

Geriatric ve Geriatrik Nöropsikiyatri

Journal of Geriatrics and Geriatric Neuropsychiatry

Yıl / Year: 2 Sayı / Number: 2-3 Aralık / December 2011

- Geriatrik ve Nongeriatric Popülasyonda Aşkar Diyabetik Nefropati Progredyonu Üzerine Ras Blokajının Etkisi
The Effect of RAS Blockage on the Progression of Overt Diabetic Nephropathy Among Geriatric and Non-Geriatric Patients
- Geriatrik Olgularda Lumbal Spinal Stenoz Morfoloji ve Kliniği
Morphology and Clinic of the Geriatric Cases with Lumbar Spinal Stenosis
- Evde Bakım: Olgu Serisi
Home Care: Case Series
- Yaşlılarda Kalp Yetersizliği
Heart Failure in the Elderly
- Alzheimer Dışı Demanslar 1: Primer Progresif Afazi
Non-Alzheimer Dementias 1: Primary Progressive Aphasias
- Yaşlılarda Ağrı Yönetimi
Pain Management in Elderly People
- Pulmoner Ödem ile Başvuran Yaşlı Bir İntrakraniyal Kanama Olgusu
A Case of Intracranial Hemorrhage Presenting with Pulmonary Edema
- Fronto-Orbital Piyomukosel
Fronto-orbital Pyomucocoele



Alzheimer Dışı Demanslar 1: Primer Progresif Afazi

Gülşen BABACAN-YILDIZ

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Nöroloji AD, İstanbul

Yazışma adresi: Dr. Gülşen BABACAN-YILDIZ, Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Vatan Caddesi, 34093 Fatih, İstanbul
e-mail: gbabacan@hotmail.com

Özet

Primer progresif afazi (PPA), klinik, genetik ve patolojik olarak heterojen, frontotemporal lobar dejenerasyon-tau (FTLD-tau), frontotemporal lobar dejenerasyon-TDP (FTLD-TDP) ya da Alzheimer hastalığı patolojisinin neden olduğu bir grup nörodejeneratif hastalıktır. En az 2 yıl boyunca diğer kognitif işlevlerin göreceli korunduğu izole ilerleyici dil bozukluğu ile karakterizedir. Dil problemleri hastalığın başlangıcında sinsi olarak başlar ancak zamanla ilerler ve diğer kognitif ve davranışsal alanlar da etkilenir. PPA'nın tanısı klinik bulgular, nöropsikolojik testler ve yapısal-fonksiyonel nörogörüntüleme ile konulur. Bu derleme yazısında PPA ve alt tiplerinin klinik, nöropsikolojik ve nöroanatomik özellikleri literatür bulguları ışığında gözden geçirilmiştir.

Anahtar Sözcükler: Primer Progresif Afazi, nörodejeneratif hastalık, dil

Geriatry ve Geriatrik Nöropsikiyatri 2011;2(2-3):28-34

Summary

Non-Alzheimer Dementias 1: Primary Progressive Aphasia

The primary progressive aphasia (PPA) is a group of clinically, genetically and pathologically heterogeneous neurodegenerative disorders caused by frontotemporal lobar degeneration-tau (FTLD-tau), frontotemporal lobar degeneration-TDP (FTLD-TDP) or Alzheimer's disease pathology. It is characterized by at least 2 years of isolated language disorder with relatively preserved other cognitive functions. Language problems are more insidious in the initial stages of the disease, but increase over time and later other cognitive or behavioral domains are affected. The diagnosis of PPA is reached based on clinical findings, neuropsychological testing and functional-structural neuroimaging. In this article, clinical, neuropsychological and neuroanatomical features of the PPA and its variants were reviewed and discussed in the light of the literature.

Keyword: Primary Progressive Aphasia, neurodegenerative disorder, language

Geriatr Neuropsychiatr 2011;2(2-3):28-34

Tanımlama

İlk kez Pick 1892’de sol temporo-polar bölge ve frontal lobun üçte iki posteriorunda atrofinin bulunduğu ve hayattayken ciddi dil bozukluğu olan bir vaka bildirmiş ve “İzole İlerleyici Dil Fonksiyonlarında Bozulma” tanımlamasını yapmıştır. Ardından yaklaşık bir asır sonra M.Mesulam izole ve ilerleyici seyreden dil fonksiyonlarında bozulma olan 6 hastalık serisini “Demans Olmaksızın Yavaş İlerleyen Afazi” olarak bildirmiş, sonrasında bu tabloyu “Primer Progresif Afazi” olarak adlandırmıştır (1,2,3).

