

行为变异型额颞叶痴呆诊断标准的进展

盛 灿 李瑜霞 韩 璿

摘 要 行为变异型额颞叶痴呆 (behavioural variant frontotemporal dementia, bvFTD) 是额颞叶变性 (frontotemporal lobar degeneration, FTL D) 中最为常见的一种类型, 以持续进展的人格和社会行为损害为主要特征。自 1994 年首次发布 Brun 诊断标准以来, 为适应临床及科研需要, 有关 bvFTD 的诊断标准也不断地被更新和修正。本文将简要介绍 bvFTD 的相关诊断标准的演变。

关键词 行为变异型额颞叶痴呆 额颞叶变性 诊断标准

中图分类号 R74

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2015.09.044

额颞叶变性 (FTLD) 是一组以进行性精神行为异常、执行功能障碍和语言损害为主要特征的痴呆综合征^[1-3]。FTLD 的病因及发病机制不明, 在临床、病理和遗传上具有很大异质性^[1, 4, 5]。FTLD 也是早发痴呆的主要原因^[1, 4]。

FTLD 的病理特征为选择性的额叶和 (或) 颞叶进行性萎缩^[4]。Pick^[6] 首次报道了具有显著额颞叶萎缩的痴呆病例。Alzheimer^[7] 发现这些病例的典型病理学特征是皮质神经元肿胀和神经元内包涵体。随后这种包涵体被命名为 Pick 小体, 而具有以上病理特征的疾病被称为 Pick 病。但随后的研究却发现, 许多临床特征类似于 Pick 病的患者并没有典型的额颞叶萎缩或 Pick 病的病理改变, 因此这类疾病被更名为 FTD、非 AD 型额叶变性等^[8-10]。在 1994 年制订的诊断标准中将该类疾病统一命名为 FTD, 并首次把 Pick 型病变作为 FTD 的一种组织病理学亚型^[11]。随后 FTLD 被进一步将划分为 FTD、进行性非流行性失语 (progressive non-fluent aphasia, PNFA) 和语义性痴呆 (semantic dementia, SD) 3 种临床综合征, 并于 2011 年制定了 bvFTD 诊断标准^[12, 13]。目前国际上统一将 FTLD 分为 3 种亚型: bvFTD、PNFA 和 SD^[1]。其中, bvFTD 在 FTLD 的各种临床亚型中发病率最高, 大约占 70%, 且 bvFTD 的临床、病理及遗传异质性最高^[1, 4]。因此, 临床上正确识别 bvFTD 非常重要, 但确诊的难度也较大。

一、bvFTD 的临床表现

BvFTD 主要表现为人际交往能力和 (或) 执行功能进行性下降, 伴有情感缺失、自知力下降及一系列异常行为, 精神症状也很常见, 如错觉和幻想^[4]。社会行为改变表现为患者不注重礼节、不讲卫生等; 脱抑制表现为患者不分场合地开玩笑、性行为不受控制甚至伴有攻击行为等; 饮食习惯改变, 常见贪食、暴饮暴食; 还有情感淡漠, 缺乏同情心、兴趣爱好消失等^[11, 12]。与阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 相比, bvFTD 的记忆力及空间定向力相对保留^[14]。但最新研究认为 bvFTD 患者也会出现情景记忆的下降, 原因可能是 bvFTD 患者在进行记忆测试时由于注意力下降导致记忆成绩低于正常范围^[15]。进一步研究发现, 许多行为异常和认知障碍的表现与特征性的脑萎缩模式有关, 如淡漠与右侧腹内侧额上回和右侧背外侧前额叶皮质的萎缩有关等。但是, 随着疾病进展, 这些最初表现为行为异常的患者最终会进展为全面的认知功能下降和运动障碍, 并从局灶萎缩发展至额颞叶皮质的广泛受累^[1]。

二、bvFTD 诊断标准的研究进展

BvFTD 的诊断标准共有 4 个, 分别是 1994 年的 Brun 诊断标准、1998 年的 Neary 诊断标准、2001 年的 Mckhann 诊断标准以及 2011 年的 Rascovsky 诊断标准, 在 Rascovsky 诊断标准形成之前, 使用最广泛的诊断标准是 Neary 诊断标准^[11-13]。以下分别介绍这 4 种诊断标准以及其他更新的标准。

