

운동신경원성 질환을 동반한 전두측두엽치매의 임상양상과 신경심리소견

박기정 · 정 용 · 김은주 · 진주희
강수진 · 나덕렬

성균관대학교 의과대학 서울삼성병원 신경과

Clinical and Neuropsychological Findings in Frontotemporal Dementia with Motor Neuron Disease

Key Chung Park, M.D., Yong Jeong, M.D., Eun-Joo Kim, M.D., Juhee Chin, M.A.,
Sue J Kang, M.S., Duk L Na, M.D.

Department of Neurology, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Backgrounds : Frontotemporal dementia (FTD) is rarely associated with motor neuron disease (MND). This comorbidity (FTD-MND), a subtype of FTD, results in progressive dementia and muscle weakness. Among the few available reports of series of patients, however, there have been controversies about the clinical course of FTD-MND. This study, the first report of a series of FTD-MND patients in Korea, investigated demographic and clinical features, clinical course, and neuropsychological findings of nine patients with FTD-MND. **Methods** : Nine FTD-MND patients (2 men and 7 women with mean age 55.6 ± 7.2 years) were selected among 45 FTD patients who met the FTD criteria proposed by the Lund and Manchester Groups. Their clinical and neuropsychological findings were analyzed retrospectively. **Results** : Mean age of onset was 54.3 ± 8.0 years. The time interval from onset to death was 27 ± 11.3 months. Presenting symptoms were personality change, hyperphagia, nonfluent speech or motor weakness. In most cases (8/9), dementia preceded the muscle weakness; in only one patient the muscle weakness preceded the cognitive decline. Regarding the muscle weakness, bulbar symptoms occurred earlier than limb weakness in four patients; bulbar and limb weakness occurred simultaneously in another four patients; in the remaining one patient limb weakness preceded bulbar weakness. Neuropsychologic tests showed no specific patterns but diffuse dysfunction in all cognitive domains. **Conclusions** : Our study suggests that FTD-MND predominantly affects the bulbar muscles rather than the limb muscles in early stage and symptoms related to MND occurs later than those related to FTD. The time from diagnosis to death was 10.6 ± 6.5 months, suggesting that FTD-MND is a rapidly progressive disease. This rapid clinical course may account for our neuropsychological findings that showed general cognitive deficits rather than predominant frontal dysfunctions.

Key Words : Frontotemporal dementia, Motor neuron disease, Dementia, Bulbar weakness

Address for correspondence

Duk L. Na, M.D.
Department of Neurology, Samsung Medical
Center, Sungkyunkwan University School of
Medicine, 50 Ilwon-dong, Gangnam-gu, Seoul
135-710, Korea
Tel : +82-2-3410-3591
Fax: +82-2-3410-0052
E-mail : dukna@smc.samsung.co.kr

서론

알츠하이머병(Alzheimer's disease)에서는 초기에 주로 측두두정엽에 병변이 생기는 반면 전두측두엽 퇴행성질환(frontotemporal lobar degeneration: 이하 FTLD)에서는 주로 전두엽과 전두측두엽에 병변이 생긴다. FTLD는 임상적으로 frontotemporal dementia (이하 FTD), primary nonfluent aphasia, 그리고 semantic dementia로 나누어진다[1].

1892년 Pick병으로 처음 보고된 전두측두엽 기능장애를 보이

는 퇴행성 질환들은 임상증상과 병리소견에 따라 Pick's disease (Pick A), Pick-complex disorder (Kertesz A), progressive subcortical gliosis (Neumann MA), frontal dementia of the non-Alzheimer type (Neary D, 1988), disorders of distinctive histology (Knopman DS, 1990), dementia of the frontal type (Brun A, 1993), frontal lobe degeneration (Miller BL, 1991), disinhibition-dementia-parkinsonism-amyotrophy syndrom (Lynch T, 1994)과 같이 다양하게 불리워 오다가 1994년 Lund와 Manchester group에서 수백개의 임

상 증례와 60여예 이상의 뇌 조직 검사를 통한 연구를 거쳐 FTD라고 명명되었다[2-10].

FTD는 알츠하이머병을 제외하고 퇴행성 치매의 가장 흔한 원인 질환이다. 초기 임상증상은 주로 성격변화나 이상행동으로 시작되며 기억력과 시공간 기능은 보존된다. 임상적, 신경병리학적 소견을 기준으로 세가지 유형으로 분류된다[6]. 여기에는 frontal lobe degeneration형(이하 FLD형), Pick형, 운동신경원성 질환이 동반되는 motor neuron disease형(이하 MND형)이 있다.