Primer Progresif Afazi (PPA), en az ilk 2 yıl dil fonksiyonlarında izole ilerleyici bozulmanın olduğu ancak diğer kognitif işlevlerin göreceli olarak korunduğu nörodejeneratif bir sendromdur. Sıklıkla sol posterior inferior frontal korteks bölgesinde spesifik fokal atrofi bulunur ve ilerleyen yıllarda altta yatan nörodejeneratif sürece diğer kognitif işlevlerde bozulma eklenebilir (1,4-7).

PPA’ı tanımlamak için progresif akıcı olmayan afazi (PNFA), semantik demans, frontotemporal demansın afazik tipi, frontotemporal lobar dejenerasyonun (FTLD) temporal tipi Gogi afazisi ve progresif afazi terimleri kullanılmıştır. Ancak M.Mesulam bu terimlerin hiçbirinin PPA kriterlerini tam olarak karşıladığını ve tüm PPA’ların aynı patolojiyi içermediğini belirterek PPA terimini esas almıştır (1,8,10,11).

PPA’daki *primer* deyimini hastalığın ilk olarak dil fonksiyonlarını etkilediğini, *progresif* deyimini hastalığın ilerleyici ve dejeneratif olduğunu *afazi* ise dil problemi olduğunu ifade etmektedir (8,9).

Klinik

Dil fonksiyonlarında bozulma, Alzheimer hastalığında (AH), kortikobazal dejenerasyonda, frontotemporal demansda ve motor nöron hastalığında da ilk bulgular olabilir. Ancak bu hastalıklarda kısa süre içinde diğer klinik belirtiler de eklenir. Yukarıda da belirtildiği gibi PPA esas olarak dil fonksiyonlarında bozulma ile başlar ve hastalık seyri boyunca bu yakınmalar progresif olarak devam eder ve zamanla diğer kognitif işlevlerde bozulmalar eklenir (1,8,9).

Tanımında belirtilen 2 yıl kuralının amacı hastanın Alzheimer Hastalığının amnestik veya Creutzfeldt-Jakob hastalığının afazik formu olma olasılığını dışlamaktır (1,9).

Türkçe dahil olmak üzere hemen hemen tüm major dillerde tanımlanmış olan PPA’da dil ile ilgili klinik bulgular arasında sözcük bulma kesintileri, obje adlandırmada bozulma, ses-dizimsel ve söz-dizimsel anormallikler, morfolojik bozulma, heceleme bozukluğu ve sözcükleri yanlış anlama gibi bozukluklar olabilir (1,8,9,18). Ancak en sık rastlanan ilk yakınmalar sözcük bulma ve adlandırma güçlükleridir. Bu yakınmalar oldukça sinsi başlar ve ilerlemesi de hastadan hastaya değişir. Örneğin bir hastada sadece sözcük bulma gücü varken başka bir hastada sözcük anlama bozukluğu veya diğer bir hastada söz-dizimi problemleri öncelikli olabilir (1,3,8).

Tüm nörodejeneratif hastalıklarda olduğu gibi PPA’ya da prodromal dönemde tanı koymak oldukça güçtür. Standardize nöropsikolojik testler erken tanıda yardımcıdır (13,14). Ancak en sıklıkla kullanılan Mini Mental Durum Değerlendirmesi başta olmak üzere pek çok nöropsikolojik testte verbal yönergelerin ağırlıkta olması nedeniyle dilden başka kognitif alanlarda da bozukluk varmış gibi görünebilir (16,17,18).

PPA’lı bir hasta problemleri nedeniyle herhangi bir nöropsikolojik testte sözcük listesini anımsamakta güçlük çekebilirken günlük yaşam aktivitelerini yapmakta problem yaşamaz (18). Yani iletişim yetenekleriyle ilgili olmayan temel ve enstrümental günlük yaşam aktivitelerinde bağımsızdırlar. PPA’daki okuma bozuklukları da genelde hastalık başladıktan 4 ila 5 yıl sonra görülür (12).

