

尸检确诊的 Pick 病的临床表型

Clinical phenotypes in autopsy-confirmed Pick disease

O. Piguet, PhD
G.M. Halliday, PhD
W.G.J. Reid, PhD
B. Casey, PhD
R. Carman, MPhil
Y. Huang, PhD
J.H. Kuereb, MD
J.R. Hodges, FRCP
J.J. Kril, PhD

Address correspondence to
Dr. Olivier Piguet,
Neuroscience Research Australia,
Barker St., Randwick, NSW 2031,
Australia
o.piguet@neura.edu.au

摘要

背景：额颞叶退行性疾病的神经病理表现多样，且临床表现和病理学改变之间的关系尚不明确。在 30% 的病例中可见异常的过度磷酸化和泛素化的 tau 蛋白。其中包括 pick 病的经典表现：嗜银染色的神经细胞内包涵体，即众所周知的 pick 小体。针对那些神经病理确诊 pick 病的病例，本研究旨在提高临床-病理学关系的敏感性，并确认预示疾病进展的临床症状和体征。

方法：这是一项针对 21 个病例的回顾性分析。这些病例均经病理诊断为 pick 病并具有完整的临床资料。这些临床资料将有助于确立早期表现的临床特点。病例均来自 2 个专科中心，代表了 1998 年~2007 年之间在这些中心确诊为 pick 氏病的 70% 的病例。

结果：目前，13/21 病例 (62%) 临床诊断为行为异常性额颞叶痴呆 (behavioral variant frontotemporal dementia, bvFTD)，8/21 病例 (38%) 诊断为语言异常的额颞叶痴呆 (language variant frontotemporal dementia, lvFTD)。诊断为 lvFTD 的患者中包括 2 名具有混合症状。与患有 lvFTD 的患者相比，患有 bvFTD 的患者的死亡平均早 5 年 (起病后 7 年 vs 12 年)。在 bvFTD 中，在额叶和颞叶下回皮层出现的 pick 小体较 lvFTD 病例更少。相反，两组病例均见到：随着疾病病程增加，齿状回的神经元密度的下降。

结论：在具有 pick 小体的额颞叶退行性痴呆 (FTLD) 的病例中，其病理过程并非一致。同时可以基于早期的临床特点来估计病程。在具有病理学特异性的治疗方法上的选择会得到发展，而这些结果与之相关。NEUROLOGY 2011;76:253-259 张静林译；王涛校

词汇表

BvFTD= 行为异常性额颞叶痴呆; FTLD= 额颞叶退行性痴呆; FUS= 融合肉瘤; lvFTD= 语言异常型额颞叶痴呆; PNFA= 进展性非流利性失语症; SemD= 语义性痴呆; TDP= TAR DNA 结合蛋白 43

额颞叶退行性痴呆 (Frontotemporal lobar degeneration, FTLD) 是一种进展性的神经退行性脑病，包括有 3 种临床亚型：行为异常性额颞叶痴呆 (behavioral variant frontotemporal dementia, bvFTD)、语义性痴呆 (semantic dementia, SemD)、以及进展性非流利性失语症 (progressive nonfluent aphasia, PNFA)^[1]。所有的 FTLD 病例均具有额叶或颞叶皮层的神经元丢失和神经胶质增生。然而，神经病理表现多样。大约有 30% 的病例存在过度磷酸化和泛素化的 tau 的异常沉积^[2,3]。这些异常的神经病理表现包括嗜银染色、神经细胞内 pick 小体、增大的神经元 (pick 细胞) 等特异性的 pick 病的典型表现。大约有 50% 的病例出现过度磷酸化和泛素化的 TAR DNA 结合蛋白 43 (TDP) 的异常沉积。大多数剩下的病例包含有泛素化融合肉瘤 (ubiquitinated fused in sarcoma, FUS) 蛋白的异常沉积。该蛋白是一种核内糖核蛋白^[4]。

FTD 的临床表现和病理之间的关系尚不清楚。特别是那些患有 bvFTD 的患者，他们具有 tau、TDP、或 FUS 病理表现^[5]。与 FTLD 范围内的任何单一病理实质相关的临床表现也不一致。尽管具有 Tau 病理表现的病例也可见于语言性 FTD 或出现运动症状^[5,6]，但其倾向更多见于和 bvFTD 相关。

