

## FRONTOTEMPORAL DEMANSLAR \*

Gökhan ERKOL, Feray KARAALİ SAVRUN

**Background.-** Frontotemporal dementia (FTD) is the second frequently seen degenerative dementia following Alzheimer's disease (AD). More than one disease causes FTD. Pick's disease, which was previously known as prototype of FTD, constitutes only 20% of all causes. Clinical features vary according to the frontal subcortical circuit that is mainly involved. Recently familial types of the disease that are inherited as an autosomal dominant manner have been described. The gene is located on 17q21 and q22 loci. The main clinical features that help to differentiate FTD from AD may be classified as follows: FTD patients show more behavioural changes and less memory disturbances when they are compared to AD patients. Visuo-spatial skills of the FTD patients are relatively spared. Their EEG tracings are almost always normal. Hypoperfusion on SPECT and hypometabolism on PET studies are located in the different regions of AD and FTD brains. After cholin esterase inhibitors emerged as a treatment opportunity for AD, it has become more important to make differential diagnosis between these two types of degenerative dementia.

Erkol G, Karaali Savrun F. Frontotemporal dementia. Cerrahpaşa J Med 2002; 33: 256-260.

**B**eynin dejeneratif hastalıklarının hemen hemen tümü son dönemlerinde frontal işlev bozukluklarına yol açarlar. Bununla birlikte, bazı hastalıklar frontal lobları erken dönemde ve seçici olarak tutarlar. Frontotemporal demanslar (FTD), prefrontal korteksin fokal dejenerasyonu ile giden bir grup hastalıktır ve büyük olasılıkla Alzheimer hastalığından (AH) sonra en sık görülen demans nedenini oluştururlar. Birden fazla nedene bağlı olma olasılığı olan bu hastalıklar, çoğunlukla altıncı dekada başlarlar ve yavaş ilerleyici bir seyir gösterirler. Başlangıçtan ölüme kadar geçen süre 7-10 yıl arasında değişmektedir.<sup>1</sup> Tablonun tanısında; gerek olası AH kriterlerinin AH dışı dejeneratif demansların da içerebilecek kadar geniş ölçekli olması, gerekse FTD gelişimi sırasında ortaya çıkan davranışsal kusurların, AH sürecinde ortaya çıkanlar ve psikiyatrik tablolar ile karışması nedeni ile sıklıkla yanlışlıklar ortaya çıkar.

FTD histopatolojisi AH' da görülen senil plaklar ve nörofibril yumaklarının gözlenmediği birden çok klinik tablodan oluşur. En bilineni fakat en az görüleni Pick hastalığı (PH)'dir (yaklaşık %20). Diğer tablolar Manchester ve Lund grubuna göre frontal lob dejenerasyonu ve spinal motor dejenerasyonu ile birlikte frontal lob dejenerasyonu olarak sıralanabilir. Has-

talık davranış nörologlarınca yukarıdaki üç klinik alt tipin ötesinde de semantik demans, frontal lob dejenerasyonu ve progresif afazi olarak ayrıca üç gruba ayrılmıştır.<sup>2,3</sup>

FTD motor nöron hastalığının yanısıra, parkinsonizm ile birlikte de ortaya çıkabilmektedir.<sup>4</sup>

### PATOLOJİ

İlk kez yüz yıl önce Arnold Pick tarafından tanımlanan FTD'lı 6 hastanın, birinin inme hastası, ikisinin AH ve diğerinin de sifilise bağlı paralizi jeneral olduğu sonradan ortaya çıkmıştır. Hastalığın patolojisi ilk kez Alois Alzheimer tarafından 1901'de tanımlanmıştır. Bu tanımlamaya göre hastaların beyinlerinde senil plaklar ve nörofibriler yumaklar olmaksızın akromatik nöronal balonlaşma (Pick hücreleri) ve argentofilik inklüzyon cisimleri görülmektedir. Bu cisimciklerin ubiquitin ve immunoreaktif tau proteini içerdikleri gösterilmiştir.<sup>5</sup>

Nonspesifik frontal lob dejenerasyonu gösteren hasta grubunda en belirgin lezyonlar; frontal ve anterior temporal loblarda hücre kaybı, mikrovaküalizasyon ve yüzeyel korteks tabakalarında gliozis varlığıdır. Değişen derecelerde olmak üzere; mezensefalon, bazal ganglionlar ve talamusta gliozis ile karakterize

