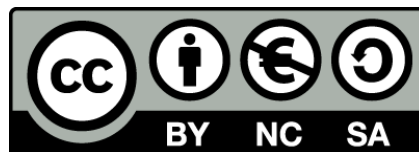




UNIVERSITAT DE  
BARCELONA

## Estratègies d'intervenció de la parla i el llenguatge en individus amb Afàsia Progressiva Primària

Núria Montagut Colomer

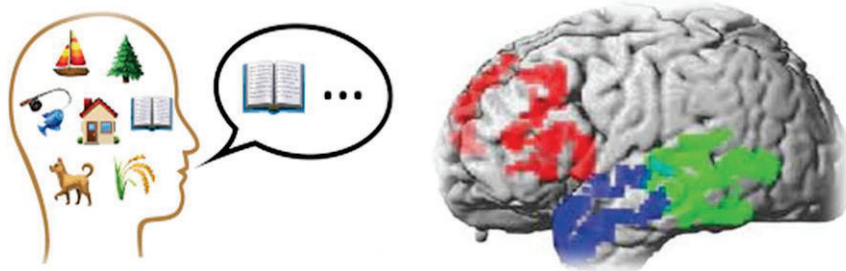


Aquesta tesi doctoral està subjecta a la llicència **Reconeixement- NoComercial – Compartir Igual 4.0. Espanya de Creative Commons.**

Esta tesis doctoral está sujeta a la licencia **Reconocimiento - NoComercial – Compartir Igual 4.0. España de Creative Commons.**

This doctoral thesis is licensed under the **Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0. Spain License.**

# ESTRATÈGIES D'INTERVENCIÓ DE LA PARLA I EL LLENGUATGE EN INDIVIDUS AMB AFÀSIA PROGRESSIVA PRIMÀRIA



## DOCTORANDA

Núria Montagut Colomer

## DIRECTORS DE TESI

Raquel Sánchez-Valle Díaz

Sergi Borrego Écija

Programa de Doctorat Medicina i Recerca Translacional  
Facultat de Medicina i Ciències de la Salut. Universitat de Barcelona

Desembre 2023





# **ESTRATÈGIES D'INTERVENCIÓ DE LA PARLA I EL LLENGUATGE EN INDIVIDUS AMB AFÀSIA PROGRESSIVA PRIMÀRIA**

Memòria de tesi doctoral presentada per **NÚRIA MONTAGUT COLOMER** per optar al grau de doctora per la Universitat de Barcelona

Dirigida per:

Dra. Raquel Sánchez-Valle Díaz, Cap del servei de neurologia i de la Unitat d'Alzheimer i altres trastorns cognitius, Hospital Clínic de Barcelona. FRCB-IDIBAPS. Universitat de Barcelona

Dr. Sergi Borrego Écija, Unitat d'Alzheimer i altres trastorns cognitius, Hospital Clínic de Barcelona. IDIBAPS. Universitat de Barcelona

Programa de Doctorat Medicina i Recerca Translacional  
Facultat de Medicina i Ciències de la Salut. Universitat de Barcelona  
Desembre 2023



*La veritable comunicació no comença parlant sinó escoltant*  
*La principal condició del bon comunicador és saber escoltar*  
*(Mario Kaplún)*

AL JORDI

A L'AINA

AL JAN



## AGRAÏMENTS

Gràcies a totes les persones que m'han ajudat a arribar en aquesta etapa professional tan important i han fet possible que aquest treball s'hagi realitzat amb èxit.

En primer lloc, als meus directors, la Raquel i el Sergi, gràcies per empenyem en aquesta "aventura", per guiar-me i supervisar-me en tot moment. Gràcies per deixar-me aprendre al vostre costat, per la vostra paciència, ajuda, dedicació i sobretot per l'excel·lent coneixement i valors que m'heu transmès.

A l'equip de la Unitat d'Alzheimer i altres Trastorns Cognitius, companys de la Unitat de Parkinson i Trastorns del Moviment, a tots els companys de l'hospital de dia de malalties neurodegeneratives, companys de neurologia i neurocirurgia, a l'Anna, la Maite i la Laura.

Als companys del "Multilingual Aphasia and Dementia Research Lab" de la Universitat de Texas, Austin per deixar-me compartir coneixements i aprendre al seu costat. Un especial agraïment a la Stephanie per donar-me suport professionalment i amistat.

A tots els pacients i als seus familiars per deixar-me aprendre d'ells i posar-m'ho fàcil en tot moment.

A les meves amigues de sempre de Manresa que m'acompanyen tota la vida i em fan riure amb els seus consells en moments de tensió.

A tota la meva família directe i política, en especial als meus pares Ramiro i Rosa per ajudar-me amb tot el què he necessitat, donar-me suport, estar sempre al meu costat i creure en mi.

Finalment, però no l'últim, l'agraïment més gran, sincer i de tot cor al JORDI per la seva incansable paciència, ajuda, suport, comprensió, per donar-me bons consells tan en l'àmbit professional com personal i per tot el què es pot demanar amb el teu company de vida. Gràcies per estar al meu costat en tot moment i acompanyar-me durant tots aquests anys. I als meus fills, l'Aina i el Jan per formar part d'aquest camí junts. Sense el suport de tots ells estic més que segura que aquest treball no hagués estat possible.

MOLTES I MOLTES GRÀCIES!





## **FINANÇAMENT**

Aquest treball ha estat finançat per l'Hospital Clínic de Barcelona a través del Pla Estratègic de Recerca I Innovació en Salut de la Generalitat de Catalunya (PERIS SLT002/16/00408 a la dra. Raquel Sánchez-Valle); a la Fundació Marató de TV3, Spain (grant no. 20143810 a dra. Raquel Sánchez-Valle); Premi Emili Letang and FBBVA Joan Rodés i Josep Baselga grants (Hospital Clínic de Barcelona) atorgat al dr. Sergi Borrego-Ecija; beca de permís sabàtic a l'estranger (Hospital Clínic de Barcelona) atorgat a Núria Montagut (2022); beca intensificació per a la recerca (Hospital Clínic de Barcelona) atorgat a Núria Montagut (2023).



## ÍNDEX

<b>1.</b>	<b>ABREVIATURES I ACRÒNIMS.....</b>	<b>17</b>
<b>2.</b>	<b>ENUMERACIÓ DELS ARTICLES DE LA TESI.....</b>	<b>21</b>
<b>3.</b>	<b>RESUM DE LA TESI.....</b>	<b>25</b>
<b>4.</b>	<b>INTRODUCCIÓ.....</b>	<b>29</b>
	4.1 Definició, antecedents i epidemiologia de l'Afàsia Progressiva Primària	31
	4.2 Criteris diagnòstics i variants clíniques d'Afàsia Progressiva Primària	35
	4.3 El rol del logopeda en les Afàsies Progressives Primàries .....	42
	4.4 Avaluació de la parla i el llenguatge en l'Afàsia Progressiva Primària....	42
	4.5 Intervenció de la parla i el llenguatge en l'Afàsia Progressiva Primària	45
	4.6 Modalitats terapèutiques en l'Afàsia Progressiva Primària: presencialitat i teleteràpia .....	53
<b>6.</b>	<b>HIPÒTESIS .....</b>	<b>55</b>
<b>7.</b>	<b>OBJECTIUS .....</b>	<b>59</b>
<b>8.</b>	<b>MATERIAL, MÈTODES, I RESULTATS.....</b>	<b>63</b>
	Errorless Learning Therapy in Semantic Variant of Primary Progressive Aphasia .....	65
	Multifocal Transcranial Direct Current Stimulation in Primary Progressive Aphasia Does Not Provide a Clinical Benefit Over Speech Therapy.....	75
	Barcelona scale for buccophonatory apraxia: Quantitative assessment tool	89
	Effects of Script Training in the three variants of Primary Progressive Aphasia .....	99
<b>9.</b>	<b>DISCUSSIÓ.....</b>	<b>139</b>
<b>10.</b>	<b>CONCLUSIONS.....</b>	<b>151</b>
<b>11.</b>	<b>BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>155</b>



---

## **1. ABREVIATURES I ACRÒNIMS**

---



## ABREVIATURES I ACRÒNIMS

<b>APP</b>	Afàsia Progressiva Primària
<b>vnfAPP</b>	Variant no fluent de l'Afàsia Progressiva Primària
<b>vlAPP</b>	Variant logopèica de l'Afàsia Progressiva Primària
<b>vsAPP</b>	Variant semàntica de l'Afàsia Progressiva Primària
<b>DFLT</b>	Degeneració lobular frontotemporal
<b>DFT</b>	Demència frontotemporal
<b>MAPT</b>	Proteïna associada a microtúbuls tau
<b>GRN</b>	Progranulina
<b>RM</b>	Ressonància magnètica
<b>PET</b>	Tomografia per emissió de positrons
<b>RMf</b>	Ressonància magnètica funcional
<b>SPECT</b>	Tomografia computeritzada per emissió de fotó únic
<b>MA</b>	Malaltia d'Alzheimer
<b>PSP</b>	Paràlisis supranuclear progressiva
<b>DCB</b>	Degeneració corticobasal
<b>WAB</b>	Western Aphasia Battery
<b>NAT</b>	Northwestern Anagram Test
<b>BNT</b>	Boston Naming Test
<b>PPT</b>	Test de Piràmides i Palmeres
<b>PPVT</b>	Peabody Picture Vocabulary Test
<b>tDCS</b>	Estimulació elèctrica transcranial per corrent directe
<b>EBAB</b>	Escala Barcelona per a l'apràxia bucofonatoria
<b>VISTA</b>	Video Implemented Script Training for Aphasia





---

## **2. ENUMERACIÓ DELS ARTICLES DE LA TESI**

---



## ENUMERACIÓ DELS ARTICLES DE LA TESI

La tesi es presenta en format de compendi de publicacions.

La tesi consta de 4 articles que pertanyen a l'àrea de coneixement de la logopèdia i les afàsies:

### ARTICLE 1:

**Montagut N**, Borrego-Écija S, Castellví M, Rico I, Reñé R, Balasa M, Lladó A, Sánchez-Valle R. Errorless Learning Therapy in Semantic Variant of Primary Progressive Aphasia. *J Alzheimers Dis.* 2021;79(1):415-422. doi: 10.3233/JAD-200904. PMID: 33285632.

IF 4.160; Q2 Scimago Journal Rank (SJR)

### ARTICLE 2:

Borrego-Écija S, **Montagut N**, Martín-Trias P, Vaqué-Alcázar L, Illán-Gala I, Balasa M, Lladó A, Casanova-Mollà J, Bargalló N, Valls-Solé J, Lleó A, Bartrés-Faz D, Sánchez-Valle R. Multifocal Transcranial Direct Current Stimulation in Primary Progressive Aphasia Does Not Provide a Clinical Benefit Over Speech Therapy. *J Alzheimers Dis.* 2023;93(3):1169-1180. doi: 10.3233/JAD-230069. PMID: 37182884.

IF 4.0; Q2 Journal Citation Reports (JCR)

### ARTICLE 3:

**Montagut N**, Borrego-Écija S, Herrero J, Lladó A, Balasa M, Muñoz E, Valdeoriola F, Sánchez-Valle R. Barcelona scale for buccophonatory apraxia: Quantitative assessment tool. *Neurologia (Engl Ed).* 2022 Oct 19:S2173-5808(22)00140-7. doi: 10.1016/j.nrleng.2022.09.006. Epub ahead of print. PMID: 36272532.

IF 5.486; Q1 Journal Citation Reports (JCR)

### ARTICLE 4:

**Núria Montagut**, Sergi Borrego-Écija, Jorge Herrero, Magdalena Castellví, Mircea Balasa Albert Lladó, Stephanie Grasso, Raquel Sánchez-Valle. Effects of script training in the three variants of primary progressive aphasia. En revisió.



---

### **3. RESUM DE LA TESI**

---



## RESUM DE LA TESI

**Títol:** Estratègies d'intervenció de la parla i el llenguatge en individus amb Afàsia Progressiva Primària

**Introducció:** L'Afàsia Progressiva Primària (APP) és un síndrome clínic de naturalesa neurodegenerativa caracteritzat per un deteriorament progressiu de la parla i el llenguatge. Es descriuen tres variants d'APP. La variant semàntica de l'afàsia progressiva primària (vsAPP), la variant no fluent/agramatical de l'afàsia progressiva primària (vnfAPP) i la variant logopèdica de l'afàsia progressiva primària (vlAPP). Actualment no existeix un tractament curatiu i les intervencions no farmacològiques com la logopèdia busquen compensar i mantenir la comunicació funcional d'aquests persones, encara que les evidències envers a la seva eficàcia són escasses. Per aquest motiu, existeix la necessitat d'ampliar la recerca per demostrar l'eficàcia d'intervencions logopèdiques per tal de compensar els dèficits en la parla i el llenguatge en individus amb APP.

**Hipòtesis:** Les hipòtesis de cada un dels articles que conformen la present tesi doctoral són: 1) La teràpia de l'aprenentatge sense error tindrà un efecte positiu en aspectes concrets del llenguatge de manera immediata i a curt termini en els pacients amb la variant semàntica d'Afàsia Progressiva Primària. 2) L'estimulació elèctrica transcranial de baixa intensitat per corrent directe (tDCS) junt amb la intervenció logopèdica podria generar un millor rendiment clínic en algunes tasques de llenguatge amb pacients amb APP. 3) La creació d'escala per valorar l'apràxia bucofonatòria es necessària per avaluar quantitativament les característiques verbals i no verbals dels pacients amb la variant no fluent/agramatical de l'APP. 4) La versió modificada de la teràpia de l'entrenament de guions a través del Video Implemented Script Training for Aphasia (VISTA) millorarà aspectes del llenguatge i la parla amb pacients amb APP.

**Objectius:** Els objectius de cada un dels treballs que conformen la present tesi doctoral són: 1) Avaluar l'efecte immediat i a curt termini de la teràpia de l'aprenentatge sense errors sobre aspectes concrets del llenguatge en pacients amb la vsAPP. 2) Avaluar la tolerabilitat i l'eficàcia de la tDCS combinada amb logopèdia en les tres variants d'APP examinant el rendiment clínic en diferents tasques de llenguatge. 3) Crear una escala



quantitativa per a l'apràxia bucofonatòria i avaluar-la en pacients amb la vnfAPP i altres malalties neurodegeneratives. 4) Avaluar l'acceptabilitat, viabilitat i els efectes en la parla i el llenguatge en les tres variants d'APP, mitjançant la versió modificada del VISTA.

**Mètodes:** Vuit, quinze i tretze participants amb APP van rebre les diferents intervencions de la parla i el llenguatge: 1) Aprenentatge sense error. 2) Logopèdia + tDCS activa i logopèdia + tDCS simulada. En una submostra, la ressonància magnètica funcional es va realitzar abans i després de cada intervenció. 3) Versió modificada del VISTA. Les diferents tasques es van avaluar a l'inici de la intervenció, immediatament després i al cap d'un, tres i sis mesos depenent de la teràpia. La creació de l'escala per a l'apràxia bucofonatòria es va administrar a 64 participants amb APP i altres malalties neurodegeneratives i a 19 controls sans.

**Resultats:** En el primer estudi els pacients amb la vsAPP mostren una millora significativa en la post intervenció en els ítems entrenats. Després de la teràpia amb tDCS a pacients amb APP més logopèdia s'observa una millora en les dues branques d'intervenció (tDCS activa i simulada) però no hi ha diferències entre l'estimulació activa i la simulada. El grup de la vnfAPP va obtenir la puntuació mitjana més alta després de l'administració de l'escala d'apràxia bucofonatòria. Els participants mostren millores significatives en alguns aspectes de la parla i el llenguatge després de la teràpia de l'entrenament de guions.

**Conclusions:** La teràpia de l'aprenentatge sense error mostra beneficis en el reaprenentatge de paraules entrenades després de la intervenció en pacient amb la vsAPP. No s'ha trobat diferències entre l'estimulació activa i simulada en les puntuacions clíniques que donin suport d'eficàcia clínica d'aquesta tecnologia en pacients amb APP. L'escala per a l'apràxia bucofonatòria és una eina que permet avaluar quantitativament les característiques verbals i no verbals dels pacients amb la nfvAPP i comparar-la amb les diferents variants d'APP i altres malalties neurodegeneratives. La versió modificada del VISTA és acceptable i eficaç en les tres variants d'APP, mostrant beneficis en les mesures analitzades.

---

## 4. INTRODUCCIÓ

---



## INTRODUCCIÓ

### 4.1 Definició, antecedents i epidemiologia de l'Afàsia Progressiva Primària

#### Definició

L'Afàsia Progressiva Primària (APP) és un síndrome clínic caracteritzat per un deteriorament progressiu de la parla i el llenguatge, sent aquest el primer símptoma i el més marcat, com a mínim els dos primers anys d'evolució, mentre que la resta de funcions cognitives superiors es mantenen relativament preservades (Mesulam, 1982; Montembeault et al., 2018; Gorno-Tempini et al., 2011). Les limitacions presentades en les activitats de la vida diària estarien justificades per les alteracions del llenguatge. A mesura que la malaltia avança la severitat d'aquests símptomes empitjoren amb una pèrdua progressiva i apareixen altres alteracions cognitives i/o motores (Bonner et al., 2010; Gorno-Tempini et al., 2011).

Tant des del punt de vista clínic com neuropatològic les APP constitueixen un grup molt heterogeni. Actualment, es descriuen tres variants d'APP, cadascuna amb un perfil diferent d'alteracions en la parla i el llenguatge i associats a un patró d'atròfia cerebral. La variant semàntica de l'afàsia progressiva primària (vsAPP), la variant no fluent/agramatical de l'afàsia progressiva primària (vnfAPP) i la variant logopènica de l'afàsia progressiva primària (vlAPP) (Bonner et al., 2010; Gorno-Tempini et al., 2011; Mesulam, 2016). Tanmateix, els casos que no compleixen els criteris diagnòstics de cap d'aquestes variants o que compleixen criteris de més d'una variant són caracteritzats com a APP inclassificable (Gil-Navarro et al., 2013; Mesulam et al., 2012; Gorno-Tempini et al., 2011; Harris et al., 2013; Montembeault et al., 2018).

L'APP és un concepte sindròmic que pot estar causat per diferents malalties neurodegeneratives, sent les més freqüents les presentacions atípiques o no amnèsiques de la malaltia d'Alzheimer (MA) i la degeneració lobular frontotemporal (DLFT). La MA és la causa més freqüent de demència estimant-se que avui dia la pateixen uns 50 milions de persones a tot el món (Patterson, 2018). La MA és deguda al depòsit anòmal de proteïna amiloide extraneuronal i de proteïna tau hiperfosforilada intraneuronal. Tot i que la presentació clínic més freqüent de la MA és en forma d'un

dèficit de memòria episòdica, avui dia és ben conegut que existeixen maneres de presentació atípiques. Una d'aquestes formes de presentació atípica de la MA és en forma de trastorn progressiu del llenguatge, que freqüentment es presenten com a vlAPP. Per altre banda, les DLFT constitueixen un grup heterogeni de malalties neurodegeneratives degut a la diversa simptomatologia clínica, genètica i presentació histopatològica. Es produeix una afectació progressiva dels lòbuls frontals i temporals associada a un procés de pèrdua neuronal i gliosis. Clínicament es pot manifestar amb una alteració del comportament, canvis de personalitat i trastorns de la conducta social (variant conductual de la demència frontotemporal) o en forma d'alteracions del llenguatge (APP) (McKhann et al., 2001; Ratnavalli et al., 2002; Woolcoot et al., 2016; Rabinovici and Miller, 2010). Neuropatològicament les DLFT poden estar causades pel depòsit anòmal de diferents proteïnes al cervell entre les que es troben la proteïna Tau (DLFT-Tau), la proteïna TAR-DNA-binding 43 (DLFT-TDP) i les proteïnes de la família FET (DLFT-FET).

### Antecedents

La primera descripció d'un pacient amb APP s'atribueix al metge Arnold Pick (Pick, 1892) quan va mencionar per primera vegada un pacient amb un deteriorament del llenguatge amb trastorn conductual. L'estudi neuropatològic va revelar una atrofia cortical del lòbul temporal i frontal posterior esquerre.

Al 1911, Alois Alzheimer va estudiar les alteracions histològiques d'aquests pacients, anomenant-les cèl·lules i cossos de Pick, i va proposar el terme de malaltia de Pick en honor al seu descobridor. A la primera meitat del segle XX, les investigacions es van centrar en diferenciar la MA (pèrdua de memòria) amb la malaltia de Pick (alteracions conductuals i de llenguatge).

La discussió sobre l'afàsia neurodegenerativa va estar latent fins a la dècada dels anys 70 quan investigadors britànics van publicar diversos casos de pèrdua progressiva de les capacitats semàntiques (Warrington, 1975). Posteriorment, al 1982, Mesulam va descriure cinc pacients amb una afàsia lentament progressiva (Mesulam, 1982) amb un llenguatge poc fluent i amb errors gramaticals i posteriorment el mateix autor va

introduir per primera vegada el terme d'APP (Mesulam, 1987) per referir-se a aquest síndrome clínic i diferenciar-lo de la MA.

Més tard, Snowden va suggerir el terme de demència semàntica (Snowden et al., 1989) per descriure aquells pacients amb un atrofia temporal predominant esquerra. Al 1992, Hodges et al., van descriure cinc casos de demència semàntica el qual van distingir aquest tipus d'afàsia progressiva fluent de l'afàsia progressiva primària no fluent descrita inicialment per Mesulam (Mesulam, 1987). Va proposar un seguit de criteris diagnòstics per aquest síndrome (Hodges et al., 1992).

Al 1996, Grossman et al. 1996, va introduir el terme d'afàsia progressiva no fluent per descriure aquells pacients amb pèrdua progressiva de la fluïdesa de la parla que inicialment havia descrit Mesulam (Mesulam, 1982).

Així doncs, a la dècada dels 90 es va dividir en tres síndromes clínics dins de les degeneracions lobulars frontotemporals: demència frontotemporal, afàsia progressiva no fluent i demència semàntica. Es va utilitzar el terme demència frontotemporal (DFT) variant conductual per diferenciar-les de les formes de DFT variant lingüística (afàsia progressiva no fluent i demència semàntica) (Leyton et al., 2016; Mesulam et al., 2014; Oliney et al., 2017; Woollacott et al., 2016). Al 1998, es van establir uns criteris diagnòstics de consens (Neary et al., 1998).

Posteriorment, va haver un canvi en la conceptualització de les APP degut a l'aparició de noves classificacions diagnòstiques més ajustades als símptomes i al tipus de malaltia subjacent. Tot això va ser motivat per les dificultats sorgides en la pràctica clínica per categoritzar alguns casos de demència amb alteracions del llenguatge que no podien ser incloses dins del grup d'afàsia progressiva no fluent o demència semàntica. En aquest grup de pacients no es podia explicar l'espectre de presentacions descrites anteriorment i no mostraven les característiques típiques de les presentacions semàntiques o no fluents. Així doncs, el grup de Kertesz (Kertesz et al., 2003) va descriure en el seu estudi una forma diferent d'APP logopènica per referir-se a aquells pacients amb dificultats en evocar les paraules però amb una sintaxis i fonètica relativament preservada.

Més tard, Gorno-Tempini et al. 2004, va presentar una millor descripció d'aquests pacients amb la variant logopènica caracteritzada per una fluència "intermitja" i tenint en compte les característiques del llenguatge, cognitives i d'atròfia cerebral.

Finalment al 2011, un grup d'estudi internacional va descriure els criteris diagnòstics de les tres variants d'APP basats en la presentació clínica, manifestacions del llenguatge i patrons d'atròfia o hipometabolisme cerebral que avui dia són extensament acceptats per la comunitat científica (Gorno Tempini et al., 2011): variant semàntica de l'afàsia progressiva primària (vsAPP), variant no fluent/ agramatical de l'afàsia progressiva primària (vnfAPP) i variant logopènica de l'afàsia progressiva primària (vlAPP). Aquests criteris diagnòstics s'utilitzen àmpliament per diagnosticar l'APP i les seves variants i capturar amb èxit els perfils de la majoria d'aquestes persones, tot i que, una minoria d'elles amb deteriorament progressiu del llenguatge no corresponen a cap dels tres subgrups o compleixen criteris de més d'un grup (Tippett, 2020).

### Epidemiologia

L'APP es considera un síndrome de presentació habitualment esporàdica amb una edat d'inici entre els 50-70 anys (Mesulam, 2001). La veritable prevalença és difícil de determinar a causa de l'heterogeneïtat de les patologies subjacents i les diferències entre la codificació de malalties en estudis epidemiològics i clínics. Per tant, la freqüència en la població general és desconeguda extrapolant-se a partir de les dades disponibles pel grup de DFT. Tenint en compte això, la prevalença de la DFT es calcula en aproximadament cinc casos per cada milió d'habitants (Stevens et al., 1998) i entre 1-15 casos per cada 100.000 habitants menors de 65 anys, dels quals entre un 20-40% presentaran APP (Grossman, 2010; Ratnavalli et al., 2002; Ikejima et al., 2009).

L'APP és un síndrome poc freqüent, i tal i com hem mencionat anteriorment la gran majoria de casos són esporàdics (Mesulam 2007; Rogalski and Mesulam 2009). L'impacte social i personal del diagnòstic és considerable ja que afecta a població moltes vegades en edat laboral i amb càrregues familiars, compromentent la seva capacitat funcional en la vida diària. L'edat mitjana d'aparició en la vsAPP s'estima als 59.6 anys (DE 7.2), 64,4 anys (7.5) en la vnfAPP i de 63.0 (7.9) en la vlAPP. L'edat mitjana de supervivència és de 11.6 anys (DE 4.1) per la vsAPP, 8.0 anys (DE 2.5) per la vnfAPP i 11.0 (DE 4.1) per la vlAPP (Spinelli et al., 2017).

### Factors de risc

S'ha suggerit una major prevalença de l'APP en pacients amb trastorns d'aprenentatge com la dislèxia, el qual es podria explicar per una major susceptibilitat en les xarxes del llenguatge d'aquests pacients (Rogalski et al., 2008).

Tanmateix, encara que habitualment l'APP té una presentació esporàdica, una proporció de pacients pertanyen a famílies amb mutacions genètiques que poden causar DLFT genètica amb un patró d'herència autosòmica dominant. Les mutacions més habituals són en el gen *MAPT*, la progranulina (*GRN*) i el *C9orf72* (Snowden et al., 2006; Mesulam et al., 2007; Ling et al., 2013, Moore, 2020). Les mutacions en la *GRN* normalment es presenten amb problemes d'articulació de la parla, però també amb problemes de repetició i alteració semàntica amb un patró mixte específic (Snowden et al., 2006; Pickering-Brown et al., 2008; Rohrer et al., 2020). Mentre que les mutacions de *MAPT* acostumen a presentar alteracions de llenguatge de tipus semàntic podent complir criteris clínics de vsAPP, tot i que també existeixen casos documentats amb presentació en forma de vnfAPP (Pickering-Brown et al., 2006; Bessi et al., 2010; Xu, 2023).

## **4.2 Criteris diagnòstics i variants clíniques d'Afàsia Progressiva Primària**

Com s'ha comentat anteriorment, l'any 2011, un grup d'experts internacionals (Gorno-Tempini et al., 2011) van introduir un marc comú en consens internacional de criteris diagnòstics i classificació de les diferents variants d'APP per consolidar les bases diagnòstiques, basades en determinats trets cognitius específics i en el seu patró d'alteració en la neuroimatge estructural i/o funcional. Van descriure així les tres variants d'APP: variant no fluent/agramatical (vnfAPP), variant semàntica (vsAPP) i variant logopènic (vlAPP).

### **4.2.1 Característiques de la parla i el llenguatge en les variants de l'APP**

#### Variant no fluent de l'Afàsia Progressiva Primària

La característica principal de la vnfAPP és una parla poc fluent, amb esforç, entretallada, amb vacil·lacions i distorsions inconsistents en els sons com substitucions,



transposicions, addicions o elisions, així com també distorsions en la prosòdia. L'apràxia de la parla, alteració en la planificació i programació motora, sense disfunció muscular, és la causa d'aquests errors en la producció de la parla i les alteracions en l'entonació. L'apràxia de la parla pot anar acompanyada de disàrtria la qual acostuma a ser mixta, amb característiques tan hipofòniques com espàstiques.

La presència d'agramatisme es manifesta principalment amb la utilització de frases curtes i senzilles i omissions de morfemes gramaticals. També es pot produir l'ús incorrecte de la morfologia de la flexió i l'ordre inexacte de paraules en el discurs espontani.

Els pacients amb la vnfAPP acostumen a produir menys verbs que substantius, així com també menys paraules funcionals (preposicions, pronoms, conjunció) que paraules amb contingut.

D'altra banda també presenten dificultats en la producció i comprensió de frases sintàcticament complexes com poden ser les frases passives. Tanmateix s'observa una reducció en la lectura i l'escriptura.

(Hoffman et al., 2017; Tetzloff et al., 2018; Mesulam et al., 2014; Tee and Gorno Tempini, 2019; Tippett, 2022)

La neuroimatge dels pacients amb la vnfAPP mostra una atrofia i hipometabolisme frontal i insular esquerra.

### Variant semàntica de l'Afàsia Progressiva Primària

La característica principal de la vsAPP és la dificultat inicial en la comprensió de les paraules aïllades juntament amb l'anòmia. Això fa que hi hagi una alteració en la comprensió del significat dels missatges. També afecta al reconeixement del gust, les olors, els objectes, les persones i els sons. S'observa una tendència a utilitzar els pronoms "ells", "ella" enlloc dels noms específics o utilitzar la categoria supraordinal per designar noms concrets, com per exemple, "animal" en lloc de "gos" o "menjar" enlloc de "poma" (Heitkamp et al, 2016).

La vsAPP afecta a la capacitat per entendre paraules, el coneixement semàntic es va deteriorant i cada vegada estan menys familiaritzats amb els objectes. És freqüent que preguntin "què és un tornavís? Aquest dèficit està associat amb el coneixement semàntic i no amb la memòria episòdica (Cadório et al., 2017).

La seva parla és fluent, gramaticalment correcta, amb circumloquis, perseveracions i parafràses semàntiques.

Més endavant presenten dislèxia i/o disgrafia superficial. S'entén per dislèxia superficial les dificultats en la lectura per la ruta visual o lèxica i per tant dificultats en la lectura de paraules irregulars (ex: bàsquet, ceba), en canvi la ruta fonològica està més preservada i presenten menys dificultats en la lectura de paraules regulars (ex: casa, taula). La disgrafia superficial es caracteritza per les dificultats en l'escriptura de paraules amb ortografia arbitrària, és a dir, aquelles en que no hi ha una correspondència grafema-fonema (ex: hipopòtam, ciutat...).

Per altre banda, la repetició de paraules i frases i la gramàtica es mantenen relativament preservades. No presenten disàrtria ni apràxia de la parla (Migliaccio 2016, Hoffman et al., 2017; Tee and Gorno-Tempini, 2019; Tippett, 2022).

La neuroimatge dels pacients amb la vsAPP mostra una atrofia i hipometabolisme de la part anterior del lòbul temporal esquerre.

#### Variant logopènica de l'Afàsia Progressiva Primària

Els individus amb la vlAPP presenten una alteració en la recuperació de les paraules (anòmia) en la denominació per confrontació visual i en la parla espontània.

Presenten un dèficit en la memòria auditiva verbal a curt termini provocant pauses per trobar les paraules, parafràses fonològiques i dificultats en la repetició i comprensió de frases de longitud mitjana i llargues.

La producció motora està preservada i és gramaticalment correcta sense una clara alteració. La parla és lenta, amb pauses, vacil·lacions i circumloquis degut a l'anòmia.

La lectura i l'escriptura estan reduïdes i presenten alteracions en la memòria de treball. Generalment no s'observa disàrtria ni apràxia de la parla (Migliaccio et al., 2016; Hoffman et al., 2017; Tee and Gorno-Tempini, 2019; Tippett, 2022) però pot haver-hi símptomes addicionals com dificultats en la memòria, les pràxies i en la consciència visuoespacial (Marshall et al., 2018).

La neuroimatge dels pacients amb la vlAPP mostra una atrofia i hipometabolisme perisilvià a l'hemisferi esquerre.

#### 4.2.2 Criteris diagnòstics de l'APP i de les diferents variants

En la taula 1 es mostren els criteris d'inclusió i exclusió pel diagnòstic clínic de l'APP, així com també els criteris diagnòstics específics de les tres variants.

##### Correlació clínico-patològica dels diferents subtipus d'APP

- Variant no fluent/agramatical d'Afàsia Progressiva Primària: En un 80% dels casos la demència frontotemporal- TAU (DFT- tau) és la patologia més freqüent. La patologia tau és sovint diagnosticada com a paràlisi supranuclear progressiva (PSP) o degeneració corticobasal (DCB) (Spinelli et al., 2017).
- Variant semàntica de l'Afàsia Progressiva Primària: La DFT-TDP-43 és la patologia més comú (Hodges et al., 2010; Josephs et al., 2011; Rohrer et al., 2011; Mesulam et al., 2014; Leyton et al., 2016).
- Variant logopènic de l'Afàsia Progressiva Primària: La malaltia d'Alzheimer és la patologia associada més comú (amb TAU subjacent i beta amiloide proteinopaties) (Mesulam et al., 2008; Modirrousta et al., 2013; Leyton et al., 2016).

<b>Criteris diagnòstics pel diagnòstic de l'APP</b>			
<b>Criteris d'inclusió</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. El símptoma principal és el problema de llenguatge.</li> <li>2. Aquests dèficits són el principal motiu que afecta a les activitats de la vida diària.</li> <li>3. L'afàsia és el símptoma prominent en la presentació i fases inicials de la malaltia.</li> </ol>		
<b>Criteris d'exclusió</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Els dèficits s'expliquen per una altra malaltia mèdica o neurològica.</li> <li>2. Els problemes cognitius s'expliquen per un diagnòstic psiquiàtric.</li> <li>3. Afectació mnèsica o visoperceptiva rellevant a l'inici de la malaltia.</li> <li>4. Alteració conductual rellevant a l'inici de la malaltia.</li> </ol>		
<b>Criteris diagnòstics de les variants de l'APP</b>			
	<b>vnfAPP</b>	<b>vsAPP</b>	<b>vlAPP</b>
<b>Criteris majors</b>	<p>Un dels dos següents:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Agramatisme</li> <li>2. Apràxia de la parla</li> </ol>	<p>Dos dels següents:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Afectació de la denominació per confrontació visual</li> <li>2. Afectació de la comprensió de paraules aïllades</li> </ol>	<p>Dos dels següents:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Dificultat per evocar paraules aïllades en la conversa espontània i en la denominació</li> <li>2. Alteració de la repetició de frases llargues.</li> </ol>
<b>Criteris menors</b>	<p>Dos dels tres següents:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Afectació de la comprensió de frases sintàcticament complexes.</li> <li>2. Comprensió de paraules aïllades preservada.</li> <li>3. Reconeixement d'objectes preservat.</li> </ol>	<p>Tres dels quatre següents:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Reconeixement d'objectes alterat, especialment d'aquells poc familiars.</li> <li>2. Dislèxia o disgrafia de superfície.</li> <li>3. Repetició conservada.</li> <li>4. Absència d'agramatisme i apràxia de la parla.</li> </ol>	<p>Tres dels quatre següents:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Errors fonològics en la conversa espontània i en la denominació.</li> <li>2. Comprensió de paraules aïllades i reconeixement d'objectes preservat.</li> <li>3. Absència d'agramatisme.</li> <li>4. Absència d'apràxia de la parla.</li> </ol>
<b>Criteris de suport per imatge</b>	<p>Atròfia predominant en la regió frontal posterior-insular esquerra en RM.</p> <p>Hipoperfusió o hipometabolisme en la regió frontal posterior-insular esquerra al SPECT o PET</p>	<p>Atròfia predominant en la regió temporal anterior esquerra en RM.</p> <p>Hipoperfusió o hipometabolisme en la regió temporal anterior esquerra al SPECT o PET</p>	<p>Atròfia predominant en la regió perisilviana postero-parietal esquerra en RM.</p> <p>Hipoperfusió o hipometabolisme en la regió perisilviana postero-parietal esquerra al SPECT o PET</p>

Taula 1. Adaptat de Gorno-Tempini et al., 2011

La Figura 1 mostra les imatges representatives de la RM cerebral axial i PET-FDG de cada una de les variants de l'APP.

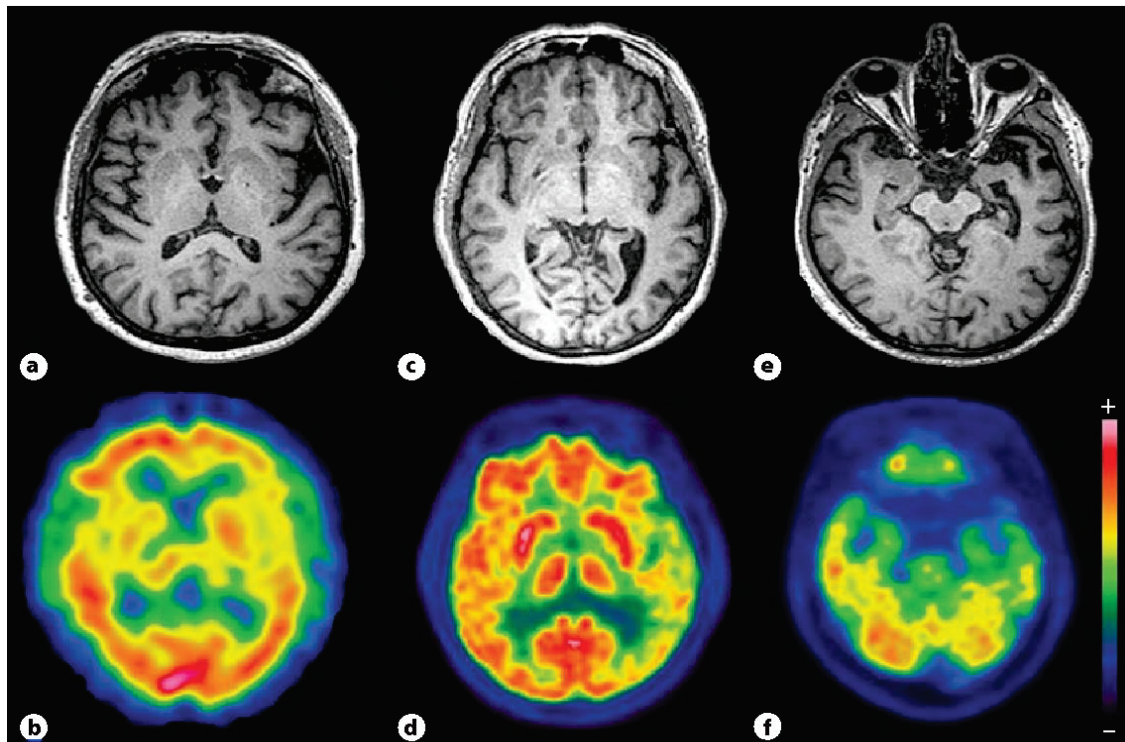


Figura 1. Neuroimatge de les diferents variants d'APP: A,B) Pacient amb APP no fluent /agramatical on s'aprecia atrofia/hipometabolisme frontal i insular esquerre; C,D) Pacient amb APP logopènica on s'aprecia atrofia/hipometabolisme a la regió perisilviana esquerre; E,F) Pacient amb APP semàntic on s'aprecia atrofia/hipometabolisme temporal anterior esquerre. Imatge propietat del nostre grup de recerca IDIBAPS

### Presentació d'APP indeterminada

Segons els resultats d'un metanàlisis realitzat l'any 2018 (Bergeron et al., 2018), es va poder constatar que la classificació clínica actual agrupa amb precisió la majoria de pacients amb APP, però en un petit grup, al voltant del 6%, es produeixen presentacions clíniques mixtes inclassificables. El diagnòstic d'alguns d'aquests casos es fa evident a mesura que la malaltia avança. Una mutació genètica s'ha de considerar com una presentació "atípica" de l'APP, ja que s'han reportat presentacions mixtes en casos amb mutació genètica autosòmica dominant (Hardy et al., 2017).