未来治疗疾病的发展方向是寻找具有病理特异性的改变因子。基于此背景下，临床表现和神经病理本质之间缺乏的一致性非常重要。本研究旨在检查神经病理证实为 pick 病的 FTLD 患者，从而明确他们表现的临床特点。目的有两个：首先改善临床-病理相关性的敏感性；其次明确临床症状和体征对疾病进展的预测。

From Neuroscience Research Australia (O.P., G.M.H., W.G.J.R., Y.H., J.R.H.), Sydney; The University of New South Wales (O.P., G.M.H., Y.H., J.R.H.), Sydney; Department of Psychology (B.C.), Concord Repatriation and General Hospital, Sydney; Discipline of Pathology (R.C., J.J.K.) and Medicine (J.J.K.), Sydney Medical School, The University of Sydney, Sydney, Australia; and Department of Pathology (J.H.X.), University of Cambridge, Cambridge, UK.

Study funding: Supported by the National Health and Medical Research Council of Australia (570850).
Disclosure: Author disclosures are provided at the end of the article.

方法

回顾了 Sydney 和 Cambridge 脑库中近 250 名 FTLD 病例中具有病理诊断为 pick 病的 30 个病例。这些病例均由这些项目在 1992 年~2008 年收集。在 30 个病例中,有 21 个病例可以获得用于评估临床特点的完整的临床资料(70%)。其中,10 个病例(5 名男性)来自于澳大利亚悉尼的前瞻性脑捐赠计划(prospective Brain Donor Program);11 个病例(6 名男性)来自于英国剑桥的剑桥记忆和早发痴呆诊所(the Cambridge Memory and Early Onset Dementia Clinic)。我们对临床资料进行了回顾性分析,并检查了所有现存的医疗记录、认知测试结果、以及患者和填报人的问卷。在这次调查中,我们从所有的病例中获得了下列信息:起病年龄、病程、疾病起病和首次就诊的延迟时间、死亡年龄。对疾病起病的评估是基于护理者所报告的最初改变。

所有的病例均由熟练的临床医生予以检查。与就诊时建立的临床诊断一样,我们从病例资料中提取出了最初就诊时的临床症状和体征、以及行为和认知改变。基于已有的信息^[1],建立了临床诊断 FTD(行为或语言表现)所具有或不具有的每一个关键和支持的特点。通过可获得的认知测试分值和临床检查,确定了最初出现的认知缺失及严重程度。根据下列认知领域将其分组:注意力、记忆力、语言表达、语言获取、视空间结构能力、工作记忆、以及执行功能。

为了尸检,取脑、予以称重,并浸泡在 15% 的福尔马林缓冲液中固定 2 周。根据诊断标准^[2],予以神经病理学检查,从而确定 pick 病的诊断,并排除其它诊断。简而言之,采用 tau(AT8, Thermo Scientific, Rockford IL; 1:1000)免疫组化方法检测齿状回、海马、和/或大脑皮质是否存在 pick 小体^[3]。本研究中,固定的组织块取材自额上回(Brodman 8 区)和额下回(Brodman 20 区)皮质、以及海马,经石蜡包埋,10 μm 切片,连续切片后采用泛素(Z0458, DAKO, Denmark; 1:200)和 tau(AT8, Thermo Scientific, Rockford IL; 1:1000)予以免疫组化染色,其后如前所述采用 0.5% 的甲酚紫予以复染^[4]。

采用既往描述的方法^[5],我们确定了在齿状回和海马 CA1 区中 pick 小体和神经元的密度。简单来说,根据标准的纳入和排除标准,在 200× 放大倍数下,500 μm×500 μm 计数视野内来计算含有 pick 小体的神经元数目和有核神经元数目,其计数视野取自齿状回和 CA1 区的 2 个不重叠区域,且与软膜表面垂直的 2 张脑片中。通过将计数的总数除以计数的面积来获得密度值。

