нашим данным, у  $1/2$  пациентов с ПФЛВД выявлялись клинически значимые нарушения пищевого поведения. Данные симптомы связывают с вовлечением в патологический процесс правых медио- и орбитофронтальных отделов головного мозга [20, 27, 28]. В недавнем исследовании [29] была обнаружена связь между нарушением пищевого поведения и атрофией заднего отдела гипоталамуса. Нарушения пищевого поведения наблюдаются у 60% пациентов в дебюте ПФЛВД и более чем у 80% больных на развернутых стадиях заболевания [30]. Эмоционально-аффективные нарушения в виде тревоги и депрессии были обнаружены нами у 34,5% больных с ПФЛВД. Сходные данные приводят и другие исследователи [31, 32]. В исследовании W. Liu и соавт. [21] депрессия была выявлена у 25% пациентов с ПФЛВД. Аффективные расстройства могут быть в дебюте ЛВД и развиваться задолго до постановки диагноза [31, 32].

Результаты клиничко-нейровизуализационных сопоставлений свидетельствуют о роли поражения правого полушария головного мозга в происхождении аффективных нарушений при ЛВД. Была выявлена [22] корреляционная связь между депрессией и выраженностью атрофии правой миндалины и передних отделов правой височной доли. Возможно, в происхождении депрессии, помимо структурных нарушений, играет роль психологическая реакция на прогрессирующее нарушение речи на фоне более сохранной критики к своему состоянию у пациентов с ПФЛВД с преобладающей атрофией височных долей головного мозга [21].

По нашим данным, у пациентов с меньшей продолжительностью болезни выявлялась большая частота встречаемости депрессии и тревоги. В то же время при увеличении длительности заболевания более 18 мес увеличивалась частота расторможенности и аномальной двигательной активности. Данные о связи возраста, длительности болезни и тяжести ЛВД немногочисленны. Ряд авторов [33, 34] не отметили связи между возрастом, длительностью заболевания с тяжестью ЛВД. Различия могут быть связаны с разными методами обследования и характеристикой больных, включенных в исследование.

Различная представленность отдельных ННПН при ПФЛВД связана с локализацией патологического процесса. У пациентов с преимущественным поражением лобных долей головного мозга в дебюте заболевания развиваются апатия и расторможенность, височных — аффективные расстройства и нарушения пищевого поведения [21, 35]. Это согласуется с результатами клиничко-нейровизуализационных исследований [36], свидетельствующих о связи между увеличением выраженности атрофии и снижением когнитивных функций у пациентов с ПФЛВД при прогрессировании заболевания. По нашим данным, у пациентов с лобно-височной атрофией выраженность депрессии была более значительной по сравнению с преимущественно лобной атрофией.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Степкина Д.А., Захаров В.В., Яхно Н.Н. Лобно-височная дегенерация (обзор литературы и собственные наблюдения). *Доктор.Ру*. 2013;5(83):44-50. [Stepkina DA, Zakharov VV, Yakhno NN. Frontotemporal degeneration (review of the literature and our own observations). *Doktor. Ru*. 2013;5(83):44-50. (In Russ.)].
2. Степкина Д.А., Захаров В.В., Яхно Н.Н. Синдром первичной прогрессирующей афазии. *Неврологический журнал*. 2014;5:22-28. [Stepkina DA, Zakharov VV, Yakhno NN. Primary progressive aphasia. *Nevrologicheskij Zhurnal*. 2014;5:22-28. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18821/1560-9545-2014-19-5-22-28>
3. Степкина Д.А., Захаров В.В., Яхно Н.Н. Некогнитивные нервно-психические нарушения при синдроме первичной прогрессирующей афазии. *Неврологический журнал*. 2014;6:17-22. [Stepkina DA, Zakharov VV, Yakhno NN. Non-cognitive neuropsychiatric disorders in patients with primary progressive aphasia. *Nevrol zhurnal*. 2014;6:17-22. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18821/1560-9545-2014-19-6-17-22>
4. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б., Коберская Н.Н., Мхитарян Э.А. *Деменция. Руководство для врачей*. 2-е изд. М.: Медпресс-информ; 2010. [Yakhno NN, Zakharov VV, Lokshina AB, Koberskaya NN, Mkhitaryan EA. *Dementia. Guidance for doctors. Rukovodstvo dlja vrachej*. 2nd ed. M.: Medpress Inform; 2010. (In Russ.)].