1. 1994 年 Brun 诊断标准: 该诊断标准的制定主要是为了实现 FTD 的准确分类, 诊断标准包括两个方面: 临床诊断特征和病理诊断特征^[11]。FTD 的临床诊断特征包括核心、支持、排除以及相对排除特征这 4 个方面。其中, 核心诊断特征是诊断 FTD 的最重要特征, 主要从以下 6 个方面进行阐述: (1) 行为

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (30970823, 31371007); 北京市科委首都市民健康培育项目 (Z131100006813022)

作者单位: 100053 北京, 首都医科大学宣武医院神经内科

通讯作者: 韩璿, 教授, 主任医师, 博士生导师, 电子信箱: 13621011941@163.com

异常:首先强调隐匿起病、缓慢进展,早期便可出现人格及社交行为的改变,部分患者可有口部过度活动(hyperorality)的表现,如暴饮、暴食等。(2)情感症状:淡漠较常见,缺乏同情心,疾病早期阶段还可出现一过性的抑郁、焦虑、错觉等。(3)语言障碍:主要表现为进行性的语言表达减少、刻板语言、模仿语言等,晚期可致缄默。(4)空间定向力及环境适应能力保留。(5)体征:早期可出现原始反射及尿便失禁,晚期表现为运动障碍,如肌强直、震颤。(6)辅助检查:影像学发现额叶和(或)前颞叶受累,神经心理学检测也发现记忆或视空间能力大致正常,脑电图一般正常。支持诊断特征包括:发病年龄<65岁,有FTD家族史以及临床表现类似于运动神经元病(motor neuron disease, MND)的肌萎缩亚型。诊断排除特征较多,如突然起病、早期出现严重的遗忘及空间定向力障碍等。而相对排除特征主要为慢性酒精中毒病史、长期高血压等。

该诊断标准将FTD分为3种病理学亚型,分别为额叶变性型、Pick型以及MND型。额叶变性型主要累及额叶和前颞叶,一般呈对称性轻度萎缩。主要的病理改变是微空泡形成及轻至中度的星形胶质细胞增生,没有Pick小体、肿胀的神经元或路易小体,免疫组化显示tau包涵体或泛素阴性。Pick型也主要累及额叶和前颞叶,但通常萎缩更严重,一般呈非对称性。病理分布与额叶变性型大体一致,但皮质各层均可受累,并且神经元肿胀、具有银染阳性的Pick小体,免疫组化显示tau包涵体和泛素阳性。MND型病变部位与额叶变性型相似,但程度较轻,可累及脊髓的运动神经元。额、颞叶皮质的运动神经元显示泛素阳性的包涵体,但是tau包涵体为阴性。值得注意的是,该诊断标准主要针对FTD,并不涉及进行性失语及其他类型语言障碍的诊断。

2. 1998年Neary诊断标准:Neary诊断标准首次将FTLD分为FTD、PNFA和SD 3种临床亚型,并详细描述了每种亚型的核心特征和支持特征,同时提供了3种临床亚型共同的支持特征、诊断排除特征及相对排除特征等内容。该诊断共识旨在为65岁前发病的能够引起原发性变性类痴呆的疾病提供神经心理、神经病理、遗传学等研究基础,已被广泛地应用于临床和科研工作中^[12]。

FTD的临床诊断特征指出,性格改变和社会行为异常是疾病最初以及整个疾病进程中的主要特征,而感知力、空间定向力、实践能力和记忆力等正常或相对保留。根据Neary诊断标准,诊断FTD必须满足5

项核心诊断特征:隐匿起病、缓慢进展,早期出现社会人际交往能力下降,早期出现行为调控障碍,早期出现情感迟钝以及早期缺乏洞察力。部分满足支持诊断特征,如行为异常、语言障碍、特征性的体征及辅助检查。3种临床亚型共同的支持特征与Brun诊断标准一致,值得注意的是,该诊断标准列举了大量的排除诊断(包括11项排除特征和3项相对排除特征),使得诊断步骤更为繁琐。

Neary诊断标准的实际应用具有很大的局限性。首先,诊断FTD需要完全满足5个核心特征,虽然这些核心特征比较常见,但是并不是每个患者都会同时具备这些特征的,例如,仅有78%的患者表现为情感迟钝。此外,该标准对一些临床特征的描述比较模糊,可能会降低诊断的可靠性和有效性。更为重要的是,较多的排除特征进一步降低了诊断标准的敏感度,再加上5个严格的核心特征使得初诊中仅有53%的患者符合该诊断标准^[13]。综上所述,Neary诊断标准对早期发现bvFTD的敏感度较低,但优点是特异性很高,这有助于区分bvFTD和其他类型的痴呆,如AD等。

