

# Frontotemporal Demans ve Psikiyatrik Belirtiler

Elif Onur<sup>1</sup>,  
Pınar Dikmen Yalınay<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Doç. Dr., Dokuz Eylül Tıp Fakültesi,  
Psikiyatri AD, İzmir - Türkiye  
<sup>2</sup>Nörolog, Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Nöroloji AD, İstanbul - Türkiye

## ÖZET

### Frontotemporal demans ve psikiyatrik belirtiler

Frontotemporal demans (FTD), erken başlangıçlı demanslar içinde ikinci sıklıkta görülmektedir; ilerleyici davranış değişiklikleri, yürütücü işlevlerdeki bozukluklar ve lisan problemleri ile karakterizedir. FTD, sıklıkla Alzheimer hastalığı ve psikiyatrik hastalıklarla karışır. Klinik olarak, kişilik değişiklikleri, huzursuzluk, inhibisyon kaybı, apati, sosyal geri çekilme ve impuls kontrolünde bozukluk görülür. Frontotemporal demanslı birçok hastada uygunsuz sosyal davranışlar, kompulsiyon benzeri hareketler, içgörü kaybı ve psikiyatrik hastalıklarda görülebilen var-sanılar ve paranoid sanılar gibi belirtiler nedeniyle hastalar sıklıkla psikiyatrik bozukluk tanısı alırlar. Sporadik FTD'nin etiyolojisi bilinmemektedir. Herediter FTD'de 17. kromozomda, tau geninde mutasyonlar olduğu saptanmıştır. Üç klinik FTD sendromu tanımlanmıştır: Davranış varyantı, semantik demans ve ilerleyici tutuk afazi. Günümüzde "FTD" terimi klinik sendromları kapsarken, "frontotemporal lob dejenerasyonu" ise altta yatan patolojiyi tanımlamak için kullanılır. Ayrıntılı öykü, psikiyatrik ve nörolojik muayene, manyetik rezonans görüntüleme FTD'yi diğer sık görülen demanslardan ve psikiyatrik bozukluklardan ayırt etmeye yardımcı eder. Frontotemporal demansın etkin bir tedavisi olmamasına karşın, serotonin geri alım inhibitörlerinin davranışsal belirtilerin kontrolünde yararlı olduğu gösterilmiştir.

**Anahtar kelimeler:** Frontotemporal demans, nöropsikiyatrik belirtiler, tedavi

## ABSTRACT

### Frontotemporal demantia and psychiatric symptoms

Frontotemporal dementia (FTD) is the second most common cause of early onset dementia and is clinically characterized by progressive behavioural change, executive dysfunctions, and language difficulties. FTD is frequently confused with Alzheimer's disease and psychiatric disorders. Clinical features of FTD include changes of personality, restlessness, loss of inhibition, apathy, social withdrawal and impulsiveness. Most patients with FTD display socially inappropriate behaviours, compulsive-like acts, poor insight and psychiatric features including hallucinations and paranoid delusions. These symptoms can lead to misdiagnosing FTD as a psychiatric disorder. The etiology of sporadic FTD is unknown. In hereditary FTD, a causative mutation in the tau gene has been identified. Three clinical FTD syndromes has been described; a behavioural variant of FTD, semantic dementia and progressive non-fluent aphasia. At the present time the term "FTD" is used to define clinical syndromes while "frontotemporal lobar degeneration" refers to underlying pathologies. A detailed history and psychiatric and neurologic examination with the usage of magnetic resonance imaging can help to distinguish FTD from other common forms of dementia and psychiatric disorders. Although no effective treatment for FTD exists, serotonin reuptake inhibitor drugs have been shown to improve behavioural symptoms.

**Key words:** Frontotemporal dementia, neuropsychiatric symptoms, treatment

Yazışma adresi / Address reprint requests to:  
Doç. Dr. Elif Onur, Dokuz Eylül Üniversitesi  
Sağlık Yerleşkesi, Psikiyatri Anabilim Dalı,  
İnciraltı 35340, İzmir - Türkiye

Telefon / Phone: +90-232-412-4162

Elektronik posta adresi / E-mail address:  
elif.onur@deu.edu.tr

Geliş tarihi / Date of receipt:  
28 Şubat 2011 / February 28, 2011

Kabul tarihi / Date of acceptance:  
21 Mart 2011 / March 21, 2011

## GİRİŞ

Frontal ve/veya temporal lob ile ilişkili birincil dejeneratif süreçleri açıklayan çeşitli klinik sendromlar tanımlanmıştır: "Pick Hastalığı", "kromozom 17 ile ilişkili frontotemporal demans (FTD) ve Parkinsonizm", "Motor Nöron Hastalığı (MNH) ile birlikte frontotemporal lobar dejenerasyon (FTLD)". Son yıllarda FTD terimi klinik sendromları, FTLD ise patolojik süreci tanımlamak için kullanılmaktadır (1).

## EPİDEMİYOLOJİ

Dejeneratif demansların %12.5-16.5'lik kısmını oluşturmasına rağmen, FTD'nin epidemiyolojisiyle ilgili çalışmalar sınırlıdır (2). Postmortem çalışmalarda, tüm demanslar içinde görülme oranı %3-10'dur (3). Toplum temelli çalışmalarda FTD yaygınlığı, Zuid-Hollanda çalışmasında 100.000'de 3.6-9.4 (4), Kuzey Londra çalışmasında ise 100.000'de 7.8 olarak bildirilmiştir (5).

Frontotemporal demansta cinsiyet dağılımı benzerdir.

Başlangıcı 45-65 yaşları arasında olup, ortalama yaşam süresi 6-9 yıldır (3,6).

## PATOFİZYOLOJİ

Frontotemporal demansın patofizyolojisini açığa kavuşturmak için yapılan çalışmalarda genetik mutasyonlar üzerine yoğunlaşmış ve önemli bulgular ortaya konmuş olmasına rağmen, hastalığın patofizyolojisi halen tam olarak anlaşılamamıştır. Çoklu genetik etkenlerin yer aldığı karmaşık bir genetiği olan FTD, olguların %40'ından fazlasında ailesel geçişlidir, %10'unda otozomal dominant kalıtım gösterir (7). Mikrotübülle ilişkili protein (MAPT), valosin içeren protein (VCP), kromatini modifiye eden protein 2 (CHMP2B) ve TDP-43 (TARDP) tanımlanmış olan mutasyonlardır (8). FTD olgularında, 17. Kromozomda kalıtılan "tau proteini genindeki mutasyonların" sorumlu olabileceğinin anlaşılmasından sonra, ailesel FTD olgularında 35'den fazla tau mutasyonu saptanmıştır (5,9). Ailesel olgularda tau mutasyonlarının oranı %30 kadardır (5). Tau, 17. kromozomda bir gen tarafından kodlanan düşük molekül ağırlıklı, mikrotübül ilişkili bir proteindir. Tau proteinindeki mutasyonlar mikrotübüllerin yapısını değiştirerek nöronal transportu etkilemekte, hatta nöronal ölüme yol açabilmektedir. Tau proteininde mutasyonu olmayan FTD olgularının bulunması farklı genetik mutasyonların da araştırılmasına yol açmıştır. On yedinci kromozomda "progranulin geni mutasyonları" FTD ile ilişkili bulunmuştur (5,6). On dördüncü kromozomda "presenilin 1 geni mutasyonları" olan FTD olguları bulunmakla birlikte, FTD ile ne derece doğrudan ilişkili olduğu açık değildir (3,6,9).

