Behaviorální a řečové poruchy u primární progresivní afázie

doc. MUDr. Robert Rusina, Ph.D.^{1,2}, prof. PaedDr. Zsolt Cséfalvay, PhD.^{1,3}

¹Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd, 1. LF UK a VFN, Praha

²Neurologické oddělení, Thomayerova nemocnice, Praha

³Katedra logopedie, Komenského Univerzita, Bratislava

Primární progresivní afázie (PPA) jsou neurodegenerativní onemocnění se zpočátku izolovanou alterací řeči, pozvolna progredující do demence. PPA zahrnuje tři klinické jednotky, které se od sebe liší vedle klinického obrazu i nálezem zobrazovacích vyšetření a neuropatologickým podkladem. Nonfluentní/agramatická varianta má nejnižší produkci řeči s apraxií řeči, většinou se jedná o tauopatii; sémantická varianta se vyznačuje postupnou ztrátou významu slov vedoucí k těžké poruše porozumění a podkladem je proteinopatie TDP-43; a pro logopenickou variantu je příznačné výrazné narušení opakování delších vět a anomie, většinou v rámci fokální varianty Alzheimerovy nemoci. Běžné behaviorální projevy u PPA zahrnují neklid, poruchy příjmu potravy, desinhibici a iritabilitu, mnohdy v kombinaci s apatií. Včasné rozpoznání behaviorálních projevů u PPA, účinná podpůrná a farmakologická léčba a důsledná podpora pečovateli je předpokladem dlouhodobého udržení pacientů v domácím prostředí i prevence nadměrné pečovatelské zátěže rodiny.

Klíčová slova: primární progresivní afázie, logopedická péče, desinhibice, iritabilita, fokální atrofie, tauopatie, TDP-43 proteinopatie, Alzheimerova nemoc.

Language and behavioral disturbance in primary progressive aphasia

Primary progressive aphasia (PPA) are neurodegenerative diseases with isolated language impairment and later progression into dementia. PPA include three clinical subtypes with different clinical manifestation and underlying neuropathology. The nonfluent/agrammatic variant has the lowest language production with apraxia of speech and mostly belongs to tauopathies; the hallmark of the semantic variant is a progressive loss of the meanings of words resulting in severe impairment of language comprehension, the underlying cause is mostly a TDP-43 proteinopathy; and the logopenic variant is typically manifesting with reduced sentence repetition and anomia, often due to Alzheimer's disease. Behavioral manifestations in PPA typically include agitation, eating abnormalities, disinhibition and irritability, often associated with apathy. Early recognition of behavioral disturbances in PPA, adequate supportive and pharmacological treatment and concise caregiver support are prerequisites for preventing both institutionalization of patients and excessive caregiver burden.

Key words: primary progressive aphasia, speech therapy, disinhibitor, irritability, focal atrophy, tauopathy, TDP-43 proteinopathy, Alzheimer's disease.

Primární progresivní afázie (PPA) jsou neurodegenerativní onemocnění, pro něž je příznačné primární postižení frontální a temporální kůry, s výraznou levostrannou asymetrií (Gorno-Tempini et al., 2011).

Typická pro PPA je zpočátku (po dobu nejméně 1–2 let trvající) disproportionální (a téměř izo-

lovaná) alterace řeči, bez viditelné odpovídající strukturální léze v CT nebo MRI obrazech (tedy nenacházíme ischemii, krvácení, tumor apod.). Ostatní kognitivní domény jsou zprvu zachovány, ale s postupem času se začne projevovat apraxie a narušení zrakově-prostorových, exekutivních i gnostických funkcí, a onemocnění pozvolna

progreduje do demence. Na rozdíl od jiných neurodegenerativních i vaskulárních demencí ale zůstává dlouho zachována soběstačnost a aktivity běžného života, pokud nejsou vázány na užívání řeči (např. telefonování, zacházení s mobilem, vyřizování různých úkonů na úřadech, nakupování apod.) (Rusina a Cséfalvay, 2014).

