

AFASIA PRIMARIA PROGRESSIVA, ATROFIA ANTERIORE SINISTRA, E PATOLOGIA IPOCAMPAL NEUROFIBRILLARE : OSSERVAZIONI IN UN CASO INSOLITO

Peter A. Engel, M.D., and Peter D. Fleming, M.D.

Departement of medicine, Division of Geriatrics, University of Connecticut, Farmington; Division of Geriatrics, Albany Veterans Administration Medical Center and Medical College, New York; Departement of Pathology (Neuropathology), University of Massachusetts, Worcester; and Department of Medicine, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, U.S.A.

Una donna settantunenne, destri-mane sperimenta un lento ma progressivo disordine di linguaggio non-fluente. Ha mantenuto le capacità cognitive normali fino all'età di 80 anni ed ha sviluppato una leggera emiparesi spastica destra giusto l'anno seguente. Dall'età di 82 anni, era diventata severamente demente, muta e acinetica. L'esame del cervello dopo la morte ha mostrato una moderata atrofia asimmetrica (il peso = 1000 g), che era più prominente nelle regioni perisilviane sinistre e frontali posteriori, con un non proporzionato ingrandimento del ventricolo laterale sinistro. Microscopicamente, un'alta densità di grovigli neurofibrillari era presente nello strato di cellule piramidali dell'ippocampo e nella corteccia entorinale (fino a 45/400 x il campo, R & L). La gliosi e la perdita neuronale erano simmetricamente presente nei lobi frontali e parietali comprese le aree del linguaggio, ma le placche neuritiche e i grovigli neurofibrillari erano presenti soltanto in piccoli numeri (0-1/400 x il campo). In questo caso di afasia primaria progressiva, i cambiamenti patologici sono associati alla malattia di Alzheimer sviluppatasi nell'allocorteccia ma non nella neocorteccia. Queste scoperte cliniche e neuropatologiche aggiungono qualcosa a quello precedentemente sull'afasia primaria progressiva e suggeriscono il bisogno di studi ulteriori su questa sindrome.

L' Afasia Primaria Progressiva (ppa) è stata associata con la diagnosi patologica della malattia di Alzheimer, di Pick e di Creutzfeldt-Jacob; varianti di Pick; acromasia focale neuronale; degenerazione cortico-basale; e "demenza disfasica ereditaria", come pure con i cambiamenti neuropatologici non-specifici (1-20).

Noi descriviamo una paziente ottantaduenne con una progressiva Afasia non fluente, una malattia che si è estesa per un periodo di 11 anni. Il caso fu distinto neuropatologicamente a causa della presenza di un intenso cambiamento neurofibrillare nell'ippocampo e nelle regioni paraippocampali, da un'atrofia focale frontotemporale sinistra con caratteristiche microscopiche non specifiche, e dall'assenza di significanti neuropatologici neocorticali d'Alzheimer. Queste conclusioni non sono state descritte precedentemente nella PPA e non hanno allargato lo spettro dei processi neuropatologici che stanno alla base di questa sindrome.

Il caso è discusso dal punto di vista della diagnosi e della correlazione clinica-patologica.

Introduzione e definizione della malattia.

Descrizione di un caso particolare.

RAPPORTO DEL CASO

Una donna settantaduenne, destrimane cominciava a fare occasionali errori nel linguaggio spontaneo e nello scrivere a causa dell'omissione di nomi propri o frasi.

Nel giro di due anni era diventata meno fluente e aveva difficoltà a recuperare le parole, benché restò ancora abile nello scrivere frasi complete.

Questi sintomi peggioravano gradualmente in assenza di episodi di seri attacchi.

Dall'età di 76 anni la paziente ripeteva frequentemente le parole o le frasi degli altri senza apparente comprensione.

Il linguaggio era diminuito, e le sue frasi erano corte.

Ciò nonostante continuava a vivere sola in una piccola cittadina del New England, e amministrava con successo i suoi affari.

Due anni più tardi ostacolata dal deterioramento delle sue abilità linguistiche, vendette la sua casa e si trasferì in un appartamento adiacente la casa di sua figlia.

