

กรณีศึกษา

ผู้ป่วยหญิงไทยอายุ 72 ปี การศึกษาปริญญาตรี คณะวิทยาศาสตร์ ถนัดมือขวา ลูกชายพามาตรวจที่คลินิกอายุรกรรมประสาทโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ด้วยอาการสำคัญคือ จำหน้าญาติไม่ได้ ลูกชายเริ่มสังเกตเมื่อ 9 เดือนก่อน ในงานฌาปนกิจของพี่สาว ผู้ป่วยจำหน้าน้องสาวตัวเองไม่ได้ ต้องมีคนเดินมาบอกและได้ยินเสียง จึงจะนึกออกว่าเป็นน้องสาวแท้ ๆ ในงานวันนั้นผู้ป่วยจำพี่สาว พี่ชาย และญาติที่ห่างกว่าไม่ได้ ในช่วงแรกลูกชายคิดว่าเป็นเพราะไม่เจอกันนาน แต่หลังจากวันนั้นผู้ป่วยยังคงจำหน้าน้องสาวไม่ได้ รวมถึงหน้าคนที่ไม่ค่อยได้เจอกัน ส่วนคนที่พบปะกันประจำยังไม่มีปัญหา

6 เดือนต่อมา เริ่มมีอาการนึกคำไม่ออก เมื่อเห็นมะม่วง นึกคำว่า “มะม่วง” ออกมาไม่ได้ หรือเมื่อได้ยินคำว่า “แดงโม” ผู้ป่วยไม่แน่ใจว่าหมายถึงอะไร มีอาการเรียกชื่อสิ่งของไม่ถูกต้อง เรียกควายว่าวัว เรียกต้นข้าวว่าต้นไม้ นอกจากนี้ยังมีพฤติกรรมเปลี่ยนแปลง คือ เอาแต่ใจมากขึ้น อยากรู้ได้จะต้องได้ทันที อยากรู้อาหารนอกบ้านต้องให้ลูกชายพาออกไปเดี๋ยวนั้นเลย เกรงใจคนข้างบ้านน้อยลง อาการทั้งหมดนี้ค่อย ๆ เป็นมากขึ้นเรื่อย ๆ อย่างช้า ๆ

ผลตรวจพบปัญหาพบมีความผิดปกติจากการตรวจ facial recognition, famous face recognition, object knowledge และ naming จากการตรวจภาพคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (magnetic resonance imaging, MRI) ของสมองพบ anterior temporal lobe ฝ่อด้านขวา มากกว่าด้านซ้าย ผู้ป่วยจึงถูกวินิจฉัยว่าเป็นโรค right temporal variant frontotemporal dementia

Frontotemporal Dementia (FTD)

Frontotemporal Dementia (FTD) คือ กลุ่มโรคความเสื่อมของระบบประสาทส่วนกลาง (neurodegenerative disorders) ที่อาการหลักของโรคเกิดจากความเสื่อมของ

Right Temporal variant Frontotemporal Dementia (RTvFTD)

กิตติธัช บุญเจริญ
เสกข์ แทนประเสริฐสุข

กิตติธัช บุญเจริญ¹

เสกข์ แทนประเสริฐสุข²

¹อายุรแพทย์ระบบประสาท โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย
²ภาควิชาสรีรวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์ มหาวิทยาลัย

Corresponding author :

กิตติธัช บุญเจริญ

¹อายุรแพทย์ระบบประสาท โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย
b_kittithatch@hotmail.com

ผิวสมองส่วนหน้า (frontal cortex) และ/หรือ ผิวสมองส่วนล่าง (temporal cortex) ผู้ป่วยมักมีอาการถดถอยของพฤติกรรม (behavior) หรือ พุทธิปัญญา (cognition) ทางด้าน การบริหารจัดการ (executive function) หรือ ภาษา (language)^{1,2}

Frontotemporal Lobar Degeneration (FTLD) เป็นชื่อเรียกที่มีความหมายคล้ายคลึงกับ FTD กล่าวคือ เป็น neurodegenerative disorders ที่อาการหลักของโรคเกิดจากความเสื่อมของ frontal และ/หรือ temporal cortex ต่างกันตรงที่ FTLD มีความหมายในเชิงพยาธิวิทยา (pathology) ว่าพยาธิสภาพที่ก่อโรคต้องเกิดจากความผิดปกติของโปรตีน (proteinopathies) ชนิด Tau (FTLD-Tau), TAR DNA-binding protein-43; (FTLD-TDP43), Fused in sarcoma protein (FTLD-FUS) หรือ Ubiquitin Proteasome system (FTLD-UPS) อย่างใดอย่างหนึ่ง^{3,4}

FTD ประกอบด้วยโรคย่อย (variant) หลากหลาย แบ่งตามอาการ (clinical manifestations) โดยมี 3 variant หลัก ได้แก่

- Behavioral variant (BvFTD) อาการเด่นเป็น พฤติกรรมเปลี่ยนแปลง คือ ขาดความยับยั้งชั่งใจ (disinhibition) ขาดความเข้าใจและเห็นอกเห็นใจผู้อื่น (loss of empathy and sympathy) ทำสิ่งใดสิ่งหนึ่งซ้ำๆ (repetitive behavior) อุปนิสัยการกินอาหารเปลี่ยน (eating behavior change) เฉยเมย (apathy) และ อาการพุทธิปัญญาถดถอย (cognitive impairment) ด้านการบริหารจัดการ (executive function)⁵
- Semantic variant primary progressive aphasia (SvPPA) อาการเด่นเป็นอาการภาษา คือ สูญเสียความเข้าใจความหมาย (loss of semantic knowledge) เรียกชื่อสิ่งของไม่ถูกต้อง (impair confrontation naming) นึกคำไม่ออก (word finding difficulty)⁶
- Non-fluent variant primary progressive aphasia (NFvPPA) อาการเด่นเป็นอาการทางภาษา คือ สูญเสียความสามารถทางไวยากรณ์ (agrammatism) สูญเสียความสามารถในการบังคับกล้ามเนื้อการพูด

(apraxia of speech) และ ปริมาณคำพูดลดลง (impaired word fluency)⁶

อย่างไรก็ตาม FTD มี variant อื่นๆ อีกหลายชนิดขึ้นอยู่กับอาการจำแนก (classify) ของผู้เชี่ยวชาญในแต่ละสถาบัน ตัวอย่าง variant ย่อยที่สำคัญ เช่น right temporal variant FTD (RTvFTD), FTD-motor neuron disease (FTD-MND), FTD-amyotrophic Lateral sclerosis (FTD-ALS) หรือ overlap FTD-PPA เป็นต้น^{2,3,7} โดยในบทความนี้จะได้กล่าวถึงเฉพาะ RTvFTD โดยเฉพาะ

นิยาม

คำนิยามของ RTvFTD นั้นหลากหลาย และคลุมเครือ (equivocal)⁸ ขึ้นอยู่กับกลุ่มผู้เชี่ยวชาญที่ศึกษาโรค ทั้งนี้ในวรรณกรรมหลายฉบับ และความเห็นของผู้เขียน นิยามของ RTvFTD คือ neurodegenerative disease ที่จากการตรวจภาพสมอง (brain imaging) พบว่า temporal lobe ด้านขวา เป็นสมองส่วนที่มีความฝ่อมากที่สุด (most atrophic region) เมื่อเทียบกับสมองส่วนอื่น⁹⁻¹¹ คำนิยามอื่นๆ ของ RTvFTD ที่มีการกล่าวถึง เช่น 1. Neurodegenerative disease ที่มี anterior temporal lobe atrophy เด่นชัด ร่วมกับมีอาการอย่างใดอย่างหนึ่งของ ลืมใบหน้า (prosopagnosia) หลงทาง (get lost) พฤติกรรมเปลี่ยนแปลง (behavioral changes) หลงลืม (memory loss)(8) หรือ 2. Neurodegenerative disease ที่มีอาการเด่นคือ prosopagnosia, behavioral changes และ อาการหลงลืมเหตุการณ์ (episodic memory loss) เป็นต้น²

