

Primair progressieve afasie: fronto-temporale lobaire degeneratie of de ziekte van Alzheimer?

Primary progressive aphasia: frontotemporal lobar degeneration or Alzheimer's disease?

E.G.P. Dopper, J.C. van Swieten

Samenvatting

Primair progressieve afasie is een syndroom waarbij taalstoornissen het eerste en belangrijkste symptoom zijn van een neurodegeneratieve ziekte. Er zijn drie varianten van primair progressieve afasie: semantische demantie; wordt gekenmerkt door benoemproblemen en verlies van woordbegrip en objectkennis, progressieve niet-vloeiende afasie; wordt gekenmerkt door spraakapraxie en agrammatisme, en logopenische progressieve afasie; deze variant wordt gekenmerkt door een langzame spraak, woordvindingsproblemen en gestoorde zinsherhaling. Alle drie de varianten kunnen zowel door frontotemporale lobaire degeneratie als de ziekte van Alzheimer veroorzaakt worden. Het is belangrijk om al in een vroeg stadium van primair progressieve afasie te kunnen bepalen om welke ziekte het gaat, omdat dit consequenties heeft voor de therapie en de prognose. Het is bij de presentatie van een primair progressieve afasie lastiger het onderliggend lijden te voorspellen dan bij de typische presentaties met geheugenproblemen bij de ziekte van Alzheimer en gedragsveranderingen bij frontotemporale lobaire degeneratie. De bevindingen bij neuropsychologisch en beeldvormend onderzoek hangen namelijk sterk samen met de klinische presentatie en niet zozeer met de onderliggende pathologie. In de toekomst zullen liquordiagnostiek en ¹¹C-PIB-PET waarschijnlijk een belangrijke rol spelen in de diagnostiek bij patiënten met primair progressieve afasie. Er zijn echter meer studies nodig met grotere patiëntengroepen en pathologische bevestiging om de waarde van de verschillende vormen van onderzoek voor de differentiatie tussen frontotemporale lobaire degeneratie en de ziekte van Alzheimer te bepalen bij patiënten met primair progressieve afasie.

(Tijdschr Neurol Neurochir 2012; 113:101-7)

Summary

Primary progressive aphasia is a clinical syndrome characterized by language disorders caused by a neurodegenerative disease. Primary progressive aphasia can be classified into three variants: semantic dementia; is characterized by naming deficits and loss of word comprehension and object knowledge, progressive non-fluent aphasia; is character-

Auteurs: mw. drs. E.G.P. Dopper, onderzoeker in opleiding, afdeling Neurologie, Erasmus Medisch Centrum, dhr. prof. dr. J.C. van Swieten, neuroloog, afdeling Neurologie, Erasmus Medisch Centrum Rotterdam, afdeling Klinische Genetica, VU Medisch Centrum, Amsterdam..

Correspondentie graag richten aan: mw. drs. E.G.P. Dopper, Erasmus Medisch Centrum, Faculteitsgebouw, kamer ee-2238, Postbus 2040, 3000 CA Rotterdam, tel.nr. +31 (0)10 704 38 22, fax +31 (0)10 704 47 27, e-mailadres e.dopper@erasmusmc.nl.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële vergoeding: geen gemeld.

Trefwoorden: frontotemporale demantie, frontotemporale lobaire degeneratie, primair progressieve afasie, ziekte van Alzheimer.

Key words: Alzheimer's disease, frontotemporal dementia, frontotemporal lobar degeneration, primary progressive aphasia.

Ontvangen 14 juni 2011, geaccepteerd 22 december 2011.

ized by speech apraxia and agrammatism, and logopenic progressive aphasia; this variant is characterized by slow speech rate, wordfinding difficulties, and deficits in sentence repetition. All three variants can be caused by both frontotemporal lobar degeneration and Alzheimer's disease. Differentiation between these underlying disorders in an early stage of primary progressive aphasia is important, since this holds consequences for therapy and prognosis. The differentiation between frontotemporal lobar degeneration and Alzheimer's disease is difficult in case of a primary progressive aphasia-presentation, since neuropsychological and neuroimaging findings mainly represent the clinical primary progressive aphasia-variant, and not the underlying pathology. In the future, cerebrospinal fluid measurements and ^{11}C -PIB-PET will probably play an important role in the diagnostic process in primary progressive aphasia patients. However, additional research with larger study groups and pathological confirmation is needed to study the value of the several diagnostic tools in the differentiation between frontotemporal lobar degeneration and Alzheimer's disease in primary progressive aphasia patients.