En general, menys d'un terç dels casos d'APP tenen antecedents familiars positius d'espectre de DFT, trastorns amb menys del 10% dels casos que compleixen un patró d'herència autosòmica dominant. La vnfAPP mostra la heretabilitat més alta (20-30% amb antecedents familiars). En canvi, només el 10-20% de les persones amb vsAPP i vlAPP tenen antecedents familiars positius de DFT (Rohrer et al., 2009).

#### **4.2.3 Estadis de progressió de l'Afàsia Progressiva Primària**

En totes les variants d'APP es produeix un empitjorament gradual de la parla i el llenguatge amb una progressió fins arribar al mutisme.

A l'inici de la malaltia la persona pot experimentar lleus dèficits, com dificultats ocasionals per trobar les paraules, interpretacions errònies en entendre el significat de les paraules o una articulació lleugerament distorsionada (Rogalski and Mesulam, 2009). A vegades durant aquesta etapa els familiars no perceben aquests canvis ni tampoc són detectables en les proves de llenguatge formals i és només el pròpi pacient qui té consciència del dèficit. Amb la progressió, les dificultats en la parla i el llenguatge es van accentuant permetent fer un diagnòstic clínic. En aquesta fase intermitja la comunicació és el dèficit més destacat i es fa difícil predir el ritme de deteriorament (Rogalski and Mesulam, 2009).

No obstant això, a mesura que la malaltia avança apareixen trets concomitants, ja sigui alteracions de conducta, cognitives i motores. Aquesta etapa a vegades se l'anomena "APP-plus" per indicar que el síndrome va més enllà dels trastorns de la parla i el llenguatge (Rogalski and Mesulam, 2009).

Finalment, s'arriba a un grau de demència generalitzada (Harciaiek et al., 2014; Le Rhun et al., 2005; Hodges et al., 2010).

De manera que, l'APP té un impacte devastador tant pel pacient com pels familiars en totes les etapes de progressió de la malaltia, no només a nivell de comunicació sinó també en totes les activitats de la vida diària, afectant a tot el seu entorn.

### **4.3 El rol del logopeda en les Afàsies Progressives Primàries**

En els últims anys, el paper del logopeda s'ha consolidat cada vegada més en l'avaluació, l'atenció i el maneig de l'APP. Al llarg de la progressió de la malaltia, el logopeda pot estar implicat en cinc dominis importants: l'avaluació del comportament, la intervenció basada en els estadis de deteriorament, les estratègies d'intervenció compensatòries i l'entrenament i assessorament als companys de comunicació (Gallée and Volkmer, 2023). De manera que, el logopeda pot abordar tan aspectes lingüístics, funcionals i socials en els que es pot trobar tant el propi pacient com el seu entorn comunicatiu, facilitant estratègies específiques per afavorir la comunicació.

Desenvolupar intervencions i mètodes eficaços, basats en l'evidència, innovadors, sensibles i aplicables en la pràctica clínica, és un repte continu al que s'enfronta aquest professional de la parla i el llenguatge, ja que no disposem en aquests moments d'intervencions farmacològiques per frenar o disminuir el deteriorament del llenguatge. És important conèixer el maneig d'una teràpia adaptativa que inclou en part preveure les possibles necessitats que podran sorgir, utilitzant decisions clíniques involucrades en la comunicació.

Així doncs, el paper del logopeda és fonamental en el maneig de les APP per tal d'incrementar la seva independència comunicativa funcional, optimitzant la comunicació per millorar la qualitat de vida i comunicativa dels pacients i el seu entorn.

### **4.4 Avaluació de la parla i el llenguatge en l'Afàsia Progressiva Primària**

En les últimes dues dècades hi ha hagut un gran progrés en entendre les característiques clíniques i neuropatològiques dels individus amb APP, i el logopeda cada vegada més freqüentment participa en l'avaluació i intervenció de la comunicació. L'alteració natural en el diagnòstic de l'APP requereix d'una avaluació logopèdica.

Una revisió sistemàtica recent va identificar nou avaluacions neuropsicològiques desenvolupades o adaptades específicament pel diagnòstic o caracterització de l'APP

(Battista et al., 2017). Diversos d'aquests estudis es van considerar exitosos per diferenciar entre les variants clíniques d'APP.

El Western Aphasia Battery (WAB) (Kertesz, 2006), principal bateria de proves de la que es disposa per l'avaluació formal de les afàsies, es va desenvolupar inicialment per caracteritzar les alteracions del llenguatge en altres patologies com l'afàsia post ictus. Actualment, també s'utilitza per avaluar als individus amb APP, a part d'altres valoracions que han estat desenvolupades específicament per aquests pacients. El Sidney Language Battery (Savage et al., 2013) és una breu bateria de tasques que inclou la denominació d'imatges, la comprensió de paraules, l'associació semàntica i la repetició, pensat per diferenciar entre els diferents subtipus d'APP. El Northwestern Anagram Test (Weintraub et al., 2009) per altre part, avalua la producció sintàctica de frases.

Seleccionar les avaluacions més adequades per a pacients amb APP permet orientar les deficiències bàsiques característiques de cada subtipus clínic (Henry and Grasso, 2018). Aquestes autores, en el seu estudi van proposar una bateria de proves per avaluar diferents aspectes de la parla i el llenguatge:

- Parla connectada: parla espontània, semi dirigida i descripció d'una imatge.
- Boston Naming Test (BNT): denominació per confrontació visual (Kaplan et al., 2021)
- Test de Piràmides i Palmeres (PPT): associació semàntica (Howard and Patterson, 1992)
- Peabody Picture Vocabulary Test-Revised (PPVT): comprensió d'imatges (Dunn et al., 1997)
- Northwestern Anagram Test (NAT): producció sintàctica (Weintraub et al., 2009)
- Subtest del WAB: repetició de paraules i frases (Kertesz, 2006)
- Motor Speech Evaluation: producció motora (Wertz et al., 1984)
- Lectura de paraules, pseudoparaules i lectura d'un text.
- Escripció de paraules, pseudoparaules i descripció escrita d'una imatge.



En la Taula 2 es mostren les diferents proves proposades per Henry and Grasso, 2018, i el rendiment previst en cada variant d'APP.

Variants d'APP	Test de valoració de la parla i el llenguatge/Rendiment previst
Variant no fluent/agramatical	<p><i>Tasca de parla connectada</i>: Parla lenta i forçada (apràxia de la parla); estructures gramaticals simplifcades; presència o no d'agramatisme</p> <p><i>BNT</i>: Lleument alterat amb errors articulatoris i fonològics</p> <p><i>PPT</i>: Preservat</p> <p><i>PPVT</i>: Preservat</p> <p><i>NAT</i>: Alterat si es presenta amb agramatisme</p> <p><i>Tasca de repetició</i>: Alterat amb errors gramaticals (p.ex. omissions) o motors (distorsions)</p> <p><i>Tasca de producció motora</i>: Alterat amb característiques d'apràxia de la parla i possible disàrtria</p> <p><i>Lectura/escriptura</i>: Pitjor rendiment en pseudoparaules; pot haver-hi agramatisme en lectura i escriptura de text</p>
Variant semàntica	<p><i>Tasca de parla connectada</i>: Fluent; anòmia; parafàsies semàntiques; llenguatge buit de contingut</p> <p><i>BNT</i>: Alterat amb errors semàntics i utilització de categories supraordinals</p> <p><i>PPT</i>: Alterat</p> <p><i>PPVT</i>: Alterat</p> <p><i>NAT</i>: Relativament preservat</p> <p><i>Tasca de repetició</i>: Relativament preservat</p> <p><i>Tasca de producció motora</i>: Preservat</p> <p><i>Lectura/escriptura</i>: Alteració en la lectura i escriptura de paraules irregulars; errors en l'escriptura arbitrària</p>
Variant logopènica	<p><i>Tasca de parla connectada</i>: Reducció de la fluència; pauses per trobar les paraules; parafàsies fonològiques</p> <p><i>BNT</i>: Alterat, sovint amb errors fonològics</p> <p><i>PPT</i>: Preservat</p> <p><i>PPVT</i>: Preservat</p> <p><i>NAT</i>: Relativament preservat</p> <p><i>Tasca de repetició</i>: Alterat en frases de longitud creixent</p> <p><i>Tasca de producció motora</i>: Preservat</p> <p><i>Lectura/escriptura</i>: Pitjor rendiment en pseudoparaules; errors fonològics; tendència a la lexicalització (transformar en paraula una pseudoparaula)</p>

Taula 2: Proves i rendiment previst en cada variant d'APP (Adaptat de Henry and Grasso, Assessment of Individuals with Primary Progressive Aphasia." Seminars in speech and language vol. 39,3 (2018): 231-241. doi:10.1055/s-0038-1660782)

Tanmateix, cal destacar que en la pràctica clínica disposem d'alguns instruments per avaluar les alteracions de la parla i concretament l'apràxia bucofonatòria (trastorn de la programació motora característic de la vnfAPP), tan per l'agilitat verbal, capacitat de planificar i programar els moviments bucofonatòris necessaris per produir els sons de la parla, com per l'agilitat no verbal, és a dir, la imitació o realització de moviments orals sense so (p.ex. obrir i tancar la boca, treure la llengua a fora i a dins) o sons concomitants (p.ex. esclafir la llengua, fer el soroll del petó). Entre ells, destaquem:

- Motor Speech Evaluation (Wertz et al., 1984)
- Apraxia Battery for Adults-2 (Dabul, 2000)
- Apraxia of Speech Rating Scale (Strand et al., 2014)

Aquests instruments desenvolupats en llengua anglesa, es basen en puntuacions qualitatives o semi quantitatives que depenen en part de la valoració subjectiva de l'avaluador.

Per tant, actualment no existeix una escala, en castellà ni en català, pràctica, objectiva i quantitativa per avaluar l'apràxia verbal i no verbal, especialment necessària en la vnfAPP i que ens permeti comparar les característiques de la parla en les tres variants, mesurar els canvis longitudinals en el temps, així com també mesurar la resposta a potencials intervencions terapèutiques.

Dur a terme un bon procés d'avaluació per tenir el perfil de parla i llenguatge ben caracteritzat, ens permetrà determinar quines intervencions poden ser les més adequades i eficaces per a cada pacient.

#### **4.5 Intervenció de la parla i el llenguatge en l'Afàsia Progressiva Primària**

L'avenç en els últims anys en el coneixement de l'APP i les seves variants, així com la constatació de l'efectivitat d'algunes intervencions cognitives en altres malalties neurodegeneratives, han permès també l'avenç en les intervencions conductuals

específicament dissenyades per persones amb APP, basades en conceptes cognitius i neuroanatòmics moderns.

La investigació sobre models efectius de tractament conductual de la parla i el llenguatge és necessària per establir les millors pràctiques clíniques en aquesta població de pacients. Tot i que els estudis d'investigació sobre els efectes de la intervenció de la parla i el llenguatge en les APP ha augmentat en les últimes dècades (Cadório et al., 2017; Carthey-Goulart et al., 2013; Cotelli et al., 2020; Croot 2018; Jokel et al., 2014; Croot et al., 2009), les evidències encara son escasses en comparació amb l'afàsia causada per lesions focals (afàsia post-ictus), un grup de pacients pels quals hi ha molta més evidència d'eficàcia de tractament. Moltes de les teràpies utilitzades en les APP han estat adaptades del camp de l'afàsia post ictus i s'han aplicat aquests models a la pràctica clínica (Kindell et al., 2015). Tot i que a vegades alguns d'aquests enfocaments d'intervenció poden ser apropiats, cal tenir present els canvis en la simptomatologia de l'APP al llarg del temps i per tant la necessitat d'adaptació en les intervencions.

Segons un estudi recent (Volkmer et al., 2023), 15 logopedes experts amb APP d'arreu del món, van participar en la tècnica del grup nominal per descriure la filosofia i els principis bàsics de la pràctica clínica amb l'APP. Van identificar dos eixos generals, la intervenció centrada en la persona i la complexitat de l'APP, els quals estaven relacionats amb altres subtemes. Els subtemes sorgits i identificats com a principis bàsics per a la bona pràctica clínica van ser:

- Conèixer la persona amb profunditat.
- Prevenir complicacions en termes de poder derivar el pacient al servei corresponent en cas necessari.
- Qüestions pràctiques en quant a poder mantenir converses amb els pacients i els familiars referent als seus símptomes, poder establir uns objectius i poder donar suport a llarg termini.
- Desenvolupament professional constant.
- Establir connexió entre el pacient i altres professionals.

- Barreres i limitacions. Moltes persones amb APP no tenen accés a la teràpia logopèdica.
- Suport entre iguals i ensenyar i compartir coneixements amb altres professionals.

En el model del rellotge que es mostra en la Figura 2, es pot observar els dos temes principals i els 7 subtemes interrelacionats i que van canviant al llarg del temps. Es remarca la complexitat de treballar amb les APP i la importància de fer una pràctica clínica centrada en la persona. La rotació de les agulles del rellotge a través del temps representa encara més el canvi i el caràcter progressiu de la APP.

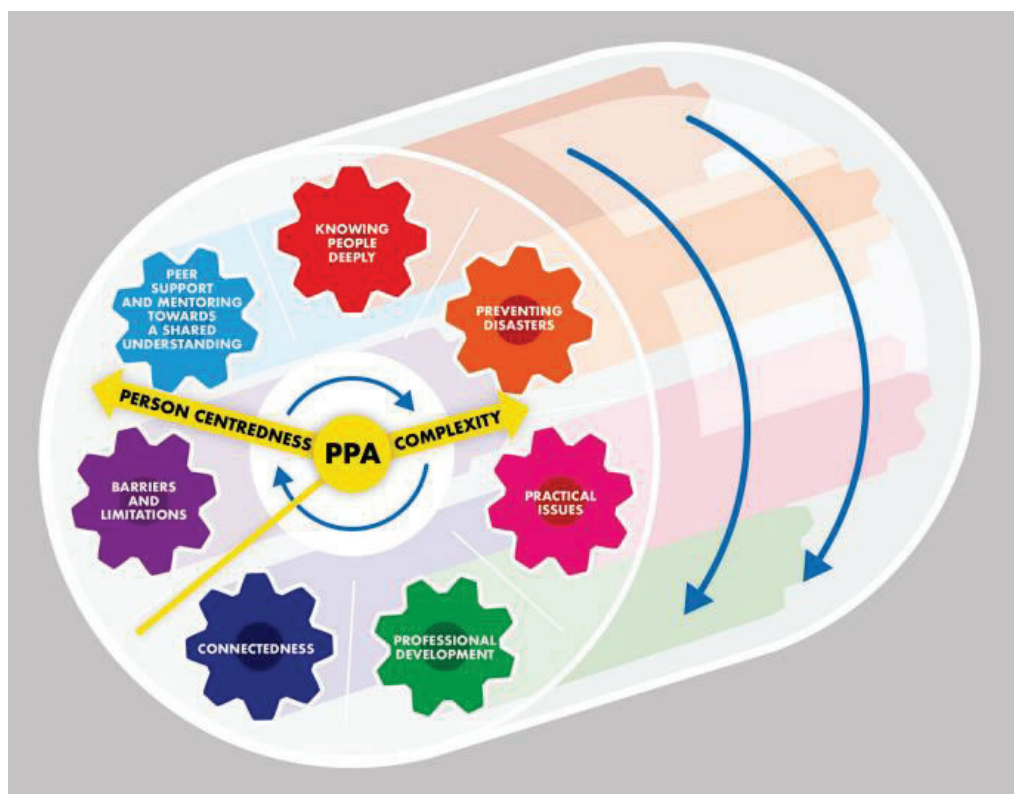


Figura 2. Extreta de Volkmer et al., 2023. Principles and philosophies for speech and language therapists working with people with primary progressive aphasia: an international expert consensus. Disabil Rehabil

Finalment, com ja s'ha mencionat anteriorment i tenint en compte que l'APP és un síndrome neurodegeneratiu, els objectius d'intervenció han d'anar destinats a promoure una comunicació al màxim de funcional possible, entre ells:

- Maximitzar la comunicació en cada estadi de progressió.
- Considerar una intervenció centrada en l'entorn i context del pacient i en les seves necessitats funcionals.
- Enfocar una intervenció personalitzada i adaptada al grau d'afectació.

#### 4.5.1 Intervenció logopèdica

Actualment no disposem de tractaments farmacològics modificadors ni curatius per l'APP, però hi ha un creixent interès en la investigació. Tanmateix, les intervencions no farmacològiques com la logopèdia han demostrat ser útils per compensar i mantenir la comunicació funcional.

Fins ara, un nombre reduït de logopedes d'arréu del món ha treballat amb persones amb APP, on s'han aplicat diferents intervencions per millorar l'impacte de l'APP (Croot et al., 2018; Taylor-Rubin et al., 2022; Volkmer et al., 2020; Beales et al., 2016). La recerca logopèdica s'ha centrat en tractaments restitutius (re aprenentatge de les funcions perdudes) per millorar aspectes de la parla i el llenguatge, demostrant una modesta evidència en la utilitat en la recuperació lèxica (Croot et al., 2009; Jokel et al., 2014).

Per tal de proporcionar una atenció adequada i eficaç a les persones amb APP, s'ha de tenir en compte l'evolució de la pròpia malaltia i les necessitats dels pacients i les seves famílies. En aquest sentit, Hinshelwood i Henry, 2016, van proposar un enfocament de teràpia per gestionar les diferents fases de l'APP amb l'objectiu de preservar al màxim la funcionalitat del pacient (Figura 3). Van incloure tècniques restitutives, compensatòries i estratègies pels companys de comunicació. En una primera fase, quan els dèficits són lleus es recomana introduir les teràpies restitutives, que tenen com a objectiu restaurar i mantenir les habilitats comunicatives, com la denominació o la fluïdesa de la parla a través d'estratègies comunicatives. En els estadis moderats de progressió es prioritzen

els enfocaments compensatoris que inclouen l'entrenament amb els sistemes alternatius i augmentatius de comunicació (SAAC) i la comunicació multimodal (gests, escriure, dibuixar...) per tal de maximitzar la comunicació utilitzant totes les modalitats tan verbals com no verbals. I per últim, en una tercera fase quan les habilitats comunicatives del pacient ja esdevenen moderades-severes, la intervenció es centra en l'entrenament dels companys de comunicació (familiars, cuidadors, amics) fomentant l'ús de la comunicació multimodal i proporcionant estratègies per promoure la comunicació (Robinaugh and Henry, 2022).

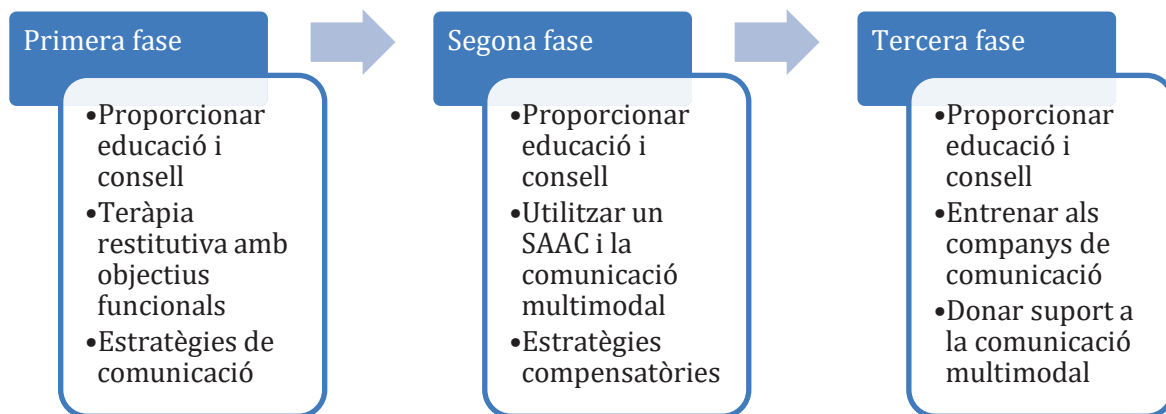


Figura 3. Fases d'intervenció en l'APP (Adaptat de Hinshelwood, Holly, and Maya Henry. "Helping Them Hold On: Through Phased Treatment, Speech-Language Pathologists Can Help Clients with Primary Progressive Aphasia Function as Normally as Possible—for as Long as They Can." ASHA leader 21.10 (2016): 44–51. Web.

Tot i que s'han desenvolupat diverses intervencions basades en el deteriorament i sobretot en les estratègies compensatòries, malauradament, encara s'han de superar múltiples barreres per millorar l'accés a l'atenció de les persones amb APP, com ara augmentar la conscienciació dels professionals, millorar la formació dels logopedes i desenvolupar directrius basades en l'evidència per a intervencions terapèutiques. En aquest sentit, un grup internacional de logopedes està treballant conjuntament en diferents projectes per desenvolupar intervencions terapèutiques específiques de

comunicació per pacients i familiars amb APP, així com també compartir coneixement entre professionals, analitzar quines poden ser les millors mesures de resultat per avaluar els diferents objectius de teràpia, tenir instruments d'avaluació en diverses llengües, entre altres.

Tot i així, es coneix que s'han utilitzat amb èxit diverses estratègies d'intervenció i compensació amb pacients amb APP (Pagnoni et al., 2021). En aquesta revisió es van incloure 48 estudis sobre l'entrenament del llenguatge per les alteracions orals i escrites en la denominació amb pacients amb APP. Van observar que els tractaments de llenguatge més utilitzats en la pràctica clínica eren, el tractament de recuperació lèxica, el tractament fonològic i/o ortogràfic, el tractament semàntic i el tractament multimodal. Van concloure que tot i no haver-hi una guia clara pel tractament del llenguatge, un seguit d'estratègies compensatòries havien estat satisfactòriament utilitzades amb pacients amb APP

Alguns dels enfocaments que es coneixen en la intervenció logopèdica estan basats en (Volkmer et al., 2020):

- La recuperació de les paraules
- L'entrenament de guions
- Els enfocaments de compensació
- Models terapèutics

### Teràpia de l'aprenentatge sense error

Una de les intervencions coneguda com la teràpia de l'aprenentatge sense error, es considera un mètode prometedor en la rehabilitació cognitiva eliminant la possibilitat dels errors durant la intervenció. Aquest enfocament es basa en els principis de l'aprenentatge i la memòria. La memòria explícita, dividida en memòria episòdica i semàntica, fa referència a la experiència conscient de recordar informació apresada prèviament. Per altre banda, la memòria implícita fa referència a la informació que es recorda sense esforç, de forma inconscient (Hunkin et al., 1998; Tailby et al., 2003). La

teràpia de l'aprenentatge sense error implica tornar a aprendre nova informació evitant els errors en la denominació, millorant la xarxa semàntica per tornar a aprendre el nom dels objectes i el seu significat, ja sigui a través de la memòria implícita com episòdica.

Tenint en compte que el sistema hipocampal és l'estructura principal implicada en la memòria episòdica, i està relativament preservat en la vsAPP, aquest fet teòricament permetria l'adquisició de nova informació en aquests pacients. Només alguns estudis previs (Jokel et al., 2006, Jokel et al., 2012; Jefferies et al., 2011) han aplicat aquesta tècnica amb pacients amb la vsAPP mostrant que l'aprenentatge sense error els proporciona millors resultats que la teràpia on es permeten els errors.

### Entrenament de guions

L'entrenament de guions és una altre tipus d'intervenció focalitzada en la pràctica repetida del contingut d'un guió per promoure la producció de la parla i l'automatització de la fluïdesa. Aquesta tècnica ha estat ben reportada en la literatura per l'afàsia post ictus (Cherney et al., 2008; Cherney, 2012; Goldberg et al., 2012; Hubbard et al., 2020; Grasso et al., 2019; Rafi et al., 2018; Rhodes et al., 2018) on s'ha demostrat un efecte positiu en la precisió articulatòria i en la velocitat de la parla. Els pocs estudis que han avaluat aquests efectes en l'APP han estat en la vnfAPP a través de l'entrenament de guions amb el Video Implemented Script Training for Aphasia o VISTA (Henry et al., 2018; Dial et al., 2019). Aquesta teràpia consisteix en sessions d'entrenament amb el logopeda d'uns guions personalitzats i la pràctica independent al domicili on es requereix que el pacient repeteixi el guió amb l'ajuda d'un vídeo on es focalitzen els moviments de la boca d'un model sa (Figura 4). El pacient ha de practicar el guió verbalitzant-lo al mateix temps que el model i al mateix ritme.



Figura 4. Imatge d'autoria pròpia



Els estudis de Henry et al., 2018 i Dial et al., 2019, van demostrar efectes positius en pacients amb la vnfAPP observant millores i un manteniment a curt termini en la producció i la intel·ligibilitat de la parla. No obstant això, la teràpia de l'entrenament de guions encara no ha estat examinada en la vsAPP ni en la vlAPP.

#### 4.5.2 Tècniques de neuromodulació

La tDCS o estimulació transcranial per correct elèctrica directe, és una tècnica de neuromodulació no invasiva, indolora i és una opció prometedora per a la intervenció terapèutica de les alteracions del llenguatge (Monti et al., 2013; Norise and Hamilton, 2017). S'aplica una petita quantitat de corrent elèctrica de baixa intensitat en el cuir cabellut a través d'uns electròdes amb l'objectiu d'estimular àrees específiques del cervell, influint en les xarxes neuronals per tal de modificar o regular la seva activitat provocant l'exitabilitat de les neurones tractades. La tDCS té un efecte neuromodulador, el que fa que augmenti la neuroplasticitat cerebral i com a resultat millori l'estat clínic de certes malalties neurològiques i psiquiàtriques. S'ha investigat àmpliament per tractar els problemes de memòria, atenció, aprenentatge i en el control del dolor (Bjekić et al., 2021; Satorres et al., 2022; Brauer et al., 2021; Wen et al., 2022).

En els últims anys, un petit però creixent nombre d'evidències han indicat que la tDCS podria modular el sistema lingüístic en pacients amb malalties neurodegeneratives, inclosos pacients amb APP (Cotelli et al., 2016; Ficek et al., 2018; Gervits et al., 2016; Hung et al., 2017; McConathey et al., 2017; Roncero et al., 2019; Teichmann et al., 2016; Tsapkini et al., 2014; Zhao et al., 2012). Aquests estudis mostren una millora en algunes funcions del llenguatge i algun d'ells suggereixen un efecte beneficiós quan es combina la teràpia logopèdica amb l'estimulació cerebral (Cotelli et al., 2014; Nissim et al., 2020). En l'estudi de Cotelli et al., 2014 van aplicar la tDCS en el còrtex prefrontal dorsolateral en 16 pacients amb la vnfAPP juntament amb teràpia logopèdica i van observar una millora en la tasca de denominació analitzada tan en el grup estimulat com en el simulat. Tot i així, van constatar un efecte més positiu en el grup estimulat.

Segons un meta-anàlisi realitzat per Nissim et al., 2020, es va identificar 6 estudis on s'aplica la tDCS juntament amb la intervenció logopèdica amb pacients amb APP.

S'observa una diversitat metodològica en quant a la localització de l'estimulació (còrtex prefrontal dorsolateral, regió frontotemporal esquerra, lòbul frontal esquerra...), així com també en les tasques durant la teràpia (fluències, denominació, tasca narrativa...). Per tant, podem observar que la majoria dels estudis es centren en un conjunt restringit d'habilitats lingüístiques, que la localització de l'estimulació amb la tDCS difereix en alguns d'ells i els resultats en les funcions del llenguatge són molt heterogenis.

#### **4.6 Modalitats terapèutiques en l'Afàsia Progressiva Primària: presencialitat i teleteràpia**

La majoria dels estudis disponibles d'intervenció logopèdica en APP es basen en estudis realitzats presencialment, on la persona afectada es desplaça al centre sanitari corresponent per rebre la intervenció.

La tecnologia digital ens ha proporcionat la oportunitat d'incrementar l'atenció a aquelles persones que per la seva situació geogràfica o per dificultats motores no es poden desplaçar fins al seu centre de referència per rebre les teràpies adequades.

La teleteràpia ha estat identificada com a una eina vàlida en el maneig de les malalties neurodegeneratives com la malaltia de Parkinson i la malaltia d'Alzheimer, proporcionant l'oportunitat a aquestes persones a accedir a una teràpia encara que no sigui de forma presencial (Adams et al., 2020).

Rogalski et al., 2016, van avaluar la viabilitat de la teleteràpia en individus amb APP, demostrant que la teràpia administrada a través de videoconferència és un mètode factible per a persones amb un grau lleu-moderat de deteriorament del llenguatge i si tenen familiaritat prèvia amb l'ordinador i un cuidador o familiar que els pugui donar suport.

Per altre banda, disposem de pocs estudis on es comparen els efectes de la intervenció logopèdica administrada de forma presencial versus teleteràpia, entenent per teleteràpia les sessions administrades de forma sincronitzada pacient-professional a través d'un ordinador o tauleta amb un suport auditiu i visual.

Pocs estudis han comparat directament els efectes de la intervenció de la parla i el llenguatge en adults administrada en persona versus teleteràpia (Peñaloza et al., 2021; Chaudhary et al., 2021; Dial et al., 2019) i només un d'aquests estudis (Dial et al., 2019) ho fa amb pacients amb APP. Dial et al., 2019 va demostrar uns resultats equivalents i sòlids entre les dues modalitats de tractament (teleteràpia versus presencial) en individus amb APP. Tot i així, es necessiten més estudis per comparar aquestes modalitats de tractament amb pacients amb APP.

Altres treballs suggereixen que la teleteràpia es recomana amb persones amb estadis lleus o moderats de progressió de la malaltia i que per tant la gravetat de la malaltia influiria en la viabilitat de la intervenció (Dial et al., 2019; Rogalki et al., 2016).

L'estabilitat en la connexió, la qualitat de l'àudio i tenir una persona de suport per facilitar la participació és necessari per algunes persones per tal que la teràpia esdevingui exitosa.

Finalment, després de tota la informació proporcionada al llarg de la introducció, podríem dir que en aquests moments no disposem de l'evidència suficient per afirmar quines intervencions poden ser més efectives en les diferents etapes de la malaltia. Aquesta falta de coneixement augmenta les dificultats en què s'enfronten els logopedes a l'hora de prendre decisions referent a quines teràpies aplicar.

Per tant, es genera la necessitat de desenvolupar estratègies d'intervenció de la parla i el llenguatge per proporcionar evidència fonamental sobre l'eficàcia de diferents enfocaments de teràpia, així com també en diferents estadis de progressió de la malaltia, per tal de millorar la pràctica clínica en aquesta població amb un alt grau de discapacitat degut a les dificultats comunicatives.

---

## 6. HIPÒTESIS

---



## HIPÒTESIS

**Hipòtesi 1:** La teràpia de l'aprenentatge sense error tindrà un efecte positiu en aspectes concrets del llenguatge de manera immediata i a curt termini en els pacients amb la variant semàntica d'Afàsia Progressiva Primària:

- a) L'aplicació de la teràpia millorarà la denominació i la comprensió de les paraules entrenades després de la intervenció i es mantindrà l'efecte a curt termini.
- b) La teràpia serà efectiva pels pacients amb diferents característiques cognitives i amb una alteració del llenguatge lleu o moderat.

**Hipòtesi 2:** L'aplicació de l'estimulació elèctrica transcranial de baixa intensitat per corrent directe (tDCS) junt amb la intervenció logopèdica serà viable i ben tolerada pels pacients amb APP. Aquesta intervenció podria generar un millor rendiment clínic demostrable per l'augment de la fluència verbal, l'associació semàntica, la capacitat de denominació, la repetició i la velocitat lectora. L'efecte de la tDCS podria estar associat a canvis d'activitat cerebral en algunes tasques de llenguatge.

**Hipòtesi 3:** La creació d'escales per valorar l'apràxia bucofonatòria es necessària per avaluar quantitativament les característiques verbals i no verbals dels pacients amb la variant no fluent/agramatical de l'APP i podrà ajudar a diferenciar les tres variants de l'APP entre si, així com també amb altres malalties neurodegeneratives.

**Hipòtesi 4:** La versió modificada de la teràpia de l'entrenament de guions a través del Video Implemented Script Training for Aphasia serà viable i efectiva en les tres variants de l'APP i millorarà aspectes del seu llenguatge que podrien ser diferents en cada variant. La teleteràpia serà ben acceptada i viable per a tots els participants, sense diferències en resultats en relació a la modalitat d'intervenció (en persona vs teleteràpia).



---

## 7. OBJECTIUS

---





## OBJECTIUS

**Objectiu 1:** Avaluar l'efecte immediat i a curt termini de la teràpia de l'aprenentatge sense error amb pacients amb la variant semàntica de l'Afàsia Progressiva Primària en la denominació i comprensió de paraules, segons les característiques cognitives.

**Objectiu 2:** Avaluar la tolerabilitat i l'eficàcia de l'estimulació transcranial per corrent directe, junt amb la intervenció logopèdica, amb pacients amb Afàsia Progressiva Primària. Examinar el rendiment clínic en diferents tasques de llenguatge com la fluència verbal, l'associació semàntica, la capacitat de denominació, la repetició i la velocitat lectora. Avaluar els canvis que es produeixen en l'activitat cerebral, abans i després de l'estimulació transcranial, a través de la ressonància magnètica funcional durant una tasca de llenguatge.

**Objectiu 3:** Crear una escala per quantificar globalment i monitoritzar les característiques de l'apràxia bucofonatòria (verbal i no verbal) especialment per la variant no fluent/agramatical de l'Afàsia Progressiva Primària. Comparar els resultats amb les altres variants d'Afàsia Progressiva Primària i altres pacients amb alteracions en la comunicació causada per altres malalties neurodegeneratives.

**Objectiu 4:** Avaluar la viabilitat i els efectes de la versió modificada de l'entrenament de guions a través del Video Implemented Script Training for Aphasia en les tres variants de l'Afàsia Progressiva Primària, analitzant-ne la producció, l'ús de paraules clau, l'ús de sinònims i la qualitat global del guió. Comparar els efectes, la viabilitat i acceptabilitat de la intervenció duta a terme de forma presencial o en modalitat de teleteràpia.



---

## **8. MATERIAL, MÈTODES, I RESULTATS**

---



## Article 1:

### Errorless Learning Therapy in Semantic Variant of Primary Progressive Aphasia

#### RESUM

**Antecedents:** La variant semàntica de l'afàsia progressiva primària (vsAPP) es caracteritza per una pèrdua progressiva del coneixement semàntic alterant la capacitat de denominar i reconèixer el significat de les paraules.

**Objectiu:** El nostre objectiu va ser avaluar l'efecte immediat i a curt termini de la teràpia de l'aprenentatge sense errors sobre la denominació i el reconeixement de paraules d'ús comú en pacients amb la vsAPP.

**Mètodes:** Vuit participants diagnosticats de la vsAPP van rebre 16 sessions de logopèdia a través de la teràpia de l'aprenentatge sense errors. Les tasques de denominació i comprensió de paraules es van avaluar a l'inici de la intervenció, immediatament després de la intervenció i al cap d' un, tres i sis mesos. Aquestes avaluacions es van realitzar utilitzant dos conjunts d'ítems (una llista de paraules entrenada i una llista de paraules control).

**Resultats:** En les tasques de denominació, els pacients van mostrar una millora significativa en els ítems entrenats immediatament després de la intervenció, però aquesta millora va decaure progressivament quan va acabar la teràpia. No es van trobar millores en la comprensió entrenada o en tasques no entrenades.

**Conclusió:** La teràpia de l'aprenentatge sense errors podria millorar la capacitat de denominació en pacients amb la vsAPP. Aquest efecte pot ser degut a la relativa preservació de la memòria episòdica, però el benefici no es manté en el temps presumiblement perquè no hi ha una consolidació de la informació.



# Errorless Learning Therapy in Semantic Variant of Primary Progressive Aphasia

Núria Montagut<sup>a</sup>, Sergi Borrego-Écija<sup>a,b</sup>, Magdalena Castellví<sup>a</sup>, Immaculada Rico<sup>c</sup>, Ramón Reñé<sup>c,d</sup>, Mircea Balasa<sup>a,b</sup>, Albert Lladó<sup>a,b</sup> and Raquel Sánchez-Valle<sup>a,b,d,\*</sup>

<sup>a</sup>*Alzheimer's disease and other cognitive disorders Unit, Neurology Service, Hospital Clinic, Barcelona, Spain*

<sup>b</sup>*Institut d'Investigació Biomèdica August Pi i Sunyer, Barcelona, Spain*

<sup>c</sup>*Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Spain*

<sup>d</sup>*University of Barcelona, Barcelona, Spain*

Accepted 22 October 2020

## Abstract.

**Background:** The semantic variant of primary progressive aphasia (svPPA) is characterized by a progressive loss of semantic knowledge impairing the ability to name and to recognize the meaning of words.

**Objective:** We aimed to evaluate the immediate and short-term effect of errorless learning speech therapy on the naming and recognition of commonly used words in patients with svPPA.

**Methods:** Eight participants diagnosed with svPPA received 16 sessions of intensive errorless learning speech therapy. Naming and word comprehension tasks were evaluated at baseline, immediately postintervention, and at follow-up after 1, 3, and 6 months. These evaluations were performed using two item sets (a trained list and an untrained list).

**Results:** In the naming tasks, patients showed a significant improvement in trained items immediately after the intervention, but that improvement decayed progressively when therapy ended. No improvements were found either in trained comprehension or in untrained tasks.

**Conclusion:** Errorless learning therapy could improve naming ability in patients with svPPA. This effect may be due to the relative preservation of episodic memory, but the benefit is not maintained over time, presumably because there is no consolidation.

**Keywords:** Alzheimer's disease, anomia, errorless learning, relearning, semantic dementia, semantic variant of primary progressive aphasia, speech therapy

## INTRODUCTION

Primary progressive aphasia (PPA) is characterized by a progressive loss of language abilities but relative preservation of other cognitive abilities [1]. Three variants of PPA have been described:

a non-fluent/agrammatic variant, a logopenic variant, and a semantic variant (svPPA), also known as semantic dementia [2]. The language impairment in svPPA is characterized by moderate to severe naming problems, altered single-word comprehension (i.e., altered word recognition) and object knowledge, empty speech (i.e., with low informative content) with semantic errors, and poor semantic fluency. However, syntax and phonology are spared, while other cognitive functions such as episodic memory are relatively preserved [3–5]. During the disease course, patients with svPPA typically also develop

\*Correspondence to: Raquel Sanchez-Valle, Alzheimer's disease and other cognitive disorders unit, Hospital Clinic, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi I Sunyer (IDIBAPS), University of Barcelona, Villarroel, 170 08036 Barcelona, Spain. Tel.: +34 932275785; E-mail: rsanchez@clinic.cat.



behavioral alterations [6]. Neuroimaging findings typically show asymmetric focal atrophy of an anterior and inferior part of the left temporal lobe [2].