ผู้เชี่ยวชาญบางคนได้ให้ความหมายของ RTvFTD ว่าเป็น variant ที่ทับซ้อน (overlap) หรือ อยู่กึ่งกลางระหว่าง BvFTD คือ ผู้ป่วย RTvFTD มักมีอาการพฤติกรรมเปลี่ยนแปลง กับ SvPPA คือ ผู้ป่วย RTvFTD จะมีการฝ่อของ anterior temporal lobe เด่นชัดคล้ายกับ SvPPA แต่เป็นสมองด้านตรงข้ามกัน (SvPPA ด้านซ้าย และ RTvFTD ฝ่อด้านขวา) และมักมีพยาธิสภาพเป็น TDP43-C เช่นเดียวกับ SvPPA^{2,4,10} ทั้งนี้สิ่งที่ทำให้ RTvFTD ควรบัญญัติเป็นอีกหนึ่ง variant ที่แยกออกมา

เพราะ อาการที่คลาสสิก (classic) ได้แก่ อาการ prosopagnosia ที่พบได้น้อยใน variant อื่น ร่วมกับ behavioral changes ที่ค่อนข้างแคบกว่า BvFTD คือ ขาดความยับยั้งชั่งใจ (disinhibition) พฤติกรรมย้ำทำ (compulsive behavior) เฉยเมย (apathy) ขาดความเข้าใจผู้อื่น (loss of empathy) อย่างใดอย่างหนึ่ง หรือหลายอาการรวมกัน⁸⁻¹⁰

ชื่ออื่นๆ ที่ใช้เรียก RTvFTD

เนื่องจาก RTvFTD ในปัจจุบันยังไม่ได้มีเกณฑ์การวินิจฉัยที่เป็นที่ยอมรับในวงกว้าง¹³ กลุ่มผู้เชี่ยวชาญบางกลุ่มได้ใช้ชื่อเรียกที่ต่างกันออกไป เช่น FTD with right anterior temporal lobe predominance¹³, semantic behavioral variant FTD (SBvFTD)¹⁴, right variant FTD, temporal variant FTD, right variant of semantic dementia, right predominant semantic dementia เป็นต้น⁸ ทั้งหมดเป็นชื่อเรียกที่มีความหมายใกล้เคียงกับ RTvFTD

ระบาดวิทยา

RTvFTD ถือเป็นโรคที่พบได้น้อยมาก จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่ายังไม่ได้มีการศึกษาใดที่กล่าวถึงความชุก (prevalence) หรืออุบัติการณ์ (incidence) ของ RTvFTD ไว้โดยตรง การศึกษาหนึ่งพบสัดส่วนของ RTvFTD เป็นประมาณร้อยละ 11.3 ของผู้ป่วย FTD ทั้งหมด⁸ ความชุกของผู้ป่วย FTD ทั้งหมดคือ 15-22 รายต่อหนึ่งแสนประชากร¹⁵ หากใช้จำนวนนี้คำนวณจะได้ความชุกของ RTvFTD ประมาณ 1.6-2.5 รายต่อหนึ่งแสนประชากร อายุเฉลี่ยของผู้ป่วย RTvFTD เมื่อเริ่มมาตรวจคือ 65.9 ปี¹¹ ระยะเวลาการอยู่รอด (survival time) ไม่ได้มีศึกษาไว้ชัดเจน หากอ้างอิงตาม FTD ทั่วไปคือ อายุขัยเฉลี่ยประมาณ 6-8 ปีหลังจากเริ่มวินิจฉัย¹⁶

อาการ

อาการที่พบบ่อย ได้แก่ 1. Prosopagnosia 2. อาการทางพฤติกรรม 3. อาการความจำ 4. อาการทางภาษา¹¹ ตัวอย่างอาการจริงในชีวิตประจำวันของผู้ป่วย แสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 แสดงอาการที่พบบ่อย และตัวอย่างอาการจริงในชีวิตประจำวันของผู้ป่วย ดัดแปลงจาก Ulugut H, et al. Alzheimer's Dement 2024.¹¹

อาการ (Symptoms)	Cognitive domain	ตัวอย่างอาการจริงของผู้ป่วย (Real life example)
ลืมใบหน้า (prosopagnosia)		ผู้ป่วยไม่สามารถจำหน้าญาติ เพื่อน หรือคนใกล้ชิดได้ ผู้ป่วยไม่สามารถจำดารา นักแสดง บุคคลที่มีชื่อเสียงในขณะดูโทรทัศน์ หรือ social media ได้
สูญเสียความรู้ความหมาย (loss of semantic knowledge) ต่อ ภาษาพูด รวมถึง การนึกคำไม่ออก (naming difficulties)	Memory Language	ผู้ป่วยไม่รู้ความหมายของคำ เช่น ไม่รู้ว่าปฏิทิน คือ เครื่องมือบอกวันที่ ไม่รู้ว่ากระดูกน้ำ คือ ภาชนะ ผู้ป่วยไม่สามารถนึกชื่อสิ่งของได้ถูกต้อง (เรียกไม่ได้ หรือ เรียกผิด) เช่น เรียก องุ่น ว่ามังคุด เรียกปลาวาฬ ว่าจระเข้
สูญเสียความรู้ความหมาย (loss of semantic knowledge) ต่อ ภาพ เสียง กลิ่น รส การสัมผัส	Memory	ผู้ป่วยตีฆ้องเพล เพราะคิดว่าสิ่งนี้จะรับประทานได้ ผู้ป่วยได้กลิ่นเหม็น สังเกตได้จากสีหน้าท่าทาง แต่ผู้ป่วยไม่ระลึกว่าเป็นกลิ่นบูหรือ ที่ปกติจะต้องเดินหนีทันที
ขาดความเข้าใจผู้อื่น (loss of empathy)	Behavior	ผู้ป่วยไม่แสดงอารมณ์ และสีหน้าใดๆ เมื่อหลานคว้าเหรียญทองจากการแข่งขันว่ายน้ำที่ทุ่มเทซ้อมมานานนับปี ผู้ป่วยบอกให้ภรรยาขับรถไปซื้ออาหาร ขณะที่ภรรยากำลังร้องไห้เสียใจ เนื่องจากสุนัขที่รักเสียชีวิตกระทันหัน

อาการ (Symptoms)	Cognitive domain	ตัวอย่างอาการจริงของผู้ป่วย (Real life example)
เฉยเมย (apathy)	Behavior	ผู้ป่วยไม่รู้สึกรักอยากจะทำกิจกรรม เช่น กีฬา ดนตรี ทั่ว ๆ ที่สมัยก่อนจะต้องเป็นคนชักชวนผู้อื่น ผู้ป่วยไม่ยอมออกไปเที่ยวกับครอบครัว ไม่ออกไปเจอเพื่อนสนิทที่ปกติต้องพบเจอประจำ
ขาดความยับยั้งชั่งใจ (disinhibition)	Behavior	ผู้ป่วยหลงเชื่อมีจฉอาชีพ ซื้อเครื่องกรองน้ำในราคาแพงกว่าปกติ เพราะเข้าใจว่าเครื่องมีส่วนประกอบของทองคำ ผู้ป่วยตะโกนขึ้นในห้องประชุมว่า “คุณโกหก” ขณะประชุมหมู่บ้าน ทั้งที่ปกติจะแสดงออกด้วยความสุภาพ
หลงลืมเหตุการณ์ (episodic memory loss)	Memory	ผู้ป่วยบอกว่า “เมื่อวานไปเดินสวนลุมพินีกับลูกสาว” ความจริงคือ ผู้ป่วยไปเดินสวนรถไฟช่วงเช้าวันนี้กับลูกชาย ผู้ป่วยจำไม่ได้ว่า 2 วันก่อน เกิดแผ่นดินไหว ต้องรีบเดินลงจากชั้น 2 ออกมานอกตัวบ้าน