Inleiding

Primair progressieve afasie (PPA) is een progressieve taalstoornis in het kader van een neurodegeneratieve ziekte, waarbij andere cognitieve domeinen relatief behouden zijn.¹ De taalstoornis is het eerste symptoom van de ziekte en staat in de beginfase duidelijk op de voorgrond.² De aandoening treedt meestal op voor het 65^e levensjaar. Oorspronkelijk is PPA ingedeeld in twee types: een vloeiende en een niet-vloeiende variant.¹ De vloeiende variant werd semantische dementie (SD) genoemd en de niet-vloeiende variant progressieve niet-vloeiende afasie ('progressive non-fluent aphasia', PNFA).³ Niet elke patiënt met PPA bleek echter aan de criteria van een van beide syndromen te voldoen. De restgroep heeft de naam logopenische progressieve afasie (LPA) gekregen.⁴⁻⁵

SD en PNFA werden in eerste instantie beschreven als klinische syndromen die kunnen voorkomen bij frontotemporale lobaire degeneratie (FTLD), naast de meest voorkomende klinische presentatie van FTLD met prominente gedragsveranderingen.³ Later hebben diverse studies aangetoond dat PPA ook kan voorkomen als syndroom bij de ziekte van Alzheimer (alzheimerdementie, AD).⁶⁻⁸ In een later stadium van PPA kunnen naast de taalstoornissen ook problemen op andere gebieden optreden, zoals geheugenproblemen bij AD of gedragsverandering bij FTLD. Voor deze stadia bestaat de term PPA-plus, om duidelijk te maken dat de ziekte niet langer tot een taalstoornis beperkt is.^{1,9}

Dit artikel zal eerst een beschrijving geven van de verschillende vormen van PPA. Vervolgens zal worden besproken hoe het onderscheid tussen FTLD en AD als onderliggende ziekte van PPA gemaakt kan worden.

Varianten van primair progressieve afasie

Neary et al. hebben in 1998 diagnostische criteria opgesteld voor SD en PNFA, later hebben Gorno-Tempini et al. LPA als derde variant van PPA beschreven.³⁻⁵ Onlangs zijn er richtlijnen voor het stellen van de diagnose PPA opgesteld, waarbij spontane taalproductie, benoemen, herhalen, woord- en zinsbegrip, objectkennis en lezen en schrijven moeten worden getest.² De diagnostische criteria voor PPA en diens drie varianten zijn samengevat in *Tabel 1*.

Bij SD is er sprake van verlies van woordbegrip en benoemproblemen bij een vloeiende, grammaticaal correcte spraak. Er is weinig informatieoverdracht door het gebruik van omschrijvingen, generalisaties en semantische parafasiën, dit zijn woordverwisselingen op basis van betekenis. Patiënten met SD hebben vaak ook moeite met de visuele perceptie, hetgeen zich uit in prosopagnosie of visuele agnosie.^{1-5,9} Dwangmatig of obsessief-compulsief gedrag wordt regelmatig bij SD-patiënten gezien.¹⁰ Patiënten met SD scoren testmatig vooral slecht bij benoemen, woordbegrip, objectkennis, lezen, schrijven

Tabel 1. Diagnostische criteria voor PPA en diens varianten²

In- en exclusiecriteria voor de diagnose PPA

Inclusie: criteria 1-3 moeten aanwezig zijn:

1. Taalproblemen zijn het meest prominente klinische kenmerk
2. De taalproblemen zijn de hoofdoorzaak van problemen in het dagelijks leven
3. Afasie staat op de voorgrond gedurende de beginfase van de ziekte

