

Klaudia Kluj-Kozłowska<sup>1,2</sup>, Emilia J. Sitek<sup>3,4</sup>, Agnieszka Skrzypkowska<sup>5</sup>,  
Ewa Narożańska<sup>6</sup>, Bogna Brockhuis<sup>7</sup>, Jarosław Stawek<sup>3,4</sup>, Aneta Domagała<sup>8</sup>,  
Stanisław Milewski<sup>1</sup>

Received: 14.11.2020

Accepted: 24.11.2020

Published: 30.11.2020

## Progresja zaburzeń językowych i poznawczych u pacjentów z wariantem logopenicznym afazji pierwotnej postępującej – seria przypadków

Progression of language and cognitive impairment in patients with the logopenic variant of primary progressive aphasia – case series

<sup>1</sup> Instytut Logopedii, Wydział Filologiczny, Uniwersytet Gdański, Gdańsk, Polska

<sup>2</sup> Centrum Diagnostyki i Terapii Neurologopedycznej, Gdańsk, Polska

<sup>3</sup> Zakład Pielęgniarstwa Neurologiczno-Psychiatrycznego, Wydział Nauk o Zdrowiu z IMMiT, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk, Polska

<sup>4</sup> Oddział Neurologii, Szpital Specjalistyczny św. Wojciecha, Copernicus Podmiot Leczniczy, Gdańsk, Polska

<sup>5</sup> Wydział Nauk o Zdrowiu z IMMiT, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk, Polska

<sup>6</sup> Poradnia Zaburzeń Pamięci, Szpital Specjalistyczny św. Wojciecha, Copernicus Podmiot Leczniczy, Gdańsk, Polska

<sup>7</sup> Zakład Medycyny Nuklearnej, Wydział Nauk o Zdrowiu z IMMiT, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk, Polska

<sup>8</sup> Katedra Logopedii i Językoznawstwa Stosowanego, Wydział Humanistyczny, Uniwersytet Marii Skłodowskiej-Curie, Lublin, Polska

Adres do korespondencji: Emilia Sitek, Oddział Neurologii, Szpital Specjalistyczny św. Wojciecha, al. Jana Pawła II 50, 80-462 Gdańsk, tel.: +48 58 768 46 61, faks: +48 58 340 92 90,

e-mail: emilia.sitek@gumed.edu.pl

### Streszczenie

**Cel:** W pracy przedstawiono wyniki długoterminowej obserwacji czworga pacjentów z rozpoznaniem wariantu logopenicznego afazji pierwotnej postępującej (*logopenic variant of primary progressive aphasia*, lvPPA). **Materiał i metoda:** U czterech osób z lvPPA (trzech kobiet i jednego mężczyzny) dostępne były wyniki 3–4 ocen kompetencji językowej i funkcji poznawczych. Długość obserwacji mieściła się w przedziale od 2 do 4 lat. W ocenie kompetencji językowej uwzględniono badanie mowy opowieściowej, nazywania, rozumienia słów i zdań, powtarzania, czytania i pisanie. W badaniu neuropsychologicznym, jeśli było to możliwe, oceniano sprawność wzrokowo-przestrzenną, prakcję, pamięć i funkcje wykonawcze. **Wyniki:** W momencie rozpoznania lvPPA anomia nie była objawem izolowanym. U pacjentów obserwowano szybkie pogorszenie w zakresie komunikacji zarówno ustnej, jak i pisemnej. Spośród różnych sprawności językowych stosunkowo najdłużej względnie dobrze zachowane były głośne czytanie i rozumienie słów o wysokiej częstotliwości użycia. W ocenie mowy opowieściowej stwierdzano postępujące zubożenie zawartości informacyjnej wypowiedzi, które ujawniało się głównie poprzez redukcję użycia rzeczowników i czasowników oraz wzrost użycia zaimków. Na zaawansowanym etapie choroby zawartość informacyjna wypowiedzi była bardzo niska. U wszystkich pacjentów obserwowano również znaczące pogorszenie w zakresie funkcji wzrokowo-przestrzennych, prakcji i pamięci epizodycznej oraz konwersję do pełnoobjawowego otępienia. **Wnioski:** Progresja objawów językowych i poznawczych w lvPPA, mimo pewnej różnorodności, jest względnie szybka. Pacjenci osiągają stadium otępienia w ciągu 1–2 lat od diagnozy, niekiedy nawet przed upływem 2 lat od deklarowanego początku objawów. Planując długoterminową opiekę nad osobami z lvPPA, powinno się uwzględnić tempo postępu choroby i dość szybką progresję do pełnoobjawowego otępienia.

**Słowa kluczowe:** afazja pierwotna postępująca, choroba Alzheimer, język, otępienie

### Abstract

**Aim:** The paper presents longitudinal observation of four patients diagnosed with the logopenic variant of primary progressive aphasia (lvPPA). **Materials and methods:** The results of 3–4 language and cognitive assessments were available for four individuals (three women, one man) with lvPPA. The length of the observation period was 2–4 years. Language evaluation was comprehensive and addressed narrative speech, naming, word and sentence comprehension, repetition, reading and writing. Neuropsychological examination, whenever feasible, assessed visuospatial function, praxis, memory and executive functions. **Results:** Anomia was not an isolated symptom at the time of lvPPA diagnosis. Rapid deterioration of both spoken and written communication was observed. Reading aloud single words and high-frequency word comprehension were preserved longer than other linguistic competences. The narrative speech was progressively impoverished in terms of idea density, manifested by a reduced use of nouns and verbs in particular and an increased use of pronouns. At the advanced stage of the disease, the idea density was very low. There was marked deterioration of visuospatial functions, praxis and episodic memory in all patients. Progression to full-blown dementia was observed in all

patients. **Conclusions:** The progression of linguistic and cognitive symptoms in lvPPA, albeit slightly heterogeneous, is relatively fast. The patients usually reach dementia stage within 1–2 years of the diagnosis and sometimes even earlier than 2 years of the declared symptom onset. When planning long-term management of lvPPA cases, rapid deterioration and progression to full-blown dementia within a relatively short time should be considered.

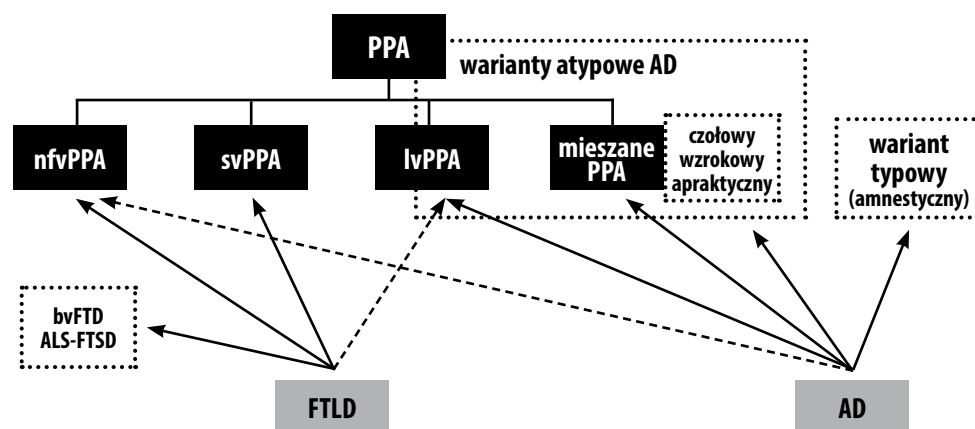
**Keywords:** aphasia, primary progressive, Alzheimer's disease, language, dementia

## WARIANT LOGOPENICZNY AFAZJI PIERWOTNEJ POSTĘPUJĄCEJ – OBRAZ KLINICZNY

Objawy afatyczne mogą być pierwszą manifestacją atypowego procesu neurozwyrodnieniowego. Afazja pierwotna postępująca (*primary progressive aphasia*, PPA) to zespół postępujących zaburzeń językowych, które są spowodowane chorobą neurozwyrodnieniową, najczęściej zwyrodnieniem czołowo-skroniowym (*frontotemporal lobar degeneration*, FTLD) lub chorobą Alzheimera (*Alzheimer's disease*, AD). W spektrum PPA zgodnie z aktualnie obowiązującymi kryteriami (Gorno-Tempini *et al.*, 2011) wyróżnia się trzy warianty: 1) z zaburzoną płynnością mowy (z dominującą apraksją mowy lub agramatyzmem; *non-fluent variant PPA*, nfvPPA), 2) semantyczny (*semantic variant PPA*, svPPA) oraz 3) logopeniczny (*logopenic variant PPA*, lvPPA). Dwa pierwsze warianty PPA są zazwyczaj skutkiem FTLD. Wariant logopeniczny PPA, włączony do spektrum PPA w roku 2011 (Gorno-Tempini *et al.*, 2011; Sitek *et al.*, 2014a; Vandenberghe, 2016), najczęściej jest atypową manifestacją AD, dlatego też wcześniej wzorzec zaburzeń typowy dla

lvPPA był opisywany jako językowy lub afatyczny wariant AD (Sitek, 2018). Poza wariantem logopenicznym/językowym/afatycznym w spektrum atypowych manifestacji AD można wyróżnić warianty: tylny (wzrokowy, zanik korowy tylny), apraktyczny (ciemieniowy, obupółkulowy) i czołowy/behawioralny/wykonawczy (Dubois *et al.*, 2014) (ryc. 1). W obrazie klinicznym każdego z wariantów atypowych na plan pierwszy wysuwa się deficyt inny niż amnestyczny, jednak zaburzenia pamięci, charakterystyczne przede wszystkim dla typowej postaci AD, pojawiają się w ciągu pierwszych kilku lat choroby i wykazują właściwą dla AD progresję.