Errorless learning (EL) is a promising method for cognitive rehabilitation that eliminates the possibility of errors during the intervention. The EL approach is based on the principles of learning and memory. Explicit memory, which refers to the conscious experience of remembering previously learned information, has been divided into episodic and semantic memory. By contrast, implicit memory refers to the performance of previously learned tasks that do not require conscious recollection of those experiences. It has been hypothesized that EL can leverage implicit or residual explicit memory while avoiding the semantic memory [7, 8].

A prevailing theory in the literature suggests that people with cognitive impairment learn new skills more successfully when errors are avoided during training [9]. In svPPA, rehabilitation by EL speech therapy involves relearning new information, avoiding the errors in naming, and enhancing the semantic network to relearn the name of the object and its meaning through both implicit memory and explicit episodic memory. The hippocampal system is the main structure involved in explicit episodic memory, and its relative preservation in patients with svPPA would theoretically allow the acquisition of new information [10].

The lack of semantic information during verbal learning makes patients with svPPA more vulnerable to errors committed during speech rehabilitation, and as such, EL may be the better approach in these patients [11, 12]. Only a few previous studies have tested EL in patients with svPPA [11–13]. Notably, Jokel et al. showed that EL speech therapy provides better outcomes for these patients than therapy in which errors may occur [11]. Jefferies et al. also observed in a single patient that EL speech therapy was more beneficial for svPPA when errors were minimized [12]. Less has been reported about the maintenance of this improvement or about the response in terms of single-word comprehension [14].

In this study, we aimed to evaluate the effect of EL therapy, together with its maintenance over time, on naming and single-word comprehension learning in patients with svPPA. Given that cognition has been reported to be an important factor for determining the outcome of EL therapy, we also evaluate patient response according to different cognition features [15].

## MATERIAL AND METHODS

### *Participants*

Participants were recruited from the Alzheimer's and Other Cognitive Disorders Unit of the Hospital Clinic of Barcelona, Spain. All svPPA diagnoses were made by a specialist neurologist according to the International Consensus Criteria [2]. Participants were assumed to have capacity for consent and all provided written informed consent to participate. Additional oral information was provided if the participant had problems understanding relevant written terms. The study was approved by the Hospital Clinic Ethics Committee.

### *Inclusion and exclusion criteria*

The inclusion criteria were as follows: 1) diagnosis of svPPA according to the International Consensus Criteria [2], with a Severity Rating Scale score of 2–5 (mild or moderate stage) according to the Boston Diagnostic Aphasia Examination (BDAE) and a raw score of  $\geq 5$  on the Boston Naming Test (BNT) [16]; 2) agreement to attend speech therapy twice a week for eight consecutive weeks; and 3) commitment not to participate in another cognitive or speech and language intervention during the study.

The exclusion criteria were as follows: 1) history of other pre-existing neurological or psychiatric comorbidities that may affect language; 2) severe disease stage (BDAE severity scale score of 0 or 1; BNT raw score of  $< 5$ ); 3) generalized dementia, as rated by a Mini-Mental State Examination (MMSE) score of  $< 15$ .

### *Baseline neuropsychological assessment*

Prior to starting the intervention, all participants' cognitive statuses were assessed using the MMSE [17]. We retrospectively reviewed neuropsychological memory results and classified the participants according to their results in delayed memory recall tests, including the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease neuropsychological battery [18], the Free and Cued Selective Reminding Test [19], and the Rey Auditory Verbal Learning Test [20]. Memory performance between tests were analyzed by comparing individual z-scores with the normal population: a delayed memory recall score at least three standard deviations below the mean was classified as severe memory impairment, with all

other results classified as mild memory impairment. Assessments were performed 6 months before the intervention started. Language abilities were assessed using the BNT, the Category Denomination and Comprehension test, and the Camel and Cactus subtests from the Cambridge Semantic Battery [3, 16, 21]. The Severity Rating Scale of the BDAE was used to classify participants as having mild (score=4 or 5) or moderate (score=2 or 3) language impairment.

### *Intervention*

The EL speech therapy intervention was designed to minimize the possibility of errors during the intervention. We created a set of 25 everyday items from 5 semantic categories (i.e., food, hygiene, common objects, food utensils, and clothing). Training sessions were administered by a speech therapist with expertise in PPA (NM). The therapist started sessions by asking the participants four questions (yes/no) about each item from the 25-item list, including cues in an error-free learning environment, and presenting both a picture and the object simultaneously. For example, if a picture of an apple was shown, the speech therapist asked (with pauses after each question): “Is it food?”; “Could you put it on to cake?”; “Does it begin with the letter A?”; “Is it an apple?”; “Yes, apple”; “Please repeat: apple.” We helped with the gesture and/or the image for all words to ensure they understood the meaning of each word (e.g., food gesture with hand, a cake picture, and so on). Depending on the situation, the speech therapist could provide the correct answer before the patient used a word intrusion and made an error. After each session, participants did a grammar integration exercise that involved completing a sentence with the correct word from the trained list. Participants engaged in 16 therapy sessions (45 minutes each, twice a week) over an 8-week period. To minimize response bias through recall of a prior response, the order of image presentation was varied in each session.

### *Evaluation*

We assessed semantic knowledge of words across input (comprehension) and output (naming) modalities, as summarized in the Supplementary Material. For this, we compared results for the list of 25 trained words with the results for a list of 25 untrained words that are commonly used and from the same semantic categories. Regarding category naming, images from the list were presented to the subject who was then asked to name the object as fast and accurately

as possible. Regarding category comprehension, the examiner showed five words in the same semantic category and the participant was asked to indicate the word that they heard. In each case, we gave one point was given for every correct answer and zero points for every incorrect answer or failure to respond (maximum response time=20 s). Participants were evaluated with the same lists at baseline, immediately postintervention, and after 1, 3, and 6 months of follow-up.

### *Statistical analysis*

Data analyses were performed using RStudio version 1.1.463 (RStudio Inc). The percentage of correct answers per task was calculated, and the mean and standard deviation of correct answers were calculated for each evaluation. The Wilcoxon test was used for pairwise comparison of non-parametric paired samples. Differences between patients with different memory or language states were also evaluated with the Wilcoxon test. The significance threshold was set at  $p < 0.05$  for all analyses.

## **RESULTS**

### *Baseline characteristics*

The baseline demographic and neuropsychological results for the eight patients with svPPA are summarized in Table 1. The mean MMSE score was 24.5. According to the BDAE severity scale, four participants had mild aphasia (score=4) and the other four had moderate aphasia (score=2 or 3). All patients exhibited moderate to severe alterations in word naming, with a mean score of 15 out of 60 items on the BNT. All eight participants completed the full intervention and were evaluated immediately and at 1-month postintervention, but only six participants completed all follow-up evaluations. The others only attended follow-up to 1 and 3 months.

### *Effect of the errorless learning intervention*

Figure 1 and Table 2 show the individual and average results for each evaluated task.

All participants showed significant improvement in naming tasks between the assessments at baseline and immediately after the intervention. Regarding group comparisons, participants correctly named a mean of  $11.6 \pm 5.8$  items (46% correct) before the intervention, which increased significantly to

Table 1  
Demographic characteristics and results of baseline evaluations

Subject	Age	Gender	Years of disease	Global aphasia stage	MMSE (30)	Verbal memory immediate recall (z score)	Verbal memory delayed recall (z score)	BNT (60)	CSM Denomination (64)	CSM Comprehension (64)	Camel and Cactus (64)
1	53	F	4	2	20	-2.91	-2.78	8	16	49	38
2	56	M	4	2	24	-3.04	-2.78	11	7	40	28
3	71	M	5	3	26	-1.90	-2.05	20	29	57	43
4	69	F	2	3	25	-4.59	-5.33	10	19	58	31
5	45	M	2	4	24	-1.61	-1.20	19	35	56	51
6	77	F	3	4	27	-2.31	-3.71	9	19	44	30
7	73	M	1	4	25	-4.73	-3.71	10	21	42	28
8	68	F	3	4	25	-3.65	-3.33	33	41	58	25

BNT, Boston Naming Test; CSM, Cambridge Semantic Battery; F, female; M, male; MMSE, Mini-Mental State Examination.

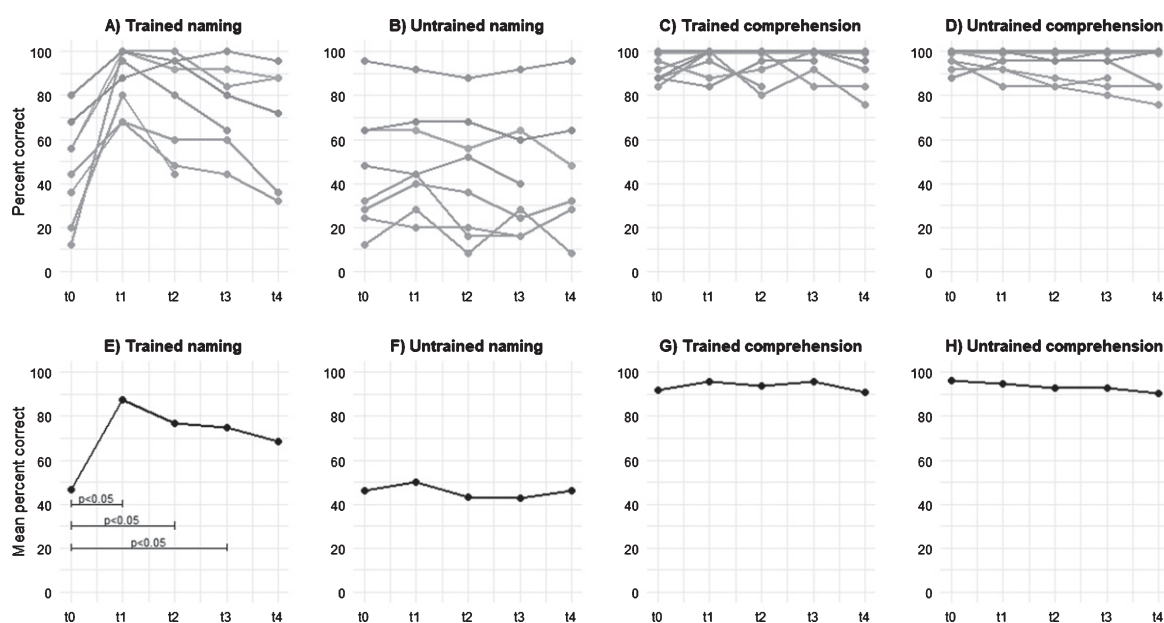


Fig. 1. A–D) Individual percentages of correct answers at each assessment by evaluations. E–H) Mean percentages of correct answers at each assessment by evaluations. t0 = baseline; t1 = immediate postintervention; t2 = 1 month postintervention; t3 = 3 months postintervention; t4 = 6 months postintervention.

$21.9 \pm 3.5$  for trained items (87.5% correct,  $p < 0.05$ ) after the intervention, with three participants gaining a maximum score. However, this gain decayed progressively thereafter, and although improvements from baseline remained significant at 1 month ( $19.2 \pm 5.75$  items; 77% correct,  $p < 0.05$ ) and 3 months ( $16.4 \pm 8.3$  items; 74.9% correct,  $p < 0.05$ ), item naming had nearly returned to baseline by 6 months ( $12.9 \pm 9.9$  items; 68.7% correct;  $p = 0.178$ ). No significant improvement was found for untrained items either after the intervention or in the longitudinal evaluations.

In the comprehension tasks, four participants improved between baseline and immediately after the intervention, two participants had already obtained the maximum scores at baseline, and the two remaining cases displayed no significant improvement. Participants recognized a mean of  $23.0 \pm 1.5$  items (92% correct) and  $24.1 \pm 1.4$  items (96% correct) in the trained and untrained lists, respectively. No significant differences existed between baseline and any follow-up evaluation for either the trained items or the untrained items, with several participants obtaining maximum scores.

Table 2  
Mean numbers and percentages of correct answers, together with the percentage improvement, shown by assessment

	Baseline (t0)	Postintervention (t1)	1 month (t2)	3 months (t3)	6 months (t4)
<b>Trained Naming</b>					
Mean±SD, n	11.6 ± 5.8	21.9 ± 3.5	19.2 ± 5.8	18.7 ± 4.9	17.2 ± 7.0
Mean±SD, %	46 ± 23	87 ± 14	77 ± 23	75 ± 20	69 ± 28
Improvement, % (range)	–	+41 (20 to 88)	+31 (4 to 88)	+29 (0 to 72)	+23 (–12 to 76)
<b>Untrained Naming</b>					
Mean±SD, n	11.5 ± 6.9	12.5 ± 5.9	10.8 ± 7.0	10.6 ± 6.8	8.6 ± 8.4
Mean±SD, %	46 ± 27	50 ± 23	43 ± 28	42 ± 27	46 ± 31
Improvement, % (range)	–	+4 (–4 to 16)	–3 (–16 to 4)	–4 (–16 to 16)	0 (–16 to 4)
<b>Trained Comprehension</b>					
Mean±SD, n	23.0 ± 1.5	24.0 ± 1.6	23.5 ± 2.0	24.0 ± 1.5	22.8 ± 2.4
Mean±SD, %	92 ± 6	96 ± 6	94 ± 8	96 ± 6	91 ± 10
Improvement, % (range)	–	+4 (–8 to 16)	+2 (–12 to 16)	+4 (0 to 12)	–1 (–16–8)
<b>Untrained Comprehension</b>					
Mean±SD, n	24.1 ± 1.1	23.8 ± 1.4	23.2 ± 1.7	23.2 ± 2.0	22.7 ± 2.7
Mean±SD, %	96 ± 4	95 ± 5	93 ± 7	93 ± 8	91 ± 11
Improvement, % (range)	–	–1 (–12 to 8)	–3 (–12 to 8)	–3 (–16 to 12)	–5 (–20 to 0)

SD, standard deviation.

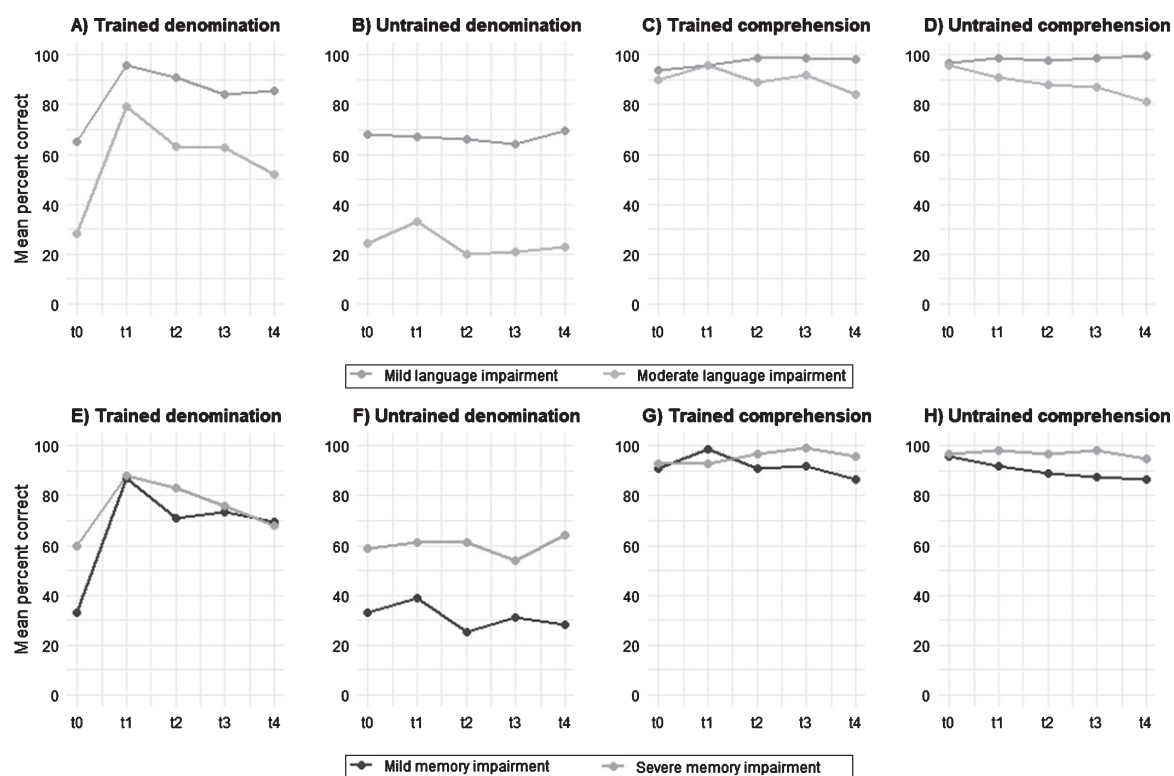


Fig. 2. A–D) Individual percentages of correct answers at each assessment by evaluations. E–H) Mean percentages of correct answers at each assessment by evaluations. t0 = baseline; t1 = immediately postintervention; t2 = 1 month postintervention; t3 = 3 months postintervention; t4 = 6 months postintervention.

*Results according to memory and language severity*

We investigated if the severity of language or memory impairment could explain differences in response to the intervention. No significant differences in out-

comes were found between participants with mild and moderate language impairment (Fig. 2A) in either the conditions (trained and untrained) or the language functions (naming and comprehension). Concerning the impact of mild and severe memory impairment

(Fig. 2B), there was a non-significant trend for a better mean improvement in those with mild impairment (13.5 items [54%] versus 7.0 items [28%];  $p = 0.102$ ). Severity of memory impairment did not lead to statistical differences in either the comprehension tasks or the naming of untrained items.

#### *Tolerability and adverse events*

The intervention was well tolerated. Only one patient, who trained at home without assistance, developed obsessive behavior about the words presented in the sessions. We also observed word intrusions from the training list in another patient, but the patient successfully corrected this without assistance.

## DISCUSSION

In the present study, we assessed the effect of EL speech therapy on naming and category comprehension, which are two key language domains for patients with svPPA. There was a significant improvement in naming among the trained items, with this positive effect being maintained for at least 3 months after the intervention. However, there was no improvement in untrained items, suggesting a lack of generalization of the benefits. We also found no improvement in the comprehension tasks, but we cannot exclude the possibility of a ceiling effect in some participants.

Our findings are consistent with previous literature. An effect of language rehabilitation on picture naming has been reported for patients with svPPA [22, 23], while another study demonstrated that the reacquisition of lost vocabulary was possible through EL speech therapy for three patients with svPPA [24]. Jokel et al. have also suggested a possible benefit of implementing errorless strategies when comparing errorless and errorful learning approaches to anomia in seven participants with svPPA. They concluded that errorless therapy was more effective than errorful therapy [11]. In a series of experiments in a patient with svPPA, Jefferies et al. evaluated the circumstances under which speech therapy was most profitable. They concluded that their participant showed larger gains in phonological learning when item errors were minimized [12]. EL, which targets implicit memory, may therefore be more effective in patients who cannot utilize their semantic memory.

Research has been conducted to evaluate the maintenance of reacquired knowledge over time. Savage et al. demonstrated that, despite the progressive nature

of svPPA, patients can preserve some improvement for at least 6 months [25]. By contrast, fewer studies have evaluated whether the effects of EL therapy are maintained over time. Robinson and colleagues evaluated the outcomes of EL therapy in two patients with svPPA immediately and at 1 month after the intervention [14]. During this month, no further speech therapy was offered, and although both participants showed improvement immediately after the intervention, only one had retained the improvement at the follow-up assessment. In our study, we observed no significant maintenance of improvement in any patient by 6 months, supporting the idea that the new information is not consolidated. This is probably due not only to deficits in consolidation circuits because of the loss of lateral temporal areas [25, 26] but also to the neurodegenerative nature of svPPA, which may affect the durability of rehabilitation effects.

Our findings indicate that patients with svPPA retain some ability to acquire new information [22, 24]. Neuroimaging studies also show that there is loss of temporal medial lobe grey matter in svPPA. These patients appear to have a better preserved hippocampal system, which is involved in episodic memory circuits, compared with their temporal neocortex, which is involved in the consolidation of learning into long-term semantic storage. These changes suggest that patients with svPPA can rely on episodic memory, and as a result, should be able to relearn information more efficiently than patients with other language presentations of Alzheimer's disease [27]. Recent studies suggest that there is a potential differentiation along the longitudinal axis of the hippocampus that could explain this discordance: the anterior hippocampus may be more affected in svPPA, while the posterior hippocampus may be more affected in Alzheimer's disease, correlating with episodic memory scores [10]. Thus, we hypothesize that patients with less memory impairment could benefit more from a speech therapy intervention. In support of this position we found a non-significant trend for better outcomes among patients with less severe memory impairment. This suggests that the benefit of the intervention may depend on the preservation of episodic memory circuits.

The benefit of the intervention in the present study was found to be independent of disease severity, with no significant differences in the maintenance of these improvements. This result indicated that patients with either mild or moderate aphasia can benefit from the speech therapy. Previous studies have suggested that relearning is dependent on the degree of resid-

ual semantic knowledge [13], and it is possible that we found no differences according to severity due to a ceiling effect in the mild group (with a high success rate after the intervention). Moreover, we did not identify any significant improvement in naming untrained items, and this lack of generalization has frequently been reported in previous work with patients with svPPA [28]. Finally, the lack of benefit with the comprehension tasks was affected by the high baseline success, which may have introduced a ceiling effect. Further studies with a higher requirement are needed to elucidate the effect of EL therapy on comprehension tasks.

Our study has some limitations. First, the small sample size unavoidably limits the generalizability of our results. Second, the lack of a control group of patients who did not receive therapy may have reduced the scale of any differences when comparing trained and untrained items. Finally, the low difficulty of the comprehension task could have masked the therapeutic effect by introducing a ceiling effect, which precludes meaningful conclusions about the impact on relearning words for comprehension.

In conclusion, our study shows that EL speech therapy on word relearning in svPPA may attenuate the progression of some language deficits, with benefits in word naming after intensive therapy. Therapy also tends to be more effective over time, especially in patients with mild impairments. Further studies are needed that employ larger cohorts and improved procedures to clarify the true efficacy of speech therapy in patients with svPPA.

## ACKNOWLEDGMENTS

We are grateful to the patients and their families for generously donating their time and effort for this study. This research was supported by Pla Estratègic de Recerca i Innovació en Salut from Generalitat de Catalunya (PERIS SLT002/16/00408 awarded to RSV and PERIS 2016-2020, SLT008/18/00061 awarded to AL). Fundació Marató de TV3, Spain (grant no. 20143810 to RSV).

Authors' disclosures available online (<https://www.j-alz.com/manuscript-disclosures/20-0904r1>).

## SUPPLEMENTARY MATERIAL

The supplementary material is available in the electronic version of this article: <https://dx.doi.org/10.3233/JAD-200904>.

## REFERENCES

- [1] Mesulam M-M (2003) Primary progressive aphasia — a language-based dementia. *N Engl J Med* **349**, 1535-1542.
- [2] Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, Kertesz A, Mendez M, Cappa SF, Ogar JM, Rohrer JD, Black S, Boeve BF, Manes F, Dronkers NF, Vandenberghe R, Rascovsky K, Patterson K, Miller BL, Knopman DS, Hodges JR, Mesulam MM, Grossman M (2011) Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology* **76**, 1006-1014.
- [3] Bozeat S, Lambon Ralph MA, Patterson K, Garrard P, Hodges JR (2000) Non-verbal semantic impairment in semantic dementia. *Neuropsychologia* **38**, 1207-1215.
- [4] Senaha MLH, Caramelli P, Porto CS, Nitirini R (2007) Verbal and non-verbal semantic impairment: From fluent primary progressive aphasia to semantic dementia. *Dement Neuropsychol* **1**, 203-211.
- [5] Irish M, Bunk S, Tu S, Kamminga J, Hodges JR, Hornberger M, Piguët O (2016) Preservation of episodic memory in semantic dementia: The importance of regions beyond the medial temporal lobes. *Neuropsychologia* **81**, 50-60.
- [6] Ikeda M, Brown J, Holland AJ, Fukuhara R, Hodges JR (2002) Changes in appetite, food preference, and eating habits in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **73**, 371-376.
- [7] Hunkin NM, Squires EJ, Parkin AJ, Tidy JA (1998) Are the benefits of errorless learning dependent on implicit memory? *Neuropsychologia* **36**, 25-36.
- [8] Tailby R, Haslam C (2003) An investigation of errorless learning in memory-impaired patients: Improving the technique and clarifying theory. *Neuropsychologia* **41**, 1230-1240.
- [9] Middleton EL, Schwartz MF (2012) Errorless learning in cognitive rehabilitation: A critical review. *Neuropsychol Rehabil* **22**, 138-168.
- [10] Lladó A, Tort-Merino A, Sánchez-Valle R, Falgàs N, Balasa M, Bosch B, Castellví M, Olives J, Antonell A, Hornberger M (2018) The hippocampal longitudinal axis—relevance for underlying tau and TDP-43 pathology. *Neurobiol Aging* **70**, 1-9.
- [11] Jokel R, Anderson ND (2012) Quest for the best: Effects of errorless and active encoding on word re-learning in semantic dementia. *Neuropsychol Rehabil* **22**, 187-214.
- [12] Jefferies E, Bott S, Ehsan S, Lambon Ralph MA (2011) Phonological learning in semantic dementia. *Neuropsychologia* **49**, 1208-1218.
- [13] Jokel R, Rochon E, Leonard C (2006) Treating anomia in semantic dementia: Improvement, maintenance, or both? *Neuropsychol Rehabil* **16**, 241-256.
- [14] Robinson S, Druks J, Hodges J, Garrard P (2009) The treatment of object naming, definition, and object use in semantic dementia: The effectiveness of errorless learning. *Aphasiology* **23**, 749-775.
- [15] Fillingham JK, Sage K, Lambon Ralph MA (2006) The treatment of anomia using errorless learning. *Neuropsychol Rehabil* **16**, 129-154.
- [16] Goodglass H, Kaplan E, Barresi B (2001) *BDAE-3: Boston Diagnostic Aphasia Examination-Third Edition*, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.
- [17] Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR (1975) "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* **12**, 189-198.
- [18] Morris JC, Heyman A, Mohs RC, Hughes JP, van Belle G, Fillenbaum G, Mellits ED, Clark C (1989) The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease

- (CERAD). Part I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Neurology* **39**, 1159-1165.
- [19] Buschke H, Sliwinski MJ, Kuslansky G, Lipton RB (1997) Diagnosis of early dementia by the Double Memory Test: Encoding specificity improves diagnostic sensitivity and specificity. *Neurology* **48**, 989-996.
- [20] Strauss E, Sherman EMS, Spreen O, Spreen O (2006) *A compendium of neuropsychological tests: Administration, norms, and commentary*, Oxford University Press, Oxford.
- [21] Kaplan EGH, Weintraub S (1983) *The Boston naming test*, Lea and Febiger, Philadelphia.
- [22] Henry ML, Beeson PM, Rapcsak SZ (2008) Treatment for anomia in semantic dementia. *Semin Speech Lang* **29**, 60-70.
- [23] Snowden JS, Neary D (2002) Relearning of verbal labels in semantic dementia. *Neuropsychologia* **40**, 1715-1728.
- [24] Senaha MLH, Brucki SMD, Nitrini R (2010) Rehabilitation in semantic dementia: Study of effectiveness of lexical reacquisition in three patients. *Dement Neuropsychol* **4**, 306-312.
- [25] Savage SA, Piguet O, Hodges JR (2015) Cognitive intervention in semantic dementia: Maintaining words over time. *Alzheimer Dis Assoc Disord* **29**, 55-62.
- [26] Murre JM, Graham KS, Hodges JR (2001) Semantic dementia: Relevance to connectionist models of long-term memory. *Brain* **124**, 647-675.
- [27] Montagut N, Sánchez-Valle R, Castellví M, Rami L, Molinuevo JL (2010) Relearning vocabulary. A comparative analysis between a case of dementia and Alzheimer's disease with predominant compromise of language. *Rev Neurol* **50**, 152-156.
- [28] Cadório I, Lousada M, Martins P, Figueiredo D (2017) Generalization and maintenance of treatment gains in primary progressive aphasia (PPA): A systematic review. *Int J Lang Commun Disord* **52**, 543-560.

## Article 2:

### **Multifocal Transcranial Direct Current Stimulation in Primary Progressive Aphasia Does Not Provide a Clinical Benefit Over Speech Therapy**

#### RESUM

**Antecedents:** L'afàsia progressiva primària (APP) és un grup de trastorns neurodegeneratius caracteritzats pel deteriorament del llenguatge i inclouen la malaltia d'Alzheimer i la demència frontotemporal. L'estimulació transcranial per corrent directe (tDCS) és una intervenció no invasiva per a la disfunció cerebral.

**Objectiu:** Avaluat la tolerabilitat i l'eficàcia de la tDCS combinada amb logopèdia en les tres variants de l'APP. Avaluat els canvis en l'activitat de la ressonància magnètica funcional (RMf) en un subconjunt de pacients.

**Mètodes:** Estudi amb la tDCS doble cec, aleatoritzat, creuat i controlat simuladament. Es van incloure 15 pacients amb APP. Cada pacient es va sotmetre a dues intervencions: a) logopèdia + tDCS activa i b) logopèdia + tDCS simulada. Es va utilitzar una estratègia multifocal amb ànodes col·locats a les regions frontal i parietal esquerra per estimular tota la xarxa lingüística. L'eficàcia es va avaluar comparant els resultats de dos conjunts independents d'avaluacions administrades a l'inici, immediatament després de la intervenció, i al cap d'un i tres mesos després de la intervenció. En una submostra, la RMf es va realitzar abans i després de cada intervenció.

**Resultats:** Les intervencions van ser ben tolerades. Els participants en tots dos braços van mostrar una millora clínica, però no es van trobar diferències entre les intervencions actives i simulades amb la tDCS en qualsevol de les avaluacions. Va haver-hi una tendència a obtenir millors resultats en el grup de la tDCS activa en l'associació semàntica i les habilitats lectores. La RMf va identificar un augment d'activitat en el lòbul frontal dret de l'escorça medial i el gir paracingulat bilateral després de la intervenció activa amb la tDCS.

**Conclusió:** No vam trobar diferències entre l'estimulació amb la tDCS activa i simulada en puntuacions clíniques de la funció del llenguatge en pacients amb APP.





# Multifocal Transcranial Direct Current Stimulation in Primary Progressive Aphasia Does Not Provide a Clinical Benefit Over Speech Therapy

Sergi Borrego-Écija<sup>a,1</sup>, Nuria Montagut<sup>a,1</sup>, Pablo Martín-Trias<sup>b</sup>, Lúdia Vaqué-Alcázar<sup>b</sup>, Ignacio Illán-Gala<sup>c</sup>, Mircea Balasa<sup>a</sup>, Albert Lladó<sup>a</sup>, Jordi Casanova-Mollà<sup>d</sup>, Nuria Bargalló<sup>e</sup>, Josep Valls-Solé<sup>d</sup>, Alberto Lleó<sup>c</sup>, David Bartrés-Faz<sup>b</sup> and Raquel Sánchez-Valle<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup>*Alzheimer's disease and other cognitive disorders Unit, Neurology Service, Hospital Clinic de Barcelona, Institut d'Investigació Biomèdica August Pi i Sunyer, Institute of Neuroscience, University of Barcelona, Barcelona, Spain*

<sup>b</sup>*Medical Psychology Unit, Department of Medicine, Faculty of Medicine and Health Sciences, Institute of Neurosciences, University of Barcelona; Institut d'Investigació Biomèdica August Pi i Sunyer, Barcelona, Spain*

<sup>c</sup>*Memory Unit, Service of Neurology, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain. Centro de Investigación en Red en enfermedades neurodegenerativas (CIBERNED), Madrid, Spain*

<sup>d</sup>*Clinical Neurophysiology Unit, Institut d'Investigació Biomèdica August Pi i Sunyer, Neurology Service, Hospital Clinic de Barcelona, Barcelona, Spain*

<sup>e</sup>*Radiology Service, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, Spain*

Accepted 30 March 2023

Pre-press 5 May 2023

## Abstract.

**Background:** Primary progressive aphasia (PPA) is a group of neurodegenerative disorders including Alzheimer's disease and frontotemporal dementia characterized by language deterioration. Transcranial direct current stimulation (tDCS) is a non-invasive intervention for brain dysfunction.

**Objective:** To evaluate the tolerability and efficacy of tDCS combined with speech therapy in the three variants of PPA. We evaluate changes in fMRI activity in a subset of patients.

**Methods:** Double-blinded, randomized, cross-over, and sham-controlled tDCS study. 15 patients with PPA were included. Each patient underwent two interventions: a) speech therapy + active tDCS and b) speech therapy + sham tDCS stimulation. A multifocal strategy with anodes placed in the left frontal and parietal regions was used to stimulate the entire language network. Efficacy was evaluated by comparing the results of two independent sets of neuropsychological assessments administered at baseline, immediately after the intervention, and at 1 month and 3 months after the intervention. In a subsample, fMRI scanning was performed before and after each intervention.

**Results:** The interventions were well tolerated. Participants in both arms showed clinical improvement, but no differences were found between active and sham tDCS interventions in any of the evaluations. There were trends toward better outcomes in the active tDCS group for semantic association and reading skills. fMRI identified an activity increase in the right frontal medial cortex and the bilateral paracingulate gyri after the active tDCS intervention.

<sup>1</sup>These authors contributed equally to this work.

\*Correspondence to: Raquel Sanchez-Valle, Alzheimer's disease and other cognitive disorders unit, Hospital Clinic, Institut

d'Investigacions Biomèdiques August Pi I Sunyer (IDIBAPS), University of Barcelona, Villarroel, 170 08036, Barcelona, Spain. Tel.: +34932275785; E-mail: rsanchez@clinic.cat.

**Conclusion:** We did not find differences between active and sham tDCS stimulation in clinical scores of language function in PPA patients.

**Keywords:** Alzheimer's disease, brain stimulation, frontotemporal dementia, primary progressive aphasia, speech therapy, transcranial direct current stimulation

## INTRODUCTION

Primary progressive aphasia (PPA) is a group of neurodegenerative disorders that primarily affects language functions. The current classification for PPA recognizes three clinical subtypes of PPA: semantic variant (svPPA), nonfluent/agrammatic variant (nfvPPA), and logopenic variant (lvPPA) of PPA [1]. Each variant is characterized by several clinical features and a characteristic pattern of brain atrophy. The svPPA is characterized by semantic deficits consisting of object naming, single-word comprehension deficits, and object-identification impairments. svPPA patients typically present predominant left polar temporal atrophy. Patients with the nfvPPA present impaired motor programming, with an effortful and distorted speech consisting of distortions, substitutions, deletions, insertions, or transpositions of speech sounds. Syntactic deficits may also be present in nfvPPA patients. These patients exhibit a left-posterior frontoinsula and perisylvian atrophy. Finally, the lvPPA is characterized by a slow speech rate, with frequent word-finding problems and phonologic paraphasias but without agrammatism or distortions. lvPPA patients also present impaired repetition of sentences and naming impairment but with sparing of single-word comprehension. These symptoms are associated with left inferior parietal and superior temporal pattern of atrophy.

Transcranial direct current stimulation (tDCS), a non-invasive neuromodulation technique, is a promising option for therapeutic intervention on language disturbances [2, 3]. In the last years, a small but growing body of evidence has indicated that tDCS can modulate the language system in patients with neurodegenerative diseases, including patients with PPA [4–12]. These works seem to show significant improvement in some language functions. Also, some studies suggest a beneficial effect of the combination of speech therapy and brain stimulation [13, 14]. However, most of these studies have focused on a relatively restricted set of linguistic abilities.

Here, we presented the results of a pilot study about the efficacy and tolerability of tDCS in patients with

PPA. In contrast to most prior studies in which targets of stimulation were more spatially circumscribed, we aimed to use a tDCS montage that maximizes current distribution over a broad network of language areas. As a result, we predicted improvement in a variety of linguistic abilities that could be helpful for all PPA subtypes. Consequently, we used a large battery of language tests to find out which language field could best benefit from tDCS intervention. In addition, we analyzed intervention-related changes over language-related areas using task-based functional magnetic resonance imaging (fMRI) acquisitions.

## MATERIAL AND METHODS

### *Participants*

15 PPA patients (four svPPA, five lvPPA, and six nfvPPA) were recruited from the Catalan Frontotemporal Initiative cohort [15]. All participants were fluent in Spanish or Spanish and Catalan native speakers. All diagnoses were performed by a behavioral neurologist following the current diagnostic criteria [1]. Patients were excluded if they had: 1) psychiatric disorders or neurological diseases other than PPA, 2) any contraindication for tDCS [16, 17]; 3) patients with left-hand dominance, 4) severe aphasia defined as Boston Diagnostic Aphasia Examination < 2 or Boston Naming Test < 5 and 5) generalized dementia defined as Mini-Mental State Exam score < 15 [18, 19].

This study has been carried out in accordance with the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) and was approved by the Hospital Clínic Barcelona Ethics Committee (HCB/2017/0487). Written informed consent was obtained from all patients.

### *Study design*

This study was a double-blinded, randomized, cross-over, and sham-controlled tDCS study. Each patient received two interventions: a) speech therapy + active-tDCS or b) speech therapy + sham-tDCS

stimulation. Each intervention consisted of 1 session per day for 10 days of speech therapy combined with active or sham tDCS (Monday – Friday  $\times$  2 weeks). Each participant was first assigned in pseudorandom order to either active or sham tDCS treatment and three months later to the opposite intervention. Both interventions were scheduled at similar time slots during the day. To ensure a double-blind procedure, the speech therapy intervention and the evaluations were performed by a researcher blinded to the intervention (SBE). Figure 1 summarizes the study design.

#### *tDCS parameters*

The multifocal tDCS montage was planned with the Stimweaver montage optimization algorithm. This montage is aimed at fitting a global language area. tDCS was applied by a multifocal system (StarStim, Neuroelectronics®) using NG Pistim Ag/AgCl circular electrodes with a 1 cm radius placed into the holes of a neoprene cap corresponding to the 10/20 international system for electrode placement, with the central Cz position aligned to the vertex. Seven electrodes were positioned over the scalp at C1, F7, FC1, FC5, Fpz, P7, and PO8 (Fig. 2). The current delivered during the active session lasted 26 min, and it was initially increased and finally decreased in a ramp-up and ramp-down of 15 s. The maximum current delivered by any electrode was 2 mA, while the maximum current delivered through all the electrodes was 4 mA. For the sham condition, the current dosage was composed of a ramp-up of 15 s immediately followed by a 15-s ramp-down at the beginning and at the end of the stimulations to mimic the active stimulation. Electrode impedance was maintained at  $> 10\text{k}\Omega$  and voltage  $> 26\text{ V}$ .