Exclusie: alle vier criteria moeten negatief beantwoord worden:

1. Het patroon van beperkingen wordt beter verklaard door andere niet-degeneratieve zenuwstelsel- of medische aandoeningen
2. De cognitieve stoornissen worden beter verklaard door een psychiatrische diagnose
3. Prominente initiële problemen met episodisch geheugen, visueel geheugen of visuoperceptie
4. Prominente initiële gedragsverstoreningen

Diagnostische criteria SD

I. Klinische diagnose SD

Beide kernkenmerken moeten aanwezig zijn:

1. benoemstoornis
2. aangedaan woordbegrip

Tenminste drie van de vier overige

kenmerken moeten aanwezig zijn:

1. gestoorde objectkennis, vooral voor laag-frequente objecten
2. 'surface' dyslexie en dysgrafie
3. gespaarde herhaling
4. gespaarde taalproductie

II. Beeldvorming-ondersteunde diagnose SD

Beide criteria moeten aanwezig zijn:

1. klinische diagnose SD
2. een van de volgende bevindingen bij beeldvorming:
 - a. atrofie meest uitgesproken anterieur temporaal op MRI
 - b. hypoperfusie of hypometabolisme meest uitgesproken anterieur temporaal op SPECT of PET

III. SD met zekere pathologie

Criterium 1 en 2 of 3 moeten aanwezig zijn:

1. klinische diagnose SD
2. histopathologisch bewijs van een specifieke neurodegeneratieve pathologie
3. aanwezigheid van een bekende pathogene mutatie

Diagnostische criteria PNFA

I. Klinische diagnose PNFA:

Tenminste één van de kernkenmerken moet aanwezig zijn:

1. agrammatisme in de taalproductie
2. moeizame, hakkende spraak (spraakapraxie)

Tenminste twee van de drie overige

kenmerken moeten aanwezig zijn:

1. gestoord begrip van syntactisch complexe zinnen
2. gespaard woordbegrip
3. gespaarde objectkennis

II. Beeldvorming-ondersteunde diagnose PNFA

Beide criteria moeten aanwezig zijn:

1. klinische diagnose PNFA
2. een van de volgende bevindingen bij beeldvorming:
 - a. atrofie meest uitgesproken links posterieur fronto-insulair op MRI
 - b. hypoperfusie of hypometabolisme meest uitgesproken links posterieur fronto-insulair op SPECT of PET

III. PNFA met zekere pathologie

Criterium 1 en 2 of 3 moeten aanwezig zijn:

1. klinische diagnose PNFA
2. histopathologisch bewijs van een specifieke neurodegeneratieve pathologie
3. aanwezigheid van een bekende pathogene mutatie

Diagnostische criteria LPA

I. Klinische diagnose LPA

Beide kernkenmerken moeten aanwezig zijn:

1. woordvindproblemen in spontane spraak en bij benoemen
2. gestoorde zinsherhaling

Tenminste drie van de vier overige

kenmerken moeten aanwezig zijn:

1. fonologische fouten in spontane spraak en bij benoemen
2. gespaard woordbegrip en objectkennis
3. gespaarde spraakmotoriek
4. afwezigheid van duidelijk agrammatisme

II. Beeldvorming-ondersteunde diagnose LPA

Beide criteria moeten aanwezig zijn:

1. klinische diagnose LPA
2. een van de volgende bevindingen bij beeldvorming:
 - a. atrofie meest uitgesproken links posterieur perisylvian of pariëtaal op MRI
 - b. hypoperfusie of hypometabolisme meest uitgesproken links posterieur perisylvian of pariëtaal op SPECT of PET

III. LPA met zekere pathologie

Criterium 1 en 2 of 3 moeten aanwezig zijn:

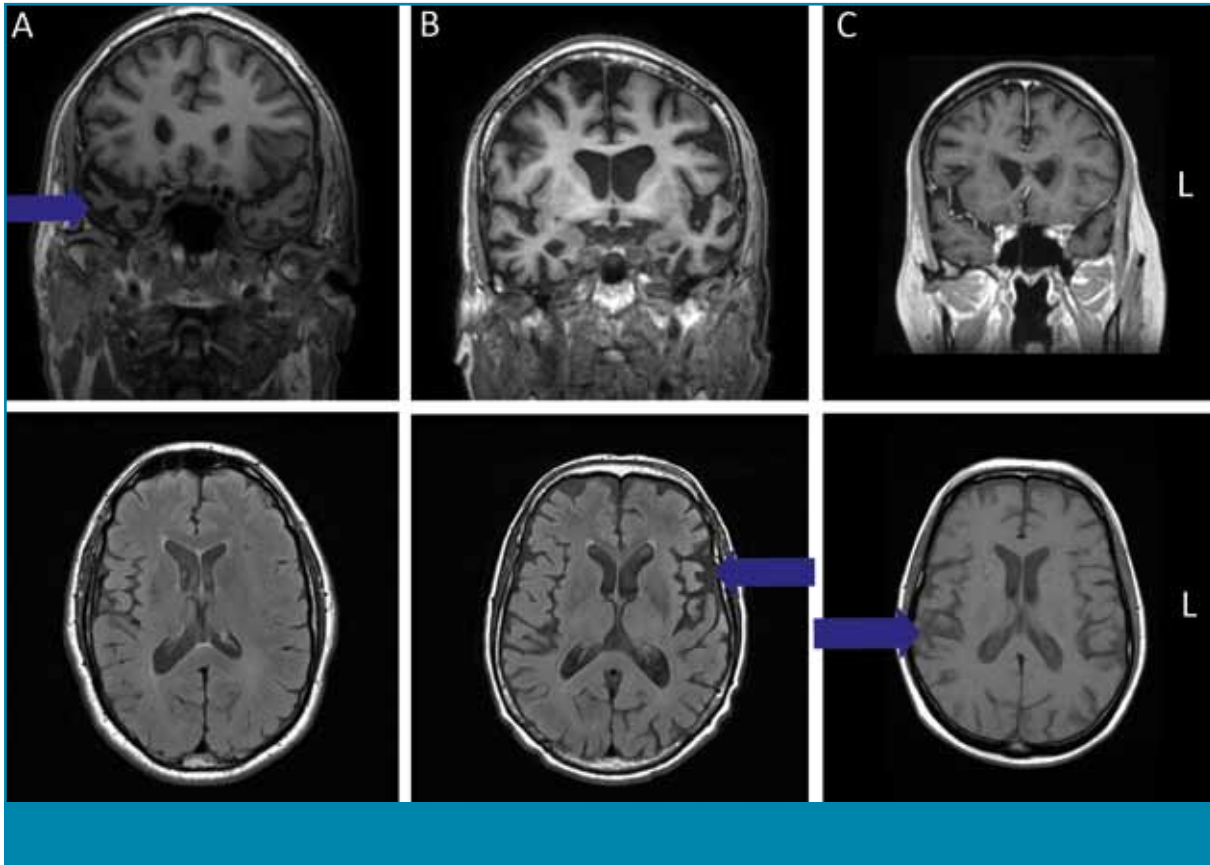
1. klinische diagnose LPA
2. histopathologisch bewijs van een specifieke neurodegeneratieve pathologie
3. aanwezigheid van een bekende pathogene mutatie

PPA=primair progressieve afasie, SD=semantische demantie, PNFA=progressieve niet-vloeiende afasie, LPA=logopenische progressieve afasie

en verbaal geheugen, terwijl de taalproductie en het herhalen gespaard blijven.^{2,5} Beeldvorming toont bij SD doorgaans bilaterale, anterieure temporaalkwab-

atrofie (zie *Figuur 1A*).^{2,3,5,11}

PNFA wordt gekenmerkt door een moeizame, niet-vloeiende spraak, oftewel spraakapraxie, waarbij



Figuur 1. MRI-scans van patiënten met semantische dementie met anterieure temporaalkwabatrofie (A), progressieve niet-vloeiende afasie met links inferieure temporale atrofie (B) en logopenische progressieve afasie met pariëtale atrofie (C).