标准流程批准、注册、以及患者知情同意

本研究获得了悉尼大学、新南威尔士伦理委

员会和阿登布鲁克(Addenbrooke)医院当地伦理委员会的批准。此研究也遵从了澳大利亚国立卫生和医学研究委员会关于人体研究的声明。

结果

起病年龄的均值在 60 岁左右,但变异性很大(表 1)。在症状初起到死亡之间的病程大约平均为 9 年,但变异性也很大。在 6 名个体中,病程达 12 年或更长。病程与起病年龄无显著性相关。无任何病例存在家族痴呆病史。在悉尼和剑桥样本之间,人口学参数均无显著性差异。

在就诊时,13 名患者临床诊断为 bvFTD,8 名诊断为 lvFTD。其中,4 名患者临床诊断为 PNFA,3 名诊断为 SemD(一个也被诊断为可能的 AD),而一名患有球麻痹特征的患者诊断为 FTD 或进而非特异的不典型 AD。根据临床诊断、发病年龄,我们检验了临床特点在组间无差异。与 lvFTD 患者(3.6 年)比较,从起病到最初临床就诊的延迟时间在 bvFTD 患者中更短(2.4 年),但这种差异未达到显著性统计学意义(表 1)。然而经 Kaplan-Meier 存活率分析验证,lvFTD 病例的病程较 bvFTD 病例更长($P=0.007$)(图)。

临床诊断标准的适用性

bvFTD 目前,11 名患者至少表现出了用于诊断 bvFTD 的核心特点 5 条中的 4 条(比如,起病隐袭、社会人际交往活动的下降、个人行为规律的破坏、情绪迟钝、洞察力下降)。剩下的 2 名患者在疾病进展早期即出现了情绪反应迟钝和对自身状况自知力下降。支持 bvFTD 诊断的特征表现呈多样性。最常见的特征是:执行失能(10:77%),僵直(8:61%),注意力涣散(7:54%),以及精神性多语症(7:54%)。其它所见的支持性临床特征见于不足 5 名患者。重要的是,6 名患者(46%)出现了显著性记忆缺失的特征性表现。

lvFTD 所有的 3 名 SemD 患者均隐袭起病并存在命名和对质障碍。2 名患者出现语义错乱和面容失认症,1 名患者出现空洞性言语。在支持点中,移情的改变最常见(所有患者)。4 名 PNFA 患者表现出非流利性自发言语。他们也表现出单个词汇重复障碍,伴有语音错误和变调,但是对单个命令的理解力尚保留。在这组中未见社会能力方面受损的报道。一名患者出现了严重的视空间结构的损害,仅能模仿简单的图案(比如:叉、正方形)。

表1 神经病理确诊患有pick病的21名患者的人口学特征*

	总样本数 (n=21)		bvFTD (n=13)		lvFTD (n=8)	
	均值±SD	范围	均值±SD	范围	均值±SD	范围
性别, 男性/女性	10/11		5/8		5/3	
起病年龄, 年	60±6.5	42-70	59±7.5	42-69	62±4	58-70
就诊年龄, 年	63±7	45-73	62±8	45-72	66±4	60-73
到就诊的时间, 年	2.9±2.0	1-5 ^b	2.4±1.3	1-5	3.6±2.8	1-5 ^b
病程, 年	9.1±4.3	2-16	7.1±2.8	2-12	12.2±4.5 ^c	6-16
死亡年龄, 年	69±7	62-79	66±7	49-74	74.5±4	65-79

缩写: bvFTD=行为异常性额颞叶痴呆; lvFTD=语言异常性额颞叶痴呆

*在总体和列线之间, 这些变量均无显著性差异

^b一个病例从起病到就诊间隔时间为10年

^clvFTD和bvFTD之间的差异($P=0.015$)

认知概况

神经心理学仪器在不同中心各不相同, 且在收集数据的过程中也在改变。因此, 我们将测试的结果转换为百分数(基于已发表的来自年龄和教育程度相匹配的健康对照正常值), 从而为不同测试和不同受试者在各认知领域之间的对照提供了可能。在部分患者中, 未曾获得正规的神经心理学检查。在这些情况下, 基于从临床资料中所获取的信息, 我们将其各自的认知领域表现分级为保留或受损(轻度、中度、重度)。

bvFTD 根据已获得的数据, 在所有bvFTD患者中均见执行功能障碍(表2)。第二个最常受到影响的认知领域是记忆: 6名患者在测试中表现出认知缺损, 而另一个患者表现出的是对视空间信息特异性的记忆缺