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: doc. MUDr. Robert Rusina, Ph.D., robert.rusina@lf1.cuni.cz
Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd, Univerzita Karlova v Praze,
1. lékařská fakulta, Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, Kateřinská 30, 120 00 Praha 2

Cit. zkr: Neurol. praxi 2018; 19(6): 411–416
Článek přijat redakcí: 16. 7. 2018
Článek přijat k publikaci: 1. 10. 2018

Tab. 1. Hlavní řečové projevy jednotlivých forem primární progresivní afázie a primární apraxie řeči (upraveno dle Gorno-Tempini et al., 2011; D'Anna et al., 2016; doplněno dle Josephs et al., 2012)

	Řečová produkce	Porozumění	Repetice
Nonfluentní agramatická varianta (nfvPPA)	agramatizmy apraxie řeči postižení prozodie	narušené porozumění syntakticky složitých vět (zachováno porozumění izolovaným slovům)	narušeno opakování jednotlivých slov
Sémantická varianta (svPPA)	poruchy pojmenování předmětů a činnosti, anomie	narušeno porozumění syntaxi narušeno porozumění jednotlivým slovům ztráta významu slov a pojmů povrchová alexie/agrafie	
Logopenická varianta (lvPPA)	nízká kadence řeči, časté zárazy v řeči, porucha vybavování slov, anomické pauzy		narušeno opakování vět
Primární apraxie řeči (PAOS)	zdoluhavé hledání artikulační pozice hlásek; nekonekventní chyby v artikulaci		

Tab. 2. Hlavní behaviorální projevy, typický MRI nález a neuropatologie jednotlivých forem primární progresivní afázie a primární apraxie řeči (upraveno dle Gorno-Tempini et al., 2011; D'Anna et al., 2016; doplněno dle Josephs et al., 2012)

	Hlavní charakteristika	Hlavní behaviorální projevy	MRI nález	Neuropatologie
Nonfluentní agramatická varianta (nfvPPA)	neplynulá, těžkopádná, agramatická tvorba řeči, řečová apraxie	apatie, desinhibice, neklid, agresivita porucha úsudku a rozhodování deprese, obtížné vyjadřování emocí	levostranná atrofie zadní frontoinzulární oblasti	tauopatie (vzácněji ubikvitinopatie nebo depozita TDP-43)
Sémantická varianta (svPPA)	snížené porozumění významu slov a pojmenování předmětů	stereotypie, kompulzivita desinhibice, anosognozie poruchy příjmu potravy, oroalimernární automatizmy zhoršená hygiena a péče o zevnějšek ztráta empatie a vřelosti	atrofie předního temporálního laloku vlevo	depozita TDP-43
Logopenická varianta (lvPPA)	snížená schopnost opakování, porucha vybavování slov, anomické pauzy	bludné projevy a halucinace amnzie	levostranná atrofie zadní perisylvianské/ temporoparietální oblasti	tauopatie nebo fokální Alzheimerova nemoc
Primární apraxie řeči (PAOS)	dominující apraxie řeči bez typických projevů afázie	apatie, později iritabilita	časná atrofie mezencefalu	tauopatie (často PSP)

Primární afázie – klinický přehled a rozdělení

PPA zahrnuje tři klinické jednotky, které se od sebe liší vedle klinického obrazu i nálezem zobrazovacích vyšetření a neuropatologickým podkladem (tabulka 1).

Nonfluentní/agramatická varianta (nfvPPA; dříve označovaná jako progresivní nonfluentní afázie, PNFA) připomíná Brocovu afázii, má obtížnou produkci řeči s hledáním slov (anomie), je narušena gramatika vět, porozumění na úrovni slov je zachováno, ale vážně u gramaticky komplexnějších vět (např. souvětí). Typickým příznakem je apraxie řeči, která se projevuje obtížným spouštěním nebo narušenou plynulou realizací artikulačních pohybů slov a dochází k nekonekventním chybám v artikulaci. Důsledkem jsou zárazy připomínající koktavost a projevy artikulačních nepřesností (Mesulam et al., 2012). Na MRI nacházíme asymetrickou atrofii s převahou v zadní fronto-inzulární krajině v dominantní hemisféře. Neuropatologicky je to většinou tauopatie s depozity hyperfosforylovaného

tau proteinu (vzácněji se jedná o ubikvitinopatii nebo depozita TDP-43) (Grossmann, 2011).

