

DEMÊNCIA DO TIPO FRONTAL ASSOCIADA A DOENÇA DO NEURÓNIO MOTOR

ISABEL SANTANA, M. CARMO MACÁRIO, OLINDA REBELO, M. MELO PIRES
Serviço de Neurologia. Hospitais da Universidade de Coimbra. Coimbra

RESUMO

Apresentamos o caso clínico de uma doente com uma forma de demência pré-senil com disfunção frontal predominante, afasia progressiva e Doença do Neurónio Motor com envolvimento bulbar proeminente. As características clínicas, o estudo da perfusão cerebral (SPECT) e os resultados histológicos obtidos por biopsia cerebral, são sugestivos do diagnóstico de Demência do tipo Frontal e Doença do Neurónio Motor (DTF/DNM). Faz-se uma revisão das diversas entidades que, como a DTF/DNM, constituem o grupo mais genérico das Demências Frontais ou Fronto-temporais Primárias e discutem-se as actuais limitações na sub-classificação deste grupo nosológico.

SUMMARY

Dementia of Frontal Lobe Type and Motor Neuron Disease

A case of presenile dementia with dominant frontal dysfunction, progressive aphasia and Motor Neuron Disease with prominent bulbar signs is reported. Considering the clinical examination, the measurements of the regional cerebral flow (SPECT) and the histological appearances, we suggest the diagnosis of Dementia of Frontal Lobe Type and Motor Neuron Disease. We reviewed other disorders labelled Primary Frontal or Fronto-temporal Dementias and we discuss this new dementia and the difficulty in its classification.

INTRODUÇÃO

A associação de Demência com Doença do Neurónio Motor foi descrita episódicamente no passado, sendo a sua categorização variável e essencialmente dependente da valorização atribuída a cada um dos elementos do síndrome ou à sua associação a alterações neurológicas ou histológicas características. Citam-se como mais relevantes as variantes de Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) com Demência¹, o Complexo Parkinson-ELA-Demência²⁻⁶, alguns casos de encefalopatas espongiiformes⁷⁻¹⁰, e algumas formas de Doença de Pick^{11,12}. Em 1979 Mitsuyama e Takamiya¹³ descrevem uma primeira série de casos japoneses, apresentando Doença de Neurónio Motor e uma forma de demência pré-senil clínica e histologicamente diferente das formas Pick/Alzheimer; a homogeneidade clinico-patológica destes casos, levou-o a considerar que esta entidade poderia ser considerada uma nova doença. Nos últimos dez anos, um número

crescente de casos tem sido referenciado, a maioria integrando séries de doentes apresentando formas de demência caracterizadas clínica e patologicamente por disfunção do lobo frontal; este grupo nosológico, actualmente designado por Demências do tipo Frontal ou Demências fronto-temporais inclui várias entidades, com classificações clínicas e/ou histológicas não consensuais. Neste artigo descrevemos o primeiro caso referenciado em Portugal de Demência Frontal e Doença do Neurónio Motor com caracterização histológica.

CASO CLÍNICO

Anamnese e Exame clínico:

J.F.A. foi-nos referida em Novembro de 1992 pela médica psiquiatra assistente, para investigação de demência pré-senil. Era uma doente de 54 anos, doméstica, dextra e de escolaridade primária, que cerca de 3 anos antes começara a apresentar dificuldade progressiva na

execução das actividades de vida diária, alterações mnésicas, apatia e alterações da linguagem (anomia e parafasias). No ano anterior, na sequência de quadro alucinatório teria sido medicada com neurolépticos, com aparente controlo desta situação e melhoria no desempenho das actividades domésticas, verificando-se, no entanto, agravamento progressivo do defeito de linguagem – o seu discurso tornara-se de baixo débito e perseverante; teria também nesta altura passado a apresentar movimentos involuntários da face e membros. A doente era a única filha de um casamento não consanguíneo e, segundo nos foi referido, a sua mãe apresentara sintomatologia análoga na sexta década de vida, tendo-se suicidado aos 60 anos.

A primeira vez que a observámos apresentava-se ligeiramente desnutrida, anártrica e com movimentos involuntários do tipo coreico da face e membros. Era ainda evidente a existência de labilidade emocional e de alterações comportamentais habitualmente referidas como comportamento de utilização: manipulação repetida dos objectos acessíveis e exploração espacial compulsiva. No exame neurológico apresentava fraqueza nos movimentos da língua que se apresentava atrofiada e com fasciculações; atrofia (sem fasciculações) dos interosseos das mãos, com aparente conservação da força muscular e sinais de disfunção cerebral difusa.