U pacjentów z lvPPA spowodowanym AD obserwuje się bardziej uogólnione deficyty językowe (Teichmann *et al.*, 2013). Za obecnością patologii alzheimerowskiej u większości pacjentów z lvPPA przemawiają badania obrazowe, które pozwalają na oznaczenie złogów beta-amyloidu (Bergeron *et al.*, 2018), natomiast najbardziej wiarygodnym markerem patologii alzheimerowskiej w badaniu funkcji językowych jest deficyt pętli fonologicznej w teście Powtarzania cyfr wprost (Giannini *et al.*, 2017). Niektórzy pacjenci z PPA spowodowanym AD ujawniają mieszaną postać PPA (Louwersheimer *et al.*, 2016).



AD – choroba Alzheimera

ALS-FTSD – spektrum stwardnienia zanikowego bocznego i otępienia czołowo-skroniowego

bvFTD – wariant behawioralny otępienia czołowo-skroniowego

FTLD – zwyrodnienie czołowo-skroniowe

lvPPA – wariant logopeniczny afazji pierwotnej postępującej

nfvPPA – wariant niepłynny (z zaburzoną płynnością mowy) afazji pierwotnej postępującej

PPA – afazja pierwotna postępująca

svPPA – wariant semantyczny afazji pierwotnej postępującej

Uwaga: schemat ma charakter uproszczony, nie umieszczono na nim wszystkich postaci klinicznych AD i FTLD. Postacie lvPPA i mieszane PPA odpowiadają łącznym językowemu wariantowi AD.

Na plan pierwszy w obrazie klinicznym lvPPA wysuwają się anomia i deficyt fonologiczny (Leyton *et al.*, 2014). Na etapie diagnozy zaburzenia fonologiczne są zazwyczaj nasilone i obejmują trudności z powtarzaniem zdań oraz serii słów. W próbie powtarzania trzech słów z Mini-Mental State Examination (MMSE) lub innego testu przesiewowego pacjent często powtarza tylko jedno słowo, a niekiedy zamiast słów nieodtworzonych pojawiają się neologizmy. W próbach powtarzania zdań badany nie tylko pomija poszczególne wyrazy, ale przede wszystkim zniekształca je pod względem fonologicznym. W próbach nazywania obecne są błędy wskazujące na deficyt fonologiczny, czyli parafazy fonemiczne, a na bardziej zaawansowanym etapie choroby – również kontaminacje, omówienia parafatyczno-żargonowe i neologizmy. W przypadku parafazy fonemicznych obserwuje się błędy substytucji, dodania lub pominięcia bez towarzyszących zniekształceń artykulacyjnych, charakterystycznych dla wariantu niepełnego (Leyton i Hodges, 2013). Podpowiedzi fonemiczne, właśnie z powodu deficytu fonologicznego, nie są skuteczne i mogą prowokować neologizmy czy inne zniekształcenia (przykładowo: próbując zaktualizować słowo „paleta” po podpowiedzi „pa”, pacjent podaje odpowiedź „patela”) (Kluj-Kozłowska *et al.*, 2017). Wyniki prób fluencji fonemicznej mogą być w lvPPA bardzo obniżone, ale czasami są porównywalne do wyników osób z klasyczną postacią AD (Sitek *et al.*, 2015a).

Dyskretny deficyt fonologiczny może skutkować trudnościami z przetwarzaniem pseudosłów – ich powtarzaniem, ale też odczytywaniem (Meyer *et al.*, 2015) – i różnicowaniem pojedynczych fonemów (Johnson *et al.*, 2020). Przewagę deficytu fonologicznego nad leksykalno-semantycznym ujawnia także wzorzec wykonania prób fluencji słownej, w którym dominuje obniżenie fluencji fonemicznej. Próby aktualizacji słów na podstawie definicji lub zadano pytania bywają dla pacjenta trudniejsze od prób nazywania konfrontacyjnego, gdyż wymagają przetwarzania materiału bodźcowego w pętli fonologicznej.

Zubożenie mowy spontanicznej wiąże się po pierwsze z zaburzeniami pamięci krótkotrwałej materiału słownego, które uniemożliwiają planowanie i realizację dłuższych wypowiedzi. Po drugie pauzy w mowie spontanicznej u pacjenta z lvPPA pojawiają się z powodu trudności z aktualizacją słów, najczęściej rzeczowników (Mack *et al.*, 2015). W mowie opisowej u osób z lvPPA obserwuje się rzadsze używanie rzeczowników i częstsze stosowanie zaimków (Sitek *et al.*, 2015b).

Grupa pacjentów z lvPPA nie jest jednorodna. U niektórych chorych anomia ma początkowo charakter względnie izolowany, u innych zaś stosunkowo wcześniej pojawiają się trudności z rozumieniem czy powtarzaniem pojedynczych słów o złożonej strukturze fonologicznej (Leyton *et al.*, 2015).

Osoby z lvPPA ujawniają większe trudności z orientacją (Flanagan *et al.*, 2014), głębsze zaburzenia pamięci epizodycznej (Butts *et al.*, 2015) i operacyjnej (Butts *et al.*, 2015) oraz bardziej nasilone zaburzenia przetwarzania materiału wzrokowo-przestrzennego (Watson *et al.*, 2018) niż osoby z innymi wariantami PPA.

Zaburzenia pamięci epizodycznej, typowe dla AD, występują również u osób z lvPPA, choć początkowo są niekiedy ograniczone do pamięci materiału werbalnego. Ocena pamięci epizodycznej u osoby z zaburzeniami komunikacji słownej nie może ograniczać się do testów przesiewowych, w których dominują zadania werbalne. W przypadku podejrzenia PPA obok oceny profilu zaburzeń językowych jednym z głównych celów badania neuropsychologicznego jest ocena pamięci epizodycznej. Z uwagi na wpływ zaburzeń językowych na wykonanie testów pamięci słownej szczególnie przydatna w neuropsychologicznej diagnostyce różnicowej wariantu logopenicznego i niepełnego jest ocena pamięci materiału wzrokowo-przestrzennego z użyciem Testu Figury Złożonej Reya (Ramanan *et al.*, 2016). W lvPPA obserwuje się nie tylko głębsze trudności z odzwierciedleniem materiału po odroczeniu, ale też większe nasilenie zaburzeń pamięci bezpośredniej słownej i wzrokowej (Harris *et al.*, 2019).

Zaburzenia pamięci operacyjnej w lvPPA początkowo dotyczą głównie zadań wymagających przetwarzania materiału słownego (Fuxe *et al.*, 2013). W porównaniu z pacjentami z typową postacią AD osoby z lvPPA mają większe zaburzenia pamięci operacyjnej (materiału słownego) (Magnin *et al.*, 2013; Mendez *et al.*, 2019), natomiast zaburzenia pamięci długotrwałej są w podobnym stopniu nasilone w różnych wariantach AD o wczesnym początku (Mendez *et al.*, 2019). Zgodnie z wynikami najnowszej metaanalizy w lvPPA nasilenie zaburzeń uwagi, kalkulii, pamięci wzrokowo-przestrzennej i funkcji wykonawczych jest zbliżone do nasilenia zaburzeń językowych (Kamath *et al.*, 2020).

## PROGRESJA ZABURZEŃ JĘZYKOWYCH W lvPPA

W lvPPA zaburzenia nazywania nie tylko są bardziej nasilone niż w nvPPA w momencie diagnozy, ale również wykazują szybszą progresję (Leyton *et al.*, 2019). Na zaawansowanym etapie choroby może się pojawić żargon afatyczny (Funayama *et al.*, 2019) czy logoklonia (Nakagawa *et al.*, 2019). W piśmiennictwie dominują opisy progresji choroby w badaniu kontrolnym po około 12 miesiącach, niekiedy po 24 miesiącach (Rogalski *et al.*, 2011), ale opisano też przypadek z 46-miesięczną obserwacją (Etcheverry *et al.*, 2012). W jednym z badań obserwacja trwała do 6 lat (Ferrari *et al.*, 2019), lecz nie opisywano dokładnie poszczególnych aspektów funkcji językowych.

W trakcie trwania choroby wypowiedzi pacjentów ulegają stopniowemu zubożeniu, a do trudności z wyszukiwaniem słów dołączają się problemy z rozumieniem długich komunikatów, czytaniem i pisaniami.

