

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**ESTUDO DA NATUREZA DO PREJUÍZO NA FLUÊNCIA E NOMEAÇÃO DE
VERBOS NA DOENÇA DE ALZHEIMER E NA AFASIA PROGRESSIVA
PRIMÁRIA NÃO-FLUENTE**

BÁRBARA COSTA BEBER

Porto Alegre

2014

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**ESTUDO DA NATUREZA DO PREJUÍZO NA FLUÊNCIA E NOMEAÇÃO DE
VERBOS NA DOENÇA DE ALZHEIMER E NA AFASIA PROGRESSIVA
PRIMÁRIA NÃO-FLUENTE**

BÁRBARA COSTA BEBER

Orientadora: Profª. Dra. Márcia Lorena
Fagundes Chaves

Tese Apresentada ao Programa de Pós-
Graduação em Medicina: Ciências Médicas,
UFRGS, como requisito para obtenção do título
de Doutor.

Porto Alegre, dezembro de 2014.

CIP - Catalogação na Publicação

Costa Beber, Bárbara

Estudo da natureza do prejuízo na fluência e nomeação de verbos na doença de Alzheimer e na Afasia Progressiva Primária não-fluente / Bárbara Costa Beber. -- 2014.

127 f.

Orientador: Márcia Lorena Fagundes Chaves.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto Alegre, BR-RS, 2014.

1. doença de Alzheimer. 2. afasia progressiva primária. 3. linguagem. 4. cognição. I. Fagundes Chaves, Márcia Lorena, orient. II. Título.

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a todos pacientes que convivem com alguma doença neurodegenerativa e a seus familiares.

AGRADECIMENTOS

Ao Rafael, por ser meu porto seguro e meu maior incentivador.

À minha família, pelos valores e pelo incentivo.

À minha orientadora Profa. Márcia Chaves, pela oportunidade de trabalhar em seu grupo de pesquisa e pelo imenso aprendizado proporcionado.

Ao Prof. Carlos Rieder pela receptividade aos meus projetos de pesquisa na doença de Parkinson.

A pesquisadora Aline Nunes da Cruz pela imensurável ajuda na pesquisa, e pelo seu caráter que a torna uma excelente colega de trabalho e amiga.

Aos colegas Renata Kochhann e Ericksen Borba pelo auxílio nos momentos de dúvida e em que estive fora, e pela amizade.

Ao Dr. Bruce Miller, diretor do Memory and Aging Center (UCSF), por proporcionar aos estudantes internacionais a oportunidade de aprender em um centro de excelência.

À Dra. Maria Luisa Gorno-Tempini pela orientação em meu projeto de pesquisa do doutorado sanduíche na UCSF e pelos ensinamentos em Afasia Progressiva Primária.

Aos colegas do grupo de pesquisa em linguagem da UCSF: Maria Luisa Mandelli, Miguel Santos, Richard Binney, Peter Pressman, Zachary Miller e Kevin Shapiro. Pelo conhecimento proporcionado durante o doutorado sanduíche.

Aos amáveis professores do City College de San Francisco (Civic Center). Em especial ao professor Kevin Cross pela amizade e pela ajuda na revisão de meu artigo.

Aos demais colegas do grupo em Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento do HCPA pela parceria e oportunidade de aprendizado nas reuniões e discussões.

À CAPES e à FIPE/HCPA pelo apoio financeiro.

RESUMO

Introdução: Indivíduos com danos cerebrais podem apresentar dissociação na produção de verbos e substantivos. Há uma maior diversidade de transtornos neurológicos que apresentam prejuízo na produção de verbos do que de substantivos, e esses transtornos normalmente apresentam danos em circuitos cerebrais frontais. No entanto, pouco se sabe sobre a natureza do prejuízo na produção de verbos em cada transtorno neurológico. **Objetivo:** A presente tese de doutorado teve como objetivo investigar a produção de verbos em diferentes doenças neurodegenerativas e no envelhecimento normal através das tarefas de fluência e nomeação de verbos. **Métodos:** para atingir o objetivo geral, foram realizados três estudos que originaram três artigos científicos. O *primeiro artigo* realizou uma adaptação da tarefa de fluência de verbos para o português brasileiro, obteve a performance de 62 brasileiros idosos saudáveis para esta tarefa e a influência de fatores demográficos, clínicos e da aplicação de outras tarefas de fluência verbal previamente à fluência de verbos. O *segundo artigo* investigou a natureza dos déficits da produção de verbos na doença de Alzheimer (DA). Para isso 35 pacientes com DA em fase leve e moderada foram avaliados para as tarefas de fluência e nomeação de verbos, assim como 35 idosos saudáveis (controles). Também analisou-se a influência da frequência das palavras nas tarefas estudadas. O *terceiro artigo*, investigou a natureza dos déficits na produção de verbos na Afasia Progressiva Primária (APP) não-fluente. Foram avaliados 12 pacientes com APP não-fluente e 9 sujeitos controle. Todos participantes foram avaliados através de tarefas de nomeação e fluência de verbos e de substantivos. Um efeito de manipulabilidade foi estudado na tarefa de nomeação. Correlatos neurais foram investigados utilizando a técnica de *Voxel Based Morphometry* (VBM) a partir de imagens de ressonância magnética (RM) estrutural dos pacientes. **Resultados:** No *primeiro artigo* obteve-se a performance dos idosos saudáveis na fluência de verbos ($11,73 \pm 5,80$), a correlação com a escolaridade ($r=0,616$), MEEM score total ($r=0,399$), MEEM Atenção e Cálculo ($r=0,393$), e MEEM Linguagem ($r=0,322$). Não houve influência da aplicação prévia de tarefas de fluência verbal na fluência de verbos. No *segundo artigo*, os pacientes com DA mostraram prejuízo tanto na tarefa de nomeação de verbos ($p<0,000$; $F=36,983$) quanto na fluência de verbos ($p<0,000$; $F=21,460$), porém a primeira foi mais comprometida que a segunda. A performance dos pacientes com DA na nomeação de verbos foi influenciada pela severidade da doença e pela frequência das palavras. No *terceiro artigo*, os pacientes com APP não-fluente foram comprometidos em todas tarefas de nomeação e de fluência verbal,

porém foram significativamente piores em verbos do que em substantivos. Não houve efeito de manipulabilidade. As áreas atróficas Broadmann 44 ($p < 0,001$) e giro pré-central ($p < 0,001$) se correlacionaram com o prejuízo na nomeação de verbos, enquanto as áreas atróficas 44 e 45 de Broadman ($p < 0,001$, ambas) se correlacionaram com o prejuízo na fluência de verbos. **Conclusões:** Nossos achados indicam que o prejuízo na produção de verbos parece ter uma natureza predominantemente semântica na DA e predominantemente gramatical na APP não fluente. As evidências levantam questões importantes também para a neurobiologia da linguagem.

PALAVRAS-CHAVE: doença de Alzheimer, Afasia Progressiva Primária, linguagem, cognição

ABSTRACT

Background: Individuals with brain damage may show dissociation in the verb and noun production. There is a larger diversity of neurological disorders that show impairment in verbs rather in nouns, and these disorders use to present damage in the frontal brain circuits. However, little is known about the nature of the verb production impairment in each one of these neurological disorders. **Objective:** The current doctoral thesis had the aim of investigating the verb production in different neurodegenerative diseases and in the normal elderly, using verb fluency and verb naming tasks. **Methods:** to reach the main aim, we carried out three studies that resulted in three articles. In the *first article* we adapted the verb fluency task for Brazilian Portuguese, we obtained the performance of 62 healthy elderly people for this task, and we verified the influence of demographic and clinical factors as well as of the previous application of other verbal fluency tasks. The *second article* investigated the nature of the verb production deficits in the Alzheimer's disease (AD). Thirty-five mild and moderate AD patients and 35 healthy controls were evaluated for verb fluency and verb naming tasks. It also analyzed the influence of word frequency in the used tasks. The *third article* investigated the nature of verb production deficits in the nonfluent variant of Primary Progressive Aphasia (nfPPA). Twelve patients with nfPPA and 9 healthy controls were evaluated for verb and noun fluency and naming tasks. A manipulability effect was studied in the naming task. Neural correlates were investigated by Voxel Based Morphometry (VBM) of structural Magnetic Resonance Imaging (MRI) of the patients. **Results:** The *first article* obtained the healthy elderly people performance for verb fluency (11.73 ± 5.80), a correlation with education ($r=0.616$), MMSE total score ($r=0.399$), MMSE Attention and Calculation ($r=0.393$), and with MMSE Language ($r=0.322$). There was no influence of previous application of verbal fluency tasks on the verb fluency. In the *second article*, the AD patients showed deficits in the verb naming ($p<0.000$; $F=36.983$) and in the verb fluency ($p<0.000$; $F=21.460$), however the first task was more impaired than the second one. The AD patients performance in the verb naming was influenced by the disease severity and by word frequency. In the *third article*, the nfPPA patients were impaired in all naming and fluency tasks, however they were significantly worse in verbs than in nouns. There was no effect of manipulability. Atrophy on BA 44 ($p<0.001$) and on precentral gyrus ($p<0.001$) correlated with impairment in verb naming. Atrophy on BA 44 and 45 ($p<0.001$ for both) correlated with impairment in verb fluency. **Conclusions:** Our findings indicate the verb production

deficits seem to have a more predominant semantic nature in AD and more predominant grammatical nature in nfPPA. This evidence brings up important questions for the neurobiology of language.

KEYWORDS: Alzheimer's disease; Primary Progressive Aphasia; language; cognition

LISTA DE FIGURAS

Revisão de Literatura

- Figura 1. Fluxograma de busca, exclusão e inclusão de artigos na busca sistemática..... 18
- Figura 2. Representação esquemática dos diferentes modelos neurais (...)..... 22

Artigo 2

- Figure 1. A) Verb fluency score in the control group vs. mild AD vs. moderate (...)..... 86
- Figure 2. Presentation of verb naming scores split in (...)..... 87

Artigo 3

- Figure 1. Comparison between verb and noun naming tests and subsets in each group.... 108
- Figure 2. Comparison between manipulable and non-manipulable naming tests (...)..... 109
- Figure 3. Intragroup comparisons of verb fluency tasks..... 110
- Figure 4. Overlap of all nfPPA showing the atrophic brain areas..... 111
- Figure 5. The atrophic brain areas which correlated with the verb naming (...)..... 112

LISTA DE TABELAS

Artigo 1

| | |
|---|----|
| Table 1. Demographic and clinical data of the participants of the study..... | 59 |
| Table 2. Description of Verb Fluency in the Brazilian elderly people..... | 60 |
| Table 3. Correlation between Verb Fluency and demographic and clinical data (...). | 61 |
| Table 4. Percentile distribution of Verb Fluency in Brazilian elderly people (...). | 62 |
| Table 5. Verbal Fluencies in the Control and Experimental Groups..... | 63 |

Artigo 2

| | |
|---|----|
| Table 1. Demographic description of the Alzheimer's disease group and of the (...). | 78 |
| Table 2. Description of the action pictures from the verb naming task..... | 79 |
| Table 3. Summary of psycholinguistic features of verb naming task..... | 81 |
| Table 4. Covariance analysis of verb fluency and verb naming tasks between (...). | 82 |
| Table 5. Covariance analysis of verb fluency and verb naming among control (...). | 83 |
| Table 6. Covariance analysis of verb naming scores split in low, medium and (...). | 84 |
| Table 7. Generalized estimating equations analysis among low, medium (...). | 85 |

Artigo 3

| | |
|--|-----|
| Table 1. Demographic and clinical data of the participants of the study..... | 103 |
| Table 2. Description of object and action pictures of the noun and verb naming tests.... | 104 |
| Table 3. Summary of psycholinguistic features of target words and its (...). | 105 |
| Table 4. Intergroup comparison of noun naming and verb naming and its (...). | 106 |
| Table 5. Intergroup comparisons of the verb fluencies tasks..... | 107 |