Frontotemporal demansda, makroskopik olarak frontal ve temporal loblarda atrofi, mikroskopik olarak superfisyal kortikal spongios ve gri cevher ile beyaz cevherde gliozis izlenir (10,11). Yeni eğilim, nöroanatmik, biyokimyasal ve moleküler genetik değişikliklere dayanarak yapılan FTD sınıflamasıdır. Histopatolojik olarak, özgül inklüzyon cisimciklerinin varlığı ya da yokluğuna göre FTLD iki grupta sınıflanmaktadır: tau pozitif inklüzyon cisimciği içerenler (Pick, kromozom 17'ye bağlı FTLD ve parkinsonizm) ve ubikitin pozitif, tau negatif inklüzyon cisimciği içerenler (6,7,12).

Otoimmünitenin FTD etiopatogenezinden sorumlu olabileceği varsayımlar arasındadır. Ancak süreçlerin birincil veya ikincil olup olmadığı net değildir (3).

## Frontotemporal Demans ve Nörotransmitter Değişimleri

Özellikle davranışsal varyantta serotonerjik, kolinerjik, dopaminerjik, glutaminerjik ve noradrenerjik sistemlerde değişimlerin bulunmasının hastalığın nöropatolojisinde rolü olduğu düşünülmektedir (13).

**Serotonin:** Frontotemporal demansda görülen impulsivite, depresif belirtiler, yeme alışkanlığındaki değişim, kompulsif davranışlar serotonerjik işlev bozukluğunun varlığını desteklemektedir (13,14). Procter ve arkadaşlarının (15) temporal ve frontal korteksde serotonin reseptörlerinde azalma olduğunu göstermesini izleyen beyin görüntüleme ve otopsi çalışmaları serotonin reseptör anormalilerinin varlığını ortaya koymuştur. Yang ve arkadaşları (16), FTD hastalarında rafe nükleus nöronlarında azalma olduğunu göstermiş ve ön beyine çıkan serotonerjik yolakların etkilenmiş olabileceğini bildirmiştir. Orbitofrontal, medial frontal ve singulat korteksde serotonin 5-HT<sub>2A</sub> reseptörlerinde (17) ve 5-HT<sub>1A</sub> reseptörlerinde azalma (18) olduğu saptanmıştır. Bu bulgular seçici serotonin geri alım inhibitörlerinin (SSGİ) FTD'deki etkinliğini de açıklamaktadır.

**Asetilkolin:** Çalışmalarda, Meynert'in bazal nükleus nöronları korunmuş (19), kortikal kolin asetil transferaz düzeyleri normal (15,19) ve postsinaptik muskarinik reseptör bağlanmasıyla olağan (15) olduğu bulunmuştur. Bu bulgular ve asetilkolin esteraz enzim inhibitörlerinin etkin olmaması, kolinerjik sistemde belirgin bir patolojinin olmadığını düşündürmektedir.

**Dopamin:** FTD hastalarında serebrospinal sıvıda dopamin metaboliti homovalinik asit (HVA) düzeyinin düşük olduğu bildirilmiştir (20). Putamen ve kaudat nükleusda presinaptik dopamin taşıyıcılarının azaldığı (21) ve ekstrapiramidal belirtilerin şiddetinin striatal dopamin transportundaki azalmayla ilişkili olduğu gösterilmiştir (22). Serebrospinal sıvıda HVA/5-hidroksiindolasetik asit (5-HIAA) oranları diğer demans tablolarında (Alzheimer demans (AD), Mikst demans, Lewy

cisimcikli demans) olduğundan yüksek saptanmıştır ve psikotropik tedavi almayan FTD hastalarından oluşan alt grupta, agresif davranışlarla ilişkili bulunmuştur (23).

**Noradrenalin:** Gerek lokus seruleusda noradrenerjik nöronların sayısının, gerekse noradrenalin metaboliti metoksi-hidroksi-fenil-glikol (MHFG) düzeylerinin değerlendirildiği araştırmalar net bir sonuç ortaya koymamıştır (13).

**Glutamat:** Bulgular FTD’de glutaminerjik sistemdeki değişimlerin rolü olabileceğini düşündürmektedir. Yapılan çalışmalar, kortikal piramidal hücrelerde (24) ve frontal - temporal korteksde glutamat N-metil-D-aspartik asit (NMDA) ile  $\alpha$ -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazol propiyonik asit (AMPA) reseptörlerinde azalma (23) olduğunu göstermiştir. Glutaminerjik sistemin rolü üzerine yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KLİNİK

Frontotemporal demans klinik ve nöroanatomik lokalizasyona göre, “Davranış varyantı (FTDdv)”, “Semantik varyant (SD)” ve “İlerleyici Tutuk Afazi (İTA)” olmak üzere 3 alt tipte sınıflanmaktadır (25).

### Davranış Varyantı

Nöropsikiyatrik belirtiler ön plandadır. Klinik Uzlaşma Ölçütleri’nde (25), hastalığın başlangıç döneminde sık görülen “kişilik değişimi ve sosyal davranış değişiklikleri” tanımlanmıştır (Tablo 1). Son yıllarda davranışsal

FTD’nin klinik özelliklerini taşıyan, ancak süreç içerisinde belirtileri ciddi progresyon göstermeyen “fenokopi” olarak adlandırılan bir grup hasta olduğunun bildirilmesinden ötürü, özellikle erken dönemde, bu ölçütlerin yetersiz kalabileceği düşünülmüştür. Ölçütler tekrar gözden geçirilmiştir (26,27). Yeni oluşturulan ölçütlerde davranışsal varyant; olası, muhtemel ve kesin olmak üzere 3 tanısalsal düzeyinde değerlendirilmektedir. Olası kategorisinde, temel davranışsal veya bilişsel belirtilerin üçünün varlığı, muhtemel kategorisinde, bu belirtilerin ciddi ilerleme göstermesi ve beyin görüntüleme bulguları tarafından desteklenmesi, kesin kategorisinde ise nöropatolojik bulguların veya genetik mutasyonların varlığı gereklidir (Tablo 2) (26).

Empati kaybı, uygunsuz affekt, davranışsal disinhibisyon, sosyal farkındalığın kaybı, apati/aspontanite, stereotipik davranışlar, beslenme alışkanlıklarında değişimler (karbonhidratlı gıdalara düşkünlük) görülebilir. Bilişsel işlev bozukluğunun belirgin olmaması ve psikiyatrik belirtilerin ağırlığı, erken dönemde ayırıcı tanıda güçlük oluşturmaktadır. Bu dönemde klinik testler normal sınırlar içerisindeyken (işleyen bellek, planlama, mental esneklik, cevap inhibisyonu, kavram oluşturma), ventromediyal prefrontal korteksle ilişkili nöropsikolojik işlevlerin değerlendirilmesi yararlı olabilir (28,29). Gri cevher hacminin değerlendirilmesine ve nöroanatomik özelliklere dayanarak (frontal baskın, frontotemporal, temporo-frontoparietal, temporal baskın) veya davranışsal özellikler ve ilişkili nöral yollardaki etkilenmeye göre (apatetik tip, disinhibe tip, stereotipik) alt tipler tanımlanmıştır (30).