## PROGRESJA ZABURZEŃ POZNAWCZYCH W lvPPA

U chorych z lvPPA na etapie rozpoznania zaburzenia poznawcze są często bardziej nasilone niż u chorych z nvPPA

(Kluj-Kozłowska *et al.*, 2018). Progresja zaburzeń jest w lvPPA szybsza niż w pozostałych wariantach PPA (Harciarek *et al.*, 2014; Matias-Guiu *et al.*, 2015). Nasilenie zaburzeń poznawczych mierzone skalą Addenbrooke's Cognitive Examination (ACE) zazwyczaj jest powiązane z poziomem niesprawności w złożonych czynnościach życia codziennego (Jang *et al.*, 2012). W porównaniu z klasyczną postacią AD w lvPPA dochodzi również do szybszej progresji zaburzeń poznawczych mierzonych skalą ACE (Hsieh *et al.*, 2012). Według jednego z badań zaburzenia pozajęzykowe pojawiają się u pacjentów z lvPPA średnio po około 26 tygodniach od początku zaburzeń językowych (Matias-Guiu *et al.*, 2015), w innym otępienie łagodne stwierdzano średnio po 4 latach (Funayama *et al.*, 2019). Większość chorych – co jest spójne z obserwacjami z praktyki klinicznej – spełnia kryterium otępienia już w ciągu 12 miesięcy od wystąpienia deficytu językowego (Leyton *et al.*, 2013). Warto zauważyć, iż nie jest to zgodne z ogólnymi kryteriami PPA (Gorno-Tempini *et al.*, 2011), co może wynikać z faktu, że ogólne kryteria oparto na wskazówkach Mesulama sformułowanych na podstawie obserwacji pacjentów z afazją głównie w przebiegu FTLD. Trudno ocenić, jaki wpływ na postęp lvPPA w zakresie funkcji poznawczych ma często stosowane w omawianej grupie chorych leczenie inhibitorami acetylocholinesterazy (Ferrari *et al.*, 2019).

## PACJENCI

Poniżej przedstawiono dane czworga pacjentów z lvPPA, zdiagnozowanych w latach 2007–2015, spełniających (w momencie badania lub na podstawie oceny retrospektywnej) kryteria diagnostyczne tego wariantu PPA według Gorno-Tempini i wsp. (2011), u których dostępne były wyniki minimum trzech badań neuropsychologicznych wykonanych w ciągu 2–3 lat, co pozwala na przesłanie progresji zaburzeń językowych i poznawczych na materiale polskojęzycznym. Początkowy i najbardziej nasilony objaw stanowiła u wszystkich chorych anomia. W żadnym z opisanych przypadków nie były dostępne badania biomarkerowe z płynu mózgowo-rdzeniowego. U każdego z chorych wykonano badania neuroobrazowe z użyciem rezonansu magnetycznego i tomografii emisyjnej pojedynczego fotonu (*single-photon emission computed tomography*, SPECT), w których stwierdzono dominację zmian lewopółkulowych. Rozpoznanie lvPPA ustalono jednak na poziomie I, gdyż hipoperfuzja w badaniu SPECT obejmowała większy obszar półkuli lewej, niż wskazano to w kryteriach diagnostycznych dla rozpoznania na poziomie II. Wyniki pacjentów nr 1–3 nie były wcześniej opisywane. Wyniki pierwszego badania pacjentki nr 4 opublikowano wcześniej (Sitek *et al.*, 2014b, 2008), ale bez obserwacji długoterminowej, która jest przedmiotem niniejszej pracy. Pacjenci nr 1–3 uczestniczyli w toku obserwacji w indywidualnej terapii funkcji językowych, prowadzonej z różną intensywnością i częstotliwością.

## Pacjentka nr 1

U pacjentki nr 1 pierwsze badanie neuropsychologiczne wykonano po około 3 latach od wystąpienia początkowych objawów choroby, kiedy do anomii dołączyły się istotne klinicznie zaburzenia pamięci słownej. Na tym etapie badana potrzebowała wsparcia osoby bliskiej w wykonywaniu jedynie wybranych złożonych czynności życia codziennego (*activities of daily living*, ADL), których nie wykonywała na co dzień (np. pieczenie ciasta). W ciągu kolejnego roku przestała gotować, ponieważ myliła przyprawy, a później nie była już w stanie samodzielnie funkcjonować poza domem. Nie potrafiła skorzystać z domofonu, by wejść do mieszkania. Pod koniec okresu obserwacji poziom funkcjonowania chorej odpowiadał pograniczu otępienia w stopniu łagodnym i umiarkowanym. W zakresie objawów neuropsychiatrycznych zaznaczał się szczególnie lęk, któremu następnie zaczęła towarzyszyć apatia. W badaniu neurologicznym w okresie 2-letniej obserwacji, poza zaburzeniami afatycznymi, nie stwierdzono nieprawidłowości.

## Pacjentka nr 2

U pacjentki nr 2 wywiad od męża wskazywał, iż zaburzenia komunikacji słownej pojawiły się rok przed pierwszym badaniem neuropsychologicznym, jednak wobec całości kształtu danych klinicznych wydaje się, że mogły wystąpić wcześniej. Na początku obserwacji poziom funkcjonowania badanej w życiu codziennym odpowiadał łagodnym zaburzeniom poznawczym (*mild cognitive impairment*, MCI), a po 3 latach obserwacji – otępieniu w stopniu umiarkowanym. Deficytem językowym i poznawczym towarzyszyły zaburzenia zachowania, nadmierna koncentracja na sobie i cechy rozhamowania. Pacjentka nie potrafiła już posługiwać się przedmiotami codziennego użytku, samodzielnie się umyć ani ubrać. Występowały problemy z jedzeniem i połykaniem – chora wkładała wszystko na raz do ust i nie mogła pogryźć ani przełknąć pokarmu (sugeruje to zarówno dysfagię, jak i problemy wykonawcze), który w rezultacie trzeba było miksować. Pojawiły się zachowania użytkownika. W badaniu neurologicznym stwierdzono żywsze odruchy głębokie z kończyn prawych i wzmożone plastycznie napięcie mięśniowe w prawej kończynie górnej, co wskazywało na objawy piramidowe prawostronne i zespół parkinsonowski.

## Pacjent nr 3

U pacjenta nr 3 nasilone trudności w zakresie komunikacji językowej zaobserwowano po chemioterapii. Do zaburzeń aktualizacji słów szybko dołączyły się: znaczące skrócenie wypowiedzianej frazy, niepełność mowy i logoklonia. Na samym początku obserwacji chory był całkowicie sprawny w ADL, m.in. zajmował się bardzo rozbudowanym ogródkiem działkowym. U pacjenta występował nasilony niepokój, w późniejszym okresie