A quel tempo un esperto neurologo descrisse uno sforzo nel linguaggio ben articolato, una diminuita generazione di liste, rare Parafasie, e occasionali errori sinistra-destra.

La comprensione del comando di fare tre passi, la ripetizione, la lettura, la scrittura e la confrontazione di nomi erano sufficientemente eseguiti.

La paziente si orientava completamente nello spazio e non mostrava segni di deterioramento cognitivo.

I risultati dell'esame neurologico e dell'elettroencefalogramma erano normali; mentre la tomografia computerizzata della testa dimostrava Un asimmetrico allargamento del ventricolo laterale sinistro.

La paziente continuava a vivere sola, mantenendo il suo appartamento, e dimostrò un eccellente talento nel far da mangiare fino a 79 anni.

Queste abilità successivamente declinarono, così come le sue competenze per la cura personale.

La graduale progressione dell'afasia si rifletteva nell'osservazione delle patologie linguistiche, che trattava durante quell'intervallo.

A 79 anni dimostrava disprosodia, deficit nel recupero di parole e la comprensione delle parole era compromessa.

L'origine della malattia:

si è manifestata verso i 72 anni con errori nel linguaggio scritto e parlato.

Si assiste verso ai 76 anni ad un graduale peggioramento dei sintomi.

Esame neurologico

Il linguaggio spontaneo era limitato e telegrafico.

All'età di 80 anni erano comparse disartria e apofonia.

Le risposte si-no della paziente erano frequentemente sbagliate, la Sua lettura fluente era diminuita, e non poteva scrivere per molto Tempo ampi periodi. L'ecolalia ora era prominente.

La storia familiare non mostrava simili malattie, sebbene una zia Materna morì per un tumore al cervello e un fratello soffrì di demenza Verso gli 80 anni e mezzo.

Quando uno di noi (PAE) esaminò la paziente ad 81 anni, le sue Risposte erano lente, sforzate ed isolate.

Il linguaggio spontaneo era assente, ed era evidente un'aprassia Orale.

Poteva nominare gli oggetti comuni, leggere frasi corte e scrivere Accuratamente parole sotto dettatura, ma lentamente.

Non poteva più eseguire molteplici comandi.

Erano osservati una leggera debolezza facciale destra e del palato centrale, che aumentavano il tono superiore dell'arto destro, e una risposta plantare del muscolo estensore destro.

Le fascicolazioni erano assenti

Il ventricolo laterale sinistro mostrava un'ulteriore allargamento attraverso una ripetuta valutazione con una scansione tomografica della testa. Nei mesi successivi la paziente diventò muta, acinetica, incontinente di urina.

Una emiparesi spastica destra e la risposta del muscolo estensore plantare destro diventarono evidenti due settimane prima della sua morte di polmonite all'età di 82 anni.

All'età di 80 anni la paziente ha una lunga serie di deficit per il corretto uso del linguaggio.

Descrizione delle capacità della paziente ad 81 anni.

PATOLOGIA

Il cervello fissato con la formalina pesava 1000 g. e mostrava

Una moderata atrofia generalizzata.

Sulla sinistra, una prominente atrofia focale era evidente nel giro temporale superiore, nel giro precentrale, nel giro frontale inferiore e mediale e nella regione perisilviana.

Paragonabili cambiamenti focali erano meno evidenti sulla destra.

Un aumento del solco che si allargava sulla sinistra, e un allargamento asimmetrico del ventricolo laterale sinistro erano

Evidenti nelle sezioni coronali (fig. 1 e 2).

Con l'eccezione di una organizzazione corticale con sviluppo d'infarti (1 cm x 2mm) sulla porzione inferiore del giro temporale superiore sinistro, il cervello era libero da danni ischemici.

La substantia nigra e il locus ceruleus erano ben pigmentati.

L'esame microscopico delle regioni frontali, temporali e parietali mostravano gliosi con astrociti reattivi (da tintura dell'phosphotungstic acid-hematoxylin),

irregolari perdite neuronali, vacuolazioni di neuopil negli strati mediani e superiori.

Questi cambiamenti erano pressoché simmetrici in entrambi gli emisferi con i lobi frontali più severamente affetti.