MND형 FTD는 비교적 드문 질환이다. 국내에서는 MND형의 FTD에 대해서 최성혜(1998) 등의 증례만이 있었다[11]. 저자들은 9명의 MND형 FTD 환자에 대한 임상양상과 신경심리학적 특징을 분석하였다. 특히, FTD에 의한 치매 증상과 MND에 의한 근력 약화 중 어느 것이 먼저 나타나는지, 그리고 MND에 의한 증상이 연하장애 등의 연수마비로 시작되는지 사지근력약화로 시작되는지를 알아보고자 하였다.

대상과 방법

1. 연구대상

1995년 3월부터 2003년 3월까지 삼성의료원 신경과 기억장애 클리닉에서 Lund-Manchester 진단 기준에 의하여 FTD로 진단 받은 환자들 가운데 임상증상과 근전도 검사를 통하여 MND형으로 분류된 9명을 대상으로 하였다[10]. 이들 중 2명의 환자는 근생검을 시행하였고 1명의 환자는 뇌조직 검사를 통하여 진단이 확인되었다. 모든 환자들은 신경학적 검사와 K-MMSE (Korean version of Mini-Mental State Examination)를 받았으며, 이상 행동 증상을 관찰하였다. 증상이 매우 심한 1명의 경우를 제외하고 8명에서 신경심리검사를 시행하였다. 모든 환자에서 CT나 MRI와 같은 뇌 영상 촬영을 시행하였고 8명에서 PET검사를 시행하였다.

2. 증상분석

환자마다 적어도 30분 이상의 면담과 신경심리검사를 통해 얻은 기록을 토대로 후향적으로 분석하였다.

1) 임상적 특징

첫 방문 시에 환자와 동거하거나 환자를 가장 자주 돌보는 보호자에게 맨 처음 이상하게 생각되었던 증상과 시기를 면담을 통해 물어보았다. 보호자가 말하는 증상을 그대로 기록하였으며 보호자가 여러 개를 언급한 경우 이를 그대로 기록하였다. 또한 연수마비와 사지마비 중 먼저 나타난 증상에 대해 알아보았다. 첫 방문 전에 이미 마비 증상이 나타난 경우는 보호자에게 발병

시점에 관하여 물었다. 첫 방문 시에 마비 증상이 없었던 경우는 약 1개월마다 추적관찰을 하였고 매번 세심한 신경학적 검사를 통하여 마비 여부를 관찰하였다.

2) 신경심리검사

K-MMSE 조차도 불가능 하였던 1명의 환자를 제외한 모든 환자들에게 SNSB (Seoul Neuropsychological Screening Battery)를 시행하였다. SNSB는 주의력(Digit span, Letter cancellation test), 언어 및 관련 기능(스스로 말하기, 알아듣기, 따라 말하기, 이름대기(K-BNT), 쓰기, 읽기, 계산, 좌우 지남력, 신체부위인지검사, 실행증 검사), 시공간 능력(오각형 겹쳐 그리기, 레이복합도형), 언어적 기억력(Seoul Verbal Learning Test [SVLT]의 즉각회상, 지연회상, 재인검사), 비언어적 기억력(레이복합도형에 대한 즉각회상, 지연회상, 재인검사), 전두엽기능검사(Contrasting program, Go-no-go test, Fist-edge-palm, Alternating hand movement, Alternating square & triangle, Luria loop, 통제 단어 연상 검사, Stroop 검사)로 구성되었다[12].

결 과

1. 환자의 인구통계학적 특성

9명의 환자들 중 남녀의 수는 2:7로 여자가 많았다. 환자들의 평균연령은 55.6 ± 7.2 세였고, 평균 발병 연령은 54.3 ± 8.0 세였다. 8명이 사망하였고, 이들의 발병 후 사망까지의 기간은 평균 27 ± 11.3 개월이었다. 한 명의 환자에서 어머니가 치매 증상이 있었음이 확인되었으나 정확하게 어떤 유형이었는지 확인하기 힘들었다. K-MMSE의 점수는 7점부터 23점까지 분포되어 있었고 학력은 무학에서 대학원 졸업까지 다양하였다(Table 1). 환자들은 본 기억 장애 클리닉에 발병 후 평균 16 ± 8.5 개월이 경과한 뒤에 내원하였다. 추적 관찰을 시작한 지 평균 10.6 ± 6.5 개월이 지난 뒤에 사망하였다.