|  | Pacjentka nr 1 |           |                | Pacjentka nr 2 |         |                | Pacjent nr 3 |          |       |      | Pacjentka nr 4 |      |           |
|--|----------------|-----------|----------------|----------------|---------|----------------|--------------|----------|-------|------|----------------|------|-----------|
| Wiek pojawienia się zaburzeń językowych [lata] | 68             |           |                | 62             |         |                | 66           |          |       |      | 74             |      |           |
| Wiek w momencie badania [lata/miesiące]        | 71/6           | 72/9      | 73/9           | 63/4           | 64/9    | 66/6           | 68/3         | 69/3     | 70/8  | 71/6 | 76/2           | 78/2 | 79/2      |
| <b>Nazywanie i kompetencja semantyczna</b>     |                |           |                |                |         |                |              |          |       |      |                |      |           |
| BNT/30   | 5              | 0         | 0              | -              | -       | -              | 5/15         | 5/15     | 2/15  | 3/15 | 1/15           | -    | -         |
| Nazywanie w odpowiedzi na pytania z BDAE/30    | 12             | 8         | 0              | -              | -       | -              | 25           | 16       | 7     | 4    | 8              | 0    | -         |
| Sydney Language Battery:                       |                |           |                |                |         |                |              |          |       |      |                |      |           |
| Nazywanie/Wskazywanie/Skojarzenia/30           | 5/19/22        | 0/16/10   | -/8/-          | 7/25/22        | 0/16/13 | -/6/3          | -/22/17      | 11/21/14 | -     | -    | -              | -    | -         |
| PALS:  |                |           |                |                |         |                |              |          |       |      |                |      |           |
| • zwierzęta: nazywanie; wskazywanie/10         | 3; 8           | 1; 6      | 1; 2           | 2; 10          | 0; 9    | -              | 3; 10        | 3; 9     | 2; 8  | 0; 4 | -              | -    | -         |
| • narzędzia: nazywanie; wskazywanie/10         | 3; 9           | 0; 9      | 0; 7           | 6; 10          | 0; 10   | -              | 8; 10        | 5; 10    | 3; 10 | 1; 9 | -              | -    | -         |
| Nazywanie z ACE-III/12                         | 2              | 2         | -              | 2              | 0       | -              | 4            | -        | -     | -    | -              | -    | -         |
| PALPA: rzeczowniki/12                          | -              | -         | -              | 8              | 2       | 0              | -            | -        | -     | -    | -              | -    | -         |
| PALPA: czasowniki/12                           | -              | -         | -              | 8              | 1       | -              | -            | -        | -     | -    | -              | -    | -         |
| <b>Próby fluencji słownej:</b>                 |                |           |                |                |         |                |              |          |       |      |                |      |           |
| • semantyczna: zwierzęta (60 sekund)           | 3              | 1         | - <sup>1</sup> | 7              | 0       | -              | 6            | 4        | 1     | 2    | -              | -    | -         |
| • fonemiczna: K/P/M (60 sekund)                | 3/1/4          | 1/0/0     | -/1/0          | 3/-/-          | 1/-/-   | -              | 3/-/-        | 1/-/-    | -/-/- | 1    | -              | -    | -         |
| <b>Rozumienie mowy</b>                         |                |           |                |                |         |                |              |          |       |      |                |      |           |
| Polecenia z BDAE/15                            | 8              | 6         | 0              | 8              | 3       | 2              | 11           | 5        | 4     | 2    | 10             | 3    | 2         |
| <b>Powtarzanie</b>                             |                |           |                |                |         |                |              |          |       |      |                |      |           |
| Powtarzanie zdań z BDAE: częste; rzadkie/8     | 0; 0           | Przerwano |                | 4; 2           | 1; 0    | -              | 5; 3         | 1; 2     | -     | -    | 2; 0           | 1; 0 | Przerwano |
| <b>Pisanie</b>                                 |                |           |                |                |         |                |              |          |       |      |                |      |           |
| Dyktando elementarne z BDAE/15                 | 14             | 13        | 7              | 13             | 6       | - <sup>2</sup> | 14           | 15       | 1     | -    | 9              | 5    | 0         |
| Pisanie wyrazów pod dyktando z BDAE/10         | 6              | 3         | -              | 9              | 2       |                | 5            | 2        | -     |      | 4              | 4    | -         |
| Pisanie przy pokazywaniu desygatów/10          | 6              | 2         | -              | 8              | 1       |                | 2            | 1        | -     |      | 7              | 0    | -         |
| <b>Czytanie</b>                                |                |           |                |                |         |                |              |          |       |      |                |      |           |
| Czytanie słów z BDAE/30                        | 30             | 29        | 21             | 27             | 21      | - <sup>2</sup> | 27           | 25       | 22    | 7    | 29             | 12   | 0         |
| Czytanie zdań z BDAE/10                        | 9              | 8         | 4              | 8              | 1       |                | 9            | 6        | -     | -    | 8              | -    | -         |

<sup>1</sup> Badany nie rozumie instrukcji.  
<sup>2</sup> Zniesiona zdolność czytania i pisania.  
**BDAE** – Boston Diagnostic Aphasia Examination; **BNT** – Boston Naming Test; **PALPA** – Psycholinguistic Assessment of Language Processing in Aphasia; **PALS** – Progressive Aphasia Language Scale.

Tab. 1. Progresja zaburzeń językowych u czworga pacjentów z wariantem logopenicznym afazji pierwotnej postępującej

z towarzyszącą apatią. W 4. roku obserwacji pojawiły się problemy z chodzeniem po schodach spowodowane apraksją – pacjent nie wiedział, jak ma ustawić nogi. Nie potrafił także używać sztućców ani włożyć przygotowanego ubrania. Nie rozpoznawał swojej klatki schodowej i nie wiedział, jak do niej wejść. Występowały zaburzenia orientacji w terenie. Pojawiły się objawy piramidowe prawostronne pod postacią wygórowanych odruchów głębokich, a następnie cechy zespołu parkinsonowskiego pod postacią wzmożonego plastycznie napięcia mięśniowego i zaburzeń chodu.

### Pacjentka nr 4

Pacjentka nr 4 z własnej inicjatywy poszukiwała wyjaśnienia swoich trudności językowych, trwających mniej więcej 2 lata. Na etapie pierwszego badania była w pełni samodzielna w ADL, z wyjątkiem sytuacji wymagających sprawności komunikacyjnej. W trakcie obserwacji przez wiele miesięcy przebywała za granicą, z językiem polskim miała kontakt jedynie przez kilka godzin w ciągu dnia. Po powrocie wymagała całodziennej opieki i ujawniała nasilone pobudzenie psychoruchowe. W badaniu neurologicznym obecne były drżenie pozycyjne i kinetyczne kończyn górnych oraz dodatni objaw z gładziny czoła.

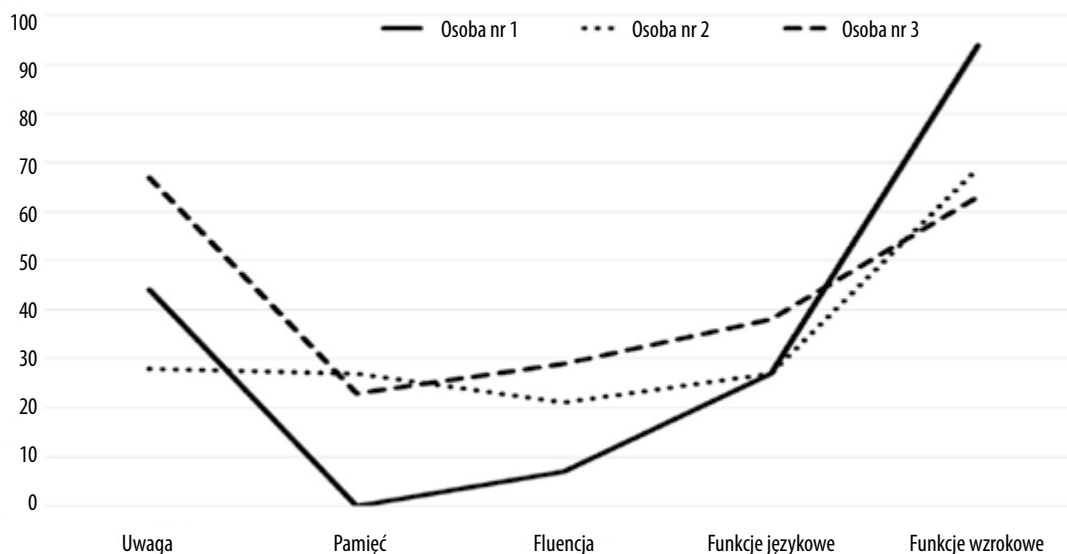
### METODY

W badaniu funkcji językowych wykorzystano wybrane próby z Bostońskiego Testu do Badania Afazji [Boston Diagnostic Aphasia Examination, BDAE: ocenę dyskursu narracyjnego z użyciem obrazka „Podkradanie ciasteczek”, próbę Nazywanie w odpowiedzi na pytania (Responsive naming), Polecenia (Commands), Powtarzanie zdań, próby czytania i pisma], Bostoński Test Nazywania (Boston Naming Test, BNT), próby fluencji semantycznej i fonemicznej oraz próby oceniające kompetencję leksykalno-semantyczną [z Sydney Language Battery (SYDBAT), Psycholinguistic Assessments of Language Processing in Aphasia (PALPA), Progressive Aphasia Language Scale (PALS)].

W analizie dyskursu narracyjnego na użytek niniejszej pracy oceniono wybrane parametry mowy, ze szczególnym uwzględnieniem tych, które odnoszą się do struktury leksykalnej wypowiedzi. Wzięto pod uwagę: całkowitą długość wypowiedzi, procent rzeczowników, czasowników i zaimków w pierwszej minucie wypowiedzi, procent wyrazów autosemantycznych nazywających (rzeczowników, czasowników i przymiotników) oraz wskaźnik bogactwa leksykalnego (*type to token ratio*, TTR).

Zakres badania funkcji poznawczych zależał od stanu klinicznego i sprawności komunikacyjnej pacjenta, gdyż w przypadku nasilonych zaburzeń rozumienia mowy wykonanie





Ryc. 2. Profil wykonania testu Addenbrooke's Cognitive Examination III u trzech pacjentów z wariantem logopenicznym afazji pierwotnej postępującej w badaniu pierwszym. Wyniki podano w procentach dla każdej podskali z uwagi na zróżnicowaną rozpiętość wyników w każdej podskali

niektórych prób nie było możliwe. Ogólny stan kliniczny oceniano z użyciem Klinicznej Skali Oceny Ośpienia (Clinical Dementia Rating, CDR), a globalny stan funkcji poznawczych – z wykorzystaniem skal MMSE i/lub ACE-III. Do pomiaru funkcji wzrokowo-przestrzennych użyto wybranych podtestów Visual Object and Space Perception (VOSP) oraz kopii z Testu Figury Złożonej (TFZ) Reya. Prakcję oceniono za pomocą Interlocking Fingers Test. Do pomiaru pamięci epizodycznej posłużyły próba uczenia 10 słów i odczone odtworzenie z TFZ Reya.