3. 2001年Mckhann诊断标准:新修订的FTD临床诊断标准是基于之前的诊断标准制定的,没有严格划分核心、支持及排除特征等,而是采用更为简化的形式,并且没有严格区分各种临床亚型。诊断包括以下几个方面:起病隐匿、缓慢进展,早期出现进行性的行为或认知异常,如人格改变、语言表达困难或严重的命名及词语理解障碍,以上异常表现引起显著的社会或工作能力下降,并排除其他神经系统疾病、内科疾病、药物滥用及精神疾病等。该诊断标准再次强调了早期诊断FTD的重要性,但需要注意与非典型晚发抑郁、精神分裂症、情感障碍等疾病鉴别。

该诊断标准的突出特征是更为推崇从病理学角度进行FTD的诊断。新修订的FTD病理诊断标准将FTD分为5种神经病理亚型:(1)主要病变为tau包涵体阳性、不溶性tau主要为三微管连接重复,最可能的诊断是:Pick病、与第17号染色体基因突变有关的伴有帕金森病的额颞叶痴呆(FTDP-17)、其他尚未发现的家族性和散发性额颞叶疾病。(2)主要病变为tau包涵体阳性、不溶性tau主要为四微管连接重复,最可能的诊断是:基底核变性、进行性核上性麻痹、FTDP-17、其他尚未发现的家族性和散发性额颞叶疾病。(3)主要病变为tau包涵体阳性、不溶性tau主要为三和四微管连接重复,最可能的诊断是:神经原纤维缠结性痴呆、FTDP-17、其他尚未发现的家族

性和散发性额颞叶疾病。(4)主要病变为额颞叶神经元缺失和神经胶质增生,且不伴有 tau 或泛素阳性的包涵体以及未能检测出不溶性 tau,最可能的诊断是:FTLD(也称为缺少特定组织病理学特征的痴呆)、其他尚未发现的家族性和散发性额颞叶疾病。(5)主要病变为额颞叶神经元缺失和神经胶质增生,伴有泛素阳性而 tau 阴性的包涵体且未能检测出不溶性 tau 蛋白,伴有或不伴有 MND 但是具有 MND 型包涵体,最可能的诊断是:伴有 MND 的 FTLD、具有 MND 型包涵体但不伴有 MND 的 FTLD、其他尚未发现的家族性和散发性额颞叶疾病。

研究表明 FTD 的临床亚型确实与某些神经病理学改变有关,但是,特定的病理变化与临床表现之间的关系尚不明确。即使应用各种检测手段,有时仍无法做到最终确诊。此外,该标准还指出仅具备病理学证据而缺少临床表现是不能诊断 FTD 的,进一步说明了特定的病理变化无法完全解释临床症状。

4. 2011 年 Rascovsky 诊断标准:2011 年 bvFTD 诊断标准国际组织(International Behavioural Variant FTD Criteria Consortium, FTDC)基于已有文献及积累的经验,制定了修订版的 bvFTD 诊断标准,即 FTDC 诊断标准。该诊断标准的最大特点是形成了诊断的等级性,包括“可能 bvFTD”、“很可能 bvFTD”以及“确诊 bvFTD”3 个等级^[13]。其中,“可能 bvFTD”的诊断仅仅依据临床症状,目的是在疾病早期阶段临床症状很轻时就能发现患者。只要具备以下 6 个临床特征中的任意 3 个就可以诊断,这 6 个特征是:脱抑制、淡漠/懒惰、缺乏同情心、持续/强迫行为、口部过度活动和执行功能障碍。与 1998 年 Neary 诊断标准相比,bvFTD 消除了核心和支持特征的区别,并且显著降低了排除特征的数目,从而提高了诊断的敏感度。“很可能 bvFTD”除以上临床表现外,还需要功能活动下降以及特异性的神经影像学表现。“很可能 bvFTD”这一分类的主要目的是辨别出那些潜在病理学特征很大可能是 FTLD 的患者,这将有助于临床试验的开展。“确诊 bvFTD”指的是那些具有 bvFTD 的临床表现且具有 FTLD 病理学特征或者相关基因突变的患者。“可能 bvFTD”和“很可能 bvFTD”诊断标准适用于早期诊断 bvFTD,因为 bvFTD 的早期阶段与其他 FTLD 亚型或神经变性类疾病很少重叠。

与 Neary 诊断标准相比,FTDC 诊断标准的最大特点是,在诊断病理确诊的 bvFTD 患者时敏感度更高,但特异性是否会降低,目前还不明确。此外,该标准提到诊断“很可能 bvFTD”时还需要日常生活能力下