2. 초기 증상

초기 증상으로는 9명 중 8명의 환자에서 성격 변화, 말수가 적어짐, 지나치게 많이 먹는다는 등의 이상 행동 증상이 선행하였고 1명의 환자에서 발음 장애와 보행 장애로 운동 신경원 질환을 시사하는 증상이 먼저 나타났다. 운동 신경원 질환의 증상은 4명의 환자에서 구음 및 연하 장애 등 연수마비가 선행하였고 1명의 환자에서 사지 근력저하로 인한 보행장애가 먼저 나타났다. 나머지 4명의 환자에서는 연수마비와 사지 근력저하가 비슷한 시기에 시작되었다(Table 1).

Table 1. Demographics, presenting symptoms, neurologic signs and behaviors in patients with FTD+MND (N=9)

Pt	Sex/ Age (y)	Education (y) /MMSE	Age at onset (y, m)	Age at death (y, m)	Duration of illness (m)	Presenting symptoms	Bulbar vs Limb weakness	Neurobehavioral disturbances
1	F/61	0/7	60y 1m	61y 8m	19	Personality change	B>L	말수가 없어지고 목소리가 작아짐. 같은 말을 반복하고 상대방의 말을 따라함. 예전과 달리 온순해짐. 무관심. 게을러짐.
2	M/48	0/18	46y 2m	49y 2m	36	Personality change, apathy, indifference	L>B	장인의 사망에 무관심. 새차를 뽑으려는데 결정을 못함. 유머가 없어짐. 게을러짐. 직장에서 이방자방을 돌아다님. 광고지등을 모으며 버리지 못하게 하는 등 하찮은 물건에 집착. 쉽게 화를 냄. 슬픈 장면을 보고 웃음.
3	F/47	0/21	46y 7m	47y 10m	15	Personality change, anxiety, doubt	B=L	남편이 없으면 불안, 여자관계 의심. 많이 웃음. 자꾸 밖으로 나가려고 함. 말이 적어짐.
4	F/66	0/12	65y 10m	66y 8m	10	Dysarthria, gait disturbance	B=L	남편이 없으면 불안해서 움, 게을러지고 판단력저하로 딸이 와서 살림을 살아줌. 말이 적어짐.
5	F/58	6/22	56y 11m			Personality change, nonfluent speech	B=L	표현을 잘 못함. 게을러지며 실없이 많이 웃음. 판단력 저하. 남편을 의심함. 말수가 적어짐. 고집이 더 세짐. 반복적으로 쓰레기를 치우며 빨래함. 무관심.
6	F/54	12/15	53y 4m	56y 6m	38	Hyperphagia	B>L	지나치게 많이 먹고 하루 종일 입에 과자가 꽂이지 않음. 막내 아들의 근무처로 하루에 7-8회씩 찾아감. 살림에 게을러졌으며 남편의 여자관계를 의심함. 돈을 아무에게나 줌. 베란다에 똥을 누겠다고 애기하며 막 웃음. 남을 갑자기 할퀴거나 때림. 새벽에 옆집의 초인종을 누름.
7	M/60	16/23	59y 8m	61y 9m	25	Personality change, aphathy, abulia nonfluent speech	B=L	말수가 감소. 표현력 저하. 무감동. 무의지. 성격이 온순해지며 더욱 소극적으로 됨. 게을러져서 스스로 옷 갈아입거나 목욕은 안함. 화장실만 반복적으로 들락 날락함. 성적 충동. 무표정
8	F/43	9/13	41y 4m	44y 2m	34	Personality change, nonfluent speech	B>L	깔끔한 성격이었으나 게을러지고 일을 대충함. 고집이 세짐. 했던 말을 반복. 무감동. 무관심. 용돈관리가 안됨. 융통성이 없어짐. 남편이 있을 때 많이웃음. 혼자 있을 때는 우울해 보이며 조용함. 아기, 꽃, 작은 인형을 지나치게 좋아함. 캔이나 신문지를 수집. 과일을 지나치게 많이 먹음.
9	F/60	12/20	58y 8m	61y 11m	39	Personality change, apathy, indifference	B>L	아들의 대학 입학에 무반응. 살림에 관심이 없어짐. 도둑이 있다며 칼을 방에다 두고 잠. 차가 경적을 울리거나 지나가는 사람을 보면 웃으면서 손을 흔들. 며느리에게 상스러운 욕을 함. 며느리가 간병하는 아주머니와 얘기하면 자신의 흉을 본다고 함. 가끔 손자의 머리를 세게 당김. 집에서 문을 계속 열었다 닫았다 함.