#### *Clinical evaluation*

Formal language evaluation was administered immediately before the first stimulation session (t0), immediately following the final stimulation session (t1), at one month after (t2), and 3 months (t3) after the intervention. The neuropsychological evaluation included the following battery of language assessments designed to evaluate a wide range of language abilities:

- 1) Phonemic fluency: number of words beginning with a specified letter produced in 60 s (trained

letters ‘P’, ‘M’, and ‘R’; untrained letters ‘F’, ‘A’, ‘S’);

- 2) Semantic fluency: number of words from a semantic category produced in 60 s (Animals, fruits, and vegetables as trained tasks; clothes and parts of the body as untrained);
- 3) Naming (Snodgrass pictures for trained items and Boston Naming Test for untrained ones);
- 4) Single-word comprehension (Word-to-picture matching from the Cambridge Semantic Memory Test Battery [20] for the trained task and the Boston Diagnostic Aphasia Examination [19] for the untrained task);
- 5) Semantic association where subjects were asked to choose one of the items that were most closely associated with one target (Camel and Cactus [21] and pyramids and palm trees test [22]);
- 6) Speech rate: words per minute were measured while subjects read a text.

To investigate for generalization effects each language skill was evaluated by two sets of tests; one of them using items trained during the speech therapy, and the other one using untrained items. Two versions of this language battery were created (A and B), which contained different items for each task, with a similar degree of difficulty for the two of them. Each patient received one battery (A or B) in the first intervention and the other (B or A) in the second intervention (Fig. 1).

At the end of each session, participants were asked to complete a questionnaire to measure the perceived discomfort caused by the intervention on a 10-point-scale (0 = none, 10 = very strong) and the impression-of-change of their language performance (0 = no change, 10 = great improvement). The blinded researcher (SBE) also scored an impression-of-change questionnaire.

#### *Neuroimaging procedure*

##### *MRI parameters*

We also performed neuroimaging analyses in a subgroup of 7 patients (2 svPPA, 3 nvfPPA, and 2 lvPPA). These participants performed 4 MRI acquisitions, one before and one after each intervention. MRI was acquired in a 3 Tesla Siemens scanner (Magnetom PRISMA) with a 32-channel head coil. The MRI protocol included accelerated multi-band sequences adapted from the Human Connectome Project and provided by the Center

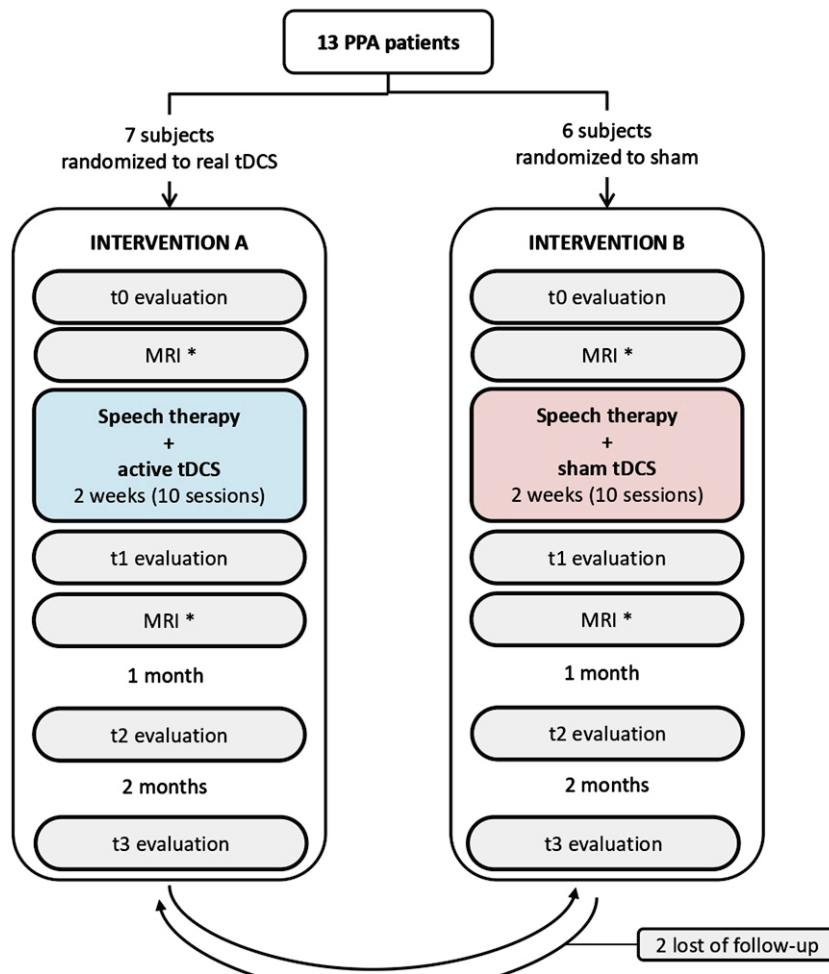


Fig. 1. Study design. Patients were randomized to the tDCS intervention or the sham intervention. Every intervention consists in 1 session per day for 10 days (from Monday to Friday during 2 consecutive weeks). In a cross-over design, three months after the first intervention, patients performed the other intervention. Evaluations were performed preintervention, postintervention, at one month, and at 3 months. \* MRI performed only in a subgroup of 7 patients.

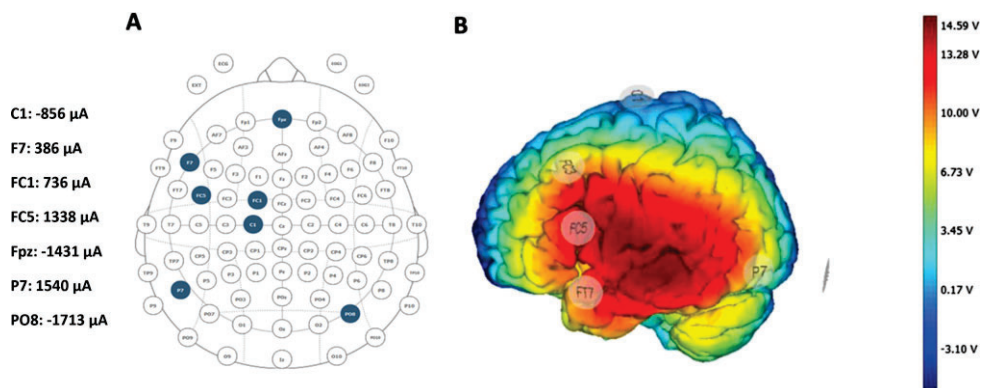


Fig. 2. tDCS multifocal montage. A) Electrode positioning, current intensities, and B) electric distribution in the brain cortical surface for the multichannel modeling using the Neuroelectrics Instrument Controller (NIC) engine software. Scale of colors represents the predicted magnitude of the electric field intensity (V). Positive intensity values are shown in red-yellow and negative in blue.

of Magnetic Resonance Research at the University of Minnesota. All participants underwent fMRI interleaved acquisitions [T2\*-weighted EPI scans, repetition time (TR)=2000 ms, echo time (TE)=29 ms, 353 volumes, 40 axial slices, slice thickness=2 mm, field of view (FOV)=220 mm, matrix size=128 × 128] during the performance of a verbal fluency task. In addition, gradient field map acquisitions and a high-resolution T1-weighted structural image were obtained for each subject with a magnetization prepared rapid acquisition gradient-echo (MPRAGE) three-dimensional protocol (TR = 2300 ms, TE = 3 ms, inversion time = 900 ms, FOV = 244 mm, 1 mm isotropic voxel, matrix size = 256 × 256).

#### Verbal fluency task

Task programming was carried out using the Presentation package software (Neurobehavioral Systems), as described in the bibliography [23]. The fMRI paradigm of verbal fluency consisted of a block design where each block was formed by three periods of activation alternating with one-period 'fixation' (rest). Activation conditions consisted of 'repetition' (repeating continuously the word that appears on the screen; e.g., *mountain*), 'semantic fluency' (generating words from a given category; e.g., *plants, furniture, colors*), and 'phonemic fluency' (generating words beginning with a particular letter). Each load lasted 20 s and was repeated 6 times (8 min in total). Categories and letters for the semantic and phonemic fluency tasks were selected from the Lexesp-Corco database [24].

#### Outcomes

The primary outcome measures were a) tolerability of the tDCS intervention in PPA patients and b) the changes observed for each task in z-scores between pre and post-immediate intervention. Adverse events were registered for each intervention. Participants were invited to answer a safety questionnaire scoring how uncomfortable the intervention was (0 = no discomfort; 10 maximum discomfort). Secondary outcomes included: a) changes observed for each task in follow-up visits, b) number of subjects who showed measurable language improvement at any follow-up visit after the intervention, c) changes in fMRI activity patterns.

#### Statistics

All data analyses were performed using RStudio (version 4.0.2). To normalize comparisons across different tests, scores on each test were separately converted to z-scores based on the mean and standard deviation across all participants and time-points. Descriptive results were estimated as the mean and the standard deviation of frequency. Paired T-tests were used to compare these differences between each intervention (active versus sham tDCS). Additionally, the effect size of the tDCS intervention was estimated using paired Cohen's d test. Multiple comparison adjustments with Bonferroni correction were performed when required. The number of subjects who showed score improvement after the intervention was compared with the  $\chi^2$  test. Additionally, a linear mixed model was performed to evaluate the effects of tDCS across the different time-point evaluations. All tests were 2-sided, and the significance threshold was set at  $p < 0.05$ .

Data from the fMRI were analyzed with the FEAT-FSL software (FMRIB's Software Library version 5.0.6.; <http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/>; [25]). We first performed a preprocessing of all individual fMRI scans, which included non-brain tissue removal, motion correction, distortion correction with gradient field map acquisitions (effective EPI echo spacing 0.56 ms; EPI TE = 36 ms; 10% signal loss), spatial smoothing and temporal filtering. Then, at the first level analysis, data were fit to a general linear model (GLM) containing the task time-series with a gamma convolution of the hemodynamic response function [26]. Four regressors related to the different task blocks and their first temporal derivatives were modeled in this GLM: 'fixation', 'repetition', 'semantic fluency' and 'phonemic fluency'. Then, we defined 2 main contrasts of interest: 'phonemic fluency > repetition' task and 'semantic fluency > repetition'. The results of the first-level analyses were further fit into higher-level or group-level statistics, performed using Local Analysis of Mixed Effects [27]. We created a group GLM design to evaluate: 1) session (pre-tDCS versus post-tDCS) × condition (active versus sham) interactions and 2) patterns of change between sessions (pre-tDCS versus post-tDCS) for each condition (active and sham). All these analyses were performed at a voxel-wise level and the statistical significance of the resulting maps was set at  $p < 0.05$  and  $z > 3.1$  (cluster wise Family-Wise Error corrected).

**RESULTS**

*Participants*

Table 1 summarizes the demographics and cognitive performance of all patients at baseline. Thirteen participants completed both interventions. The other two subjects only complete the active tDCS intervention (one because of disease progression and the other loss of follow-up).

*Safety and tolerability*

tDCS was well tolerated in all cases. Mild itching under one of the anodes during the initial and final minutes of stimulation was the most frequent adverse event reported in both interventions. One subject reported a mild headache during the sham intervention. No major adverse events were reported. No significant differences were found between active and sham tDCS interventions regarding safety questionnaires ( $p = 0.436$ ). Table 2 shows the information on adverse events and the safety questionnaire of all patients.

*Effects of tDCS compared with sham*

*Immediate post-intervention*

No differences were found between the active tDCS intervention and the sham tDCS intervention in the immediate postintervention evaluation ( $p = 0.443$ ). Table 3 summarizes the results for each test. Scores in the trained phonemic fluency were significantly higher for active-tDCS (median = 0.54;  $sd = 0.62$ ) compared to sham-tDCS (median 0.20;  $sd = 0.55$ ) ( $t = 2.36$ ;  $p = 0.035$ ; cohen de effect size ( $d$ ) = 0.655). The improvement on the trained semantic association was also significantly higher for active-tDCS (median = 0.79;  $sd = 0.46$ ) than to sham-tDCS (median 0.39;  $sd = 0.52$ ) ( $t = 1.73$ ;  $p = 0.033$ ;  $d = 0.479$ ). Finally, the results in untrained reading speed was significantly better for active-tDCS (median = 0.31;  $sd = 0.45$ ) compared to sham-tDCS (median -0.02;  $sd = 0.19$ ) ( $t = 2.89$ ;  $p = 0.016$ ;  $d = 0.870$ ). None of these results sustained correction for multiple comparisons. We did not find differences between interventions in any of the other evaluations.

When comparing the number of subjects who improved their scores, we did not find any significant difference for any evaluated test between active and sham interventions (Table 2).

Table 1  
Demographic and neuropsychological features of the participants

	S01	S02	S03	S04	S05	S06	S07	S08	S09	S10	S11	S12	S13	S14	S15
Age (y)	63	55	54	55	66	79	65	73	59	57	50	57	76	70	66
Sex	Male	Male	Female	Female	Female	Female	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Female	Female
PPA subtype	lvPPA	lvPPA	nvfPPA	svPPA	lvPPA	nvfPPA	nvfPPA	svPPA	svPPA	lvPPA	nvfPPA	svPPA	nvfPPA	lvPPA	nvfPPA
Duration (y)	6	4	5	6	5	3	7	5	3	6	3	4	2	1	2
MMSE	24	24	29	19	21	22	27	23	27	22	17	26	25	29	26

MMSE, Mini-Mental State Examination; PPA, primary progressive aphasia.

Table 2  
Adverse events presented by each participant and scores about how uncomfortable the intervention was (0=no discomfort; 10 maximum discomfort) in both interventions

Subject	Active-tDCS adverse events	Active-tDCS questionnaire	Sham-tDCS adverse events	Sham-tDCS questionnaire
S01	None	2	NA	NA
S02	Mild itching	0	Mild itching	0
S03	Mild itching	0	Headache	0
S04	None	4	None	3
S05	None	3	None	3
S06	None	0	None	0
S07	None	1	Mild itching	1
S08	None	0	None	0
S09	None	4	None	4
S10	None	3	None	5
S11	Mild itching	3	NA	NA
S12	None	0	None	1
S13	Mild itching	5	Mild itching	5
S14	None	0	None	0
S15	None	1	None	1

#### Follow-up

Considering all tests together, the linear mixed model showed improvement in all scores at the post-intervention immediate and at 1-month follow-up evaluations for both, active and sham tDCS, ( $p < 0.01$ ), but no differences between active and sham tDCS (Table 3). The improvement was not significant at 3 months follow-up evaluation ( $p = 0.083$ ).

Figure 3 represents changes across all evaluation periods in relation to the baseline evaluation for both interventions and each task. For most tasks, the general pattern of outcomes showed improvement immediately following both interventions and decaying over time. No differences between interventions were found when each test was studied separately.

#### Effects of tDCS by PPA variant

No significant differences were found between interventions when we assessed separately each PPA variant. The Supplementary Material shows results for each variant separately.

#### Subjective efficacy questionnaires

No statistical differences were found in the efficacy questionnaires fulfilled by the subjects across interventions (median of 6 out of 10 points for both arms;  $p = 0.929$ ). Any subject reported a difference higher than two points between both arms. In the same sense, no differences were found in the efficacy questionnaires fulfilled by the blinded evaluator.

#### fMRI results

Regarding the evaluated brain activity associated with our contrast of interest ‘semantic fluency > repetition’ we identified a session (pre-tDCS versus post-tDCS)  $\times$  condition (active versus sham) interaction in a cluster encompassing the right frontal medial cortex and bilateral paracingulate gyrus (Fig. 4). Furthermore, the change pre-tDCS versus post-tDCS was additionally investigated for each type of intervention. Pairwise analysis for the active condition showed increased activation after the active tDCS application in the same area, while no significant differences were found as regards the sham condition. On the other hand, there was no significant session  $\times$  condition interaction for the ‘phonemic fluency > repetition’ maps.

#### DISCUSSION

The present work is a double-blinded, sham-controlled, and cross-over study of the safety and efficacy of tDCS in combination with speech therapy in 15 PPA patients. We evaluate the tDCS efficacy in all three variants of PPA. Previous work assessing the tDCS efficacy in PPA or other aphasiac disorders widely differs on the location of the stimulation. For that reason, and to be able to compare between the different variants of PPA, we performed a multifocal stimulation not only in the impaired language area but in a significant portion of the left hemisphere (Fig. 2). In the same way, the efficacy of the interventions was assessed by a large battery of six different language abilities to cover the different impaired fea-



Table 3

Results for the tDCS and the sham intervention in the baseline evaluation (t0), the postintervention evaluation (t1), and difference between interventions (t1-t0) Results are shown in z-scores. Results were summarized in means with the standard deviation in brackets

Test	Subtest	Active tDCS			Sham tDCS			T statistic	p	Cohen's d Effect size
		t0	t1	t1-t0	t0	t1	t1-t0			
Phonemic fluency	trained	-0.41 (0.88)	0.13 (1.00)	0.54 (0.62)	0.01 (1.13)	0.21 (1.00)	0.20 (0.55)	2.36	<b>0.035</b>	0.655
	untrained	-0.07 (1.07)	0.11 (0.74)	0.18 (0.77)	-0.16 (1.10)	0.36 (1.27)	0.52 (0.66)	-1.21	0.248	-0.336
Semantic fluency	trained	-0.17 (1.03)	0.12 (1.23)	0.29 (0.72)	-0.18 (0.93)	0.24 (1.02)	0.42 (0.54)	-0.33	0.742	-0.093
	untrained	-0.24 (0.88)	-0.02 (1.13)	0.22 (0.55)	-0.03 (1.04)	0.21 (1.19)	0.24 (0.68)	0.20	0.841	0.056
Naming	trained	0.05 (0.87)	0.19 (0.82)	0.14 (0.29)	-0.21 (1.17)	-0.10 (1.16)	0.11 (0.13)	0.29	0.774	0.081
	untrained	-0.06 (1.02)	-0.01 (1.00)	0.05 (0.27)	-0.06 (1.03)	0.05 (1.15)	0.11 (0.30)	-0.32	0.748	-0.091
Comprehension	trained	-0.03 (1.22)	0.10 (0.92)	0.13 (0.41)	-0.18 (1.22)	0.03 (1.04)	0.21 (0.44)	-0.34	0.736	-0.095
	untrained	0.01 (0.98)	0.11 (0.78)	0.10 (0.29)	-0.21 (1.30)	-0.14 (1.27)	0.07 (0.24)	0.31	0.759	0.087
Semantic association	trained	-0.46 (0.94)	0.33 (0.91)	0.79 (0.46)	-0.34 (0.99)	0.05 (1.14)	0.39 (0.52)	1.73	<b>0.033</b>	0.479
	untrained	-0.16 (0.94)	0.09 (0.99)	0.25 (0.32)	-0.31 (1.07)	0.06 (1.01)	0.37 (0.41)	-1.55	0.147	-0.431
Reading speed	trained	-0.26 (1.06)	0.18 (1.01)	0.44 (0.34)	-0.14 (1.04)	0.09 (0.90)	0.23 (0.52)	1.08	0.307	0.324
	untrained	-0.25 (1.04)	0.06 (0.98)	0.31 (0.45)	-0.02 (1.11)	-0.04 (1.01)	-0.02 (0.19)	2.89	<b>0.016</b>	0.870

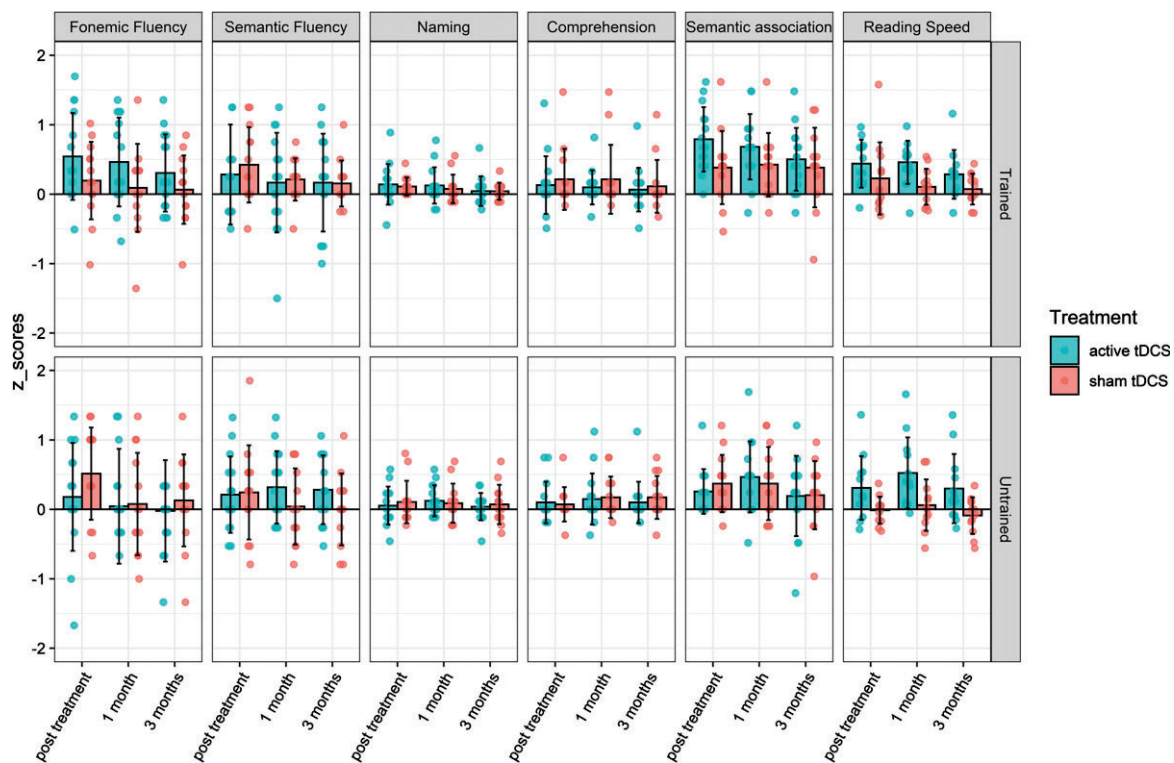


Fig. 3. Change in performance in each time-point from baseline. The y-axis represents z-score change from the baseline and the x-axis represents each time-point. Real tDCS outcomes are painted in green and sham outcomes painted in red.

tures of the different PPA subtypes and to identify if some language functions are more prone to improvement with the tDCS therapy than others. In addition, we also evaluated differences in fMRI pre and post-interventions in a subgroup of patients.

In consonance with previous work, our study reveals that the tDCS intervention is safe and was well tolerated in PPA patients [10, 28–30]. No severe adverse events occurred during or after the interventions.

Our results did not find differences in any of the evaluated language tasks between the active and the sham tDCS interventions. We found a trend for better outcome with the active tDCS intervention in the trained phonemic fluency, the trained semantic association and the untrained speed-reading tasks, but these differences were not statistically significant after the multiple comparisons correction. Previous works had also shown a possible benefit of active tDCS in semantic association. Teichman et al. reported the efficiency of left-excitatory and right-inhibitory tDCS over the anterior temporal areas in patients with svPPA [10]. As far as we know, no previous studies have evaluated the effect of tDCS in

reading. Some reasons could explain our negative results. First, the multifocal approach performed in our study, although has been proven to be able to increase cortical excitability, could not be effective in modulating the language network in PPA patients [31–33]. Second, the small size of our sample implies a low statistical power. This would make it possible that existing differences between interventions might not be detected by our study.

Of note, we found an improvement in language abilities in a considerable number of subjects after both, active and sham tDCS stimulations. A growing evidence base supports the utility of speech treatment approaches in PPA [34–36]. Although previous studies had shown a positive impact of speech therapy, the design of our study cannot conclude whether the language improvement is due to the speech-therapy, a learning effect in the test scores, or a placebo effect. In any case, this finding points out the relevance of using a sham intervention as a control in tDCS studies.

We also evaluated the mid-term outcomes of the interventions. Even if we did not find differences between active and sham tDCS stimulation, the participants showed improvement in the language scores

Table 4

Linear mixed model including intervention and time-point evaluations. Scores were calculated as a composite of all evaluated tests

	Estimate	Std. Error	t	p
Intervention (sham versus active tDCS)	0.0147	0.1098	0.1345	0.8929
Time-point				
Post intervention	0.2832	0.1064	2.6617	<0.01
1 month	0.2951	0.1064	2.7730	<0.01
3 months	0.1847	0.1064	1.7361	0.0827
Interaction intervention : time-point				
Intervention : postintervention	-0.0443	0.1553	-0.2850	0.7756
Intervention : 1 month	-0.1325	0.1553	-0.8554	0.3924
Intervention : 3 months	-0.0734	0.1553	-0.4728	0.6363

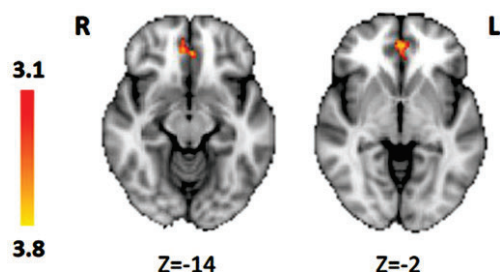


Fig. 4. Significant maps for the session (pre-tDCS versus post-tDCS)  $\times$  condition (active versus sham) interaction during the 'semantic fluency > repetition' contrast, showing increases of activation in the active condition compared to sham after the tDCS intervention in the right frontal medial cortex and bilateral paracingulate gyrus (corrected  $p < 0.05$  and  $z > 3.1$ ).

immediately after the intervention that decayed over time. The linear mixed model revealed significantly better outcomes in the post-intervention and the one-month follow-up, but not in the 3 months follow-up. These results, seen in both trained and untrained tasks, suggest a benefit attributable to speech therapy, a factor common to both interventions [35, 37–39].

The brain fMRI evaluations showed significant changes after both interventions in a subgroup of patients: increased activity in the right frontal medial cortex and the bilateral paracingulate gyrus. These two areas do not correspond with any of the cortical areas stimulated, however distal changes induced by tDCS and capture by fMRI activity patterns have been reported in previous investigations [40]. Increased activity in the active tDCS group was observed in the anterior cingulate/paracingulate cortex, a brain region that holds a potential role in language processing, in particular for tasks that require cognitive control. The frontal medial cortex has also been involved in word-generation studies [41, 42]. As the 3 PPA variants exhibit fluency repetition impairment due to different language deficits, these changes in brain activity might reflect compensatory mechanism

that support tDCS-induced language improvements [43].

Our study has some relevant limitations. First, as mentioned before, the sample of our study is small. This is justified because PPA is a rare disease. However, a small sample size implies a low statistical power, especially for the differences found in subgroups of PPA variants. Another limitation of the study is the lack of control groups (without any type of brain stimulation or even without speech-therapy) that provide information about the natural course of the disease. By contrast, one of the strengths of our study is that we evaluated a large battery of different language capabilities in the three different PPA subtypes. This approach would allow defining which potential PPA variants and which language skills are more likely to benefit from tDCS stimulation in case effectiveness is observed with larger sample size.

In summary, tDCS was safe and well-tolerated in PPA patients. However, our study did not find differences in language outcomes between speech therapy associated with active or sham tDCS stimulation. The fMRI analyses showed increased activity after the active tDCS intervention of unknown clinical significance. Nevertheless, this finding suggested that tDCS could be a relevant therapeutic technique in PPA patients because it holds the potential to modulate brain functioning during a language task paradigm.

## ACKNOWLEDGMENTS

The authors wish to thank the generous collaboration of all participants and their relatives.

## FUNDING

This study was funded by Pla Estratègic de Recerca I Innovació en Salut [PERIS 2016–2020, n° grant: SLT002/16/00408]. Sergi Borrego is supported by

the Premi Emili Letang and FBBVA Joan Rodés Josep Baselga grants [Hospital Clinic de Barcelona]. I. Illán-Gala is supported by the Juan Rodés Contract [JR20/0018 and Health Research Project PI21/00721 from Instituto de Salud Carlos III] and the Global Brain Health Institute [GBHI ALZ UK-21-720973].

## CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that they have no competing interests.

## DATA AVAILABILITY

Sharing of non-identifiable data will be considered at the reasonable request.

## SUPPLEMENTARY MATERIAL

The supplementary material is available in the electronic version of this article: <https://dx.doi.org/10.3233/JAD-230069>.

## REFERENCES

- [1] Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, Kertesz A, Mendez M, Cappa SF, Ogar JM, Rohrer JD, Black S, Boeve BF, Manes F, Dronkers NF, Vandenberghe R, Rascovsky K, Patterson K, Miller BL, Knopman DS, Hodges JR, Mesulam MM, Grossman M (2011) Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology* **76**, 1006-1014.
- [2] Monti A, Ferrucci R, Fumagalli M, Mameli F, Cogiamanian F, Ardolino G, Priori A (2013) Transcranial direct current stimulation (tDCS) and language. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **84**, 832-842.
- [3] Norise C, Hamilton RH (2016) Non-invasive brain stimulation in the treatment of post-stroke and neurodegenerative aphasia: Parallels, differences, and lessons learned. *Front Hum Neurosci* **10**, 675.
- [4] Cotelli M, Manenti R, Paternicò D, Cosseddu M, Brambilla M, Petesi M, Premi E, Gasparotti R, Zanetti O, Padovani A, Borroni B (2016) Grey matter density predicts the improvement of naming abilities after tDCS intervention in agrammatic variant of primary progressive aphasia. *Brain Topogr* **29**, 738-751.
- [5] Ficek BN, Wang Z, Zhao Y, Webster KT, Desmond JE, Hillis AE, Frangakis C, Vasconcellos Faria A, Caffo B, Tsapkini K (2018) The effect of tDCS on functional connectivity in primary progressive aphasia. *Neuroimage Clin* **19**, 703-715.
- [6] Gervits F, Ash S, Coslett HB, Rascovsky K, Grossman M, Hamilton R (2016) Transcranial direct current stimulation for the treatment of primary progressive aphasia: An open-label pilot study. *Brain Lang* **162**, 35-41.
- [7] Hung J, Bauer A, Grossman M, Hamilton RH, Coslett HB, Reilly J (2017) Semantic feature training in combination with transcranial direct current stimulation (tDCS) for progressive anomia. *Front Hum Neurosci* **11**, 253.
- [8] McConathey EM, White NC, Gervits F, Ash S, Coslett HB, Grossman M, Hamilton RH (2017) Baseline performance predicts tDCS-mediated improvements in language symptoms in primary progressive aphasia. *Front Hum Neurosci* **11**, 347.
- [9] Roncero C, Service E, De Caro M, Popov A, Thiel A, Probst S, Chertkow H (2019) Maximizing the treatment benefit of tDCS in neurodegenerative anomia. *Front Neurosci* **13**, 1231.
- [10] Teichmann M, Lesoil C, Godard J, Vernet M, Bertrand A, Levy R, Dubois B, Lemoine L, Truong DQ, Bikson M, Kas A, Valero-Cabré A (2016) Direct current stimulation over the anterior temporal areas boosts semantic processing in primary progressive aphasia. *Ann Neurol* **80**, 693-707.
- [11] Tsapkini K, Frangakis C, Gomez Y, Davis C, Hillis AE (2014) Augmentation of spelling therapy with transcranial direct current stimulation in primary progressive aphasia: Preliminary results and challenges. *Aphasiology* **28**, 1112-1130.
- [12] Zhao Y, Ficek B, Webster K, Frangakis C, Caffo B, Hillis AE, Faria A, Tsapkini K (2021) White matter integrity predicts electrical stimulation (tDCS) and language therapy effects in primary progressive aphasia. *Neurorehabil Neural Repair* **35**, 44-57.
- [13] Cotelli M, Manenti R, Petesi M, Brambilla M, Cosseddu M, Zanetti O, Miniussi C, Padovani A, Borroni B (2014) Treatment of primary progressive aphasias by transcranial direct current stimulation combined with language training. *J Alzheimers Dis* **39**, 799-808.
- [14] Nissim NR, Moberg PJ, Hamilton RH (2020) Efficacy of noninvasive brain stimulation (tDCS or TMS) paired with language therapy in the treatment of primary progressive aphasia: An exploratory meta-analysis. *Brain Sci* **10**, E597.
- [15] Illán-Gala I, Montal V, Borrego-Écija S, Vilaplana E, Pegueroles J, Alcolea D, Sánchez-Saudinós B, Clarimón J, Turón-Sans J, Bargalló N, González-Ortiz S, Rosen HJ, Gorno-Tempini ML, Miller BL, Lladó A, Rojas-García R, Blesa R, Sánchez-Valle R, Lleó A, Fortea J, Catalan Frontotemporal Dementia Initiative (CATFI) and the Frontotemporal Lobar Degeneration Neuroimaging Initiative (FTLDNI) (2019) Cortical microstructure in the behavioural variant of frontotemporal dementia: Looking beyond atrophy. *Brain* **142**, 1121-1133.
- [16] Antal A, Alekseichuk I, Bikson M, Brockmüller J, Brunoni AR, Chen R, Cohen LG, Dowthwaite G, Ellrich J, Flöel A, Fregni F, George MS, Hamilton R, Haeisen J, Herrmann CS, Hummel FC, Lefaucheur JP, Liebetanz D, Loo CK, McCaig CD, Miniussi C, Miranda PC, Moliadze V, Nitsche MA, Nowak R, Padberg F, Pascual-Leone A, Poppendieck W, Priori A, Rossi S, Rossini PM, Rothwell J, Rueger MA, Ruffini G, Schellhorn K, Siebner HR, Ugawa Y, Wexler A, Ziemann U, Hallett M, Paulus W (2017) Low intensity transcranial electric stimulation: Safety, ethical, legal regulatory and application guidelines. *Clin Neurophysiol* **128**, 1774-1809.
- [17] Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A, Safety of TMS Consensus Group (2009) Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol* **120**, 2008-2039.
- [18] Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR (1975) "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* **12**, 189-198.
- [19] Goodglass H (2000) *The Boston diagnostic aphasia examination (BDAE)*, Harold Goodglass, with the collaboration

- of Edith Kaplan and Barbara Barresi. Lippincott Williams, Philadelphia, PA.
- [20] Adlam A-LR, Patterson K, Bozeat S, Hodges JR (2010) The Cambridge Semantic Memory Test Battery: Detection of semantic deficits in semantic dementia and Alzheimer's disease. *Neurocase* **16**, 193-207.
- [21] Bozeat S, Lambon Ralph MA, Patterson K, Garrard P, Hodges JR (2000) Non-verbal semantic impairment in semantic dementia. *Neuropsychologia* **38**, 1207-1215.
- [22] Howard D, Patterson K (1992) *The Pyramids and Palm Trees Test: A Test of Semantic Access from Words and Pictures: Manual*, Harcourt Assessment.
- [23] Pereira JB, Junqué C, Bartrés-Faz D, Martí MJ, Sala-Llonch R, Compta Y, Falcón C, Vendrell P, Pascual-Leone A, Valls-Solé J, Tolosa E (2013) Modulation of verbal fluency networks by transcranial direct current stimulation (tDCS) in Parkinson's disease. *Brain Stimulat* **6**, 16-24.
- [24] Sebastián-Gallés N, Dupoux E, Costa A, Mehler J (2000) Adaptation to time-compressed speech: Phonological determinants. *Percept Psychophys* **62**, 834-842.
- [25] Jenkinson M, Beckmann CF, Behrens TEJ, Woolrich MW, Smith SM (2012) FSL. *Neuroimage* **62**, 782-790.
- [26] Woolrich MW, Ripley BD, Brady M, Smith SM (2001) Temporal autocorrelation in univariate linear modeling of FMRI data. *Neuroimage* **14**, 1370-1386.
- [27] Woolrich MW, Behrens TEJ, Beckmann CF, Jenkinson M, Smith SM (2004) Multilevel linear modelling for FMRI group analysis using Bayesian inference. *Neuroimage* **21**, 1732-1747.
- [28] de Aguiar V, Zhao Y, Faria A, Ficek B, Webster KT, Wendt H, Wang Z, Hillis AE, Onyike CU, Frangakis C, Caffo B, Tsapkini K (2020) Brain volumes as predictors of tDCS effects in primary progressive aphasia. *Brain Lang* **200**, 104707.
- [29] Fenner AS, Webster KT, Ficek BN, Frangakis CE, Tsapkini K (2019) Written verb naming improves after tDCS over the left IFG in primary progressive aphasia. *Front Psychol* **10**, 1396.
- [30] Jonker ZD, Gaiser C, Tulen JHM, Ribbers GM, Frens MA, Selles RW (2021) No effect of anodal tDCS on motor cortical excitability and no evidence for responders in a large double-blind placebo-controlled trial. *Brain Stimulat* **14**, 100-109.
- [31] Abellaneda-Pérez K, Vaqué-Alcázar L, Perellón-Alfonso R, Solé-Padullés C, Bargalló N, Salvador R, Ruffini G, Nitsche MA, Pascual-Leone A, Bartrés-Faz D (2021) Multifocal transcranial direct current stimulation modulates resting-state functional connectivity in older adults depending on the induced current density. *Front Aging Neurosci* **13**, 725013.
- [32] Fischer DB, Fried PJ, Ruffini G, Ripolles O, Salvador R, Banus J, Ketchabaw WT, Santarnecchi E, Pascual-Leone A, Fox MD (2017) Multifocal tDCS targeting the resting state motor network increases cortical excitability beyond traditional tDCS targeting unilateral motor cortex. *Neuroimage* **157**, 34-44.
- [33] Gregoret L, Zamorano AM, Graven-Nielsen T (2021) Effects of multifocal transcranial direct current stimulation targeting the motor network during prolonged experimental pain. *Eur J Pain Lond Engl* **25**, 1241-1253.
- [34] Robinaugh G, Henry ML (2022) Behavioral interventions for primary progressive aphasia. *Handb Clin Neurol* **185**, 221-240.
- [35] Volkmer A, Rogalski E, Henry M, Taylor-Rubin C, Ruggero L, Khayum R, Kindell J, Gorno-Tempini ML, Warren JD, Rohrer JD (2020) Speech and language therapy approaches to managing primary progressive aphasia. *Pract Neurol* **20**, 154-161.
- [36] Taylor-Rubin C, Croot K, Nickels L (2021) Speech and language therapy in primary progressive aphasia: A critical review of current practice. *Expert Rev Neurother* **21**, 419-430.
- [37] Henry ML, Beeson PM, Rapcsak SZ (2008) Treatment for anomia in semantic dementia. *Semin Speech Lang* **29**, 60-70.
- [38] Jokel R, Rochon E, Leonard C (2006) Treating anomia in semantic dementia: Improvement, maintenance, or both? *Neuropsychol Rehabil* **16**, 241-256.
- [39] Montagut N, Borrego-Écija S, Castellví M, Rico I, Reñé R, Balasa M, Lladó A, Sánchez-Valle R (2021) Errorless learning therapy in semantic variant of primary progressive aphasia. *J Alzheimers Dis* **79**, 415-422.
- [40] Vaqué-Alcázar L, Abellaneda-Pérez K, Solé-Padullés C, Bargalló N, Valls-Pedret C, Ros E, Sala-Llonch R, Bartrés-Faz D (2021) Functional brain changes associated with cognitive trajectories determine specific tDCS-induced effects among older adults. *J Neurosci Res* **99**, 2188-2200.
- [41] Crosson B, Sadek JR, Bobholz JA, Gökçay D, Mohr CM, Leonard CM, Maron L, Auerbach EJ, Browd SR, Freeman AJ, Briggs RW (1999) Activity in the paracingulate and cingulate sulci during word generation: An fMRI study of functional anatomy. *Cereb Cortex* **9**, 307-316.
- [42] Crosson B, Sadek JR, Maron L, Gökçay D, Mohr CM, Auerbach EJ, Freeman AJ, Leonard CM, Briggs RW (2001) Relative shift in activity from medial to lateral frontal cortex during internally versus externally guided word generation. *J Cogn Neurosci* **13**, 272-283.
- [43] Yuan Q, Wu J, Zhang M, Zhang Z, Chen M, Ding G, Lu C, Guo T (2021) Patterns and networks of language control in bilingual language production. *Brain Struct Funct* **226**, 963-977.