อาการและความถี่ของแต่ละอาการ ช่วงแรกเริ่มวินิจฉัย (initial feature) และเมื่อติดตามอาการต่อไป (later feature) ของผู้ป่วย RTvFTD แสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 แสดงอาการและความถี่ของแต่ละอาการเป็นร้อยละ เทียบช่วงแรกเริ่มวินิจฉัย (initial feature) และเมื่อติดตามอาการต่อไป (later feature) ดัดแปลงจาก Ulugut H, et al. Brain 2020.⁸

Clinical features: Cognition	ความถี่ในช่วงแรกเริ่ม (ร้อยละ)	ความถี่เมื่อติดตามอาการต่อไป (ร้อยละ)	Clinical features: Behavior and other symptoms	ความถี่ในช่วงแรกเริ่ม (ร้อยละ)	ความถี่เมื่อติดตามอาการต่อไป (ร้อยละ)
Prosopagnosia	54	70	Disinhibition	60	74
Memory problems	60	90	Apathy/ Inertia	55	91
Episodic memory loss	35	75	Loss of empathy	50	65
Naming difficulties	28	51	Compulsive behavior	40	71
Single word comprehension deficits	18	35	Hyperorality/ Dietary changes	22	68
Executive dysfunction	21	58	Depression	27	44
Visuospatial problems	7	23	Delusion	7	22
Getting lost	7	30	Somatic complaint/ aches	15	40

Prosopagnosia

อาการลืมใบหน้า หรือ อาการสูญเสียการจดจำใบหน้า (Prosopagnosia) หมายถึง อาการที่ผู้ป่วยไม่สามารถระบุได้ว่าใบหน้าที่เห็นนั้นเป็นของบุคคลใด (impaired ability to recognize individuals by their

face) ผู้ป่วยจะยังคงเห็นส่วนประกอบของใบหน้า ได้แก่ ดวงตา คิ้ว จมูก ปาก แก้ม หู สิว การแสดงสีหน้าของผู้อื่นได้ หากแต่เมื่อใช้ตามองเพียงอย่างเดียว จะไม่สามารถระบุได้ว่าใบหน้าที่เห็นนั้นเป็นใบหน้าของบุคคลใด ทั้งนี้ผู้ป่วยมักจะจดจำตัวตน (Identity) ของบุคคลนั้นๆ ผ่านการรับ

สัมผัสด้วยวิธีอื่น เช่น จำได้จากเสียง บุคลิกท่าทาง เป็นต้น ผู้ป่วยที่มี prosopagnosia มักมีพยาธิสภาพบริเวณด้านขวาหรือทั้ง 2 ด้านของ fusiform gyrus และ/หรือ lingual gyrus ของ temporo-occipital cortex^{17,18} สาเหตุของ prosopagnosia มีหลากหลาย เช่น neurodegenerative disease, โรคหลอดเลือดสมอง (cerebrovascular disease) หรือ อุบัติเหตุสมอง (traumatic brain injury) เป็นต้น

Cognitive test

การตรวจพหุปัญญา (cognitive test) ไม่ถือเป็นการตรวจที่จำเป็น (essential) ในการวินิจฉัย RTvFTD อย่างไรก็ตาม cognitive test มีส่วนช่วยในการวินิจฉัยแยกโรคอื่น และมีประโยชน์ในการติดตามอาการของผู้ป่วยเมื่อเวลาผ่านไป

แบบทดสอบคัดกรองพหุปัญญา (cognitive screening test) เช่น Mini Mental State Examination (MMSE), Thai Mental State Examination (TMSE), Montreal Cognitive Assessment (MoCA) มักไม่ช่วยในการวินิจฉัย RTvFTD ในขณะที่แบบคัดกรองพหุปัญญาที่มีการตรวจภาษาละเอียดขึ้น เช่น Greenbook หรือ Addenbrooke Cognitive Examination (ACE) สามารถช่วยวินิจฉัยผู้ป่วย RTvFTD ที่มีอาการของ semantic memory ถดถอยได้

แบบทดสอบพหุปัญญามาตรฐาน (standard cognitive test) ของ cognitive domain ด้าน ภาษา ความจำ และ ทักษะสังคม (social cognition) โดยนักจิตวิทยาคลินิกที่มีประสบการณ์ ช่วยให้แพทย์สามารถวินิจฉัย RTvFTD ได้แม่นยำมากขึ้น ตัวอย่าง standard cognitive test แสดงในตารางที่ 3 สำหรับวิธีการตรวจและความผิดปกติที่พบได้จากการตรวจ สามารถศึกษาเพิ่มเติมได้จากเอกสารอ้างอิง

ตารางที่ 3 แสดง Standard Cognitive test ที่ช่วยวินิจฉัย RTvFTD^{8,11,13}

Cognitive domain	Cognitive test	Cognitive domain	Cognitive test
Episodic memory	- Visual Association Task (VAT) - Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT): delayed recall - Wechsler Memory Scale (WMS): Logical memory	Language	- VAT Naming - Animal Fluency - Boston Naming Test - Pyramid and Palm Trees (words, Pictures) - Famous face (Naming, Familiarity, Semantic association, Name familiarity)
Executive function	- Frontal Assessment Battery (FAB) - Trail Making Test (TMT) B	Social cognition and Emotion	- The Awareness of Social Inference Test (TASIT): The Social Inference-Minimal (SI-M) (Sincere, Sarcastic) -- The Emotion evaluation test - Emotional theory of mind test - Cognitive theory of mind test

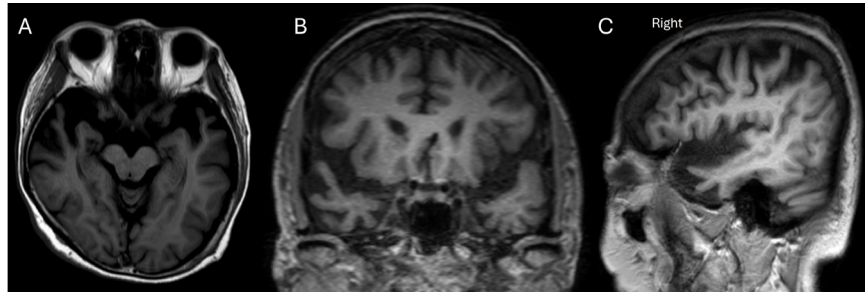
ภาพสมอง (Brain image)

จากนิยามของโรค RTvFTD คือ neurodegenerative disease ที่จากการตรวจภาพถ่ายสมอง พบว่า temporal lobe ขวา เป็นสมองส่วนที่มีความฝ่อมากที่สุด (most

atrophic region) เมื่อเทียบกับสมองส่วนอื่น ดังนั้นหากตรวจภาพโครงสร้าง (structural imaging) ของสมองไม่ว่าจะเป็น CT หรือ MRI จะพบว่า ตำแหน่ง temporal lobe ขวา จะเป็นตำแหน่งที่ได้รับความเสียหายมากที่สุด