**Tablo 1: Frontotemporal Demans Tanısında Neary Konsensus Ölçütleri**

**Neary ve arkadaşları (25), Konsensus Ölçütleri: Frontotemporal Demans Davranış Varyantı (dvFTD) Temel Tanısal Özellikler**

Sinsi başlangıç ve yavaş progresyon  
Erken dönemde kişiler arası sosyal ilişkilerde bozulma  
Erken dönemde kişisel tutumda bozulma  
Erken dönemde emosyonel küntleşme  
Erken dönemde içgörü kaybı

**Neary ve arkadaşları (25), Konsensus Ölçütleri: Frontotemporal Demans Davranış Varyantı (FTDdv) Destekleyici Tanısal Özellikler**

Davranış Özellikleri	Dil ve Konuşma Özellikleri	Fiziksel Özellikler
Sinsi başlangıç ve yavaş progresyon	Ekonomik veya baskılı konuşma	Primitif refleksler
Erken dönemde kişiler arası sosyal ilişkilerde bozulma	Stereotipik konuşma	İnkontinans
Erken dönemde kişisel bakımda bozulma	Ekolali	Akinezi, rijidite ve tremor
Erken dönemde emosyonel küntleşme	Perseverasyon	Düşük veya labil kan basıncı
	Mutizm	

**Tablo 2: Rascovsky ve arkadaşları (26) Davranışsal Varyant Gözden Geçirilmiş Ölçütleri**

**Olası Davranışsal Varyant.** En az 3 ölçütün tekrarlayıcı olarak varlığı gereklidir.

- A Erken (3 yıl) davranışsal inhibisyon
- B Erken (3 yıl) apati ya da durgunluk
- C Erken (3 yıl) empati ya da sempati kaybı
- D Erken (3 yıl) perseveratif, stereotipik ya da kompulsif/ritualistik davranışlar
- E Hiperoralite ve beslenme alışkanlığında değişim
- F Nöropsikolojik profil: Bellek ve vizyospasyal işlevlerde görece nadir olmak üzere yürütücü işlev bozukluğu

**Büyük Olasılıkla Davranışsal Varyant.** Ölçütlerin tümü karşılanmalı.

- A Olası davranışsal varyant ölçütlerinin karşılanması
- B Anlamli düzeyde işlevsel bozulma
- C Beyin görüntüleme bulgularının davranışsal varyant ile uyumlu olması (Bilgisayarlı tomografi ya da manyetik rezonansda frontal ve/veya anterior temporal atrofi ya da SPECT ve PET görüntülemesinde hipoperfüzyon)

**Kesinlikle Davranışsal Varyant.** Ölçüt A ile birlikte B veya C'nin varlığı.

- A Davranışsal varyantın olası ve muhtemel tanı ölçütlerinin karşılanması
- B Post mortem biyopsi ile histopatolojik tanı
- C Patojenik mutasyonların varlığı

**Davranışsal Varyantın Dışlama Ölçütleri.** A ve B ölçütleri negatif, C ölçütü ise olası davranışsal varyantta pozitif olabilir, ancak büyük olasılıkla davranışsal varyantta negatif olmalıdır.

- A Defisitlerin paterni diğer nörodegeneratif demanslar veya tıbbi durumlar ile daha iyi açıklanabilir.
- B Davranışsal özellikler psikiyatrik bozukluklar ile daha iyi açıklanabilir.
- C Biyomarkerler Alzheimer Demans ya da diğer nörodegeneratif demanslara işaret etmektedir.

#### **İlave Özellikler**

- A Motor nöron bulgularının varlığı motor nöron hastalığı olabileceği yönündedir.
- B Motor belirtiler ve işaretler kortikobazal dejenerasyon ve progresif supranükleer palsilere benzer.
- C Kelime ve nesne anlamlandırma bozukluğu
- D Motor konuşma defektları
- E Anlamli gramer defisitleri

**Semantik Demans:** Ağırlıklı olarak anterior temporal bölge etkilenir. Sağ temporal lob etkilendiğinde emosyonel algı ve dışa vurumda problemlerin, sol temporal lob etkilenmesindeyse lisan bozukluğunun ön planda olduğu klinik tablo izlenir. Sol tarafın etkilendiği olgularda, sinsi başlangıçlı ve yavaş ilerleyen dil bozukluğu (akıcı afazi) bulunur. Konuşma akıcı, boş ve spontandır. Bu hastalarda, AH'den farklı olarak mekan ve bellek görece korunmuştur. Semantik demans hastalarında davranışsal belirtiler orta - ileri evrelerde görülebilir ve obsesif kompulsif özellikler ağırlıklıdır (10,31).

**İlerleyici Tutuk Afazi:** Sinsi başlangıçlı, yavaş ilerleme gösteren, sol frontal atrofi ile seyreden bir tablodur. Klinik görünümüne dil bozukluğu egemen olup anomi, agramatizm, parafaziden en az birinin eşlik ettiği tutuk konuşma görülür. Davranışsal belirtiler geç dönemde ortaya çıkar (10,32).

#### **PSİKİYATRİK BELİRTİLER**

Etkilenen nöroanatomik bölgelerle ilişkili farklı psikiyatrik belirtiler görülmektedir. Beyin görüntüleme çalışmaları, temporal bölge etkilendiğinde emosyonel işlemede azalma, kişiler arası ilişkilerde uzaklık, hipomani benzeri davranışların; frontal bölge etkilendiğinde apati, sosyal etkinliğin azalmasının belirgin olduğunu ortaya koymuştur (33). Başta davranış varyantında olmak üzere kişilik ve davranış değişimleri, apati, tekrarlayıcı kompulsiyon benzeri davranışlar, içgörünün yokluğu özellikle erken evrelerde tanıda sorun oluşturmakta, FTD olgularına psikoz, şizofreni, depresyon, geç başlangıçlı bipolar bozukluk olarak yanlış tanı konulmasına neden olabilmektedir (34-37). Psikiyatrik belirtilerin yaygınlığına rağmen, FTD'de psikiyatrik bozuklukların yaygınlığını değerlendiren çalışmalar sınırlıdır.

Hafif Davranışsal Bozulma (HDB); disinhibisyonun baskın belirti olarak görüldüğü, DSM-IV tanı ölçütlerine göre demans ve major psikiyatrik bozukluk tanılarını karşılamayan, davranışsal ve psikiyatrik belirtilerin var olduğu klinik tabloyu tanımlamaktadır (38). Bu tanım ayrıca, ciddi bilişsel bozukluğun olmaması ve günlük aktiviteleri sürdürülebilmeyi de kapsamaktadır (38) ve başta FTD olmak üzere demans gelişimi için risk taşımaktadır. Taragano ve arkadaşları (39), 5 yıllık izlem çalışmalarında, 119 HDB ve 239 hafif bilişsel bozulma (HBB) olan hastayı demans gelişimi açısından değerlendirmişlerdir. Hafif bilişsel bozukluğu olan hastaların %30'unda, HDB olan hastaların %70'inde demans gelişmiştir. Ancak HDB'si olan hastalarda daha çok FTD geliştiği saptanmıştır. Özellikle bilişsel bozulma olmaksızın görülen psikiyatrik-davranışsal belirtilerin, FTD'nin prodromal dönemi olabileceği dikkate alınmalıdır.

Frontotemporal demansdaki psikiyatrik belirtileri kişilik ve davranış değişiklikleri, duygu durum belirtileri, psikotik belirtiler olmak üzere 3 ana başlıkta ele alabiliriz.