5. Seelaar H, Rohrer JD, Pijnenburg YA, Fox NC, van Swieten JC. Clinical, genetic and pathological heterogeneity of frontotemporal dementia: a review. *J Neurol Neurosurg Psych*. 2011;82:476-486. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2010.212225>
6. Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, Mendez MF, Kramer JH, Neuhaus J, van Swieten JC, Seelaar H, Dopper EG, Onyike CU, Hillis AE, Josephs KA, Boeve BF, Kertesz A, Seeley WW, Rankin KP, Johnson JK, Gorno-Tempini ML, Rosen H, Prioleau-Latham CE, Lee A, Kipps CM, Lillo P, Piguet O, Rohrer JD, Rossor MN, Warren JD, Fox NC, Galasko D, Salmon DP, Black SE, Mesulam M, Weintraub S, Dickerson BC, Diehl-Schmid J, Pasquier F, Deramecourt V, Lebert F, Pijnenburg Y, Chow TW, Manes F, Grafman J, Cappa SF, Freedman M, Grossman M, Miller BL. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain*. 2011;134:2456-2477. <https://doi.org/10.1093/brain/awr179>
7. Onyike CU, Diehl-Schmid J. The epidemiology of frontotemporal dementia. *Int Rev Psychiatry*. 2013;25:130-137. <https://doi.org/10.3109/09540261.2013.776523>
8. Coyle-Gilchrist IT, Dick KM, Patterson K, Vázquez Rodríguez P, Wehmann E, Wilcox A, Lansdall CJ, Dawson KE, Wiggins J, Mead S, Brayne C,

- Rowe JB. Prevalence, characteristics, and survival of frontotemporal lobar degeneration syndromes. *Neurology*. 2016;86(18):1736-1743. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002638>
9. Яхно Н.Н., Преображенская И.С., Захаров В.В., Степкина Д.А., Локшина А.Б., Мхитарян Э.А., Коберская Н.Н., Савушкина И.Ю. Распространенность когнитивных нарушений при неврологических заболеваниях (анализ работы специализированного амбулаторного приема). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2012;2:30-34. [Yakhno NN, Preobrazhenskaya IS, Zakharov VV, Stepkina DA, Lokshina AB, Mkhitarayan EA, Koberskaya NN, Savushkina IYu. Prevalence of cognitive impairments in neurological diseases. (analysis of the activities of aspecialized outpatient reception office). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika*. 2012;2:30-34. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2012-378>
  10. Cerami C, Scarpini E, Cappa SF, Galimberti D. Frontotemporal lobar degeneration: current knowledge and future challenges. *J Neurol*. 2012;259(11):2278-2286. <https://doi.org/10.1007/s00415-012-6507-5>
  11. Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, Kertesz A, Mendez M, Cappa SF, Ogar JM, Rohrer JD, Black S, Boeve BF, Manes F, Dronkers NF, Vandenberghe R, Rascovsky K, Patterson K, Miller BL, Knopman DS, Hodges JR, Mesulam MM, Grossman M. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology*. 2011;76:1006-1014. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31821103e6>
  12. Ranasinghe KG, Rankin KP, Pressman PS, Perry DC, Lobach IV, Seeley WW, Coppola G, Karydas AM, Grinberg LT, Shany-Ur T, Lee SE, Rabinovici GD, Rosen HJ, Gorno-Tempini ML, Boxer AL, Miller ZA, Chiong W, DeMay M, Kramer JH, Possin KL, Sturm VE, Bettscher BM, Neylan M, Zackey DD, Nguyen LA, Ketelle R, Block N, Wu TQ, Dallich A, Russek N, Caplan A, Geschwind DH, Vossel KA, Miller BL, Ranasinghe KG, Rankin KP, Pressman PS, Perry DC. Distinct subtypes of behavioral variant frontotemporal dementia based on patterns of network degeneration. *JAMA Neurol*. 2016;73(9):1078-1088. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2016.201>
  13. Lanata SC, Miller BL. The behavioural variant frontotemporal dementia (bvFTD) syndrome in psychiatry. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87(5):501-511. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2015-310697>
  14. 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. <https://doi.org/10.4088/jcp.10m06382oli>
  15. Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*. 1994;44:2308-2314. <https://doi.org/10.1212/WNL.44.12.2308>
  16. Leger GC, Banks SJ. Neuropsychiatric symptom profile differs based on pathology in patients with clinically diagnosed behavioral variant frontotemporal dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2014;37:104-112. <https://doi.org/10.1159/000354368>
  17. Bozeat S, Gregory CA, Ralph MA, Hodges JR. Which neuropsychiatric and behavioral features distinguish frontal and temporal variants of frontotemporal dementia from Alzheimer's disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000; 69:178-186. <https://doi.org/10.1136/jnnp.69.2.178>
  18. Snowden JS, Rollinson S, Thompson JC, Harris JM, Stopford CL, Richardson AM, Jones M, Gerhard A, Davidson YS, Robinson A, Gibbons L, Hu Q, DuPlessis D, Neary D, Mann DM, Pickering-Brown SM. Distinct clinical and pathological characteristics of frontotemporal dementia associated with C9ORF72 mutations. *Brain*. 2012;135(3):693-708. <https://doi.org/10.1093/brain/awr355>