(most affected region) ดังแสดงในรูปที่ 1 อาการต่างๆ ของ RTvFTD เช่น prosopagnosia, disinhibition, loss of empathy, apathy, compulsion, loss of semantic

knowledge ต่อ ภาพ เสียง กลิ่น รส การสัมผัส ล้วนแล้วแต่อธิบายได้จากการที่มีพยาธิสภาพที่ right temporal lobe

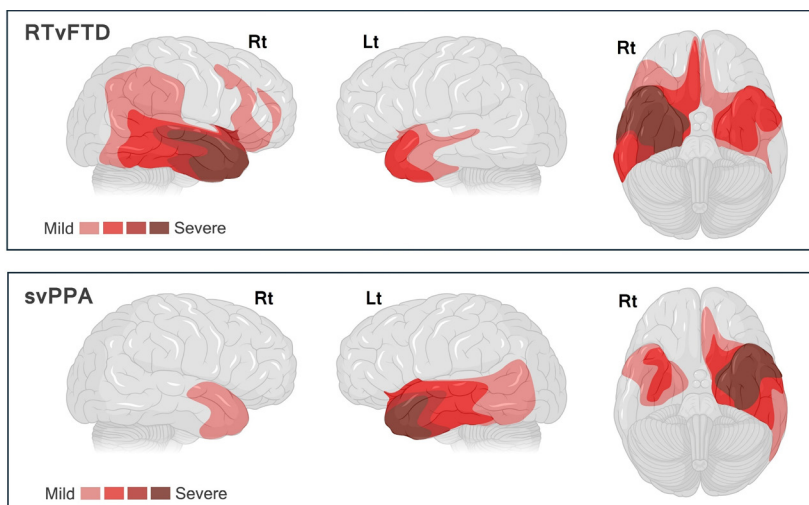


รูปที่ 1 แสดงภาพ MRI สมอของผู้ป่วยกรณีศึกษาจากคลินิกอายุรกรรมประสาท โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ (A) T1W Axial (B) T1W Coronal และ (C) T1W sagittal ด้านขวา

MRI

จากการศึกษา voxel-based morphometry ของผู้ป่วย RTvFTD เมื่อเทียบกับประชาชนสุขภาพดีเพศและวัยเดียวกันพบว่า RTvFTD มีปริมาตรผิวสมองลดลง (grey matter volume loss) บริเวณ temporal lobe ทั้ง 2 ข้าง ด้านขวามากกว่าซ้าย อันได้แก่ Temporal pole, superior temporal gyrus, medial temporal gyrus, inferior temporal gyrus, medial temporal lobe,

fusiform gyrus, angular gyrus, supramarginal gyrus และยังพบว่าปริมาตรผิวสมองลดลงในตำแหน่งที่นอกจาก temporal lobe ได้แก่ insula, inferior frontal gyrus, gyrus rectus, orbitofrontal cortex ด้านขวา^{8,19} ตำแหน่งที่ปริมาตรผิวสมองลดลงของ RTvFTD จะมีลักษณะคล้ายกับตำแหน่งที่ปริมาตรผิวสมองลดลงของ semantic dementia (SvPPA) แต่อยู่คนฝั่งตรงข้ามขวา-ซ้าย เป็นภาพสะท้อน (mirror image) ต่อกัน ดังแสดงในรูปที่ 2



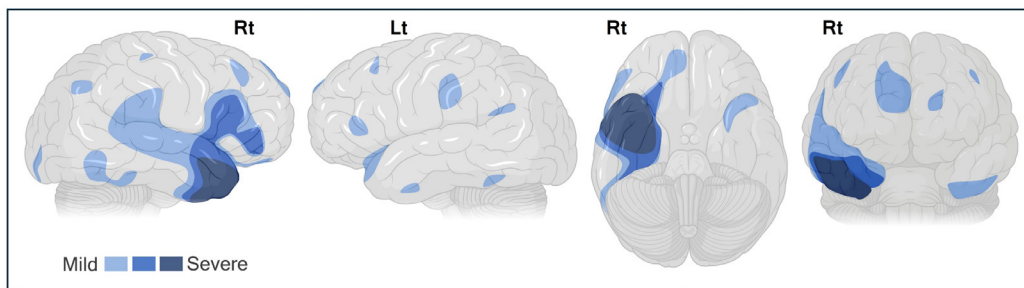
รูปที่ 2 แสดงตำแหน่งที่มีปริมาตรผิวสมองลดลงของผู้ป่วย RTvFTD (แถวบน) และผู้ป่วย Semantic Dementia (SvPPA)(แถวล่าง) สีเทาคือปริมาตรผิวสมองเท่ากับอาสาสมัครสุขภาพดี สีน้ำตาล-แดงเข้มคือปริมาตรผิวสมองลดลงมาก สีแดงอ่อน-ชมพูคือปริมาตรผิวสมองลดลงเล็กน้อย (R = Right view, L= Left view, I = Inferior view) ดัดแปลงจาก Ulugut H, et al. Brain 2020.⁸

Metabolism and Perfusion Image

หากตรวจวัดการทำงาน (function) ของสมองโดยใช้การเผาผลาญน้ำตาล (glucose metabolism) จากการตรวจด้วย Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography (FDG-PET) จะพบว่า ตำแหน่ง temporal lobe ขวา เป็นสมองบริเวณที่มีการเผาผลาญน้ำตาลน้อย (glucose hypometabolism) เมื่อเทียบกับสมองส่วนอื่น ซึ่งการที่มีการเผาผลาญน้ำตาลน้อย แปลความหมายได้ว่า สมองส่วน temporal lobe ขวา มีการทำงานน้อยเมื่อเทียบกับสมองส่วนอื่น ผลตรวจ FDG-PET เทียบเคียงไป

กับตำแหน่งที่มีปริมาณนิวคลีอิคลดลงจากการตรวจ MRI อย่างไรก็ดีตามผู้ป่วยที่เพิ่งมีอาการไม่นานอาจตรวจ FDG-PET พบ glucose hypometabolism ในขณะที่ MRI ยังคงปกติได้

เมื่อตรวจปริมาณการไหลเวียนเลือดไปยังส่วนต่างๆ ของสมอง (regional cerebral blood flow) จาก Perfusion Single-Photon Emission Computed tomography (Perfusion SPECT) จะพบว่า บริเวณ Temporal lobe ขวา เป็นตำแหน่งที่มีเลือดไปเลี้ยงน้อยกว่าตำแหน่งอื่นๆ ดังแสดงในรูปที่ 3



รูปที่ 3 แสดงการตรวจปริมาณการไหลเวียนเลือดไปยังส่วนต่างๆ ของสมองด้วย Perfusion SPECT ตำแหน่ง Temporal lobe ขวาเป็นตำแหน่งที่เลือดไปเลี้ยงน้อยกว่าตำแหน่งอื่น (สีน้ำเงินเข้ม คือ การไหลเวียนเลือดลดลงจากบริเวณอื่นมาก สีฟ้า คือ การไหลเวียนเลือดลดลงจากบริเวณเล็กน้อย) ดัดแปลงจาก Okada A, et al. Rare disease 2018.²⁰

ภาพการสะสมของโปรตีนอมิลอยด์และทาวในสมอง

เนื่องจากพยาธิสภาพของผู้ป่วย RTvFTD เกือบทั้งหมด ไม่ได้เกิดจากโรคอัลไซเมอร์ (Alzheimer's disease)⁴ ดังนั้น หากตรวจการสะสมของโปรตีนอมิลอยด์บีต้า (Amyloid-beta) และ ทาว (Tau) ซึ่งเป็นโปรตีนที่ก่อโรคอัลไซเมอร์ด้วย PET จะได้เป็นผลลบต่อทั้ง อมิลอยด์ (A-) และ ทาว (T-)