Sémantická varianta (svPPA; starší název sémantická demence, SD) se podobá Wernickeově afázii, spontánní řeč je velmi plynulá, ale bezobsažná, s četnými sémantickými parafáziemi (pták-ryba) a již v časném stadiu nemoci je narušeno porozumění významu izolovaných slov vytržených z kontextu (např. pacienta požádáme, aby zavřel okno s ohledem na průvan a pak se posadil, úkol správně splní, ale následně nedokáže správně odpovědět na dotaz, co je to okno). Časně bývá přítomna anomie (porucha pojmenování) a ztrácí se postupně sémantický význam řeči. Na MRI mívá atrofii převažující v přední části levého temporálního laloku. Neuropatologicky nacházíme numerickou atrofii a depozita proteinu TDP-43 s maximem v atrofickém levém temporálním laloku (Gorno-Tempini et al., 2011).

Logopenická varianta (lvPPA; dříve progresivní logopenická afázie, PLA) má zpomalenou řeč s anomickými pauzami, zárazy a často užívanými bezobsažnými slovy (typu „hmm“)

a výrazně je omezeno opakování delších vět a složitějších větných celků. Na rozdíl od sémantické varianty bývá deficit pojmenování méně závažný a pacienti jsou schopni cirkumlokuce (popsat objekt a jeho použití – význam slova zůstává pacientovi zachován; ví, co chce sdělit, ale nenachází správné pojmenování) (Hurley et al., 2012). Na MRI převládá atrofie v parietální krajině a kolem Sylviovy rýhy v levé hemisféře. Neuropatologicky je tento syndrom více heterogenní, vedle případů tauopatií s tau inkluzemi lze často najít i kombinaci depozit neurofibrilárních klubek (tangles) a neuritických (senilních) plak, odpovídajících fokální variantě Alzheimerovy nemoci (Gorno-Tempini et al., 2011).

Ve srovnání tří subtypů PPA má tedy již v časně fázi onemocnění **nonfluentní/agramatická** varianta nejnižší **produkcí řeči** s apraxií řeči; **sémantická** varianta se vyznačuje nejhorší mírou **porozumění** a ztrátou významu slov; a pro **logopenickou** variantu je příznačné výrazné narušení **opakování delších vět** a anomie (Rusina a Cséfalvay, 2014).

Recentně byla u pacientů s neurodegenerativním postižením řeči popsána **primární apra-**

Obr. 1. Terapeutický přístup k pacientům s behaviorálními projevy u primární progresivní afázie (upraveno dle Modirrousta et al., 2013)

xie řeči (primary progressive apraxia of speech, PAOS). Onemocnění se vyznačuje dominující apraxií řeči, dlouho bez dalších kognitivních nebo hybných projevů, proto je pravděpodobně často nerozpoznáno a pacienti mohou být vedeni pod jinými diagnózami (například nonfluentní progresivní afázie nebo dysartrie nejasného původu, případně jsou potíže s řečí přisuzovány cerebrovaskulárnímu původu) (Josephs et al., 2012; Bardoň et al., 2017).

Hlavním příznakem je zdlouhavé hledání artikulační pozice hlásek a bývají nekonsekventní chyby v artikulaci, které vznikají následkem poruchy plánování a programování motoriky řeči, ale bez typických projevů afázie (nejsou přítomny gramatické a sémantické deficity). Postupně se přidávají dysexekutivní projevy, behaviorální změny (především iritabilita) a často i extrapyramidový syndrom (Josephs et al., 2013).

MRI již v časných fázích může nalézt atrofii mezencefalu, většina pacientů postupně progreduje do obrazu progresivní supranukleární obrny a neuropatologickým podkladem pak bývá tauopatie (Josephs et al., 2006).

PPA jsou vzácná onemocnění, odhadovaná prevalence frontotemporálních lobárních degenerací je 3–15/100 000 lidí mladších 65 let, s průměrnou dobou počátku v 58. roce života; nonfluentní/agramatická varianta tvoří 25 % a sémantická PPA zahrnuje asi 20–25 % případů.

Primární progresivní afázie, na rozdíl od jiných forem FTLD, mají mnohem vzácněji genetický podklad, byly popsány ojedinělé případy mutací MAPT genu u nonfluentní/agramatické varianty a GRN mutace u sémantické varianty (Menšíková et al., 2016).