### Kişilik ve Davranış Değişiklikleri

Sinsi başlangıçlı kişilik değişimleri, kişiler arası ilişkilerde ve duygulanımda bozulma davranışsal varyantın temel özelliğidir. Beyin görüntüleme çalışmaları, özellikle sağ temporal etkilenmenin kişilik özelliklerindeki değişimle ilişkili olduğunu göstermektedir (33,40). Davranışsal belirtiler içinde çocuksuluk, uygunsuz şakalar, cinsel içerikli sözler söyleme gibi sosyal olarak uygunsuz davranışlar bulunur. Hastaların emosyonları işleme süreçlerindeki bozulma sosyal olarak uygun davranışları gösterememelerine neden olabilir (41,42). Özbakımın ihmali, tuhaf şeyler biriktirme, yeme alışkanlığında değişme, dakiklikle ilgili kompulsyonlar, geç başlangıçlı patolojik kumar ve nadir olarak aşırı dini uğraşlar davranış varyantında görülebilir (43-45). Semantik demansdaysa, zamanlama konusunda aşırı duyarlılık, günlük rutinlere aşırı bağlılık gibi kompulsif belirtiler bulunur (46). Sol frontal hipoperfüzyon belirgin olduğunda, agresyon, kriminal davranışlar, arkadaşlardan uzaklaşma, mali konularda duyarsızlık, sapkın

cinsel davranışlar; sağ frontal hipoperfüzyon belirgin olduğunda ise politik ya da dini ideolojiler, giyim ve davranışlar konusunda tutarsızlık görülür (47).

Davranışsal belirtilerin ve hastalığın şiddeti ilişkili olup ajitasyon, disinhibiyon, iritabilitenin daha çok geç evrelerde ortaya çıktığı düşünülmektedir (45). Ayırıcı tanıda "davranışsal belirtilerin tipik ya da atipik olması, FTD hastalarının görüşme sırasında sosyal ipuçlarını değerlendirmelerindeki yetersizlikleri, göz ilişkisi kurmalarındaki sınırlılık, sorulara verdikleri yanıtların yanlış veya doğru olması ile ilgili kaygılarının olmaması" yardımcı olabilir (48). Davranışsal belirtilerin değerlendirilmesinde, hasta yakınlarıyla ayrıntılı görüşmelerin yapılması ve Nöropsikiyatrik Envanter, Frontal Davranış Anketi, Cambridge Davranış Anketi gibi ölçeklerin kullanılması önerilmektedir (45).

**Duygudurum Belirtileri:** Depresyon, apati, iritabilite, anksiyete, öfori görülebilir. Duygudurum belirtileri içinde "apati", hem yaygınlığı hem de depresyon ayırıcı tanısındaki önemi nedeniyle ayrıcalıklı bir yere sahiptir (45). Durgunluk, motivasyon eksikliği, eski hobilerle ilgilenmeme, ilerleyici sosyal çekilme nedeniyle FTD olguları depresyon tanısı alabilir. Ayrıca, davranışsal belirtiler arasında bulunan öfori, uygunsuz şakacılık, kendine güven artışı, iritabilite, hastaların başlangıçta hipomani, mani olarak yanlış tanı almasına neden olabilir (35,42,49). Depresif belirtiler üç farklı şekilde görünebilir (50,51); majör depresif bozukluk, affektif reaktivite – labilite ve apati. Geç başlangıçlı, tedaviye dirençli depresyon olgularında, ayırıcı tanıda FTD düşünülmelidir. Major depresif bozuklukta görülen üzüntü, anksiyete, suçluluk, karamsarlık, uykusuzluk, iştah kaybı gibi belirtilerin FTD'de belirgin olmaması ayırıcı tanıda yardımcı olabilir (50).

**Psikotik Belirtiler:** Disinhibisyon, uygun olmayan sosyal davranışlar, tekrarlayıcı kompulsiyon benzeri davranışlar, içgörünün yokluğu nedeniyle FTD olguları, geç başlangıçlı şizofreni veya atipik psikoz tanısı alabilmektedir (33, 34, 52, 53). Psikotik belirtiler, FTD hastalarında %13-14 oranlarında görülmektedir (54). Ancak, FTD'de psikotik belirtilerin AH'ye göre çok daha düşük oranlarda (FTD %2.3, AD %17.4) görüldüğü bildirilmiştir (52). Sanrıların sıklığının %14 olduğu, ağırlıklı olarak davranışsal varyantta ve bilateral veya sağ baskın

etkilenmede görüldüğü saptanmıştır. En yaygın sanrılarının, paranoid ve somatik sanrılar olduğu, özellikle erken dönemde görüldükleri bildirilmiştir (55). Emosyonel küntleşme, yargılamada bozulma, içgörü kaybı, kişisel bakımda azalma, sosyal işlevlerde bozulma şizofreninin negatif belirtileri arasında yer almakta ve FTD'de de görülmektedir. Velakoulis ve arkadaşları (54), Ulusal Nöral Doku Bankası'nda yer alan FTD olgularını (n=72) ve literatürdeki FTD olgularını (n=751) psikotik bozuklukların varlığı açısından karşılaştırmışlardır. Nöropatolojik seride yapılan değerlendirmede, 60 yaş altında olan 17 FTD olgusu, psikotik bozuklukların varlığı açısından DSM-III, DSM-IV ve ICD-10 tanı ölçütlerine göre incelenmiştir. On yedi olgunun 4'ünde şizofreni ve 1'inde bipolar bozukluk tanısının bulunduğu ve bu olgularda FTD tanısının erken başlangıçlı olduğu (28-43 yaş) bildirilmiştir. Beş olgunun patolojik tanısının tau- negatif, ubikitin pozitif olduğu görülmüştür. İlginç bir bulgu da, şizofreni tanılı 4 olguda, patolojik (TDP-43 pozitif) veya klinik olarak FTD ve MNH bulunmasıdır. Literatür taraması sonucunda, FTD olgularının %13.3'ünde, başlangıçta veya süreç sırasında psikotik belirtilerin olduğu ve olguların %7.2'sinde psikotik belirtilerin FTD tanısından sonra başladığı bildirilmiştir. Psikotik bozukluk ve FTD tanısı olan olguların oranı ise %6'dır (n=46). Şizofreni, şizoaffektif bozukluk, bipolar affektif bozukluk olarak tanı alan olguların oranı tüm grup içinde %4 (n=30) olup psikotik belirtilerin olguların 1/3'ünde FTD tanısından 2 yıl önce, 1/3'ünde tanıdan 3-10 yıl önce ve kalan 1/3'ünde ise 11-38 yıl önce başladığı ve psikoz tanısının yaygınlığının yaşla azaldığı vurgulanmıştır. Olguların %17'sinde klinik ya da patolojik olarak FTD ve MNH tanısının bulunduğu bildirilmiştir. Klinisyenler, erken başlangıçlı emosyonel küntleşmesi, sosyal çekilmesi, yürütücü işlev bozukluğu olan olgulara, beyin görüntüleme bulguları olsun ya da olmasın şizofreni olarak tanı koyabilmektedir. Yazarlar, şizofreni veya psikoz olarak tanı alan bu olguların gerçekte FTD olabileceğini belirterek, FTD ve şizofreninin nöroanatomik olarak benzer patolojileri içermesi sonucunda genç erişkinlerde klinik fenotipin benzeri olabileceğini ifade etmektedirler (54). Ubikitin pozitif olan FTD olgularında varlığı bilinen TDP-43'ün (7,9,12), ileri yaşta başlayan psikoz olgularında değerlendirilmesinin, FTD ile

psikoz arasındaki ilişki için aydınlatıcı olabileceği düşünülmektedir (56). Şizofreni ve FTD arasındaki ilişkiyi açıklamak halen mümkün değildir. Ancak özellikle geç başlangıçlı psikotik belirtilerin varlığında, ayırıcı tanıda FTD'yi dikkate almak gerekir. Ayırıcı tanıda, özellikle fonksiyonel beyin görüntülemenin katkısı olabilir (57). Tüm nöropsikiyatrik belirtilerin ayırıcı tanısında olduğu gibi, ayrıntılı öykünün alınması, tanısal araçların kullanımını ve izlem gereklidir.