Non sono stati osservati corpi di Pick, rigonfiamenti di neuroni o acromasia in nessuna delle sezioni esaminate.

Una sistematica ispezione dell' intera neocorteccia sulle intere sezione cerebrali usando la tintura di Bielschowsky identificava numeri sparsi di grovigli neurofibrillari (NFT) e placche neuritiche(generalmente 0-1/400 per zona).

Molte zone non avevano nessuna lesione.

Analisi neuroanatomica della patologia.

Comunque le regioni allo corticali mostravano una prominente neuropatologia d'Alzheimer. Le più rilevanti erano l'alta densità di NFTs visibili(dalla tintura di Bielschowsky) nella corteccia entorinale(2-16/400 per zona) e nello strato di cellule piramidali ippocampali(su 45/400 per zona).

La densità del groviglio neurofibrillare nell'ippocampo destro era approssimativamente il doppio di quella sulla sinistra, con un più alto calcolo nella CA1 per mezzo delle regioni CA3 (Fig.3).

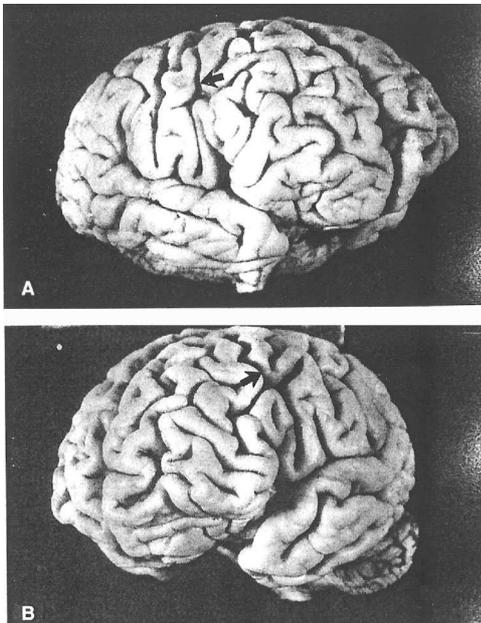
Nelle parti dell'ippocampo destro quasi tutti i neuroni piramidali contenevano un NFT.

Le placche neurotiche erano presenti in numero moderato(0-4/400 per zona) nelle corteccia entorinale con una più alta densità sulla sinistra. Queste lesioni erano raramente osservate nell'ippocampo.

Le sezioni tinteggiate con Hematoxylineosin mostravano una degenerazione granulovacuolare nell'ippocampo, come pure pochi corpi di Hirano.

La valutazione microscopica del cervello e delle strutture sottocorticali fu irrilevante.

C'è presenza della malattia di Alzheimer



Emisferi della paziente. E' evidente l'atrofia fronto-temporale.

FIG.1 Comparabile visione degli emisferi (A) sinistro e (B) destro che mostrano una non proporzionata atrofia fronto-temporale sulla sinistra. La freccia indica il solco precentrale.

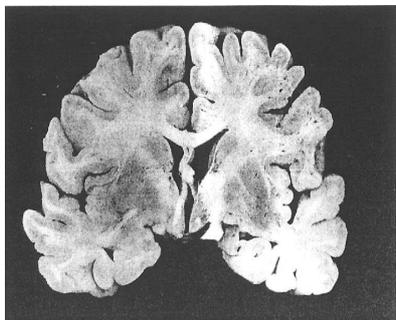


Fig.2 Sezione coronale a livello dell'ipotalamo che mostra una asimmetrica dilatazione ventricolare e una profondità del solco sulla sinistra.

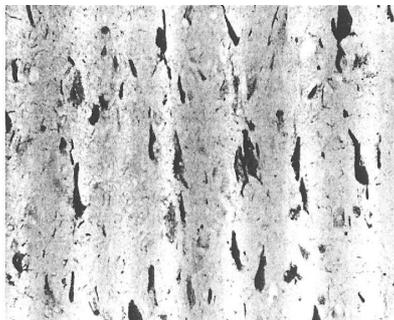


Fig.3 Strato di cellule piramidali ippocampali, destre. Ogni cellula è sostituita da un NFT. Tinteggiato con argento di Bielschowsky, 400 x

Sezione coronale a livello dell'ipocampo che evidenzia l'asimmetria dei ventricoli, e immagine delle cellule ippocampali sostituite da NFT.