## WYNIKI OCENY FUNKCJI JĘZYKOWYCH

U wszystkich pacjentów w badaniu pierwszym stwierdzono znaczące nasilenie anomii i zaburzeń powtarzania zdań (tab. 1). Trudności te nie miały jednak w momencie rozpoznania charakteru izolowanego (ryc. 2). Ocena zdolności przeszukiwania zasobów leksykalnych nie była podczas niektórych badań możliwa z uwagi na duże nasilenie zaburzeń mowy, niepozwalające na zrozumienie istoty zadania. W toku obserwacji stwierdzano narastanie zaburzeń w zakresie komunikacji ustnej i pisemnej, przy czym niekiedy zdolność głośnego czytania pojedynczych słów była zachowana dłużej niż zdolność pisania. Rozumienie pojedynczych wysokofrekwencyjnych słów było częściowo zachowane nawet na zaawansowanym etapie choroby.

W toku obserwacji znacząco pogarszała się informatywność wypowiedzi narracyjnych. W mowie pacjentów redukcji ulegało użycie rzeczowników (ryc. 3), czasowników (ryc. 4) i wyrazów autosemantycznych nazywających (ryc. 5). Jednocześnie obserwowano wzrost użycia zaimków (ryc. 6). Wypowiedzi na bardziej zaawansowanym etapie choroby cechowała niska różnorodność leksykalna (ryc. 7).

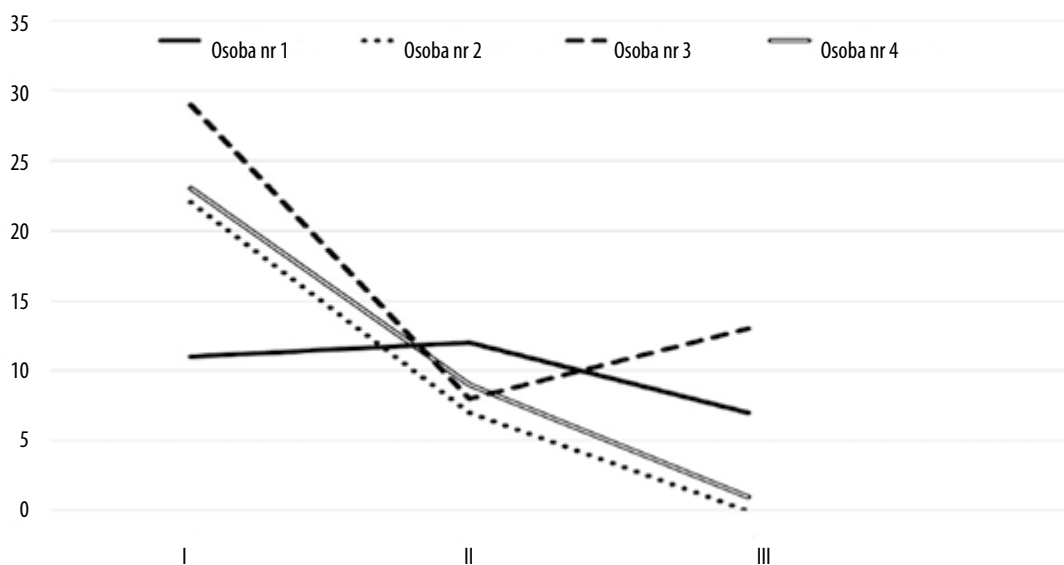
## WYNIKI OCENY FUNKCJI POZNAWCZYCH

U wszystkich pacjentów w przebiegu choroby doszło do znaczącego pogorszenia w zakresie funkcji wzrokowo-przestrzennych, prakcji i pamięci epizodycznej (tab. 2 i 3). Wykonana w badaniu pierwszym u trojga pacjentów ocena pamięci słownej wskazuje na głębokie zaburzenia pamięci bezpośredniej i spłaszczoną krzywą uczenia (tab. 4). U dwóch osób trudnościami w odtwarzaniu prezentowanego materiału towarzyszyły problemy z selekcją śladów pamięciowych od skojarzeń pod postacią wtrąceń w próbach odtwarzania lub fałszywie pozytywnych rozpoznań.

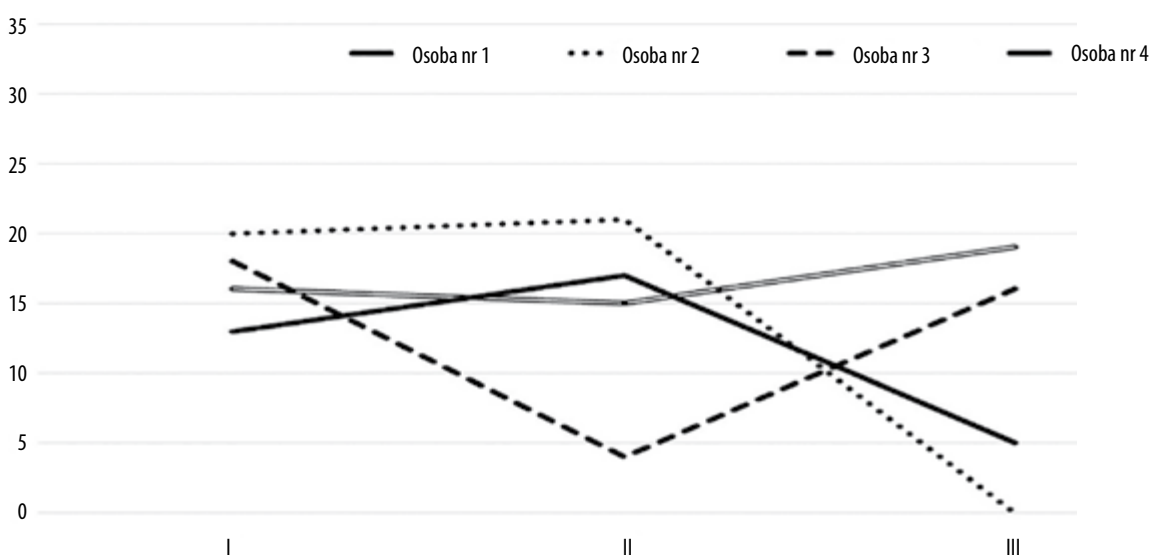
## OMÓWIENIE

U pacjentów z lvPPA zaburzenia językowe i poznawcze mają charakter bardziej uogólniony niż w pozostałych typach PPA (Kamath *et al.*, 2020) i cechują się szybszą progresją. W badaniu własnym w ciągu około 3 lat obserwacji stan chorych pogarszał się znacząco, aż do otępienia w stopniu umiarkowanym. W piśmiennictwie brakuje prac dokumentujących profil progresji zaburzeń w lvPPA. Poza pracą opisującą długoterminową obserwację trójki chorych (Etcheverry *et al.*, 2012) dominują doniesienia z obserwacji krótkoterminowej albo dane z badań przesiewowych.

Wyniki uzyskane w naszym badaniu wskazują na to, że progresji zaburzeń językowych towarzyszy postępująca deterioracja w zakresie funkcjonowania poznawczego. Na równoległe nasilenie się deficytu językowego i poznawczego wskazywały już wcześniej analizy Machuldy i wsp. (2013). U wszystkich pacjentów z lvPPA w toku obserwacji stwierdzono progresję zaburzeń leksykalnych, która w wypowiedziach narracyjnych manifestowała się częstszym użyciem



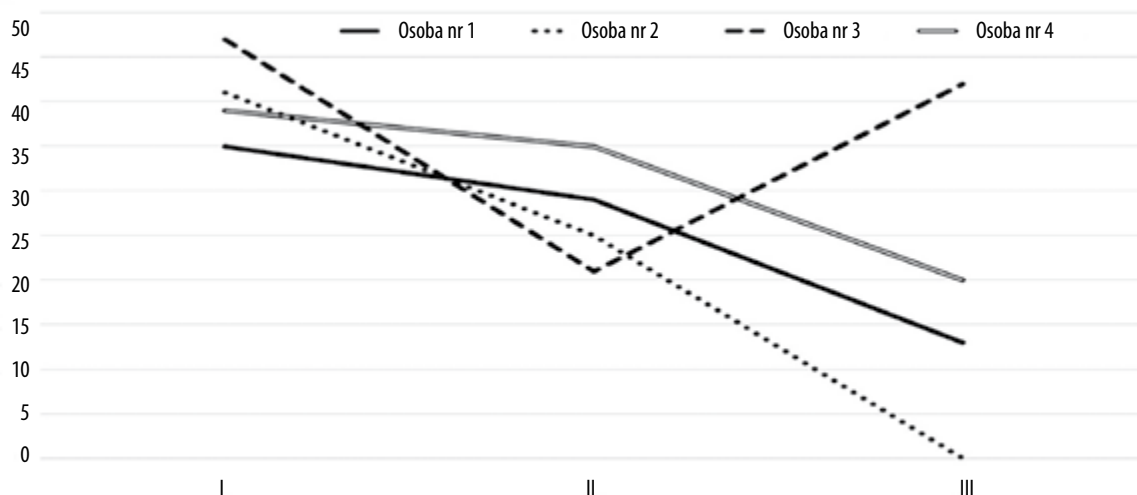
Ryc. 3. Procent użycia rzeczowników w pierwszej minucie wypowiedzi narracyjnej dotyczącej obrazka „Podkradanie ciasteczek” u czworga pacjentów z wariantem logopenicznym afazji pierwotnej postępującej w trzech kolejnych badaniach