## TEDAVİ

Frontotemporal demansın halen özgül bir tedavisi bulunmamaktadır. Tedavi yaklaşımlarında ağırlığı, özellikle davranışsal belirtilerin kontrolüne yönelik tedaviler oluşturmaktadır. Nöroprotektif tedavilerle hastalığın gidişini yavaşlatmak hedeflenmektedir. Ancak bu amaçla kullanılan ilaçlar için, uzun dönemde etkinliklerini değerlendirecek çalışmalara gerek vardır (6,13,14). Tedavide yaygın kullanılan ilaçlar, antidepresanlardır (AD). Diğer kullanılan ilaçlar ise, asetil kolinesteraz inhibitörleri, NMDA reseptör antagonistleri, psikostimülanlar ve antipsikotiklerdir (6,9,14,45).

## Antidepresanlar

**Serotonin Geri Alınım İnhibitörleri:** Serotonerjik ve dopaminerjik işlev bozukluğu tedavide SSGİ'lerin kullanımı için bir temel oluşturmaktadır (13,14). Stereotipik davranışlar, disinhibisyon, uygunsuz cinsel davranışlar ve özellikle erken dönemde hastaların büyük bir kısmında bulunan aşırı karbonhidrat tüketiminin kontrolünde, SSGİ'ler ilk sırada kullanılmaktadır. Sıklıkla kullanılan ilaçlar arasında, fluoksetin, fluvoksamin, sertralin ve paroksetin yer almaktadır (14,58-60). SSGİ'lerin tedavide etkinliklerine dair kanıtlar ya açık etiketli veya az sayıdaki randomize kontrollü çalışmaya dayanmakta olup, olgu sayıları sınırlı, izlem süreleri farklıdır (14,61). Açık etiketli bir çalışmada (n=11) paroksetin, fluoksetin ve fluvoksaminle hastaların %82'sinde davranışsal belirtilerin kontrolünün sağlandığı bildirilmiştir (62). Paroksetinle yapılan iki çalışmanın sonuçları çelişkilidir. Plasebo kontrollü randomize olarak yapılan çalışmada, paroksetinin 6 hafta süreyle

40 mg/gün kullanımı ile davranışsal ve bilişsel belirtiler üzerine etkisinin plasebodan farklı olmadığı bildirilmiştir (63). Paroksetin – pirasetam karşılaştırmalı açık etiketli diğer bir çalışmada, paroksetinin 14 ay süre ile 20 mg/gün kullanımının, pirasetamın 1200 mg/gün kullanımına oranla davranışsal belirtilerde düzelme oluşturduğu bildirilmiştir (64). Fluvoksamin ile yapılan 12 haftalık açık etiketli çalışmada ise, stereotipik davranışlarda düzelmeler olduğu (65) ve sertralinele MNH - FTD birlikteliği olan bir olguda, cinsel olarak uygunsuz davranışların kontrolünün sağlandığı bildirilmiştir (66). Essitalopram ve sitalopram için henüz çalışma bulunmakla birlikte, antikolinerjik yan etkilerinin düşük olması avantaj sağlayabilir (61). Antidepresanların (trazodon, selegilin, paroksetin ve fluvoksamin) kombine etkinliğini değerlendiren bir metanaliz çalışmasında, nöropsikiyatrik envanter puanlarında ortalama 15.4 puan düşüş olduğu bildirilmiştir (13). Frontotemporal demansda SSGİ'lerin davranışsal belirtiler üzerindeki etkinliği için kanıt düzeyi II olup, bilişsel belirtiler üzerine etkisi bildirilmemiştir (67).

**Trazodon:** Trazodon, frontal korteksde hücre dışı serotonin düzeylerini arttırması ve 5HT<sub>2A</sub> reseptörleri üzerine antagonist etkisiyle öne çıkmaktadır. Plasebo kontrollü randomize bir çalışmada, 26 FTD olgusunda trazodonun 12 hafta kullanımı ile olguların %61'inde, özellikle irritabilite, ajitasyon, yeme davranışları ve depresyon alt başlıklarında belirgin olmak üzere, nöropsikiyatrik görüşme puanlarında %25'den fazla, 10 olguda ise %50'den fazla azalma olduğu bildirilmiştir (68). Araştırmacılar bu olguları 2 yıl sonra yeniden değerlendirdiklerinde, davranışsal belirtilerdeki düzelmelerin sürdürdüğünü, ancak bilişsel belirtiler üzerine anlamlı etki görülmediğini saptamışlardır (69).

**Diğer Antidepresanlar:** Monoamin oksidaz inhibitörlerinin, özellikle dopaminerjik nörotransmisyonu arttırarak FTD'de faydalı olabilecekleri düşünülmektedir. Sınırlı sayıda, örneklem sayısı düşük, açık etiketli çalışmanın sonuçları, moklobemid ve selegilinin davranışsal belirtiler üzerine etkili olabilecekleri yönündedir (13,14,59). Henüz çalışma bulunmamakla birlikte, venlafaksin apati üzerine etkili olabileceği ve bupropionun Parkinsonizm varlığında avantajlı olabileceği düşünülmüştür (7,61).

## Antipsikotikler

Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi, demans hastalarında davranışsal belirtilerin kontrolünde atipik antipsikotiklerin, kardiyak olaylarla ilişkili mortaliteyi arttırması nedeniyle, kullanımına sınırlama getirse de (70), antipsikotik ilaçların kullanımı oldukça yaygındır. Ruhsat dışı ilaç kullanımını değerlendiren bir çalışmada, tedavide %4.5 oranında en az bir antipsikotiğin yer aldığı bildirilmiştir (71). Antipsikotik ilaçlar FTD'de, SSGİ'lerin davranışsal belirtilerin kontrolünde etkili olmadığı durumlarda ve psikotik belirtilerin varlığında kullanılmaktadır (13,14). Olgu sunumları ve açık etiketli çalışmalar, aripiprazol, risperidon, olanzapinin FTD'de davranışsal belirtilerin kontrolünde olumlu etki gösterdiğini bildirmişlerdir (72-74). Atipik antipsikotiklerin tedavi etkinliği için kanıt düzeyi yeterli değildir. Özellikle demansı olan yaşlı hastalarda, kardiyak mortaliteyi arttırması, ekstrapiramidal ve metabolik yan etkileri nedeni ile tedavide öncelikli olarak yer almamalıdır. SSGİ'lerin etkili olmadığı durumlarda ve psikotik belirtilerin kontrolünde dikkatli ve sınırlı kullanımı önerilir (6,7,13,14,61).