DISCUSSIONI

Questa paziente fu una delle più vecchie che sviluppò la PPA, e la malattia di 11 anni è tra le più lunghe riportate.

Diversi punti sono interessanti.

Primo, l'afasia progressiva non fluente e l'inoltrata emiparesi destra erano associate con un progressivo allargamento del ventricolo laterale sinistro e con una atrofia focale frontale e perisilviana sinistra dopo la morte, particolarmente del giro precentrale, medio ed inferiore.

Secondo, l'espansione di un processo neuropatologico primario dall'area anteriore del linguaggio al giro precentrale, poteva rendere conto per entrambe queste sequenze cliniche di eventi e il modello focale dell'atrofia corticale.

Per contro, cambiamenti microscopici, in particolare nell'ipocampo, più prominenti sulla destra, non erano uguali da significativi deficit di memoria dall'inizio alla fine della malattia.

Per di più, il basso conteggio di NFTs neocorticali e di placche neuritiche non incontrano gli usuali criteri per la malattia di Alzheimer (AD), e la loro densità era apparentemente non correlata alla severità dell'atrofia focale, alla perdita neuronale, e alla gliosi, particolarmente nei lobi frontali (21,22).

Il piccolo e recente infarto creatosi nel giro temporale superiore, non può chiarire ogni caratteristica di questi 11 anni di malattia e più probabilmente rappresenta un evento pre-terminale.

Le caratteristiche dopo la morte di questo caso, non possono essere accolte senza difficoltà a causa di una singola diagnosi neuropatologica.

Definizione dei due elementi Principali d'interesse di questa malattia.

Gli studi quantitativi dell'ippocampo e della corteccia entorinale nei pazienti con AD clinica, descrivono una gamma di cambiamenti neuropatologici che coprono completamente queste scoperte in questo caso (23,25).

Per di più la densità di NFTs nell'ippocampo riferiva a questo punto che superava la normale età cerebrale(26).

Benché queste osservazioni potevano suggerire una diagnosi di AD, l'assenza di patologie neocorticali d'Alzheimer, come pure la marcata afasia focale, attenuavano fortemente questa possibilità.

La mancanza di patologie neocorticali d'Alzheimer precludevano anche una diagnosi di malattia "d'Alzheimer focale" come veniva descritta nei pazienti con atrofia posteriore e sindrome di Balint, sindrome del lobo parietale destro, e progressiva emiparesi sinistra (27,29).

In aggiunta, una relativa assenza di placche amiloidali nella neocorteccia è incompatibile con una diagnosi di "invecchiamento patologico"(30).

La presenza di gliosi neocorticale, perdita neuronale, e un più elevato strato di vacuolazione, in questo caso implica una relazione con la demenza non-Alzheimer che condivide simili caratteristiche istologiche?

Questi disordini clinicamente e neuropatologicamente connessi includono la demenza mancante di caratteristiche istologiche (31,32), demenza del lobo frontale, sotto gruppo A (33,34), demenza frontotemporale, tipo di degenerazione del lobo frontale (35,36), e gruppo C di Pick (37).

Un possibile collegamento tra queste condizioni che produce la istopatologia neocorticale non-specifica e la classica malattia di Pick è soggetto di attivi dibattiti (38).

Queste demenze e più casi di PPA hanno caratteristiche cliniche e neuropatologiche sovrapposte che suggeriscono una comune patogenesi (10,39).

I cambiamenti della demenza mancante di caratteristiche istopatologiche è stata riportata nei pazienti PPA (18,32).

In aggiunta il sottogruppo istopatologico A, differentemente distribuito nella neocorteccia, è stato identificato in 2 fratelli, uno con demenza nel lobo frontale e il secondo con PPA (40).

Le somiglianze nell'istopatologia neocorticale tra i nostri casi di di PPA E quelli di demenza non-Alzheimer non sono evidenti in altre regioni del cervello; particolarmente nell'ippocampo.