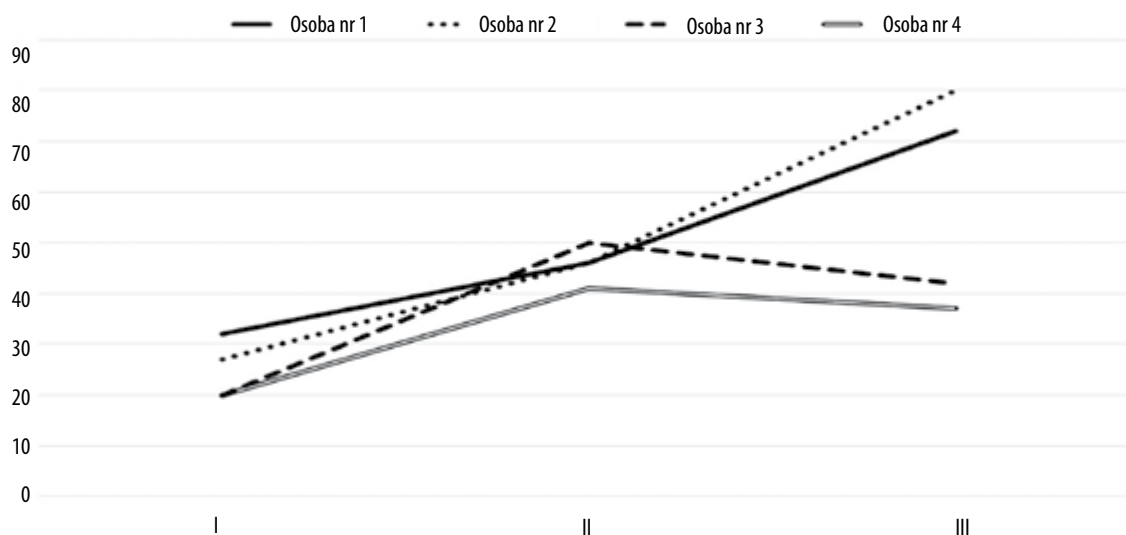
Ryc. 4. Procent użycia czasowników w pierwszej minucie wypowiedzi narracyjnej dotyczącej obrazka „Podkradanie ciasteczek” u czworga pacjentów z wariantem logopenicznym afazji pierwotnej postępującej w trzech kolejnych badaniach

zaimków i redukcją użycia wyrazów autosemantycznych nazywających. Etcheverry i wsp. (2012) wykonali jedynie globalną ocenę mowy spontanicznej, bez szczegółowej charakterystyki leksykalnej wypowiedzi, co uniemożliwia porównanie wzorca progresji zaburzeń w tym zakresie. Spadek informatywności wypowiedzi i mowa zaimkowa są typowe dla bardziej zaawansowanych stadiów klasycznej postaci AD. Zubożenie leksykalne wypowiedzi jest związane z nasileniem zaburzeń poznawczych u osób z AD (Kavé i Dassa, 2018), a ocena mowy wiązanej może być wykorzystywana jako wiarygodny marker zaawansowania choroby (Ahmed *et al.*, 2013). U jednego z naszych pacjentów zubożeniu wypowiedzi towarzyszyła logoklonia, opisywana wcześniej w lvPPA (Nakagawa *et al.*, 2019).

U chorego z lvPPA często już pierwsza ocena psychometryczna ujawnia problemy z pamięcią epizodyczną, co jest wyraźnie widocznie w przedstawionym tu materiale klinicznym. Profil i nasilenie zaburzeń poznawczych są bliskie obserwowanym w klasycznej postaci AD. U osób z lvPPA zaburzenia wzrokowo-przestrzenne stwierdzano zarówno w zadaniach wzrokowo-konstrukcyjnych, jak i wzrokowo-percepcyjnych, co jest spójne z danymi z piśmiennictwa (Watson *et al.*, 2018). W badaniu własnym u trojga pacjentów między pierwszym a drugim badaniem stwierdzono bardzo znaczące pogorszenie w podteście Niekompletne litery z baterii VOSP. Warto zauważyć, że podtest ten bywa szczególnie trudny nie tyle z uwagi na zaburzenia gnozy wzrokowej, ile



Ryc. 5. Procent użycia wyrazów autosemantycznych nazywających w pierwszej minucie wypowiedzi narracyjnej dotyczącej obrazka „Podkradanie ciasteczek” u czworga pacjentów z wariantem logopenicznym afazji pierwotnej postępującej w trzech kolejnych badaniach



Ryc. 6. Procent użycia zaimków w pierwszej minucie wypowiedzi narracyjnej dotyczącej obrazka „Podkradanie ciasteczek” u czworga pacjentów z wariantem logopenicznym afazji pierwotnej postępującej w trzech kolejnych badaniach

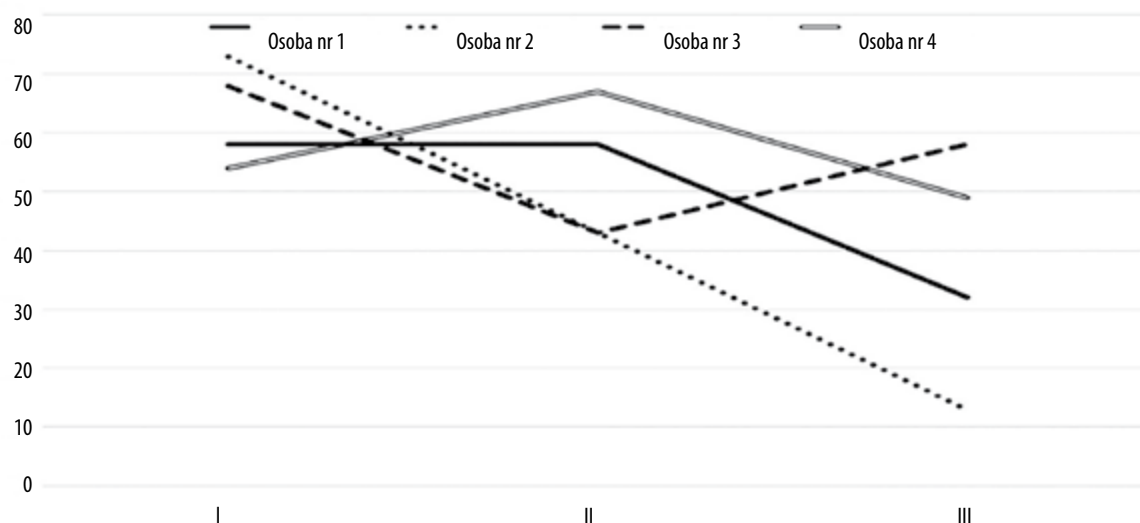
na konieczność aktualizacji nazwy litery, co wykazano w próbie eksperymentalnej u pacjentki nr 1. Chora mimo braku możliwości nazwania liter potrafiła je wskazać na tablicy z alfabetem. Taki wzorzec trudności sugeruje, iż przyczyną porażki we wspomnianym zadaniu, wykonywanym zgodnie ze standardową procedurą, może być także deficyt językowy. U naszych pacjentów, tak jak w doniesieniu Etchevery i wsp. (2012), wystąpiła apraksja. Niestety niemożliwe było wykazanie obecności zaburzeń uwagi, gdyż wszystkie testy uwagi wystandaryzowane dla populacji polskiej wymagają przetwarzania materiału słownego.

W naszym badaniu tylko u jednej z czterech osób udało się uwidocznić – opisywaną niekiedy jako typowa cecha lvPPA – dysocjację między pamięcią materiału werbalnego

a pamięcią materiału wzrokowego (Magnin *et al.*, 2013). U dwóch osób ocena pamięci wzrokowej z użyciem standardowych narzędzi nie była możliwa – u jednej z powodu zaburzeń rozumienia mowy, a u drugiej z powodu nasilonych deficytów wzrokowo-konstrukcyjnych. U pacjentek nr 1 i nr 2 między pierwszym a drugim badaniem nie stwierdzono progresji zaburzeń pamięci wzrokowej.