A doente efectuou um exame neuropsicológico, incluindo avaliação cognitiva e da linguagem; por este estudo pôde verificar-se que a doente possuía não só anartria, mas também uma afasia não fluente: a compreensão/execução de ordens simples orais ou escritas estava conservada (*ex: abra a boca, pegue na caneta, aponte o lápis*), mas eram cometidos erros nos comandos mais complexos (*ex: ponha a moeda em cima da tesoura, pegue no lápis e no alfinete*); a escrita espontânea era lenta, esforçada, agramatical, parafásica e com perseverações (*ex: repetição frequente e inadequada do nome e idade*); na escrita por cópia, mais conservada, eram também evidentes as parafasias literais, as perseverações e a alteração da sintaxe, nomeadamente a eliminação das palavras mudas (*ex: secreva direçãoão...ão cópia de escreva-me a sua direcção*). O restante estudo das funções nervosas superiores demonstrou alterações marcadas nas provas de programação motora, grafomotora, iniciativa verbal e raciocínio abstrato não verbal (Matrizes Progressivas de Raven). Não foram detectadas alterações na capacidade práxica (valorizada somente a execução espontânea, atendendo ao defeito de linguagem), capacidade construtiva bidimensional, cálculo simples, orientação espacial e capacidade visuo-gnóstica.

A doente voltou a ser observada 10 meses após o primeiro internamento; durante este período foi-nos referido um agravamento do quadro de agitação psicomotora, com fugas frequentes (mantendo-se aparentemente a sua capacidade de orientação no espaço) e disfagia rapidamente progressiva, com conseqüente perda ponderal severa. No exame físico confirmou-se a existência de disfagia severa, com necessidade de alimentação por sonda naso-gástrica, aparentemente desproporcional ao grau de fraqueza da musculatura bulbar; o reflexo do engasgamento estava presente bilateralmente. Não se verificou

agravamento do deficit motor, das atrofas distais ou dos movimentos involuntários. Os reflexos miotáticos apresentavam-se mais vivos mas os cutâneo-plantares permaneciam em flexão. A avaliação comportamental e cognitiva, confirmou o agravamento referido pela família: o comportamento de utilização tornara-se mais notório (era difícil manter a doente na sua enfermaria) e tornou-se nítida a existência de hiperfagia com marcada preferência por certo tipo de alimentos (desinibição oral); o estudo cognitivo revelou uma execução pobre, tanto na avaliação da linguagem (*ex: a escrita estava limitada ao nome, idade e data de nascimento, que repetia sucessivamente sob qualquer comando*) como na avaliação do desenho e cálculo simples - capacidades preservadas inicialmente. Pela avaliação das actividades de vida diária pôde-se excluir a existência de apraxia ideatória, agnosia visual ou desorientação espacial.

Exames complementares de diagnóstico:

O estudo laboratorial de rotina para S. demenciais, incluindo hemograma, bioquímica, doseamento hormonal (tiroide e paratiroide), serologia da sífilis e borrélica, doseamento de Vitamina B12 e Acido Fólico e estudo do Liquor Cefalo-Raquideo (cito-químico, serológico, bacteriológico e electroforese) não demonstraram alterações. O mesmo aconteceu com o Rx do torax, electrocardiograma e com alguns exames dirigidos especificamente para alguns elementos do quadro clínico - esfregaço de sangue para pesquisa de acantócitos, doseamento de tóxicos e metais, estudo de vasculites e doseamento de ceruloplasmina. Previsivelmente, os exames que mais contribuíram para um diagnóstico definitivo foram os estudos electrofisiológicos, de imagem e a biópsia cerebral. Dos primeiros, o Electromiograma, confirmou o diagnóstico clínico de Doença do Neurónio Motor e o Electroencefalograma demonstrou um ritmo alfa normal com actividade de delta abundante, simétrica e de localização anterior.

As três tomografias axiais computadorizadas, efectuadas seriadamente ao longo do período de acompanhamento médico, revelaram atrofia cortical progressiva de localização predominantemente frontal (*Figura 1*); a Ressonância Magnética Nuclear confirmou o grau de atrofia e excluiu alterações sub-corticais (*Figura 2*). Ainda dentro das técnicas de imagem, estudámos a perfusão cerebral através do SPECT-HMPAO; as imagens obtidas, revelam hipoperfusão predominantemente frontal, mas também temporal, bilateral e simétrica (*Figura 3*).