Velmi diskutovanou otázkou v poslední době je podíl postižení bílé hmoty na rozvoji řečových projevů a narušení vzájemné interakce mezi různými korovými oblastmi obou hemisfér u pacientů s PPA. Studie hodnotící mikrostrukturální změny pomocí metody zobrazování tenzorů difuze (DTI) a fMRI nacházejí narušení dlouhých drah mezi frontálním a parietálním kortexem (dorzální řečová dráha) u nvPPA (Galantucci et al., 2011) a sníženou funkční konektivitu mezi frontálními a temporálními laloky (především temporální póly) i u pacientů, kteří ještě nemají viditelnou fokální atrofii (Agosta et al., 2014).

Progresivní afázie a poruchy chování

Odhadem až u 75 % pacientů s PPA se v rámci progresu onemocnění objeví poruchy chování (a naopak až u 65 % pacientů s behaviorální variantou frontotemporální demence můžeme zachytit zjevné postižení řeči) (Rosen et al., 2017).

Běžné behaviorální projevy u PPA zahrnují neklid, poruchy příjmu potravy, desinhibici a iritabilitu, mnohdy v kombinaci s apatií. Příznačná je ztráta sebekontroly s anosognozií v různé intenzitě (Banks et al., 2008). Pro pečující je hlavní zátěží porucha řeči, nepozornost, apatie a porucha emoční kontroly s aspontaneitou a okázalým nezájmem o okolní dění. Tyto projevy připomínají některé typické příznaky frontotemporální demence a bývají provázeny atrofií předních částí temporálních laloků, typicky u svPPA (Park et al., 2017).

U pacientů s PPA je řečová porucha v korelaci i s fokální atrofií levé hemisféry, postupně se objevující behaviorální projevy pak mohou souviset se šířícím se postižením i do kontralaterální hemisféry: pravostranná atrofie předního temporálního pólu a desinhibice s depresí; pravostranná orbitofrontální, inzulární a striatální atrofie a porucha příjmu potravy, aberantní motorické chování i desinhibice (Modirrousta et al., 2013).

Typické behaviorální manifestace u progresivních afází

Jedním z nejčastějších behaviorálních projevů u všech typů PPA je podrážděnost (iritabilita). Neklid a agresivita narůstá s progresí onemocnění a v pokročilých stádiích může postihovat až 50 % pacientů s PPA. Úzkostné stavy převažují u lvPPA.

Významným projevem je apatie, s predilekčním vztahem k tauopatiím, proto se s ní setkáme především u nvPPA a PAOS, naopak u lvPPA je mnohem vzácnější. Desinhibice převažuje u svPPA, u POAS nebo lvPPA není příliš častá (Modirrousta et al., 2013).

Porucha příjmu potravy a oroalimentárními automatizmy jsou příznakem typickým pro frontotemporální demenci; v pozdějších stádiích PPA se může vykytovat rovněž, a to predilekčně u svPPA (Singh et al., 2015).

„Pozitivní“ manifestace u progresivních afází

Pozoruhodným fenoménem je skutečnost, že během progresu PPA do demence se velmi vzácně může objevit paradoxní zlepšení výkonu v jiných než řečových doménách – tyto tzv. „pozitivní“ manifestace byly již dříve popsány u některých pacientů s frontotemporální demencí. Nejznámějším příkladem je rozvoj uměleckých sklonů záhy po propuknutí demence, většinou se jedná o figurální nebo abstraktní výtvarné dovednosti (u některých pacientů byly jejich umělecké sklony známy již dříve, někdy se však objeví i de novo, viz Finney et al., 2007). Rovněž se mohou zlepšit zrakově-prostorové a kombinační schopnosti (skládání puzzle, luštění náročných forem sudoku, atd.; pro přehled viz Midorikawa et al., 2013).

U některých pacientů s Alzheimerovu nemocí a lvPPA prokazatelně narůstají schopnosti emoční empatie a cílené nonverbální komu-

nikace (pravděpodobně jako kompenzační mechanismus). Až u 10–20 % pacientů s lvPPA se projevuje i muzikalita (zpívání, soustředěné poslouchání hudby), tyto „pozitivní“ manifestace však zcela chybí u nvfPPA (opět viz Midorikawa et al., 2013).