LISTA DE ABREVIATURAS

A β : beta-amiloide

AD: *Alzheimer's disease*

ALS: *amyotrophic lateral sclerosis*

APP: afasia progressiva primária

APP: *amyloid precursor protein*

AVC: acidente vascular cerebral

BA: *Broadmann area* ou área de Broadmann

bvFTD: *behavioral variant of frontotemporal dementia*

CAPES: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior

CBD: *corticobasal degeneration*

CBS: *corticobasal syndrome*

CCS: comprometimento cognitivo subjetivo

CCL: comprometimento cognitivo leve

CDR: *clinical dementia rating*

CG: *control group*

CRL-IPNP: *Center of Research in Language-International Picture Naming Project*

DA: doença de Alzheimer

DCB: degeneração corticobasal

DLFT: degeneração lobar frontotemporal

DP: doença de Parkinson

DP: desvio padrão

DSM: manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais

EG: *experimental group*

FTD: *frontotemporal dementia*

GDS: *geriatric depression scale*

GFI: giro frontal inferior

GM: *gray matter*

HCPA: Hospital de Clínicas de Porto Alegre

HPN: hidrocefalia de pressão normal

IFG: *inferior frontal gyrus*

MAC: *Memory and Aging Center*

MEEM: Mini exame do estado mental

MMSE: *Mini-mental state exam*

MNI: *Montreal Neurological Institute*

MRI: *Magnetic resonance imaging*

nfPPA: *nonfluent primary progressive aphasia*

NINCDS-ADRDA: *National Institute of Neurological, Communicative Disorders and Stroke–Alzheimer Disease and Related Disorders Association*

PD: Parkinson's disease

PDSE: programa de doutorado sanduíche no exterior

PF: phonemic fluency

PSP: *progressive supranuclear palsy* ou *paralisia supranuclear progressiva*

PVE: *partial volume estimation*

RM: *ressonância magnética*

RT: *reaction time*

SD: *standard deviation*

SF: *semantic fluency*

SMP: *statistical parametric mapping*

SPSS: *Statistical Package for Social Sciences*

TDP: *TAR DNA binding protein*

VBM: *voxel based morphometry*

VeF: *verb fluency*

vfDFT: *variante frontal da demência frontotemporal*

WM: *white matter*

SUMÁRIO

| | |
|---|-----|
| 1 INTRODUÇÃO..... | 14 |
| 2 REVISÃO DE LITERATURA..... | 17 |
| 2.1 Estratégias de busca..... | 17 |
| 2.2 Caracterização de Verbos e Substantivos..... | 18 |
| 2.3 Processamento de verbos e substantivos..... | 20 |
| 2.4 Tarefas de nomeação oral de figuras e de fluência verbal..... | 23 |
| 2.5 Doença de Alzheimer..... | 25 |
| 2.6 Afasia Progressiva Primária não-fluente..... | 29 |
| 3 MARCO TEÓRICO..... | 33 |
| 4 JUSTIFICATIVA..... | 34 |
| 5 OBJETIVOS..... | 35 |
| 5.1 Objetivo Principal..... | 35 |
| 5.2 Objetivos Secundários..... | 35 |
| REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DA INTRODUÇÃO, REVISÃO (...) | 36 |
| 6 ARTIGO 1..... | 47 |
| 7 ARTIGO 2..... | 64 |
| 8 ARTIGO 3..... | 88 |
| 9 CONSIDERAÇÕES FINAIS..... | 113 |
| 10 DEMAIS PRODUÇÕES CIENTÍFICAS..... | 115 |
| 11 ANEXOS..... | 118 |

1 INTRODUÇÃO

Verbos e substantivos são classes gramaticais fundamentais para a construção de sentenças, assim como o significado de uma conversação é fortemente dependente dessas palavras (1,2). Verbos são palavras que denotam ações, processos, estados ou realizam ligações. Substantivos representam nomes de objetos, seres, atos ou conceitos. Acredita-se que as diferenças morfológicas, sintáticas e semânticas que existem entre essas duas classes gramaticais determinam seu processamento neural (3).

Indivíduos com danos cerebrais podem apresentar dificuldades seletivas no processamento dessas classes gramaticais. Há relatos de prejuízo seletivo na produção de tais classes gramaticais, com a produção de substantivos relativamente preservada, em patologias como a variante frontal da Demência Frontotemporal (vfDFT) (4,5), a Afasia Progressiva Primária (APP) não-fluente (4–6), doença de Parkinson (DP) (7–9), Degeneração Cortico-basal (DCB) (5), Paralisia Supranuclear Progressiva (PSP) (5), infecção por HIV-1 (10), esquizofrenia (11,12). Por outro lado, há relatos de prejuízo seletivo oposto na variante semântica da APP (5,6,13) e na afasia anômica decorrente de Acidente Vascular Cerebral (AVC) (14). Tais evidências permitiram a observação de que sujeitos com comprometimento de áreas e/ou circuitos cerebrais frontais tendem a apresentar prejuízo seletivo na produção de verbos, enquanto que indivíduos com comprometimentos em áreas temporais (ou mais posteriores) do cérebro tendem a apresentar prejuízo em substantivos.

De acordo com a premissa anterior, alguns estudos hipotetizaram que doenças que não comprometem os lobos frontais não apresentariam desempenho prejudicado na produção de verbos, como por exemplo, a doença de Alzheimer (DA), porque ao menos nas fases iniciais da doença os lobos frontais estariam preservados (15,16). No entanto, estudos posteriores e melhor desenhados metodologicamente demonstraram que pacientes com DA podem ter prejuízo na produção de verbos e substantivos, com um pior desempenho em verbos (17,18). Isso demonstra que essa relação entre região cerebral e classe gramatical pode não ser tão simples e direta.

Ainda não se sabe ao certo quais são as diferenças no processamento linguístico de verbos e substantivos; se as diferenças baseiam-se em fatores gramaticais (verbo versus substantivo) ou semânticos (ação versus objeto). Porém, sabe-se que: verbos são mais frequentemente prejudicados que substantivos, já que, como apresentado anteriormente, há

um número maior de grupos clínicos com dificuldades em verbos do que de grupos clínicos com dificuldades em substantivos; verbos parecem ser mais difíceis de nomear que substantivos, mesmo em sujeitos saudáveis e mesmo quando bem controlados, pois sujeitos saudáveis apresentam tempos de reação para nomear verbos mais longos do que para nomear substantivos (19); verbos apresentam mais variações morfológicas e mais relações sintáticas com outras palavras do que substantivos (1,20); verbos parecem ter uma representação semântica mais rasa e com um menor compartilhamento de características semânticas do que substantivos (20). Deste modo, é possível que a representação neural dos verbos seja mais complexa que a de substantivos podendo, inclusive, depender da participação de uma rede mais ampla de conexões cerebrais.

Já que as diferentes patologias neurológicas que apresentam prejuízo na produção de verbos são anátomo-fisiologicamente diferentes, acreditamos que o prejuízo em cada grupo clínico é subjacente a rupturas em diferentes níveis do processamento dessa classe gramatical. Portanto, é preciso entender o que dirige o prejuízo na produção de verbos em cada condição neurológica. Análises da produção de verbos na DA e na APP não-fluente, por exemplo, podem servir como modelo de estudo para o entendimento de como verbos são afetados quando há dano em áreas corticais temporais e frontais, respectivamente.

Deste modo, essa tese de doutorado tem como objetivo estudar o prejuízo na produção de verbos em alguns grupos clínicos com doenças neurodegenerativas, através da utilização de duas tarefas que demandam a produção de verbos: a fluência e a nomeação de verbos. Os grupos clínicos escolhidos para realizar o estudo foram a DA e a APP não-fluente. Foi realizada uma série de três estudos que visaram responder perguntas específicas, através de diferentes abordagens, mas com a utilização das mesmas tarefas.

A tese inicia com uma revisão de literatura na qual são apresentados os aspectos teóricos considerados relevantes para o entendimento das bases teóricas do estudo. Também são apresentadas e discutidas as principais evidências obtidas por estudos que utilizaram as tarefas de fluência e nomeação de verbos nos grupos clínicos de interesse.

Após a revisão de literatura, são apresentados os três artigos resultantes da pesquisa de doutorado, os quais encontram-se nas normas de formatação recomendadas pelos periódicos científicos para os quais eles foram ou serão enviados. O primeiro artigo da tese intitula-se *“Verb Fluency Task in Brazilian elderly people without cognitive complains: adaptation,*

performance and influence of the previous execution of other verbal fluency tasks". Este estudo foi realizado devido a necessidade de adaptar e conhecer melhor a tarefa de fluência de verbos que seria utilizada nos estudos posteriores. O artigo foi submetido ao periódico *Aging, Neuropsychology and Cognition*.

O segundo artigo intitula-se "*A behavioral study of the nature of verb production deficits in Alzheimer's disease*". Este estudo analisou a produção de verbos em pacientes com DA que recebem assistência no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) e foi submetido ao periódico *Brain and Language*.

O terceiro artigo intitula-se "*A behavioral and neuroimaging study of the nature of verb production deficits in the nonfluent variant of Primary Progressive Aphasia*". Este artigo foi resultado da pesquisa desenvolvida durante o Programa de Doutorado Sanduíche no Exterior (PDSE) no *Memory and Aging Center (MAC)* da *University of California, San Francisco (UCSF)*, que teve como orientadora no exterior a Profa. Dra. Maria Luisa Gorno-Tempini. O artigo será submetido à *Cortex*.

Considerações são apresentadas ao final da tese, assim como demais trabalhos e publicações realizados durante o período deste doutorado.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Estratégias de Busca

O tema de pesquisa desta tese de doutorado envolve a intersecção de conhecimentos de diferentes áreas científicas: neurologia, neuropsicologia, linguística e fonoaudiologia. Para fundamentá-la a partir da revisão de conceitos provenientes dessas diferentes áreas científicas, julgou-se mais adequado revisar os aspectos conceituais básicos a partir de uma revisão não sistemática da literatura. Esses aspectos foram a caracterização de verbos e substantivos; a descrição das tarefas de nomeação e fluência; a definição da DA e da APP não-fluente.

Para revisar as evidências científicas sobre a utilização das tarefas de fluência e nomeação de verbos na DA e na APP não-fluente foi realizada uma busca sistemática de literatura. Essa busca incluiu a base de dados PubMed, Scielo, Lilacs e Scopus. Foram incluídos apenas artigos de pesquisa originais; que avaliaram as tarefas de interesse na DA ou na APP não-fluente; que apresentaram informações suficientes para compreender os achados já no abstract ou que, quando foi necessário buscar informações no corpo do artigo, estiveram disponíveis na íntegra em inglês, português ou espanhol (Figura 1).

Para buscar estudos sobre fluência e nomeação de verbos na DA pesquisou-se os seguintes termos no título e resumo dos artigos: “*action fluency*” OR “*verb fluency*” AND “*alzheimer’s disease*” e seguidamente através dos termos “*action naming*” OR “*verb naming*” AND “*alzheimer’s disease*”. A mesma busca foi realizada em estudos sobre APP não-fluente: “*action fluency*” OR “*verb fluency*” AND “*nonfluent primary progressive aphasia*” OR “*nonfluent PPA*” OR “*progressive nonfluent aphasia*” e seguidamente através dos termos “*action naming*” OR “*verb naming*” AND “*nonfluent primary progressive aphasia*” OR “*nonfluent PPA*” OR “*progressive nonfluent aphasia*”.