veel grammaticale fouten worden gemaakt, ook wel agrammatisme genoemd. Hoewel het woordbegrip relatief intact blijft, is het begrip van met name grammaticaal complexe zinnen vaak gestoord.^{1-5,9} Daarnaast treden vaak andere motorische afwijkingen, zoals apraxie of parkinsonisme op.^{2,5,11} Bij neuropsychologisch onderzoek worden bij PNFA met name problemen in spontane taalproductie, benoemen, zinsbegrip en praxis geobserveerd.^{2,5} PNFA gaat meestal gepaard met atrofie van de linker inferieure temporaalkwab en de anterieure insula (zie *Figuur 1B*).^{2,5}

Bij LPA staan woordvindproblemen en gestoorde zinsherhaling op de voorgrond. De spraak is traag door frequente woordvindpauzes, maar er is geen spraakapraxie, waardoor de vloeiendheid van de spraak tussen die van SD en PNFA in zit. De grammatica is simpel maar correct en het woordbegrip en de objectkennis zijn intact. Patiënten gebruiken frequent fonematische parafasieën, ofte

wel woordverwisselingen op basis van klank.^{2,4,5,9} Patiënten met LPA presteren met name slecht op benoemtaken en bij zinsherhaling, lezen, schrijven, executieve functies en rekenen. Het zinsbegrip kan ook aangedaan zijn, maar in tegenstelling tot PNFA hangt dit niet samen met de grammaticale complexiteit van de zinnen, maar met de lengte ervan.^{2,5,11} Beeldvorming bij LPA toont een karakteristiek atrofiepatroon van de posterieure temporaalkwab en de inferieure pariëtaalkwab (zie *Figuur 1C*).^{5,11}

Zowel bij PNFA als LPA is dus de vloeiendheid van de spraak beperkt. Bij PNFA wordt dit veroorzaakt doordat de motoriek van de spraak is aangedaan. Bij LPA is de motoriek van de spraak intact, maar is de vloeiendheid beperkt door frequente woordvindpauzes. Bij SD blijft de spraak, ondanks de woordvindproblemen, wel vloeiend, omdat deze patiënten de woordvindpauzes opvullen met omschrijvingen of semantische parafasieën. Verder onderschei-

den PNFA en LPA zich vooral van elkaar door het agrammatisme bij PNFA, en SD en LPA door het zwakke woordbegrip bij SD.^{2,4}

Het is belangrijk dat patiënten met PPA tijdig in behandeling komen bij een logopedist of neurolinguïst om alternatieve communicatiemogelijkheden te onderzoeken. Zo kunnen patiënten baat hebben bij het leren van gebarentaal, een spraakcomputer of kaarten met bepaalde boodschappen. Voor medicamenteuze behandeling van PPA is het van belang de onderliggende oorzaak te weten.⁹

Primair progressieve afasie bij fronto-temporale lobaire degeneratie en de ziekte van Alzheimer

Hoewel de diagnoses FTLD en AD alleen neuropathologisch met zekerheid te stellen zijn, is het toch belangrijk om al in een zo vroeg mogelijk stadium van PPA te voorspellen om welke ziekte het gaat. Dit heeft namelijk belangrijke consequenties voor zowel de medicatie als de prognose. Acetylcholine-esteraseremmers kunnen de cognitieve achteruitgang bij AD iets afremmen, maar bij FTLD niet. Antipsychotica kunnen de gedragsymptomen bij FTLD verminderen, terwijl ze bij AD juist verdere achteruitgang kunnen veroorzaken.¹² Momenteel wordt getracht medicijnen te ontwikkelen die aangrijpen op de amyloïdplaques bij AD, ook voor onderzoeken hiernaar is het van belang geschikte kandidaten te kunnen selecteren.^{11,13}