U trojga chorych obserwowano nasilony niepokój, co jest spójne z danymi francuskimi (Magnin *et al.*, 2013). U ostatniej pacjentki pobudzenie psychoruchowe obserwowane w badaniu trzecim również było najprawdopodobniej związane z niepokojem. Machulda i wsp. (2013) zaproponowali wyodrębnienie trzech postaci lvPPA: 1) łagodnej afazji z krótkim czasem trwania choroby (łagodne typowe lvPPA), 2) łagodnej afazji z długim





Ryc. 7. Wskaźnik bogactwa leksykalnego na podstawie pierwszej minuty wypowiedzi narracyjnej dotyczącej obrazka „Podkradanie ciasteczek” u czworga pacjentów z wariantem logopenicznym afazji pierwotnej postępującej w trzech kolejnych badaniach

|   | Pacjentka nr 1 |      |      | Pacjentka nr 2 |      |      | Pacjent nr 3 |      |      | Pacjentka nr 4 |      |      |
|---|----------------|------|------|----------------|------|------|--------------|------|------|----------------|------|------|
| <b>Wiek [lata/miesiące]</b>                 | 71/6           | 72/9 | 73/9 | 63/4           | 64/9 | 66/6 | 68/3         | 70/8 | 71/6 | 76/2           | 78/2 | 79/2 |
| <b>Czas trwania wypowiedzi w sekundach</b>  | 81             | 117  | 195  | 52             | 81   | 97   | 154          | 130  | 152  | 121            | 108  | 106  |
| <b>Liczba słów w ciągu pierwszej minuty</b> | 72             | 41   | 60   | 41             | 28   | 15   | 34           | 52   | 31   | 61             | 69   | 75   |

Tab. 2. Parametry czasowe wypowiedzi narracyjnych pacjentów z wariantem logopenicznym afazji pierwotnej postępującej w trzech badaniach

|   | Pacjentka nr 1 |                           |                | Pacjentka nr 2 |                |      | Pacjent nr 3 |      |                | Pacjentka nr 4 |      |      |           |
|---|----------------|---------------------------|----------------|----------------|----------------|------|--------------|------|----------------|----------------|------|------|-----------|
| <b>Wiek pojawienia się zaburzeń językowych [lata]</b> | 68             |                           |                | 62             |                |      | 66           |      |                | 74             |      |      |           |
| <b>Wykształcenie</b>                                  | Średnie        |                           |                | Średnie        |                |      | Zawodowe     |      |                | Średnie        |      |      |           |
| <b>Wiek [lata/miesiące]</b>                           | 71/6           | 72/9                      | 73/9           | 63/4           | 64/9           | 66/6 | 68/3         | 69/3 | 70/8           | 71/6           | 76/2 | 78/2 | 79/2      |
| <b>CDR</b>  | 0,5/1          | 1                         | 1/2            | 0,5            | 1              | 2    | 0,5/1        | 1    | 2              | 2              | 0,5  | 2    | 2         |
| <b>Przesiewowa ocena funkcji poznawczych:</b>         |                |                           |                |                |                |      |              |      |                |                |      |      |           |
| • ACE-III/100   | 31             | 19                        | -              | 33             | -              | -    | 42           | -    | -              | -              | -    | -    | -         |
| • MMSE/30   | -              | -                         | -              | -              | -              | -    | 15           | 6    | -              | -              | -    | -    | -         |
| <b>Funkcje wzrokowo-przestrzenne:</b>                 |                |                           |                |                |                |      |              |      |                |                |      |      |           |
| • VOSP – Niekompletne litery/20                       | 18             | Nieosiągalne <sup>2</sup> | -              | 17             | - <sup>1</sup> | -    | 17           | 9    | - <sup>1</sup> | -              | -    | -    | -         |
| • VOSP – Liczenie punktów/10                          | 10             | 10                        | 6              | 10             | - <sup>1</sup> | -    | 9            | 5    | -              | -              | -    | -    | -         |
| • VOSP – Analiza sześciątów/10                        | 10             | 10                        | - <sup>1</sup> | 3              | -              | -    | 8            | 2    | -              | -              | -    | -    | -         |
| • TFZ Reya/Taylor/36                                  | 35             | 33,5                      | 30             | 30             | 28             | -    | -            | -    | -              | -              | 32   | 29   | Przerwano |
| <b>Praksja</b>  |                |                           |                |                |                |      |              |      |                |                |      |      |           |
| Interlocking Fingers Test/4                           | 3              | 4                         | 1              | -              | 1              | 0    | -            | -    | 0              | 0              | -    | -    | -         |
| <b>Pamięć epizodyczna</b>                             |                |                           |                |                |                |      |              |      |                |                |      |      |           |
| TFZ Reya/Taylor po odroczeniu/36                      | 10             | 15,5                      | - <sup>1</sup> | 6              | 7              | -    | -            | -    | -              | -              | -    | -    | -         |

<sup>1</sup> Badany nie rozumie instrukcji.

<sup>2</sup> Pacjentka była w stanie dobrać 19 liter niekompletnych do kompletnych wzorców, nazywanie liter nie było możliwe.

**ACE-III** – Addenbrooke’s Cognitive Examination III; **CDR** – Clinical Dementia Rating; **MMSE** – Mini-Mental State Examination; **TFZ** – Test Figury Złożonej; **VOSP** – Visual Object and Space Perception Test.

Tab. 3. Progresja zaburzeń poznawczych u czworga pacjentów z wariantem logopenicznym afazji pierwotnej postępującej

|                       | <b>Krzywa uczenia</b> | <b>Intruzje</b> | <b>Po 10 min [intruzje]</b> | <b>Rozpoznanie odroczone skorygowane [prawidłowe/fałszywe]</b> |
|-----------------------|-----------------------|-----------------|-----------------------------|--|
| <b>Pacjentka nr 1</b> | 1-0-2-1-3             | 1               | 2 [0]                       | 0 [8/11]   |
| <b>Pacjentka nr 2</b> | 1-2-2-3-3             | -               | 1 [0]                       | 7 [7/0]  |
| <b>Pacjent nr 3</b>   | 1-1-3-4-4             | 3               | 2 [0]                       | 9 [9/0]  |

Tab. 4. Wyniki prób uczenia 10 słów prezentowanych pacjentom na piśmie (na pojedynczych kartach) w badaniu pierwszym

czasem trwania choroby (łagodnie atypowe lvPPA) oraz 3) nasilonej afazji z długim czasem trwania choroby (nasilone typowe lvPPA). Bezpośrednie porównanie nasilenia zaburzeń afatycznych naszych pacjentów do gradacji nasilenia opisanej w przywołanej wyżej pracy nie jest możliwe ze względu na odmienność metodyki badania zaburzeń językowych. W badaniu Machuldy i wsp. w grupie z nasiloną afazją były osoby chorujące od 3–5 lat, u naszych badanych ostatnią ocenę funkcji językowych przeprowadzono po 4–5 latach od momentu pojawienia się pierwszych objawów, tak więc grupy można uznać za względnie porównywalne pod kątem długości trwania choroby. U wszystkich naszych pacjentów, podobnie jak w badaniu z Rochester, obserwowano znaczące nasilenie zaburzeń językowych i poznawczych. Dodatkowo nasze wyniki – z uwagi na prospektywny charakter oceny – wskazują bezpośrednio na szybkie tempo progresji zarówno deficytów językowych, jak i deficytów poznawczych. Podsumowując: coraz więcej prac sugeruje, iż wariant lvPPA nie do końca wpisuje się w kryteria ogólne rozpoznawania PPA, zgodnie z którymi deficyty poznawcze powinny się pojawiać znacznie później niż językowe i nie mogą stanowić znaczącej przyczyny niesprawności pacjenta w ciągu 2 pierwszych lat choroby.

Diagnostyka różnicowa wariantu PPA jest istotna nie tylko ze względu na postępowanie niefarmakologiczne, ale również w związku z planowaniem farmakoterapii. U pacjentów z nasiloną postacią lvPPA, u których podejrzewa się AD, możliwe jest zastosowanie inhibitorów acetylocholinesterazy i memantyny – leków rekomendowanych w otępieniu w AD.

## WNIOSKI

Wariant logopeniczny PPA charakteryzuje się szybką progresją zaburzeń językowych i poznawczych. W zakresie funkcji językowych już na wczesnym etapie choroby ulega redukcji informatywność wypowiedzi i dochodzi do uogólnionego pogorszenia kompetencji językowej. Deficytem językowym towarzyszą narastające zaburzenia pamięci operacyjnej i epizodycznej, na późniejszym etapie wyraźne są też zaburzenia funkcji wzrokowo-przestrzennych i praktycznej. Na zaawansowanym etapie choroby profil zaburzeń poznawczych jest podobny jak w klasycznej postaci AD.

W planowaniu długoterminowej opieki nad pacjentem z lvPPA warto uwzględnić szybką progresję objawów i ryzyko konwersji do pełnoobjawowego otępienia w ciągu kilkunastu miesięcy od rozpoznania.