Nelle definitive pubblicazioni su questi disordini, la perdita delle cellule ippocampali e la gliosi erano altamente variabili; la paziente non aveva significativi numeri di NFTs nell'ippocampo, e la grande maggioranza non ne aveva nessuno (31,33,35-37).

Inoltre erano evidenti differenze cliniche. Dei 42 casi per i quali la data demografica era disponibile, la maggioranza erano uomini (n=23), e la morte avveniva ad una età media di 62 anni (gamma 49-77) a causa di una rapida progressione della malattia (31-33). Queste differenze suggeriscono che i nostri casi cadono fuori dal riconoscimento dello spettro neuropatologico della demenza mancante dell'istologia distintiva e dalle sue varianti. I casi non riportati di PPA sviluppano queste combinazioni di caratteristiche neuropatologiche, includendo i 4 casi di PPA che avevano caratteristiche di AD dopo la morte (1-5). In contrasto con i presenti casi, tutti avevano tipici cambiamenti neuropatologici nella neocorteccia come pure nell'ippocampo(tab.1).

L'analisi di questi casi e dei nostri suggeriscono una clinica e neuropatologia eterogeneità nella PPA che non possono essere accolte senza difficoltà a causa di una specifica diagnosi dopo la morte. Questa eterogeneità è stata dimostrata in tutti i pazienti

Dibattito.

Esami clinici su 42 casi.

riportati, per i quali la data del dopo-morte era disponibile,

TAB.1 *afasia progressiva primaria con neuropatologia d'Alzheimer*

ATTACCO/DURATA			CARATTERISTICHE CLINICHE			
REF	SESSO	ANNI	PRIMA	DOPO	NEUROPATOLOGIA	
1	F	71	4 non fluente	aprassia orale-boccale, ipestesia destra, risposta equivoca del muscolo estensore destro	media demenza	peso cerebrale 950 mg, numerosi NP nel subiculum nella corteccia entorinale e nella neocorteccia. Massima densità(58/100x zona) nella corteccia parietale inferiore sinistra contro 21 sulla sinistra
2	M	56	6 fluente	braccio destro insensibile con mioclono	blefarospasmo, riflessi primitivi, mioclono, crisi, grave demenza	peso cerebrale 1108 mg, atrofia L>R, perdita cellulare e gliosi, lobi temporali e parietali. Numerosi NFT & NP
3,4	M	57	7 fluente, parafasico	normale memoria verbale e visuale	progressiva degenerazione fisica e mentale negli ultimi 8 mesi di vita	peso cerebrale 1300 gm, emisferi simmetrici no grossa atrofia con abbondanze neocorticali, ippocampali e paraippocampali NP e meno numerose NFT. Degenerazione ippocampale granulovacuolare. No significanti perdite neuronali corticali o gliosi.
5	M	55	3 non fluente	non disponibile	non disponibile	Diffuse perdite delle cellule neuronali ed alta densità di NP e NFT in tutte le aree Neocorticali e subcorticali

NP, neuritic plaque; NFT, neurofibrillary tangle.

Spettro clinico e neuropatologico dell'afasia Progressiva primaria

22 casi aggiunti nell'analisi.

I 22 casi aggiunti di PPA includono malattia di Pick (n=6) (6-10), malattia di Creutzfeldt-jacob (n=2) (11,12), acromasia neuronale focale (n=1) (13), degenerazione corticobasale (n=1) (14), "demenza disfasica ereditaria" (n=2) (15), e "non specifiche" (n=10) (10,16-20). L'unico caso minore designato come non specifico poteva essere considerato una variante di Pick (10).

Quando li esaminammo tutti, diverse caratteristiche di queste relazioni erano interessanti.

La predominanza di uomini (n=20) comparata con le donne (n=6) è notevole, come lo è la più larga età (di inizio) negli uomini della malattia (57+-9 anni) comparato con le donne (63+-7 anni). La durata della malattia per gli uomini(1-13 anni[7+-3]) era comparabile con quella delle donne (4-13 anni [9+-3]).