降和典型的影像学特征,尤其是结构影像学特征。一般认为,额叶内侧、眶额-岛叶以及前额叶不对称的萎缩可能有助于区分 bvFTD,但是并不绝对。与结构影像学相比,功能影像学改变可能在早期诊断方面更有价值,如脑区代谢及灌注异常可能早于结构改变^[16]。

5. 其他:欧洲神经科学协会联盟(European Federation of Neurological Societies, EFNS)从询证的角度修订指南并指出目前尚无具有确诊价值的生物学标志物可应用于 bvFTD 的早期诊断^[4]。Rascovsky 等^[17]随后建议未来应注重探索敏感度和特异性均较高的能够反映眶额颞区功能异常的检测工具,因为该部位与情感、社会认知及决策能力有关。Riedl 等^[18]进一步研究指出,目前临床诊断 bvFTD 仍面临很大挑战,并且尚没有有效的治疗方法。因此,Riedl 等^[18]首次强调了给予照料者更多的教育和支持是实现临床管理的最重要环节。

三、展 望

研究显示,FTD 从首发症状开始出现到实现临床诊断有明显的时间滞后。因此,如何能够缩短诊断滞后期甚至在疾病初期就实现确诊是今后的研究方向。由于目前缺少特异性较高的生物学标志物,因此 bvFTD 的诊断主要依据敏感度较高的临床诊断标准,并要求诊断方法要实用、易于操作^[13]。目前关于 AD 的研究已经从痴呆期转移至临床前期及轻度认知障碍期,以便能在疾病早期阶段实施干预、延缓疾病进展^[19]。FTD 尤其是“很可能 bvFTD”需要日常生活能力下降的证据才可诊断,即这个时候已经进展到痴呆阶段了。因此,FTD 是否也要经历类似 AD 的连续的病理生理学过程,在出现明显的症状前是否也要经历不同的阶段,如何划定每个阶段的分界点,值得研究者关注和思考。

参考文献

- 1 Seltman RE, Matthews BR. Frontotemporal lobar degeneration: epidemiology, pathology, diagnosis and management[J]. *CNS Drugs*, 2012,26(10):841-870
- 2 中华医学会老年医学分会老年神经病学组额颞叶变性专家. 额颞叶变性专家共识[J]. *中华神经科杂志*, 2014,47(5):351-356
- 3 周玉颖,李攀. 额颞叶变性临床诊断标准研究进展[J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2014,21(5):308-313
- 4 Sorbi S, Hort J, Erkinjuntti T, et al. EFNS-ENS Guidelines on the diagnosis and management of disorders associated with dementia[J]. *Eur J Neurol*, 2012,19(9):1159-1179
- 5 Chare L, Hodges JR, Leyton CE, et al. New criteria for frontotemporal dementia syndromes: clinical and pathological diagnostic implications[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2014,85(8):865-870
- 6 Pick A. über die Beziehungen der senilen Hirnatrophie zur Aphasie[J]. *Prager Med Wochenschr*, 1892, 17: 165-167

- 7 Alzheimer A. Ober eigenartige Krankheitsfälle des späteren Alters [J]. Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie, 1911, 4; 356 – 385
- 8 Neary D, Snowden JS, Northen B, *et al.* Dementia of frontal lobe type[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1988, 51(3):353 – 361
- 9 Snowden JS, Neary D, Mann DM. Frontotemporal dementia[J]. Br J Psychiatry, 2002, 180:140 – 143
- 10 Brun A. Frontal lobe degeneration of non – Alzheimer type. I. Neuropathology[J]. Arch Gerontol Geriatr, 1987, 6(3):193 – 208
- 11 The Lund and Manchester Groups. Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1994, 57(4):416 – 418
- 12 Neary D, Snowden JS, Gustafson L, *et al.* Frontotemporal lobar degeneration; a consensus on clinical diagnostic criteria[J]. Neurology, 1998, 51(6):1546 – 1554
- 13 Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, *et al.* Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia[J]. Brain, 2011, 134(Pt 9):2456 – 2477
- 14 McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, *et al.* The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging – Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease[J]. Alzheimers Dement, 2011, 7(3):263 – 269
- 15 Hornberger M, Piguet O. Episodic memory in frontotemporal dementia: a critical review[J]. Brain, 2012, 135(Pt 3):678 – 692
- 16 Seelaar H, Papma JM, Garraux G, *et al.* Brain perfusion patterns in familial frontotemporal lobar degeneration[J]. Neurology, 2011, 77(4):384 – 392
- 17 Rascovsky K, Grossman M. Clinical diagnostic criteria and classification controversies in frontotemporal lobar degeneration[J]. Int Rev Psychiatry, 2013, 25(2):145 – 158
- 18 Riedl L, Mackenzie IR, Forstl H, *et al.* Frontotemporal lobar degeneration: current perspectives[J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2014, 10:297 – 310
- 19 韩璠. 解读 NIA – AA 新理解对于阿尔茨海默病的二级预防理念影响[J]. 医学研究杂志, 2014, 43(8):1 – 3
(收稿日期:2015 – 01 – 24)
(修回日期:2015 – 01 – 27)