## Kolinesteraz İnhibitörleri

Kolinesteraz inhibitörlerinin davranışsal ve bilişsel belirtiler üzerine etkisini değerlendiren çalışmaların sonuçları tartışmalıdır. Bilişsel belirtilerde düzelme (75) sağladığı, ancak davranışsal belirtileri kötüleştirmediği bildirilmiştir (76). Asetilkolin esteraz inhibitörlerinin FTD'de etkinliği bulunmamakta ve tedavide kullanımı önerilmemektedir (67).

## NMDA Reseptör Antagonistleri - Memantin

Memantin'in etkinliğini değerlendiren olgu serileri, açık etiketli iki çalışma ve plasebo kontrollü bir çalışma bulunmaktadır. Memantin'in, 3 FTD olgusunda, 3 ay süre ile 20 mg/gün dozunda kullanımı ile nöropsikiyatrik envanterin apati, ajitasyon ve anksiyete alt skala puanlarında anlamlı oranda düzelme olduğu bildirilmiştir (77). On altı hastada 6 ay süre ile 20 mg/gün memantin kullanılan çalışmada, başlangıç ve sonlanım noktalarında

Nöropsikiyatrik Envanter ve Frontal Davranış Anketi puanlarında fark olmadığı bildirilmiştir (78). Kırk üç hastada 26 hafta süreyle 20 mg/gün dozunda memantin kullanılan çalışma sonucunda, en belirgin olarak davranışsal varyantta, nöropsikiyatrik envanter puanlarında 16. haftada düzelme olmuş, ancak çalışmanın sonunda başlangıç puanlarına döndüğü bildirilmiştir (79). Yakın tarihte yayımlanan, 20 mg/gün dozda memantin bir yıl süreyle kullanımının (n=23) etkinliğini değerlendiren plasebo kontrollü randomize çalışmada, memantin davranışsal ve bilişsel belirtiler üzerine etkili olmadığı gösterilmiştir (80). Memantin etkinliği için yeterli kanıt bulunmamaktadır ve tıpkı kolin esteraz inhibitörleri gibi, tedavi rehberleri içinde yer almamaktadır (67).

### Diğer İlaçlar

Psikostimülanların noradrenerjik ve dopaminerjik sistemler üzerinden, özellikle apati ve riskli davranışlar üzerine etkili olabileceği düşünülmektedir (59). Metilfenidat kullanılan bir olguda, kantitatif EEG ile korelasyon gösteren davranışsal düzelme (81) ve 8 FTD olgusunda ise, tek doz uygulanan 40 mg metilfenidatla plaseboyu karşılaştıran çalışmada, risk alıcı davranışta anlamlı oranda azalma olduğu bildirilmiştir (82). Bir olguda, topiramatin alkol kötüye kullanımı üzerine kontrol edici etki gösterdiği, diğer kompulsif davranışlar üzerine ise etkili olmadığı bildirilmiştir (83).

### İlaç Dışı Tedaviler

Demans tedavisinde bakım verenlerin önemi bilinmektedir. Tükenme ve stresin FTD hastalarının bakım

verenlerinde, AH'ye oranla daha yüksek oranda olduğu gösterilmiştir (45). Bakım verenlerin davranışsal belirtiler konusunda bilgilendirilmesi, başa çıkma becerilerini arttıracak, hem hastaların hem bakım verenlerin yaşam kalitesini yükseltecek ve bakımevine yerleşmeyi geciktirecektir. Bakımevlerine geçişi ve bu süreçte etkili olabilecek müdahaleleri değerlendiren çalışmalara gereksinim vardır.

Hastanın yaşadığı ortamın güvenlik koşullarının sağlanması önemlidir. Hastalığın erken dönemlerinde, yürütücü işlev bozukluğu bulunmayan hastalar, finansal işlemleri ve planlamalarını sürdürebilir. Ancak içgörü kaybı olan, yargılamanın bozuk olduğu hastalarda hasta yakınlarının kontrolü gereklidir. Bakım verenin eğitiminin sağlanması, çevresel koşulların denetimi, davranışsal ve fiziksel önlemlerin alınması önerilir (6,7,45,58).

Erken başlangıçlı demanslar içinde, Alzheimer tipi demanstan sonra ikinci sıklıkta ve tüm dejeneratif demanslar içinde Alzheimer tipi demans ve Lewy cisimcikli demanstan sonra 3. sıklıkta görülen FTD, ağırlıklı olarak nöropsikiyatrik belirtilerin varlığı ile ayrıcalıklı bir yere sahiptir. Hastalıkta farklı nöropsikiyatrik belirtiler izlenmektedir ve klinik psikiyatrik bozukluklarla benzerlik göstermektedir. Hastalığın tanı, ayırıcı tanı ve tedavisinde nöropsikiyatrik belirtilerin ayrıntılı olarak değerlendirilmesi gereklidir. Halen hastalığın gidişini değiştirebilen bir tedavi bulunmamaktadır. Tedavi, davranışsal belirtilerin kontrolünden oluşmaktadır ve SSCİ'ler ilk sırada yer almaktadır. Hasta yakınlarının, bakım verenlerin eğitimi ve tedavide işbirliğinin sağlanması önemli bir yer teşkil etmektedir. Özellikle davranışsal müdahalelerin gelişimi ve pratikte kullanımıyla ilgili çalışmalara gereksinim vardır.

### KAYNAKLAR

1. McKhann GM, Albert MS, Grossman M, Miller B, Dickson D, Trojanowski JQ. Clinical and pathological diagnosis of frontotemporal dementia: report of the Work Group on Frontotemporal Dementia and Pick's Disease. *Arch Neurol* 2001; 58:1803-1809.
2. Kaye ED, Petrovic-Poljak A, Verhoeff NP, Freedman M. Frontotemporal dementia and pharmacologic interventions. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2010; 22:19-29.
3. Sjögren M, Andersen C. Frontotemporal dementia - a brief review. *Mech Ageing Dev* 2005; 127:180-187
4. Rosso SM, Donker Kat L, Baks T, Joosse M, de Koning I, Pijnenburg Y de Jong D, Dooijes D, Kamphorst W, Ravid R, Verheij F, Kremer HP, Scheltens P, van Duijn CM, Heutink P, van Swieten JC, Niermeijer MF. Frontotemporal dementia in the Netherlands: patient characteristics and prevalence estimates from a population-based study. *Brain* 2003; 126:2016-2022.
5. Stevens T, Livingston G, Kitchen G, Manela M, Walker Z, Katona C. Islington study of dementia subtypes in the community. *Br J Psychiatry* 2002; 180:270-276.