Neuropsychologisch onderzoek

Er is weinig wetenschappelijk onderzoek gedaan naar de mogelijkheid om met neuropsychologisch onderzoek in een vroeg stadium te differentiëren tussen FTLD en AD bij PPA-patiënten. De taalstoornissen kunnen de testresultaten op andere cognitieve domeinen in sterke mate beïnvloeden, waardoor deze minder goed te beoordelen zijn. De differentiatie zal daarom voornamelijk moeten gebeuren op basis van non-verbale testen.¹⁴ PPA-AD-patiënten zouden slechter scoren op visueel geheugen en beter op vloeïendheid van spraak dan PPA-FTLD-patiënten.¹⁵

Beeldvorming

Het atrofiepatroon op beeldvorming, zoals MRI en CT, hangt sterk samen met de klinische PPA-variant, waardoor beeldvorming minder geschikt is om te

kunnen differentiëren tussen de onderliggende oorzaken van PPA. Toch zijn er subtiele verschillen te zien tussen PPA-FTLD en PPA-AD. Atrofie van de mediale frontaalkwabben en anterieure insula lijkt vaker voor te komen bij PPA-FTLD en atrofie van de laterale frontaalkwabben en de pariëtaalkwabben is suggestief voor AD-pathologie.¹⁵ Dit laatste is in overeenstemming met de gedachte dat vooral LPA vaak geassocieerd is met AD, aangezien bij LPA inderdaad vaak pariëtale atrofie wordt gevonden.⁵

Recent is er een nieuw PET-ligand gevonden dat mogelijk al in een vroeg stadium in staat is te differentiëren tussen FTLD en AD. 'Carbon-11-labeled Pittsburgh compound B' (¹¹C-PIB) bindt specifiek aan fibrillair β -amyloïd in postmortem AD-breinen wat niet het geval is bij FTLD-breinen. In vivo PIB-PET-signalen correleren sterk met in vitrometingen van β -amyloïd bij autopsie. Rabinovici et al. hebben ¹¹C-PIB-PET getest bij PPA-patiënten. PIB-positieve scans kwamen vaker voor bij LPA-patiënten dan bij SD en PNFA. Het patroon van de PIB-binding kwam overeen met dat bij AD. PIB-positieve scans lijken daarom inderdaad een aanwijzing voor AD-pathologie te zijn. De voorlopige resultaten zijn veelbelovend, maar er zijn helaas nog geen studies met pathologische bevestiging.^{11,13,16,17}

Genetica

Zowel FTLD als AD is in sommige gevallen erfelijk bepaald, met een autosomaal dominante overerving. De meest bekende genetische defecten bij FTLD zijn mutaties in het *microtubule associated-protein-tau*-gen (*MAPT*) of het *progranuline*-gen (*GRN*), en de recent ontdekte repeatexpansie in *C9orf72*.^{18,19,20} De ziekte van Alzheimer kan veroorzaakt worden door mutaties in het *preseniline-1*-gen (*PSEN1*), het *preseniline-2*-gen (*PSEN2*) en het *amyloid β A4*-precursor-protein-gen (*APP*).²¹

ApoE $\epsilon 4$

ApoE $\epsilon 4$ is een belangrijke risicofactor voor AD. Een recente studie vond een verschil in de frequentie van ApoE $\epsilon 4$ tussen de diverse PPA-vormen (20% bij PNFA, 0% bij SD en 67% bij LPA). Deze bevinding suggereerde dat ApoE $\epsilon 4$ ook bij PPA een voorspeler was van AD-pathologie.⁵ Mesulam et al. konden dit verschil in de frequentie van ApoE $\epsilon 4$ tussen een PPA-FTLD en PPA-AD vooralsnog niet bevestigen.²²

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Primair progressieve afasie (PPA) kan zowel voorkomen bij frontotemporale lobaire degeneratie (FTLD) als de ziekte van Alzheimer (AD).
2. Het is vanwege de consequenties voor de therapie en prognose belangrijk om in een vroeg stadium te differentiëren tussen FTLD en AD.
3. Bij een PPA-presentatie is het onderscheid tussen FTLD en AD lastig, omdat de bevindingen bij neuropsychologisch en beeldvormend onderzoek sterk samenhangen met de klinische PPA-presentatie en niet zozeer met de onderliggende pathologie.
4. In de toekomst zullen liquordiagnostiek en ¹¹C-PIB-PET mogelijk waardevol blijken in de differentiatie tussen PPA-FTLD en PPA-AD.