B>L: bulbar weakness preceded limb weakness, L>B: limb weakness preceded bulbar weakness, L=B: bulbar and limb weakness occurred in the similar period. y: years, m: months.

Table 2. Results of Neuropsychologic tests in FMD + MND patients (N=8)

Neuropsychologic tests	Pt. 1	Pt. 3	Pt. 4	Pt. 5	Pt. 6	Pt. 7 1차	Pt. 7 2차	Pt. 8	Pt. 9
Attention									
Digit span									
Forward/backward	3/0	3/1	3/0	3/0	5/2	4/2	4/2	3/0	5/2
Language & related functions									
Fluency	NF	FL	NF	NF	NF	NF	FL	NF	FL
Auditory comprehension	AB	AB	NL	AB	AB	NL	NL	AB	NL
Repetition	AB	NL	NL	NL	NL	NL	NL	AB	NL
K-BNT	12/60 (<1%)	35/60 (<1%)	11/60 (<1%)	22/60 (<1%)	22/60 (<1%)	36/60 (<1%)	29/60 (<1%)	16/60 (<1%)	ND
Reading/Writing	AB	NL/AB		NL/NL	NL/NL	NL/AB	NL/BL	AB/AB	NL/NL
Calculation	AB	ND	AB	AB	ND	AB	AB	AB	ND
Finger naming	AB	NL	NL	NL	NL	NL	BL	NL	AB
Right-left orientation	AB	AB	AB	BL	NL	AB	BL	AB	NL
Praxis	AB	AB	AB	AB	AB	AB	AB	AB	NL
Visuospatial functions									
Copy of Rey-CFT	ND	7/36	4/36	19.5/36	15/36	32/36	19/36	7/36	12/36
Memory									
Seoul Verbal Learning Test									
Free recall(1st, 2nd, 3rd trial)	2/3/2	1/2/3	1/2/3	1/2/3	1/2/1	4/4/5	2/1/0	2/2/2	2/3/6
20-minute delayed recall	0	0	2	2	0	5	0	0	2
Frontal/executive function									
Fist-edge-palm	AB	AB	AB	AB	AB	NL	AB	AB	AB
Luria loop	AB	AB	ND	NL	AB	NL	AB	NL	AB
Alternating square & triangle	AB	AB	ND	NL	AB	NL	AB	NL	NL
Word fluency (for one minute)									
Letter (‘ㄱ’, ‘ㅇ’, ‘ㅅ’)	ND	1/0/0	ND	0/0/0	0/0/0	1/1/2	0/0/0	ND	1/0/1
Category items (animal, supermarket)	ND	7/3	AB	3/2	1/0	3/2	3/1	2/0	5/1
Stroop	ND	ND	ND	59/3, 0/59	ND	112/0, 7/24	47/1, 0/39	65/3, 0	ND
MMSE	7	21	12	22	15	24	20	13	20
Bathel index	16/20	18/20	15/20	20/20	10/20	20/20	13/20	20/20	20/20

ND: Not done, NL: Normal, AB: Abnormal, BL: Borderline, FL: Fluent, NF: Nonfluent.

3. 이상 행동 증상

본 연구의 FTD환자 대부분에서 무관심, 무감동, 게을러지는 등의 성격변화와 말수가 적어지는 증상을 보였다. 그리고 배회하는 행동과 같은 말이나 일을 반복적으로 하는 행동, 부적절한 감정 표현, 판단력 저하, 남편의 여자 관계를 의심함, 하찮은 물건을 모으고 이에 집착, 남을 때리거나 손자의 머리를 당기는 것과 같은 공격성 등이 흔히 관찰되었다(Table1).

4. 신경심리검사결과

거의 모든 환자들에서 주의 집중력이 현저히 저하되어 있었고 통제 단어 연상 검사, stroop 검사를 비롯한 전두엽/집행 기능 검사에서 심한 장애를 보였다. 또한 유창성의 감소, 대면 이름 대기의 장애 등 기본적인 언어 능력의 저하가 시사되었으며, 1명의 환자를 제외하고는, 시공간적 지각 및 구성 능력에서 장애가 있었다. 모든 환자들은 언어적/비언어적 기억검사에서도 현저히 저하된 수행을 보였다. 따라서 환자들마다 약간의 차이는 있었

으나, 전두엽 기능을 비롯해 전반적인 인지 영역이 모두 크게 저하되어 있음이 시사되었다(Table 2).