การวินิจฉัย RTvFTD

ปัจจุบันยังไม่มีเกณฑ์การวินิจฉัยที่ได้รับการยอมรับในระดับนานาชาติ อย่างไรก็ตาม มี 2 วิธีการวินิจฉัย RTvFTD ที่อยู่ในระดับเสนอให้ใช้ (proposed diagnostic criteria) คือ 1. Diagnostic tree to identify RTvFTD จากกลุ่มผู้วิจัยจาก Alzheimer's Center Amsterdam

แห่ง Amsterdam University Medical Center (Amsterdam UMC) ประเทศเนเธอร์แลนด์ และ 2. Proposed diagnostic criteria for Semantic Behavioral variant Frontotemporal Dementia จากกลุ่มผู้วิจัยจาก Memory Aging Center แห่ง University of California San Francisco (UCSF) ประเทศสหรัฐอเมริกา

Diagnostic tree to identify RTvFTD

วิธีการวินิจฉัยตาม diagnostic tree to identify RTvFTD แสดงในแผนภาพที่ 1 โดยการวินิจฉัยต้องประกอบด้วยทั้ง 4 ข้อต่อไปนี้

1. อาการหลัก (core clinical features) ต้องมี 2 ใน 3 อาการของ prosopagnosia, memory deficit, behavioral change โดย behavioral change จะต้องมี

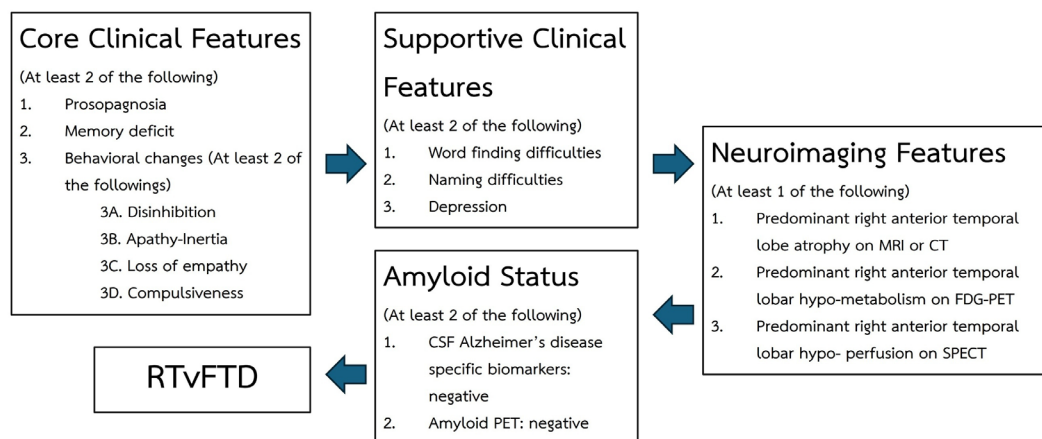
อาการ 2 ใน 4 ของอาการต่อไปนี้คือ disinhibition, apathy/inertia, loss of empathy, compulsiveness

2. อาการรอง (supportive clinical features) ต้องมี 1 ใน 3 อาการของ word finding difficulties, naming difficulties , depression

3. ภาพสมอง (brain imaging features) ต้องมี 1 ใน 3 ของ predominant right anterior temporal atrophy จาก MRI, predominant right anterior temporal hypometabolism จาก FDG-PET, predominant right

anterior temporal hypoperfusion จาก perfusion SPECT

4. ผลตรวจโปรตีนอมิลอยด์ในสมองต้องเป็นลบ ไม่ว่าจะเป็นการตรวจด้วย PET หรือ น้ำไขสันหลัง (CSF) วิธีการวินิจฉัยนี้มีความไว (sensitivity) ร้อยละ 70 และความจำเพาะ (specificity) ร้อยละ 100 หากมีเฉพาะข้อ 1-3 โดยไม่มีผลตรวจอมิลอยด์ จะมีความไวร้อยละ 70 และความจำเพาะร้อยละ 99⁸



แผนภาพที่ 1 แสดง Diagnostic tree to identify RTvFTD โดยกลุ่ม Amsterdam UMC ดัดแปลงจาก Ulugut H, et al. Brain 2020.⁸

Proposed diagnostic criteria for Semantic Behavioural variant FTD

เกณฑ์การวินิจฉัย SBvFTD แสดงในตารางที่ 4 โดยเกณฑ์การวินิจฉัยจากค่าย UCSF มีความไวร้อยละ 81.3 และความจำเพาะร้อยละ 84.2¹⁴

ตารางที่ 4 แสดง Proposed diagnostic criteria for Semantic Behavioral variant Frontotemporal Dementia จากคณะผู้วิจัยจาก UCSF¹⁴

Proposed diagnostic criteria for Semantic Behavioral variant Frontotemporal Dementia (SBvFTD)
<p>1. ผู้ป่วยต้องมีอาการทางพฤติกรรมปัญญาหรือพฤติกรรมที่ผิดปกติอย่างซ้ำๆ จากการประวัติ อาจรวมกับการตรวจจากแบบทดสอบ</p> <p>2. เกณฑ์การวินิจฉัยโดยอาการทางคลินิก (Clinical diagnosis) ของ SBvFTD ประกอบด้วยอาการหลักอย่างน้อย 2 ใน 3 ข้อ และอาการรองอย่างน้อย 2 ใน 3 ข้อ ดังต่อไปนี้</p> <p>อาการหลัก</p> <p>ก. Loss of empathy</p> <p>ข. Prosopagnosia หรือ สูญเสียความสามารถในการเรียกชื่อคนที่รู้จัก (difficulties naming known people)</p> <p>ค. Compulsiveness หรือ ความคิดตายตัวไม่ลื่นไหล (rigid thought process)</p> <p>อาการรอง</p> <p>ก. สูญเสียความสามารถในการเรียกชื่อสิ่งของ (object naming difficulties)</p> <p>ข. Visuospatial functions ค่อนข้างปกติ</p> <p>ค. Motor speech and phonology ค่อนข้างปกติ</p>
<p>3. เกณฑ์การวินิจฉัยที่แม่นยำขึ้นโดยใช้ภาพสมอง (Imaging-supported) ของ SBvFTD ต้องประกอบด้วยทั้ง 2 ข้อต่อไปนี้</p> <p>ก. อาการเข้าได้กับ clinical diagnosis ของ SBvFTD ดังข้อ 2</p> <p>ข. ภาพสมองพบความผิดปกติ อย่างใดอย่างหนึ่งดังต่อไปนี้ของสมองด้านขวาในผู้ที่ถนัดมือขวา หรือ พบความผิดปกติดังต่อไปนี้ของสมองด้านซ้าย ในผู้ที่ไม่ได้ถนัดมือขวา</p> <ul style="list-style-type: none"> • สมองฝ่อบริเวณ anterior temporal lobe และ relative sparing frontal cortex จาก MRI หรือ CT; หรือ • ตรวจพบการใช้น้ำตาลลดลง (hypometabolism) บริเวณ anterior temporal lobe และ relative sparing frontal cortex จาก FDG-PET
<p>4. เกณฑ์การวินิจฉัยที่แน่นอนโดยใช้พยาธิวิทยา (SBvFTD with definite pathology) ต้องประกอบด้วยทั้ง 2 ข้อต่อไปนี้</p> <p>ก. อาการเข้าได้กับ clinical diagnosis ของ SBvFTD ดังข้อ 2</p> <p>ข. พบความผิดปกติจากภาคตรวจทางพยาธิวิทยาหรือพันธุกรรม</p> <ul style="list-style-type: none"> • พยาธิวิทยาพบ FTLD-TDP, FTLD-tau หรือ โปรตีนอื่นๆ ที่ก่อให้เกิดอาการของ FTD • ตรวจพบ known pathogenic mutation