PPA’lı hastalar erken dönemde eskiye kıyasla sözcük bulmakta zorlandıklarını onun yerine daha kısa sözcükler tercih ettiklerini ifade ederler. Yaklaşık bir yılın üzerinde süren bu dönem hasta yakınları tarafından fark edilmeyebilir.. Ancak zaman içinde bu yakınmalar ilerler ve sürekli bir hal alır (8,18,19).

Tanımı gereği yaklaşık 2 yıl süren konuşma ve dil problemlerindeki bozulmaya hastalık ilerledikçe altta

yatan patolojiye göre bellek problemleri ve kişilik değişiklikleri, piramidal bulgular veya asimetrik ekstrapiramidal bulgular eklenebilir (1,8). Ek bulguların ortaya çıktığı vakalar Mesulam tarafından PPA-artı olarak adlandırmıştır (8,18,19). Bazı hastalarda ise bu problemler ilerleyici afazi ile hemen hemen eş zamanlı olarak başlar ve yukarıda belirtildiği gibi bu vakalar tam olarak PPA tanı kriterlerini doldurmazlar.

Bugüne kadar PPA epidemiyolojisi ve risk faktörleri ile ilgili ayrıntılı veriler bildirilmemiştir. Ancak semptomların başlama yaşının sıklıkla 65 (40-80 yaş arası) yaş öncesi olduğu söylenebilir (8,12,15,18). Alzheimer hastalığının aksine ileri yaş PPA'da bir risk faktörü değildir (8). Genellikle erkekler kadınlara göre iki kat daha fazla etkilenirler (1,12,19,24). Günlük yaşam aktivitelerinin etkilenmeye başlama süresi ortalama 6 ila 7 yıldır (2-12 yıl) (19).

Sınıflama

Mesulam'ın PPA'yı tanımlamasının ardından çok sayıda tek vaka bildirimleri olmasına karşın, kliniğin kompleks ve heterojen olması ve hasta serilerinin bildirildiği literatürün yetersizliği PPA'nın gerek tanımlanmasında gerekse alt gruplara ayrılmasında önemli bir sorun oluşturmuştur. Uzun çalışmalar sonrasında PPA için tanı kriterleri 2006 yılında Uluslararası Frontotemporal Demans Kongresi'nde bir uluslararası araştırmacı grup tarafından yeniden gözden geçirildikten sonra belirlenmiştir (Tablo 1) (1,9,20).

Gorno-Tempini ve arkadaşları ise PPA'nın dil fonksiyonlarındaki kayba göre üç farklı tipini tanımlanmıştır: Agramatik PPA (Progresif Nonfluent Afazi-PNFA), Semantik PPA (SD) ve Logopenik PPA (LPA) (1,9,20).

Primer Progresif Afazi Alt Tipleri

1. Agramatik PPA (PNFA-Progresif Non-Fluent Afazi): Akıcı olmayan afazi tipi olarak da adlandırılır. Erken dönemde konuşma ve yazma dilinde belirgin agramatizm saptanır.^{8,20} Gramer yapısında bozulma ve/veya sözcük anlamının kısmen korunduğu değişik derecelerde anomi (obje adlandırma gücü) ve fonemik parafaziler ile karakterizedir. Cümle içinde sözcüklerin

sırası bozulur, iyelik çoğul ekleri veya fiillerin zaman belirten ekleri yanlış şekilde kullanılır. Hastalar günlük konuşma dilini veya tek sözcükleri anlamakta güçlük çekmezler ancak kompleks cümlelerde sorun yaşayabilirler. Konuşma apraksisi sıklıkla PNFA'daki görülen konuşma gücünün temelini oluşturur (18,20,21).

2. Semantik PPA (Fluent PPA): Eskiden "Semantik Demans" olarak anılan bu tipin en erken ve en belli başlı özelliği sözcük anlama bozukluğudur (8,20). Konuşma akıcılığının hızı, gramatik içeriği ve artikülasyonu korunmuştur. Sözcük ve objelerin anlamı kaybolmuştur. Ayrıca yüzeysel bir disleksi ve göreceli olarak korunmuş söz dizimsel (sentaktik) anlama yetenekleri tespit edilir (20). Okuma ve yazma başlangıçta korunmuşken zamanla bunlar da bozulur. Boston Adlandırma Testi PPA tipleri içinde en çok bu tipte bozulmuştur (8).