Le caratteristiche cliniche, tipo di afasia o grossi cambiamenti nel cervello dopo la morte, non erano predittive della specifica diagnosi neuropatologia.

In 6 casi l'afasia era non fluente.

Come nei nostri casi, i rapporti neuropatologici annotavano una specificata atrofia asimmetrica dell'emisfero sinistro in relazione al destro:diffuse in 4 casi e localmente diversi nelle regioni frontali o temporali in 10.

In uno di questi casi, l'atrofia frontale sinistra era associata con l'atrofia focale del lobo parietale superiore sinistro (10).

In 2 casi aggiunti, le asimmetrie osservate erano microscopiche.

In un paziente con AD il conteggio delle placche neuritiche nella corteccia parietale sinistra superava quelle sulla destra (1).

Nel secondo caso, il quale era libero da atrofia focale o generalizzata, l'esame microscopico identificò un cambiamento spongiforme focale limitato al giro frontale inferiore sinistro (16).

Questa è la sola istanza nella quale un processo patologico microscopico era definitivamente confinato in una singola regione cerebrale.

Logorazione muscolare e diffuse fascicolazioni accompagnavano l'afasia progressiva di questo paziente.

Questo caso è di interesse relativo alla demenza non-AD, descriveva principalmente in questa differenza tra pazienti, che aveva anche una malattia dei neuroni motori (34,36).

11 pazienti, incluso l'attuale paziente, dimostravano definiti segni neurologici nel lato destro: ippestesia, mioclono, arti insensibili, emiparkinsonismo, emiparesi, e risposta del muscolo plantare estensore.

9 di questi casi avevano un'atrofia focale o generalizzata dell'emisfero sinistro.

Cambiamenti cognitivi e comportamentali caratterizzavano la fase tardiva della malattia in tutti i casi.

Dei mediamente gravi fallimenti cognitivi si svilupparono in tutti ma in 6 pazienti durante l'ultimo anno di vita.

Questo declino cognitivo senza documentazione mostrava tardive scene di cambiamenti di personalità, labilità emotiva, e apatia con perdita di intuizione (10,18-20).

La revisione di questi casi suggerisce che le caratteristiche cliniche si rispecchiano spesso nel modello del danneggiamento e della disfunzione focale o emisferica del cervello.

Un caso particolare!

La fine della malattia era accompagnata da disturbi Cognitivi e di personalità,

Questa relazione è supportata da un rapporto globale che esaminava l'atrofia del cervello e i cambiamenti funzionali nelle regioni nei 16 Pazienti con afasia progressiva.

Di questi pazienti, 8 avevano tutti una (atrofia) focale del lato sinistro O una atrofia emisferica da una valutazione tomografica e paragonabili riduzioni nel flusso del sangue cerebrale sulla sinistra,(mostrata) da una tomografia a singola emissione di fotoni. 3 pazienti esaminati dopo morti mostravano cambiamenti neuropatologici non specifici, nei quali in 2 c'erano più differenze sulla sinistra (18).

Le relazioni cliniche-funzionali erano anche state indagate con la tomografia ad emissione di positroni studiate nei pazienti con afasia progressiva.

Si abbassa l'uso del glucosio nell'emisfero sinistro, di solito nelle regioni frontotemporali e anteriori temporali sinistre, correlate con i disordini del linguaggio non fluente (3,41-43).

Tra gli studi clinici e dopo la morte, si identificava un'eterogeneità nella sindrome PPA.

I casi qui riportati, i quali manifestano più delle classiche caratteristiche istopatologiche della demenza mancanta l'istologia cognitiva e le sue varianti nella neocorteccia, ampliano lo spettro del cambiamento neuropatologico associato con questi disordini.

Il concetto di PPA formulato da Mesulam e osservato molto più avanti in questo secolo da Pick e Rosenfeld merita ulteriori attenzioni e studi.

La relazione di questi casi è stata fatta utilizzando la PET.

In merito sarebbero comunque necessari ulteriori studi.