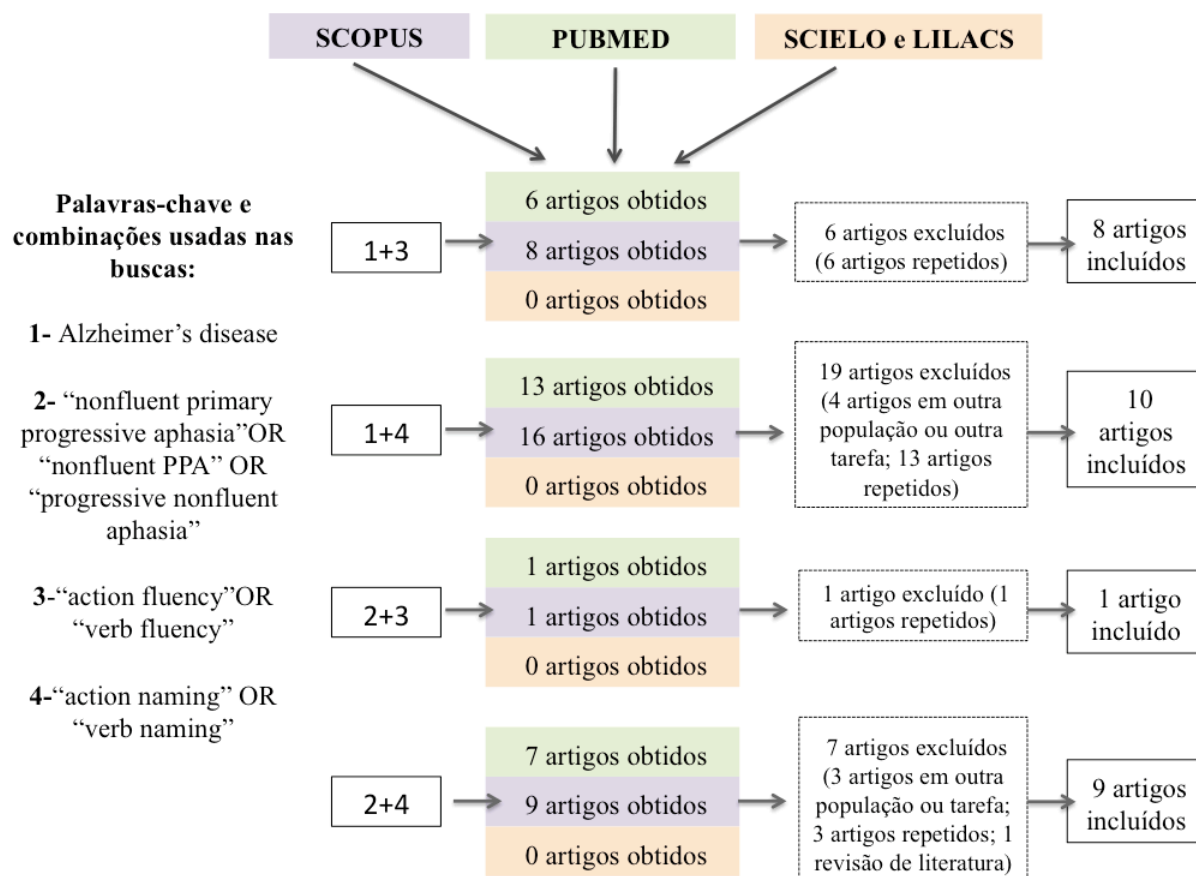


Figura 1: Fluxograma de busca, exclusão e inclusão de artigos na busca sistemática.

2.2 Caracterização de Verbos e Substantivos

Verbos e substantivos são definidos como as duas principais e mais frequentes classes gramaticais na grande maioria das línguas (21). Essas duas classes de palavras são essenciais para a construção de frases e é em torno delas que define-se o significado dos enunciados (1).

Substantivos são palavras que designam seres, objetos, atos, conceitos ou nomes (19,20). No português brasileiro podem ser flexionados em número, gênero e grau (22).

Verbos são palavras que têm um significado de relação; designam ações, fenômenos, estados, processos ou desempenham a função de ligação (22,23). No português brasileiro verbos podem variar de acordo com o modo, tempo, pessoa e número (22).

Quanto às diferenças entre verbos e substantivos é possível observar, antes de tudo, que eles se diferenciam quanto à função e às diferentes infleções (morfologia). Além disso,

eles podem se diferenciar por outras características, como as relações sintáticas, a idade de aquisição, a frequência de ocorrência na língua, a imageabilidade (quando são representados em figuras) e o tempo de reação para acessar essas palavras.

Durante o processo de aquisição da linguagem, as crianças adquirem substantivos antes de verbos (24–26). Essa diferença na aquisição de verbos e substantivos parece ser dependente da imageabilidade, já substantivos apresentam maiores níveis de imageabilidade (24).

Além do fato de verbos apresentarem maiores variações morfológicas que os substantivos, devido às suas diferentes flexões, verbos fazem mais relações sintáticas com outras palavras do que substantivos. Quando um verbo se relaciona apenas com uma palavra (com o sujeito), diz-se que ele tem um argumento ou que é intransitivo; quando se relaciona com duas palavras (sujeito e um objeto) diz-se que ele tem dois argumentos ou que é transitivo; quando se relaciona com três palavras (sujeito e dois objetos) diz-se que ele tem três argumentos ou que é bitransitivo (1,20,27).

Verbos parecem ter uma representação semântica mais rasa e com um menor compartilhamento de características semânticas do que substantivos. Ou seja, há uma relação hierárquica maior entre conceitos semânticos que definem substantivos do que verbos (20).

Quanto à frequência de ocorrência dessas classes gramaticais, há um maior número de substantivos de baixa frequência do que de verbos e um maior número de verbos (Ex.: ser, fazer, dar) de alta frequência do que de substantivos (20).

Quando sujeitos saudáveis tem que nomear verbos ou substantivos eles levam mais tempo para realizar o acesso lexical dos verbos do que dos substantivos (19). Esse tempo é, chamado de tempo de reação ou *reaction time*. Acredita-se que essa diferença do tempo de reação seja um consequência de todas as diferenças entre essas classes gramaticais citadas anteriormente, que tornam os verbos mais complexos que os substantivos.

De modo geral, em relação aos substantivos, verbos fazem mais flexões (têm mais variações morfológicas), têm mais relações sintáticas com outras palavras nas frases, são adquiridos mais tarde no processo de aquisição da linguagem, têm uma relação semântica menos hierárquica (portanto mais horizontal que vertical, mais coordenada que subordinada), têm um maior número de palavras de alta frequência e apresentam tempos de reação para

nomeação mais longos. Todas essas características indicam que verbos tendem a ser linguisticamente mais complexos que substantivos.

2.3 Processamento de verbos e substantivos

De acordo com Vigliocco e colaboradores (1), há na literatura diferentes modelos de como verbos e substantivos são processados ou como essas palavras são recuperadas do léxico sob o ponto de vista psicolinguístico e neural. Tais teorias citadas por esses autores serão aqui descritas e complementadas por algumas visões cognitivistas atualmente debatidas.

Os **modelos de processamento psicolinguístico** apresentam diferentes visões que discutem: o momento em que acreditam que a informação sobre a classe gramatical se torna disponível durante o processamento linguístico; se o conhecimento sobre a classe gramatical é requerido ou não; e se o conhecimento sobre classe gramatical se distingue do conhecimento semântico. Os principais modelos de processamento linguístico são:

Teoria Lexicalista: para essa teoria a classe gramatical é especificada em um nível lexical. A classe gramatical é automaticamente e necessariamente recuperada sempre que uma palavra é compreendida ou produzida (tanto em sentenças quanto em palavras isoladas). Para aqueles autores que têm uma visão mais flexível dessa teoria, essas classes gramaticais são lexicalmente representadas mas ativadas apenas quando necessário (não para palavras isoladas, por exemplo, mas apenas em sentenças). Essa visão origina-se da teoria da Gramática Léxico-Funcional (1,28).

Visão Combinatorial: segundo esta visão, a classe gramatical não é lexicalmente especificada, mas é parte de um processo de integração/cominação que se aplica às palavras durante o processamento de sentenças (é um conhecimento procedural). Este processo poderia ser realizado por um sistema distinto daquele usado para a recuperação lexical (1,29–31). Parte dessa corrente vem da linguística Generativista (1,32).

Visão emergentista: para esta visão, a informação sobre as classes gramaticais não é nem parte de nosso léxico, nem um conhecimento procedural, mas sim uma propriedade emergente da combinação de contrastes, especialmente de contrastes semânticos. Assim substantivos prototípicos se referem a objetos e verbos prototípicos se referem a ações. Essa visão se alinha com as visões da Linguística Cognitivista e Funcionalista, sugerindo que as

categorias lexicais são noções prototípicas com fronteiras difusas que se fundamentam em dimensões semânticas e pragmáticas. Nesta perspectiva, os verbos denotam eventos dinâmicos e estados de curto prazo, enquanto substantivos denotam estados ou propriedades que são assuntos de longo prazo; substantivos são prototípicos referindo expressões, enquanto verbos são expressões predicativas prototípicas (1,31,33,34). No entanto, contrastes fonológicos contribuem, junto com os contraste semânticos, para aumentar o poder da diferenciação das palavras nessas classes gramaticais (1).

Os **modelos de processamento neural** podem ser divididos basicamente em três hipóteses e discutem sobre: os substratos neurais de verbos e substantivos; se verbos e substantivos são representados dissociadamente ou não no cérebro; e se a representação dessas palavras depende de informações gramaticais ou semânticas. A figura 2 representa esquematicamente as três hipóteses.

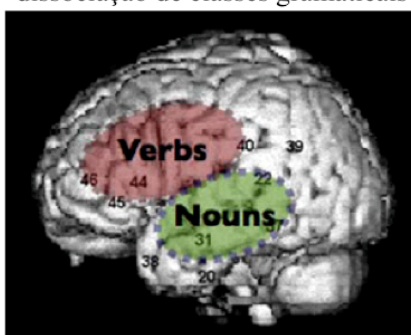
A *primeira hipótese*, surgiu a partir de evidências neuropsicológicas em estudos sobre lesões cerebrais (1,35,36). Para esta hipótese, verbos e substantivos são processados em redes neurais separadas, sendo que verbos engajam áreas frontais inferiores esquerdas e substantivos áreas temporais esquerdas. Nós definimos a primeira hipótese como um modelo neural de dissociação de classes gramaticais.

Para a *segunda hipótese*, verbos e substantivos não são processados separadamente devido a um critério exclusivamente lexical ou semântico, mas sim em decorrência de seus processos morfossintáticos (1,37–39). Por exemplo, o lobo temporal esquerdo estaria engajado no processo que integra substantivos em frases, enquanto as áreas frontal média e frontal inferior esquerdas estariam engajadas na integração de verbos em frases. Nós definimos a segunda hipótese como um modelo neural de dissociação de processos morfossintáticos das classes gramaticais.