  19. Le Ber I, Camuzat A, Hannequin D, Pasquier F, Guedj E, Rovelet-Lecrux A, Hahn-Barma V, van der Zee J, Clot F, Bakchine S, Puel M, Ghanim M, Lacomblez L, Mikol J, Deramecourt V, Lejeune P, de la Sayette V, Belliard S, Vercelletto M, Meyrignac C, Van Broeckhoven C, Lambert JC, Verpillat P, Campion D, Habert MO, Dubois B, Brice A. Phenotype variability in progranulin mutation carriers: a clinical, neuropsychological, imaging and genetic study. *Brain*. 2008;131(3):732-746. <https://doi.org/10.1093/brain/awn012>
  20. Lu PH, Mendez MF, Lee GJ, Leow AD, Lee HW, Shapira J, Jimenez E, Boeve BB, Caselli RJ, Graff-Radford NR, Jack CR, Kramer JH, Miller BL, Bartzokis G, Thompson PM, Knopman DS. Patterns of brain atrophy in clinical variants of frontotemporal lobar degeneration. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2013;35:34-50. <https://doi.org/10.1159/000345523>
  21. Liu W, Miller BL, Kramer JH, Rankin K, Wyss-Coray C, Gearhart R, Phengrasamy L, Weiner M, Rosen HJ. Behavioral disorders in the frontal and temporal variants of frontotemporal dementia. *Neurology*. 2004;62:742-748. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000113729.77161.c9>
  22. Banks SJ, Weintraub S. Neuropsychiatric symptoms in behavioral variant frontotemporal dementia and primary progressive aphasia. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2008;21:133-141. <https://doi.org/10.1177/0891988708316856>
  23. Chow TW, Binns MA, Cummings JL. Apathy symptom profile and behavioral associations in frontotemporal dementia vs dementia of Alzheimer type. *Arch Neurol*. 2009;66:888-893. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2009.92>
  24. Zamboni G, Huey ED, Krueger F, Nichelli PF, Grafman J. Apathy and disinhibition in frontotemporal dementia. Insights into their neural correlates. *Neurology*. 2008;71:736-742. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000324920.96835>
  25. Eslinger PJ, Moore P, Antani S, Anderson C, Grossman M. Apathy in frontotemporal dementia: behavioral and neuroimaging correlates. *Behav Neurol*. 2012; 25:127-136. <https://doi.org/10.1155/2012/286427>
  26. Rosen HJ, Gorno-Tempini ML, Goldman WP. Patterns of brain atrophy in frontotemporal dementia and semantic dementia. *Neurology*. 2002;58:198-208. <https://doi.org/10.1212/WNL.58.2.198>
  27. Woolley J, Gorno-Tempini ML, Seeley WW, Rankin K, Lee SS, Matthews BR, Miller BL. Binge eating is associated with right orbitofrontal-insular-striatal atrophy in frontotemporal dementia. *Neurology*. 2007;69:1424-1433. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000277461.06713.23>
  28. Peters F, Perani D, Herholz K, Holthoff V, Beuthien-Baumann B, Sorbi S, Pupi A, Degueldre C, Lemaire C, Collette F, Salmon E. Orbitofrontal dysfunction related to both apathy and disinhibition in frontotemporal dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2006;21:373-379. <https://doi.org/10.1159/000091898>
  29. Piguet O, Petersén A, Yin Ka Lam B, Gabery S, Murphy K, Hodges JR, Halliday GM. Eating and hypothalamus changes in behavioral-variant frontotemporal dementia. *Ann Neurol*. 2011;69(2):312-319. <https://doi.org/10.1002/ana.22244>
  30. Piguet O, Hornberger M, Shelley BP, Kipps CM, Hodges JR. Sensitivity of current criteria for the diagnosis of behavioral variant frontotemporal dementia. *Neurology*. 2009;72(8):732-737. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000343004.98599.45>
  31. Blass DM, Rabins PV. Depression in frontotemporal dementia. *Psychosomatics*. 2009;50(3):239-247. <https://doi.org/10.1176/appi.psy.50.3.239>
  32. Mendez MF, McMurtry A, Chen AK, Shapira JS, Mishkin F, Miller BL. Functional neuroimaging and presenting psychiatric features in frontotemporal dementia. *Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77(1):4-7. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2005.072496>
  33. Smeding HM, de Koning I. Frontotemporal dementia and neuropsychology: the value of missing values. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000;68(6):726-730. <https://doi.org/10.1136/jnnp.68.6.726>
  34. Mioshi E, Hsieh S, Savage S, Hornberger M, Hodges JR. Clinical staging and disease progression in frontotemporal dementia. *Neurology*. 2010;74(20):1591-1597. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181e04070>
  35. Whitwell JL, Przybelski SA, Weigand SD, Ivnik RJ, Vemuri P, Gunter JL, Senjem ML, Shiung MM, Boeve BF, Knopman DS, Parisi JE, Dickson DW, Petersen RC, Jack CR Jr, Josephs KA. Distinct anatomical subtypes of the behavioural variant of frontotemporal dementia: a cluster analysis study. *Brain*. 2009;132:2932-2946. <https://doi.org/10.1093/brain/awp232>
  36. Knopman DS, Jack CR Jr, Kramer JH, Boeve BF, Caselli RJ, Graff-Radford NR, Mendez MF, Miller BL, Mercurio ND. Brain and ventricular volumetric changes in frontotemporal lobar degeneration over 1 year. *Neurology*. 2009;72(21):1843-1849. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181a71236>