### Article 3:

#### Barcelona scale for buccophonatory apraxia: Quantitative assessment tool

##### RESUM

**Introducció:** Actualment no hi ha una eina que permeti quantificar l'apràxia bucofonatòria per estratificar, comparar i monitoritzar longitudinalment els pacients de manera objectiva. El nostre objectiu en el present treball és crear una escala quantitativa per a l'apràxia bucofonatòria i avaluar-la en pacients amb la variant no fluent/agramatical de l'afàsia progressiva primària (vnfAPP) i altres malalties neurodegeneratives que cursen amb problemes de la parla i/o llenguatge.

**Mètodes:** Es va dissenyar una escala a partir d'elements útils en l' exploració de l' apràxia bucofonatòria i es va quantificar el total en segons. Es va administrar l'escala a 64 participants amb diagnòstics de vnfAPP, variant semàntica de l'afàsia progressiva primària (vsAPP), variant logopènica de l'afàsia progressiva primària (vlAPP), malaltia de Huntington, malaltia de Parkinson, així com també a un grup de controls sans.

**Resultats:** Els pacients van mostrar una puntuació significativament més alta en comparació amb els controls. El grup de vnfAPP va obtenir la puntuació mitjana més alta de l'escala (429 segons  $\pm$  278). L'escala va ser útil per diferenciar la vnfAPP de la svAPP i la malaltia de Parkinson (àrea sota corba [AUC] de 0,956 i 0,989 respectivament), però menys per diferenciar-la de la malaltia de Huntington (AUC = 0,67) i la lvAPP (AUC 0,771). Hi va haver una relació estadísticament significativa entre la puntuació total i la gravetat de la malaltia en la nfvPPA ( $p < 0,029$ ).

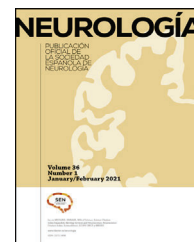
**Conclusions:** L'escala Barcelona per a l'apràxia bucofonatòria podria ser útil per avaluar quantitativament l'apràxia bucofonatòria en diferents malalties neurodegeneratives, i comparar pacients, especialment amb la nfvAPP.





# NEUROLOGÍA

[www.elsevier.es/neurologia](http://www.elsevier.es/neurologia)



## ORIGINAL ARTICLE

### Barcelona scale for buccophonatory apraxia: Quantitative assessment tool

N. Montagut<sup>a,b,c</sup>, S. Borrego-Écija<sup>a</sup>, J. Herrero<sup>a,b</sup>, A. Lladó<sup>a,c,d</sup>, M. Balasa<sup>a,d</sup>,  
E. Muñoz<sup>b,c,d</sup>, F. Valldeoriola<sup>b,c,d</sup>, R. Sánchez-Valle<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Unidad de Alzheimer y Otros Trastornos Cognitivos, Servicio de Neurología, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, Spain

<sup>b</sup> Unidad de Parkinson y Trastornos del Movimiento, Servicio de Neurología, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, Spain

<sup>c</sup> Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain

<sup>d</sup> Institut d'Investigació Biomèdica August Pi i Sunyer, Barcelona, Spain

Received 23 June 2022; accepted 13 September 2022

#### KEYWORDS

Buccophonatory  
apraxia;  
Verbal apraxia;  
Nonverbal apraxia;  
Primary progressive  
aphasia;  
Parkinson's disease;  
Huntington's disease

#### Abstract

**Introduction:** Currently there is no tool to quantify buccophonatory apraxia to stratify, compare and monitor patients longitudinally in an objective manner. Our aim in this study is to create a quantitative scale for buccophonatory apraxia and evaluate it in patients with the non-fluent/grammatical variant of primary progressive aphasia (nfvPPA) and other neurodegenerative diseases that occur with speech and/or language problems.

**Methods:** The scale was designed based on useful elements in the assessment of buccophonatory apraxia and the total was quantified in seconds. The scale was administered to 64 participants with diagnoses of: nfvPPA, semantic variant of primary progressive aphasia (svPPA), logopenic variant of primary progressive aphasia (lvPPA), Huntington's disease, Parkinson's disease, as well as a group of healthy controls.

**Results:** Patients showed a significantly higher score compared to controls. The nfvPPA group had the highest mean score on the scale (429 seconds  $\pm$  278). The scale was useful to differentiate nfvPPA from svPPA and Parkinson's disease (area under curve [AUC] of 0.956 and 0.989, respectively), but less to differentiate it from Huntington's disease (AUC = 0.67) and lvPPA. There was a statistically significant relationship between total score and disease severity in nfvPPA ( $P < .029$ ).

**Conclusions:** The Barcelona scale for buccophonatory apraxia could be useful to quantitatively evaluate buccophonatory apraxia in different neurodegenerative diseases, and compare patients, especially in nfvPPA.

© 2022 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

DOI of refers to article: <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2022.09.003>.

\* Corresponding author.

E-mail address: [rsanchez@clinic.cat](mailto:rsanchez@clinic.cat) (R. Sánchez-Valle).

<https://doi.org/10.1016/j.nrleng.2022.09.006>

2173-5808/© 2022 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Please cite this article as: N. Montagut, S. Borrego-Écija, J. Herrero et al., Barcelona scale for buccophonatory apraxia: Quantitative assessment tool, *Neurología*, <https://doi.org/10.1016/j.nrleng.2022.09.006>



## PALABRAS CLAVE

Apraxia bucofonatoria;  
Apraxia verbal;  
Apraxia no verbal;  
Afasia progresiva primaria;  
Enfermedad de Parkinson;  
Enfermedad de Huntington

## Escala Barcelona para la apraxia bucofonatoria: instrumento de evaluación cuantitativo

### Resumen

**Introducción:** Actualmente no existe una herramienta que permita cuantificar la apraxia bucofonatoria para estratificar, comparar y monitorizar longitudinalmente a los pacientes de manera objetiva. Nuestro objetivo en el presente trabajo es crear una escala cuantitativa para la apraxia bucofonatoria y evaluarla en pacientes con la variante no fluente/agramatical de la Afasia Progresiva Primaria (vnfAPP) y otras enfermedades neurodegenerativas que cursan con problemas del habla y/o lenguaje.

**Métodos:** Se diseñó una escala a partir de elementos útiles en la exploración de la apraxia bucofonatoria y se cuantificó el total en segundos. Se administró la escala a 64 participantes con diagnósticos de: vnfAPP, variante semántica de la Afasia Progresiva Primaria (vsAPP), variante logopénica de la Afasia Progresiva Primaria (vlAPP), enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, así como a un grupo de controles sanos.

**Resultados:** Los pacientes mostraron una puntuación significativamente mayor respecto a los controles. El grupo de vnfAPP presentó la puntuación media más alta en la escala (429 segundos  $\pm$  278). La escala resultó útil para diferenciar la vnfAPP de la vsAPP y de la enfermedad de Parkinson (área bajo la curva [AUC] de 0.956 y 0.989 respectivamente), pero menos para diferenciarla de la enfermedad de Huntington (AUC = 0.67) y de la vlAPP (AUC = 0.772). Existió una relación estadísticamente significativa entre la puntuación total y la gravedad de la enfermedad en la vnfAPP ( $P < .029$ ).

**Conclusiones:** La escala Barcelona para la apraxia bucofonatoria podría ser útil para evaluar cuantitativamente la apraxia bucofonatoria en diferentes enfermedades neurodegenerativas, y comparar pacientes, en especial en la vnfAPP.

© 2022 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introduction

Primary progressive aphasia (PPA) is a neurodegenerative disorder characterised by progressive language impairment.<sup>1</sup> The condition is classified into 3 clinical variants according to the clinical characteristics of language impairment<sup>2</sup>: 1) semantic variant PPA (svPPA), characterised by progressive loss of semantic knowledge, leading to problems with naming and understanding of isolated words; 2) logopenic variant PPA (lvPPA), characterised by word-finding difficulties both in naming tasks and in spontaneous speech, as well as difficulties with sentence repetition; and 3) nonfluent/agrammatic PPA (nfvPPA), characterised by agrammatism in language production and/or verbal apraxia, causing slowed, effortful speech, with frequent speech sound errors and distortions. Some cases of PPA cannot be classified as any of these variants or present mixed characteristics.

Verbal apraxia, also known as apraxia of speech, is an impairment of motor programming of speech resulting from neurological injury. It causes impairment in spatial and temporal planning and programming of the movements of the phonatory muscles that produce vocal sounds.<sup>3</sup> It also causes articulatory inconsistency, dysprosody, and slowed rate of speech.<sup>4</sup> Slowed speech, prolonged words or segments, and sound distortions have frequently been described in these patients.<sup>5</sup>

Patients with nfvPPA may also present difficulty imitating or performing nonverbal movements or gestures. This is known as nonverbal apraxia, or buccofacial apraxia, and is defined as the inability to efficiently produce or imitate movements involving the face, tongue, mouth, jaw, or palate on command. Impairment involves respiratory and oral structures, with relative preservation of the ability to produce semiautomatic actions and reflex move-

ments.<sup>6</sup> Verbal apraxia and nonverbal apraxia frequently co-present in patients with nfvPPA.

In clinical practice, several instruments have been developed for the assessment of verbal apraxia with a view to assisting in differential diagnosis with such other speech disorders as aphasia and dysarthria. According to our literature search, no validated Spanish-language versions of these tools have been published. Most of the clinical tools available are targeted at English-speaking populations. The Motor Speech Evaluation assesses different speech tasks, including vowel prolongation; syllable, word, and phrase repetition; reading of a text; and picture description.<sup>7</sup> The Apraxia Battery for Adults-Second Edition is a standardised instrument including 6 subtests evaluating the diadochokinetic rate, repetition of words of different lengths, and oral movements, among other tasks.<sup>8</sup> The Apraxia of Speech Rating Scale evaluates the presence, relative frequency, and severity of characteristics associated with verbal apraxia.<sup>9</sup> Most of these scales were conceived as diagnostic tools. However, they are all based on the evaluator's subjective judgement. As a result, they are less useful for evaluating disease progression or treatment response. Such other tools as articulation rate involve sophisticated analysis of voice recordings.<sup>10–12</sup> Regarding the assessment of nonverbal apraxia, the nonverbal oral agility test included in the oral agility domain of the Boston Diagnostic Aphasia Examination (BDAE) quantifies nonverbal agility of the tongue and lips, scoring the number of repetitions in 5 seconds.<sup>13</sup> The Apraxia Battery for Adults-Second Edition, mentioned previously, also includes a subtest for the assessment of nonverbal apraxia, scored from 0 to 5, with 0 indicating inability to perform a movement and 5 indicating correct movement performance. In some studies, nonverbal apraxia has been evaluated with an ad hoc protocol.<sup>14</sup>

Despite the assessment tools mentioned above, we still lack a practical, simple, objective scale for the quantitative rating of verbal and nonverbal apraxia, which is particularly necessary for nvfPPA. We decided to design a Spanish-language scale, as well as a Catalan-language version, for the global assessment and monitoring of buccofacial apraxia. In view of the high frequency of other speech and language disorders, such as dysarthria and aphasia, in other neurodegenerative diseases, we also administered the scale to patients with speech alterations secondary to other neurodegenerative diseases.

## Material and methods

### Participants

The study was approved by the ethics committee at Hospital Clínic de Barcelona. All patients were recruited at the day hospital for neurodegenerative diseases of Hospital Clínic de Barcelona.

To be included in the study, participants had to be diagnosed with PPA, Huntington disease (HD), or Parkinson's disease (PD) by an expert neurologist, according to the current diagnostic criteria.<sup>2,15,16</sup> In order to ensure the clinical applicability of the scale to patients with speech and language disorders, each diagnostic group included only individuals presenting these disorders. Diagnosis of these disorders was confirmed by a speech therapist or neuropsychologist using the BDAE and the Frenchay Dysarthria Assessment (FDA).<sup>13,17</sup> We excluded all patients with normal results on the FDA. To prevent the inclusion of patients with advanced dementia, we only selected patients scoring above 15 points on the Mini-Mental State Examination. The stage of the disease was determined as follows. For PPA, we used the BDAE to evaluate the severity of speech impairment (BDAE 4 = mild, BDAE 3-2 = moderate, BDAE 1 = severe).<sup>13</sup> For PD, we used the Hoehn and Yahr Scale (scores of 1-2 points = mild, 3 = moderate, 4-5 = severe).<sup>18</sup> For HD, we used Myers' functional scale, with scores > 80 indicating mild HD, scores 80-50 indicating moderate HD, and scores < 50 indicating severe HD.<sup>19</sup> A neurologist and a neuropsychologist specialising in dementia evaluated patients with PPA using language and speech tasks (spontaneous speech, picture description, and sentence repetition)<sup>13</sup> to obtain a profile of language and speech characteristics.

The control group included healthy volunteers specifically recruited for this study; they had no history of psychiatric or neurological disease, and presented normal spontaneous speech.

### Assessment scale

The Barcelona scale was designed using items included in different assessment tools for verbal and nonverbal apraxia: the Motor Speech Evaluation<sup>7</sup> and its non-validated Spanish-language version, the FDA,<sup>17</sup> the nonverbal agility subtest of the BDAE,<sup>13</sup> the buccofacial apraxia test of the Ducarne Aphasia Battery,<sup>20</sup> and the aphasia examination test published by González and Borregón.<sup>21</sup> We reviewed the different items, and included those evaluating articulation and buccofacial movements. We also reviewed the scoring system of each item. The following basic principles of item construction were considered: representativeness, relevance, diversity, clarity, simplicity, and comprehensibility. To select the best items, we considered the difficulty index (verbal and nonverbal), the discrimination index, and differential item functioning. We used the Crosslinguistic Overlap Scale for Phonology<sup>22</sup> to analyse the phonological overlap between English and Spanish words. The Barcelona scale for buccofacial apraxia was administered by a speech therapist specialising in neurodegenerative diseases (NM). The scale provides a total score (in seconds) and includes 2 subscales (one for nonverbal apraxia and the other for verbal apraxia). The nonverbal apraxia subscale evaluates the time taken for the participant to perform 5 repetitions of different oral sounds and gestures with the

face, tongue, and lips (13 items). The verbal apraxia subscale contains 14 items, evaluating 5 domains: phonation (1 item), simple diadochokinesis (3), alternating diadochokinesis (3), repetition of multisyllabic words (5), and sentence reading (2). The instructions were clear and concise, and were given either verbally or as a model for repetition. All participants understood the instructions. Performance time was measured with a stopwatch, starting at the time when the participant began to perform the first gesture and stopping when they completed the last repetition. We recorded the number of seconds needed to complete the 5/10 repetitions required for each item (Appendix A, Supplementary data).

Two versions of the scale were created: one in Spanish and the other in Catalan. The scale was administered in the native or most dominant language of each participant (in Catalan for 36 patients and 15 controls, and in Spanish for 28 patients and 4 controls).

### Scoring

The total score is expressed in seconds, and is calculated by combining the scores of each item. It indicates the number of seconds a participant needed to complete all the tasks; therefore, higher scores indicate poorer performance. The stopwatch used for measurements had a precision of one-tenth of a second; values were rounded up to the nearest whole number. All 64 patients completed the 30 items of the scale, resulting in a total of 1920 items. Four patients (3 with nvfPPA and one with lvPPA) failed to complete one item (6.25% of patients and 0.21% of items); therefore, the percentage of failed items was extremely low. In these cases, a score of 50 was assigned to the item; this is twice the worst score recorded among all the patients who completed the task. Therefore, it is unlikely that a patient who completes the task will score above 50 and, consequently, score higher than patients unable to complete it. We established this procedure in order to enable comparison of scores for patients unable to complete a task.

### Statistical analysis

Statistical analysis was performed with the RStudio software (version 4.0.2). Comparisons between groups were performed with non-parametric tests. Statistical significance was set at  $P < .05$  for all analyses. Qualitative variables were analysed with Fisher's exact test. The Kruskal-Wallis test was used to compare quantitative values between 3 or more groups. Comparisons between pairs of values were performed with the Wilcoxon test, adjusting the  $P$ -value for multiple comparisons with the Bonferroni correction. We plotted ROC curves and calculated the area under the curve (AUC) to compare test performance between diagnostic groups. We correlated verbal and nonverbal apraxia scores using the non-parametric Spearman's correlation coefficient. To control for the effects of other variables on the results of the scale, we performed a multivariate analysis including total scale score as the dependent variable and group, age, sex, and disease severity as independent variables.

## Results

### Participants

A total of 64 individuals participated in the study: 7 with svPPA, 17 with lvPPA, 13 with nvfPPA, 12 with HD, and 15 with PD. We also included 19 neurologically healthy controls. Table 1 provides a summary of the sample's demographic and clinical characteristics.

**Table 1** Demographic and clinical characteristics of the sample.

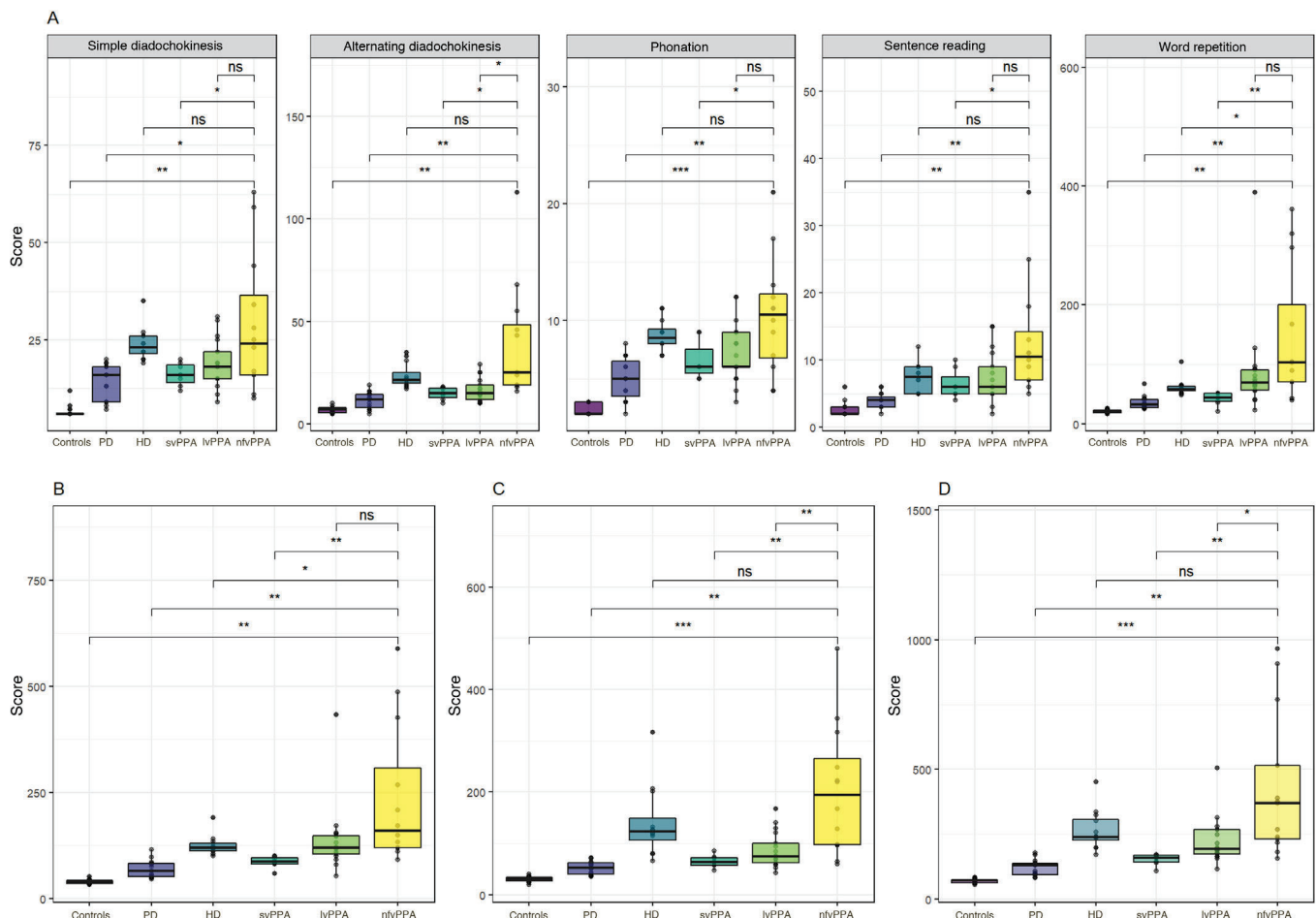
	Controls	PD	HD	svPPA	lvPPA	nfvPPA	P
No.	19	15	12	7	17	13	
Men/women	7/12	12/3	8/4	3/4	3/14	6/7	< .01*
Age, mean (SD)	56.7 (13.3)	68.6 (7.4)	53.7 (6.0)	68.6 (6.3)	70 (6.6)	68.4 (9.8)	< .001**
Disease severity							
Mild	NA	10	5	3	4	2	
Moderate	NA	5	5	4	13	8	< .05***
Severe	NA	0	2	0	0	3	
Scores							
Nonverbal oral agility (s) median (range)	30 (20-40)	52 (35-72)	123 (66-317)	63 (48-85)	74 (43-167)	194 (60-480)	< .001
Simple diadochokinesis (s) median (range)	6 (6-12)	16 (19-35)	23 (7-20)	16 (12-20)	18 (9-31)	24 (10-63)	< .001
Alternating diadochokinesis (s) median (range)	7 (5-10)	12 (5-19)	21 (17-35)	15 (10-18)	15 (10-29)	25 (16-113)	< .001
Phonation (s) median (range)	2 (2-3)	5 (2-8)	8 (7-11)	6 (5-9)	6 (3-12)	10 (4-21)	< .001
Sentence reading (s) median (range)	2 (2-6)	4 (2-6)	7 (5-12)	6 (4-10)	6 (2-15)	10 (5-35)	< .001
Word repetition (s) median (range)	21 (17-26)	33 (25-67)	58 (48-104)	44 (21-52)	70 (23-390)	104 (40-361)	< .001
Total score (s) median (range)	71 (56-84)	130 (81-179)	240 (171-451)	158 (107-172)	193 (115-505)	369 (157-966)	< .001

HD: Huntington disease; lvPPA: logopenic variant primary progressive aphasia; NA: not applicable; nfvPPA: nonfluent/agrammatic primary progressive aphasia; PD: Parkinson's disease; SD: standard deviation; svPPA: semantic variant primary progressive aphasia. P-values correspond to the Fisher exact test for qualitative variables and the Kruskal-Wallis test for quantitative variables.

\* The PD and lvPPA groups presented significant differences in sex distribution.

\*\* Controls and patients with HD were significantly younger than the remaining patient groups.

\*\*\* Significant differences between patients with PD and nfvPPA.



**Figure 1** Total scale scores, by group and subtest. A) Verbal apraxia subtest scores; B) total verbal apraxia scores; C) nonverbal apraxia score; D) total scale score. HD: Huntington disease; lvPPA: logopenic variant primary progressive aphasia; nvfPPA: nonfluent/agrammatic primary progressive aphasia; ns: not significant; PD: Parkinson’s disease; svPPA: semantic variant primary progressive aphasia. \* $P < .05$ ; \*\* $P < .01$ ; \*\*\* $P < .001$ ; \*\*\*\* $P < .0001$ .

**Total scale scores by group**

Fig. 1 and Table 1 present verbal apraxia subtest scores, total verbal apraxia score, nonverbal apraxia score, and total scale scores for each group. Mean (SD) total score in the control group was 69 seconds (8). Patients presented significantly higher mean scores than controls both for total scale score (242 s [173]) and for subtest scores ( $P < .01$  for all comparisons).

The nvfPPA group displayed the highest scores (429 s [278]), scoring significantly higher for the total scale score as compared with the remaining groups, except the HD group. However, we did find significant differences between patients with nvfPPA and those with HD in total verbal apraxia score ( $P < .05$ ). We also observed significant differences between the 3 PPA subtypes, with the nvfPPA group showing the poorest performance and the svPPA group presenting the best performance ( $P < .001$  for all comparisons).

A multivariate linear regression analysis including the control variables age, sex, and disease severity also revealed significant differences in total scale score between the nvfPPA group and the remaining groups (Table 2).

A correlation was found between total verbal apraxia score and nonverbal apraxia score (Spearman rho = 0.86;  $P < .0001$ ) (Fig. 2).

**ROC curves for discrimination between diseases**

We evaluated the scale’s ability to discriminate between nvfPPA (the group with the highest scores) and the remaining diseases (Fig. 3). ROC curves for discrimination of nvfPPA from svPPA and PD showed very good AUC values (0.956 and 0.989, respectively). The scale was found to be less useful for discriminating between nvfPPA and HD (AUC = 0.647) and between nvfPPA and lvPPA (AUC = 0.771).

The optimal cut-off point for differentiating nvfPPA from the remaining diseases was 215 seconds, with a sensitivity of 84% and a specificity of 78% for identifying buccofacial apraxia in patients with nvfPPA.

**Total scale scores by disease severity**

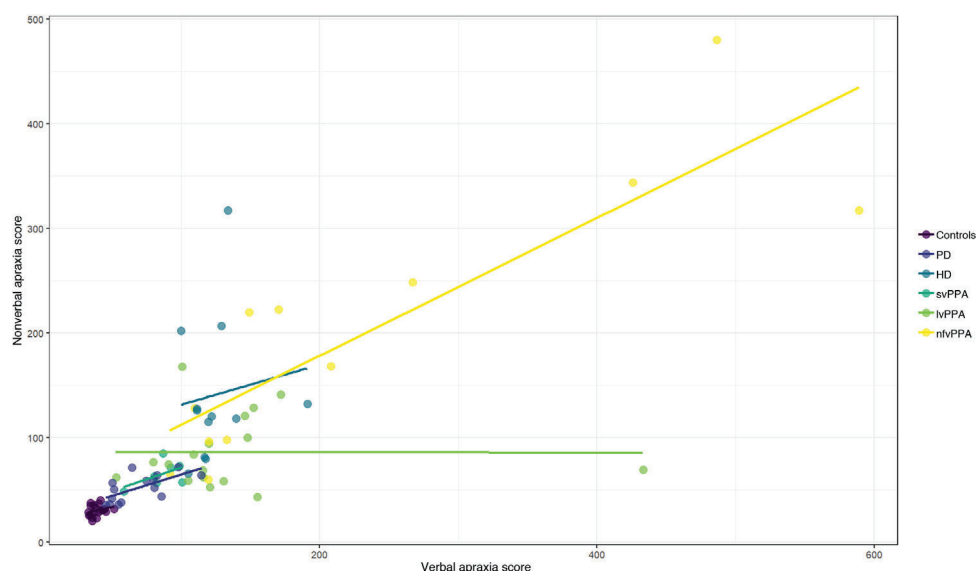
Fig. 4 shows the mean total scale scores for each patient group by severity. We observed a trend toward higher total scale scores in patients with greater disease severity in all groups except for the svPPA group; this association was statistically significant in the nvfPPA group ( $P < .029$ ).

**Table 2** Multivariate linear regression analysis.

	$\beta$	Standard deviation	Lower bound 95% CI	Upper bound 95% CI	P
Intercept	330.5	80.4	316.1	632.6	< .001
Age	-0.2	1.1	-2.4	1.9	.806
Sex (women vs men)	12.7	22.0	-31.1	56.6	.564
Diagnosis (vs nfvPPA)					
Controls	-250.9	40.0	-330.3	-170.8	< .0001
PD	-210.9	36.6	-283.9	-138.1	< .0001
HD	-138.4	38.7	-215.7	-61.2	< .001
lvPPA	-113.2	34.3	-181.5	-44.9	< .01
svPPA	-184.5	42.4	-269.1	-100.0	< .0001
Severity (vs mild)					
Moderate	30.7	25.9	-21.0	82.5	.240
Severe	400.6	47.1	306.7	494.6	< .0001

CI: confidence interval; HD: Huntington disease; lvPPA: logopenic variant primary progressive aphasia; nfvPPA: nonfluent/agrammatic primary progressive aphasia; PD: Parkinson’s disease; svPPA: semantic variant primary progressive aphasia.

Bold values correspond to statistically significant values.



**Figure 2** Correlation between verbal and nonverbal apraxia scores, by diagnostic group.

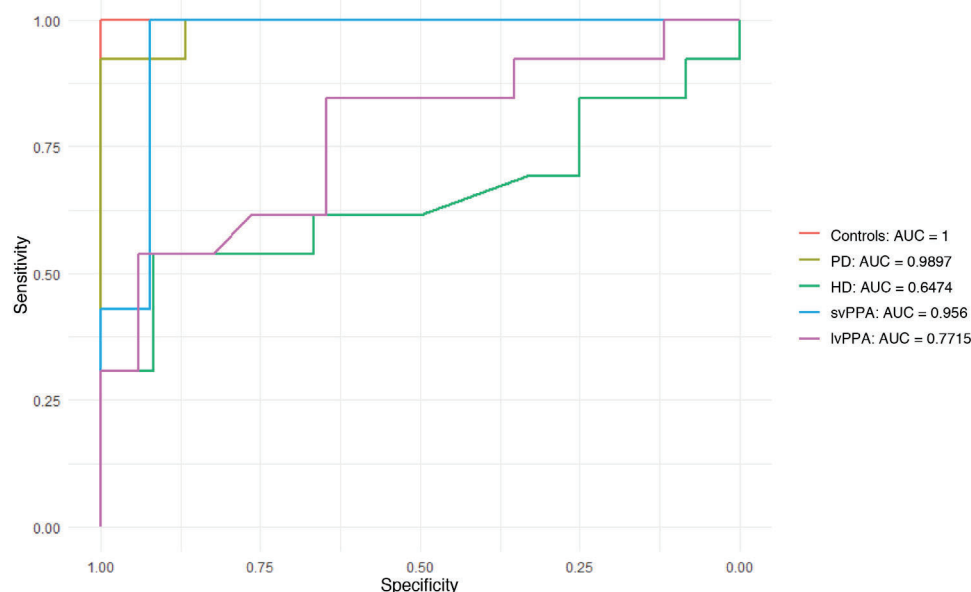
**Discussion**

We designed a tool for the assessment of buccofacial apraxia with a view to objectively quantifying this alteration among patients with speech alterations and establishing comparisons between different patient profiles.

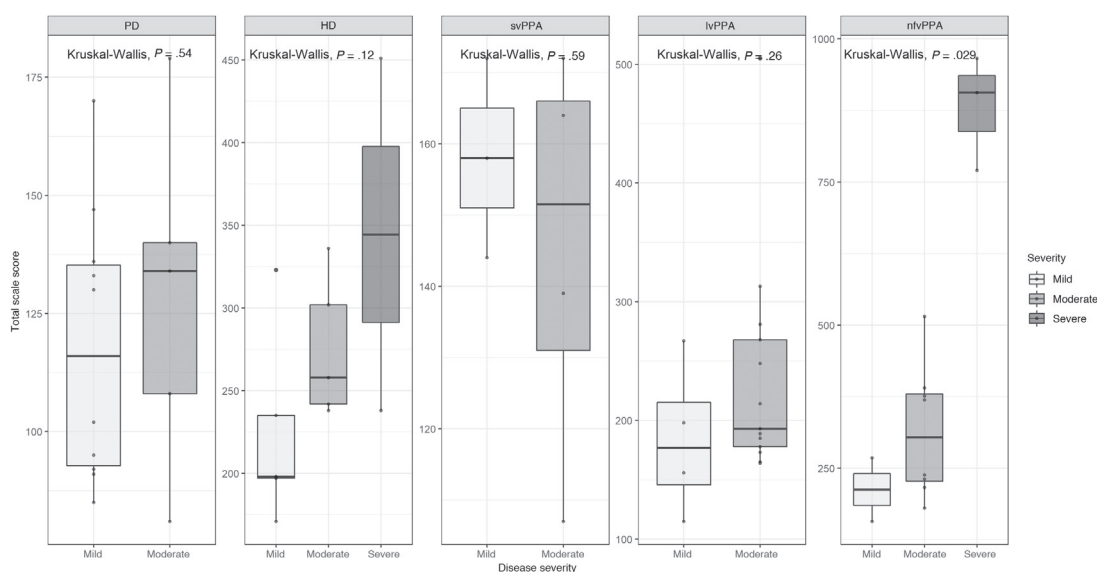
Most diagnostic and assessment scales for verbal apraxia, including the Apraxia of Speech Rating Scale and the Motor Speech Evaluation, are based on qualitative or semiquantitative data, and consequently depend on the rater’s subjective judgement.<sup>7,9</sup> Our scale, in contrast, provides a quantitative measure, that is the time taken for a subject to complete a series of tasks, thus avoiding rater subjectivity. Future studies should aim to analyse the scale’s inter-rater reliability and usefulness for monitoring the progression of apraxia. Regarding nonverbal apraxia, the nonverbal oral agility test of the BDAE does quantify nonverbal agility by recording the number of repetitions completed in 5 seconds (eg, contracting and relaxing the lips, opening and closing the mouth, sticking the tongue out and back in).<sup>13</sup> However, this test does not evaluate verbal agility, but rather focuses on movements of the tongue and lips.

The Barcelona scale for buccofacial apraxia was found to be useful for discriminating between nfvPPA and PD (AUC = 0.989): although patients with PD also present speech alterations (eg, dysarthria), buccofacial and verbal volitional movements are frequently better preserved. The scale was also useful in differentiating nfvPPA from svPPA (AUC = 0.956) due to preservation of motor function in the latter, with patients presenting more alterations in language than in speech production. However, the scale was less useful for discriminating between nfvPPA and HD (AUC = 0.647) due to the greater oral motor difficulties and slowed speech observed in the latter patient group. It is also less useful for differentiating between nfvPPA and lvPPA (AUC = 0.771), probably due to the high number of repetitions these patients make with increasing length and phonetic complexity of utterances, especially in the item evaluating word repetition. Patients with lvPPA present high total scale scores, similarly to patients with nfvPPA.

Our results showed that patients at more advanced stages of the disease achieved poorer scores, with a trend toward higher scores in patients with more severe disease across groups, with the exception of svPPA; this trend was statistically significant for the nfvPPA group ( $P < .029$ ). This suggests that the Barcelona scale may be



**Figure 3** ROC curves for comparisons of nonfluent/agrammatic primary progressive aphasia against the remaining patient groups and controls. AUC: area under the curve; HD: Huntington disease; lvPPA: logopenic variant primary progressive aphasia; PD: Parkinson’s disease; svPPA: semantic variant primary progressive aphasia.



**Figure 4** Total scale scores by disease severity. HD: Huntington disease; lvPPA: logopenic variant primary progressive aphasia; nfvPPA: non-fluent/agrammatic primary progressive aphasia; PD: Parkinson’s disease; svPPA: semantic variant primary progressive aphasia.

used to evaluate clinical progression and response to therapeutic interventions.

The main limitation of our study is the small sample size, which is explained by the low prevalence of some of the diseases included. Although the sample size enabled us to detect significant differences between groups, subgroup comparisons (eg, by disease severity) are greatly limited. Another important limitation is derived from the fact that, although the scale was designed to quantify verbal and nonverbal apraxia, scores also seem to be influenced by speech and language alterations other than apraxia, as participants without apraxia (eg, patients with lvPPA or PD) presented

higher scores than controls. Likewise, we did not analyse inter-rater reliability. Finally, although our results suggest that scores increase with disease progression, no longitudinal data are available.

In conclusion, our results suggest that the Barcelona scale may be a useful tool for the quantitative assessment of buccofacial apraxia in different neurodegenerative diseases, helping to discriminate between these diseases, especially in the case of nfvPPA. Quantitative data may help to measure longitudinal changes and response to potential therapeutic interventions. These findings should be validated in larger samples, and ideally in longitudinal studies.

## Sources of funding

SBE received funding from the BBVA Foundation – Joan Rodés-Josep Baselga and NM received a grant from Hospital Clínic de Barcelona to complete a year of training at a foreign centre.

## Conflicts of interest

The authors have no conflicts of interest to declare.

## Acknowledgements

The authors would like to thank all the volunteers who participated in the study.

## Appendix A. Supplementary data

Supplementary material related to this article can be found, in the online version, at doi:<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2022.09.003>.