### Konflikt interesów

*Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.*

### Podziękowania

*Dziękujemy Pani mgr Ewie Mazurkiewicz, neurologopedzie, za wieloletnią współpracę w opiece nad trojgiem pacjentów opisanych w niniejszej pracy.*

## Piśmiennictwo

- Ahmed S, Haigh AMF, de Jager CA et al.: Connected speech as a marker of disease progression in autopsy-proven Alzheimer's disease. *Brain* 2013; 136: 3727–3737.
- Bergeron D, Gorno-Tempini ML, Rabinovici GD et al.: Prevalence of amyloid- $\beta$  pathology in distinct variants of primary progressive aphasia. *Ann Neurol* 2018; 84: 729–740.
- Butts AM, Machulda MM, Duffy JR et al.: Neuropsychological profiles differ among the three variants of primary progressive aphasia. *J Int Neuropsychol Soc* 2015; 21: 429–435.
- Dubois B, Feldman HH, Jacova C et al.: Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol* 2014; 13: 614–629.
- Etcheverry L, Seidel B, Grande M et al.: The time course of neurolinguistic and neuropsychological symptoms in three cases of logopenic primary progressive aphasia. *Neuropsychologia* 2012; 50: 1708–1718.
- Ferrari C, Polito C, Vannucchi S et al.: Primary progressive aphasia: natural history in an Italian cohort. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2019; 33: 42–46.
- Flanagan EC, Tu S, Ahmed S et al.: Memory and orientation in the logopenic and nonfluent subtypes of primary progressive aphasia. *J Alzheimers Dis* 2014; 40: 33–36.
- Foxe DG, Irish M, Hodges JR et al.: Verbal and visuospatial span in logopenic progressive aphasia and Alzheimer's disease. *J Int Neuropsychol Soc* 2013; 19: 247–253.
- Funayama M, Nakagawa Y, Nakajima A et al.: Dementia trajectory for patients with logopenic variant primary progressive aphasia. *Neurol Sci* 2019; 40: 2573–2579.
- Giannini LAA, Irwin DJ, McMillan CT et al.: Clinical marker for Alzheimer disease pathology in logopenic primary progressive aphasia. *Neurology* 2017; 88: 2276–2284.
- Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S et al.: Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology* 2011; 76: 1006–1014.
- Harciaek M, Sitek EJ, Kertesz A: The patterns of progression in primary progressive aphasia – implications for assessment and management. *Aphasiology* 2014; 28: 964–980.
- Harris JM, Saxon JA, Jones M et al.: Neuropsychological differentiation of progressive aphasic disorders. *J Neuropsychol* 2019; 13: 214–239.
- Hsieh S, Hodges JR, Leyton CE et al.: Longitudinal changes in primary progressive aphasias: differences in cognitive and dementia staging measures. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2012; 34: 135–141.
- Jang J, Cushing N, Clemson L et al.: Activities of daily living in progressive non-fluent aphasia, logopenic progressive aphasia and Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2012; 33: 354–360.
- Johnson JCS, Jiang J, Bond RL et al.: Impaired phonemic discrimination in logopenic variant primary progressive aphasia. *Ann Clin Transl Neurol* 2020; 7: 1252–1257.
- Kamath V, Sutherland ER, Chaney GA: A meta-analysis of neuropsychological functioning in the logopenic variant of primary progressive aphasia: comparison with the semantic and non-fluent variants. *J Int Neuropsychol Soc* 2020; 26: 322–330.
- Kavé G, Dassa A: Severity of Alzheimer's disease and language features in picture descriptions. *Aphasiology* 2018; 32: 27–40.
- Kluj-Kozłowska K, Sitek EJ, Milewski S: Analiza jakościowa błędów nazywania oraz reakcji na podpowiedzi fonemiczne w różnicowaniu wariantów logopenicznego i niepełnego afazji pierwotnej postępującej. *Logopedia* 2017; 46: 219–238 [Kluj-Kozłowska K, Sitek EJ, Milewski S: Qualitative analysis of naming errors and of responsiveness to phonemic cueing in differentiating logopenic and non-fluent variants of primary progressive aphasia. *Logopedia* 2017; 46: 181–199].
- Kluj-Kozłowska K, Sitek EJ, Milewski S: Analiza porównawcza profilu zaburzeń językowych u pacjentów polskojęzycznych z wariantem logopenicznym i niepełnym afazji pierwotnej postępującej. *Forum Logopedyczne* 2018; 26: 63–72.
- Leyton CE, Hodges JR: Towards a clearer definition of logopenic progressive aphasia. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2013; 13: 396.
- Leyton CE, Ballard KJ, Piguot O et al.: Phonologic errors as a clinical marker of the logopenic variant of PPA. *Neurology* 2014; 82: 1620–1627.

- Leyton CE, Hodges JR, McLean CA et al.: Is the logopenic-variant of primary progressive aphasia a unitary disorder? *Cortex* 2015; 67: 122–133.
- Leyton CE, Hsieh S, Mioshi E et al.: Cognitive decline in logopenic aphasia: more than losing words. *Neurology* 2013; 80: 897–903.
- Leyton CE, Landin-Romero R, Liang CT et al.: Correlates of anomia in non-semantic variants of primary progressive aphasia converge over time. *Cortex* 2019; 120: 201–211.
- Louwensheimer E, Keulen MA, Steenwijk MD et al.: Heterogeneous language profiles in patients with primary progressive aphasia due to Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2016; 51: 581–590.
- Machulda MM, Whitwell JL, Duffy JR et al.: Identification of an atypical variant of logopenic progressive aphasia. *Brain Lang* 2013; 127: 139–144.
- Mack JE, Chandler SD, Meltzer-Asscher A et al.: What do pauses in narrative production reveal about the nature of word retrieval deficits in PPA? *Neuropsychologia* 2015; 77: 211–222.
- Magnin E, Chopard G, Ferreira S et al.: Initial neuropsychological profile of a series of 20 patients with logopenic variant of primary progressive aphasia. *J Alzheimers Dis* 2013; 36: 799–808.
- Matias-Guiu JA, Cabrera-Martín MN, Moreno-Ramos T et al.: Clinical course of primary progressive aphasia: clinical and FDG-PET patterns. *J Neurol* 2015; 262: 570–577.
- Mendez MF, Monserratt LH, Liang LJ et al.: Neuropsychological similarities and differences between amnesic Alzheimer's disease and its non-amnesic variants. *J Alzheimers Dis* 2019; 69: 849–855.
- Meyer AM, Snider SF, Campbell RE et al.: Phonological short-term memory in logopenic variant primary progressive aphasia and mild Alzheimer's disease. *Cortex* 2015; 71: 183–189.
- Nakagawa Y, Funayama M, Kato M: Logoclonia might be a characteristic of logopenic variant primary progressive aphasia at an advanced stage: potential mechanisms underlying logoclonia. *J Alzheimers Dis* 2019; 70: 515–524.
- Ramanan S, Flanagan E, Leyton CE et al.: Non-verbal episodic memory deficits in primary progressive aphasias are highly predictive of underlying amyloid pathology. *J Alzheimers Dis* 2016; 51: 367–376.
- Rogalski E, Cobia D, Harrison TM et al.: Progression of language decline and cortical atrophy in subtypes of primary progressive aphasia. *Neurology* 2011; 76: 1804–1810.
- Sitek EJ, Barczak A, Kluj-Kozłowska K et al.: Is descriptive writing useful in the differential diagnosis of logopenic variant of primary progressive aphasia, Alzheimer's disease and mild cognitive impairment? *Neurol Neurochir Pol* 2015a; 49: 239–244.
- Sitek EJ, Barczak A, Narożańska E et al.: Afazja pierwotna postępująca – zastosowanie nowych kryteriów diagnostycznych w praktyce klinicznej. *Pol Przegl Neurol* 2014a; 10: 23–33.
- Sitek EJ, Kluj-Kozłowska K, Kozłowski M et al.: Wykorzystanie analizy próbek mowy opisowej pacjentów z afazją pierwotną postępującą (PPA) w diagnostyce różnicowej wariantu PPA. *Forum Logopedyczne* 2015b; 23: 75–83.
- Sitek EJ, Narożańska E, Brockhuis B et al.: Neuroimaging in the differential diagnosis of primary progressive aphasia – illustrative case series in the light of new diagnostic criteria. *Pol J Radiol* 2014b; 79: 251–258.
- Sitek EJ, Narożańska E, Wieczorek D et al.: Fluent primary progressive aphasia: a pure language disorder distinct from semantic dementia? *Acta Neuropsychol* 2008; 6: 279–292.
- Sitek EJ: Diagnostyka różnicowa afazji pierwotnej postępującej w przebiegu choroby Alzheimerera. In: Domagała A, Sitek E (eds.): *Choroba Alzheimerera. Zaburzenia komunikacji językowej*. Harmonia Universalis, Gdańsk 2018.
- Teichmann M, Kas A, Boutet C et al.: Deciphering logopenic primary progressive aphasia: a clinical, imaging and biomarker investigation. *Brain* 2013; 136: 3474–3488.
- Vandenberghe R: Classification of the primary progressive aphasias: principles and review of progress since 2011. *Alzheimers Res Ther* 2016; 8: 16.
- Watson CL, Possin K, Allen IE et al.: Visuospatial functioning in the primary progressive aphasias. *J Int Neuropsychol Soc* 2018; 24: 259–268.