A biópsia cerebral foi obtida do lobo frontal direito e incluía retalho meningeo, cortex e substância branca. Os fragmentos recebidos foram corados com hematoxilina-eosina, Luxol fast-blue/Nissl, Vermelho Congo, Holmes e foram também utilizados métodos imunocitoquímicos para a GFAP, Ubiquitina, Tau e PrP. Ao exame histológico observou-se que o cortex cerebral apresentava moderada redução do número de neurónios, alguma vacuolização neuronal (*Figura 4*) e intensa astrocitose reactiva (*Figura 5*); não se observaram placas senis, tranças neurofibrilares, ou qualquer tipo de inclusões, nomeadamente corpos de Lewy ou Pick. Os vasos não demonstraram deposição de amiloide. Na substância

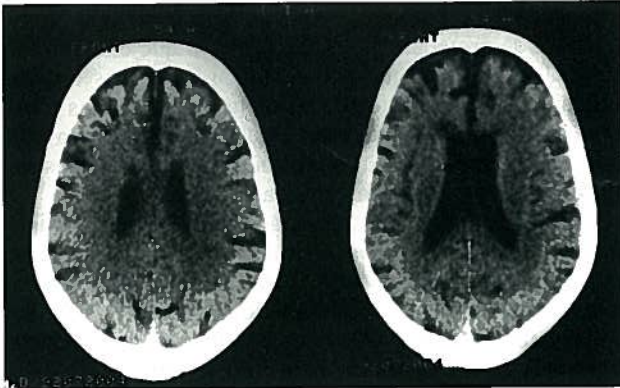


Fig. 1 – TAC craneoencefálica apresentando moderada atrofia cortical de predomínio frontal.

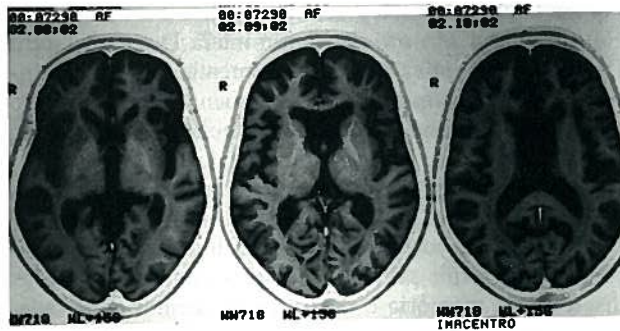


Fig. 2 – RNM craneoencefálica mostrando atrofia cortical de predomínio frontal. Ausência de alterações da substância branca.

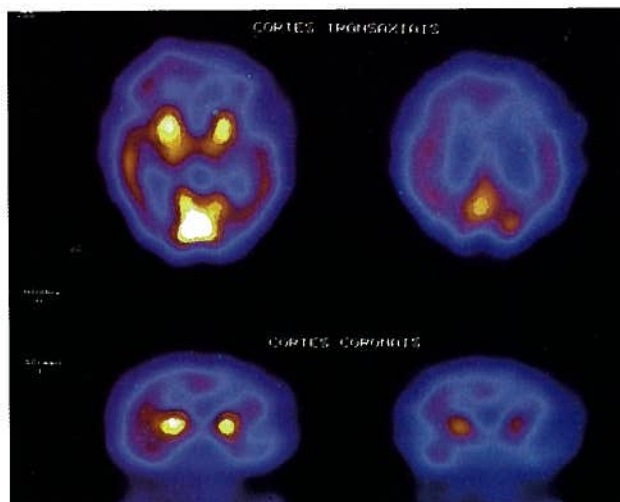


Fig. 3 – SPECT-HMPAO - hipoperfusão predominantemente frontal mas também temporal, bilateral, mais marcada à esquerda

branca, além de alguma gliose e perda de mielina, não se observaram outras alterações (Figura 6).