3. Logopenik PPA (Fonolojik tip-LPA): Bu tipin en belirgin özelliği anomidir. Konuşmanın motor bileşeninde bozukluk yoktur. Sözcük bulma gücünün yarattığı aralar nedeniyle konuşma hızı oldukça yavaştır, ancak gramer ve artikülasyon korunmuştur. Fonemik parafaziler siktir. Bu nedenle bu tip "fonolojik döngü" hastalığı olarak da kabul edilebilir. Orta ve ileri evrelere kadar tek sözcük için anlama ve tekrarlama korunmuşken cümle için bozulma görülür (20,22). LPA'da konuşma akıcılığı PNFA'dan daha hızlı SD'den ise daha yavaştır (22).

Tablo 1. Primer Progresif Afazi Tanı Kriterleri

- | |
|--|
| <p>1. Aşağıda tanımlanan dil bozukluklarından bir ya da daha fazlası;
 <i>Dizatriye bağlanamayan sözcük bulma gücü</i>
 <i>Obje adlandırma gücü</i>
 <i>Konuşma ve yazmada zayıf söz dizimi</i>
 <i>Hatalı heceleme</i>
 <i>Sözcük anlama gücü</i></p> <p>2. Yavaş progresyon varlığı</p> <p>3. Yaklaşık ilk 2 yıla yakın geçmişe ait bellekte, tanıdık yüz ve objeleri tanımda, davranışsal ve temel kişilikte korunma</p> <p>4. Görüntülemeye konuşma bozukluğunu açıklayacak herhangi bir lezyon olmaması</p> |
|--|

Sentaktik (sözdizimsel) anlama yeteneklerinde bozulma ve sözcük anlama güçlüğü'nün beraber olarak görüldüğü hastalar ise "Mikst Tip PPA" olarak adlandırılabilirler. Ancak tüm alt tiplere birebir uymayan veya zamanla bir tipten diğerine geçen bazı hastalar olduğu unutulmamalıdır (8). Anomi tüm tiplerde olabilir ancak sıklıkla ve en belirgin olarak LPA'da görülür. Buna karşın tek sözcük anlamada bozulma ise en

çok semantik demansta vardır (9). İleri evrelerde her 3 tipi birbirinden ayırmak güç olabilir ancak erken evrelerde ayrıntılı nöropsikolojik değerlendirilmesinin yapılması PPA alt tiplerinin doğru bir şekilde ayrılmasına yardımcı olur (18). Tablo 2'de PPA'nın alt tiplerinin klinik, nöropsikolojik ve nöroanatomik özellikleri özetlenmiştir.

Tablo 2. PPA'nın alt tiplerinin klinik, nöropsikolojik ve nöroanatomik özellikleri (Rohrer ve ark. izniyle) (42)

	Agramatik PPA (PNFA)	Semantik PPA	Logopenik PPA
Spontan konuşma	Yavaş, agramatik, fonemik hatalar	Normal hızda, akıcı, dolambaçlı, boş, semantik hatalar	Sözcük bulma güçlüğü nedeniyle yavaş/ fonemik hatalar
Semantik bilgi/tek sözcük anlama	Başlangıçta normal sonra bozulur	Bozuk	Göreceli korunmuş
Adlandırma	Başlangıçta normal sonra bozulur	Anomi	Anomi
Grammer/Cümle anlama	Kompleks cümleler için bozuk	Başlangıçta normal sonra bozulur	Basit ve kompleks cümleler için bozuk
Tek sözcük tekrarı	Fonemik ve apraksik hatalar nedeniyle bozuk	Normal	Göreceli korunmuş
Cümle tekrarı	Bozulabilir	Başlangıçta normal sonra bozulur	Bozuk
Motor konuşma bozukluğu (Konuşma apraksisi-AOS)	Var	Yok	Yok
Okuma	Fonolojik disleksi	Yüzeysel disleksi	Fonolojik disleksi
Diğer etkilenen kognitif alanlar	Diskalkuli, ekstremit apraksisi gelişebilir	Verbal olmayan semantik bozulmalar (görsel agnosi veya prosopagnosi)	İleri digit spanda zayıflık
Davranışsal semptomlar	Apati, irritabilite	Disinhibisyon, yeme değişiklikleri	Apati, depresyon, anksiyete
Nörolojik muayene	KBD, PSP veya nadiren MNH/ALS ile. Orofasial apraksi	Genellikle normal	Genellikle normal
Nöroanatomisi	Asimetrik sol inferior frontal ve insula atrofi tutulumu ve orta ve süperior frontal loblara ve temporal lobe yayılım	Asimetrik anteroinferior temporal lob tutulumu ve frontal ve anterior singulat kortekse yayılım	Asimetrik temporo-parietal birleşim yerinde atrofi Temporal lobun daha anterioruna, hippokampusu ve posterior singulat kortekse yayılım