Poruchy chování a anatomické korelace u subtypů progresivních afází

Nonfluentní/agramatická varianta

Atrofie postihuje většinou levostranný gyrus frontalis inferior a frontostriální dráhy. Ve srovnání s ostatními subtypy mají pacienti s nvfPPA výrazně méně behaviorálních a neuropsychiatrických manifestací, příznačný je však nárůst apatie, desinhibice, neklidu a agresivity v průběhu dalších 2–3 let progresí onemocnění (Park et al., 2017).

Často se následně rozvinou parkinsonské projevy, a protože se u nvfPPA většinou jedná o tauopatii, může klinická symptomatika zvolna přejít do obrazu progresivní supranukleární obrny nebo kortikobazálního syndromu (Montembeault, 2010; Menšíková et al., 2016).

Z neuropsychiatrického pohledu je významná porucha úsudku a rozhodování v pokročilejší fázi onemocnění, v přímé souvislosti s postižením dorzolaterálního prefrontálního kortexu a inzuly (Tippett et al., 2013).

Pacienti s nvfPPA mají častější výskyt deprese a obtíže s vyjadřováním emocí v úzké vazbě i na apozodii v řeči (Tippett et al., 2013).

Sémantická varianta

Atrofie většinou postihuje levostranný přední temporální lalok, a temporoparietální pomezi. U svPPA je ve srovnání s ostatními subtypy větší míra mentální rigidity a stereotypně-kompulzivního chování, postupně se zcela ztrácí náhled. V pokročilejších stádiích převládá úplné anosognozie, desinhibice a kompulzivita, řeč se zhoršuje mnohdy do úplného mutismu (Park et al., 2017).

Neuropatologicky se u svPPA jedná o TDP-43 proteinopatii, postupně se tedy v klinické symptomatice začnou prosazovat příznaky frontotemporální demence a ve srovnání s ostatními subtypy PPA pak převládají behaviorální a emoční projevy desinhibice, motorický neklid s urputností a naléhavostí v nonverbální komu-

nikaci; objevují se různé formy poruchy příjmu potravy (hyperfagie, změna jídelních preferencí, aberantní stolování); rovněž se zhoršuje osobní hygiena a dochází k zanedbávání zevnějšku (Seeley et al., 2005).

Ztráta empatie je důsledkem postižení anterotemporální krajiny. Kombinace apatie, impulzivity, nezodpovědnosti a orolimentárních automatizmů odpovídá postižení fasciculus uncinatus (hlavní spoj mezi přední částí temporálního laloku – včetně limbických okruhů a amygdalou – a orbitofrontálním kortexem) a atrofií inzuly (D'Anna et al., 2017).

Příznačná pro svPPA je porucha vnímání a porozumění emocím, především na poli negativních emocí (úzkost, strach smutek) a časná ztráta vřelosti v mezilidských vztazích. To může souviset s postižením fasciculus uncinatus a anterotemporální oblasti; u ostatních subtypů PPA zůstávají tyto struktury dlouho funkčně zachovány (Multani et al., 2017).

Logopenická varianta

Vzhledem k tomu, že neuropatologickým podkladem lvPPA bývá Alzheimerova nemoc (AN) s asymetrickým postižením temporoparietální krajiny vlevo a obou hipokampů, je častým přidruženým projevem postižení epizodické paměti, a to mnohdy již ve velmi časném stadiu onemocnění.

Na rozdíl od ostatních subtypů PPA se u lvPPA mohou objevit bludné projevy a halucinace. Možným vysvětlením je skutečnost, že AN se může vyskytovat současně s demencí s Lewyho tělísky (DLB), u níž jsou halucinace typickým příznakem. V nedávné klinicko-patologické studii byla komorbidita AN a DLB nalezena u 8 % případů lvPPA (Gorno-Tempini et al., 2004).

Primární apraxie řeči

Hlavním neurobehaviorální projevem je apatie, iritabilita a motorický neklid nebo aberantní motorické chování. Psychotické projevy se u těchto pacientů nevyskytují (Josephs et al., 2012; Singh et al., 2015).

Terapie řečových a behaviorálních projevů progresivních afází

Léčebné možnosti jsou různorodé, vzhledem k tomu, že PPA jsou velmi vzácná onemoc-

nění, nemáme k dispozici guidelines ani rozsáhlejší randomizované studie. Hlavní přístupy shrnuje obrázek 1.