고 찰

본 연구에서 MND형 FTD환자들의 평균 나이는 55.6 ± 7.2 세, 남녀 성비 2:7, 평균 발병 연령은 54.3 ± 8.0 세, 유병기간은 27 ± 11.3 개월이었다. 발병 후 16 ± 8.5 개월이 경과한 뒤에 내원하였다. 또한 본 클리닉에서 추적 관찰을 시작한 지 평균 10.6 ± 6.5 개월이 지난 뒤에 사망하였다. Neary D.(1995)의 보고에서 FTD 환자의 평균 발병 연령은 54세로 본 연구와 비슷하였다[13]. MND형 FTD의 유병기간은 1년에서 3년으로 보고되어 운동신경원 질환이 동반되지 않은 FTD에 비해 빠르게 진행되는 것으로 알려져 있다[14, 15]. 본 연구에서도 8명의 환자가 평균 27개월 만에 사망하였고 1명의 환자가 발병 11개월 만에 흡입성 폐렴으로 인한 호흡곤란으로 현재 인공호흡기에 의존하고 있다.

환자들의 임상양상을 살펴보면 8명의 환자에서 성격 변화, 말수의 감소, 그리고 지나친 과식 등의 치매증상이 먼저 나타났고 1명에서만 보행과 구음 장애로 운동신경원질환을 시사하는 증상이 먼저 나타났다. MND형 FTD에서 치매와 운동신경원질환 중 어느 것이 선행하는가는 아직까지 논란이 있다[16]. 치매와 운동신경원 질환이 비슷하게 또는 운동신경원 질환이 먼저 나타나는 경우도 있다. 하지만 Mitsuyama는 26예의 운동신경원 질환을 동반하는 초로형 치매환자(FTD환자인지는 알 수 없음)를 대상으로 실시한 연구에서 대부분의 경우 본 연구와 같이 치매 증상이 선행한다고 하였다[15]. 한편 Portet (2001) 등은 연수 근육 약화증상으로 시작되는 운동신경원 질환 23예 가운데 48%에서 전두측두기능 저하에 의한 인지장애가 관찰되었다고 보고 하였다[17]. 운동신경원 질환의 증상은 사지의 근력저하 보다는 연수근육의 약화로 인한 연하나 구음장애의 소견이 먼저 나타나는 경우가 많다[18]. 본 연구에서도 9명 중 4명의 환자에서 구음 및 연하 장애 등 연수근육의 약화가 선행하였고 1명의 환자에서 사지근력저하로 인한 보행장애가 먼저 나타났다. 나머지 4명의 환자에서는 연수와 사지근력의 저하가 비슷한 시기에 시작되었다.

본 연구에 포함된 FTD환자들의 초기에는 대부분 무관심, 무감동, 게을러져 살림을 등한시 함, 배회하는 행동, 같은 말이나 일을 반복하는 행동, 부적절한 감정 표현, 판단력 저하, 의심, 하찮은 물건을 모으고 이에 집착함, 공격성 등이 흔히 나타났고, 이는 주로 전두엽 손상에 의한 것으로 생각되었다. 하지만 발병 후 16±8.5개월 후 실시한 신경심리검사에서 1명의 환자에서만 시공간 능력이 보존된 것을 관찰 할 수 있었고, 대부분에서 대뇌 기능의 전반적인 기능 감소를 시사하는 소견이 관찰되었다. 위에서 언급한 바와 같이 MND형 FTD는 발병 후 1년에서 3년 만에 사망에 이를 정도로 비교적 빠르게 진행된다. 이처럼 빠른 진행 때문에 본 환자들의 신경심리검사에서 전반적인 뇌기능 저하의 소견이 관찰되었다고 생각되며, 또한 전두엽 병변에 의한 주의집중능력 저하도 저조한 수행 양상에 영향을 끼쳤으리라고 생각된다.

FTD의 10%에서 MND가 동반된다고 알려져 있지만 이는 실제보다 적은 수치일 수 있다[6, 19, 20]. MND형 FTD는 기억 장애보다 성격 변화로 시작하므로 초기에 치매를 의심하기 힘들다. 그러다가 MND에 관한 증상이 나타나면 치매 증상이 가려지게 된다. 한편 근력저하 등의 증상이 선행하는 경우에는 심한 구음장애 또는 상지근력의 감소로 환자의 인지장애를 정확하게 판단할 수 없기 때문에 FTD 여부를 알기 힘들다. MND형 FTD의 임상증상에 대한 정확한 이해로 이러한 가능성을 줄일 수 있다고 생각된다. 한편에서는 FTD와 운동신경원성 질환이 공통된 병리기전이라는 주장이 제기되고 있다[21]. 치매 증상과 근력 약화의 호발정도, 두 증상 중 어느 것이 선행하는가와 같은 질문에 대한 분석은 이런 점에서 더욱 의미가 있다. 향후 보다 많은 환자를 대상으로 한 연구가 필요하다고 생각된다.