จากการศึกษาวิธีการวินิจฉัยทั้ง 2 เกณฑ์ ในกลุ่มประชากรที่อาศัยอยู่ในประเทศเกาหลีใต้จำนวน 225 ราย ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น BvFTD หรือ semantic dementia ร่วมกับมี anterior temporal lobe ขวาผิดปกติเด่นชัด พบว่าในกลุ่มประชากรดังกล่าว วิธีการวินิจฉัย RTvFTD โดยกลุ่ม Amsterdam UMC มีความไวร้อยละ 81 ความจำเพาะร้อยละ 29 ส่วนเกณฑ์การวินิจฉัย SBvFTD โดยกลุ่ม UCSF มีความไวร้อยละ 45 ความจำเพาะร้อยละ 55 จะเห็นได้ว่าเกณฑ์การวินิจฉัยทั้ง 2

ยังมีข้อจำกัด และอาจต้องพัฒนาต่อเนื่องเพื่อที่จะวินิจฉัยโรคได้อย่างแม่นยำ จนเป็นที่ยอมรับในระดับในวงกว้างมากขึ้น¹³

ข้อควรระวังในการวินิจฉัย RTvFTD

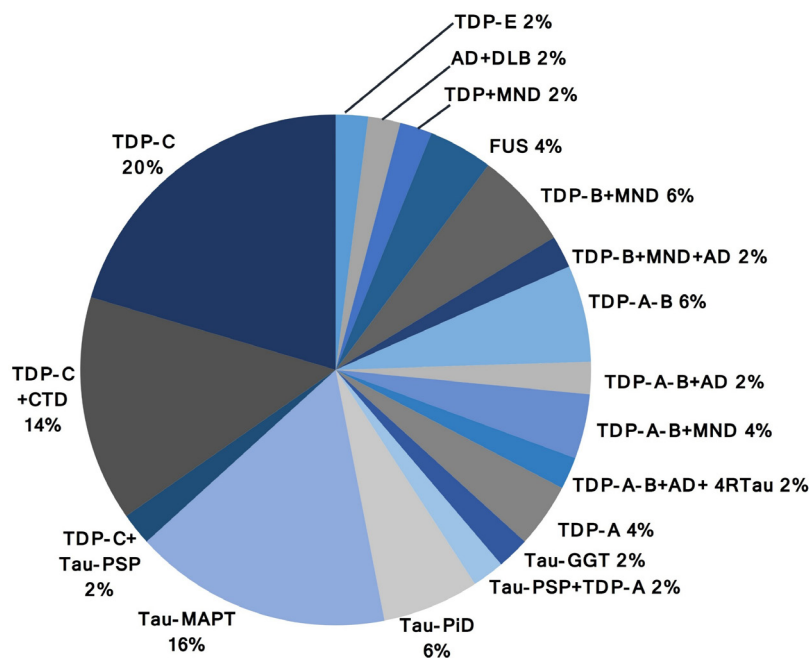
แม้วิธีการวินิจฉัยดังกล่าวจะช่วยให้แพทย์สามารถวินิจฉัยได้ดีขึ้น อย่างไรก็ตาม RTvFTD ถือเป็นโรคที่พบไม่บ่อย จึงมีข้อควรระวังเพื่อวินิจฉัยดังนี้

- ก่อนวินิจฉัย RTvFTD ควรต้องส่งตรวจภาพโครงสร้างสมอง (structural brain image) เสมอแนะนำให้ส่ง MRI มากกว่า CT หากสามารถทำได้ เพื่อวินิจฉัยแยกโรคที่มีอาการคล้ายกัน (mimics) เช่น brain tumor, arteriovenous malformation/fistula, chronic subdural hematoma เป็นต้น ที่อาจมีอาการคล้ายกับ RTvFTD
- หากตรวจภาพโครงสร้างสมองพบว่าไม่มี right temporal lobe atrophy แต่ยังคงสงสัย RTvFTD ให้พิจารณาส่ง FDG-PET หรือ perfusion SPECT ตามความเหมาะสม
- ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเบื้องต้นเป็น BvFTD, semantic dementia หรือ Alzheimer's disease หากตรวจ MRI หรือ CT พบ temporal lobe ขวา ผิดเด่นชัดกว่าตำแหน่ง frontal, temporal ด้านซ้าย หรือ medial temporal ทั้ง 2 ข้าง อาจต้องพิจารณาอาการ ผลตรวจ

พหุปัญญา และการตรวจภาพสมอง อย่างละเอียดว่าอาการของผู้ป่วยเข้าได้กับ RTvFTD มากกว่าหรือไม่

พยาธิวิทยา (Pathology)

การศึกษาของกลุ่ม Amsterdam UMC⁴ พบว่าพยาธิสภาพของโรคเริ่มต้นที่ temporal lobe ขวา จากนั้นพยาธิสภาพจะค่อยๆ เพิ่มจำนวนที่ temporal lobe ซ้าย หรือ frontal lobe ทั้ง 2 ข้าง พยาธิสภาพที่พบบ่อยที่สุดเกิดจากโปรตีน TDP43-C (ร้อยละ 36) รองลงมาเป็น Tau (ร้อยละ 30) ตามด้วย TDP43-A (ร้อยละ 20) อย่างไรก็ตามผู้ป่วยมากกว่าร้อยละ 40 มีพยาธิสภาพที่เกิดจากโปรตีนชนิดปกติตั้งแต่ 2 ชนิดขึ้นไป ผู้ป่วยร้อยละ 28 มีความผิดปกติของ corticospinal tract ร่วมด้วย การศึกษาจากผู้วิจัยกลุ่มนี้พบว่าพยาธิสภาพของโรคอัลไซเมอร์ยังสามารถพบได้ที่ร้อยละ 8 จากผู้ป่วยทั้งหมด (กราฟที่ 1)



กราฟที่ 1 แสดงร้อยละของพยาธิสภาพชนิดต่างๆ ของผู้ป่วย RTvFTD ตัวย่อ TDP: TAR DNA-binding protein 43; TAU: tau protein; MND: motor neuron disease; CTD; corticospinal tract degeneration; MAPT: microtubule associated protein; PiD: Pick's disease; PSP: progressive supranuclear palsy; GGT: globular glial tauopathy; FUS: fused in sarcoma protein; DLB: dementia with Lewy bodies; AD: Alzheimer's disease ดัดแปลงจาก Ulugut H, et al. Acta Neuropathol Commun 2021.⁴

การถ่ายทอดทางพันธุกรรม (Genetics)

จากการศึกษาของกลุ่ม Amsterdam UMC ตีพิมพ์ ค.ศ. 2021 ผู้ป่วย RTvFTD ร้อยละ 33 มีพันธุกรรมผิดปกติ²¹ และจากการศึกษาของกลุ่ม Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milan ตีพิมพ์ ค.ศ. 2022 ผู้ป่วย RTvFTD ร้อยละ 39 มีพันธุกรรมผิดปกติ²² ทั้ง 2 กลุ่มการศึกษา พบการกลายพันธุ์บนยีน MAPT บ่อยที่สุด ยีนอื่นๆ ที่พบว่าเป็นสาเหตุของ RTvFTD คือ GRN, TARDBP และ PSEN1^{21,22} อย่างไรก็ตามไม่พบความผิดปกติของ C9orf72 ในกลุ่มผู้ป่วย RTvFTD ซึ่งแตกต่างจากผู้ป่วย FTD ทั่วไปที่พบว่า C9orf72 เป็น 1 ใน 3 ยีนหลักที่ผิดปกติ²²