DISCUSSÃO

No caso clínico discutido existem dois componentes susceptíveis de valorização classificativa: demência pré-senil com elementos clínicos, electrofisiológicos e de

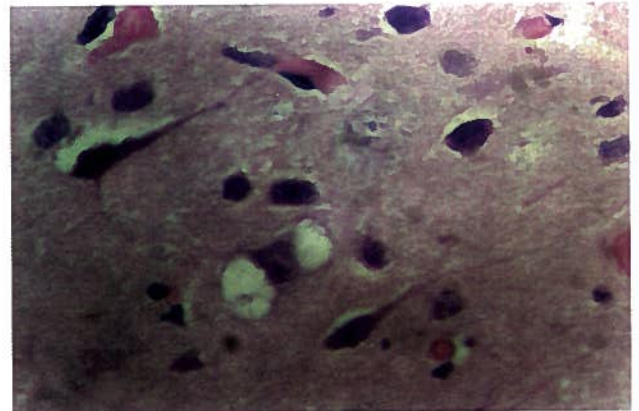


Fig. 4 – Biópsia do lobo frontal - cortex cerebral mostrando um neurônio vacuolizado (HE).

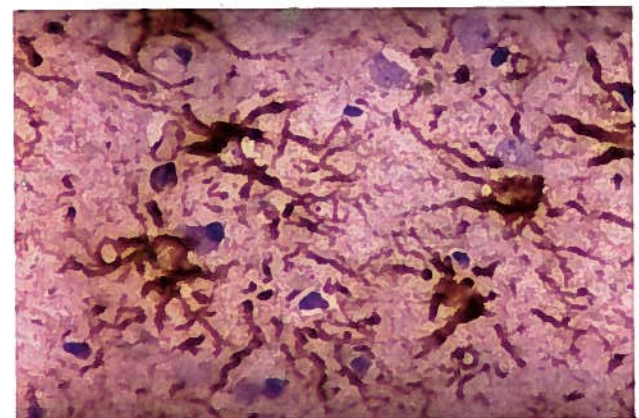


Fig. 5 – Biópsia do lobo frontal - cortex cerebral mostrando intensa astrocitose reactiva (GFAP).

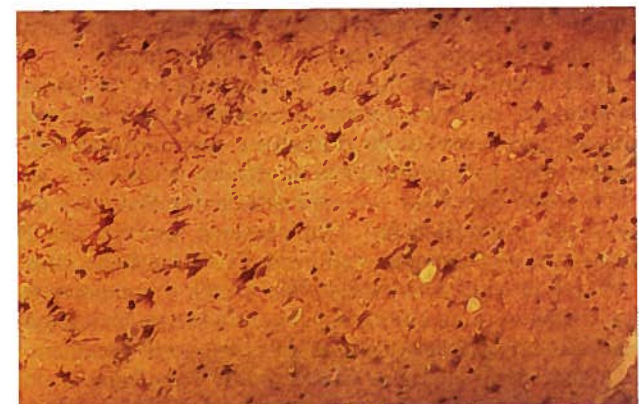


Fig. 6 – Biópsia do lobo frontal - substância branca mostrando moderada astrocitose reactiva.

imagem que sugerem um envolvimento frontal predominante (Demência do tipo Frontal) e uma forma de Doença do Neurônio Motor (DNM) com envolvimento bulbar proeminente.

Em relação ao primeiro componente, DFT, consideraram-se como elementos de ordem clínica relevantes para esta localização: o quadro alucinatório presente numa fase precoce da doença; o comportamento de utilização e

a desinibição oral, componentes clássicos do S. de Klüver Bucy; a afasia não fluente rapidamente progressiva; o perfil clínico e neuropsicológico com o evidente *Síndrome desexecutivo frontal* e as alterações do controlo motor e do raciocínio abstracto, em oposição à manutenção das capacidades práticas e visuo-gnósticas de suposta localização anatómica temporo-occipital. Esta descrição clínica integra os elementos básicos referidos por Neary¹⁴ e mais recentemente propostos pelo grupo de Manchester e Lund¹⁵ como critérios clínicos da DFT. De referir: alteração do comportamento (incluindo alterações da personalidade e da conduta social), sintomas afectivos, alteração progressiva da linguagem e ausência de apraxia ou desorientação espacial. Confirmaram esta suposição clínica as técnicas de imagem, nomeadamente o SPECT, que apresentava alterações da perfusão a nível fronto-temporal, e o Electroencefalograma, que demonstrou alterações discretas e focalizadas aos quadrantes anteriores.

O segundo componente, DNM, apresenta algumas particularidades: surge somente no decurso da doença e tem um agravamento rapidamente progressivo, condicionando o prognóstico vital; o envolvimento bulbar aparece praticamente isolado e, particularmente no caso da disfagia, parece ter um grande componente cortical – a alteração da deglutição era aparentemente desproporcional ao défice de força objectivo.