(上接第 154 页)

- 10 Rami L, Bosch B, Sanchez – Valle R, *et al.* The memory alteration test (M@T) discriminates between subjective memory complaints, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease[J]. Archives of Gerontology and Geriatrics, 2010, 50(2):171 – 174
- 11 Sikkes SA, Knol DL, van den Berg MT, *et al.* An informant questionnaire for detecting Alzheimer's disease: are some items better than others? [J]. J Int Neuropsychol Soc, 2011, 17(4):674 – 681
- 12 Sikkes SA, van den Berg MT, Knol DL, *et al.* How useful is the IQ-CODE for discriminating between Alzheimer's disease, mild cognitive impairment and subjective memory complaints? [J]. Dement Geriatr Cogn Disord, 2010, 30(5):411 – 416
- 13 Eramudugolla R, Cherbuin N, Easta S, *et al.* Self – reported cognitive decline on the informant questionnaire on cognitive decline in the elderly is associated with dementia, instrumental activities of daily living and depression but not longitudinal cognitive change[J]. Dement Geriatr Cogn Disord, 2012, 34(5):282 – 291
- 14 Rami L, Mollica MA, Garc C, *et al.* The subjective cognitive decline questionnaire (SCD – Q): a validation study[J]. Journal of Alzheimer's Disease, 2014, 41(2):453 – 466
- 15 Hampel H, Frank R, Broich K, *et al.* Biomarkers for Alzheimer's disease: academic, industry and regulatory perspectives[J]. Nature Reviews Drug Discovery, 2010, 9(7):560 – 574
- 16 Caselli RJ, Chen K, Locke DEC, *et al.* Subjective cognitive decline: Self and informant comparisons[J]. Alzheimer's & Dementia, 2014, 10(1):93 – 98
- 17 Donovan NJ, Amariglio RE, Zoller AS, *et al.* Subjective cognitive concerns and neuropsychiatric predictors of progression to the early clinical stages of Alzheimer disease[J]. Am J Geriatr Psychiatry, 2014, 22(12):1642 – 1651
- 18 Striepens N, Scheef L, Wind A, *et al.* Interaction effects of subjective memory impairment and ApoE4 genotype on episodic memory and hippocampal volume[J]. Psychological Medicine, 2011, 41(9):1997 – 2006
- 19 Rami L, Fortea J, Bosch B, *et al.* Cerebrospinal fluid biomarkers and memory present distinct associations along the continuum from healthy subjects to AD patients. [J]. Journal of Alzheimer's Disease, 2011, 23:319 – 326
- 20 Perrotin A, Mormino EC, Madison CM, *et al.* Subjective cognition and amyloid deposition imaging: a Pittsburgh compound B positron emission tomography study in normal elderly individuals [J]. Arch Neurol, 2012, 69(2):223 – 229
- 21 Li S, Yuan X, Pu F, *et al.* Abnormal changes of multidimensional surface features using multivariate pattern classification in amnesic mild cognitive impairment patients [J]. Journal of Neuroscience, 2014, 34(32):10541 – 10553
- 22 Wang Y, West JD, Flashman LA, *et al.* Selective changes in white matter integrity in MCI and older adults with cognitive complaints[J]. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Basis of Disease, 2012, 1822(3):423 – 430
- 23 Risacher SL, WuDunn D, Pepin SM, *et al.* Visual contrast sensitivity in Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, and older adults with cognitive complaints[J]. Neurobiology of Aging, 2013, 34(4):1133 – 1144
- 24 Peter J, Scheef L, Abdulkadir A, *et al.* Gray matter atrophy pattern in elderly with subjective memory impairment[J]. Alzheimer's & Dementia, 2014, 10(1):99 – 108
(收稿日期:2014 – 12 – 29)
(修回日期:2015 – 02 – 06)