Nörogörüntüleme

PPA'lı hastaların çoğunda dominant hemisferin (sıklıkla sol) perisilvian bölgesinde genellikle komşu frontal, insular, temporal ve parietal bölgelere de yayılan SPECT'de hipoperfüzyon, PET'de hipometabolizma, kranial manyetik rezonans (KMR) görüntülemesinde atrofi (Şekil 1) ve EEG'de yavaşlama tespit edilir (18). Hastalığın ilerleyen evrelerinde beynin diğer bölgelerinde de atrofiizlenir (8,15,18,20). Sağ hemisfer dominant hastalarda çok nadir olarak sağ persilviyan atrofi görülebilir (23). Westbury ve Bub'ın 112 PPA'lı hastanın verilerini değerlendirdikleri çalışmalarında PET ve SPECT incelemesinde % 31, KMR görüntüleme incelemesinde ise %43 bilateral tutulum gösterilmiştir (12). Gorno-Tempini ve arkadaşları ise 31 PPA'lı hastayı inceledikleri çalışmalarında her üç tipin kendilerine spesifik fokal atrofilerinin olduğunu ve PNFA'da asimetrik (sol>sağ) inferior frontal ve anterior insular bölgelerde, SD'de asimetrik (sol>sağ) antero-inferior temporal loblarda ve LPA'da asimetrik (sol>sağ) temporoparietal alanlarda atrofi bulunduğunu bildirmişlerdir (20). Genellikle en çarpıcı yapısal KMR görüntüleme değişiklikleri semantik PPA'da görülür. Bilateral temporal tutulum % 22, bilateral parietal tutulum %17 iken, en yaygın bilateral tutulum frontal lobda (%72) saptanır (12,25,26).

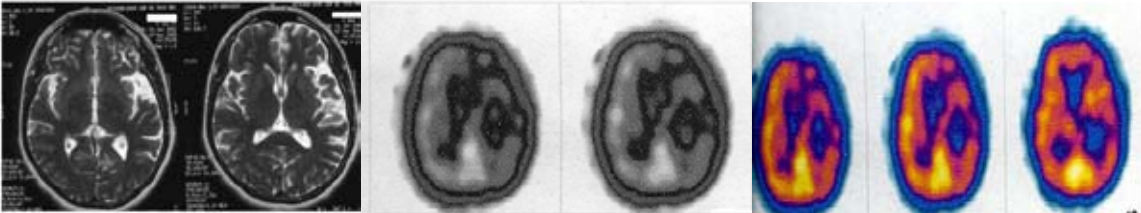
Nöropatoloji

Alzheimer Hastalığının aksine PPA'ya spesifik bir nöropatolojik bulgu bugüne kadar tanımlanmamıştır. Histopatolojik olarak en sık (%60-70) rastlanan bulgu heterojen FTLD patolojisidir(27-29). FTLD patolojisi bazı hastalarda taupati (FTLD-T) bazı hastalarda ise

TDP-43 proteinopati (FTLD-TDP) ile karakterizedir. FTLD-T grubundaki nörodejeneratif süreçler arasında Pick hastalığı, kortikobazal dejenerasyon ve progresif supranukleer palsi vardır. FTLD-TDP grubu ise TDP-43 proteini içeren tau-negatif nükleer ve sitoplazmik inkluzyonlar ile karakterizedir. Bu grup FTLD-U olarak da bilinir. Bu gruptaki hastalarda FTLD ve MNH birlikteliği yer alır (15,27-32).