A associação Demência/Doença do Neurónio Motor tem sido descrita em entidades neuropatológicas diversas como nas formas de Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) com demência¹, no Complexo Parkinson-ELA-Demência tipo Guam^{3,4} ou não Guam^{2,5,6}, nas formas de Doença de Creutzfeldt-Jakob com DNM^{7,8}, na Doença de Gerstmann-Straussler-Scheinker^{9,10} na Doença de Pick^{11,12} e noutras entidades que integram o síndrome demência pré-senil e Doença do Neurónio Motor¹³⁻²⁰.

Esta doente dificilmente se enquadra numa forma comum de Esclerose Lateral Amiotrófica, quer pela atipia do envolvimento do primeiro e segundo neurónio motor, quer pela exuberância do quadro demencial - na ELA estão descritas somente alterações discretas da memória e lentificação¹. Clinicamente também não é integrável no Complexo Parkinson-ELA-Demência, uma vez que no caso referenciado não existia o componente parkinsoniano e as alterações encontradas na histologia não são concordantes com as descritas neste complexo^{4,6}; deve ainda referir-se que as únicas manifestações do tipo extrapiramidal observadas nesta doente foram movimentos involuntários do tipo coreico de provável causa iatrogénica, uma vez que se iniciaram após medicação com neurolépticos e se atenuaram durante a evolução da doença. Uma hipótese clinicamente admissível era a forma amiotrófica de Doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ) ou Doença/Síndrome de Gerstmann-Straussler-Scheinker; de notar que descrições recentes apontam para períodos de evolução invulgarmente longos para a DCJ, havendo nesses casos também história familiar da doença^{24,25}. Com base nestes dados, e apesar do estudo histológico inicial não revelar degenerescência espongiiforme significativa, consideramos que o diagnóstico só foi defi-

nitivamente excluído pela negatividade do estudo histoquímico da proteína dos priões (PrP), já que existia uma intensa astrocitose que pode estar presente nas formas iniciais da DCJ. A biópsia cerebral permitiui-nos também afastar o diagnóstico de Doença de Pick, uma vez que não foram detectados os característicos corpos de Pick ou neurónios acromáticos balonizados.

Resta-nos assim, das hipóteses diagnósticas inicialmente colocadas, a *Demência do tipo lobo frontal com Doença do Neurónio Motor*. Esta entidade foi pela primeira vez descrita de forma individualizada em 1979 por Mitsuyama e Takamiya¹³ com a designação de Demência pré-senil com doença do neurónio motor; desde essa altura, trabalhos incluindo algumas dezenas de doentes com essa entidade, foram publicados por vários autores Japoneses¹⁸⁻²⁰ e por outros autores ocidentais^{17,21-23,26,27}. Poderá também ser integrada neste grupo a variante com Neuronopatia Motora da denominada Demência sem Histologia Distintiva (DLDH - Dementia lacking Distinctive Histology) descrita por Knopmann^{28,29} que difere das acima referidas simplesmente pela exuberância da degenerescência espongiiforme cortical na histologia.

Recentemente Mitsuyama sintetizou as alterações clínico-patológicas características da doença³⁰: 1) Demência progressiva do tipo frontal, com início insidioso, no período pré-senil; são características citadas: alterações discretas da memória e deterioração mental moderada, não incluindo apraxia ou agnosia (distinção com Doença de Alzheimer); alterações também discretas da personalidade e humor (em oposição à Doença de Pick) e afasia com eventual evolução para mutismo. 2) Atrofia neurogénica do tipo ELA ou Atrofia Muscular Espinhal, surgindo geralmente no decurso da doença, e envolvendo predominantemente a musculatura bulbar e os membros superiores e face. 3) Evolução rápida - cerca de 2-5 anos entre o início da doença e a morte, habitualmente determinada pelo envolvimento bulbar. 4) Baixa frequência de outras alterações neurológicas, nomeadamente sintomas extrapiramidais, alterações da sensibilidade ou sinais piramidais exuberantes. 5) Ausência de alterações no LCR ou no Electroencefalograma. 6) Ausência de consanguinidade ou ocorrência familiar. 7) Histologicamente: alterações degenerativas não específicas e moderadas nas primeiras lâminas do cortex fronto-temporal, núcleo do grande Hipoglossos e neurónios motores da medula, incluindo perda neuronal, gliose e espongiiforme. O autor, no mesmo artigo, salienta e confirma a importância do SPECT como indicador in vivo da disfunção frontal e portanto como elemento essencial para o diagnóstico diferencial com outros tipos de demência degenerativa mais frequentes como a Doença de Alzheimer.