Liquordiagnostiek

Een verlaagd β -amyloïdgehalte en verhoogd totaal tau en fosfo-tau wijzen op AD, terwijl normale waarden bij FTLD passen.²³ Hiermee zou het met liquordiagnostiek bij PPA goed mogelijk moeten zijn te differentiëren tussen FTLD en AD, studies met pathologische bevestiging ontbreken echter nog.^{6,22}

Neuropathologie

FTLD-pathologie wordt gekenmerkt door neuronenvlies, gliose en spongiose in de frontotemporale cortex, waarbij twee typen te onderscheiden zijn: FTLD met tau-positieve inclusies (FTLD-tau) en FTLD met tau-negatieve, ubiquitine-positieve inclusies (FTLD-U).²⁴ Tot FTLD-tau behoren onder meer de ziekte van Pick, corticobasale degeneratie (CBD) en progressieve supranucleaire verlamming (PSP).²⁵ Recent is aangetoond dat de ubiquitine-inclusies bij FTLD-U in de meeste gevallen het TDP-43 eiwit bevatten (FTLD-TDP).²⁶

Al in de eerste beschrijvingen van PPA werd bij circa 20% van de patiënten AD-pathologie, bestaande uit neurofibrillaire tangles en amyloïdplaques, gevonden.²⁷ Aanvankelijk werd aangenomen dat de AD-pathologie slechts een toevalsbevinding was die de daadwerkelijke oorzaak van de PPA maskeerde.^{15,22} Meer recent is gebleken dat de AD-pathologie toch daadwerkelijk, na FTLD, de tweede oorzaak van PPA is, ofschoon de gevonden frequentie tussen 20 en 37% varieert.^{4,6,7,9,11,15} De frequentie waarin AD en FTLD voorkomen verschilt per PPA-variant. Bij SD wordt vooral FTLD-TDP gevonden, bij PNFA

FTLD-tau en bij LPA AD. De exacte percentages van de pathologische substraten bij elk PPA-subtype variëren echter sterk in verschillende onderzoeken.^{4,6,7,11}

Conclusie

Naast FTLD moet bij PPA ook aan AD als mogelijke onderliggende ziekte worden gedacht. Bij PPA is het onderscheid tussen deze aandoeningen klinisch lastig te maken vanwege de prominente taalproblemen. Het aantal studies naar de kracht van verschillende vormen van aanvullend onderzoek in de differentiatie tussen FTLD en AD bij PPA is zeer beperkt en vaak met kleine patiëntengroepen uitgevoerd. In de praktijk blijkt het met een combinatie van verschillende onderzoeken goed mogelijk een diagnose te stellen. In de toekomst zullen liquordiagnostiek en ¹¹C-PIB-PET hierin mogelijk een belangrijke rol spelen. Er zijn echter meer studies met grotere patiëntengroepen en pathologische bevestiging nodig om te onderzoeken welke vorm van diagnostiek het meest waardevol is bij PPA-patiënten.

Referenties

1. Mesulam MM. Primary progressive aphasia. *Annals of neurology*. 2001;49(4):425-32.
2. Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology*. 2011;76(11):1006-14.
3. Neary D, Snowden JS, Gustafson L, et al. Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology*. 1998;51(6):1546-54.
4. Gorno-Tempini ML, Brambati SM, Ginex V, et al. The logopenic/phonological variant of primary progressive aphasia. *Neurology*. 2008;71(16):1227-34.