失。1/3的患者显示出在语言或视空间任务方面显著的缺陷。

lvFTD 就诊时, 1名lvFTD患者(共1名, 表2)具有严重的语言表达和理解障碍, 以至于妨碍了正常的认知评估。起病后4年我们见到: 此患者偶尔能遵循简单的指令, 但仅能用不可靠的是/否来回答问题。在另一些病例中, 命名和理解力的缺失更为常见, 伴有其它认知领域相对保留。一名患者具有情景记忆缺损, 而2名患者表现为执行功能的减退。尽管工作记忆和注意力这些认知领域并未始终如一予以检查, 但这些患者大都保留了工作记忆和注意力。

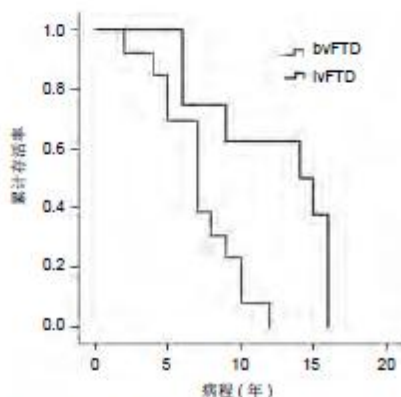
神经病理

由于未获得相关组织块或获得的组织块不足以完成计数, 有3名患者的额上回相关数据缺失, 而2名患者的额下回相关数据缺失(1名患者在上述两个区域均缺失数据)。与lvFTD组相比, bvFTD组在额上回($F=0.031$)和额下回($F=0.049$)的pick小体更少。即便将lvFTD组更长的病程考虑进去后, 仍然如此(表3)。在不依赖临床分组情况下, 在齿状回的神经元密度随着病程的增加而下降($F=0.003$)。尽管如此, 在lvFTD和bvFTD病程共变之前或之后, 其它pick小体或神经元密度检测均未见组间差异。具有记忆障碍和不具有记忆障碍的患者之间, 未见海马pick小体或神经元密度的差异。

为了明确包括病程在内的病理变量之间的关系, 我们对每个临床分组均予以了主要成分的分析。仅纳入了那些本征值 >1 的因素。该值可解释 $>15\%$ 的差异。影响 >0.70 的变量将被认为相互具有显著相关。在bvFTD组中, 有2个因素导致了66%的差异(44%, 22%)(表4)。首要的因素包括了4个pick小体密度测量, 以及第二个因素病程和齿状回、CA1区神经元的丢失。在lvFTD组中, 2个因素导致了78%的差异(54%, 24%)(表4)。首要的因素包括: 与前面一样的齿状回神经元的丢失, 以及在所有额叶区域中pick小体密度的下降。另外, 病程也对这一因素造成了影响。第二个因素包括: 在其它额叶区域中神经元的丢失。

这些数据显示: 在bvFTD中, 在额叶和额叶区中pick小体的严重程度具有相关性。此相关性与病程无关。相反, 在lvFTD中, 在额叶皮层和CA1区的神经元丢失之间具有