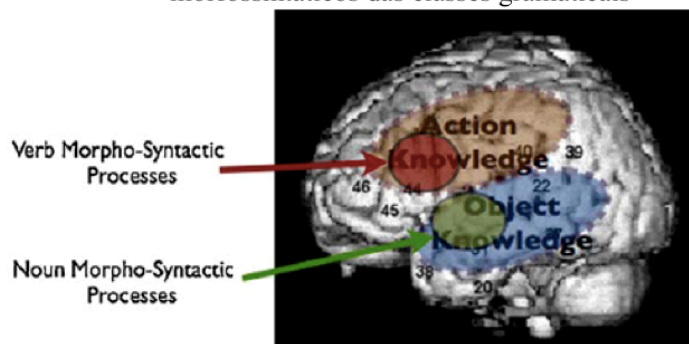
Finalmente, para a *terceira hipótese* de processamento neural, não há uma dissociação neural para palavras de diferentes classes gramaticais, mas sim uma separação para palavras com diferente conteúdo semântico. Deste modo, não são verbos e substantivos que são processados separadamente, mas sim palavras com conteúdo de ação e de objetos, por exemplo. A extensão da rede que estaria engajada nesses processos seria dependente da demanda e da complexidade da situação (1). Nessa hipótese, o giro frontal inferior (GFI) que foi descrito por alguns estudos como uma área ativada ou importante para a produção de verbos (40,41), não seria exclusividade de verbos, mas sim de palavras que exigem uma maior demanda de processamento linguístico (42). Um estudo, ao buscar os substratos neurais

de verbos e substantivos através de técnicas de ressonância magnética (RM) funcional, encontrou resultados condizentes com esta hipótese, já que as ativações encontradas pareceram ser dirigidas por aspectos semânticos e não por aspectos lexicais (43). Nós definimos a terceira hipótese como um modelo neural de dissociação das categorias semânticas ação e objeto.

1ª HIPÓTESE: modelo de dissociação de classes gramaticais



2ª HIPÓTESE: modelo de dissociação de processos morfossintáticos das classes gramaticais



3ª HIPÓTESE: modelo de dissociação das categorias semânticas ação e objeto

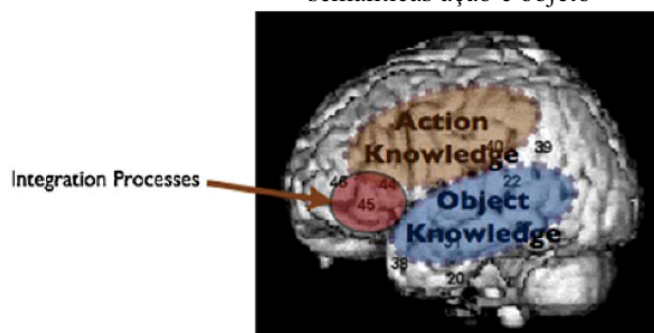


Figura 2 – Representação esquemática dos diferentes modelos neurais a respeito do processamento de verbos e substantivos, proposto por Vigliocco e colaboradores (1).

Fonte: Vigliocco G, Vinson DP, Druks J, Barber H, Cappa SF. Nouns and verbs in the brain: a review of behavioural, electrophysiological, neuropsychological and imaging studies. *Neurosci Biobehav Rev.* 2011 Jan;35(3):407–26.

Há, atualmente, alguns **modelos cognitivos** que debatem a representação de diferentes conhecimentos semânticos. Um dos pontos discutidos é a representação de ações e objetos, que podem ser designados por verbos e substantivos e que são, portanto, de interesse para esta

revisão. Tais modelos questionam especialmente o envolvimento das áreas motoras e sensoriais do cérebro nesses processos.

O *modelo da cognição incorporada, ou corporificada (embodied cognition)*, defende a idéia de que conceitos utilizam áreas sensoriais e motoras propriamente ditas para constituir sua informação. Deste modo, a representação semântica de palavras de ação, como os verbos, necessitaria do envolvimento de áreas sensoriais e motoras utilizadas para o ato motor propriamente dito. Esta teoria é suportada por: 1, estudos que mostraram que pacientes com dano em áreas ou circuitos sensório-motores apresentam déficits no processamento de verbos ou palavras relacionadas à ação (36,44,45); 2, estudos sobre sistema de neurônios espelho que foram descobertos na área F5 do cérebro de macacos e observou-se que estes neurônios eram ativados tanto durante a execução de ações quanto durante a observação e simulação de ações (46–48). Algumas evidências indicam que estes neurônios também estão localizados no cérebro humano na área BA 44 (49) e em regiões mais dorsais do córtex pré-motor e no lobo parietal inferior (50–53); e 3, estudos com RM funcional que mostraram ativações em áreas motoras adjacentes (em um modo somatotópico) quando pacientes leram ou ouviram palavras de ações ou sentenças relacionadas à partes do corpo (54,55).

Quando autores que discutem o modelo da cognição incorporada se referem ao seu modelo oposto, referem-se a este como *cognição desincorporada (disembodied cognition)* (56). Para este modelo, conceitos não usam áreas sensoriais e motoras para constituírem sua informação; conceitos são simbólicos e abstratos e os processos cognitivos envolvidos são modulares. Esse modelo integra as teorias cognitivas tradicionais ou o chamado cognitivismo clássico (57).

Apresentamos como um terceiro e último modelo cognitivo o modelo *Grounding by Interaction*. De acordo com este modelo, conceitos são, ao menos em algum nível, abstratos e simbólicos. No entanto, a informação sensorial e motora pode instanciar a informação ao acesso conceitual. Os autores que defendem essa visão dizem que a informação sensorial e motora não é constitutiva dos conceitos, mas que os conceitos “vestem” a informação sensorial e motora (56).

2.4 Tarefas de nomeação oral de figuras e fluência verbal

A *tarefa de nomeação oral de figuras* exige que o participante identifique uma imagem e descreva-a utilizando uma palavra. A nomeação é considerada uma tarefa

elementar da linguagem humana. As tarefas de nomeação oral podem utilizar diferentes tipos de imagens, como ações ou objetos (58,59).

Quanto aos processos cognitivos envolvidos na nomeação oral de figuras, pode-se dizer que ocorrem os seguintes processos, em um modo sequencial (mas não obrigatoriamente independente): identificação visual da imagem; identificação do conceito expresso na imagem; acesso à representação lexical do nome do conceito; geração da resposta a partir do ato motor (58,60). Para Glaser (59), a nomeação de figuras envolve dois grandes componentes: 1, uma memória semântica abstrata, que é funcionalmente conectada com o processamento da imagem, isto é, com a percepção e a ação; 2, um léxico que provém facilidades de armazenamento e processamento para todo o conhecimento linguístico e as habilidades além da semântica.

Quanto aos substratos neurais da nomeação de figuras, estudos eletrofisiológicos apontam que o processamento semântico envolve áreas temporais posteriores esquerdas e áreas occipitais anteriores esquerdas; já o processamento lexical envolve os giros temporal médio e temporal superior posterior nos hemisférios esquerdo. No entanto, diferentes áreas podem estar envolvidas em diferentes conteúdos semânticos. Com relação ao planejamento articulatorio, ele recruta o córtex pré-motor/pré-central e o GFI (61,62). Um estudo que utilizou tractografia para verificar as vias envolvidas na nomeação, sugere que há duas vias envolvidas no processamento visual da linguagem (63). Uma via mais basal que liga o lobo occipital ao córtex temporal póstero-basal e mediado pelo fascículo longitudinal esquerdo que subserve ao reconhecimento visual. Outra via superior e mais medial no cérebro, que liga o pólo occipital às áreas frontais e que está envolvida no processamento de nomeação (processamento semântico).

Um dos estudos atribuiu a nomeação de objetos (substantivos) a áreas temporais superiores esquerdas, e a nomeação de ações (verbos) a uma ampla área que se estendeu desde áreas prefrontais esquerdas até áreas temporais superiores esquerdas (64). No entanto, tais diferenças devem ser interpretadas cautelosamente, levando em consideração a metodologia utilizada nas figuras e considerando todas possíveis teorias (apresentadas na seção anterior) que discutem a factibilidade da dupla dissociação gramatical e/ou semântica.

A *fluência verbal* é definida como uma tarefa onde é solicitado ao participante gerar o máximo de palavras possível dentro de um tempo determinado (geralmente um minuto) e a

partir de uma dica prévia (65). Testes de fluência verbal são utilizados na rotina neurológica e psiquiátrica e são recomendados como um item de rastreio de demência (66).

Os testes de fluência verbal mais conhecidos são a fluência semântica (geração de palavras de uma categoria semântica específica, como animais ou frutas, por exemplo) (65,67,68), a fluência fonêmica (geração de palavras que comecem com uma determinada letra) (65,69) e a fluência de verbos ou ações (geração de verbos ou palavras que representam “coisas que as pessoas podem fazer”) (60,65,70).

De modo geral, as tarefas de fluência verbal são descritas como instrumentos que avaliam a linguagem e funções executivas. São um modo rápido de obter medidas sobre o processo de busca e de acesso à informação lexical, velocidade de processamento, recuperação da palavra, memória de trabalho, aspectos semântico, fonológico e executivo (65). No entanto, quando as diferentes tarefas de fluência verbal são levadas em consideração isoladamente elas podem fornecer informações um pouco diferenciadas. A fluência semântica depende mais de aspectos semânticos, enquanto que a fluência fonêmica depende mais de aspectos fonológicos e executivos (65). A fluência de verbos têm sido descrita como um marcador de comprometimento frontoestriatal e foi sugerida como uma nova medida de função executiva, não medida por outros testes tradicionais (4,60,65,70).

Os substratos neurais da fluência verbal envolvem predominantemente áreas frontais (65). A fluência fonêmica foi associada com ativação do córtex pré-frontal direito e esquerdo, giro cingulado e cerebelo direito (71). A fluência semântica foi associada com ativação do lobo temporal medial esquerdo (parte média da formação hipocampal e giro parahipocampal posterior) e com ativação de amplas áreas no córtex frontal esquerdo (GFI, giro precentral, parte medial do giro frontal superior) e também com o córtex frontal direito (parte orbital do GFI) e córtices retrospleniais bilaterais (72). Não foram encontrados estudos investigando os substratos neurais do teste de fluência de verbos em sujeitos saudáveis. Porém, um teste de geração de verbos, que é semelhante à fluência de verbos mas exige a geração de um verbo a partir de um substantivo, foi associado à ativação dos giros frontais superior, médio e inferior (BA 44, 45, 47, 9, 46 e 6) no hemisfério esquerdo (73).

2.5 Doença de Alzheimer

2.5.1 Descrição da doença de Alzheimer

A DA é uma doença neurodegenerativa de início insidioso e caracterizada por prejuízo cognitivo (pelo menos dois domínios cognitivos) e funcional decorrentes da neurodegeneração. O prejuízo cognitivo pode ser amnésico (quando o principal domínio afetado é a memória) ou não-amnésico (quando o principal domínio afetado é linguagem, habilidade visuo-espacial ou funções executivas). O diagnóstico clínico da DA ocorre na ausência de outros comprometimentos neurológicos que possam explicar o prejuízo cognitivo (74,75).

Braak e Braak (76) definiram estágios de evolução neuropatológica. Os achados de emaranhados neurofibrilares permitiram uma relação de evolução neuropatológica da doença com a evolução da severidade da apresentação clínica da DA. Conforme esse estadiamento, nas fases pré-clínicas da doença os emaranhados neurofibrilares localizam-se em região transentorrinal; na DA clinicamente incipiente, os emaranhados neurofibrilares encontram-se em um estágio entorrinal; e na DA completamente instalada, os emaranhados neurofibrilares atingem um estágio isocortical. Estudos de neuroimagem descreveram como sinais precoces da DA redução bilateral no volume do hipocampo, do córtex entorrinal e do cíngulo posterior (77–79).

Os achados patológicos que caracterizam essa doença são as placas amiloides e os emaranhados neurofibrilares. A hipótese da cascata amiloide sugere que a clivagem da proteína precursora da amiloide (APP) formando os peptídeos β -amiloides ($A\beta$ 1-40 e $A\beta$ 1-42) pela beta e gama secretase causa um acúmulo extracelular e depósito da proteína $A\beta$, desencadeando disfunção e morte neuronal no cérebro, como resultado de um efeito tóxico da carga amiloide. Os emaranhados neurofibrilares são constituídos pela proteína microtubular Tau. A hipótese da cascata amiloide acredita que o efeito tóxico do depósito de $A\beta$ causa mudanças na estrutura da proteína Tau (hiperfosforilação) formando os emaranhados neurofibrilares. No entanto essa relação entre $A\beta$ e Tau ainda não é bem compreendida (80).