FTLD nöropatolojisinin yanında bazı hastalarda Alzheimer Hastalığı (%30-40) patolojisi de görülebilir (27-32). Ancak bu hastalarda Alzheimer Hastalığı'ndan farklı nörofibriler yumak dağılımı ve senil plakların yokluğu gibi özellikler vardır (28,33).

PPA'nın alt tipleri nöropatoloji açısından heterojenlik gösterir. Geçtiğimiz yıllarda Mesulam ve arkadaşları tarafından yapılan 23 PPA'lı hastanın otopsi çalışmalarında agramatik PPA'lı hastaların hepsinde FTLD patolojisi (%80'i FTLD-T grubundan) tespit edilmiştir (27). LPA grubunda ise hastaların yaklaşık üçte ikisinde AH nöropatolojisi saptanmıştır. Yani AH patolojisine en yakın olan LPA alt-tipidir. Diğer otopsi serilerinde (34) SD'li hastalarda yaklaşık %10-30 AH patolojisi bildirilmiş ancak Mesulam'ın bu serisinde sadece bir hastada SD düşünülmüş ve onda da AH nöropatolojisi tespit edilmiştir (27). FTLD-TDP patolojisiyle en yakından ilişkili olan PPA grubunun ise semantik tip olduğu bildirilmiştir (32).



Şekil 1: PPA'lı bir hastanın sol frontotemporal bölgesinde K.MR'da atrofi, PET'de hipometabolizma, SPECT'de hipoperfüzyon varlığı.

Genetik

PPA'da vakalarının çoğu sporadiktir. Ancak bugüne kadar genetik geçiş gösteren aileler de bildirilmiştir. Bu ailelerin bazılarında 17. kromozomda lokalize progranulin (PGRN) geninde mutasyon bulunmuştur (28). Bu mutasyona sahip bazı aile üyelerinde davranışsal FTD fenotipi diğerlerinde PPA fenotipi olabilir (30,35). Ancak aynı mutasyonun bir ailede dil ile ilgili beyin alanlarını etkilerken diğer bir ailede prefrontal korteksi etkiliyor olması tam olarak aydınlatılamamıştır. Progranulin geni özel bir PPA tipiyle ilişkili bulunmamıştır (1,2,28).

Munoz ve arkadaşları ise mikrotubul ilişkili tau proteininde (MAPT) nokta mutasyonu rapor etmişlerdir (36). PPA için prion protein MV polimorfizmi (PRNP-129MV) ve tau geninin H1 haplotipi risk faktörü olarak bildirilmiştir. Aβ için bir risk faktörü olan APOE-ε4 ise PPA için herhangi bir risk faktörü oluşturmaz (37-39).

Tedavi ve Prognoz

Şu anda elimizde PPA tedavisi için etkili bir tedavi yaklaşımı bulunmamaktadır. Bromokriptinle yapılan küçük ama kontrollü bir çalışmada PPA'lı hastalarda bu molekülün etkinliği gösterilememiştir (40). Yakın zamanda yapılan plasebo karşılaştırmalı memantin çalışması da negatif sonuçlanmıştır (8). Asetilkolines-teraz inhibitörlerinin de PPA'da yararlı bir etkisi gösterilememiştir (40). Sol prefrontal kortekse uygulanan yüksek-frekanslı tekrarlayıcı transkranal manyetik uyarının faydalı olduğu bir vaka bildirilmiştir (41). Ancak bu yöntemin gerçekten etkili olup olmadığını anlamak için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Şu anda PPA için elimizdeki tek yaklaşım alternatif iletişim yolları geliştirmek için yapılan konuşma terapisisidir (9,25,40).

PPA'da klinik seyir Aβ'na göre daha iyidir. Hastalar genellikle yaşamlarının son 1-2 yılına kadar otonomilerini korurlar, ancak PPA'daki yaşam beklentisinin diğer demanslarla hemen hemen aynı olduğu bildirilmiştir (19). Gruplar arasında da hastalık süresi ben-

zemektedir (12,20). Ölüm yatağa bağımlı hale gelmiş hastalarda sıklıkla aspirasyon pnömonisine bağlı olmaktadır (19).