图 在临床诊断为“行为异常性额颞叶痴呆(bvFTD)”和“语言异常性额颞叶痴呆(lvFTD)”的pick病患者中的生存曲线



lvFTD患者的病程较bvFTD患者更长($p=0.007$)。

表2 神经病理确诊为pick病的21名患者的认知特点*

病例	病程, 年	延迟就诊, 年	记忆	语言表达	语言理解	视空间结构	执行	WM	注意力
bvFTD1	2	1	保留	N/A	保留	保留	++	N/A	+
bvFTD2	4	2	<1	<1	N/A	<1	<1	<1	50-75
bvFTD3	5	2	++	++	+++	N/A	N/A	N/A	N/A
bvFTD4	5	3	<1	N/A	1-10	<1	N/A	N/A	N/A
bvFTD5	7	5	<1	<1	10-16	25-50	<1	75-90	25-50
bvFTD6	7	2	<1	1-10	>16	50-75	10-25	50-75	50
bvFTD7	7	3	1-10	25-50	N/A	<1	N/A	N/A	N/A
bvFTD8	7	2	25-50	25-50	保留	16-25	1-10	N/A	N/A
bvFTD9	8	5	25-50	<1	N/A	25-50	1-10	<1	1-10
bvFTD10	9	2	<1	<1	N/A	<1	<1	1-10	25-50
bvFTD11	10	1	16-25	16-25	N/A	16-25	<1	N/A	N/A
bvFTD12	10	2	<1	25-75	10-16	25-50	<1	1-10	75-90
bvFTD13	12	2	词汇: 25-50; 视空间: <1	N/A	保留	25-50	25-50	50-75	25-50
SemD1	6	2	保留	+	+++	25-50	N/A	50-75	75-90
SemD2	16	3	<1	+	++	25-50	25-50	75-90	N/A
SemD3	16	10	25-75	10-16	++	75-90	10-25	N/A	N/A
PNFA1	6	2	+	++	+	N/A	++	N/A	++
PNFA2	9	3	+	+++	+	保留	++	N/A	N/A
PNFA3	15	2	保留	++	+	+++	N/A	N/A	N/A
PNFA4	16	4	保留	++	+	N/A	N/A	N/A	N/A
Global1	14	4	N/A	+++	+++	N/A	N/A	N/A	N/A

缩写词: +=轻度缺损; ++=中度缺损; +++=重度缺损; bvFTD=行为异常性额颞叶痴呆; lvFTD=语言异常性额颞叶痴呆; N/A=资料中未获得相关信息; PNFA=进展性非流利性失语症; SemD=语义性痴呆; WM=工作记忆
*分值为百分位数

相关。此相关性也与病程无关。

讨论

此研究详细描述了21名经尸检确认为pick病患者的早期临床表现。2个大型脑库项目在16年间从将近250名FTLD患者中确认了pick病患者。此研究的这一系列数据代表了上述2/3的pick病患者。这证实了pick病非常少见,在5名tau阳性患者中仅有1名可以用pick病来解释。

本研究揭示了许多发现,这些发现对治疗FTLD具有临床意义。在最初就诊所表现的临床特点与明确的不同预后相关:患有bvFTD的患者平均在第5年死亡,早于那些符合lvFTD临床特点的患者(起病后7年vs12年)。也就是说,在具有相同神经病理改变的患者中,早期临床特点预示了不同的病程。在lvFTD患者中曾报道了生存期估计的多样性:一方面与FTD其它亚型比较,其病程最长^[10];另一方面,与未出现语言障碍的比较,出现语言障碍的FTD患者病程更短^[12]。本研究报道了具有相同潜在病理表现的临床组中,生存期存在差异。既往一项研究比较了tau阳性和tau阴性病例之间的生存

期,报道中那些tau阳性病例的病程与我们的bvFTD患者的病程相似(7年)^[13]。从我们的发现,我们可预知:他们的FTD组中未包括具有早期语言障碍特点的病例。此外,在那项研究中,样本不局限于患有pick病的患者,也包括了具有其它tau阳性病理表现的病例,如:皮层基底节变性、进行性核上性麻痹、以及嗜银粒疾病^[13]。与其它具有tau病理的病例相比,pick病患者曾被报道具有更长的生存期^[5]。有趣的是,最近一项涉及到100例SemD患者的报道,显示的病程均值与本报道中具有语言障碍表现的病例相似(分别为13.8年和12.2年)。在那项研究中,经尸检确诊病例的病程与其它病理亚型(tau阳性、TDP阳性、以及AD病理改变)之间无差异。

在lvFTD组中,与那些PNFA相比,相当大数量的患者出现了SemD^[8],且一名患者出现了完全性失语。这一发现是未预料到的。既往研究曾报道了SemD的出现倾向于预示TDP病理改变,而PNFA倾向于预示tau病理改变^[5,6,13]。然而与最近发表的一个针对SemD患者的大型队列回顾所揭示的一样^[14],临床病理的一致性并不理想。我们考

表3 根据临床诊断神经病理确诊为pick病患者中的pick小体和神经元密度

	bvFTD (n=13)		lvFTD (n=6)	
	均值±SD	范围	均值±SD	范围
额上回皮层				
Pick小体	15±18	0-48	42±22	17-75
神经元	128±42	67-203	110±25	75-148
额下回皮层				
Pick小体	15±21	0-47	39±23	21-85
神经元	118±43	67-204	135±76	86-285
齿状回				
Pick小体	436±456	0-1073	633±571	80-1560
神经元	2052±613	953-3093	1474±640	733-2653
CA1区				
Pick小体	38±41	0-94	55±47	4-120
神经元	131±82	18-284	152±105	36-336