ชนิดย่อย (Subtype) ของ RTvFTD

มีคณะผู้ศึกษา RTvFTD จาก Mayo clinic รัฐ Minnesota ประเทศสหรัฐอเมริกา¹⁰ ได้นำเสนอว่า RTvFTD สามารถแบ่งเป็น 2 ชนิดย่อย (subtype) ตามอาการ (clinical manifestation) ตำแหน่งของสมองที่ได้รับผลกระทบ (affected brain region) พยาธิวิทยา (pathology) และลักษณะการถ่ายทอดทางพันธุกรรม (genetics) ได้แก่

1. Behavioral phenotype

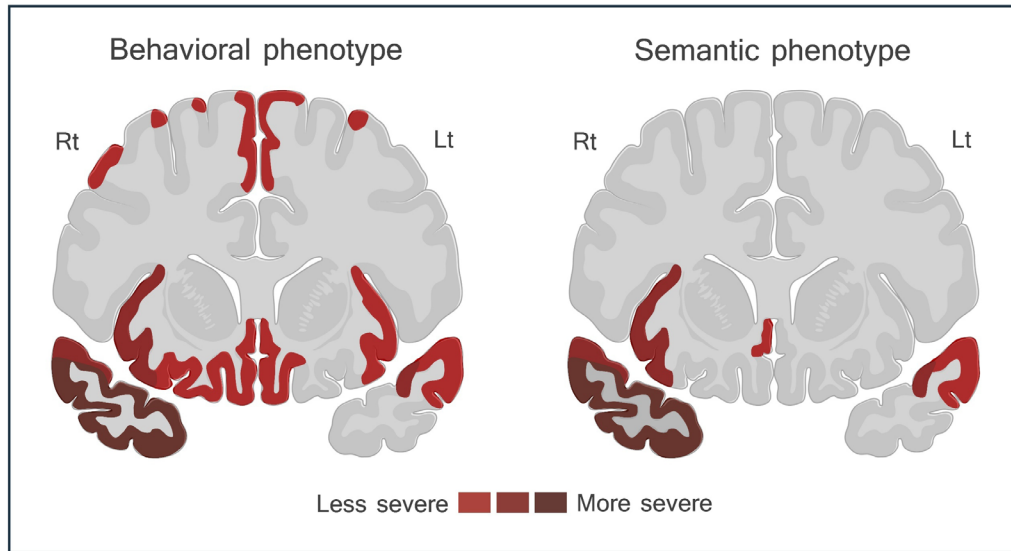
ผู้ป่วยจะมีอาการเด่นทาง พฤติกรรม เช่น disinhibition, compulsiveness, apathy, loss of empathy, eating behavioral change ร่วมกับมีปัญหา

social cognition เช่น emotional recognition deficit บางรายตรวจร่างกายอาจพบ parkinsonism เมื่อตรวจ MRI หรือ CT สมอง จะพบว่ามี temporal lobe ขวาฝ่อ ร่วมกับ frontal lobe ฝ่อเด่นชัดกว่า temporal lobe ซ้าย ปริมาตรผิวสมองลดลงของ behavioral phenotype แสดงในรูปที่ 4 ผลตรวจพยาธิวิทยาจะพบว่าโปรตีนที่สะสมผิดปกติบริเวณ temporal lobe ขวา มักเป็น tau ผู้ป่วย phenotype นี้มีประวัติ neurodegenerative disease ในครอบครัวสูงกว่า และโอกาสตรวจพบการกลายพันธุ์ที่ยีน MAPT ที่สูงกว่า¹⁰

2. Semantic phenotype

ผู้ป่วยมักมีอาการเด่น คือ prosopagnosia และอาการทางภาษา เช่น loss of semantic knowledge, word finding difficulties เมื่อตรวจ MRI หรือ CT สมอง จะพบว่ามี temporal lobe ฝ่อเด่นชัดทั้ง 2 ข้าง โดยด้านขวาจะฝ่อกว่าด้านซ้าย temporal ทั้ง 2 ข้างมักฝ่อชัดกว่า frontal lobe ดังแสดงในรูปที่ 4 ตรวจพยาธิวิทยาจะพบว่าโปรตีนที่สะสมผิดปกติบริเวณ temporal lobe ขวา มักเป็น TDP43-C ผู้ป่วย phenotype นี้มักไม่ถ่ายทอดทางพันธุกรรม^{4,10,21,22}

อย่างไรก็ตามกลุ่มผู้เชี่ยวชาญที่ศึกษา RTvFTD ส่วนใหญ่ไม่ได้แบ่งโรคออกเป็นชนิดย่อย เพราะผู้ป่วยส่วนหนึ่งมีอาการที่ผสม (mix) ไปมาระหว่าง 2 phenotype และเมื่อเวลาผ่านไประยะหนึ่ง เช่น 3-5 ปีต่อมา ผู้ป่วยทั้ง 2 phenotype อาจมีอาการที่คล้ายคลึงกัน



รูปที่ 4 แสดงปริมาณโรคสมองในส่วนต่างๆ ของผู้ป่วย RTvFTD (A) Behavior phenotype (B) Semantic phenotype สีแดงเข้มคือปริมาณโรคสมองลดลงมากเทียบกับอาสาสมัครสุขภาพดี สีแดงอ่อนกว่าคือปริมาณโรคสมองลดลงเล็กน้อยเทียบกับอาสาสมัครสุขภาพดี ดัดแปลงจาก Josephs K A, et al. Neurology 2009.¹⁰

การรักษา

ปัจจุบันยังไม่มีการรักษาที่จำเพาะต่อ RTvFTD การรักษาจึงอ้างอิงตาม FTD โดยภาพรวม

FTD ยังไม่มีการรักษาที่สามารถเปลี่ยนแปลงการดำเนินโรค (disease modifying therapy) ให้ช้าลง ยิ่งไปกว่านั้นยังไม่มีการรักษาใดที่สามารถชะลอการถดถอยของพุทธิปัญญา (delay cognitive deterioration) ในผู้ป่วย FTD ได้เช่นกัน การรักษาทั้งหมดจึงเป็นการรักษาตามแต่ละอาการ^{2,23,24}

การใช้ยารักษา (pharmacological treatment) ช่วยลดอาการทางพฤติกรรมและอาการทางจิตในผู้ป่วยสมองเสื่อม FTD เช่น ยากลุ่ม Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs) ช่วยลดอาการ disinhibition, compulsive behavior, depression ยากลุ่ม Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitors (SNRI) และ Agomelatine ช่วยลดอาการ apathy, inertia, depression ยา Oxytocin ช่วยลดอาการ apathy เป็นต้น ยากลุ่ม Benzodiazepine, Tricyclic antidepressant ไม่ควรใช้ในการรักษา FTD แพทย์ผู้รักษา

ควรพิจารณาใช้ยาตามความเหมาะสมในผู้ป่วยแต่ละราย^{23,24}

การรักษาโดยไม่ใช้ยา (non-pharmacological treatment) มีประโยชน์มากกว่าการรักษาด้วยยา โดยแนะนำดังนี้

- ปรับปรุงวิถีทางการดำเนินชีวิต (lifestyle modification) คือ เพิ่มกิจกรรมที่ช่วยฝึกคิดในชีวิตประจำวัน (cognitive training) ออกกำลังกายด้วยความหนักปานกลาง (moderate intensity exercise) ฝึกความแข็งแรงกล้ามเนื้อ (strength training) ฝึกการทรงตัว (balance training) และฝึกความยืดหยุ่นกล้ามเนื้อ (flexibility training)^{25, 26}