\* *Anahtar Kelimeler:* Fronto temporal demans, Pick hastalığı; *Key words:* Frontotemporal dementia, Pick's disease; *Alındığı Tarih:* 5 Eylül 2000; Uzm. Dr. Gökhan Erkol, Uzm. Dr. Feray Karaali Savrun: İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul; *Yazışma Adresi (Address):* Uzm. Dr. Gökhan Erkol, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul. <http://www.ctf.istanbul.edu.tr/dergi/online/2002v33/s4/024r1.pdf>

subkortikal dejenerasyon ve beyin sapı tutulumu da patolojik tabloya eklenebilir. Eğer hastada motor nöron hastalığı varsa, ön boynuz hücresi kaybı da söz konusudur.<sup>1,2</sup>

### KLİNİK

Frontotemporal demans hastalarının klinik olarak diğer dejeneratif demanslardan ayırt edilmesi daha önceleri yalnızca akademik bir uğraşı iken, özellikle Alzheimer hastalığı için yeni nesil kolin esteraz inhibitörlerinin üretilmesi ve etkinliklerinin kanıtlanması ile bir gereklilik halini almıştır.<sup>3</sup>

Frontotemporal demans, kişilik ve sosyal ilişkilerde belirgin değişikliklerle ortaya çıkan ve kognitif etkilenmenin daha çok frontal lobun yürütücü işlevlerinin bozulması tarzında ortaya çıktığı bir klinik tablodur. Alzheimer hastalığında ön planda etkilenmiş olan hafıza ve görsel-uzaysal işlevler ise görece korunmuştur.<sup>3,6</sup>

Hastalığın kliniği; frontal korteksten başlayıp subkortikal yapılardan talamusa ve oradan tekrar frontal kortekse dönen beş döngüden, motor ve okülomotor olanların dışında kalanların hangisinin daha ağırlıklı olarak tutulduğuna göre şekillenir.<sup>7</sup>

Adı geçen frontal-subkortikal döngüler ve tutulmalarında ortaya çıkan bulgular aşağıda özetlenmiştir.

#### Anterior singulat döngü (medial prefrontal döngü):

Brodmann'ın 24. alanından başlar, limbik striatum olarak da adlandırılan; ventromedial kaudat, nükleus akkumbens, ventral putamen ve olfaktor tüberküle lifler gönderir. Buradan kalkan lifler ise rostromedial globus pallidus interna ve ventral palliduma ulaşırlar. Bu direkt yol dışında globus pallidus eksterna, sub-talamik nükleusun medial bölümü yoluyla globus pallidus internaya ulaşan indirekt bir yol daha vardır. Ventral pallidumda toplanan direkt ve indirekt yollara ait lifler, mediodorsal parvoselüler talamus üzerinden anterior singulat kortekse dönerek döngüyü tamamlarlar.<sup>7</sup> Bu yolun tutulumunda; bazı durumlarda bir direkt dopamin agonisti olan apomorfin verilmesi ile düzelebilen; dürtü, enerji ve motivasyon kay-

bından dolayı ortaya çıkan depresyon, apati, abuli ve en ağır durumda da akinetik mutizmle şekillenen bir klinik izlenir.<sup>6,8</sup>

#### Dorsolateral prefrontal döngü (yürütücü işlev bozukluğu):

Bu döngü Brodmann'ın 9 ve 10. alanlarından başlar ve direkt yolu kaudat nükleusun başının dorsolateral bölümüne projekte olur. Yolun bundan sonrasında lifler mediodorsal globus pallidus interna ve rostromedial substansiya nigranın retiküler parçasına ulaşırlar. İndirekt yolda ise lifler kaudat başından önce globus pallidus eksternanın dorsal bölgesine; oradan da lateral sub-talamik nükleusa uğrayarak, globus pallidus interna ve substansiya nigraya varırlar. Lifler buradan ventral anterior ve mediodorsal talamusun parvoselüler bölgesi aracılığı ile dorsolateral frontal loba (9 ve 10. alanlar) giderek döngüyü tamamlamış olurlar.<sup>7</sup>