(supportato in parte da New Britain General Hospital Auxiliary Research Fund)

RIFERIMENTI

- 1.Green J, Morris JC, Sandson J, et al. Progressive aphasia: a precursor of global dementia. *Neurology* 1990; 40:423-9.
- 2.Pogacar S, Williams RS. Alzheimer's disease presenting as slowly progressive aphasia. *Rhode Island Medical Journal* 1984; 67: 181-5.
- 3.Kempler D, Metter EJ, Riege WH, et al. Slowly progressive aphasia with language, memory and PET data. *J Neurol, Neurosurg Psychiatry* 1990; 53: 987-93.
- 4.Benson DF, Ziaias BW., Progressive aphasia : a case with postmortem correlation. *Neuropsychiatry, Neuropsychol behav neurol* 1991; 4: 215-23.
- 5.Karbe H, Kertesz A, Polk M. Profiles of language impairment in primary progressive aphasia. *Arch neurol* 1993; 50: 193-201.
6. Wechsler AF, Verity A, Rosenschein S, et al. Pick's disease: A clinical, computed tomographic and histologic study with golgi impregnation observations. *Arch neurol* 1982; 39: 287-90.
- 7.Holland AL, McBurney DH, Mossy J, et al. The dissolution of language in Pick's disease with neurofibrillary tangles: a case study. *Brain Lang* 1985;24:36-58.
8. Graff-Radford NR, Damasio AR, Hyman BT, et al. Progressive aphasia in a patient with Pick's disease: a neuropsychological, radiologic and anatomic study. *Neurology* 1990;40:620-6.
9. Case records of the Massachusetts General Hospital (case 16, 1986). *N Engl J Med* 1986;314:1101-11.
- 10.Kertesz A, Hudson L, Mackenzie IRA, et al. The pathology and nosology of primary progressive aphasia. *Neurology* 1994;44:2065-72.
11. Mandell AM, Alexander MP, Carpenter S. Creutzfeldt-Jacob presenting as isolated aphasia. *Neurology* 1989;39:55-8.
12. Shuttleworth EC, Yates AJ, Paltan-Oritz JD. Creutzfeldt-Jacob disease presenting as progressive aphasia. *J Natl Med Assoc* 1985;77:649-56.
13. Lippa CF, Cohen R, Smith TW, et al. Primary progressive aphasia with focal neuronal achromasia. *Neurology* 1991;41:882-6.
14. Kunimasa A, Uesugi H, Fujita I, et al. Corticofugal degeneration with neuronal achromasia presenting with primary progressive aphasia: ultrastructural and immunocytochemical studies. *J Neurol Sci* 1994;127:186-97.
15. Morris JC, Cole M, Banker BQ, et al. Hereditary dysphasic dementia and the Pick-Alzheimer Spectrum. *Ann Neurol* 1984;16:455-66.
16. Kirshner HS, Tanridag O, Thurman L, et al. Progressive aphasia without dementia: two cases with spongiform degeneration. *Ann Neurol* 1987;22:527-32.
17. Mehlar MF, Horoupian DS, Davies P, et al. Reduced somatostatinlike immunoreactivity in cerebral cortex in nonfamilial dysphasic dementia. *Neurology* 1987; 37: 1448-53.
18. Snowden JS, Neary D, Mann DMA, et al. Progressive language disorder due to lobar atrophy. *Ann Neurol* 1992; 31: 174-83.
19. Scheltens P, Ravid R, Kamphorst W. Pathologic findings in a case of primary progressive aphasia. *Neurology* 1994; 44: 279-82.
20. Filley CM, Kleinschmidt- DeMasters BK, Gross KF. Non-Alzheimer fronto-temporal degenerative dementia: a neurobehavioural and pathologic study. *Clinic Neurophatol* 1994;13: 109-16.
21. Khachaturian ZS. Diagnosis of Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1985; 42: 1097-105.
22. Mirra SS, Heyman A, McKeel D, et al. The consortium to establish a registry for Alzheimer disease (CERAD). Part II. Standardization of the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Neurology* 1991; 41:479-86.
23. Jellinger KA. Alzheimer's changes in non-demented and demented patients. *Acta Neurophatol* 1995; 89: 112-3.
24. Langui D, Probst A, Ulrich J. Alzheimer changes in non-demented and demented patients: a statistical approach to their relationships. *Acta Neurophatol* 1995; 89: 57-62.
25. Hof PR, Bierer LM, Perl DP, et al. Evidence for early vulnerability old patient with preclinical sign of dementia. *Arch Neurol* 1992; 49: 946-53.
26. Hof PR, Morrison JH. Hippocampal and neocortical involvement in normal brain aging and dementia: morphological and neurochemical profile of the vulnerable circuits. *J Am Geriatr Soc* 1996; 44: 857-64.
27. Hof PR, Archin N, Osmand AP, et al. Posterior cortical atrophy in Alzheimer's disease: analysis of a new case and re-evaluation of a historical report. *Acta Neurophatol* 1993; 86: 215-23.
28. Crystal HA, Horoupian DS, Katzman R, et al. Biopsy-proved Alzheimer disease presenting as a right parietal lobe syndrome. *Ann Neurol* 1982; 12: 186-8.