Významnou roli hrají nefarmakologické přístupy a podpora pečovatелů. Prvním krokem v terapeutickém přístupu je edukace pacienta, a především rodinných příslušníků. V dalším kroku záleží na spolupráci s motivovaným a zkušeným klinickým logopedem.

Farmakologické ovlivnění PPA je zatím omezené, důležité je zohlednit možnou etiologii u jednotlivých forem (Alzheimerova nemoc u lvPPA, tauopatie u nvfPPA a PAOS, protei-nopatie TDP s rysy frontotemporální demence u svPPA) (Modirrousta et al., 2013).

Inhibitory acetylcholinesterázy mohou být prospěšné u lvPPA, naopak u svPPA nebývají účinné a mohou dokonce zhoršovat některé symptomy (zejména neklid a agitovanost). Memantin je užitečnou alternativou především v pokročilejších stádiích a k ovlivnění apatie (Modirrousta et al., 2013).

Pro ovlivnění behaviorálních projevů jsou slibné zkušenosti s podáváním atypických neuroleptik (quetiapin, risperidon nebo olanzapin). Antiepileptika (valproát nebo lamotrigin) mohou přispět ke stabilizaci nálady a příznivě ovlivnit desinhibici.

Velmi důležitou roli má podpora pečovatелů, včasné pátrání po příznacích vyhoření a jejich případné ovlivnění, užitečné jsou respitní služby a sociální podpora.

Závěr

Primární progresivní afázie se vyznačují dlouho izolovaným postižením řeči, zatímco soběstačnost se horší jen velmi pozvolna. Účinná pečovatelská podpora a cílená pravidelná logopedická péče může prodloužit významným způsobem aktivní život pacientů.

Behaviorální projevy jsou častým průvodním jevem těchto onemocnění, jejich charakter se liší u jednotlivých subtypů a jejich intenzita narůstá s progresí onemocnění. Jejich včasné rozpoznání, účinná podpůrná a farmakologická léčba a důsledná podpora pečovatелů je předpokladem dlouhodobého udržení pacientů v domácím prostředí i prevence nadměrné pečovatelské zátěže rodiny.