Hem deneysel ve hem de klinik bilgiler dorsolateral prefrontal döngünün yürütücü (eksekütif) işlevler ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu alana sınırlı lezyonları olan hastalar, dikkati odaklama ve sürdürmede güçlük çekerler. Bu hastalarda ayrıca; hipotez üretme ve planlama yeteneği ve Wisconsin kart sıralama testinde olduğu gibi, belli sıralama tiplerinin testi uygulayanın isteği ile aniden değiştirilmesine uyum gösterme de bozulmuştur. Ek bulgu olarak sol hemisfer lezyonlu hastalarda daha belirgin olmak üzere konuşma akıcılığında azalma da görülür. Bu döngünün özellikle subkortikal kı-sımlarının tutulmaları hareket bozukluklarında da söz konusu olup (Parkinson hastalığı, Huntington hastalığı), bu hastalıkların gidişi sırasında izlenen demansın da benzer özelliklere sahip olduğu görülür.<sup>6,8</sup>

#### Lateral orbitofrontal döngü (kişilik ve duygusallıkta değişiklikler):

İnferolateral prefrontal döngü olarak da bilinen bu döngü Brodmann'ın 10 ve 11. alanlarından başlar ve lifleri ventromedial kaudat nükleusa ulaşır. Buradan kalkan lifler direkt yolla globus pallidus internanın mediodorsal bölgesi ve substansiya nigranın rostromedial parçasının retiküler bölümüne projekte olurlar. Bu döngüde de indirekt yol yer almaktadır ve

kaudat nükleustan kalkan lifleri önce globus pallidus eksterna ve subtalamik nükleusa, oradan da globus pallidus interna ve substansiya nigra retiküler parçasına giderler. Daha sonra tüm lifler inferomedial ve ventral anterior talamusun magnaselüler parçasına uğrayarak lateral orbitofrontal kortekse dönerler.<sup>7</sup>

Bu döngü daha çok inhibisyon ve sosyal kontrolün sağlanmasında görevlidir. Lezyonları, çevrenin etkisi ile ortaya çıkan; zaman, yer ve sosyal duruma uygun davranışların yitilmesine yol açar. Bu olayda limbik sistemden frontal bölgeye gelen bilgilerin kesilmesinin rol oynadığı düşünülmektedir.<sup>9</sup>

Hastalarda belirgin emosyonel labilite ve davranışsal dizinhibisyon gözlenir. Muhakeme bozulmuştur ve uygunsuz şakalar yaparlar. Ani öfke patlamaları olmasına karşın, bireylere yönelik saldırganlık nadiren gözlenir. Kişinin kendisine ve çevresine karşı sorumluluk duygusu azalmıştır ve nöropsikolojik testlerde alınan düşük skorlar bile hastayı etkilemez.<sup>6,8</sup>

Frontal lobların yanısıra çoğu hastada temporal loblarda, özellikle anterior parçalarında belirgin tutulum saptamak mümkündür. Sol taraf ağırlıklı tutulumlarda, afazi ilk ve en önemli bulgu olarak ortaya çıkar. Sağ temporal lobun daha fazla tutulduğu hastalarda ise davranış kusurları, impulsif özellikler, garip giyinme göze çarpar. Sınırlı ve zorlu düşüncelere sıklıkla rastlanır. Yüzde ifade azalmıştır.<sup>8</sup>

Tüm bu klinik özellikleri bir araya toplamak ve hastalara yaşarken tanı koymak amacı ile, ortaya çıkarılmış olan Lund ve Manchester grubuna ait tanı ölçütleri büyük ölçüde kabul görmüştür. Bu ölçütler Tablo I'de sıralanmıştır.

**Tablo I.** Frontotemporal demanslar için tanı ölçütleri<sup>5</sup>

Aşağıdaki bozuklarla karakterize, sinsi yerleşimli ve yavaş gidişli tablo:

1-Baskın defisitini yargı bozukluğu olduğu, sinsi yerleşimli kognitif etkilenme ve beraberinde:

Dizinhibisyon ve impulsivite

Sosyal farkındalığın kaybı, sosyal ilişkilerde bozulma

Sosyal çekiniklik

2-Yargıdaki ve sosyal kişilikteki bozulmanın anterograd amnezi ile orantısız olması

Hastalığın başlangıcında tutulumun yerleşimine göre yukarıdaki klinik özelliklerden bir kısmı daha belirgin olarak ortaya çıkmakla birlikte, ileri evrelerde global kognitif etkilenme ortaya çıkar ve hastalığın “frontal” özelliği giderek kaybolur.