- ฝึกพูด (speech therapy) รวมทั้งความเข้าใจภาษา โดยนักอรรถบำบัด (Speech therapist) ที่เชี่ยวชาญภาวะสมองเสื่อม²³

- เข้าร่วมกลุ่มผู้ที่มีอาการคล้ายกัน (peer support group) ผู้ป่วย FTD อาจรู้สึกโดดเดี่ยว เศร้า เบื่อหน่าย ท้อแท้ การเข้าร่วมกลุ่มจะช่วยแลกเปลี่ยนความเห็น ประสบการณ์ วิธีการปฏิบัติตัว ทำให้ผู้ป่วยปรับตัวเข้ากับภาวะเจ็บป่วยได้ดีขึ้น²³

- การช่วยเหลือและให้ความรู้แก่ญาติหรือผู้ดูแล (caregiver support and education) ญาติหรือผู้ดูแลควรมีความเข้าใจเกี่ยวกับตัวโรค คาดหวังเกี่ยวกับการรักษาอยู่บนพื้นฐานความเป็นจริง ญาติควรเข้าใจว่าผู้ป่วยจะไม่หายขาด การรักษาเป็นไปเพื่อคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นของผู้ป่วย การปล่อยปะละเลยเกินไปเนื่องจากเข้าใจว่ารักษาไม่หายขาดทำให้ผู้ป่วยมีโรคแทรกซ้อน ทูพพลภาพเพิ่มเติม นอกจากนี้ ญาติหรือผู้ดูแลควรมีความรู้เกี่ยวกับการช่วยผู้ป่วยทำกิจวัตรประจำวันอย่างเหมาะสม การดูแลสุขอนามัยพื้นฐานให้ผู้ป่วย การปรับปรุงสภาพแวดล้อม และการวางแผนรักษาประคับประคองในระยะสุดท้าย

เอกสารอ้างอิง

- Bang J, Spina S, Miller BL. Frontotemporal dementia. *The Lancet* 2015;386(10004):1672-82.
- Boeve BF, Boxer AL, Kumfor F, Pijnenburg Y, Rohrer JD. Advances and controversies in frontotemporal dementia: diagnosis, biomarkers, and therapeutic considerations. *The Lancet Neurology* 2022;21(3):258-72.
- Antonioni A, Raho EM, Lopriore P, Pace AP, Latino RR, Assogna M, et al. Frontotemporal Dementia, Where Do We Stand? A Narrative Review. *Int J Mol Sci* 2023;24(14):11732.
- Ulugut H, Dijkstra AA, Scarioni M, Netherlands Brain B, Barkhof F, Scheltens P, et al. Right temporal variant frontotemporal dementia is pathologically heterogeneous: a case-series and a systematic review. *Acta Neuropathol Commun* 2021;9(1):131.
- Rascovsky K, Hodges JR, Kipps CM, Johnson JK, Seeley WW, Mendez MF, et al. Diagnostic criteria for the behavioral variant of frontotemporal dementia (bvFTD): current limitations and future directions. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2007;21(4):S14-8.
- Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, Kertesz A, Mendez M, Cappa SF, et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology* 2011;76(11):1006-14.
- Ferrari R, Hernandez DG, Nalls MA, Rohrer JD, Ramasamy A, Kwok JBB, et al. Frontotemporal dementia and its subtypes: a genome-wide association study. *The Lancet Neurology* 2014;13(7):686-99.
- Ulugut Erkoyun H, Groot C, Heilbron R, Nelissen A, van Rossum J, Jutten R, et al. A clinical-radiological framework of the right temporal variant of frontotemporal dementia. *Brain* 2020;143(9):2831-43.
- Miller BL, Chang L, Mena I, Boone K, Lesser IM. Progressive right frontotemporal degeneration: clinical, neuropsychological and SPECT characteristics. *Dementia* 1993;4(3-4):204-13.
- Josephs KA, Whitwell JL, Knopman DS, Boeve BF, Vemuri P, Senjem ML, et al. Two distinct subtypes of right temporal variant frontotemporal dementia. *Neurology* 2009;73(18):1443-50.
- Ulugut H, Bertoux M, Younes K, Montembeault M, Fumagalli GG, Samanci B, et al. Clinical recognition of frontotemporal dementia with right anterior temporal predominance: A multicenter retrospective cohort study. *Alzheimers Dement* 2024;20(8):5647-61.
- Chan D, Anderson V, Pijnenburg Y, Whitwell J, Barnes J, Schill R, et al. The clinical profile of right temporal lobe atrophy. *Brain* 2009;132(Pt 5):1287-98.
- Jung NY, Kim S, Seong JK, Na DL, Seo SW, Yun J, et al. Validation of criteria for frontotemporal dementia with right anterior temporal lobe predominance. *Alzheimers Dement* 2025;21(7):e70443.
- Younes K, Borghesani V, Montembeault M, Spina S, Mandelli ML, Welch AE, et al. Right temporal degeneration and socioemotional semantics: semantic behavioural variant frontotemporal dementia. *Brain* 2022;145(11):4080-96.
- Onyike CU, Diehl-Schmid J. The epidemiology of frontotemporal dementia. *Int Rev Psychiatry* 2013;25(2):130-7.
- Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, Mendez MF, Kramer JH, Neuhaus J, et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain* 2011;134(Pt 9):2456-77.
- Josephs KA, Josephs KA, Jr. Prosopagnosia: face blindness and its association with neurological disorders. *Brain Commun* 2024;6(1):fcae002.
- Barton JJS. The 2024 Richardson Lecture: Prosopagnosia - A Classic Neurologic Deficit Meets the Modern Era. *Can J Neurol Sci* 2024;1-9.
- Kleinerova J, McKenna MC, Finnegan M, Tacheva A, Garcia-Gallardo A, Mohammed R, et al. Clinical, Cortical, Subcortical, and White Matter Features of Right Temporal Variant FTD. *Brain Sciences* 2024;14(8):806.

20. Okada A, Ohyama K, Ueda T. Early-stage right temporal lobe variant of frontotemporal dementia: 3 years of follow-up observations. *BMJ Case Rep* 2018;2018.
21. Ulugut Erkoyun H, van der Lee SJ, Nijmeijer B, van Spaendonk R, Nelissen A, Scarioni M, et al. The right temporal variant of frontotemporal dementia is not genetically sporadic: A Case Series. *J Alzheimers Dis* 2021;79(3):1195-201.
22. Rossi G, Salvi E, Mehmeti E, Ricci M, Villa C, Prioni S, et al. Semantic and right temporal variant of FTD: Next generation sequencing genetic analysis on a single-center cohort. *Front Aging Neurosci* 2022;14:1085406.
23. Neylan KD, Miller BL. New Approaches to the Treatment of Frontotemporal Dementia. *Neurotherapeutics* 2023; 20(4):1055-65.
24. Young JJ, Lavakumar M, Tampi D, Balachandran S, Tampi RR. Frontotemporal dementia: Latest evidence and clinical implications. *Ther Adv Psychopharmacol* 2018; 8(1):33-48.
25. Casaletto KB, Staffaroni AM, Wolf A, Appleby B, Brushaber D, Coppola G, et al. Active lifestyles moderate clinical outcomes in autosomal dominant frontotemporal degeneration. *Alzheimers Dement* 2020;16(1):91-105.
26. Nemoto M, Nemoto K, Sasai H, Higashi S, Ota M, Arai T. Long-term multimodal exercise intervention for patients with frontotemporal lobar degeneration: Feasibility and preliminary outcomes. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra* 2025;15(1):19-29.