Teşekkür

Yazar yorumları ve destekleri için Prof. Dr. Öget Öktem-Tanör ve Prof. Dr. Görsev Yener'e teşekkür eder.

Kaynaklar

1. Rogalski E, Mesulam MM. An Update on Primary Progressive Aphasia. *Current Neurology and Neuroscience Reports* 2007, (7):388-92
2. Radanovic M, Senaha ML, Mansur LL et al. Primary Progressive Aphasia, Analysis of 16 cases. *Arq Neuropsiquiatr* 2001;59(3-A):512-520
3. Mesulam MM. Slowly progressive aphasia without generalized dementia. *Ann Neurol* 1982, (11):592-98
4. Kertesz A, McMonagle P, Blair M, et al.: The evolution and pathology of frontotemporal dementia. *Brain* 2005, 128:1996-2005.
5. Kertesz A, Martinez-Lage P, Davidson W, Munoz DG: The corticobasal degeneration syndrome overlaps progressive aphasia and frontotemporal dementia. *Neurology* 2000, 55:1368-1375
6. Chawluk JB, Mesulam MM, Hurtig H, et al.: Slowly progressive aphasia without generalized dementia: studies with positron emission tomography. *Ann Neurol* 1986, 19:68-74.
7. Sonty S, Mesulam MM, Thompson CK, et al.: Primary progressive aphasia: PPA and the language network. *Ann Neurol* 2003, 53:35-49.
8. Mesulam MM, Weintraub S. Primary progressive aphasia and kindred disorders. In: C. Duyckaerts, I. Litvan (Eds.), *Handbook of Clinical Neurology*, Vol. 89. Elsevier, 2008 pp:573-587.
9. Mesulam MM. Primary Progressive Aphasia. *Alzheimer Dis Assoc Disorders*. 2007 Vol:21, 4 S8-S11
10. Miller BL, Boone K, Geschwind D, et al. Pick's disease and frontotemporal dementias: emerging clinical and molecular concepts. *Neurologist*. 1999;5:205-212.
11. Neary D, Snowden JS, Gustafson L, et al. Frontotemporal lobar degeneration. A consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology*. 1998;51:1546-1554.
12. Westbury C, Bub D. Primary Progressive Aphasia: A review of 112 Cases. *Brain and Language* 60,381-406 (1997)
13. Weintraub S, Rubin NP, Mesulam MM. Primary progressive

aphasia. Longitudinal course, neuropsychological profile, and language features. *Arch Neurol*. 1990;47:1329-1335.