Hastalık ilerledikçe belirginleşen bir diğer özellik de diyetle ortaya çıkan ve özellikle tatlı gıdalara aşırı istekle kendini belli eden hiperoralizmdir.<sup>6</sup> Buradaki en önemli etkenin FTD beyininde azalmış olan serotonin düzeyi olduğu düşünülmektedir.<sup>10</sup> Görsel-uzaysal yetiler hastaların parietal loblarının görece korunmuş olması nedeniyle Alzheimer hastalarına göre daha az oranda etkilenmiştir. Hastalığın özellikle ilk dönemlerinde hastalar mini mental durum değerlendirmesi ve Mattis demans derecelendirme skalası gibi formel testlerde aynı hastalık yaşındaki Alzheimer hastalarına göre daha iyi sonuçlar alırlar. Her ne kadar erken anterograd amnezi erken dönemde ortaya çıkabilirse de hafıza kusuru çoğunlukla Alzheimer hastalığındakinden biraz farklıdır. Her iki grup hastada serbest hatırlama benzer derecede etkilenmişken, Alzheimer hastalarında hafızanın depolanması, frontotemporal demans hastalarında ise depolanmış bilginin geri çağırılması bozulmuştur.<sup>1</sup> Daha ileri evrelerde mezensefalonda ve beyin sapı tutulumunun da eklenmesiyle parkinsonizm ve göz hareket bozuklukları da tabloya eklenebilir. Son dönemlerde hastada giderek belirginleşen bir apati ortaya çıkar ve ardından çoğunlukla geri dönüşsüz bir akinetik mutizm tablosu gelişir.

## LABORATUAR YÖNTEMLERİ

Birçok hastada manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG) frontal ve anterior temporal atrofi vardır.<sup>1</sup> Bununla birlikte birçok hastada frontotemporal demans varlığında görülen atrofının Alzheimer hastalığında görülen ve klinikte daha uyumlu olan parietal lob atrofisi kadar sabit bir bulgu olmadığını bildiren yayınlar da vardır.<sup>11</sup> Bir çalışmada frontotemporal demanslı hastalar normal yaşlıları ve AH'lı kişilerle beyin glukoz utilizasyonlarına pozitron

emisyon tomografisi (PET) ile bakılarak karşılaştırılmış; her iki gruptaki hastalar da kontrollerden anlamlı farklılıklar bulunmuştur. Frontotemporal demanslı hastalarda kontrollerden farklı olarak frontotemporal assosiyasyon korteksi, limbik bölge, bazal ganglionlar, talamus, primer sensorimotor korteksi ve ilginç olarak serebellumda glukoz metabolizmasının azaldığı saptanmıştır. AH'lı kişilerde ise; orbital girus, temporal ve pariyetal loblar ve posteriyor singulat girusta aktivite azalması saptanmıştır. Bu çalışmanın en önemli yönü, daha önce çeşitli anekdotal olgu sunumları ve çalışmalarla bildirilen SPECT<sup>11</sup> ve PET sonuçlarında frontotemporal bölgeye sınırlı<sup>12</sup> olarak bildirilen hipoperfüzyon ve hipometabolizmanın aslında daha yaygın olduğunun vurgulanmasıdır.

EEG tetkikinin aynı derecedeki AH'lı kişilerle karşılaştırıldığında normal ya da normale yakın olarak bulunmasının da frontotemporal demanslı bir hastayı yaşarken AH olan birinden ayırt etmeye yardımcı olabileceği düşünülmektedir.<sup>1,11</sup>