6. Arvanitakis Z. Update on frontotemporal dementia. *Neurologist* 2010; 16:16-22.
7. Rabinovici GD, Miller BL. Frontotemporal lobar degeneration: epidemiology, pathophysiology, diagnosis and management. *CNS Drugs* 2010; 24:375-398.
8. Rohrer JD, Guerreiro R, Vandrovцова J, Uphill J, Reiman D, Beck J, Isaacs AM, Authier A, Ferrari R, Fox NC, Mackenzie IR, Warren JD, de Silva R, Holton J, Revesz T, Hardy J, Mead S, Rossor MN. The heritability and genetics of frontotemporal lobar degeneration. *Neurology* 2009; 73:1451-1456.
9. Kertesz A. Frontotemporal dementia topical review. *Cog Behav Neurol* 2008; 21:127-133.
10. Neary D, Snowden J, Mann D. Frontotemporal dementia. *Lancet Neurol* 2005; 4:771-780.
11. Cairns NJ, Bigio EH, Mackenzie IR, Neumann M, Lee VM, Hatanpaa KJ, White CL 3rd, Schneider JA, Grinberg LT, Halliday G, Duyckaerts C, Lowe JS, Holm IE, Tolnay M, Okamoto K, Yokoo H, Murayama S, Woulfe J, Munoz DG, Dickson DW, Ince PG, Trojanowski JQ, Mann DM, Consortium for Frontotemporal Lobar Degeneration. Neuropathologic diagnostic and nosologic criteria for frontotemporal lobar degeneration: consensus of the Consortium for Frontotemporal Lobar Degeneration. *Acta Neuropathol* 2007; 114:5-22.
12. Neuman M, Tolnay M, Mackenzie IR. The molecular basis of frontotemporal dementia. *Expert Rev Mol Med* 2009; 11:1-22.
13. Huey ED, Karen T, Grafman J. A systematic review of neurotransmitter deficits and treatments in frontotemporal dementia. *Neurology* 2006; 66:17-22.
14. Kaye ED, Petrovic-Poljak A, Verhoeff NP, Freedman M. Frontotemporal dementia and pharmacologic interventions. *Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2010; 22:19-29.
15. Procter AW, Qurne M, Francis PT. Neurochemical features of frontotemporal dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1999; 10 (Suppl.1):80- 84.
16. Yang Y, Schmitt HP. Frontotemporal dementia: evidence for impairment of ascending serotonergic but not noradrenergic innervation. Immunocytochemical and quantitative study using a graph method. *Acta Neuropathol* 2001; 101:256-270.
17. Franceschi M, Anchisi D, Pelati O, Zuffi M, Matarrese M, Moresco RM, Fazio F, Perani D. Glucose metabolism and serotonin receptors in the frontotemporal lobe degeneration. *Ann Neurol* 2005; 57:216-225.
18. Bowen DM, Procter AW, Mann D, Snowden JS, Esiri M, Neary D, Francis PT. Imbalance of a serotonergic system in frontotemporal dementia: implication for pharmacotherapy. *Psychopharmacology (Berl)* 2008; 196:603- 610.
19. Hansen LA, Deteresa R, Tobias H, RD Terry. Neocortical morphometry and cholinergic neurochemistry in Pick's disease. *Am J Pathol* 1988; 131:507-518.
20. Sjögren, L, Minthon, U, Passant K, Blennow K, Wallin A. Decreased monoamine metabolites in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 1998; 19:379-384.
21. Rinne JO, Laine M, Kaasinen V, Norvasuo-Heilä M K, Nägren K, Helenius H. Striatal dopamine transporter and extrapyramidal symptoms in frontotemporal dementia. *Neurology* 2002; 58:1489-1493.
22. Sedaghat F, Gotzamani-Psarrakou A, Dedousi E, Arnaoutoglou M, Psarrakos K, Baloyannis I, Dimitriadis AS, Baloyannis SJ. Evaluation of dopaminergic function in frontotemporal dementia using I-FP-CIT single photon emission computed tomography. *Neurodegener Dis* 2007; 4:382-385.
23. Engelborghs S, Vloeberghs E, Le Bastard N, Van Buggenhout M, Mariën P, Somers N, Nagels G, Pickut BA, De Deyn PP. The dopaminergic neurotransmitter system is associated with aggression and agitation in frontotemporal dementia. *Neurochem Int* 2008; 52:1052-1060.
24. Ferrer I. Neurons and their dendrites in frontotemporal dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1999; 10 (Suppl.1):55-60.
25. Neary D, Snowden JS, Gustafson L, Passant U, Stuss D, Black S ve Freedman M, Kertesz A, Robert PH, Albert M, Boone K, Miller BL, Cummings J, Benson DF. Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology* 1998; 51:1546-1554.
26. Rascovsky K, Hodges JR, Kipps CM, Johnson JK, Seeley WW, Mendez MF. Diagnostic criteria for the behavioral variant of frontotemporal dementia (bvFTD): current limitations and future directions. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2007; 21:14-18.
27. Piguet O, Hornberger M, Shelley BP, Kipps CM, Hodges JR. Sensitivity of current criteria for the diagnosis of behavioral variant frontotemporal dementia. *Neurology* 2009; 72:732-737.
28. Krueger CE, Bird AC, Growdon ME, Jang JY, Miller BL, Kramer JH. Conflict monitoring in early frontotemporal dementia. *Neurology* 2009; 73:349-355.
29. Hallam BJ, Silverberg ND, Lamarre AK, Mackenzie IR, Feldman HH. Clinical presentation of prodromal frontotemporal dementia. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 2007; 22:456-467.
30. 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.

31. Yener G. Semantik demans: Bir olgu nedeniyle. *Demans Dergisi* 2002; 2:115-120.
32. Mesulam MM. Primary progressive aphasia. *Ann Neurol* 2001; 49:425-432.
33. Mendez MF, McMurtray A, Chen AK, Shapira JS, Mishkin F, Miller BL. Functional neuroimaging and presenting psychiatric features in frontotemporal dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77:4-7.
34. Parıldar S, Bora E, Evyapan D, Özaşkın S. Frontotemporal demans: şizofreni benzeri psikoz tablosuyla giden bir olgu sunumu. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2001; 11:116-120.
35. Gökmen Z, Metin Ö, Cinemre B, Özkan Ç. Bir Olgu: Frontotemporal demans ve duygudurum bozuklukları. *Geriatri ve Geriatrik Nöropsikiyatri* 2010; 1:38-44.
36. Woolley JD, Wilson MR, Hung E, Gorno-Tempini ML, Miller BL, Shim J. Frontotemporal dementia and mania. *Am J Psychiatry* 2007; 164:1811-1816.
37. Blass DM, Rabins PV. Depression in frontotemporal dementia. *Psychosomatics* 2009; 50:239-247.
38. Schölzel-Dorenbos CJ. Mild behavioral impairment: a prodromal stage of frontotemporal lobar degeneration. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54:180-181.
39. Taragano FE, Allegri RF, Krupitzki H, Sarasola D, Serrano CM, Lyketsos C. Mild behavioral impairment and risk of dementia: a prospective cohort study of 358 patients. *J Clin Psychiatry* 2009; 70:584-592.
40. Mychack P, Kramer JH, Boone KB, Miller BL. The influence of right frontotemporal dysfunction on social behavior in frontotemporal dementia. *Neurology* 2001; 56:11-15.
41. Kipps CM, Mioshi E, Hodges JR. Emotion, social functioning and activities of daily living in frontotemporal dementia. *Neurocase* 2009; 15:182-189.
42. Caycedo AM, Miller B, Kramer J, Rascovsky K. Early features in frontotemporal dementia. *Curr Alzheimer Res* 2009; 6:337-340.
43. Manes FF, Torralva T, Roca M, Gleichgerrcht E, Bekinschtein TA, Hodges JR. Frontotemporal dementia presenting as pathological gambling. *Nat Rev Neurol* 2010; 6:347-352.
44. Shinagawa S, Ikeda M, Nestor PJ, Shigenobu K, Fukuhara R, Nomura M, Hodges JR. Characteristics of abnormal eating behaviours in frontotemporal lobar degeneration: a cross-cultural survey. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80:1413-1414.
45. Piguet O, Hornberger, Mioshi E, Hodges JR. Behavioural-variant frontotemporal dementia: diagnosis, clinical staging, and management. *Lancet Neurol* 2011; 10:162-167.
46. Snowden JS, Bathgate D, Varma A, Blackshaw A, Gibbons ZC, Neary D. Distinct behavioural profiles in frontotemporal dementia and semantic dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70:323-332.
47. Assal F, Cummings JL. Neuropsychiatric symptoms in the dementias. *Curr Opin Neurol* 2002; 15:445-450.
48. Rankin KP, Santos-Modesitt W, Kramer JH, Pavlic D, Beckman V, Miller BL. Spontaneous social behaviors discriminate behavioral dementias from psychiatric disorders and other dementias. *J Clin Psychiatry* 2008; 69:60-73.
49. Woolley JD, Wilson MR, Hung E, Gorno-Tempini ML, Miller BL, Shim J. Frontotemporal dementia and mania. *Am J Psychiatry* 2007; 164:1811-1816.
50. Blass DM, Rabins PV. Depression in frontotemporal dementia. *Psychosomatics* 2009; 50:239-247.
51. Horstmann V, Gräsbeck A. Occurrence of depression in families with frontotemporal dementia: a family history study. *Neuroepidemiology* 2009; 33:124-130.
52. Mendez MF, Shapira JS, Woods RJ, Licht EA, Saul RE. Psychotic symptoms in frontotemporal dementia: prevalence and review. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008; 25:206-211.
53. Passant U, Elfgren C, Englund E, Gustafson L. Psychiatric symptoms and their psychosocial consequences in frontotemporal dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2005; 19 (Suppl.1):15-18.
54. Velakoulis D, Walterfang M, Mocellin, Pantelis C, McLean C. Frontotemporal dementia presenting as schizophrenia-like psychosis in young people: clinicopathological series and review of cases. *Br J Psychiatry* 2009; 194:298-305.
55. Omar R, Sampson EL, Loy CT, Mummery CJ, Fox NC, Rossor MN, Warren JD. Delusions in frontotemporal lobar degeneration. *J Neurol* 2009; 256:600-607.
56. Velakoulis D, Walterfang M, Mocellin R, Pantelis C, Dean B, McLean C. Abnormal hippocampal distribution of TDP-43 in patients with late onset psychosis. *Aust NZJ Psychiatry* 2009; 43:739-745.
57. Duggal HS, Singh I. Frontotemporal dementia presenting with psychotic symptoms. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2009; 21:103-104.
58. Weder ND, Aziz R, Wilkins K, Tampi RR. Frontotemporal dementias: a review. *Ann Gen Psychiatry* 2007; 12:6-15.
59. Freedman M. Frontotemporal dementia: recommendations for therapeutic studies, designs, and approaches. *Can J Neurol Sci* 2007; 34 (Suppl.1):118-124.