Dos componentes diagnósticos referidos, somente a inexistência de ocorrência familiar parece divergir do caso em referência. Deve no entanto notar-se que no nosso caso nos baseamos somente num relato da família uma vez que não tivemos acesso a qualquer registo médico e, por outro lado, na maioria dos estudos publicados também não existe concordância, neste ponto, com a série japonesa. Citem-se a título de exemplo o caso referido por Neary²¹, em que a mãe da doente sofrera de demên-

cia sem DNM acompanhante; a série de Knopmann²⁸, em que existia história familiar de demência em metade dos casos e de DNM familiar num dos elementos; a série de Caselli²³, em que, dos 7 doentes estudados, um possuía 3 irmãos com demência e/ou DNM. Se admitirmos que se trata da mesma entidade clínica – o que parece provável atendendo à analogia dos quadros clínicos e histologia – poderemos concluir que a ocorrência familiar não só é possível como frequente, havendo no entanto variações dentro das próprias famílias quanto à presença de demência, DNM ou ambas. Este pressuposto permite-nos ainda especular na possível inclusão de outros casos anteriormente referidos na literatura com a designação de ELA familiar e demência de início na idade adulta e com alterações histológicas não específicas^{31,32}. Descreveram-se recentemente corpos de inclusão característicos a nível do hipocampo e cortex frontal em dois doentes com DNM e DFT, aparentemente ausentes nas variantes clássicas de DNM e noutras formas de demência frontal^{33,34}; a sua valorização como marcador histológico deverá estabelecer-se com base num número mais significativo de doentes.

Para concluir, importa salientar, que é hoje consensualmente aceite que a demência do tipo frontal com DNM assim como outras entidades com disfunção selectiva frontal ou fronto-temporal e histologia semelhante à do caso descrito, constituem um importante grupo nosológico genericamente denominado por Demências frontais primárias, diferente do ponto de vista clínico^{27,33-35} histológico³⁶ e bioquímico³⁷⁻⁴⁰ da forma de demência degenerativa mais prevalente – a Doença de Alzheimer. Sob esta designação reúne-se um grupo heterogénio de doenças, algumas definidas clinicamente, como os síndromas de Afasia progressiva⁴¹⁻⁴³ outras pelas suas características anatómicas e histológicas como a Doença de Pick⁴⁴ e a Demência sem Histologia Distintiva (DLDH)^{28,29}, e outras, finalmente, segundo critérios clínicos e histológicos – a Degenerescência Frontal do tipo não Alzheimer (DLF)^{27,35,45,46}, e a demência do tipo frontal com DNM. Todas elas obedecem aos critérios clínicos propostos para o diagnóstico de DFT^{14,15}, e na maioria existem também as alterações patológicas características, afectando, mais ou menos selectivamente, a região fronto-temporal. A sua sub-classificação, contrariamente, tem sido controversa. As classificações baseadas em critérios meramente clínicos são falaciosas uma vez que não existe correlação clínico-histológica absoluta – referam-se a título de exemplo as descrições de formas clínicas de Afasia progressiva, histologicamente semelhante à DLF⁴⁷, à Doença de Pick^{48,49} ou ainda à Doença de Alzheimer⁵⁰. Existe uma grande variabilidade clínica dentro de cada família, como foi já referido a propósito da demência do tipo frontal com DNM. Os critérios histopatológicos não são universalmente aceites – como acontece com a Doença de Pick, em que se discute a necessidade ou não da presença de corpos de inclusão para o seu diagnóstico definitivo⁴⁷. Finalmente, os estudos bioquímicos em tecidos de necropsia não revelaram alterações homogénias³⁸. Muito recentemente, dois dos grupos

europeus com maior investigação nesta área, reuniram os critérios para o diagnóstico das Demências Fronto-temporais (já referidos anteriormente), e propuseram sua sub-classificação neuro-patológica em 3 sub-tipos: Degenerescência do lobo frontal, Pick e Doença do Neurónio Motor¹⁵. Espera-se que a uniformização de critérios facilite a identificação dos doentes e contribua para uma melhor caracterização e valorização deste tipo de demências degenerativas.