## GENETİK

Frontotemporal demansı olan hastaların % 40-50'sinin ailesinde aynı hastalık anamnezine rastlanmaktadır ki, bu otozomal dominant bir geçişin olası olabileceğini düşündürmektedir. Bu geçişle ilgili genin 17. kromozomda olduğuna dair bulgular vardır.<sup>8,13</sup> Bu hastalarda motor nöron hastalığı ve parkinsonizm de sıklıkla tabloya eşlik etmektedir. Yukarıda da sözü edildiği gibi otozomal dominant geçiş gösterdiği düşünülen bu nörodejeneratif hastalıklar 17q21 ve 22 nolu gen bölgesine lokalize olmuşlardır. Bu bölge tau proteininin kodlandığı bölgeye çok yakındır ve burada ortaya çıkan genetik bozukluklar tau proteininin mikrotübül bağlayıcı kısmında değişikliğe yol açar. Normalde 3 kez tekrar edilen bu tau proteini bölgesi, genetik bozukluğu taşıyan hastalarda dört kez tekrarlanmakta; bu da tau proteininin mikrotübülleri daha güçlü bir şekilde bağlamasına ve hiperfosforile olmasına neden olarak nörofibriler yumak oluşumuna yol açmaktadır. Fakat bu mekanizmanın hastalık tablosuna nasıl yol açtığı henüz tam olarak anlaşılamamıştır.<sup>2,4</sup>

## Frontotemporal Demansta Nörotransmitter Bozuklukları:

Frontotemporal demansta beyindeki serotonin düzeyinin belirgin olarak azaldığını bildiren yayınlar mevcuttur. Hastalığın gidişi sırasında ortaya çıkan diyet alışkanlığı değişiklikleri ve hiperoralite buna bağlanabilir. Ayrıca hastalarda yine aynı sistemin etkilenmesine bağlı olan sınırlayıcı kompulsif davranışlar da gözlenmektedir. Hastalarda kolinerjik sistemi koruyacak şekilde ortaya çıkan bu serotoninersizlik belirtilerin tedavisinde kısmen yardımcı olabilir.<sup>10</sup>

Kompulsif olarak ortaya çıkan tekrarlamalar sonucu, azımsanmayacak sayıda frontotemporal demans hastasında müzikal ya da görsel sanatlar alanında yaratıcılıkta artış gözlenebildiği de bildirilmiştir.<sup>14</sup>

## TEDAVİ

Hastalığın patofizyolojisini doğrudan etkileyerek tedaviye yardımcı olabilecek bir tedavi yöntemi bilinmemektedir. Ancak, Pick hastalığında ve Alzheimer hastalığında son zamanlarda bildirilmeye başlayan immunolojik mekanizmaların da fizyopatolojide rol oynayabileceğine ilişkin yayınların ışığında, indometazin kullanılarak yapılan bir çalışma başlamıştır.<sup>1</sup>

1. Hastalarda kolinerjik defisit ön planda olmaması nedeniyle kolinerjik esteraz inhibitörlerinin kullanımı önerilmez. Ayrıca bu preparatlarla varolan irritabilitede artış da bildirilmiştir. Hastalardaki davranışlar ve artmış iştah için serotonin geri alım inhibitörleri denenebilir. Uygunsuz davranışların olanzapin benzeri ekstrapiramidal sistem yan etkileri daha sınırlı olan nöroleptiklere cevap verebildiği gözlenmiştir.<sup>1,10</sup> Temporal loba atfedilen garip giyinme, sabit fikirler, impulsivite ve hiperseksualite gibi belirtilerin tedavisinde ise antikonvulsanlar (özellikle karbamazepin) yardımcı olabilir.<sup>15</sup> Sonuç olarak; davranış kontrol bozukluğunun hafıza tutulumunun daha önünde olduğu uzaysal oryantasyon bozukluğu göstermeyen ve EEG'si normal olan hastalarda frontotemporal

demansı düşünmek gerekmektedir. Bu hastalarda frontal veya temporal kan akım azalmasını göstermek için SPECT, özellikle apatik formlarda stratejik enfarktları ekarte etmek için MRG tetkiklerinin yapılması uygun olur. Özellikle kolin esteraz inhibitörlerinin AH da kullanımına girmesi ile non-Alzheimer demansların bu tablodan ayrılması için klinik ve diğer özelliklerinin daha iyi bilinmesi gerekmektedir.