## References

1. Mesulam M-M. Primary progressive aphasia—a language-based dementia. *N Engl J Med*. 2003;349:1535–42, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra022435>.
2. Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, Kertesz A, Mendez M, Cappa SF, et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology*. 2011;76:1006–14, <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0B013E31821103E6>.
3. Duffy JR. *Motor Speech Disorders: Substrates, Differential Diagnosis, and Management*. Elsevier - Health Sciences Division; 2019.
4. Ogar J, Slama H, Dronkers N, Amici S, Gorno-Tempini ML. Apraxia of speech: an overview. *Neurocase*. 2005;11:427–32, <http://dx.doi.org/10.1080/13554790500263529>.
5. Ballard KJ, Wambaugh JL, Duffy JR, Layfield C, Maas E, Mauszycki S, et al. Treatment for Acquired Apraxia of Speech: a systematic review of intervention research between 2004 and 2012. *Am J Speech Lang Pathol*. 2015;24:316–37, <http://dx.doi.org/10.1044/2015-AJSLP-14-0118>.
6. Botha H, Duffy JR, Strand EA, Machulda MM, Whitwell JL, Josephs KA. Nonverbal oral apraxia in primary progressive aphasia and apraxia of speech. *Neurology*. 2014;82:1729–35, <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000000412>.
7. Wertz RT, LaPointe LL, Rosenbek JC. *Apraxia of Speech in Adults: The Disorder and Its Management*. Grune & Stratton; 1984.
8. Dabul, Barbara. *Apraxia battery for adults*. 2nd ed. Austin, Tex: Pro-Ed; 2000.
9. Strand EA, Duffy JR, Clark HM, Josephs K. The Apraxia of Speech Rating Scale: a tool for diagnosis and description of apraxia of speech. *J Commun Disord*. 2014;51:43–50, <http://dx.doi.org/10.1016/J.JCOMDIS.2014.06.008>.
10. Cho S, Nevler N, Ash S, Shellikeri S, Irwin DJ, Massimo L, et al. Automated analysis of lexical features in Frontotemporal Degeneration. *MedRxiv Prepr Serv Health Sci*. 2020;20, <http://dx.doi.org/10.1101/2020.09.10.20192054>.
11. Landin-Romero R, Liang CT, Monroe PA, Higashiyama Y, Leyton CE, Hodges JR, et al. Brain changes underlying progression of speech motor programming impairment. *Brain Commun*. 2021;3, <http://dx.doi.org/10.1093/BRAINCOMMS/FCAB205>.
12. Cordella C, Quimby M, Touroutoglou A, Brickhouse M, Dickerson BC, Green JR. Quantification of motor speech impairment and its anatomic basis in primary progressive aphasia. *Neurology*. 2019;92:E1992–2004, <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000007367>.
13. Goodglass H, Kaplan E, Barresi B. *The Assessment of Aphasia and Related Disorders*. Lippincott Williams & Wilkins; 2001.
14. Presotto M, Olchik MR, Shumacher Shuh AF, Rieder CRM. Assessment of nonverbal and verbal apraxia in patients with Parkinson’s disease. *Park Dis*. 2015;2015:840327, <http://dx.doi.org/10.1155/2015/840327>.
15. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson’s disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2015;30:1591–601, <http://dx.doi.org/10.1002/mds.26424>.
16. Reilmann R, Leavitt BR, Ross CA. Diagnostic criteria for Huntington’s disease based on natural history. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2014;29:1335–41, <http://dx.doi.org/10.1002/mds.26011>.
17. Enderby P. Frenchay dysarthria assessment. *Int J Lang Commun Disord*. 1980;15:165–73, <http://dx.doi.org/10.3109/13682828009112541>.
18. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology*. 1967;17:427–42, <http://dx.doi.org/10.1212/wnl.17.5.427>.
19. Myers RH, Vonsattel JP, Stevens TJ, Cupples LA, Richardson EP, Martin JB, et al. Clinical and neuropathologic assessment of severity in Huntington’s disease. *Neurology*. 1988;38:341–7, <http://dx.doi.org/10.1212/wnl.38.3.341>.
20. Ducarne de Ribaucourt B. *Test para el examen de la afasia*. Madrid: TEA; 1977.
21. Borregón S, González A. *La Afasia, exploración, diagnóstico y tratamiento*. 2ª ed Madrid: CEPE; 2000.
22. Kohnert K, Windsor J, Miller R. Crossing borders: recognition of Spanish words by English-speaking children with and without language impairment. *Appl Psycholinguist*. 2004;25:543–64, <http://dx.doi.org/10.1017/S0142716404001262>.

**Article 4:**  
**-en procés de revisió -**

**Effects of Script Training in the three variants of Primary Progressive Aphasia**

RESUM

**FINALITAT:** L'afàsia progressiva primària (APP) es caracteritza per un empitjorament progressiu de la parla i/o llenguatge d'origen neurodegeneratiu. L'entrenament de guions és un enfocament terapèutic que promou la producció automatitzada de la parla mitjançant la pràctica repetida del contingut d'un guió. L'objectiu del present estudi va ser avaluar l'acceptabilitat, viabilitat i efectes d'una versió modificada del Video Implemented Script Training for Aphasia (VISTA) en les tres variants de l'APP i comparar els efectes de la teleteràpia versus l'administració presencial.

**MÈTODES:** Es va administrar la versió modificada del VISTA a 13 participants amb APP els quals van ser entrenats amb un guió individualitzat dues vegades per setmana, durant vuit setmanes. El rendiment de les mesures relacionades amb la precisió del guió, el contingut i les qualificacions subjectives en quant a la qualitat global de la producció es van avaluar a l'inici de la intervenció, immediatament després i als tres i sis mesos després de la intervenció.

**RESULTATS:** No es van observar diferències significatives en funció de la modalitat d'intervenció. Pel guió entrenat, els participants van mostrar millores significatives en la post intervenció en la producció de guions, l'ús de sinònims, l'ús de paraules clau i la qualitat global. Es va observar un manteniment als tres i sis mesos de seguiment per la producció de guions i sinònims. Van mostrar una millora significativa en la qualitat global no entrenada immediatament després de la intervenció. El compromís i la satisfacció van ser alts i comparables entre les modalitats de tractament.

**DISCUSSIÓ:** El VISTA modificat va ser acceptable i eficaç en les tres variants de l'APP, com ho demostren les millores en una gamma més àmplia de mesures de resultats que en els estudis anteriors.





## EFFECTS OF SCRIPT TRAINING IN THE THREE VARIANTS OF PRIMARY PROGRESSIVE APHASIA

Núria Montagut<sup>1,2,3</sup>, Sergi Borrego-Ecija<sup>1,2</sup>, Jorge Herrero<sup>1</sup>, Magdalena Castellví<sup>1</sup>, Mircea Balasa<sup>1,2</sup>, Albert Lladó<sup>1,2,3</sup>, Stephanie M. Grasso<sup>4\*</sup>, Raquel Sánchez-Valle<sup>1,2,3\*</sup>

1. Alzheimer's disease and other cognitive disorders Unit, Neurology Service, Hospital Clínic Barcelona, Spain
2. Fundació Recerca Clínic Barcelona- Institut d'Investigació Biomèdica August Pi i Sunyer, Barcelona, Spain
3. Institute of Neurosciences, Faculty of Medicine, University of Barcelona, Barcelona, Spain
4. Department of Speech, Language and Hearing Science, University of Texas at Austin, USA

\*These authors share senior authorship.

Author Contributions: NM and RSV contributed to the design and implementation of the research; NM, SB, JH, MC, MB, AL and RSV contributed in the acquisition of data; NM, SB, SG and RSV to the analysis of the results and to the writing of the manuscript. RSV supervised the project. All authors contribute to the revision of the manuscript.

Corresponding author:

Raquel Sánchez-Valle  
Alzheimer's disease and other cognitive disorders Unit  
Neurology Service, Hospital Clínic de Barcelona  
Villarroel, 170  
08036 Barcelona (Spain)  
rsanchez@clinic.cat

Word count: Abstract: 244 words; Main Manuscript:5019 words; Figures 4; Tables 3; References 45

## **ABSTRACT**

**PURPOSE:** Primary progressive aphasia (PPA) is characterized by the progressive worsening of speech and/or language of neurodegenerative origin. Script training is a therapeutic approach that promotes automatized speech production using repeated practice of scripted content. The purpose of the present study was to evaluate the acceptability, feasibility and effects of a modified version of Video Implemented Script Training for Aphasia (VISTA) in the three PPA variants and to compare the effects of teletherapy versus in-person administration.

**METHODS:** Modified VISTA was administered to participants with all three PPA variants. Participants were trained on an individualized script twice per week, over eight-weeks. Performance on measures related to script accuracy, content, and subjective ratings of the quality of production were evaluated at baseline, immediately post, and at three- and six-months post-intervention.

**RESULTS:** Thirteen participants were included (semantic variant PPA, n=5; logopenic variant PPA, n=5; and nonfluent/agrammatic variant PPA, n=3). No significant differences were observed based on the intervention modality. For the trained script, participants demonstrated significant improvements from pre- to post-intervention in script production, synonym production, keywords, and global quality. Maintenance was observed when comparing performance at post-intervention relative to three- and six-month follow-up for script and synonym production. A significant improvement in the untrained global quality was observed immediately after the post-intervention. Engagement and satisfaction were high and comparable across the treatment modalities.

DISCUSSION: Modified VISTA was acceptable and effective across the three variants of PPA, as evidenced by improvements in a broader array of outcome measures than those previously reported.

**KEYWORDS:** Primary Progressive Aphasia; intervention; script training; teletherapy

## 1. INTRODUCTION

Primary progressive aphasia (PPA) is a clinical syndrome characterized by progressive worsening of speech and/or language due to an underlying neurodegenerative process, with relative sparing of other cognitive and behavioral abilities (Mesulam, 1982; Gorno-Tempini et al., 2011; Olney et al., 2017). Currently, three PPA variants have been described, each with a different profile of speech and/or language impairment. Semantic variant PPA (svPPA) presents with loss of vocabulary and semantic deficits, including impairment of single-word comprehension (Gorno-Tempini et al., 2011; Gil-Navarro et al., 2013; Marshall et al., 2018). Logopenic variant of PPA (lvPPA) is associated with impaired word retrieval, sentence repetition, and phonological errors (Gorno-Tempini et al., 2011; Gil-Navarro et al., 2013). Non-fluent/agrammatic variant PPA (nfvPPA) presents with apraxia of speech and/or agrammatism (Gorno-Tempini et al., 2011; Gil-Navarro et al., 2013; Croot et al., 2012; De Leon et al., 2019). A minority of patients present with mixed features, thus leading to the categorization of these individuals as having “unclassifiable” PPA (Gorno-Tempini et al., 2011; Harris et al., 2013; Montembeault et al., 2018).

Research studies on the effects of behavioral speech-language intervention in PPA have increased in the last couple of decades (e.g., Croot et al., 2009; Kortte and Rogalski, 2013; Jokel et al., 2014; Rising 2014; Tippett et al., 2015) but are still sparse compared with post-stroke aphasia. Several intervention and compensatory strategies have been successfully used in patients (Pagnoni et al., 2021). One of these interventions, broadly known as script training, focuses on the repeated practice of scripted content to promote automated and fluent speech production. Script training has a long history in stroke-induced aphasia literature (e.g., Cherney et al., 2008; Cherney, 2012; Goldberg et al., 2012; Hubbard et al., 2020; Grasso et al., 2019; Rafi et al., 2028; Rhodes et al., 2018) and has been shown to have a positive effect on encoding,

retrieval, and accurate production of scripted content (i.e., percentage of accurately produced scripted words) as well as on speech rate (i.e., number of script related words produced per minute) (Cherney, 2012). The theoretical underpinnings of script training are derived from the instance theory of automatization, which suggests that the automaticity of instances or episodes of learning is achieved by retrieving memories linked to a context. The goal of script training is to achieve fluent automatic speech by repeatedly practicing scripted content for use in daily life. To ensure functionality, scripted content should be relevant to patients' daily lives. In this sense, the personalization of scripted content is considered critical for engagement in learning scripted content (Cherney et al., 2015).

Despite the long history of script training for stroke-induced aphasia, only a few studies have evaluated the effects of this approach in individuals with PPA. Henry et al., 2018, provided evidence for the positive effect of script training via Video-Implemented Script Training for Aphasia (VISTA) in individuals with nvPPA. Dial et al. (2019) reported robust outcomes in individuals with mild to moderate nvPPA who were administered the same treatment approach (i.e., VISTA). Nevertheless, the effects of script training have yet to be examined in either logopenic or semantic variant PPA.

Teletherapy has been identified as a valuable tool in the management of neurodegenerative diseases, such as Parkinson's and Alzheimer's disease, and provides the opportunity to access therapy for patients living at a distance from therapeutic providers (Adams et al., 2020). A handful of studies have directly compared the effects of speech-language interventions for adults with a variety of communication disorders administered via teletherapy (i.e., sessions are administered synchronously using a computer or tablet with visual and audio support) versus in-person (e.g., Peñaloza et al., 2021; Chaudhary et al., 2021; Dial et al., 2019). In one such study that focused specifically on PPA, Dial et al. (2019) demonstrated equivalent

and robust outcomes across treatment modalities in individuals presenting mild-to-moderate symptoms.

In the current study, we hypothesized that script training would result in improved communication among the three variants of PPA, given that this training is person-centered and addresses several elements of speech and language production (e.g., fluency, word finding, and selection). In nfvPPA, script training addresses the core communication deficits in speech production and agrammatism. However, individuals with lvPPA also struggle with fluent production, which is largely driven by pauses for word retrieval (Gorno-Tempini et al., 2011). Therefore, we hypothesized that script training may prove useful in lvPPA by providing rehearsed practice with established content, which may lower the demands on word finding. Individuals with svPPA present with fluent speech production, yet often produce empty language (Gorno-Tempini et al., 2011), as such script training may benefit these individuals by improving the specificity and meaningfulness of their output.

Therefore, we conducted a pilot study to evaluate the feasibility (Onken et al., 2014) and acceptability, and intervention effects of a modified version of VISTA (Henry et al., 2018) in the three PPA variants. We also compared the effects of the in-person and teletherapy interventions. We predicted that modified VISTA would result in improvements at the group level and that there would be no significant differences based on treatment modality. Lastly, we hypothesized that patterns of intervention response could vary in different PPA variants and therefore conducted an initial characterization of variant-specific effects following the administration of modified VISTA.

## **2. METHOD**

### **2.1. Participants**

To be eligible for enrollment in the study, participants were required to meet the current consensus criteria for one of the three PPA variants (Gorno-Tempini et al., 2011). Diagnoses by variant were also supported by the neuroimaging findings. Additional criteria included a Mini-Mental State Examination (MMSE) (Folstein et al., 1975) score of 15 or higher and a commitment to attend speech and language therapy twice a week during the study period. To be eligible for teletherapy, participants were required to have computer or tablet and Internet access, a study partner who could provide technology support (if needed), and an absence of uncorrected vision or hearing impairments.

Consecutive participants meeting the inclusion criteria were offered to participate in the study at the Alzheimer's and Other Cognitive Disorders Unit of the Hospital Clínic de Barcelona (Barcelona, Spain). All the participants provided written informed consent. This study was approved by the Hospital Clínic de Barcelona Ethics Committee (HCB/2019/0985).

## **2.2. Design**

The current study was a Stage 1 B (Onken et al., 2014) intervention pilot study with a non-randomized quasi-experimental design. Participants were assigned to in-person versus teletherapy intervention according to each patient's geographical (distance of residence from the hospital), physical (mobility issues), and technical (internet access, computer, or tablet) conditions (convenience allocation).

## **2.3. Cognitive and linguistic assessment**

The participants underwent a neurological and general cognitive evaluation at baseline by a neurologist and neuropsychologist. Linguistic and speech examinations were performed at baseline and at each time point by a speech-language pathologist (SLP). To evaluate the general cognitive status, we used the MMSE. Language and cognitive abilities were assessed using the naming task of the Cambridge Semantic Battery (Bozeat et al., 2000), and Digit Span (forward



and backward) (Wechsler, 1997). To evaluate motor speech and non-speech abilities, we administered a quantitative assessment tool, The Barcelona Scale for Buccophonatory Apraxia (Montagut et al., 2022) (see Table 1).

#### **2.4. Script development**

An individualized script entitled “My Story” was created for each participant. The script contained three sentences related to each participant’s daily life. These sentences were developed in response to the following three questions:1: “Do you have any difficulties?” 2: “What was your job?” and 3: “What do you like to do now?”. Participants’ responses were audio recorded by the SLP. The SLP then created a personalized script with the patients and their caregivers to ensure the reliability of their responses. The final script had a similar number of words as the participants’ spontaneous responses to the clinician-led questions. If a participant’s spontaneous response was limited, the SLP added the minimum number of words necessary to create a reasonable and functional script. Performance on an untrained and unscripted topic was also assessed via a prompt provided by the clinician (i.e., ‘What will you do today?’) (see Supplementary Material).

The rationale for this individualized “My Story” script was to provide participants with responses to frequently asked questions, thereby automating their typical responses in daily communication. Each participant’s script was developed so that they could respond to individual sentences from their script or with the entire script as a unit.

#### **2.5. Script training**

Individuals received a modified version of VISTA twice per week (30 min per session) over an eight-week period. The intervention was administered synchronously with bilingual SLP (N.M.C.). Relative to the original version of VISTA, the modified version of VISTA used in the current study contained one trained script instead of four, sessions were shorter in duration (30

min instead of 45 min to 1 h), our overall intervention period was longer (8 weeks vs. 4-6 weeks), and our untrained topic was not scripted (whereas the original approach included two untrained scripts). All participants were trained in individualized scripts. A seven-step hierarchy was used to target the accuracy of production and conversational usage of scripted content (Table 2). In addition to memorization of scripted content, we focused on articulatory and/or phonological aspects and supported participants' accurate production of scripted content by providing them with cues (i.e., instructing individuals to articulate the difficult word with a pause between each syllable, imitating the exaggerated articulation from the SLP's example). These cues are used when an individual demonstrates motor speech or phonological errors. For individuals who demonstrated phonological errors (those with lvPPA), the first syllable was also provided as a cue if the individual demonstrated difficulty reading or producing the word. Individuals with svPPA were asked to provide the meaning of the content words embedded in their script during steps that required reading or spontaneous production of the script. For both lvPPA and svPPA, if word retrieval was unsuccessful after being provided cues, a personalized and functional cloze phrase was provided to elicit the word (e.g., I sit on the sofa after lunch to watch...TV). Finally, individuals with svPPA were asked to affirm or deny their understanding of words in their scripts. If they did not understand the sentences in their script, the clinician explained the content.

Videos were created for the personalized script by recording the mouth of a healthy speaker, producing the script at a speech rate approximating that of the patient. These videos were used for independent home practice without SLP. The practice consisted of unison speech production with the audio-visual model three days per week (a single production was requested during each practice session). Lastly, it was recommended that participants take advantage of communicative situations with other people by using the trained script when appropriate. Intervention and script videos were administered to each participant's self-reported dominant language (Spanish or Catalan).

## 2.6. Outcome Measures

For the trained script, we investigated changes in the following outcome measures in the entire cohort of participants: script production, keyword production, synonym production, and the overall global quality of script production. For the untrained and unscripted topics, we only evaluated overall global quality, as an individual's untrained topic did not have a predetermined scripted target. Secondary outcome measures included performance on selected assessment measures collected at baseline and longitudinally (naming task from the Cambridge Semantic Battery and the MMSE). The potential for generalization to untrained and unscripted topics was assessed via global quality and a naming task from the Cambridge Semantic Battery. Performance on outcome measures was assessed using audio recordings of participants' responses at baseline, post-intervention (within one week after therapy ended), and at three- and six-months after intervention. An independent SLP (J.H.), who was blinded to the time point of each recording and was not involved in the administration of therapy, evaluated all measures.

*Script Production:* Script production is defined as the number of correct and intelligible words produced by the individual relative to the scripted target. Phonological and semantic paraphasia were not counted as correct in the total score. The proportion of correct and intelligible scripted words was calculated using a denominator that represented the total number of words present in the script.

*Keyword Production:* Keyword production was defined as the sum of correct nouns, verbs, adjectives, and adverbs relative to the total number of keywords present in the script. The proportion of keywords produced was calculated using a denominator that represented the total number of *keywords* present in the script. We selected this measure because we predicted that the keywords would have the greatest semantic weight when producing scripted content.

*Synonyms:* Synonym production is defined as the number of synonyms produced in place of the keywords present in the script. The proportion of synonyms produced was calculated using a denominator that represented the total number of *keywords* present in the script. We included this measure because we anticipated that individuals with phonological processing impairment (lvPPA) and conceptual impairment (svPPA) may use synonyms instead of scripted keywords and therefore sought to capture potential improvements in synonym production.

*Global Quality:* Global quality is defined as the qualitative rating of the production quality. Ratings were related to intelligibility, fluency, vocabulary, and overall script coherence, with the assignment of an overall qualitative score corresponding to severe (1), moderate to severe (1.5), moderate (2), mild-moderate (2.5), mild (3), normal-mild (3.5), and normal (4).

## **2.7. Post-intervention satisfaction survey**

A five-item satisfaction survey, using a Likert-type scale, was administered post-intervention to all participants as a measure of acceptability. Participants were encouraged to complete the survey with their study partners or care partners whenever possible to ensure that they understood the questions. The questions were related to an individual's perceived satisfaction with therapy. Each item was rated on a five-point scale: 1. Strongly disagree, 2. Disagree, 3. Neither agree nor disagree; 4. Agree, 5. Strongly agree.

## **2.8. Statistical analysis**

First, independent-samples permutation tests were conducted between individuals who received in-person intervention and those who received teletherapy. Change scores were calculated at the individual level by subtracting pre-intervention performance from post-intervention performance as well as pre-intervention performance relative to follow-up observations. We evaluated the results of these analyses using two-tailed tests, as we predicted

no significant differences based on intervention modality. The statistical outcome measures for the trained script at the group level included script production, keyword production, synonyms, and overall global quality. For the untrained and unscripted topic, only the measure of global quality was assessed.

At the group level, nonparametric exact permutation tests were conducted using the COIN package in R (version 4.2.1, 2022) (Hothorn et al., 2008) or custom scripts. We report the T-values as well as the exact significance levels derived from permutation analyses. At the group level, baseline performance was compared to post-intervention and at the- and six-months follow-up via paired-samples permutation tests. One-tailed tests were used to examine trained script performance for these analyses, as we predicted significant improvement following the intervention and at subsequent follow-ups. Two-tailed tests were used to compare untrained topics from pre- to post-intervention (for global quality) and performance on a confrontation naming test, as generalization effects were less predictable. We also examined the maintenance effects by comparing performance at post-intervention relative to subsequent follow-ups using two-tailed paired permutation tests, with a nonsignificant p-value indicating maintenance. MMSE performance was also evaluated over time using two-tailed paired permutation tests to assess the potential for changes in cognitive status throughout the study.

We were interested in examining individual responses to interventions given that previous reports have indicated heterogeneity. Significance testing at the individual participant level was conducted using simulation where appropriate (Dial & Martin, 2017) (except for global quality due to the noncontinuous nature of this outcome measure). To do so, each participant's accuracy (expressed as a percentage of the total output) was calculated from each time point for the trained script, which was used to generate probabilities of correct responses to create simulated datasets with parameters that aligned with the observed data. 10,000 simulated distributions of percent accuracy were generated, and the resulting simulated datasets from

two time points were then directly compared to calculate the p-value. In addition, using the simulated data, difference scores were calculated between the time points to determine the 95% confidence intervals of the observed differences.

### **3. RESULTS**

#### **3.1. Participants**

Thirteen individuals with mild-to-moderate PPA participated in the study: five with svPPA, five with lvPPA, and three with nvPPA. Six of them received in-person intervention and seven received teletherapy. Table 1 provides a summary of the sample demographics and cognitive-linguistic characteristics. All participants completed the intervention and follow-up assessments at three and six months.

#### **3.2. Intervention effect and modality of the intervention**

No significant differences were observed in the magnitude of the intervention (Figure 1) or generalization effects for any comparison from pre- to post-intervention or from pre- to each subsequent follow-up between the intervention modalities (in-person vs. teletherapy). Given that we did not observe differences between intervention modalities, all subsequent analyses combined participants who received in-person interventions and those who received teletherapy.

#### **3.3. Group Level Analyses**

##### **3.3.1. Intervention and Maintenance Effects**

For the trained script, we observed a significant improvement from pre- to post-intervention in script production ( $t = -1.86, p = .04$ ), keywords ( $t = -5.32, p = .001$ ), synonyms ( $t = -3.50, p = .004$ ), and global quality ( $t = -4.45, p = 0.001$ ) (Figure 2A and 2B). Maintenance was

observed when comparing performance at post-intervention relative to the three- and six-month follow-ups for script and synonym production, whereas a lack of maintenance was observed for keyword and global quality at six-months post-intervention. Nevertheless, script production, keywords, synonym production, and global quality were significantly better at both follow-ups than at baseline (all  $p$ -values  $<.05$ ). For the untrained topic, we observed a significant generalization of global quality from pre- to post-intervention ( $t = -2.13$ ,  $p = 0.049$ ), although maintenance was not observed at subsequent follow-ups. (Figure 2A and 2B).

### **3.3.2. Secondary Outcome Measures**

We observed significant generalization effects on the naming task from the Cambridge Semantic Battery post-intervention relative to the baseline ( $t = -2.45$ ,  $p = 0.002$ ). However, this effect was not maintained at the three- or six-month follow-up. Nevertheless, at follow-up, performance on the Cambridge Naming Test did not drop below the baseline score. Lastly, no significant changes were observed in MMSE scores over time (Figure 3).

### **3.4. Individual Participant Level Analysis and Patterns by PPA Variant**

Table 3 shows the results of the simulation analyses, which revealed that at the individual participant level, one participant demonstrated a statistically significant improvement in script production from pre- to post- intervention (M change= 4%, range = -8-22%). Out of the 13 participants, nine individuals showed significant improvements in keyword production (M change= 41%, range 0-80%), and only one individual showed significant improvement in synonym production (M change = 5%, range 0-13%). Most participants who demonstrated a significant effect from pre- to post-intervention also showed significant maintenance at the three-month follow-up and some individuals showed this pattern at six-month follow-up (see Table 3).

With respect to patterns by PPA variant, significant improvements in keyword production were observed in lv and nfvPPA. Numerical improvements were also observed for script production, largely in lv and nfvPPA, whereas improvements in synonym production were largely observed in lvPPA (see Table 3).

### **3.5. Post-intervention survey data**

All participants completed the five-item satisfaction survey. General satisfaction with the intervention was high, with an average of 4.8 out of 5. In addition, participants reported that the therapy benefitted their everyday communication and expressed a desire to continue with the speech-language intervention that was offered. None of the participants selected a rating of “disagree” or “strongly disagree” for any of the survey items. Ratings representing the overall degree of satisfaction with the intervention were comparable between participants who received in-person (average of 4.7 out of 5) and teletherapy (average of 4.9 out of 5) (see Figure 3).

## **4. DISCUSSION**

In the present study, we evaluated the effects of a modified version of VISTA on three variants of PPA. We sought to establish the acceptability and feasibility of this intervention and compare the effects of script training administered via teletherapy versus in-person training. Our results indicate that the modified version of VISTA utilized herein is an effective intervention approach for individuals with svPPA, lvPPA, and nfvPPA, as evidenced by improvements in a broader array of outcome measures (i.e., keywords, use of synonyms, and global quality) than those previously reported in the literature.

### **4.1. Contextualizing immediate and maintenance effects**



Consistent with our hypothesis, a significant improvement was observed at the group level on all outcome measures from baseline to post-intervention (i.e., script production, keywords, synonyms, and global quality). Maintenance was observed from post- to three- and six-months post-intervention for the production of trained scripts (i.e., correct and intelligible scripted words) and synonym production. These findings partially replicate previous findings (Henry et al., 2018) wherein the authors reported significant improvement and maintenance of the production of correct, intelligible scripted words in individuals with nvPPA following VISTA. In addition, our study extends previous findings by documenting, for the first time, the improvements in VISTA in lvPPA and svPPA while simultaneously documenting improvement across a more diverse set of outcome measures than previously reported, including keywords, use of synonyms, and global quality. With respect to treatment dosage, the findings reported by Henry et al. (2018) were a result of sessions of 45 minutes to one hour (twice per week) with four scripts trained over a four–six-week interval (Henry et al., 2018). In comparison, in the current study, a single script was trained in sessions of 30 minutes (twice per week) over an eight-week interval. As such, participants in the current study received a greater amount of training for a single script relative to Henry et al. (2018), although the duration of the individual treatment sessions was shorter. Taken together, this suggests that both shorter sessions and, potentially, a shorter duration of training could be feasible for a single script. Future studies investigating the effects of dosage on script training across PPA variants are needed.

In the current study, the results of a post-intervention satisfactory survey confirmed positive qualitative effects related to participants' overall experiences with therapy in terms of emotional and communication benefits. The benefits of script training include increased confidence in communication across the three variants of PPA. Whereas the majority of participants endorsed the qualitative benefits of the intervention, two participants with svPPA reported neither agreeing nor disagreeing when asked if the therapy helped them emotionally. Because individuals with svPPA may present with some degree of difficulty with emotion

recognition and anosognosia (Valotassiou et al., 2022; Savage et al., 2015), it may be the case that these individuals were less aware of how the intervention was beneficial because of a lack of awareness about their communication impairments.

We also note that in the current study, no significant differences were observed based on intervention modality (in-person vs. teletherapy) with respect to intervention or generalization effects. These results are consistent with those of a previous study (Dial et al., 2019) reporting equivalent improvements in VISTA outcomes across treatment modalities. As such, teletherapy is feasible and can result in equivalent improvements in PPA compared with traditional in-person interventions, particularly for individuals in the mild to moderate stages of progression.

#### **4.2. Generalization effects**

Generalization effects were also observed in the global quality ratings from pre-to post-intervention for the untrained, unscripted topic. Maintenance of this generalization effect was also observed from post-intervention to each follow-up. These findings partially align with those of Henry et al. (2018), wherein the untrained scripts remained relatively stable during the follow-up period, although their outcome measures were more granular (e.g., overall intelligibility) relative to our study, wherein we analyzed ratings of the overall quality of the script production (e.g., intelligibility, fluency, vocabulary, and overall script coherence).

With respect to our secondary outcome measures, a significant generalization effect was also observed on the naming task from the Cambridge Semantic Battery from pre- to post-intervention; however, this effect was not maintained when comparing the post-intervention performance to each follow-up. Naming improvements following script training have been reported in stroke-induced aphasia (Grasso et al., 2019; Bilda et al., 2011). Because individuals attempt to recall scripted words when producing scripts, an element of word selection and retrieval is foundational to script training and scripted content. The generalized improvement

documented in the naming task from the Cambridge Semantic Battery may therefore reflect enhanced word retrieval and selection beyond scripted words. Finally, with respect to MMSE, no non-significant changes were observed across time, indicating stability in general cognition during the duration of the study.

#### **4.3. Effects and Relevance of Script Training by PPA Variant**

We were particularly interested in investigating the effects of script training on these three variants of PPA. An analysis of individual responses to script training intervention revealed that significant and numerical improvements in script production and keywords were largely observed in individuals with lvPPA and nfvPPA. Additionally, small numerical improvements in synonym production were observed most consistently in lvPPA. The most robust and consistent improvements were observed in lv and nfvPPA, with less robust and less consistent improvements observed in individuals with svPPA.

Given the aforementioned pattern of results, we hypothesized that individuals with each of the PPA variants may respond differently to script training for different underlying reasons. In the case of nfvPPA, we observed that the benefits of the intervention were primarily in script and keyword production. We attribute these effects to the influence of script training on automatizing speech production, including the production of keywords (i.e., content words). Greater improvement in keywords reflects better production of content words relative to function words, with the latter being particularly challenging for individuals presenting with agrammatism and for those with motor speech impairment who may produce the most meaningful words to convey the intended message (Mesulam et al., 2014; Hoffman et al., 2017). In lvPPA, the enhanced script and keyword production is likely a result of lowering the demands associated with word retrieval when producing connected-speech. The improvement in synonym production reflects the use of alternative words with similar meanings, indicating that reliance on relatively spared semantic knowledge when impaired phonological processing

diminishes the ability to recall a specific scripted word (Montembeault et al., 2018). Lastly, individuals with svPPA showed ceiling effects in fluency and script production, which limited our ability to capture the intervention effects. Nevertheless, individuals with svPPA demonstrated small numerical improvements in keywords and synonym production. This pattern reflects relatively spared fluency and phonology and variable improvements in the specificity and meaningfulness of their productions. Overall, our results indicate that individuals with different variants of PPA may benefit from script training in different ways, and that the effects differ on the basis of relatively spared versus impaired linguistic domains.

The effects of naming interventions in lvPPA and svPPA have been reported more frequently in the literature (Pagnoni et al., 2021). Many of these interventions focus on training single words, which may limit the ecological validity of these approaches, although some approaches train strategies as a means to promote generalization (e.g., Henry et al., 2019; Lavoie et al., 2020; Beales et al., 2016). In contrast to naming intervention, script training is a more ecologically valid approach when tailored to the individual, as it focuses on conveying personally relevant information that individuals are interested in communicating about *in conversation* (Hubbard et al., 2020). The philosophy of person-centeredness is considered integral to building a relationship with intervention participants and understanding their needs (Volkmer et al., 2022). Personalization of script content, as in the current study, is considered critical for engagement in learning (e.g., Cherney et al., 2015). Although this approach might be time-consuming for clinicians when creating treatment materials, personalization is a crucial component in providing relevant and motivating intervention programs for individuals living with PPA.

#### **4.4. Strengths and Limitations of the Current Study**

This study had several strengths and limitations. The strengths of the current study include reporting the effects of script training across PPA variants for the first time, as well as

reporting preliminary patterns of treatment response by PPA variants. In addition, we investigated the effects of script training in the unique sociocultural context of Catalonia, with bilingual participants providing the option to participate in therapy in their preferred language. Demonstrating the acceptability and feasibility of the modified VISTA in a novel context indicates that this approach may be acceptable across distinct sociocultural contexts, as the development of materials is personalized for each participant, including their cultural and linguistic backgrounds.

With respect to limitations, our sample was relatively small, particularly when examining patterns by the PPA variant. Second, consistent with previous research investigating the effects of script training on PPA, we only included individuals in the mild-to-moderate stages of disease progression. Therefore, the effects of script training in more advanced participants cannot be discerned from the current study. In addition, our untrained topic was not scripted; therefore, we could not ensure that the untrained content was matched for linguistic complexity with that of the trained script. In future investigations, the use of both an untrained and unscripted topic, as well as an untrained but scripted topic, will provide a more rigorous comparison across treatment conditions. Lastly, we did not have an objective approach for quantifying the amount of home practice individuals engaged in; therefore, the intensity of home practice may have differed across participants and ultimately influenced some of the effects reported herein.

#### **4.5. Conclusion**

Our study showed that the modified version of VISTA used in this study is a feasible and acceptable treatment for individuals with the three PPA variants, with the most robust and consistent improvements observed in lv and nfvPPA. We observed positive effects across a variety of outcome measures, including script production, keywords, use of synonyms, global quality, and improvement in a measure of confrontation naming. Participants also reported subjective improvements in communication and emotionality. Larger studies are needed to

further elucidate the unique effects of script training on each PPA variant. Efforts to support the wider-scale implementation of script training in PPA are needed, as this approach represents a functional, person-centered treatment option that supports individuals' abilities to continue communicating about topics of personal relevance in their everyday lives.

### **Conflicts of interest**

The authors have no conflicts of interest to declare.

### **Acknowledgements**

NM was supported by a research scholarship from the Hospital Clínic de Barcelona. SBE is a recipient of a Joan Rodés Josep Baselga grant from the FBBVA Hospital Clinic Barcelona.

We would like to thank the patients for their participation in this study, and their caregivers for their support.

### **Data Availability Statement**

The datasets generated in the current study are available from the corresponding author upon reasonable request.

## REFERENCES

1. Adams, J. L., Myers, T. L., Waddell, E. M., Spear, K. L., & Schneider, R. B. (2020). Telemedicine: a Valuable Tool in Neurodegenerative Diseases. *Current Geriatrics Reports*, 9(2), 72–81. <https://doi.org/10.1007/s13670-020-00311-z>
2. Beales, A., Cartwright, J., Whitworth, A., & Panegyres, P. K. (2016). Exploring generalisation processes following lexical retrieval intervention in primary progressive aphasia. *International journal of speech-language pathology*, 18(3), 299–314. <https://doi.org/10.3109/17549507.2016.1151936>
3. Bilda, K. (2011). Video-based conversational script training for aphasia: A therapy study. *Aphasiology*, 25(2), 191–201. <https://doi.org/10.1080/02687031003798254>
4. Bozeat, S., Lambon Ralph, M. A., Patterson, K., Garrard, P., & Hodges, J. R. (2000). Non-verbal semantic impairment in semantic dementia. *Neuropsychologia*, 38(9), 1207–1215. [https://doi.org/10.1016/s0028-3932\(00\)00034-8](https://doi.org/10.1016/s0028-3932(00)00034-8)
5. Chaudhary, T., Kanodia, A., Verma, H., Singh, C. A., Mishra, A. K., & Sikka, K. (2021). A Pilot Study Comparing Teletherapy with the Conventional Face-to-Face Therapy for Speech-Language Disorders. *Indian Journal of Otolaryngology and Head and Neck Surgery*, 73(3), 366–370. <https://doi.org/10.1007/s12070-021-02647-0>
6. Cherney, L. R. (2012). Aphasia treatment: Intensity, dose parameters, and script training. *International Journal of Speech-Language Pathology*, 14(5), 424–431. <https://doi.org/10.3109/17549507.2012.686629>
7. Cherney, L. R., Halper, A. S., Holland, A. L., & Cole, R. (2008). Computerized script training for aphasia: Preliminary results. *American Journal of Speech-Language Pathology*, 17(1), 19–34. [https://doi.org/10.1044/1058-0360\(2008/003\)](https://doi.org/10.1044/1058-0360(2008/003))

8. Cherney, L. R., Kaye, R. C., Lee, J. B., & Van Vuuren, S. (2015). Impact of personal relevance on acquisition and generalization of script training for aphasia: A preliminary analysis. *American Journal of Speech-Language Pathology*, 24(4), S913–S922. [https://doi.org/10.1044/2015\\_AJSLP-14-0162](https://doi.org/10.1044/2015_AJSLP-14-0162)
9. Karen Croot , Lyndsey Nickels , Felicity Laurence & Margaret Manning (2009). Impairment- and activity/participation-directed interventions in progressive language impairment: Clinical and theoretical issues, *Aphasiology*, 23:2, 125-160, DOI: 10.1080/02687030801943179
10. Croot, K., Ballard, K., Leyton, C. E., & Hodges, J. R. (2012). Apraxia of speech and phonological errors in the diagnosis of nonfluent/agrammatic and logopenic variants of primary progressive aphasia. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*, 55(5), 1562–1572. [https://doi.org/10.1044/1092-4388\(2012/11-0323\)](https://doi.org/10.1044/1092-4388(2012/11-0323))
11. De Leon, J., Mandelli, M. L., Nolan, A., Miller, Z. A., Mead, C., Watson, C., Welch, A. E., Henry, M. L., Bourakova, V., La Joie, R., Bajorek, L. P., Grinberg, L., Rabinovici, G., Miller, B. L., & Gorno-Tempini, M. L. (2019). Atypical clinical features associated with mixed pathology in a case of non-fluent variant primary progressive aphasia. *Neurocase*, 25(1–2), 39–47. <https://doi.org/10.1080/13554794.2019.1609522>
12. Dial, H. R., Hinshelwood, H. A., Grasso, S. M., Hubbard, H. I., Gorno-Tempini, M. L., & Henry, M. L. (2019). Investigating the utility of teletherapy in individuals with primary progressive aphasia. *Clinical Interventions in Aging*, 14. <https://doi.org/10.2147/CIA.S178878>
13. Dial, H., & Martin, R. (2017). Evaluating the relationship between sublexical and lexical processing in speech perception: Evidence from aphasia. *Neuropsychologia*,



<https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2017.01.009>.

14. Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of psychiatric research*, 12(3), 189-198.
15. Gil-Navarro, S., Lladó, A., Rami, L., Castellví, M., Bosch, B., Bargalló, N., Lomeña, F., Reñé, R., Montagut, N., Antonell, A., Molinuevo, J. L., & Sánchez-Valle, R. (2013). Neuroimaging and biochemical markers in the three variants of primary progressive aphasia. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 35(1–2), 106–117.  
<https://doi.org/10.1159/000346289>
16. Goldberg, S., Haley, K. L., & Jacks, A. (2012). Script training and generalization for people with aphasia. *American Journal of Speech-Language Pathology*, 21(3), 222–238.  
[https://doi.org/10.1044/1058-0360\(2012/11-0056\)](https://doi.org/10.1044/1058-0360(2012/11-0056))
17. Gorno-Tempini, M. L., Hillis, A. E., Weintraub, S., Kertesz, A., Mendez, M., Cappa, S. F., Ogar, J. M., Rohrer, J. D., Black, S., Boeve, B. F., Manes, F., Dronkers, N. F., Vandenberghe, R., Rascovsky, K., Patterson, K., Miller, B. L., Knopman, D. S., Hodges, J. R., Mesulam, M. M., & Grossman, M. (2011). Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology*, 76(11), 1006–1014.  
<https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31821103e6>
18. Grasso, S. M., Cruz, D. F., Benavidez, R., Peña, E. D., & Henry, M. L. (2019). Video-implemented script training in a bilingual spanish–english speaker with aphasia. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*, 62(7), 2295–2316.  
[https://doi.org/10.1044/2018\\_JSLHR-L-18-0048](https://doi.org/10.1044/2018_JSLHR-L-18-0048)

19. Harris, J. M., Gall, C., Thompson, J. C., Richardson, A. M. T., Neary, D., Plessis, D. Du, Pal, P., Mann, D. M. A., Snowden, J. S., & Jones, M. (2013). Classification and pathology of primary progressive aphasia. *Neurology*, *81*(21), 1832–1839. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000436070.28137.7b>
20. Henry, M. L., Hubbard, H. I., Grasso, S. M., Mandelli, M. L., Wilson, S. M., Sathishkumar, M. T., Fridriksson, J., Daigle, W., Boxer, A. L., Miller, B. L., & Gorno-Tempini, M. L. (2018). Retraining speech production and fluency in non-fluent/agrammatic primary progressive aphasia. *Brain*, *141*(6). <https://doi.org/10.1093/brain/awy101>
21. Henry, M. L., Hubbard, H. I., Grasso, S. M., Dial, H. R., Beeson, P. M., Miller, B. L., & Gorno-Tempini, M. L. (2019). Treatment for Word Retrieval in Semantic and Logopenic Variants of Primary Progressive Aphasia: Immediate and Long-Term Outcomes. *Journal of speech, language, and hearing research: JSLHR*, *62*(8), 2723–2749. [https://doi.org/10.1044/2018\\_JSLHR-L-18-0144](https://doi.org/10.1044/2018_JSLHR-L-18-0144)
22. Hoffman, P., Sajjadi, S. A., Patterson, K., & Nestor, P. J. (2017). Data-driven classification of patients with primary progressive aphasia. *Brain and language*, *174*, 86–93. <https://doi.org/10.1016/j.bandl.2017.08.001>
23. Hothorn T, Hornik K, van de Wiel MA, Zeileis A (2008). “Implementing a class of permutation tests: The coin package.” *Journal of Statistical Software*, *28*(8), 1–23.
24. Hubbard, H. I., Nelson, L. A., & Richardson, J. D. (2020). Can Script Training Improve Narrative and Conversation in Aphasia across Etiology? *Seminars in Speech and Language*, *41*(1), 99–124. <https://doi.org/10.1055/s-0039-3401030>

25. Regina Jokel, Naida.L. Graham, Elizabeth Rochon & Carol Leonard (2014) Word retrieval therapies in primary progressive aphasia, *Aphasiology*, 28:8-9, 1038-1068, DOI: 10.1080/02687038.2014.899306
26. Kortte, K. B., & Rogalski, E. J. (2013). Behavioural interventions for enhancing life participation in behavioural variant frontotemporal dementia and primary progressive aphasia. *International review of psychiatry (Abingdon, England)*, 25(2), 237–245. <https://doi.org/10.3109/09540261.2012.751017>
27. Lavoie, M., Bier, N., Laforce, R., Jr, & Macoir, J. (2020). Improvement in functional vocabulary and generalization to conversation following a self-administered treatment using a smart tablet in primary progressive aphasia. *Neuropsychological rehabilitation*, 30(7), 1224–1254. <https://doi.org/10.1080/09602011.2019.1570943>
28. Marshall, C. R., Hardy, C. J. D., Volkmer, A., Russell, L. L., Bond, R. L., Fletcher, P. D., Clark, C. N., Mummery, C. J., Schott, J. M., Rossor, M. N., Fox, N. C., Crutch, S. J., Rohrer, J. D., & Warren, J. D. (2018). Primary progressive aphasia: a clinical approach. *Journal of Neurology*, 265(6), 1474–1490. <https://doi.org/10.1007/s00415-018-8762-6>
29. Mesulam, M. M., Rogalski, E. J., Wieneke, C., Hurley, R. S., Geula, C., Bigio, E. H., Thompson, C. K., & Weintraub, S. (2014). Primary progressive aphasia and the evolving neurology of the language network. *Nature reviews. Neurology*, 10(10), 554–569. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2014.159>
30. Mesulam, M. M. (1982). Slowly progressive aphasia without generalized dementia. *Annals of Neurology*, 11(6), 592–598
31. Montagut N, Borrego-Écija S, Herrero J, Lladó A, Balasa M, Muñoz E, Valldeoriola F, Sánchez-Valle R. Press, A. I. N. (2022). *Barcelona scale for buccophonatory apraxia : Quantitative assessment tool xxxx*. <https://doi.org/10.1016/j.nrleng.2022.09.006>

32. Montembeault, M., Brambati, S. M., Gorno-Tempini, M. L., & Migliaccio, R. (2018). Clinical, anatomical, and pathological features in the three variants of primary progressive aphasia: A review. *Frontiers in Neurology*, 9(AUG). <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00692>
33. Olney, N. T., Spina, S., & Miller, B. L. (2017). Frontotemporal Dementia. *Neurologic Clinics*, 35(2), 339–374. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2017.01.008>
34. Onken, L. S., Carroll, K. M., Shoham, V., Cuthbert, B. N., & Riddle, M. (2014). Reenvisioning clinical science: Unifying the discipline to improve the public health. *Clinical Psychological Science*, 2(1), 22–34. <https://doi.org/10.1177/2167702613497932>
35. Pagnoni, I., Gobbi, E., Premi, E., Borroni, B., Binetti, G., Cotelli, M., & Manenti, R. (2021). Language training for oral and written naming impairment in primary progressive aphasia: a review. *Translational Neurodegeneration*, 10(1), 1–34. <https://doi.org/10.1186/s40035-021-00248-z>
36. Peñaloza, C., Scimeca, M., Gaona, A., Carpenter, E., Mukadam, N., Gray, T., Shamapant, S., & Kiran, S. (2021). Telerehabilitation for Word Retrieval Deficits in Bilinguals With Aphasia: Effectiveness and Reliability as Compared to In-person Language Therapy. *Frontiers in Neurology*, 12(May), 1–17. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.589330>
37. Rafi, M. S., Sikander, M., Khan, G., & Mahfooz, U. (2018). *The effectiveness of script training to restore lost communication in a patient with Broca ' s aphasia*. December 2014.
38. Rhodes, N. C., Isaki, E. M. I., & Ph, D. (2018). *SCRIPT TRAINING USING TELEPRACTICE WITH TWO ADULTS WITH CHRONIC NON-FLUENT APHASIA*. 10(2), 89–104.

39. Rising, Kindle. (2014) "Treatment for lexical retrieval in primary progressive aphasia." *Perspectives on Neurophysiology and Neurogenic Speech and Language Disorders* 24.4: 137-144.
40. Rogalski, E. J., Saxon, M., McKenna, H., Wieneke, C., Rademaker, A., Corden, M. E., Borio, K., Mesulam, M. M., & Khayum, B. (2016). Communication Bridge: A pilot feasibility study of Internet-based speech-language therapy for individuals with progressive aphasia. *Alzheimer's and Dementia: Translational Research and Clinical Interventions*, 2(4), 213–221. <https://doi.org/10.1016/j.trci.2016.08.005>
41. Savage, S. A., Piguet, O., & Hodges, J. R. (2015). "Knowing What You Don't Know": Language Insight in Semantic Dementia. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*, 46(1), 187–198. <https://doi.org/10.3233/JAD-142703>
42. Tippett, D. C., Hillis, A. E., & Tsapkini, K. (2015). Treatment of Primary Progressive Aphasia. *Current treatment options in neurology*, 17(8), 362. <https://doi.org/10.1007/s11940-015-0362-5>
43. Valotassiou, V., Sifakis, N., Tzavara, C., Lykou, E., Tsinia, N., Kamtsadeli, V., Sali, D., Angelidis, G., Psimadas, D., Theodorou, E., Tsougos, I., Papageorgiou, S. G., Georgoulas, P., & Papatriantafyllou, J. (2022). Anosognosia in Dementia: Evaluation of Perfusion Correlates Using 99mTc-HMPAO SPECT and Automated Brodmann Areas Analysis. *Diagnostics*, 12(5), 1–13. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12051136>
44. Volkmer, A., Cartwright, J., Ruggero, L., Beales, A., Gallée, J., Grasso, S., Henry, M., Jokel, R., Kindell, J., Khayum, R., Pozzebon, M., Rochon, E., Taylor-Rubin, C., Townsend, R., Walker, F., Beeke, S., & Hersh, D. (2022). Principles and philosophies for speech and language therapists working with people with primary progressive aphasia: an

international expert consensus. *Disability and Rehabilitation*, 0(0), 1–16.

<https://doi.org/10.1080/09638288.2022.2051080>

45. Wechsler, D. (1997) *Wechsler Adult Intelligence Scale*. 3rd Edition, The Psychological Corporation, San Antonio.

Table 1.  
Demographic and cognition, speech and language scores at baseline

PATIENT ID	P01	P02	P03	P04	P05	P06	P07	P08	P09	P10	P11	P12	P13
<b>Demographics</b>													
<b>Age</b>	74	61	74	74	66	67	72	66	77	66	81	67	74
<b>Sex</b>	Female	Female	Female	Male	Female	Female	Female	Female	Female	Female	Male	Female	Male
<b>Education (yr)</b>	6	12	16	16	6	12	12	12	16	12	16	16	6
<b>PPA variant</b>	svPPA	svPPA	svPPA	svPPA	svPPA	lvPPA	lvPPA	lvPPA	lvPPA	lvPPA	nvPPA	nvPPA	nvPPA
<b>Aphasia Severity</b>	Moderate	Mild	Moderate	Mild	Moderate	Moderate	Moderate	Mild	Moderate	Mild	Mild	Moderate	Moderate
<b>Treatment modality</b>	P	T	P	P	T	P	T	T	P	P	T	T	T
<b>Language</b>	Catalan	Spanish	Catalan	Catalan	Spanish	Catalan	Spanish	Catalan	Spanish	Catalan	Spanish	Catalan	Spanish
<b>Cognitive-Linguistic Scores</b>													
<b>MMSE/30</b>	20	27	19	25	21	15	18	30	21	28	30	27	28
<b>nCSB/64</b>	22	40	9	41	18	41	42	60	56	58	57	62	62
<b>Digit span/26</b>	8	14	10	14	14	5	8	11	8	12	13	8	15
<b>BSBA (seconds)</b>	107	172	139	158	164	244	185	115	313	156	268	390	369

Abbreviations: MMSE: Mini-Mental State Examination; nCSB: Naming task from the Cambridge Semantic Battery; BSBA: Barcelona Scale for Buccophonatory Apraxia (more time worse results); lvPPA: logopenic variant of primary progressive aphasia; nvPPA: non-fluent variant of primary progressive aphasia; svPPA: semantic variant of the PPA; P: in-person; T: teletherapy

Table 2.

Treatment Steps Modified from VISTA

---

1. Read aloud each scripted sentence in response to question posed by clinician, in order of scripted sentences
  2. Read aloud each scripted sentence in response to question posed by clinician, out of scripted order
  3. Read the entire script aloud
  4. Produce each scripted sentence in response to question posed by clinician, in order of scripted sentences
  5. Produce the entire script from memory
  6. Produce each scripted sentence in response to question posed by clinician, out of scripted order
  7. Produce each scripted sentence in response to question posed by peer with PPA, out of scripted order
-



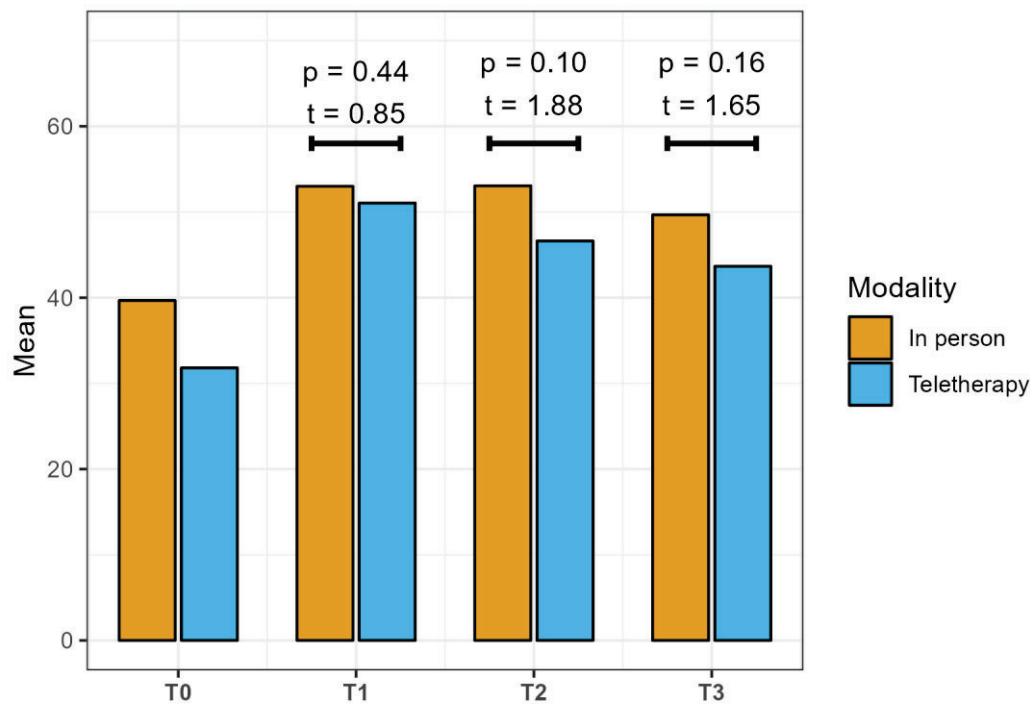
Table 3.

Individual participant difference scores for trained content from pre-treatment relative to each follow-up

Participant	Variant	SCRIPT PRODUCTION			KEYWORD PRODUCTION			SYNONYM PRODUCTION		
		pre-post	pre-3	pre-6	pre-post	pre-3	pre-6	pre-post	pre-3	pre-6
P01	svPPA	-1%	0%	0%	6%	6%	-12%	13%^	13%^	0%
P02	svPPA	-1%	0%	0%	26%	0%	0%	0%	0%	0%
P03	svPPA	-1%	-1%	-1%	0%	9%	0%	0%	0%	0%
P04	svPPA	0%	0%	0%	0%	12%	16%	8%	4%	0%
P05	svPPA	3%	3%	3%	79%*	68%*	16%	0%	0%	0%
P06	lvPPA	22%*	17%*	12%	34%*	22%	17%	11%	5%	11%
P07	lvPPA	-8%	-5%	0%	32%*	27%*	14%	5%	9%	5%
P08	lvPPA	5%	-8%	5%	48%*	51%*	45%*	4%	7%	7%
P09	lvPPA	4%	11%	5%	80%*	80%*	70%*	5%	5%	15%*
P10	lvPPA	11%	5%	14%*	44%*	52%*	32%*	4%	0%	0%
P11	nfvPPA	1%	-21%	-15%	55%*	42%*	38%*	13%*	13%*	8%
P12	nfvPPA	4%	1%	0%	63%*	47%*	47%*	0%	-5%	0%
P13	nfvPPA	11%	7%	0%	66%*	71%*	71%*	0%	5%	5%
MEAN		4%	1%	2%	41%	37%	27%	5%	4%	4%
MIN		-8%	-21%	-15%	0%	0%	-12%	0%	-5%	0%
MAX		22%	17%	14%	80%	80%	71%	13%	13%	15%

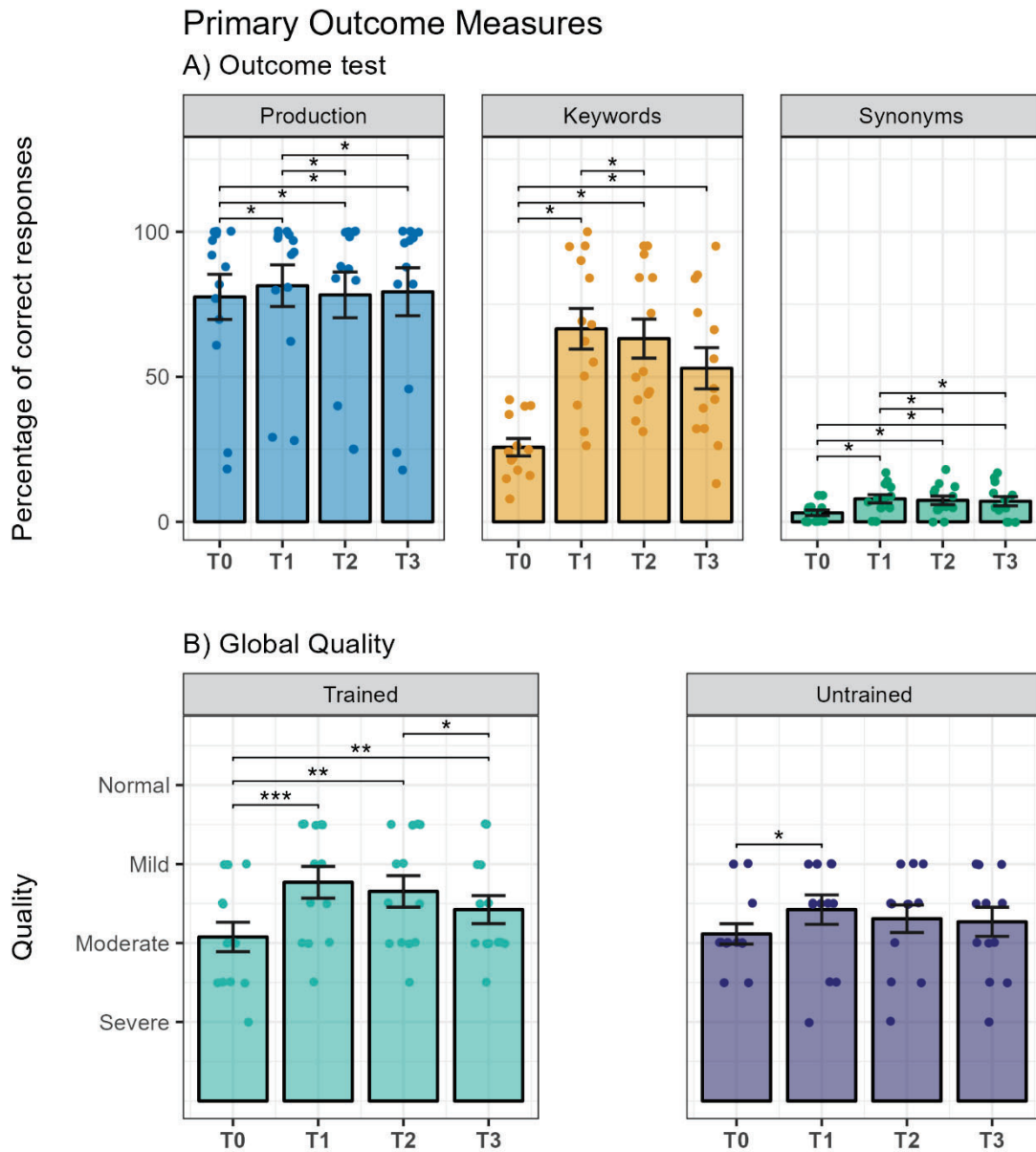
\*Note. Significance testing conducted via simulation analyses at the single participant level. \*Denotes significant change at the single participant level; ^ Denotes marginal change at the single participant level.

Figure 1. Accuracy of Script Production by Intervention Modality Across Time.



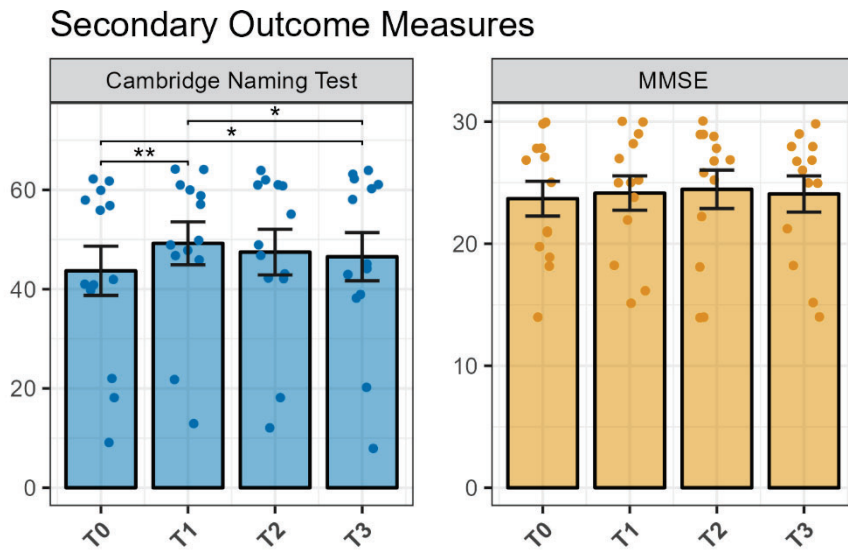
\*Note: Results of permutation tests comparing effects between participants who received intervention via in-person vs. teletherapy at each time point. T0 = baseline; T1 = post-intervention; T2 = 1-month post-intervention; T3 = 3 months' post-intervention. t = statistic test

Figure 2. Primary Outcome Measures for Trained and Untrained Content Across Time



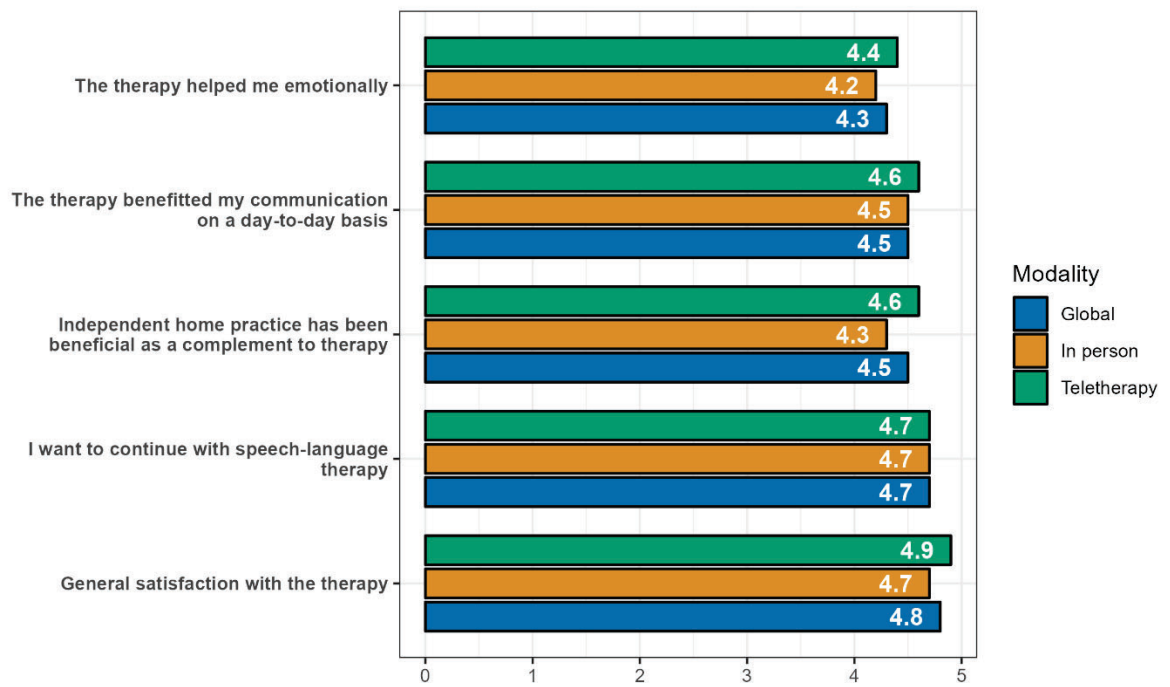
\*Note. Means, standard errors, and individual-level performances are depicted for each outcome measure. Significance was determined via one-tailed permutation tests for trained content from the baseline to each subsequent time point. Significance was determined using two-tailed permutation tests from post-intervention to each subsequent time point. T0 = baseline; T1 = post-intervention; T2 = 1-month post-intervention; T3 = 3 months' post-intervention. \* =  $p \leq .05$ ; \*\* =  $p \leq .01$ , \*\*\*  $p \leq .001$ .

Figure 3. Performance on Secondary Outcome Measures Over Time.



\*Note. Means, standard errors, and individual-level performance were depicted for each secondary outcome measure. Significance was determined via two-tailed permutation tests for the Cambridge Naming Test and MMSE from baseline to each subsequent time point, and from post-intervention to each subsequent time point. T0 = baseline; T1 = post-intervention; T2 = 1-month post-intervention; T3 = 3 months' post-intervention. \* =  $p \leq .05$ ; \*\* =  $p \leq .01$ , \*\*\*  $p \leq .001$ .

Figure 4. Average Participant Ratings in Response to Post-Intervention Satisfactory Survey



\*Note: 1= strongly disagree; 2= disagree; 3= neither agree nor disagree; 4= agree; and 5= strongly agree.

Supplemental Material:

Script trained example: My story

1. Do you experience any difficulties? I have many difficulties in communicating. Sometimes, I have trouble finding words and articulating them well.
2. What was your job? Previously, I worked as an elevator assembler and set up a company. I coordinated my work in general.
3. What do you like to do now? Now, I like to go biking with a friend and plant vegetables in the garden.



---

## 9. DISCUSSIÓ

---





## DISCUSSIÓ

Els treballs que conformen la memòria de la present tesi doctoral pretenen aportar coneixement sobre l'aplicació clínica de noves eines d'avaluació i diverses estratègies d'intervenció de la parla i el llenguatge en individus amb Afàsia Progressiva Primària, avaluant la seva acceptabilitat i tolerància i de manera pilot, la seva eficàcia, amb l'objectiu final de mantenir al màxim de temps possible les habilitats de comunicació d'aquests pacients.

El primer treball descrit avalua l'efecte immediat i a curt termini de la teràpia de l'aprenentatge sense error en la denominació i comprensió de paraules d'ús comú amb pacients amb la variant semàntica de l'APP. Només alguns estudis previs (Jokel et al., 2006, 2012; Jefferies et al., 2011) han aplicat aquesta tècnica amb pacients amb la vsAPP mostrant que l'aprenentatge sense error proporciona millors resultats en aquests pacients que la teràpia on es permeten els errors. Aquestes troballes són consistents amb els nostres resultats on els vuit pacients amb la vsAPP que van participar en el nostre estudi, van mostrar millores significatives en la denominació dels ítems entrenats en la post intervenció. S'ha plantejat la hipòtesi que aquest aprenentatge és degut a que la teràpia de l'aprenentatge sense error implica tornar a aprendre nova informació evitant els errors en la denominació i millorant la xarxa semàntica a través de la memòria implícita i la memòria episòdica (relativament preservada en la vsAPP) sense haver d'utilitzar la memòria semàntica, la qual està afectada en aquests pacients (Hunkin et al., 1998; Tailby et al., 2003). Tenint en compte que el sistema hipocampal és l'estructura principal involucrada en la memòria episòdica, i relativament preservada en aquests pacients, això permetria l'adquisició de nova informació (Lladó et al., 2018).

Per altre banda, gairebé no hi ha evidència descrita sobre el manteniment en el temps d'aquestes millores o sobre l'efecte en la comprensió de paraules. Robinson et al., 2009, en els dos casos de vsAPP que va estudiar, va observar millores en la denominació i l'ús dels objectes i només un d'ells va mantenir aquestes millores al cap d'un mes. Tot i que Savage et al., 2015, va demostrar que els pacients amb la vsAPP van preservar algunes millores fins als sis mesos, en el nostre estudi, l'aprenentatge només es va mantenir fins

als tres mesos post intervenció. Aquestes dades són suggestives de que la nova informació no es va consolidar. Aquest fet s'explicaria probablement per la degeneració de la pròpia malaltia en les àrees temporals laterals (Savage et al., 2015; Murre et al., 2001).

No vam trobar millores ni en la tasca de comprensió de paraules (entrenades i no entrenades), sense poder excloure un possible efecte sostre en alguns participants, ni en els ítems de denominació no entrenada, suggerint d'una falta de generalització dels beneficis obtinguts.

Treballs previs com el de Jokel i col·laboradors (Jokel et al., 2006) suggereixen que la milloria resultant de la teràpia de l'aprenentatge sense error depèn, en part, del grau de coneixement semàntic residual. En aquest sentit, en el nostre treball vam voler estudiar si existien diferències entre els resultats en funció de la severitat de la seva afàsia. A diferència de l'estudi de Jokel, en el nostre treball no vam trobar diferències entre els subjectes amb una afàsia lleu i moderada. Això podria ser degut a un efecte sostre en el grup d'afàsia lleu. No obstant, els nostres resultats suggereixen que tant els pacients amb una afàsia lleu com els pacients amb afàsia moderada es poden beneficiar de la teràpia de l'aprenentatge sense error. Tampoc vam trobar diferències entre els resultats de subjectes amb un dèficit amnèsic lleu i els que pateixen un dèficit amnèsic greu.

D'altra banda, amb els resultats obtinguts en el nostre primer estudi, on la teràpia de l'aprenentatge sense error podia ser aplicable i beneficiosa per la vsAPP, junt amb les poques dades disponibles sobre la intervenció de la parla i el llenguatge en les tres variants de l'APP, va motivar que ens plantegéssim avaluar l'eficàcia i tolerabilitat d'un altre tipus de teràpia, la tDCS combinat amb teràpia de la parla i el llenguatge en les tres variants de l'APP.

Coneixent que la tDCS és una tècnica de neuromodulació no invasiva, indolora i una opció prometedora per a la intervenció del llenguatge, i amb la falta d'evidència i resultats força diversos en els diferents estudis, vam voler avaluar el seu efecte aplicat a pacients amb APP, avaluar-ne els canvis en l'activitat de la RMf i observar les diferències entre les intervencions en les diferents variants.

Es va utilitzar un muntatge de tDCS multifocal per maximitzar una àmplia xarxa d'àrees lingüístiques (estimulant l'àrea global del llenguatge) per tal de poder ser vàlid per a les tres variants de l'APP, així com també es va intervenir en sis habilitats lingüístiques (fluència fonètica i semàntica, denominació, comprensió de paraules, associació semàntica i velocitat lectora), per tal de cobrir les diferents alteracions del llenguatge en les tres variants de l'APP i poder identificar així si algunes funcions del llenguatge eren més propenses a millorar que d'altres amb la teràpia de la tDCS.

Els resultats obtinguts en aquest segon treball suggereixen que l'aplicació de la tDCS junt amb la intervenció logopèdica és viable, segura i ben tolerada pels pacients amb APP, resultats alineats amb estudis previs (Teichmann et al., 2016; de Aguiar et al., 2020; Fenner et al., 2019; Jonker et al., 2021).

No obstant, en el nostre treball no vam trobar diferències entre la intervenció amb la tDCS activa o simulada en cap de les tasques de llenguatge avaluades, ni en la post intervenció immediata, ni en els seguiments a un i tres mesos. No podem saber si aquests resultats es podrien explicar per l'enfocament multifocal realitzat, ja que, tot i que s'ha demostrat que aquest enfocament és capaç d'augmentar l'excitabilitat cortical, podria no ser eficaç en la modulació de la xarxa lingüística en pacients amb APP. També cal destacar que el petit tamany de la mostra implica un baix poder estadístic a nivell grupal. Tot i així, vam observar una tendència a obtenir millors resultats, en la post intervenció, amb la tDCS activa. Aquestes millores es van mostrar en la tasca de fluència fonètica entrenada i la tasca d'associació semàntica entrenada, com estudis previs ja havien reportat un benefici amb pacients amb la vsAPP (Teichmann et al., 2016). També es va observar un millor rendiment en la tasca de velocitat lectora no entrenada, on no coneixem estudis on s'hagi avaluat prèviament. En qualsevol cas, a nivell individual, ni el pacient ni l'avaluador cec van ser capaços de predir si cada cicle d'intervenció es tractava de tractament actiu o simulat.

Considerant el conjunt de tasques, tot i no trobar diferències entre les dues modalitats de tractament, els participants si van mostrar millores en totes les puntuacions en la post intervenció i en el seguiment a un mes. Les millores no van ser significatives als tres mesos de seguiment. Aquests resultats podrien ser suggestius al benefici atribuït a

la logopèdia (Volkmer et al., 2020, Henry et al., 2008, Jokel et al., 2006, Montagut et al., 2021), ja que va ser un factor comú en les dues branques de la intervenció (activa i simulada).

Per altre banda, no vam observar diferències entre les intervencions en avaluar les diferents variants, fet que es podria explicar pel baix nombre de participants en cada grup.

En un subgrup de pacients es va identificar, a través de la RMf, un augment d'activitat en el còrtex medial frontal dret i en el gir paracingulat bilateral (regió involucrada en tasques que requereixen control cognitiu) després de la intervenció activa amb tDCS, però amb una importància clínica desconeguda. Aquestes dues àrees no corresponen amb cap de les àrees corticals estimulades però els canvis distals induïts per la tDCS i la captura mitjançant patrons d'activitat en la RMf també han estat reportats en estudis previs (Vaqué-Alcázar et al., 2021; Crosson et al., 1999; Crosson et al., 2001). Degut a que les tres variants de l'APP presenten alteracions en la fluència de repetició a causa de diferents dèficits lingüístics, aquests canvis en l'activitat cerebral poden reflectir un mecanisme compensatori que admet les millores del llenguatge a través de la tDCS (Yuan et al., 2021). Tot i així, aquesta troballa suggereix que la tDCS té el potencial de modular el funcionament del cervell durant un paradigma de tasques lingüístiques, encara que sense repercussió clínica rellevant.

El plantejament del tercer treball es va encaminar en el procés d'avaluació. Durant la planificació i execució del segon estudi vam percebre que no existia una eina d'avaluació que ens permeti quantificar l'apràxia bucofonatoria per tal de poder monitoritzar i comparar als pacients de manera objectiva. Llavors, ens vam proposar dissenyar i avaluar un nou instrument d'avaluació per l'apràxia bucofonatòria: l'Escala Barcelona per a l'apràxia bucofonatoria (EBAB), en llengua castellana i amb una versió en català (tercer treball). L'EBAB es va dissenyar pensant en que fos una escala objectiva i quantitativa, i que fos aplicable en la pràctica clínica.

Existeixen altres instruments, alguns d'ells creats per al diagnòstic, però es basen en puntuacions qualitatives o semi quantitatives que depenen, en part, de la valoració

subjectiva de l'avaluador (Motor speech evaluation, Wertz et al., 1984; Apraxia Battery for adults, Dabul and Barbara, 2000; Apraxia of speech rating scale, Strand et al., 2014) i per tant podrien ser menys útils per l'estudi de la progressió de la malaltia o per mesurar les respostes a les intervencions terapèutiques.

Per contra, la nostra escala obté com a resultats una mesura quantitativa, calculant el temps que tarda el subjecte en realitzar una tasca, evitant així la subjectivitat de l'avaluador. D'aquesta manera es pot obtenir una puntuació global en l'EBAB, així com també una puntuació pel subtest en l'apràxia verbal i no verbal independentment. El nostre estudi va mostrar coherència interna ja que vam trobar una correlació entre les puntuacions dels subtests de l'apràxia verbal i no verbal, indicant que a major puntuació en el subtest d'apràxia verbal, major puntuació en el subtest d'apràxia no verbal i viceversa.

En conjunt, el total dels 64 pacients que van participar en l'estudi van mostrar una puntuació més elevada en l'escala respecte els controls, així com també en cada subtest per separat. Aquest fet demostra que l'escala és sensible per detectar alteracions en la velocitat dels moviments i de la parla, aspecte també característic de l'apràxia bucofonatòria. El nostre estudi també mostra una tendència a haver-hi una relació entre la gravetat de la malaltia i una major puntuació en l'escala (en tots els grups excepte en la vsAPP), suggerint que els pacients en estadis més avançats obtenen pitjors resultats. Aquesta relació és estadísticament significativa en els casos de la vnfAPP. Aquest fet esbossa la possible utilitat d'aquesta eina com a mesura de progressió clínica i com a mesura de resposta a les intervencions terapèutiques.

Els resultats d'aquest tercer treball suggereixen que l'EBAB és útil per diferenciar la vnfAPP amb el grup de pacients amb la malaltia de Parkinson, un grup que també presenta alteracions en la parla, així com també per diferenciar entre la vnfAPP amb la vsAPP, resultats esperables ja que les alteracions en aquests últims estan més relacionades amb el llenguatge i no amb la parla. Per altre banda, l'escala es mostra menys beneficiosa per diferenciar entre la vnfAPP i la malaltia de Huntington degut a les majors dificultats oromotores i alentiment en la parla d'aquests pacients, i entre la vnfAPP i la vlAPP probablement per les dificultats en la tasca de repetició (afectat en els pacients amb la vlAPP) i per la complexitat fonètica d'alguns ítems. En aquests últims

pacients la puntuació de l'escala va ser més elevada amb una tendència més propera a les puntuacions de la vnfAPP.

L'escala detecta diferències significatives entre els tres subtipus d'APP, sent el grup amb la vnfAPP el que obté les puntuacions més altes i el grup amb la vsAPP les més baixes.

Vistos els resultats de l'escala EBAB en el tercer treball, en el quart treball ja vam incloure l'EBAB com una eina més en el procés d'avaluació de tots els pacients amb APP.

En el quart estudi, vam avaluar l'acceptabilitat i viabilitat i de manera pilot, els efectes sobre diversos paràmetres clínics, d'una versió modificada de la teràpia de l'entrenament de guions a través del Video Implemented Script Training for Aphasia (VISTA) en les tres variants de l'APP. També vam comparar els efectes d'aquesta intervenció administrada en persona versus l'administració a distància (teleteràpia) per videoconferència.

A nivell de grup i pel guió entrenat, els 13 pacients que van participar en l'estudi van mostrar millores significatives entre la pre i la post intervenció immediata en totes les mesures analitzades (producció del guió, ús de paraules clau, ús de sinònims i qualitat global del guió). Aquestes millores es van mantenir als tres i sis mesos de seguiment per la producció i l'ús de sinònims i vam observar una falta de manteniment per l'ús de les paraules clau i la qualitat global als sis mesos de seguiment. Estudis previs (Henry et al., 2018) també van trobar una millora i manteniment en la producció del guió entrenat amb individus amb la vnfAPP després de l'entrenament de guions amb VISTA.

Cal destacar que el nostre estudi estén aquestes millores en la vsAPP i en la vlAPP per primera vegada, així com també millores en altres mesures de resultat, no reportades fins al moment, incloent l'ús de paraules clau, l'ús de sinònims i la qualitat global del guió.