감사의 글

본 연구 대상 환자들의 자료수집을 도와주신 용인효자병원 박은영 선생님께 감사드립니다.

참고문헌

1. Neary D, Snowden JS, Gustafson L, Passant U, Stuss D, Black S, et al. Frontotemporal lobar degeneration a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology* 1998; 51: 1546-54.
2. Pick A. On the relationship between aphasia and senile atrophy of the brain. In Rottenberg D, Hichberg FH, eds. *Neurological classics in modern translation*. New York: Hafner Press, 1977; 35-40.
3. Kertesz A, Hudson L, Mackenzie IR, Munoz DG. The pathology and nosology of primary progressive aphasia. *Neurology* 1994; 44: 2065-72.
4. Neumann MA, Cohn R. Progressive subcortical gliosis, a rare form of presenile dementia. *Brain* 1967; 90: 405-18.
5. Neary D, Snowden JS, Northen B, Goulding P. Dementia of frontal lobe type. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51: 353-61.
6. Knopman DS, Mastri AR, Frey WH 2nd, Sung JH, Rustan T. Dementia lacking distinctive histologic features: a common non-Alzheimer degenerative dementia. *Neurology* 1990; 40: 251-6.
7. Brun A. Frontal lobe degeneration of non-Alzheimer type revisited. *Dementia* 1993; 4: 126-31.
8. Miller BL, Cummings JL, Villanueva-Meyer J, Boone K, Mehninger CM, Lesser IM, et al. Frontal lobe degeneration: clinical, neuropsychological, and SPECT characteristics. *Neurology* 1991; 41: 1374-82.
9. Lynch T, Sano M, Marder KS, Bell KL, Foster NL, Defendini RF, et al. Clinical characteristics of a family with chromosome 17-linked disinhibition-dementia-parkinsonism-amyotrophy complex. *Neurology* 1994; 44: 1878-84.
10. The Lund and Manchester Groups. Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 416-8.
11. Choi SH, Na DL, Kim BJ, Lee JI, Suh YL, Kim SE. A case of frontotemporal dementia with motor neuron disease. *J Korean Neurol Assoc* 1998; 18: 790-3.
12. Kim H, Na DL. Normative data on the Korean version of the Boston Naming Test. *J Clin Exp. Neuropsychol* 1999; 21: 127-33.
13. Neary D. Neuropsychological aspects of frontotemporal degeneration. *Ann N Y Acad Sci* 1995; 769: 15-22.
14. Neary D, Snowden JS, Mann DM, Northen B, Goulding PJ, Macdermott N. Frontal lobe dementia and motor neuron disease. *Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990; 53: 23-32.
15. Mitsuyama Y. Presenile dementia with motor neuron disease in Japan:

- clinico-pathological review of 26 cases. J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984; 47: 953-9.
16. Caselli RJ, Windebank AJ, Petersen RC, Komori T, Parisi JE, Okazaki H, et al. *Rapidly progressive aphasic dementia and motor neuron disease. Ann Neurol* 1993; 33: 200-7.
 17. Portet F, Cadilhac C, Touchon J, Camu W. *Cognitive impairment in motor neuron disease with bulbar onset. Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord.* 2001; 2: 23-9.
 18. Kato S, Hayashi H, Yagishita A. *Involvement of the frontotemporal lobe and limbic system in amyotrophic lateral sclerosis: as assessed by serial computed tomography and magnetic resonance imaging. J Neurol Sci* 1993; 116: 52-8.
 19. Miller BL, Ikonte C, Ponton M, Levy M, Boone K, Darby A, et al. *A study of the Lund-Manchester research criteria for frontotemporal dementia: clinical and single-photon emission CT correlations. Neurology* 1997; 48: 937-42.
 20. Catherine LH, Anderson T, Miller BL. *The overlap of amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. Neurology* 2002; 59: 1077-9.
 21. Talbot PR, Goulding PJ, Lloyd JJ, Snowden JS, Neary D, Testa HJ. *Inter-relation between "classic" motor neuron disease and frontotemporal dementia: neuropsychological and single photon emission computed tomography study. J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 58: 541-7.