2.5.2 Evidências sobre estudos com nomeação de verbos na doença de Alzheimer

Os primeiros estudos que avaliaram a nomeação de verbos e de substantivos na DA encontraram uma pior performance em substantivos do que em verbos. Tais estudos

justificaram esse achado pelo fato de verbos dependerem de regiões cerebrais frontais, as quais são relativamente preservadas na fase inicial da DA (15,16,81).

Alguns problemas metodológicos foram encontrados na marcação das características psicolinguísticas das figuras usadas nesses primeiros estudos e um estudo posterior testou novamente essa hipótese corrigindo esses vieses (17). Este estudo encontrou que tanto os sujeitos controle quanto os com DA nomearam mais rápido e com menos erros as figuras que representavam substantivos, mas que os pacientes com DA apresentaram uma exacerbação das performances obtidas nos sujeitos controles. Portanto, os autores não confirmaram a hipótese dos estudos anteriores e explicam que a nomeação de verbos esteve prejudicada provavelmente porque, apesar da DA acometer mais os lobos temporais mediais nas fases iniciais da DA, alguma perda neuronal já ocorre nos lobos frontais. Além disso, eles ressaltam que o giro temporal médio também tem um papel importante na percepção da ação.

Nomear verbos parece ser mais difícil do que nomear substantivos para sujeitos não só com DA, mas também com Demência Frontotemporal (DFT) (5,44,82), PSP, DCB, APP não-fluente (5) e na DP com demência (83). A discrepância entre o desempenho na nomeação de verbos e de substantivos parece ser semelhante entre sujeitos com DA e vfDFT, mas parece não ser tão acentuada quanto naqueles com PSP, DCB, APP não-fluente (5) e DP com demência (83). O prejuízo na nomeação de verbos indica que ele não é um achado cognitivo/linguístico exclusivo de uma única patologia neurológica.

Ao analisar aspectos semânticos e gramaticais da nomeação de verbos na DA e na afasia agramatical, foi possível concluir que fatores gramaticais (estrutura sintática, argumentos) são importantes para a afasia agramatical, enquanto que fatores semânticos foram importantes para a DA. Os pacientes com DA apresentaram uma quebra no sistema semântico-lexical dos verbos, no sentido “*bottom-up*”. No topo da hierarquia lexical estão as palavras superordenadas e os pacientes com DA parecem ter esse tipo de palavras menos prejudicado. Essa evidência mostra que a natureza dos déficits na nomeação de verbos é diferente nessas duas doenças (18).

A nomeação de verbos e frequência das figuras utilizadas na nomeação também foi capaz de prever a severidade da DA em uma população chinesa (84).

Sintetizando os achados sobre nomeação de verbos na DA, pôde-se concluir que essa tarefa está prejudicada na DA, porém doenças que acometem predominantemente regiões

frontais do cérebro são mais prejudicadas. A degradação de verbos segue um sentido que parece ser das palavras menos frequentes para as mais frequentes e progride juntamente com a progressão da doença. Especula-se que o prejuízo na nomeação de verbos na DA possa ser por comprometimento temporal ou frontal do cérebro. Há um indício de que a natureza desse déficit seja semântica, porém essa evidência não permite distinguir os fatores semântico e lexicais, e os estudos não questionam o aspecto executivo.

2.5.3 Evidências sobre estudos com fluência de verbos na doença de Alzheimer

Pacientes com DA tendem a apresentar um desempenho pior que adultos e idosos saudáveis e que sujeitos com DP em todas categorias da fluência verbal (85). No entanto, quando considera-se apenas a fluência de verbos, pacientes com DA apresentam um desempenho significativamente pior que seus controles saudáveis mas, por outro lado, são menos comprometidos que sujeitos com lesões predominantemente frontais ou fronto-subcorticais (como aqueles com DP com ou sem demência, com DFT, hidrocefalia de pressão normal (HPN) e demência por corpos de Levy) (4,83,85,86).

As fluências semântica, fonêmica e de verbos foram estudadas no comprometimento cognitivo subjetivo (CCS), no comprometimento cognitivo leve (CCL) e na DA. A fluência de verbos diferiu significativamente o CCL dos demais grupos. Os autores sugerem que essa fluência pode ser um marcador linguístico de demência incipiente, pois o prejuízo na fluência de verbos no CCL pode ser resultado do processo degenerativo inicial na região parahipocampal (87).

Apesar de sujeitos com DA não apresentarem um comprometimento tão significativo como sujeitos com comprometimentos frontais ou fronto-subocorticais apresentam na tarefa de fluência de verbos, é inegável que eles também apresentam desempenho alterado nesta tarefa. O processamento de verbos tem sido descrito como dependente de redes cerebrais frontais, fato que até então, não esclarece o porquê de pacientes com DA terem prejuízo nessa tarefa. Um estudo procurou entender o que causa o prejuízo na fluência de verbos na DA e encontrou que tal prejuízo foi predito por um fator de hipoperfusão temporal, especificamente um envolvimento primário do pólo temporal e do lobo temporal medial, e também por baixa escolaridade (88). Tais autores justificam o achado pelo fato de que os córtices entorrinal e perirrinal (pertencentes ao pólo temporal) são precocemente afetados na DA. Segundo eles,

como o córtex perirrinal tem conexões com o córtex motor frontal e tem projeções subcorticais para os gânglios basais, prosencéfalo basal e amígdala, prejuízos cognitivos que parecem déficits fronto-subcorticais, podem, na verdade, ser resultado de lesões no pólo temporal que resultaram em desconexões com regiões frontais e subcorticais.

Na população chinesa com DA a fluência de verbos mostrou-se associada com a gravidade da doença (84). No entanto, a interpretação desses resultados, com o objetivo de trazer para a nossa população, deve ser feita cautelosamente devido às extremas diferenças na estrutura das línguas em questão.

Em suma, as evidências mostram que pacientes com DA apresentam baixo desempenho na fluência de verbos (que pode progredir com a gravidade da doença), porém pacientes com comprometimentos predominantemente frontais são mais prejudicados. Até então, o prejuízo na fluência de verbos na DA é explicado pelo comprometimento temporal e, conseqüentemente, pela interrupção de suas conexões com as estruturas frontais e frontosubcorticais que são essenciais para o desempenho dessa tarefa. Não foram encontrados estudos com o objetivo específico de investigar a natureza cognitiva desse déficit.

2.6 Afasia Progressiva Primária não-fluente

2.6.1 Descrição da Afasia Progressiva Primária não-fluente

A APP é um transtorno de linguagem progressivo decorrente de atrofia em áreas cerebrais frontais e/ou temporais. Para que tal diagnóstico clínico seja feito, o paciente deve apresentar como principal característica o prejuízo na linguagem, prejuízo funcional decorrente da afasia, e a afasia deve ser o déficit mais proeminente nas fases iniciais da doença (89).

De acordo com o perfil linguístico a APP pode ser dividida em três variantes (90): a variante semântica (dificuldade de conhecimento semântico e de compreensão de palavras, entre outras características), a variante logopênica (dificuldade de repetição de sentenças e de recuperação de palavras isoladas, entre outras características) e a variante não-fluente (ou agramatical) que é a variante de interesse para esta tese de doutorado.

A APP não-fluente tem como principais características a presença de agramatismo na fala; e/ou de esforço, fala hesitante, distorções nos sons da fala e apraxia de fala. Além disso, esses pacientes podem apresentar dificuldades para compreender sentenças gramaticalmente complexas, porém tendem a apresentar a compreensão de palavras isoladas e o conhecimento semântico preservado (90–92).

Além do comprometimento na linguagem, pacientes com APP não-fluente frequentemente evoluem para uma síndrome motora generalizada, que pode ser compatível com a síndrome corticobasal ou com a PSP (93–96).

O perfil linguístico e cognitivo da APP não-fluente é decorrente do comprometimento (atrofia, hipometabolismo) em regiões frontoinsulares posteriores do hemisfério esquerdo (GFI, ínsula, área motora suplementar, área pré-motora), e também dos tratos dorsais do hemisfério esquerdo (90,97,98).

Os achados patológicos mais frequentemente relacionados com a APP não-fluente são a degeneração lobar frontotemporal (DLFT) por patologia Tau, seguida da DLFT por *TAR DNA binding protein of 43 kDa* (TDP-43) do tipo A (90,99,100).

2.6.2 Evidências sobre estudos com nomeação de verbos na Afasia Progressiva Primária não-fluente

A literatura mostra que pacientes com APP não-fluente apresentam uma performance significativamente pior na nomeação de verbos do que na de substantivos (5,6,13,101,102). Quando a nomeação oral dessas classes gramaticais na APP não-fluente foi comparada com a nomeação escrita, a primeira foi significativamente pior que a segunda (102).

Além disso, esses pacientes apresentaram um efeito de transitividade na nomeação de verbos, produzindo com melhor acurácia em verbos intransitivos do que em verbos transitivos (6). Isso demonstra que a produção de verbos gramaticalmente mais complexos é mais difícil na APP não-fluente, podendo ser um reflexo do agramatismo apresentado por essa variante.

Apenas um estudo não encontrou diferença significativa entre a nomeação de verbos e substantivos na APP não-fluente. Porém, esse mesmo grupo de pacientes apresentou dificuldade de concordância gramatical e de tempo verbal dos verbos em um teste de

completar histórias (103). A ausência de diferença entre as classes gramaticais foi justificada pelos autores como uma decorrência de uma adequada marcação psicolinguística das figuras. Porém, os estudos que encontraram diferenças também demonstraram controlar esse aspecto metodológico adequadamente. Portanto, características da amostra deste último estudo também podem ter direcionado o resultado.

Os estudos que encontraram prejuízo na nomeação de verbos na APP não-fluente, associam esse achado ao dano nas estruturas cerebrais frontais (5,101,102). Tais estruturas frontais danificadas podem ter participação tanto no processamento gramatical quanto nos circuitos motores. Deste modo, o prejuízo na produção de verbos ora é explicada pelo prejuízo gramatical (102) e ora pelo prejuízo motor (5).

De modo geral, pode-se concluir que o prejuízo na nomeação de verbos é comumente encontrado na APP não-fluente. Esse prejuízo é consequência do dano nos circuitos cerebrais frontais. Há indícios de fatores gramaticais interferindo na produção de verbos (transitividade), o que leva a pensar que esse déficit seja decorrente do agramatismo. Por outro lado, não há estudos analisando fatores motores na nomeação de verbos mas, mesmo assim, a influência do aspecto motor é apontada como uma possibilidade devido ao dano nas áreas motoras do cérebro.