*Podpořeno granty NV18-04-00346
MZ ČR a Progress P27/1.LF UK*

LITERATURA

1. Agosta F, Galantucci S, Valsasina P, Canu E, Meani A, Marco-ne A, Magnani G, Falini A, Comi G, Filippi M. Disrupted brain connectome in semantic variant of primary progressive aphasia. *Neurobiol Aging* 2014; 35: 2646–2655.
2. Banks SJ, Weintraub S. Neuropsychiatric symptoms in behavioural variant frontotemporal dementia and primary progressive aphasia. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2008; 21: 133–141.
3. Bardoň J, Nevrlý M, Kaňovský P, Otruba P, Čecháčková M, Večermová M, Baláž M. Primární progresivní apraxie řeči. *Neurol. praxi* 2017; 18: 64–66.
4. D'Anna L, Mesulam MM, Thiebaut de Schotten M, Dell'Acqua F, Murphy D, Wieneke C, Mardersteck A, Cobia D, Rogalski E, Catani M. Frontotemporal networks and behavioral symptoms in primary progressive aphasia. *Neurology* 2016; 86: 1393–1399.
5. Finney GR, Heilman KM. Artwork before and after onset of progressive nonfluent aphasia. *Cogn Behav Neurol* 2007; 20: 7–10.
6. Galantucci S, Tartaglia MC, Wilson SM, Henry ML, Filippi M, Agosta F, Dronkers NF, Henry RG, Ogar JM, Miller BL, Gorno-Tempini ML. White matter damage in primary progressive aphasias: a diffusion tensor tractography study. *Brain* 2011; 134: 3011–3029.
7. Gorno-Tempini ML, Dronkers NF, Rankin KP, Rankin KP, Ogar JM, Phengrasamy L, Rosen HJ, Johnson JK, Weiner MW, Miller BL. Cognition and anatomy in three variants of primary progressive aphasia. *Ann Neurol* 2004; 55: 335–346.
8. 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, Vandenbergh R, Rascovsky K, Patterson K, Miller BL, Knopman DS, Hodges JR, Mesulam MM, Grossman M. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology* 2011; 76: 1006–1014.
9. Grossman M. The non-fluent/agrammatic variant of primary progressive aphasia. *Lancet Neurol* 2012; 11: 545–555.
10. Hurley RS, Paller KA, Rogalski EJ, Mesulam MM. Neural mechanisms of object naming and word comprehension in primary progressive aphasia. *J Neurosci* 2012; 32: 4848–4855.
11. Josephs KA, Duffy JR, Strand EA, Whitwell JL, Layton KF, Parisi JE, Hauser MF, Witte RJ, Boeve BF, Knopman DS, Dickson DW, Jack CR Jr, Petersen RC. Clinicopathological and imaging correlates of progressive aphasia and apraxia of speech. *Brain* 2006; 129: 1385–1398.
12. Josephs KA, Duffy JF, Strand EA, Machulda MM, Senjem ML, Master AV, Lowe VJ, Jack CR Jr, Whitwell JL. Characterizing a neurodegenerative syndrome: primary progressive apraxia of speech. *Brain* 2012; 135: 1522–1536.
13. Josephs KA, Duffy JR, Strand EA, Machulda MM, Senjem ML, Lowe VJ, Jack CR, Whitwell JL. Syndromes dominated by apraxia of speech show distinct characteristics from agrammatic PPA. *Neurology* 2013; 81: 337–345.
14. Midorikawa A, Kumfor F, Leyton CE, Foxe D, Landin-Romero R, Hodges JR, Piguet O. Characterisation of "positive" behaviours in primary progressive aphasia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2017; 44: 119–128.
15. Menšíková K, Tučková L, Kaňovský P. Atypický parkinsonismus a frontotemporální demence – klinické, patologické a genetické aspekty. *Cesk Slov Neurol N* 2016; 79/112: 275–286.
16. Mesulam M-M, Wieneke C, Thompson C, Rogalski E, Weintraub S. Quantitative classification of primary progressive aphasia at early and mild impairment stages. *Brain* 2012; 135:1537–1553.
17. Multani N, Galantucci S, Wilson SM, Shany-Uri T, Poorzand P, Growdon ME, Jang JY, Kramer JH, Miller BL, Rankin KP, Gorno-Tempini ML, Tartaglia MC. Emotion detection deficits and changes in personality traits linked to loss of white matter integrity in primary progressive aphasia. *Neuroimage Clin* 2017; 16: 447–454.
18. Modirrousta M, Price BH, Dickerson BC. Neuropsychiatric symptoms in primary progressive aphasia: phenomenology, pathophysiology, and approach to assessment and treatment. *Neurodegener Dis Manag* 2013; 3:133–146.
19. 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: 692. doi: 10.3389/fneur.2018.00692. eCollection 2018
20. Park MH, Kim EJ, Park KW, Kwon JC, Ku BD, Han SH, Kim S, Yang DW, Na DL, Choi SH. Behavioural and neuropsychiatric disturbance in three clinical subtypes of frontotemporal dementia: A Clinical Research Center for Dementia of South Korea-FTD Study. *Australas J Ageing* 2017; 36: 46–51.
21. Rosen HJ, Allison SC, Ogar JM, Amici S, Rose K, Dronkers N, Miller BL, Gorno-Tempini ML. Behavioral features in semantic dementia vs other forms of progressive aphasias. *Neurology* 2006; 67: 1752–1756.
22. Rusina R, Cséfalvay Zs. Progresivní afázie. In: Rusina R, Matěj R a kol. *Neurodegenerativní onemocnění. Praha: Mladá fronta* 2014, 133–141.
23. Seeley WW, Bauer AM, Miller BL, Gorno-Tempini ML, Kramer JH, Weiner M, Rosen HJ. The natural history of temporal variant frontotemporal dementia. *Neurology* 2005; 64: 1384–1390.
24. Singh TD, Duffy JR, Strand EA, Machulda MM, Whitwell JL, Josephs KA. Neuropsychiatric symptoms in primary progressive aphasia and apraxia of speech. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2015; 39: 228–238.
25. Tippet DC, Thompson CB, Demsky C, Sebastian R, Wright A, Hillis AE. Differentiating between subtypes of primary progressive aphasia and mild cognitive impairment on a modified version of the Frontal Behavioral Inventory. *PLoS One* 2017 Aug 16; 12: e0183212.