14. Weintraub S, Mesulam M-M. Four neuropsychological profiles in dementia. In: Boller F, Grafman J, eds. *Handbook of Neuropsychology*. Vol. 8. Amsterdam: Elsevier, 1993:253-281.
15. Mesulam MM. Spectrum of primary progressive aphasia. In: Rossor MN, ed. *Unusual Dementias*. London, England: Bailliere Tindall; 1992, 583-609
16. Folstein M, Folstein S, McHugh PR. Mini-mental state: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*. 1975;12:189-198.
17. Osher JE, Wicklund AH, Rademaker A, et al. The MMSE in behavioral variant frontotemporal dementia and primary progressive aphasia. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*, 2008, 22 ;468-73.
18. Mesulam MM. *Türk Nörol Dergisi*. Yıl: 2007 Cilt: 13 Sayı: 1, 52 – 67
19. Le Rhun E, Richard F, Pasquier F. Natural history of primary progressive aphasia. *Neurology*. 2005 65,887-891
20. Gorno-Tempini ML, Dronkers NF, Rankin KP et al. Cognition and Anatomy in Three variants of Primary Progressive Aphasia. *Ann Neurol* 2004;55:335-46
21. Josephs KA, Duffy JR, Strand EA et al. Clinicopathological and imaging correlates of progressive aphasia and apraxia of speech. *Brain* 2006,129 (Pt 6) 1385-1398
22. Gorno-Tempini ML, Brambati SM, Ginex V et al. The logopenic/phonological variant of Primary Progressive Aphasia. *Neurology*. 2008 Oct 14;71(16):1227-34. Epub 2008 Jul 16
23. Mesulam M-M, Weintraub S, Parrish T, Gitelman DR. Primary progressive aphasia: reversed asymmetry of atrophy and right hemisphere language dominance. *Neurology*. 2005;64:556-557.
24. Rogalski E, Rademaker A, Weintraub S. et al. Primary Progressive Aphasia: Relationship Between Gender and Severity of Language Impairment. *Cog Behav Neurol*. 2007, 20(1), 38-43
25. Nestor PJ, Graham NL, Fryer TD. et al. Progressive non-fluent aphasia is associated with hypometabolism centred on the left anterior insula. *Brain*, 2003, 126,2406-2418
26. Abe K, Ukita H, Yanagihara T. Imaging in primary progressive aphasia. *Neuroradiology* 1997;39:556-9
27. Mesulam MM., Wicklund A., Johnson N., Rogalski E., Leger GC., Rademaker A., Weintraub S., and Bigio E. Alzheimer and Frontotemporal Pathology in Subsets of Primary Progressive Aphasia. *Ann Neurol* 2008;63:709–719
28. Mesulam M, Johnson N, Krefft TA et al. Progranulin mutations in primary progressive aphasia: the PPA1 and PPA 3 families. *Arch Neurol*, 2007, 64: 43-4717.
29. McKhann GM, Albert MS, Grossman M, Miller B, Dickson D, Trojanowski JQ; Work Group on Frontotemporal Dementia and Pick's Disease. Clinical and pathological diagnosis of frontotemporal dementia: report of the Work Group on Frontotemporal Dementia and Pick's Disease. *Arch Neurol*. 2001;58:1803-1809.
30. Cruts M, Gijselink I, van der Zee J et al. Null mutations in progranulin cause ubiquitin-positive frontotemporal dementia linked to chromosome 17q21. *Nature*. 2006;442:916-19
31. Paviour DC, Lees AJ, Josephs KA, et al. Frontotemporal lobar degeneration with ubiquitin-only-immunoreactive neuronal changes: broadening the clinical picture to include progressive supranuclear palsy. *Brain* 2004;127:2441–2451.
32. Knibb JA, Xuereb JH, Patterson K. et al. Clinical and pathological characterization of progressive aphasia. *Ann neurol*. 2006; 59, 156-165
33. Galton CJ, Patterson K, Xuereb JH, et al. Atypical and typical presentations of Alzheimer Disease: a clinical neuropsychological neuroimaging and pathological study of 13 cases. *Brain* 2000, 123:484-498
34. Alladi S, Xuereb J, Bak T, et al. Focal cortical presentations of Alzheimer's disease. *Brain* 2007;130:2636 –2645.
35. Van der Zee J., Rademakers R, Engelborghs S, et al. A Belgian ancestral haplotype harbours a highly prevalent mutation for 17q21-linked tau-negative FTDL. *Brain* 2006; 129:841-652
36. Munoz DG, Ros R, Fatas M. et al. Progressive Nonfluent Aphasia Associated With a New Mutation V363I in Tau Gene. *Am J Alzheimer's Dis Other Dement* 2007, 22;294-299
37. Li X, Rowland LP, Mitsumoto H. et al. Prion protein codon 129 genotype prevalence is altered in primary progressive aphasia. *Ann Neurol*, 2005;58: 858-64
38. Sobrido MJ, Abu-Khalil A, Weintraub S. et al. Possible association of the tau H1/H1 genotype with primary progressive aphasia. *Neurology*, 2003, 60:862-64.
39. Mesulam MM, Johnson N, Grujic Z. et al. Apolipoprotein E genotypes in primary progressive aphasia. *Neurology*, 1997, 49: 51-55.
40. Reed DA, Johnson NA, Thompson C. et al.. A clinical trial of bromocriptine for treatment of primary progressive aphasia. *Ann Neurol*. 2004, 56:750
41. Finocchiaro C, Maimone M, Brighina F. et al. A case study of primary progressive aphasia: improvement on verbs after rTMS treatment. *Neurocase*, 2006: 12317-321
42. Rohrer JD, Schott JM. Primary progressive aphasia: defining genetic and pathological subtypes. *Curr Alzheimer Res*. 2011 May 1;8(3):266-72.