缩略词: bvFTD=行为异常性额颞叶痴呆; lvFTD=语言异常性额颞叶痴呆
*密度为n/mm²

虑 PNFA 和 tau 病理改变之间的相关性可能反映出了如同曾经描述的一样, 不具有 pick 小体的 tau 阳性病理变化, 比如, 非典型的进行性核上性麻痹^[16]。在目前的研究中, 额叶神经元的丢失是 lvFTD 病例的特征, 此结果与既往研究一致。既往研究显示, 在所有 SemD 患者中, 此区域会出现更加严重的变性^[17,18]。然而析因分析的结果是探索性的, 并需要谨慎地予以解读: 许多病理参数仅在我们研究中有限数量的病例中予以了评估。因此, 此发现将需要在更大的队列病例中予以证实。

这些样本的认知特性为 FTL D 的早期临床表现提供了进一步的认识。记忆主诉和正规认知测试记录的记忆缺失均很常见。这些认知缺失在 bvFTD 组中更加显著, 其中 13 名患者中的 7 名得分低于正常值。此外, 1

个病例具有严重的视空间觉记忆缺失, 但无言语障碍。如同临床记录报道的一样, 另 1 名病例具有中度的记忆缺失。在 lvFTD 病例中, 仅有 1 名患者经历了显著性的记忆改变。尽管海马萎缩曾在 FTD 中见到报道^[19], 但情景记忆缺失的原因仍不清楚。此研究中, 就 CA1 区或齿状回中海马病理的严重程度而言, 具有或不具有记忆缺失之间并无不同。然而, 记忆障碍也可见于一个集成网络出现障碍后, 此集成网络不仅包括了额叶中间区域(海马和边缘皮质), 也包括了乳头体、丘脑背内侧、以及后扣带回内侧^[20]。这些海马外脑区在我们的研究中未予以检测, 因此在患有记忆缺失和未患有记忆缺失的患者之间, 这个网络内区域的病理改变是否不同尚不可知。

既往曾报道过 bvFTD 中出现记忆缺损^[5,21,22]。然而, 这些发现进一步支持了一个观点, 即一个真正的片段式记忆障碍(比如, 不能再次有错误的再现过程)是 bvFTD 早期特性中的一个可能特征, 并认为不能将存在记忆缺失看作是一个排除标准^[23]。此研究中 pick 病患者的片段式记忆障碍的患病率(53%)与最近的其它报道不同(7%)^[18]。在那项研究中, 临床的诊断是以诊断标准^[1]为基础, 而在此诊断标准中, 出现记忆障碍是一个排除标准。此外, 也可能是在此 2 项研究中采用的记忆调查类型不同, 这将可以解释记忆缺失患病率的不一致性。

在这些病理确认的患者中, 执行功能障碍的普遍性为“认知缺损在 bvFTD 中常见”提供了更进一步的证据。尽管认知缺损的出现被认为具有多样性, 但既往研究纳入了部分表现出支持 bvFTD 的临床特征的患者, 但是这些患者在许多年后未发展为真正的痴呆

表4 对bvFTD和lvFTD组的探索性析因分析总结

	因素负荷 bvFTD		因素负荷 lvFTD		
	Pick小体	疾病负荷	疾病负荷	额叶神经元丢失	
齿状回: pick小体	0.96*	0.02	齿状回: 神经元丢失	0.90*	0.08
CA1:pick小体	0.94*	0.09	齿状回: pick小体	0.91*	0.24
额下回: pick小体	0.94*	-0.17	CA1: pick小体	0.87*	0.08
额上回: pick小体	0.92*	-0.12	额下回: pick小体	0.85*	-0.35
病程	0.3	-0.86*	病程	-0.77*	0.11
CA1:神经元丢失	0.31	0.75*	额下回: 神经元丢失	-0.27	0.87*
齿状回: 神经元丢失	0.2	0.72*	CA1:神经元丢失	0.35	0.78*
额上回: 神经元丢失	-0.05	0.33	额上回: pick小体	0.63	-0.57
额下回: 神经元丢失	0.44	0.1	额上回: 神经元丢失	0.63	0.53
本真值	3.98	1.97	本真值	4.87	2.18
变异%	44	22	变异%	54	24