60. Mendez MF. Frontotemporal dementia: therapeutic interventions. *Front Neurol Neurosci* 2009; 24:168-178.
61. Vossel KA, Miller BL. New approaches to the treatment of frontotemporal lobar degeneration. *Curr Opin Neurol* 2008; 21:708-716.
62. Swartz JR, Miller BL, Lesser IM, Darby AL. Frontotemporal dementia: treatment response to serotonin selective reuptake inhibitors. *J Clin Psychiatry* 1997; 58:212-216.
63. Deakin JB, Rahman S, Nestor PJ, Hodges JR, Sahakian BJ. Paroxetine does not improve symptoms and impairs cognition in frontotemporal dementia: a double-blind randomized controlled trial. *Psychopharmacology* 2004; 172:400-408.
64. Moretti R, Torre P, Antonello RM, Cattaruzza T, Cazzato G, Bava A. Frontotemporal dementia: paroxetine as a possible treatment of behavior symptoms. A randomized, controlled, open 14-month study. *Eur Neurol* 2003; 49:13-19.
65. Ikeda M, Shigenobu K, Fukuhara R, Hokoishi K, Maki N, Nebu A, Komori K, Tanabe H. Efficacy of fluvoxamine as a treatment for behavioral symptoms in frontotemporal lobar degeneration patients. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004; 17:117-121.
66. Anneser JM, Jox RJ, Borasio GD. Inappropriate sexual behaviour in a case of ALS and FTD: successful treatment with sertraline. *Amyotroph Lateral Scler* 2007; 8:189-190.
67. O'Brien JT, Burns A. Clinical practice with anti-dementia drugs: a revised (second) consensus statement from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2010 (in press).
68. Lebert F, Stekke W, Hasenbroekx C, Pasquier F. Frontotemporal dementia: a randomised, controlled trial with trazodone. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004; 17:355-359.
69. Lebert F. Behavioral benefits of trazodone are sustained for the long term in frontotemporal dementia. *Therapy* 2006; 3:93-96.
70. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders>.
71. Bei Hu, Ross L, Neuhaus J, Knopman D, Kramer J, Boeve B, Caselli RJ, Graff-Radford N, Mendez MF, Miller BL, Boxer AL. Off-label medication use in frontotemporal dementia. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 2010; 25:128-133.
72. Fellgiebel A, Müller MJ, Hiemke C, Bartenstein P, Schreckenberger M. Clinical improvement in a case of frontotemporal dementia under aripiprazole treatment corresponds to partial recovery of disturbed frontal glucose metabolism. *World J Biol Psychiatry* 2007; 8:123-126.
73. Curtis RC, Resch DS. Case of Pick's central lobar atrophy with apparent stabilization of cognitive decline after treatment with risperidone. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20:384-385.
74. Moretti R, Torre P, Antonello RM, Cattaruzza T, Cazzato G, 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.
75. 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.
76. Kertesz A, Morlog D, Light M, Blair M, Davidson W, Jesso S, Brashear R. Galantamine in frontotemporal dementia and primary progressive aphasia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008; 25:178-185.
77. Swanberg MM. Memantine for behavioral disturbances in frontotemporal dementia: a case series. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2007; 21:164-166.
78. Diehl-Schmid J, Förstl H, Perneczky R, Pohl C, Kurz A. 6-month, open-label study of memantine in patients with frontotemporal dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 2008; 23:754-759.
79. Boxer AL, Lipton AM, Womack K, Merrilees J, Neuhaus J, Pavlic D, Gandhi A, Red D, Martin-Cook K, Svetlik D, Miller BL. An open-label study of memantine treatment in 3 subtypes of frontotemporal lobar degeneration. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2009; 23:211-217.
80. Vercelletto M, Boutoleau-Bretonnière C, Volteau C, Puel M, Auriacombe S, Sarazin M, Couratier P, Thomas-Antérion C, Verpillat P, Gabelle A, Golfier V, Cerato E, Lacomblez L. Memantine in Behavioral Variant Frontotemporal Dementia: Negative Results. *J Alzheimers Dis* 2010; 32:749-759.
81. Goforth HW, Konopka L, Primeau M, Ruth A, O'Donnell K, Patel R, Poprawski T, Shirazi P, Rao M. Quantitative electroencephalography in frontotemporal dementia with methylphenidate response: a case study. *Clin EEG Neurosci* 2004; 35:108-111.
82. Rahman S, Robbins TW, Hodges JR, Mehta MA, Nestor PJ, Clark L, Sahakian BJ. Methylphenidate ('Ritalin') can ameliorate abnormal risk-taking behavior in the frontal variant of frontotemporal dementia. *Neuropsychopharmacology* 2006; 1:651-684.
83. Cruz M, Marinho V, Fontenelle LF, Engelhardt E, Laks J. Topiramate may modulate alcohol abuse but not other compulsive behaviors in frontotemporal dementia: case report. *Cogn Behav Neurol* 2008; 21:104-106.