5. Gorno-Tempini ML, Dronkers NF, Rankin KP, et al. Cognition and anatomy in three variants of primary progressive aphasia. *Annals of neurology*. 2004;55(3):335-46.
6. Alladi S, Xuereb J, Bak T, et al. Focal cortical presentations of Alzheimer's disease. *Brain*. 2007;130:2636-45.
7. Knibb JA, Xuereb JH, Patterson K, et al. Clinical and pathological characterization of progressive aphasia. *Annals of neurology*. 2006;59(1):156-65.
8. Galton CJ, Patterson K, Xuereb JH, et al. Atypical and typical presentations of Alzheimer's disease: a clinical, neuropsychological, neuroimaging and pathological study of 13 cases. *Brain*. 2000;123:484-98.
9. Rogalski EJ, Mesulam MM. Clinical trajectories and biological features of primary progressive aphasia (PPA). *Current Alzheimer research*. 2009;6(4):331-6.
10. Rosen HJ, Allison SC, Ogar JM, et al. Behavioral features in semantic dementia vs other forms of progressive aphasia. *Neurology*. 2006;67(10):1752-6.
11. Rabinovici GD, Jagust WJ, Furst AJ, et al. Abeta amyloid and glucose metabolism in three variants of primary progressive aphasia. *Annals of neurology*. 2008;64(4):388-401.
12. Wicklund AH, Rademaker A, Johnson N, et al. Rate of cognitive change measured by neuropsychologic test performance in 3 distinct dementia syndromes. *Alzheimer disease and associated disorders*. 2007;21(4):S70-8.
13. Cummings J. Primary progressive aphasia and the growing role of biomarkers in neurological diagnosis. *Annals of neurology*. 2008;64(4):361-4.
14. Wicklund AH, Johnson N, Weintraub S. Preservation of reasoning in primary progressive aphasia: further differentiation from Alzheimer's disease and the behavioral presentation of frontotemporal dementia. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*. 2004;26(3):347-55.
15. Josephs KA, Whitwell JL, Duffy JR, et al. Progressive aphasia secondary to Alzheimer disease vs FTLD pathology. *Neurology*. 2008;70(1):25-34.
16. Rabinovici GD, Furst AJ, Mormino EC, et al. [11C]PIB-PET in the differential diagnosis of Alzheimer's disease and frontotemporal lobar degeneration: An update. Poster 04030 AAN Meeting Seattle. 2009.
17. Rabinovici GD, Furst AJ, O'Neil JP, et al. 11C-PIB PET imaging in Alzheimer disease and frontotemporal lobar degeneration. *Neurology*. 2007;68(15):1205-12.
18. Seelaar H, Kamphorst W, Rosso SM, et al. Distinct genetic forms of frontotemporal dementia. *Neurology*. 2008;71(16):1220-6.
19. DeJesus-Hernandez M, Mackenzie IR, Boeve BF, et al. Expanded GGGGCC hexanucleotide repeat in noncoding region of C9ORF72 Causes Chromosome 9p-Linked FTD and ALS. *Neuron*. 2011;72:245-56.
20. Renton AE, Majounie E, Waite A, et al. A hexanucleotide repeat expansion in C9ORF72 is the cause of chromosome 9p21-linked ALS-FTD. *Neuron*. 2011;72:257-68.
21. Ertekin-Taner N. Genetics of Alzheimer's disease: a centennial review. *Neurol Clin*. 2007;25(3):611-67.
22. Mesulam M, Wicklund A, Johnson N, et al. Alzheimer and frontotemporal pathology in subsets of primary progressive aphasia. *Annals of neurology*. 2008;63(6):709-19.
23. Verbeek M, Schoonenboom S. Liquordiagnostiek bij dementie. *Tijdschr voor neurol en neurochir*. 2005;106:54-62.
24. Rosso SM, Heutink P, Tibben A, et al. New insights in frontotemporal dementia. *Nederlands tijdschr voor geneeskunde*. 2000;144:1575-80.
25. Kertesz A, McMonagle P, Blair M, et al. The evolution and pathology of frontotemporal dementia. *Brain*. 2005;128:1996-2005.
26. Neumann M, Rademakers R, Roeber S, et al. Frontotemporal lobar degeneration with FUS pathology. *Brain*. 2009;132:2922-31.
27. Verbeek MM, Otte-Holler I, Ruiters DJ, et al. Inflammatory mechanisms in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Tijdschrift voor gerontologie en geriatric*. 1997;28(5):213-8.