缩略词: bvFTD=行为异常性额颞叶痴呆; G=齿回; lvFTD=语言异常性额颞叶痴呆
*因素负荷大于0.70

(也被称为拟表型或非进展性病例)^[24], 致使执行功能的缺失被纳入的这部分患者所掩盖。

特别是当考虑到病程差异时, 在临床亚型之间也可见到神经病理上的差异, 因为病程是一个随着时间对变性造成影响的变量。我们的分析提示, 每一个临床组均具有一个不同的病理特点: 颞叶区域神经元的丢失见于 lvFTD, 而 pick 小体沉积是 bvFTD 的特征。重要的是这些病理改变的严重程度与疾病的病程无关。有趣的是, 尽管在 bvFTD 中的 pick 小体的密度比 lvFTD 低(表 3), 但在 lvFTD 组中, pick 小体密度随着病程的增加而下降。我们不能排除 pick 小体和神经元丢失以外的其它病理改变发挥的作用, 也不能排除可能涉及了其它未被检查的区域。这些数据说明包含有 pick 小体的神经元可能是 bvFTD 早期的神经变性的靶标。然而在 lvFTD 中, 这些神经元似乎在病程晚期才受累。这需要在更大型的队列研究中去验证这些发现。有趣的是, 在 2 个已知参与了情景记忆功能的脑区中, 未见患有和未患有记忆缺失(或以记忆为主诉)的患者之间在病理改变严重程度上存在差异。由于此研究的回顾性, 对记忆完整性的评定仅为二元的并存在争议。这不足以敏感到发现病理改变和认知之间的可能关系。

在病程早期出现行为改变、情景记忆缺失、和执行功能障碍等组合与 pick 小体相关的变性更快和预后更加不良有关。重要的是, 此研究证实了在 FTD 中表现的流利性语言表达与潜在的 pick 病无关。而颞叶的神经元丢失支持这些临床特征。特别是 lvFTD 的 pick 小体病理改变与病程相关, 在病程后期导致神经变性。这些发现相互具有关联, 而体内的疾病生物标记物(如血液和脑脊液)尚在开发。因此, 精确地诊断与时间相关的病理改变, 将为选择最佳的病理特异性治疗干预措施提供保障。

DISCLOSURE

Dr. Piguet receives research support from the NHMRC and the Australian Research Council. Dr. Halliday has received funding for travel and speaker honoraria from Elian Corporation, serves on the editorial boards of *Brain*, *Acta Neuropathologica*, *Journal of Neural Transmission*, and *Movement Disorders*; may accrue revenue on a patent(s) re: Genetic test that predicts the progression of Parkinson's disease; receives publishing royalties for *AlzDis of the Developing Mouse Brain* (Elsevier, 2006) and *The Human Nervous System, 2nd ed.* (Elsevier, 1990); receives research support from NHMRC, the Australian Research Council, Parkinson's NSW, and holds stock/stock options in Cochlear and NIB Holdings. Dr. Reid, Dr. Casey, and Ms. Carman report no disclosures. Dr. Huang may accrue revenue on patent(s) re: Biomarkers for Parkinson's disease; and receives research support from NHMRC. Dr. Xuereb reports no disclosures. Dr. Hodges serves on the Editorial Boards of *Aphasiology*, *Cognitive Neuropsychiatry*, and *Cognitive Neuropsychology*; receives publish-

ing royalties for *Cognitive Assessment for Clinicians* (Oxford University Press, 2007) and *Frontotemporal Dementia Syndromes* (Cambridge University Press, 2007); and receives research support from the Australian Research Council. Dr. Keil receives publishing royalties for the recorded lecture series *Neuropathology of Dementia* (Henry Stewart Publishing, 2007); and receives research support from NHMRC.