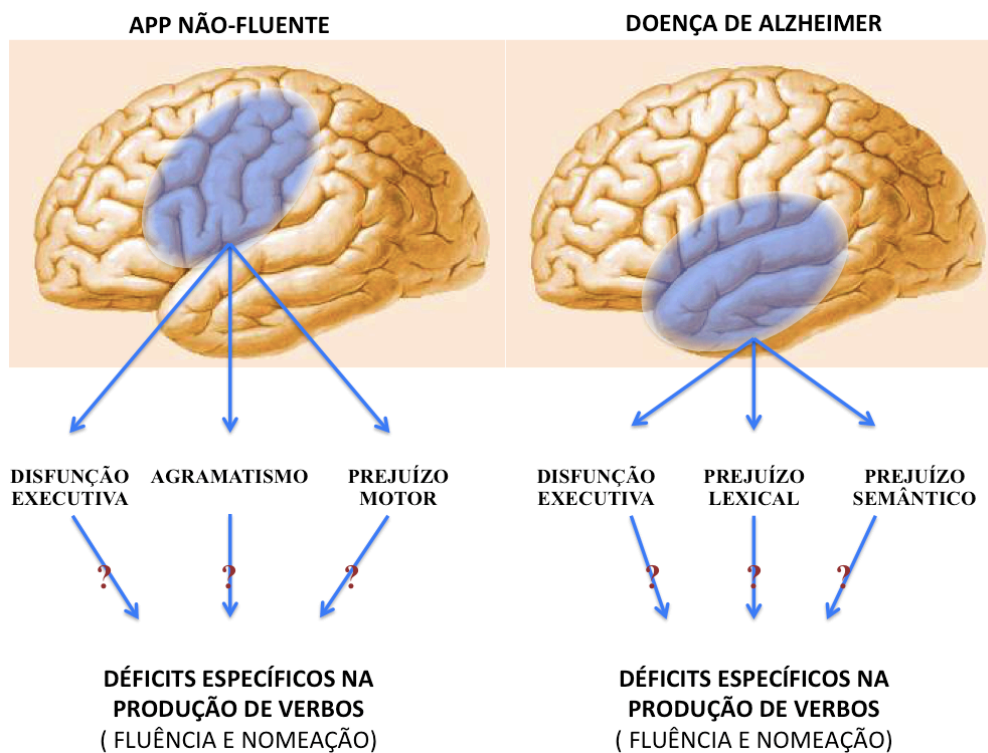
2.6.3 Evidências sobre estudos com fluência de verbos na Afasia Progressiva Primária não-fluente

Foi encontrado apenas um estudo avaliando a fluência de verbos na APP não-fluente (4). Nesse estudo o grupo de pacientes em questão foi composto por pacientes com APP não-fluente e por pacientes com variante comportamental da DFT. Eles apresentaram a fluência de verbos significativamente pior que fluência semântica (animais). O achado foi utilizado pelos autores como evidência de que o processamento de verbos depende mais de regiões frontais e subcorticais. Os autores comentam que o prejuízo na fluência de verbos pode estar relacionado ao prejuízo executivo encontrado nesses pacientes, mas também ao fato do processamento de verbos poder estar “entrelaçado” com o plano motor.

Há uma evidente carência de estudos sobre fluência de verbos na APP não-fluente. Mais estudos são necessários a fim de confirmar esse achado e verificar se ele ocorre por

prejuízo executivo ou motor, como citado no estudo anterior, ou por prejuízo gramatical, como sugerido na nomeação de verbos.

3 MARCO TEÓRICO



Este marco teórico sintetiza as relações teóricas principais que fundamentam a tese (de um modo ilustrativo e simplificado). O comprometimento de diferentes circuitos cerebrais na APP não-fluente e na DA leva a diferentes achados cognitivos que podem estar dirigindo o prejuízo na produção de verbos. Achados específicos nas tarefas de fluência e nomeação de verbos poderão refletir a natureza desse prejuízo.

4 JUSTIFICATIVA

Este estudo justifica-se pontualmente por 4 razões:

- Há um aumento na expectativa de vida da população mundial que eleva as taxas de prevalência e incidência de doenças neurodegenerativas relacionadas ao envelhecimento. Consequentemente, há uma crescente necessidade de aprofundar estudos a cerca de doenças neurodegenerativas e da cognição no envelhecimento. Um melhor entendimento dos processos cognitivos envolvidos nessas doenças possibilita a compreensão dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos nas mesmas e oferece subsídios teóricos para **melhorar o processo diagnóstico e o desenvolvimento de terapias.**
- A linguagem é um domínio cognitivo que pode estar comprometido em diferentes patologias neurológicas. A dissociação na produção de verbos e substantivos já é descrita e conhecida em muitas delas. No entanto, ainda não é claro o que dirige essa dissociação em cada um dessas patologias. Há uma demanda de estudos que visem explorar diferentes paradigmas de pesquisa para melhor **compreender os substratos neurais e cognitivos do prejuízo de verbos** em cada grupo clínico.
- Ainda não está claro como diferentes classes gramaticais são processadas e representadas no cérebro. A dificuldade em compreender como a linguagem é processada no cérebro humano é decorrente da impossibilidade de realizar estudos com modelos animais. Os modelos de lesão cerebral ainda são os principais modelos para estudos de linguagem e qualquer análise a cerca do processamento de diferentes classes gramaticais contribui para o **entendimento da neurobiologia da linguagem.**
- Por último, a literatura descreve a dissociação entre verbos e substantivos em diferentes línguas indicando que, possivelmente, verbos e substantivos são representados no cérebro humano de modo independente da língua. No entanto, há **poucos estudos analisando o processamento de classes gramaticais específicas no Português Brasileiro.**

5 OBJETIVOS

5.1 Objetivo Principal

Estudar a produção de verbos em diferentes doenças neurodegenerativas e no envelhecimento normal através das tarefas de fluência e nomeação de verbos.

5.2 Objetivos Secundários

- Adaptar a tarefa de fluência de verbos de Piatt et al. (1999) para o português brasileiro, obtendo o desempenho da fluência de verbos em um grupo de idosos saudáveis residentes no sul do Brasil.
- Analisar a influência de fatores demográficos e clínicos sobre o desempenho na tarefa de fluência de verbos.
- Verificar se a aplicação de outras tarefas de fluência verbal interferem no desempenho da fluência de verbos.
- Investigar a natureza do comprometimento na produção de verbos de pacientes com DA leve e moderada, usando as tarefas de fluência e nomeação de verbos e comparando esses pacientes com seus controles saudáveis.
- Investigar a influência do fator lexical frequência da palavra nas tarefas de fluência e nomeação de verbos na DA.
- Investigar a natureza do comprometimento na produção de verbos em pacientes com APP não-fluente, através da avaliação das tarefas de fluência e nomeação de verbos e substantivos e comparando esses pacientes com seus controles saudáveis.
- Investigar a influência do fator semântico de manipulabilidade nas figuras da tarefa de nomeação na APP não-fluente.
- Investigar os correlatos neurais dos principais comprometimentos encontrados nas tarefas de nomeação e fluência de verbos na APP não-fluente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DA INTRODUÇÃO, REVISÃO BIBLIOGRÁFICA E CONSIDERAÇÕES FINAIS

1. Vigliocco G, Vinson DP, Druks J, Barber H, Cappa SF. Nouns and verbs in the brain: a review of behavioural, electrophysiological, neuropsychological and imaging studies. *Neurosci Biobehav Rev*. 2011 Jan;35(3):407–26.
2. Saccuman MC, Cappa SF, Bates EA, Arevalo A, Della Rosa P, Danna M, et al. The impact of semantic reference on word class: an fMRI study of action and object naming. *NeuroImage*. 2006 Oct 1;32(4):1865–78.
3. Spezzano LC, Radanovic M. Naming abilities. Differentiation between objects and verbs in aphasia. *Dement Neuropsychol*. 2010;4(4):287-292.
4. Davis C, Heidler-Gary J, Gottesman RF, Crinion J, Newhart M, Moghekar A, et al. Action versus animal naming fluency in subcortical dementia, frontal dementias, and Alzheimer's disease. *Neurocase*. 2010 Jun;16(3):259–66.
5. Cotelli M, Borroni B, Manenti R, Alberici A, Calabria M, Agosti C, et al. Action and object naming in frontotemporal dementia, progressive supranuclear palsy, and corticobasal degeneration. *Neuropsychology*. 2006 Sep;20(5):558–65.
6. Thompson CK, Lukic S, King MC, Mesulam MM, Weintraub S. Verb and noun deficits in stroke-induced and primary progressive aphasia: The Northwestern Naming Battery(). *Aphasiology*. 2012 May 1;26(5):632–55.
7. Rodríguez-Ferreiro J, Menéndez M, Ribacoba R, Cuetos F. Action naming is impaired in Parkinson disease patients. *Neuropsychologia*. 2009 Dec;47(14):3271–4.
8. Rodríguez-Ferreiro J, Cuetos F, Herrera E, Menéndez M, Ribacoba R. Cognitive impairment in Parkinson's disease without dementia. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2010 Oct 15;25(13):2136–41.
9. Cotelli M, Borroni B, Manenti R, Zanetti M, Arévalo A, Cappa SF, et al. Action and object naming in Parkinson's disease without dementia. *Eur J Neurol Off J Eur Fed Neurol Soc*. 2007 Jun;14(6):632–7.

10. Woods SP, Carey CL, Tröster AI, Grant I, HIV Neurobehavioral Research Center (HNRC) Group. Action (verb) generation in HIV-1 infection. *Neuropsychologia*. 2005;43(8):1144–51.
11. Woods SP, Weinborn M, Posada C, O’Grady J. Preliminary evidence for impaired rapid verb generation in schizophrenia. *Brain Lang*. 2007 Jul;102(1):46–51.
12. Badcock JC, Dragović M, Garrett C, Jablensky A. Action (verb) fluency in schizophrenia: Getting a grip on odd speech. *Schizophr Res*. 2011 Mar;126(1-3):138–43.
13. Silveri MC, Ciccarelli N. Naming of grammatical classes in frontotemporal dementias: linguistic and non linguistic factors contribute to noun-verb dissociation. *Behav Neurol*. 2007;18(4):197–206.
14. Luzzatti C, Raggi R, Zonca G, Pistarini C, Contardi A, Pinna G-D. Verb-noun double dissociation in aphasic lexical impairments: the role of word frequency and imageability. *Brain Lang*. 2002 Jun;81(1-3):432–44.
15. Williamson DJ, Adair JC, Raymer AM, Heilman KM. Object and action naming in Alzheimer’s disease. *Cortex J Devoted Study Nerv Syst Behav*. 1998 Sep;34(4):601–10.
16. Robinson G, Rossor M, Cipolotti L. Selective sparing of verb naming in a case of severe Alzheimer’s disease. *Cortex J Devoted Study Nerv Syst Behav*. 1999 Jun;35(3):443–50.
17. Druks J, Masterson J, Kopelman M, Clare L, Rose A, Rai G. Is action naming better preserved (than object naming) in Alzheimer’s disease and why should we ask? *Brain Lang*. 2006 Sep;98(3):332–40.
18. Kim M, Thompson CK. Verb deficits in Alzheimer’s disease and agrammatism: implications for lexical organization. *Brain Lang*. 2004 Jan;88(1):1–20.
19. Szekeley A, D’Amico S, Devescovi A, Federmeier K, Herron D, Iyer G, et al. Timed action and object naming. *Cortex J Devoted Study Nerv Syst Behav*. 2005 Feb;41(1):7–25.

20. Mätzig S, Druks J, Masterson J, Vigliocco G. Noun and verb differences in picture naming: past studies and new evidence. *Cortex J Devoted Study Nerv Syst Behav.* 2009 Jun;45(6):738–58.
21. Luuk E. Nouns, verbs and flexibles: implications for typologies of word classes. *Lang Sci.* 2010 May;32(3):349–65.
22. Luft CP. *Minidicionário Luft.* São Paulo: Ática; 2002. 688 p.
23. Goldberg E, Goldfarb R. Grammatical category ambiguity in aphasia. *Brain Lang.* 2005 Nov;95(2):293–303.
24. McDonough C, Song L, Hirsh-Pasek K, Golinkoff RM, Lannon R. An image is worth a thousand words: why nouns tend to dominate verbs in early word learning. *Dev Sci.* 2011 Mar;14(2):181–9.
25. Tomasello M, Akhtar N, Dodson K, Rekau L. Differential productivity in young children's use of nouns and verbs. *J Child Lang.* 1997 Jun;24(2):373–87.
26. D'Odorico L, Fasolo M. Nouns and verbs in the vocabulary acquisition of Italian children. *J Child Lang [Internet].* 2007 Nov [cited 2014 Nov 15];34(04). Available from: http://www.journals.cambridge.org/abstract_S0305000907008240
27. Garbin G, Collina S, Tabossi P. Argument structure and morphological factors in noun and verb processing: an fMRI study. *PloS One.* 2012;7(9):e45091.
28. Kaplan R, Bresnan J. Lexical-Functional Grammar: A formal system for grammatical representation. In: Bresnan, J (Ed), *The Mental Representation of Grammatical Relations.* Cambridge: MIT Press; 1982. p. 173–281.
29. Garrett M. Syntactic processes in sentence production. In: Wales, RJ, Walker, E (Eds), *New Approaches to Language Mechanisms.* Amsterdam: North Holland Publishing Company; 1976. p. 231–55.
30. Garrett M. The organization of processing structure for language production: applications to aphasic speech. In: Caplan, D, Lecours, AR, Smith, A (Eds), *Biological Perspectives on Language.* Massachusetts: The MIT Press; 1984. p. 172–93.