## ÖZET

Frontotemporal demanslar, Alzheimer hastalığından sonra en sık görülen dejeneratif demans grubunu oluştururlar. Birden fazla nedene bağlıdırlar. Uzun süre bu hastalıkların prototipi olarak bilinen Pick hastalığı'nın aslında tüm frontotemporal demansların %20'sini oluşturduğu bildirilmektedir. Hastalığın kliniği ağırlıklı olarak tutulan frontal-subkortikal döngüye göre değişir. Son zamanlarda hastalığın otozomal dominant geçiş gösteren ve 17. kromozomun q 21 ve q22 bölgelerine lokalize genetik bir bozukluktan kaynaklanan ailesel tipleri de tanınmıştır. Alzheimer hastalığından en önemli farkları; unutkanlığın davranış kusurlarından daha geri planda olması, görsel-uzaysal yetilerin kısmen korunmuş olması, EEG'nin normal olması SPECT (Single Photon Emission Computerised Tomography) ve PET (Positron Emission Tomography) tetkiklerinde farklı lokalizasyonlarda hipoperfüzyon ve hipometabolizma göstermesidir. Alzheimer hastalığı için kolin esteraz inhibitörlerinin bir tedavi seçeneği olarak ortaya çıkışından sonra bu iki demansın birbirinden ayrılmasının önemi daha da artmıştır. Bu da ancak frontotemporal demans grubu hastalıkların daha iyi tanınması ile mümkün olacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Pasquier F, Petit H. Frontotemporal dementia: Its rediscovery. *Eur Neurol*. 1997; 38(1):1-6. Review.
2. Wilhelmsen KC. Frontotemporal dementia genetics. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1998 Summer; 11(2):55-60.
3. Varma AR, Snowden JS, Lloyd JJ, Talbot PR, Mann DM, Neary D. Evaluation of the NINCDS-ADRDA criteria in the differentiation of Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999 Feb; 66(2):184-8.
4. Hulette CM, Pericak-Vance A, Roses D, Schmechel E. Neuropathological features of frontotemporal dementia and parkinsonism linked to chromosome 17 q21-22 (FTDP-17): Duke family 1684. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1999 Aug; 58(8):859-66.
5. Lund and Manchester Groups. Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57:416-418.
6. Lichten DG. Psychomotor syndromes associated with frontal-subcortical circuit dysfunction: From theory to practice. Annual education program on CD-ROM. American Academy of Neurology 51. Annual Meeting. Toronto, Ontario, Canada. April 17-24 1999.
7. Cummings JL. Anatomy of frontal-subcortical circuits. Annual education program on CD-ROM. American Academy of Neurology 51. Annual Meeting. Toronto, Ontario, Canada. April 17-24 1999.
8. Miller BL. Frontotemporal dementia: Clinical and behavioral Features. Annual education program on CD-ROM. American Academy of Neurology 51. Annual Meeting. Toronto, Ontario, Canada. April 17-24, 1999.
9. Eslinger PJ, Damasio AR. Severe disturbance of higher cognition after bilateral frontal lobe ablation: patient EVR. *Neurology* 1985; 35: 1731-1741.
10. Miller BL, Darby AL, Swartz JR, Yener GG, Mena I. Dietary changes, compulsions and sexual behavior in fronto-temporal degeneration. *Dementia* 1995 Jul-Aug; 6(4):195-9.
11. Julin P, Wahlung LO, Basun H, Persson A, Mare K, Rudberg U. Clinical diagnosis of frontal lobe dementia and Alzheimer's disease: Relation to cerebral perfusion, brain atrophy and electroencephalography. *Dementia*; 1995, 6: 142-147.
12. Kamo H, McGeer PL, Harrop R, McGeer EG, Calne DB, Martin WRW, Pate BD: Positron emission tomography and histopathology in Pick's disease. *Neurology* 1987; 37:439-45.
13. Lynch T, Sano M, Marder KS. Clinical characteristics of a family with chromosome 17-linked disinhibition-dementia-parkinsonism-amyotrophy complex. *Neurology* 1994; 44:1878-84.
14. Miller BL, Cummings JL, Boone K, Prince F, Ponton M, Cotman C. Emergence of artistic talent in frontotemporal dementia. *Neurology* 1998; 51:978-81.
15. Mendez MM. Pick disease. *Behavioral Neurology and Neuropsychology*. Ed. Todd E. Feinberg, Martha J Sarah. USA, Mc Graw-Hill, 1997; Chapter 44, 571-578.