参考文献

1. Neary D, Snowden JS, Gustafson L, et al. Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology* 1998;51:1546-1554.
2. Muñoz DG, Dickson DW, Bergerson C, Mackenzie IR, Delacourte A, Zhukareva V. The neuropathology and biochemistry of frontotemporal dementia. *Ann Neurol* 2003;54(suppl 5):S24-S28.
3. Josephs KA, Holton JL, Rossor MN, et al. Frontotemporal lobar degeneration and ubiquitin immunohistochemistry. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2004;30:369-373.
4. Neumann M, Rademakers R, Roher S, Baker M, Kretschmar HA, Mackenzie IR. A new subtype of frontotemporal lobar degeneration with FUS pathology. *Brain* 2009;132:2922-2931.
5. Hodges JR, Davies RR, Xuereb JH, et al. Clinicopathological correlates in frontotemporal dementia. *Ann Neurol* 2004;56:399-406.
6. Kertesz A, McMonagle P, Blair M, Davidson W, Muñoz DG. The evolution and pathology of frontotemporal dementia. *Brain* 2005;128:1996-2005.
7. Halliday G, Ng T, Rodriguez M, et al. Consensus neuropathological diagnosis of common dementia syndromes: testing and standardising Australian practice. *Acta Neuropathol* 2002;104:72-78.
8. Markesbery WR. Pick's disease. In: Markesbery WR, ed. *Neuropathology of Dementing Disorders*. London: Arnold; 1998:142-157.
9. Halliday GM, Song YJ, Lepar G, et al. Pick bodies in a family with presenilin-1 Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 2005;57:139-143.
10. Kersanis C, Halliday GM, Kril JJ. Regional and cellular pathology in frontotemporal dementia: relationship to stage of disease in cases with and without Pick bodies. *Acta Neuropathol* 2004;108:515-523.
11. Hodges JR, Davies R, Xuereb J, Kril J, Halliday G. Survival in frontotemporal dementia. *Neurology* 2003;61:349-354.
12. Robertson ED, Hesse JH, Rose KD, et al. Frontotemporal dementia progresses to death faster than Alzheimer disease. *Neurology* 2005;65:719-725.
13. Xie SX, Forman MS, Farmer J, et al. Factors associated with survival probability in autopsy-proven frontotemporal lobar degeneration. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:126-129.
14. Hodges JR, Mitchell J, Dawson K, et al. Semantic dementia: demography, familial factors and survival in a consecutive series of 100 cases. *Brain* 2010;133:300-306.
15. Josephs KA, Petersen RC, Knopman DS, et al. Clinicopathologic analysis of frontotemporal and corticobasal degenerations and PSP. *Neurology* 2006;66:41-48.
16. Josephs KA, Boeve BF, Duffy JR, et al. Atypical progressive supranuclear palsy underlying progressive apraxia of speech and nonfluent aphasia. *Neurocase* 2005;11:283-296.
17. Davies RR, Hodges JR, Kril JJ, Patterson K, Halliday GM, Xuereb JH. The pathological basis of semantic dementia. *Brain* 2005;128:1984-1995.
18. Yokota O, Tsuchiya K, Arai T, et al. Clinicopathological characterization of Pick's disease versus frontotemporal lobar degeneration with ubiquitin/TDP-43-positive inclusions. *Acta Neuropathol* 2009;117:429-444.
19. van de Pol LA, Hensel A, van der Flier WM, et al. Hippocampal atrophy on MRI in frontotemporal lobar degeneration and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:439-442.
20. Nestor PJ, Fryer TD, Hodges JR. Declinative memory impairments in Alzheimer's disease and semantic dementia. *Neuroimage* 2006;30:1010-1020.
21. Hombberger M, Shelley BP, Kipps CM, Piguet O, Hodges JR. Can progressive and non-progressive behavioural variant frontotemporal dementia be distinguished at presentation? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:591-595.
22. Graham A, Davies R, Xuereb J, et al. Pathologically proven frontotemporal dementia presenting with severe amnesia. *Brain* 2005;128:597-605.
23. Piguet O, Hombberger M, Shelley BP, Kipps CM, Hodges JR. Sensitivity of current criteria for the diagnosis of behavioural variant frontotemporal dementia. *Neurology* 2009;72:732-737.
24. Hombberger M, Piguet O, Kipps C, Hodges JR. Executive function in progressive and nonprogressive behavioural variant frontotemporal dementia. *Neurology* 2008;71:1481-1488.