BIBLIOGRAFIA

- PETERSEN RC, IVNIK RJ, LITCHY WJ et al: Cognitive function in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 1990; 40(suppl): 315 (Abstract)
- HUDSON AJ: Amyotrophic lateral sclerosis and its association with dementia, parkinsonism and other neurological disorders. A review. *Brain* 1981; 104: 217-247
- HIRANO A, KURLAND LT, KROOTH RS, LESSEL S: Parkinsonism-dementia complex, an endemic disease on the island of Guam. I Clinical features. *Brain* 1961; 84: 642-661
- HIRANO A, MALAMUD N, KURLAN LT: Parkinsonism-dementia complex, an endemic disease on the island of Guam. II Pathologic features. *Brain* 1961; 84: 662-679
- SCHMIDT HP, EMSER W, HEIMER C: Familial occurrence of amyotrophic lateral sclerosis, parkinsonism, and dementia. *Ann Neurol* 1984; 16: 642-648
- GILBERT JJ, KISH SJ, CHANG LJ et al: Dementia, parkinsonism, and motor neuron disease: neurochemical and neuropathological correlates. *Ann Neurol* 1988; 24: 688-691
- MYRIANTHOPOULOS NC, SMITH JK: Amyotrophic lateral sclerosis with progressive dementia and with pathologic findings of the Creutzfeldt-Jakob syndrome. *Neurology* 1962; 12: 603-610
- SALAZAR AM, MASTERS CL, GAJDUSEK DC et al: Syndromes of amyotrophic lateral sclerosis and dementia: relation to transmissible Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol* 1983; 14: 17-26
- TRANCHANT C, DOHURA K, WARTER JM et al: Gerstmann-Straussler-Scheinker disease in an Alsatian family: clinical and genetic studies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 185-187
- KRETZSCHNAR HA, KUFER P, REITHMULLER G et al: Prion protei mutation at codon 102 in an italian family with Gerstmann-Straussler-Scheinker syndrome. *Neurology* 1992; 42: 809-810
- BRION S, PSIMARA A, CHEVALIER JF et al: L'association maladie de Pick et sclerose laterale amyotrophique. *L'Encephale* 1980; 6: 259-286
- SAM M, GUTMANN L, SCHOCHET SS, DOSHI H: Pick's disease – a case clinically resembling amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 1991; 41: 1831-1833
- MITSUYAMA Y, TAKAMIYA S: Presenil dementia with motor neuron disease. *Arch Neurol* 1979; 36:592-593
- NEARY D, SNOWDEN JS, NORTHERN B et al: Dementia of frontal lobe type. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51: 353-36
- The Lund and Manchester Groups (Consensus Statment). Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 416-418
- SIERADZAM K, KWIECINSKI H, SAWICKA E: Progressive supranuclear palsy with lower motor neuron impairment: a case report. *J Neurol* 1987; 234: 247-250
- WIKSTROM J, PAETAEU A, PALO J, SULKAVA R et al: Classic amyotrophic lateral sclerosis with dementia. *Arch Neurol* 1982; 39: 681-683
- MITSUYAMA Y: Presenil dementia with motor neuron disease in Japan: Clinico-pathological review of 26 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984; 47: 953-959
- MITSUYAMA Y, KOGOH H, ATA K: Progressive dementia with motor neuron disease. Additional case report and neuropathological review of 20 cases in Japan. *Eur Arch Psychiatr Neurol Sci* 1985; 253:1-8
- MORITA K, KAIYA H, IKEDA T et al: Presenil dementia combined with amyotrophy: a review of 34 japanese cases. *Arch Gerontol Geriatr* 1987; 6: 263-277
- NEARY D, SNOWDEN JS, MANN DMA et al: Frontal lobe dementia and motor neuron disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990; 53: 23-32