31. Kemmerer D. Word classes in the brain: implications of linguistic typology for cognitive neuroscience. *Cortex J Devoted Study Nerv Syst Behav.* 2014 Sep;58:27–51.
32. Baker M. *Lexical Categories: Verbs, Nouns and Adjectives.* Cambridge: Cambridge University Press; 2003.
33. Elman JL. An alternative view of the mental lexicon. *Trends Cogn Sci.* 2004 Jul;8(7):301–6.
34. Croft W. *Radical Construction Grammar: Syntactic Theory in Typological Perspective.* Oxford: Oxford University Press; 2001.
35. Caramazza A, Hillis AE. Lexical organization of nouns and verbs in the brain. *Nature.* 1991 Feb 28;349(6312):788–90.
36. Daniele A, Giustolisi L, Silveri MC, Colosimo C, Gainotti G. Evidence for a possible neuroanatomical basis for lexical processing of nouns and verbs. *Neuropsychologia.* 1994 Nov;32(11):1325–41.
37. Shapiro KA, Moo LR, Caramazza A. Cortical signatures of noun and verb production. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006 Jan 31;103(5):1644–9.
38. Shapiro K, Caramazza A. Looming a loom: evidence for independent access to grammatical and phonological properties in verb retrieval. *J Neurolinguistics.* 2003 Mar;16(2-3):85–111.
39. Shapiro KA, Moo LR, Caramazza A. Neural Specificity for Grammatical Operations is Revealed by Content-Independent fMR Adaptation. *Front Psychol.* 2012;3:26.
40. Perani D, Cappa SF, Schnur T, Tettamanti M, Collina S, Rosa MM, et al. The neural correlates of verb and noun processing. A PET study. *Brain J Neurol.* 1999 Dec;122 (Pt 12):2337–44.
41. Tyler LK, Bright P, Fletcher P, Stamatakis EA. Neural processing of nouns and verbs: the role of inflectional morphology. *Neuropsychologia.* 2004;42(4):512–23.

42. Siri S, Tettamanti M, Cappa SF, Della Rosa P, Saccuman C, Scifo P, et al. The neural substrate of naming events: effects of processing demands but not of grammatical class. *Cereb Cortex N Y N* 1991. 2008 Jan;18(1):171–7.
43. Moseley RL, Pulvermüller F. Nouns, verbs, objects, actions, and abstractions: local fMRI activity indexes semantics, not lexical categories. *Brain Lang*. 2014 May;132:28–42.
44. Cappa SF, Binetti G, Pezzini A, Padovani A, Rozzini L, Trabucchi M. Object and action naming in Alzheimer’s disease and frontotemporal dementia [see comment]. *Neurology*. 1998 Feb;50(2):351–5.
45. Tranel D, Manzel K, Asp E, Kemmerer D. Naming dynamic and static actions: neuropsychological evidence. *J Physiol Paris*. 2008 May;102(1-3):80–94.
46. Di Pellegrino G, Fadiga L, Fogassi L, Gallese V, Rizzolatti G. Understanding motor events: a neurophysiological study. *Exp Brain Res*. 1992;91(1):176–80.
47. Gallese V, Fadiga L, Fogassi L, Rizzolatti G. Action recognition in the premotor cortex. *Brain J Neurol*. 1996 Apr;119 (Pt 2):593–609.
48. Umiltà MA, Kohler E, Gallese V, Fogassi L, Fadiga L, Keysers C, et al. I know what you are doing. a neurophysiological study. *Neuron*. 2001 Jul 19;31(1):155–65.
49. Geyer S, Matelli M, Luppino G, Zilles K. Functional neuroanatomy of the primate isocortical motor system. *Anat Embryol (Berl)*. 2000 Dec;202(6):443–74.
50. Aziz-Zadeh L, Iacoboni M, Zaidel E, Wilson S, Mazziotta J. Left hemisphere motor facilitation in response to manual action sounds. *Eur J Neurosci*. 2004 May;19(9):2609–12.
51. Aziz-Zadeh L, Koski L, Zaidel E, Mazziotta J, Iacoboni M. Lateralization of the human mirror neuron system. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 2006 Mar 15;26(11):2964–70.
52. Buccino G, Binkofski F, Fink GR, Fadiga L, Fogassi L, Gallese V, et al. Action observation activates premotor and parietal areas in a somatotopic manner: an fMRI study. *Eur J Neurosci*. 2001 Jan;13(2):400–4.

53. Fadiga L, Fogassi L, Pavesi G, Rizzolatti G. Motor facilitation during action observation: a magnetic stimulation study. *J Neurophysiol.* 1995 Jun;73(6):2608–11.
54. Hauk O, Johnsrude I, Pulvermüller F. Somatotopic representation of action words in human motor and premotor cortex. *Neuron.* 2004 Jan 22;41(2):301–7.
55. Tettamanti M, Buccino G, Saccuman MC, Gallese V, Danna M, Scifo P, et al. Listening to action-related sentences activates fronto-parietal motor circuits. *J Cogn Neurosci.* 2005 Feb;17(2):273–81.
56. Mahon BZ, Caramazza A. A critical look at the embodied cognition hypothesis and a new proposal for grounding conceptual content. *J Physiol Paris.* 2008 May;102(1-3):59–70.
57. Fodor JA. *The Language of Thought.* Cambridge: Harvard University Press; 1975. 214 p.
58. Johnson CJ, Paivio A, Clark JM. Cognitive components of picture naming. *Psychol Bull.* 1996 Jul;120(1):113–39.
59. Glaser WR. Picture naming. *Cognition.* 1992 Mar;42(1-3):61–105.
60. Beber BC, Chaves MLF. The Basis and Applications of the Action Fluency and Action Naming Tasks. *Dement Neuropsychol.* 2014;8(1):47–57.
61. Miozzo A, Soardi M, Cappa SF. Pure anomia with spared action naming due to a left temporal lesion. *Neuropsychologia.* 1994 Sep;32(9):1101–9.
62. Indefrey P, Levelt WJM. The spatial and temporal signatures of word production components. *Cognition.* 2004 Jun;92(1-2):101–44.
63. Gil-Robles S, Carvallo A, Jimenez MDM, Gomez Caicoya A, Martinez R, Ruiz-Ocaña C, et al. Double dissociation between visual recognition and picture naming: a study of the visual language connectivity using tractography and brain stimulation. *Neurosurgery.* 2013 Apr;72(4):678–86.
64. Piras F, Marangolo P. Noun-verb naming in aphasia: a voxel-based lesion-symptom mapping study. *Neuroreport.* 2007 Sep 17;18(14):1455–8.

65. Pekkala S. Verbal Fluency Tasks and the Neuropsychology of Language Seija Pekkala Introduction. *The Handbook of the Neuropsychology of Language*. Blackwell Publishing Ltd.; 2012. p. 619–34.
66. Nitrini R, Caramelli P, Bottino CM de C, Damasceno BP, Brucki SMD, Anghinah R. Diagnóstico de doença de Alzheimer no Brasil: avaliação cognitiva e funcional. Recomendações do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia. *Arq Neuropsiquiatr*. 2005 Sep;63(3a):720–7.
67. Brucki S, Rocha M. Category fluency test: effects of age, gender and education on total scores, clustering and switching in Brazilian Portuguese-speaking subjects. *Braz J Med Biol Res*. 2004;37:1771–7.
68. Brucki SMD, Suzana M, Fleury Malheiros, Okamoto IH, Bertolucci Paulo H. F. Dados normativos para o teste de fluência verbal categoria animais em nosso meio. *Arq Neuropsiquiatr*. 1997;55(1):56–61.
69. Machado TH, Fichman HC, Santos EL, Carvalho VA, Fialho PP, Koenig AM, et al. Normative data for healthy elderly on the phonemic verbal fluency task – FAS. *Dement & Neuropsychol*. 2009;3(1):55–60.
70. Piatt AL, Fields JA, Paolo AM, Tröster AI. Action (verb naming) fluency as an executive function measure: convergent and divergent evidence of validity. *Neuropsychologia*. 1999 Dec;37(13):1499–503.
71. Weiss EM, Siedentopf C, Hofer A, Deisenhammer EA, Hoptman MJ, Kremser C, et al. Brain activation pattern during a verbal fluency test in healthy male and female volunteers: a functional magnetic resonance imaging study. *Neurosci Lett*. 2003 Dec 11;352(3):191–4.
72. Pihlajamäki M, Tanila H, Hänninen T, Könönen M, Laakso M, Partanen K, et al. Verbal fluency activates the left medial temporal lobe: a functional magnetic resonance imaging study. *Ann Neurol*. 2000 Apr;47(4):470–6.

73. Sanjuán A, Bustamante J-C, Forn C, Ventura-Campos N, Barrós-Loscertales A, Martínez J-C, et al. Comparison of two fMRI tasks for the evaluation of the expressive language function. *Neuroradiology*. 2010 May;52(5):407–15.
74. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR, Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc*. 2011 May;7(3):263–9.
75. Frota NAF, Nitrini R, Damasceno BP, Forlenza O, Dias-Tosta E, Silva AB da, et al. Critérios para o diagnóstico de doença de Alzheimer. *Dement & Neuropsychol*. 2011;5(1).
76. Braak H, Braak E. Staging of Alzheimer's disease-related neurofibrillary changes. *Neurobiol Aging*. 1995 Jun;16(3):271–278; discussion 278–284.
77. Ball MJ, Fisman M, Hachinski V, Blume W, Fox A, Kral VA, et al. A new definition of Alzheimer's disease: a hippocampal dementia. *Lancet*. 1985 Jan 5;1(8419):14–6.
78. Convit A, De Leon MJ, Tarshish C, De Santi S, Tsui W, Rusinek H, et al. Specific hippocampal volume reductions in individuals at risk for Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 1997 Apr;18(2):131–8.
79. Jack CR, Petersen RC, Xu YC, Waring SC, O'Brien PC, Tangalos EG, et al. Medial temporal atrophy on MRI in normal aging and very mild Alzheimer's disease. *Neurology*. 1997 Sep;49(3):786–94.
80. Ballard C, Gauthier S, Corbett A, Brayne C, Aarsland D, Jones E. Alzheimer's disease. *Lancet*. 2011 Mar 19;377(9770):1019–31.
81. Robinson KM, Grossman M, White-Devine T, D'Esposito M. Category-specific difficulty naming with verbs in Alzheimer's disease. *Neurology*. 1996 Jul;47(1):178–82.