Tanmateix, no vam trobar diferències significatives en relació a la modalitat d'intervenció (presencial vs teleteràpia). Aquests resultats coincideixen amb estudis previs (Dial et al., 2019) on es reporten millores equivalents en la teràpia de l'entrenament de guions en les dues modalitats d'aplicació després de la teràpia de

l'entrenament de guions amb VISTA. A més, podem dir que la teleteràpia amb individus en fase lleu-moderada de progressió va ser factible i va aportar millores equivalents en els pacients amb APP en les dues modalitats d'intervenció.

Aquest estudi mostra un efecte de generalització per la qualitat global de l'ítem no entrenat en la post intervenció. De la mateixa manera que en l'estudi de Henry et al., 2018, on van trobar una relativa estabilitat en la producció dels guions no entrenats. Cal dir però que la mesura de resultat era més detallada (intel·ligibilitat) comparat amb el nostre estudi, on s'analitzava la qualitat global incloent, intel·ligibilitat, fluència, vocabulari i coherència general.

L'anàlisi individual que es va dur a terme mostra que les millores significatives i numèriques en relació a la producció del guió i a l'ús de les paraules clau, es van observar en gran part als pacients amb la vnfAPP i la vlAPP. En el cas del vnfAPP atribuïm aquests efectes a la influència de l'entrenament del guió en l'automatització de la producció de la parla, inclosa la producció de paraules clau. Una millora en les paraules clau es reflecteix amb una millor producció de paraules amb contingut en relació amb les paraules funcionals, sent aquestes últimes especialment difícils per a les persones que presenten agramatisme i per a aquelles amb una alteració motora de la parla (Mesulam et al., 2014; Hoffman et al., 2017).

Amb els pacients amb la vlAPP atribuïm les millores en la producció i paraules clau, probablement perquè redueixen les demandes associades a la recuperació de les paraules durant la parla semi dirigida. A més a més, les petites millores numèriques en l'ús de sinònims observades més consistentment en la vlAPP, reflecteixen l'ús de paraules alternatives amb significat similar, indicant la confiança que mostren en el coneixement semàntic quan el processament fonològic està alterat, disminuint així la capacitat per recordar una paraula específica (Montembeault et al., 2018).

Per tant, es pot observar que les millores més robustes i consistents van ser en la vlAPP i la vnfAPP, amb menys millores observades en els individus amb la vsAPP.

Les petites millores numèriques observades en la vsAPP en la producció de paraules clau i l'ús de sinònims, reflecteixen un patró amb fluïdesa i fonologia relativament preservades i millores variables en el significat de les seves produccions.



Els nostres resultats indiquen que els individus amb les diferents variants de l'APP es poden beneficiar de la teràpia de l'entrenament de guions de diferents maneres, i que els efectes difereixen en funció dels dominis lingüístics relativament preservats o alterats.

Amb tot això, els resultats de l'enquesta de satisfacció en la post intervenció van confirmar uns efectes qualitius positius relacionats amb l'experiència general de cada participant amb la intervenció, en termes emocionals i de beneficis en la comunicació. Aquests beneficis inclouen una major confiança en la comunicació reportada per les tres variants de l'APP. També cal destacar l'adherència a la intervenció en quant al bon compliment de la teràpia i seguiment de les recomanacions per part de tots els participants, així com també l'acceptabilitat i tolerància envers la teràpia.

En línies generals, tal i com hem vist al llarg de la discussió, diferents estratègies d'intervenció de la parla i el llenguatge en individus amb APP poden donar resultats positius a curt termini. Aquests resultats semblen no mantenir-se en el seguiment a llarg termini. En aquest punt, cal tenir en compte que l'APP és un síndrome clínic de naturalesa neurodegenerativa on hi ha la pròpia progressió natural de la malaltia. Per aquest motiu, és possible que, tot i que l'aprenentatge no es mantingui al mateix nivell de millora que en la post intervenció, si existeixi un benefici més mantingut que podria estar emmascarat per la progressió natural de la malaltia.

#### Limitacions i fortaleces dels resultats

La limitació principal en els nostres treballs i que ha estat ja reconeguda en els diferents estudis, és el petit tamany de la mostra, que s'explicaria per la baixa prevalença de l'APP, considerat un síndrome clínic poc freqüent. Tanmateix, els tamanyos mostrals inclosos en els treballs son similars a altres treballs publicats en aquesta línia. Un petit tamany de la mostra implica un baix poder estadístic, especialment quan analitzem els patrons en les diferents variants d'APP. Tot i així, hem pogut observar tendències de comportaments en els diferents subgrups de l'APP.

Per altre banda, hem de reconèixer el possible efecte sostre en alguns pacients en estadis més lleus de la progressió de la malaltia que ha pogut emascarar l'efecte de la intervenció en alguns casos.

Una altre limitació ha estat la falta de grups d'APP sense cap intervenció com a control del curs natural de progressió de la malaltia. L'evidència prèvia disponible sobre els beneficis de la logopèdia en APP i el seu caràcter progressiu va fer que no ens semblés èticament adequat incloure un grup aleatoritzat sense cap intervenció. Per altre banda, utilitzar com a control els pacients que no volien o no podien participar en les intervencions no ens va semblar tampoc una estratègia adequada donat que partiríem d'una assignació de grup control esbiaixada.

A part del què s'ha comentat en cadascun del treballs independents, un punt fort d'aquesta tesi és el fet que s'hagin avaluat els efectes de la intervenció en les tres variants de l'APP, el qual ha permès definir el comportament de forma més específica i reportar patrons preliminars de resposta a les intervencions en cada variant de l'APP per primer vegada. Per altra banda, també s'han avaluat mesures lingüístiques de resultat més àmplies que el què s'ha reportat fins ara.

### Perspectives futures

Els resultats obtinguts en aquesta tesi doctoral tindran una translació pràctica immediata, donat que serviran per seleccionar en la pràctica clínica diària les estratègies d'intervenció més adients per a cada variant d'APP durant les sessions de logopèdia. També s'incorporarà l'escala EBAB com a instrument d'avaluació per poder mesurar els canvis longitudinalment i la resposta a potencials intervencions terapèutiques per aquells pacients amb alteracions en la parla.

Altrament, durant la realització d'aquesta tesi en la nostra població que en bona part és bilingüe, catalana-castellana, ens hem adonat que el bilingüisme és un aspecte que es té poc en compta, o només marginalment, en l'avaluació i la intervenció logopèdica de persones amb APP. En la majoria dels estudis, tant de la intervenció de la parla i el

llenguatge com dels mètodes d'avaluació cognitius i lingüístics en les APP, s'han centrat en parlants monolingües. La incapacitat de proporcionar serveis basats en evidències a persones bilingües representa una desigualtat per a poblacions cultural i lingüísticament diverses com la resident a Catalunya. Es llavors, que a partir d'aquests estudis, es genera la necessitat i l'interès d'investigar aquest aspecte en l'avaluació i intervenció de la parla i el llenguatge amb individus bilingües.

Per una banda, estudiar les millors tècniques d'avaluació per a persones bilingües amb APP per tal d'oferir el millor recurs i adequat a les seves necessitats lingüístiques, i per l'altre, investigar sobre com funcionen aquestes estratègies d'intervenció de la parla i el llenguatge en aquesta població, analitzant la possible transferència interlingüística després d'una teràpia bilingüe, la possible generalització i els efectes de manteniment en el temps, podrien constituir la continuació natural de la recerca una vegada finalitzada la fase predoctoral.

---

## 10. CONCLUSIONS

---



## CONCLUSIONS

1. La teràpia de l'aprenentatge sense error mostra beneficis en el reaprenentatge de paraules entrenades després de la intervenció i fins als tres mesos de seguiment en pacients amb la variant semàntica d'Afàsia Progressiva Primària. No s'observa aquest efecte en la comprensió de paraules.
2. L'estimulació elèctrica transcranial de baixa intensitat per corrent directe junt amb la intervenció logopèdica és viable, segura i ben tolerada pels pacients amb Afàsia Progressiva Primària. No es van trobar diferències entre l'estimulació activa i simulada en les puntuacions clíniques que donin suport d'eficàcia clínica d'aquesta tecnologia en pacients amb Afàsia Progressiva Primària.
3. L'escala Barcelona per l'apràxia bucofonatòria és una eina que permet avaluar quantitativament les característiques verbals i no verbals dels pacients amb la variant no fluent/agramatical de l'Afàsia Progressiva Primària i comparar-la amb les altres variants d'Afàsia Progressiva Primària, i altres malalties neurodegeneratives.
4. La versió modificada de la teràpia de l'entrenament de guions a través del Video Implemented Script Training for Aphasia és acceptada i efectiva en les tres variants d'Afàsia Progressiva Primària, mostrant millores en la producció, l'ús de paraules clau, l'ús de sinònims i la qualitat global del guió. No s'observen diferències en la modalitat d'intervenció, ja sigui presencial o amb teleteràpia, sent les dues ben tolerades i viables per a tots els participants.



---

## 11. BIBLIOGRAFIA

---





## BIBLIOGRAFIA

1. Adams JL, Myers TL, Waddell EM, Spear KL, Schneider RB. Telemedicine: a valuable tool in neurodegenerative diseases. *Curr Geriatr Reports* 2020;9:72–81. <https://doi.org/10.1007/s13670-020-00311-z>.
2. Beales A, Cartwright J, Whitworth A, Panegyres PK. Exploring generalisation processes following lexical retrieval intervention in primary progressive aphasia. *Int J Speech Lang Pathol* 2016;18:299–314. <https://doi.org/10.3109/17549507.2016.1151936>.
3. Bjekić J, Živanović M, Filipović SR. Transcranial direct current stimulation (TDCS) for memory enhancement. *J Vis Exp* 2021;2021. <https://doi.org/10.3791/62681>.
4. Bergeron D, Gorno-Tempini ML, Rabinovici GD, Santos-Santos MA, Seeley W, Miller BL, et al. Prevalence of amyloid- $\beta$  pathology in distinct variants of primary progressive aphasia. *Ann Neurol* 2018;84:729–40. <https://doi.org/10.1002/ana.25333>.
5. Bessi V, Bagnoli S, Nacmias B, Tedde A, Sorbi S, Bracco L. Semantic dementia associated with mutation V363I in the tau gene. *J Neurol Sci* 2010;296:112–4. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2010.06.007>.
6. Bonner MF, Ash S, Grossman M. The new classification of primary progressive aphasia into semantic, logopenic, or nonfluent/agrammatic variants. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2010;10. <https://doi.org/10.1007/s11910-010-0140-4>.
7. Brauer H, Breitling-Ziegler C, Moliadze V, Gallig B, Prehn-Kristensen A. Transcranial direct current stimulation in attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analysis of clinical efficacy outcomes. *Prog Brain Res* 2021;264:91–116. <https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2021.01.013>.
8. Tee BL, Gorno-Tempini ML. Primary progressive aphasia: a model for neurodegenerative disease. *Curr Opin Neurol* 2019;32:255–65. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000673>.
9. Cadório I, Lousada M, Martins P, Figueiredo D. Generalization and maintenance of treatment gains in primary progressive aphasia (PPA): a systematic review. *Int J Lang Commun Disord* 2017;52. <https://doi.org/10.1111/1460-6984.12310>.
10. Carthery-Goulart MT, Silveira A da C da, Machado TH, Mansur LL, Parente MA de MP, Senaha MLH, et al. Nonpharmacological interventions for cognitive impairments following primary progressive aphasia: a systematic review of the literature. *Dement Neuropsychol* 2013;7. <https://doi.org/10.1590/s1980-57642013dn70100018>.

11. Chaudhary T, Kanodia A, Verma H, Singh CA, Mishra AK, Sikka K. A pilot study comparing teletherapy with the conventional face-to-face therapy for speech-language disorders. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* 2021;73:366–70. <https://doi.org/10.1007/s12070-021-02647-0>.
12. Cherney LR. Aphasia treatment: intensity, dose parameters, and script training. *Int J Speech Lang Pathol* 2012;14:424–31. <https://doi.org/10.3109/17549507.2012.686629>.
13. Cherney LR, Halper AS, Holland AL, Cole R. Computerized script training for aphasia: preliminary results. *Am J Speech-Language Pathol* 2008;17:19–34. [https://doi.org/10.1044/1058-0360\(2008/003\)](https://doi.org/10.1044/1058-0360(2008/003)).
14. Cotelli M, Manenti R, Ferrari C, Gobbi E, Macis A, Cappa SF. Effectiveness of language training and non-invasive brain stimulation on oral and written naming performance in primary progressive aphasia: a meta-analysis and systematic review. *Neurosci Biobehav Rev* 2020;108. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.12.003>.
15. Cotelli M, Manenti R, Petesi M, Brambilla M, Cosseddu M, Zanetti O, et al. Treatment of primary progressive aphasias by transcranial direct current stimulation combined with language training. *J Alzheimer's Dis* 2014;39:799–808. <https://doi.org/10.3233/JAD-131427>.
16. Cotelli M, Manenti R, Paternicò D, Cosseddu M, Brambilla M, Petesi M, et al. Grey matter density predicts the improvement of naming abilities after tDCS intervention in agrammatic variant of primary progressive aphasia. *Brain Topogr* 2016;29:738–51. <https://doi.org/10.1007/s10548-016-0494-2>.
17. Croot K, Nickels L, Laurence F, Manning M. Impairment- and activity/participation-directed interventions in progressive language impairment: clinical and theoretical issues. *Aphasiology* 2009;23:125–60. <https://doi.org/10.1080/02687030801943179>.
18. Croot K. Treatment for lexical retrieval impairments in primary progressive aphasia: a research update with implications for clinical practice. *Semin Speech Lang* 2018;39:242–56. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1660783>.
19. Dabul B. *Apraxia battery for adults*. 2nd ed. Austin, Tex: Pro-Ed; 1979.
20. Dial HR, Hinshelwood HA, Grasso SM, Hubbard HI, Gorno-Tempini ML, Henry ML. Investigating the utility of teletherapy in individuals with primary progressive aphasia. *Clin Interv Aging* 2019;14. <https://doi.org/10.2147/CIA.S178878>.
21. Dunn LM, Dunn L. *Manual for the Peabody picture vocabulary test*, 3rd ed. (PPVT-III). Circle Pines, MN: American Guidance Service; 1997.

22. Ficek BN, Wang Z, Zhao Y, Webster KT, Desmond JE, Hillis AE, et al. The effect of tDCS on functional connectivity in primary progressive aphasia. *NeuroImage Clin* 2018;19:703–15. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2018.05.023>.
23. Gallée, J, and Volkmer A. “Role of the speech-language therapist/pathologist in primary progressive aphasia.” *Neurology. Clinical practice* 13.4 2023: e200178–e200178. Web.
24. Gervits F, Ash S, Coslett HB, Rascovsky K, Grossman M, Hamilton R. Transcranial direct current stimulation for the treatment of primary progressive aphasia: an open-label pilot study. *Brain Lang* 2016;162:35–41. <https://doi.org/10.1016/j.bandl.2016.05.007>.
25. Gil-Navarro S, Lladó A, Rami L, Castellví M, Bosch B, Bargalló N, et al. Neuroimaging and biochemical markers in the three variants of primary progressive aphasia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2013;35:106–17. <https://doi.org/10.1159/000346289>.
26. Goldberg S, Haley KL, Jacks A. Script training and generalization for people with aphasia. *Am J Speech-Language Pathol* 2012;21:222–38. [https://doi.org/10.1044/1058-0360\(2012/11-0056\)](https://doi.org/10.1044/1058-0360(2012/11-0056)).
27. Gorno-Tempini ML, Dronkers NF, Rankin KP, Ogar JM, Phengrasamy L, Rosen HJ, et al. Cognition and anatomy in three variants of primary progressive aphasia. *Ann Neurol* 2004;55:335–46. <https://doi.org/10.1002/ana.10825>.
28. Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, Kertesz A, Mendez M, Cappa SF, et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology* 2011;76:1006–14. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31821103e6>.
29. Gorno-Tempini ML, Brambati SM, Ginex V, Ogar J, Dronkers NF, Marcone A, et al. The logopenic/phonological variant of primary progressive aphasia. *Neurology* 2008;71:1227–34. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000320506.79811.da>.
30. Grasso SM, Cruz DF, Benavidez R, Peña ED, Henry ML. Video-implemented script training in a bilingual spanish–english speaker with aphasia. *J Speech, Lang Hear Res* 2019;62:2295–316. [https://doi.org/10.1044/2018\\_JSLHR-L-18-0048](https://doi.org/10.1044/2018_JSLHR-L-18-0048).
31. Grossman M, Mickanin J, Onishi K, Hughes E, D’Esposito M, Ding XS, et al. Progressive nonfluent aphasia: language, cognitive, and PET measures contrasted with probable Alzheimer’s disease. *J Cogn Neurosci* 1996;8:135–54. <https://doi.org/10.1162/jocn.1996.8.2.135>.
32. Grossman M. Primary progressive aphasia: clinicopathological correlations. *Nat Rev Neurol* 2010;6:88–97. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2009.216>.
33. Hardy CJD, Augustus JL, Marshall CR, Clark CN, Russell LL, Brotherhood E V., et al. Functional neuroanatomy of speech signal decoding in primary progressive

- aphasias. Neurobiol Aging 2017;56:190–201 <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2017.04.026>.
34. Harris JM, Gall C, Thompson JC, Richardson AMT, Neary D, Plessis D Du, et al. Classification and pathology of primary progressive aphasia. *Neurology* 2013;81:1832–9. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000436070.28137.7b>.
  35. Heitkamp N, Schumacher R, Croot K, de Langen EG, Monsch AU, Baumann T, et al. A longitudinal linguistic analysis of written text production in a case of semantic variant primary progressive aphasia. *J Neurolinguistics* 2016;39:26–37. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroling.2015.12.002>.
  36. Henry ML, Hubbard HI, Grasso SM, Mandelli ML, Wilson SM, Sathishkumar MT, et al. Retraining speech production and fluency in non-fluent/agrammatic primary progressive aphasia. *Brain* 2018;141:1799–814. <https://doi.org/10.1093/brain/awy101>.
  37. Henry ML, Grasso SM. Assessment of individuals with primary progressive aphasia. *Semin Speech Lang* 2018;39. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1660782>.
  38. Hinshelwood H, Henry M. Helping them hold on phased treatment enables clients with primary progressive aphasia to function as normally as possible—for as long as they can. *ASHA Lead* 2016;21:44–51. <https://doi.org/10.1044/leader.FTR1.21102016.44>.
  39. Hodges JR, Mitchell J, Dawson K, Spillantini MG, Xuereb JH, McMonagle P, et al. Semantic dementia: demography, familial factors and survival in a consecutive series of 100 cases. *Brain* 2010;133:300–6. <https://doi.org/10.1093/brain/awp248>.
  40. Hodges JR, Patterson K, Oxbury S, Funnell E. Semantic dementia: progressive fluent aphasia with temporal lobe atrophy. *Brain* 1992;115:1783–806. <https://doi.org/10.1093/brain/115.6.1783>.
  41. Hoffman P, Sajjadi SA, Patterson K, Nestor PJ. Data-driven classification of patients with primary progressive aphasia. *Brain Lang* 2017;174:86–93. <https://doi.org/10.1016/j.bandl.2017.08.001>.
  42. Howard D, Patterson K. *Pyramids and palm trees: a test of semantic access from pictures and words*. vol. 13. Bury St Edmunds, UK: Thames Val Test Co; 1992.
  43. Hung J, Bauer A, Grossman M, Hamilton RH, Coslett HB, Reilly J. Semantic feature training in combination with transcranial direct current stimulation (tDCS) for progressive anomia. *Front Hum Neurosci* 2017;11:253. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2017.00253>.
  44. Hunkin NM, Squires EJ, Parkin AJ, Tidy JA. Are the benefits of errorless learning dependent on implicit memory? *Neuropsychologia* 1998;36:25–36. [https://doi.org/10.1016/S0028-3932\(97\)00106-1](https://doi.org/10.1016/S0028-3932(97)00106-1).

45. Ikejima C, Yasuno F, Mizukami K, Sasaki M, Tanimukai S, Asada T. Prevalence and causes of early-onset dementia in japan: a population-based study. *Stroke* 2009;40:2709–14. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.542308>.
46. Jefferies E, Bott S, Ehsan S, Lambon Ralph MA. Phonological learning in semantic dementia. *Neuropsychologia* 2011;49:1208–18. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2011.01.036>.
47. Jokel R, Anderson ND. Quest for the best: effects of errorless and active encoding on word re-learning in semantic dementia. *Neuropsychol Rehabil* 2012;22:187–214. <https://doi.org/10.1080/09602011.2011.639626>.
48. Jokel R, Graham NL, Rochon E, Leonard C. Word retrieval therapies in primary progressive aphasia. *Aphasiology* 2014;28:1038–68. <https://doi.org/10.1080/02687038.2014.899306>.
49. Jokel R, Rochon E, Leonard C. Treating anomia in semantic dementia: improvement, maintenance, or both? *Neuropsychol Rehabil* 2006;16:241–56. <https://doi.org/10.1080/09602010500176757>.
50. Josephs KA, Hodges JR, Snowden JS, MacKenzie IR, Neumann M, Mann DM, et al. Neuropathological background of phenotypical variability in frontotemporal dementia. *Acta Neuropathol* 2011;122:137–53. <https://doi.org/10.1007/s00401-011-0839-6>.
51. Julie S, P. J. G, Neary D. Semantic dementia: a form of circumscribed cerebral atrophy. *Behav Neurol* 1989;2:167–82. <https://doi.org/10.1155/1989/124043>.
52. Kaplan E, Goodglass H, Weintraub S. Boston naming test. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2001
53. Kertesz A, Davidson W, McCabe P, et al. Primary progressive aphasia: diagnosis, varieties, evolution. *J Int Neuropsychol Soc* 2003;9:710 -719.
54. Kertesz, A. Western aphasia battery–revised. San Antonio, TX: Pearson Clinical; 2006.
55. Kindell J, Sage K, Cruice M. Supporting communication in semantic dementia: clinical consensus from expert practitioners. *Qual Ageing Older Adults* 2015;16:153–64. <https://doi.org/10.1108/QAOA-08-2014-0016>.
56. Le Rhun E, Richard F, Pasquier F. Natural history of primary progressive aphasia. *Neurology* 2005;65:887–91. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000175982.57472.84>.
57. Leyton CE, Britton AK, Hodges JR, Halliday GM, Kril JJ. Distinctive pathological mechanisms involved in primary progressive aphasias. *Neurobiol Aging* 2016;38:82–92. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2015.10.017>.

58. Ling SC, Polymenidou M, Cleveland DW. Converging mechanisms in als and FTD: disrupted RNA and protein homeostasis. *Neuron* 2013;79:416–38. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.07.033>.
59. Lladó A, Tort-Merino A, Sánchez-Valle R, Falgàs N, Balasa M, Bosch B, et al. The hippocampal longitudinal axis—relevance for underlying tau and TDP-43 pathology. *Neurobiol Aging* 2018;70:1–9. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2018.05.035>.
60. Marshall CR, Hardy CJD, Volkmer A, Russell LL, Bond RL, Fletcher PD, et al. Primary progressive aphasia: a clinical approach. *J Neurol* 2018;265:1474–90. <https://doi.org/10.1007/s00415-018-8762-6>.
61. McConathey EM, White NC, Gervits F, Ash S, Coslett HB, Grossman M, et al. Baseline performance predicts tDCS-mediated improvements in language symptoms in primary progressive aphasia. *Front Hum Neurosci* 2017;11:347. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2017.00347>.
62. McKhann GM, Albert MS, Grossman M, Miller B, Dickson D, Trojanowski JQ. Clinical and pathological diagnosis of frontotemporal dementia: report of the work group on frontotemporal dementia and Pick's disease. *Arch Neurol* 2001;58:1803–9. <https://doi.org/10.1001/archneur.58.11.1803>.
63. Mesulam M, Johnson N, Krefft TA, Gass JM, Cannon AD, Adamson JL, et al. Progranulin mutations in primary progressive aphasia: the PPA1 and PPA3 families. *Arch Neurol* 2007;64:43–7. <https://doi.org/10.1001/archneur.64.1.43>.
64. Mesulam MM. Slowly progressive aphasia without generalized dementia. *Ann Neurol*. 1982;11(6):592-8. doi: 10.1002/ana.410110607. PMID: 7114808.
65. Mesulam MM, Rogalski EJ, Wieneke C, Hurley RS, Geula C, Bigio EH, et al. Primary progressive aphasia and the evolving neurology of the language network. *Nat Rev Neurol* 2014;10:554–69. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2014.159>.
66. Mesulam M, Wicklund A, Johnson N, Rogalski E, Léger GC, Rademaker A, et al. Alzheimer and frontotemporal pathology in subsets of primary progressive aphasia. *Ann Neurol* 2008;63:709–19. <https://doi.org/10.1002/ana.21388>.
67. Mesulam MM, Wieneke C, Thompson C, Rogalski E, Weintraub S. Quantitative classification of primary progressive aphasia at early and mild impairment stages. *Brain* 2012;135:1537–53. <https://doi.org/10.1093/brain/aws080>.
68. Mesulam MM. Primary progressive aphasia: a 25-year retrospective. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2007;21:8–11. <https://doi.org/10.1097/WAD.0b013e31815bf7e1>.
69. Mesulam M. M. Primary progressive aphasia. *Annals of neurology* 2001; 49(4), 425–432.

70. Mesulam M -M. Primary progressive aphasia—differentiation from Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1987;22:533–4. <https://doi.org/10.1002/ana.410220414>.
71. Mesulam MM. Primary progressive aphasia and the left hemisphere language network. *Dement Neurocognitive Disord* 2016;15:93. <https://doi.org/10.12779/dnd.2016.15.4.93>.
72. Harciarek M, Sitek EJ, Kertesz A. The patterns of progression in primary progressive aphasia-Implications for assessment and management. *Aphasiology* 2014;28:964–80. <https://doi.org/10.1080/02687038.2014.904498>.
73. Migliaccio R, Boutet C, Valabregue R, Ferrieux S, Nogues M, Lehericy S, et al. The brain network of naming: a lesson from primary progressive aphasia. *PLoS One* 2016;11:148707. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0148707>.
74. Modirrousta M, Price BH, Dickerson BC. Neuropsychiatric symptoms in primary progressive aphasia: phenomenology, pathophysiology, and approach to assessment and treatment. *Neurodegener Dis Manag* 2013;3:133–46. <https://doi.org/10.2217/nmt.13.6>.
75. Montembeault M, Brambati SM, Gorno-Tempini ML, Migliaccio R. Clinical, anatomical, and pathological features in the three variants of primary progressive aphasia: a review. *Front Neurol* 2018;9:1–16. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00692>.
76. Monti A, Ferrucci R, Fumagalli M, Mameli F, Cogiamanian F, Ardolino G, et al. Transcranial direct current stimulation (tDCS) and language. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84:832–42. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2012-302825>.
77. Moore KM, Nicholas J, Grossman M, McMillan CT, Irwin DJ, Massimo L, Van Deerlin VM, et al. FTD prevention initiative. Age at symptom onset and death and disease duration in genetic frontotemporal dementia: an international retrospective cohort study. *Lancet Neurol.* 2020;19(2):145-156. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30394-1. Epub 2019 Dec 3. Erratum in: *Lancet Neurol.* 2020 Feb;19(2):e2. PMID: 31810826; PMCID: PMC7007771.
78. Neary D, Snowden JS, Gustafson L, Passant U, Stuss D, Black S, et al. FTD a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology* 1998;51:1546–54.
79. Nissim NR, Moberg PJ, Hamilton RH. Efficacy of noninvasive brain stimulation (Tdcs or tms) paired with language therapy in the treatment of primary progressive aphasia: an exploratory meta-analysis. *Brain Sci* 2020;10:1–18. <https://doi.org/10.3390/brainsci10090597>.
80. Norise C, Hamilton RH. Non-invasive brain stimulation in the treatment of post-stroke and neurodegenerative aphasia: parallels, differences, and lessons learned. *Front Hum Neurosci* 2017;10:675. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00675>.



81. Olney NT, Spina S, Miller BL. Frontotemporal dementia. *Neurol Clin* 2017;35:339–74. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2017.01.008>.
82. Pagnoni I, Gobbi E, Premi E, Borroni B, Binetti G, Cotelli M, et al. Language training for oral and written naming impairment in primary progressive aphasia: a review. *Transl Neurodegener* 2021;10:1–34. <https://doi.org/10.1186/s40035-021-00248-z>.
83. Patterson C. The World Alzheimer Report 2018, 'The state of the art of dementia research: new frontiers', brings together 21 of the global leading lights in all areas of dementia research. *Alzheimer's disease International*. 2018
84. Battista P, Miozzo A, Piccininni M, Catricalà E, Capozzo R, Tortelli R, et al. Primary progressive aphasia: a review of neuropsychological tests for the assessment of speech and language disorders. *Aphasiology* 2017;31:1359–78. <https://doi.org/10.1080/02687038.2017.1378799>.
85. Peñaloza C, Scimeca M, Gaona A, Carpenter E, Mukadam N, Gray T, et al. Telerehabilitation for word retrieval deficits in bilinguals with aphasia: effectiveness and reliability as compared to in-person language therapy. *Front Neurol* 2021;12:1–17. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.589330>.
86. Pick, A. "Über die beziehungen der senilen hirnatrophie zur aphasie". *Prag Med Wochenschr* 1892; 17: 165–167.
87. Pickering-Brown SM, Rollinson S, Du Plessis D, Morrison KE, Varma A, Richardson AMT, et al. Frequency and clinical characteristics of progranulin mutation carriers in the Manchester frontotemporal lobar degeneration cohort: comparison with patients with MAPT and no known mutations. *Brain* 2008;131:721–31. <https://doi.org/10.1093/brain/awm331>.
88. Pievani M, Filippini N, Van Den Heuvel MP, Cappa SF, Frisoni GB. Brain connectivity in neurodegenerative diseases - from phenotype to proteinopathy. *Nat Rev Neurol* 2014;10:620–33. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2014.178>.
89. Presotto M, Olchik MR, Shuh AFS, Rieder CRM. Assessment of nonverbal and verbal apraxia in patients with Parkinson's disease. *Parkinsons Dis* 2015;2015:840327. <https://doi.org/10.1155/2015/840327>.
90. Rabinovici GD, Miller BL. Frontotemporal lobar degeneration: epidemiology, pathophysiology, diagnosis and management. *CNS Drugs* 2010;24:375–98. <https://doi.org/10.2165/11533100-000000000-00000>.
91. Rafi MS, Sikander M, Khan G, Mahfooz U. The effectiveness of script training to restore lost communication in a patient with Broca's aphasia 2018.

92. Ratnavalli E, Brayne C, Dawson K, Hodges JR. The prevalence of frontotemporal dementia. *Neurology* 2002;58:1615–21. <https://doi.org/10.1212/WNL.58.11.1615>.
93. Rhodes NC, Isaki EMI, Ph D. Script training using telepractice with two adults with chronic non-fluent aphasia 2018;10:89–104.
94. Robinaugh G, Henry ML. Behavioral interventions for primary progressive aphasia. *Handb Clin Neurol* 2022;185:221–40. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-823384-9.00011-6>.
95. Rogalski E, Johnson N, Weintraub S, Mesulam M. Increased frequency of learning disability in patients with primary progressive aphasia and their first-degree relatives. *Arch Neurol* 2008;65:244–8. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2007.34>.
96. Rogalski E, Mesulam M. Clinical trajectories and biological features of primary progressive aphasia (PPA). *Curr Alzheimer Res* 2009;6:331–6. <https://doi.org/10.2174/156720509788929264>.
97. Rogalski EJ, Saxon M, McKenna H, Wieneke C, Rademaker A, Corden ME, et al. Communication bridge: a pilot feasibility study of internet-based speech-language therapy for individuals with progressive aphasia. *Alzheimer's Dement Transl Res Clin Interv* 2016;2:213–21. <https://doi.org/10.1016/j.trci.2016.08.005>.
98. Rohrer JD, Crutch SJ, Warrington EK, Warren JD. Progranulin-associated primary progressive aphasia: a distinct phenotype? *Neuropsychologia* 2010;48:288–97. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2009.09.017>.
99. Rohrer JD, Guerreiro R, Vandrovcova J, Uphill J, Reiman D, Beck J, et al. The heritability and genetics of frontotemporal lobar degeneration. *Neurology* 2009;73:1451–6. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181bf997a>. 017.
100. Rohrer JD, Warren JD. Phenotypic signatures of genetic frontotemporal dementia. *Curr Opin Neurol* 2011;24:542–9. <https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e32834cd442>.
101. Roncero C, Service E, De Caro M, Popov A, Thiel A, Probst S, et al. Maximizing the treatment benefit of tDCS in neurodegenerative anomia. *Front Neurosci* 2019;13:1231. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.01231>.
102. Satorres E, Meléndez JC, Pitarque A, Real E, Abella M, Escudero J. Enhancing immediate memory, potential learning, and working memory with transcranial direct current stimulation in healthy older adults. *Int J Environ Res Public Health* 2022;19. <https://doi.org/10.3390/ijerph191912716>.
103. Savage S, Hsieh S, Leslie F, Foxe D, Piguet O, Hodges JR. Distinguishing subtypes in primary progressive aphasia: application of the Sydney language battery.

- Dement Geriatr Cogn Disord 2013;35:208–18.  
<https://doi.org/10.1159/000346389>.
104. Snowden JS, Pickering-Brown SM, Mackenzie IR, Richardson AMT, Varma A, Neary D, et al. Progranulin gene mutations associated with frontotemporal dementia and progressive non-fluent aphasia. *Brain* 2006;129:3091–102. <https://doi.org/10.1093/brain/awl267>.
105. Spinelli EG, Mandelli ML, Miller ZA, Santos-Santos MA, Wilson SM, Agosta F, et al. Typical and atypical pathology in primary progressive aphasia variants. *Ann Neurol* 2017;81:430–43. <https://doi.org/10.1002/ana.24885>.
106. Stevens M, Van Duijn CM, Kamphorst W, De Knijff P, Heutink P, Van Gool WA, et al. Familial aggregation in frontotemporal dementia. *Neurology* 1998;50:1541–5. <https://doi.org/10.1212/WNL.50.6.1541>.
107. Strand EA, Duffy JR, Clark HM, Josephs K. The apraxia of speech rating scale: a tool for diagnosis and description of apraxia of speech. *J Commun Disord* 2014;51:43–50. <https://doi.org/10.1016/j.jcomdis.2014.06.008>.
108. Taylor-Rubin C, Nickels L, Croot K. Exploring the effects of verb and noun treatment on verb phrase production in primary progressive aphasia: a series of single case experimental design studies. *Neuropsychol Rehabil* 2022;32:1121–63. <https://doi.org/10.1080/09602011.2021.1879174>.
109. Tailby R, Haslam C. An investigation of errorless learning in memory-impaired patients: improving the technique and clarifying theory. *Neuropsychologia* 2003;41:1230–40. [https://doi.org/10.1016/S0028-3932\(03\)00036-8](https://doi.org/10.1016/S0028-3932(03)00036-8).
110. Teichmann M, Lesoil C, Godard J, Vernet M, Bertrand A, Levy R, et al. Direct current stimulation over the anterior temporal areas boosts semantic processing in primary progressive aphasia. *Ann Neurol* 2016;80:693–707. <https://doi.org/10.1002/ana.24766>.
111. Tetzloff KA, Duffy JR, Clark HM, Strand EA, MacHulda MM, Schwarz CG, et al. Longitudinal structural and molecular neuroimaging in agrammatic primary progressive aphasia. *Brain* 2018;141:302–17. <https://doi.org/10.1093/brain/awx293>.
112. Tippett DC. Classification of primary progressive aphasia: challenges and complexities. *F1000Research* 2020;9. <https://doi.org/10.12688/f1000research.21184.1>.
113. Tippett DC, Hillis AE, Tsapkini K. Treatment of primary progressive aphasia. *Curr Treat Options Neurol* 2015;17. <https://doi.org/10.1007/s11940-015-0362-5>.
114. Tippett DC, Keser Z. Clinical and neuroimaging characteristics of primary progressive aphasia. *Handb Clin Neurol* 2022;185:81–97. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-823384-9.00016-5>.

115. Tsapkini K, Frangakis C, Gomez Y, Davis C, Hillis AE. Augmentation of spelling therapy with transcranial direct current stimulation in primary progressive aphasia: preliminary results and challenges. *Aphasiology* 2014;28:1112–30. <https://doi.org/10.1080/02687038.2014.930410>.
116. Utianski RL, Botha H, Martin PR, Schwarz CG, Joseph R, Clark HM, et al. Clinical and neuroimaging characteristics of clinically unclassifiable primary progressive aphasia. *Brain Lang* 2019; 197, 1-9 <https://doi.org/10.1016/j.bandl.2019.104676>.
117. Volkmer A, Rogalski E, Henry M, Taylor-Rubin C, Ruggiero L, Khayum R, et al. Speech and language therapy approaches to managing primary progressive aphasia. *Pract Neurol* 2020;20:154–62. <https://doi.org/10.1136/practneurol-2018-001921>.
118. Volkmer A, Cartwright J, Ruggiero L, Beales A, Gallée J, Grasso S, et al. Principles and philosophies for speech and language therapists working with people with primary progressive aphasia: an international expert consensus. *Disabil Rehabil* 2023;45:1063–78. <https://doi.org/10.1080/09638288.2022.2051080>.
119. Warrington EK. The selective impairment of semantic memory. *Q J Exp Psychol* 1975;27:635–57. <https://doi.org/10.1080/14640747508400525>.
120. Weintraub S, Mesulam MM, Wieneke C, Rademaker A, Rogalski EJ, Thompson CK. The northwestern anagram test: measuring sentence production in primary progressive aphasia. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 2009;24:408–16. <https://doi.org/10.1177/1533317509343104>.
121. Wen YR, Shi J, Hu ZY, Lin YY, Lin YT, Jiang X, et al. Is transcranial direct current stimulation beneficial for treating pain, depression, and anxiety symptoms in patients with chronic pain? A systematic review and meta-analysis. *Front Mol Neurosci* 2022;15. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2022.1056966>.
122. Wertz RT, Lapointe LL, Rosenbek JC. *Apraxia of speech: the disorder and its treatment*. New York: Grune and Stratton; 1984.
123. Whitwell JL. Alzheimer's disease neuroimaging. *Curr Opin Neurol* 2018;31:396–404. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000570>.
124. Woollacott IOC, Rohrer JD. The clinical spectrum of sporadic and familial forms of frontotemporal dementia. *J Neurochem* 2016;138 Suppl:6–31. <https://doi.org/10.1111/jnc.13654>.
125. Xu J, Xia Y, Meng M, Liu F, Che P, Zhang Y, Wang Y, Cai L, Qin W, Zhang N. Clinical features and biomarkers of semantic variant primary progressive aphasia with MAPT mutation. *Alzheimers Res Ther.* 2023;15(1):21. doi: 10.1186/s13195-023-01176-y. PMID: 36707904; PMCID: PMC9881263.

126. Zhao Y, Ficek B, Webster K, Frangakis C, Caffo B, Hillis AE, et al. White matter integrity predicts electrical stimulation (tDCS) and language therapy effects in primary progressive aphasia. *Neurorehabil Neural Repair* 2021;35:44–57. <https://doi.org/10.1177/1545968320971741>.