22. FERRER I, ROIG C, ESPINO A et al: Frontal lobe dementia and motor neuron disease. A golgi study of the frontal cortex. *J Neurol Psychiatry* 1991; 54: 932-934
23. CASELLI RJ, WINDBANK AJ, PETERSEN RC et al: Rapidly progressive aphasic dementia and motor neuron disease. *Ann Neurol* 1993; 33: 200-207
24. COLLINGE J, OWEN F, POULTER M et al: Prion dementia without characteristic pathology. *Lancet* 1990; 336: 7-9
25. CHAPMAN J, BROWN P, GOLDFARB LG et al: Clinical heterogeneity and unusual presentations of Creutzfeldt-Jakob disease in Jewish patients with the PRP codon 200 mutation. *J Neurol Psychiatry* 1993; 56: 1109-1112
26. HOROUPIAN DS, THAL L, KATZMAN R et al: Dementia and motor neuron disease: Morphometric, biochemical and Golgi studies. *Ann Neurol* 1984; 16: 305-313
27. GUSTAFSON L, ENGLUND E, BRUN A: Frontal lobe degeneration of non Alzheimer type. II Clinical picture and differential diagnosis. *Arch Gerontol Geriatr* 1987; 6: 209-223
28. KNOPMANN DS, MASTI AR, FREI WH et al: Dementia lacking Distintive Histology: A common non-Alzheimer degenerative dementia. *Neurology* 1990; 40: 251-256
29. KNOPMANN DS: Overview of Dementia lacking Distintive Histology: Pathological designation of a progressive dementia. *Dementia* 1993; 4:133-136
30. MITSUYAMA Y: Presenil dementia with motor neuron disease. *Dementia* 1993; 4:137-142
31. FINLAYSON MH, GUBERMAN A, MARTIN JB: Cerebral lesions in familial amyotrophic lateral sclerososis and dementia. *Acta Neuropathol (Berl)* 1973; 26:237-246
32. PINSKY L, FINLAYSON MH, LIBMAN I et al: Familial amyotrophic lateral sclerososis with dementia: a second Canadian family. *Clin Genet* 1975; 7: 186-191
33. GUSTAFSON L, NILSSON L: Differential diagnosis of presenil dementia on clinical grounds. *Acta Psychiat Scand* 1982; 65: 194-209
34. GUSTAFSON L: Clinical picture of frontal lobedegeneration of non-Alzheimer type. *Dementia* 1993; 4:143-148
35. BENSON DF: Progressive frontal dysfunction. *Dementia* 1993; 4: 149-153
36. BRUN A: Frontal lobe degeneration of non Alzheimer type. I Neuropathology. *Arch Gerontol Geriatr* 1987; 6: 193-208
37. BOWEN DM, BENTON JS, SPILANNE JA et al: Choline acetyltransferase activity and histopathology of frontal neocortex from biopsies of demented patients. *J Neurol Sci* 1982; 57: 191-202
38. WOOD PL, ETIENNE P, LAT S et al: A post-mortem comparison of the cortical cholinergic system in Alzheimer's disease and Pick's disease. *J Neurol Sci* 1983; 62: 211-217
39. EDVINSSON L, MINTHON L, ELKMAN R et al: Neuropeptides in cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease and dementia with frontotemporal lobar degeneration. *Dementia* 1993; 4:167-171
40. FRANCIS PT, HOLMES C, WEBSTER MT et al: Preliminary neurochemical findings in non-Alzheimer' dementia due to lobar atrophy. *Dementia* 1993; 4: 171-177
41. MESULAM MM: Slowly progressive aphasia without generalized dementia. *Ann Neurol* 1982; 11: 592-598
42. TYRREL PJ, WARRINGTON EK, FRACKOWIAK RSJ, ROSOR MN: Heterogeneity in progressive aphasia due to focal cortical atrophy. A clinical and PET study. *Brain* 1990; 113: 1321-1336
43. KARTSOUNIS LD, CRELLIN RF, CREWES H et al: Primary progressive non-fluent aphasia. A case study. *Cortex* 1991; 27: 121-129
44. PICK A: Uber die Beziehungp der senilen himatrophie Aphasie. *Prager Med Wochentter* 1892; 17: 165-167
45. RISBERG J: Frontal lobe degeneration of non Alzheimer type. III Regional cerebral flow. *Arch Gerontol Geriatr* 1987; 6: 225-233
46. ENGLUND E, BRUN A: Frontal lobe degeneration of non Alzheimer type. IV White matter changes. *Arch Gerontol Geriatr* 1987; 6: 235-244
47. NEARY D, SNOWDEN JS, MANN DMA et al: Progressive language disorder due to lobar atrophy. *Ann Neurol* 1992; 31: 174-183
48. WECHESLER AF, VERITY MA: Pick's disease. A clinical computed tomographic and histological study with golgi impregnation observations. *Arch Neurol* 1982; 39: 287-290
49. GRAFF-RADFFORD NR, DAMASIO AR, DAMASIO H et al: Progressive aphasia in a patient with Pick's disease. *Neurology* 1990; 40: 620-626
50. GREEN J, MORRIS JC, SANDSON J et al: Progressive aphasia: a precursor of global dementia? *Neurology* 1990; 40: 423-429