29. Jagust WJ, Davies P, Tiller-Borcich JKI, et al. Focal Alzheimer's disease. *Neurology* 1990; 40: 14-9.
30. Crystal HA, Dickson D, Sliwinski M, et al. Associations of status and change measures of neuropsychological function with pathologic changes in elderly, originally non-demented subjects. *Arch Neurol* 1996; 53: 82-7.
31. Knopman DS, Mastri AR, Frey WH II, et al. Dementia lacking distinctive histologic features: a common non-Alzheimer degenerative dementia. *Neurology* 1990; 40: 251-6.
32. Knopman DS. Overview of dementia lacking distinctive histology: pathological designation of a progressive dementia. *Dementia* 1993; 4: 132-6.
33. Mann DMA, South PW, Snowden JS, ET AL. dementia of frontal lobe type: neuropathology and immunohistochemistry. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 4: 154-9.
34. Neary D, Snowden JS, Mann DMA. The clinical pathological correlates of lobar atrophy. *Dementia* 1993; 4: 154-9.
35. Brun A. Frontal lobe degeneration of non-Alzheimer type. I *Neurophatology. Arch Gerontol Geriatr* 1987; 6: 193-207.
36. Brun A, Englund B, Gustafson L, et al. Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 416-8.
37. Constantinidis J, Richard J, Tissot R. Pick's disease :histological and clinical correlations. *Eur Neurol* 1974 ; 11 : 208-17.
38. Schimtt HP, Yang Y, Forstl H. Frontal lobe degeneration of non-Alzheimer type and Pick's atrophy : lumping or splitting ? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1995; 245: 299-305.
39. Kertesz A, Munoz DG. Clinical and pathological overlap between frontal dementia, progressive aphasia and corticobasal degeneration: the Pick complex(abstract). *Neurology* 1997; 48: A293.
40. Neary D, Snowden JS, Mann DMA. Familial progressive aphasia: its relationship to other forms of lobar atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56: 1122-5.
41. Tyrrell PJ, Warrington EK, Frackowiak RS, et al. Heterogeneity in progressive aphasia due to focal cortical atrophy: a clinical and PET study. *Brain* 1990; 113(5): 1321-36.
42. Delecluse F, Anderson AR, Waldemar G, et al. Cerebral blood flow in progressive aphasia without dementia: case report using 113xenon inhalation, technetium 99m hexamethylpropyleamine oxime and single foton emission computerized tomography. *Brain* 1990; 113(5): 1395-404.
43. Tyrrell PJ, Kartsounis LD, Frackowiak RS, et al. Progressive loss of speech output and orofacial dyspraxia associated with frontal lobe hypometabolism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54: 351-7.
44. Mesulam MM. Slowly progressive aphasia without generalized dementia. *Ann Neurol* 1982; 11: 592-8.
45. Mesulam MM, Weintraub S. Spectrum of primary progressive aphasia: *Baillieres Clin Neurol* 1992; 1: 583-609.
46. Weintraub S, Rubin NP, Mesulam MM. Primary progressive aphasia: longitudinal course, neuropsychological profile and language features. *Arch Neurol* 1990; 47: 1329-35.
47. Luzzati C, Poeck K. An early description of slowly progressive aphasia. *Arch Neurol*; 48: 228-9.