82. Silveri MC, Salvigni BL, Cappa A, Della Vedova C, Puopolo M. Impairment of verb processing in frontal variant-frontotemporal dementia: a dysexecutive symptom. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2003;16(4):296–300.
83. Wang L, Sun X, Wu C, Shao J, Zhong J, Guo Q. [The characteristics of Parkinson's disease with dementia and Alzheimer's disease with impaired cognitive function]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2010 Dec;49(12):1035–8.
84. Lai Y-H, Lin Y-T. Factors in action-object semantic disorder for Chinese-speaking persons with or without Alzheimer's disease. *J Neurolinguistics*. 2013;26(2):298–311.
85. McDowd J, Hoffman L, Rozek E, Lyons KE, Pahwa R, Burns J, et al. Understanding verbal fluency in healthy aging, Alzheimer's disease, and Parkinson's disease. *Neuropsychology*. 2011 Mar;25(2):210–25.
86. Delbeuck X, Debachy B, Pasquier F, Moroni C. Action and noun fluency testing to distinguish between Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2013;35(3):259–68.
87. Ostberg P, Fernaeus S-E, Hellström K, Bogdanović N, Wahlund L-O. Impaired verb fluency: a sign of mild cognitive impairment. *Brain Lang*. 2005 Nov;95(2):273–9.
88. Ostberg P, Crinelli RM, Danielsson R, Wahlund L-O, Bogdanovic N, Fernaeus S-E. A temporal lobe factor in verb fluency. *Cortex J Devoted Study Nerv Syst Behav*. 2007 Jul;43(5):607–15.
89. Mesulam MM. Primary progressive aphasia. *Ann Neurol*. 2001 Apr;49(4):425–32.
90. 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 Mar 15;76(11):1006–14.
91. Charles D, Olm C, Powers J, Ash S, Irwin DJ, McMillan CT, et al. Grammatical comprehension deficits in non-fluent/agrammatic primary progressive aphasia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014 Mar;85(3):249–56.

92. Ash S, Evans E, O'Shea J, Powers J, Boller A, Weinberg D, et al. Differentiating primary progressive aphasia in a brief sample of connected speech. *Neurology*. 2013 Jul 23;81(4):329–36.
93. Park HK, Chung SJ. New perspective on parkinsonism in frontotemporal lobar degeneration. *J Mov Disord*. 2013 May;6(1):1–8.
94. Gorno-Tempini ML, Murray RC, Rankin KP, Weiner MW, Miller BL. Clinical, cognitive and anatomical evolution from nonfluent progressive aphasia to corticobasal syndrome: a case report. *Neurocase*. 2004 Dec;10(6):426–36.
95. Sánchez-Valle R, Forman MS, Miller BL, Gorno-Tempini ML. From progressive nonfluent aphasia to corticobasal syndrome: a case report of corticobasal degeneration. *Neurocase*. 2006 Dec;12(6):355–9.
96. Rohrer JD, Paviour D, Bronstein AM, O'Sullivan SS, Lees A, Warren JD. Progressive supranuclear palsy syndrome presenting as progressive nonfluent aphasia: a neuropsychological and neuroimaging analysis. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2010 Jan 30;25(2):179–88.
97. Mandelli ML, Caverzasi E, Binney RJ, Henry ML, Lobach I, Block N, et al. Frontal white matter tracts sustaining speech production in primary progressive aphasia. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 2014 Jul 16;34(29):9754–67.
98. Wilson SM, Dronkers NF, Ogar JM, Jang J, Growdon ME, Agosta F, et al. Neural correlates of syntactic processing in the nonfluent variant of primary progressive aphasia. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 2010 Dec 15;30(50):16845–54.
99. Harris JM, Gall C, Thompson JC, Richardson AMT, Neary D, du Plessis D, et al. Classification and pathology of primary progressive aphasia. *Neurology*. 2013 Nov 19;81(21):1832–9.
100. Karageorgiou E, Miller BL. Frontotemporal lobar degeneration: a clinical approach. *Semin Neurol*. 2014 Apr;34(2):189–201.

101. Zhou J, Wang J-A, Jiang B, Qiu W-J, Yan B, Wang Y-H. A clinical, neurolinguistic, and radiological study of a Chinese follow-up case with primary progressive aphasia. *Neurocase*. 2013 Oct;19(5):427–33.
102. Hillis AE, Oh S, Ken L. Deterioration of naming nouns versus verbs in primary progressive aphasia. *Ann Neurol*. 2004 Feb;55(2):268–75.
103. Marcotte K, Graham NL, Black SE, Tang-Wai D, Chow TW, Freedman M, et al. Verb production in the nonfluent and semantic variants of primary progressive aphasia: The influence of lexical and semantic factors. *Cogn Neuropsychol*. 2014 Nov 3;31(7-8):565–83.

6 ARTIGO 1

Title: Verb Fluency Task in Brazilian elderly people without cognitive complains: adaptation, performance and influence of the previous execution of other verbal fluency tasks

Shortened version of the title: Verb Fluency Task in Brazilian elderly people

Authors: Bárbara Costa Beber MSc^{1,2}, Márcia L. Chaves MD, PhD^{1,3}

Institution: ¹ Dementia Clinic, Neurology Service, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA); ² Postgraduate Program in Medical Sciences, Faculty of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS); ³ Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, UFRGS

Funding

This work was supported by *Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos (FIPE)* from *Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA)* and by a Doctoral scholarship from *Coordenação de Desenvolvimento de Pessoal de Nível Superior (CAPES)*

Corresponding author:

Bárbara Costa Beber

Rua Ramiro Barcelos, 2350 – sala 2040

90035-091 Porto Alegre-RS Brasil

Fone: (55 51) 93145994

Email: barbaracheber@gmail.com

Márcia L. F. Chaves

Rua Ramiro Barcelos, 2350 – sala 2040

90035-091 Porto Alegre-RS Brasil

Fone: (55 51) 3359.8520

Fax: (55 51) 3388.5085

Email: mchaveshcpa@gmail.com

Abstract

Cultural and demographic features of each population, and particular conditions of the task administration might influence the verb fluency task. This study aimed (1) to adapt the verb fluency task for Brazilian Portuguese obtaining its performance for a healthy elderly group from the south of Brazil and to analyze the influence of demographic and clinical factors; (2) to verify if the previous application of other verbal fluency tasks can influence the verb fluency performance. The elderly group had a mean of 11.73 (SD=5.80) in the verb fluency total score and few intrusions and perseverations. The verb fluency task was positively correlated with education, semantic and phonemic fluency, MMSE (total score, Attention and Calculation domain, Language domain); and negatively correlated with number of intrusions. Our current results provide the first data about the performance of Brazilian elderly people in the verb fluency, influenced by the great amount of people with low educational level in this population.

Keywords: Verbal Fluency; Verb Fluency; Action Fluency; Aging; Elderly Population.

1. Introduction

The verbal fluency tasks are tasks that demand generation of words during one minute according to a cue or a specific rule. The most common verbal fluency tasks are the semantic fluency (SF) (production of semantic categories, e.g., animals, fruits), the phonemic fluency (PF) (production of words with a given first letter) and, one more recent version of verbal fluency is the action fluency, which is also named verb fluency (VeF) task (production of verbs). Verbal fluency tasks, in general, assess cognitive and linguistic abilities, as processing speed; word retrieval; semantic, phonologic and executive functions; and lexical access (Pekkala, 2012).

The verbal fluency tasks depend on extensive cortical and subcortical brain networks. Every verbal fluency task engages some brain areas in common with other verbal fluency tasks and further some brain areas related to its own specificity (Pekkala, 2012). The common brain areas are those involved by cognitive abilities needed in any verbal fluency task, as the working memory or processing speed, for example. On the other hand, the specific brain areas differently activated in each verbal fluency task depend on the sort of words that need to be accessed. The specific brain areas of SF seem to be activated in temporal areas while the specific brain areas engaged in the PF seem to belong to frontal brain areas (Henry & Crawford, 2004). The neural correlates of VeF are not well described until the moment. The evidence shows that to generate verbs by a verb generation task – which is a little different of a verb fluency task - relies on superior, middle and inferior frontal areas in the left hemisphere (Sanjuán et al., 2010).

The VeF is a task of verbal fluency which requires action (verbs) generation during one minute (words that represent actions or “things that people do”) with no visual clue (Beber & Chaves, 2014; Piatt, Fields, Paolo, Koller, & Tröster, 1999; Piatt, Fields, Paolo, & Tröster, 1999). Piatt et al. (1999a, 1999b) for which first authors who described it were based in an extensive and adapted literature that indicated that generation of nouns and verbs was dissociated (e.g., Damasio and Tranel, 1993). This dissociation remains controversial, since some neuroimaging studies have found at least some dissociation on the brain processing for different grammatical classes (verbs and nouns) or different semantic categories (actions and objects) (Shapiro et al., 2005; Shapiro, Moo, & Caramazza, 2006) but other studies have not found different brain areas responsible for these different word classes (Perani et al., 1999; Saccuman et al., 2006).

In clinical populations, the studies have found differences between noun and verb fluency performances. Some clinical groups have shown significant worse performance in VeF than in SF (used as a measure of noun fluency), as in the nonfluent Primary Progressive Aphasia (nfPPA), in behavioral Frontotemporal Dementia (bvFTD), (Davis et al., 2010), in subjects with HIV-1 infection (Woods et al., 2006; Woods et al., 2010; Woods, Carey, Tröster, Grant, & HIV Neurobehavioral Research Center (HNRC) Group, 2005), in schizophrenia (Badcock, Dragović, Garrett, & Jablensky, 2011; Woods, Weinborn, Posada, & O'Grady, 2007) and in the Parkinson Disease (DP) (McDowd et al., 2011, 2011; Piatt, Fields, Paolo, Koller, et al., 1999; Signorini & Volpato, 2006). These findings point to the possibility of the VeF being sensitive to the integrity of frontosubcortical circuits, which can become a relevant clinical applicability. The VeF yield different information from that verbal fluencies obtained with nouns and the VeF might represent a new measure of executive function (Beber & Chaves, 2014).

However, for doing research about VeF in clinical groups is important to know how healthy population performs the VeF. In addition, is necessary that each population has its own description, since different populations have different cultural features, mainly about the language and education. We reviewed the literature seeking studies about VeF in elderly population and we found one article in American elderly people who had high education (Andrea L Piatt, Fields, Paolo, & Tröster, 2004); one in Danish population (Stokholm, Jørgensen, & Vogel, 2013) and one in Spanish population (Casals-Coll et al., 2013). We did not find studies describing VeF in any Brazilian population, as well as, any adaptation of this task for Brazilian Portuguese.

Another important but less discussed aspect is that usually different verbal fluency tasks are administered subsequently at the same moment. However, little is known about how different verbal fluency tasks can influence each other when they are carried out without distraction among them. This might facilitate or disturb the performance in the last administered task.

This study had two aims: (1) to adapt the VeF task from Piatt et al (1999) to the Brazilian Portuguese, obtaining the VeF performance for a healthy elderly group from the south of Brazil and to analyze the influence of demographic and clinical (Mini-Mental State Exam) factors on the VeF performance; (2) to verify if the previous application of other verbal fluency tasks can influence the VeF performance.

2. Methodology

2.1 Adaptation of the Verb Fluency task

Two researchers made a previous translation of the VeF task instruction from the original instruction (Piatt, Fields, Paolo, & Tröster, 1999), which included every sentences of the original instruction. A pilot study was carried out and the VeF was applied in an elderly group who had varied education levels. The aim of this pilot study was to define a Brazilian Portuguese version with an easily understandable instruction for all educational levels (from illiterates to high education).

The original instruction was the following:

‘I’d like you to tell me as many different things as you can think of that people do. I don’t want you to use the same word with different endings, like eat, eating, eaten. Also, just give me single words such as eat, or smell, rather than a sentence. Can you give me an example of something that people do?’ (Any verb response is acceptable). If the response is acceptable: *‘That’s the idea. Now in one minute, tell me as many different things as you can think of that people do.’*

After the pilot study, the final Brazilian Portuguese instruction was the following:

‘Irei marcar um minuto, e durante este tempo você terá que dizer o máximo de palavras que significam coisas que podemos fazer, como por exemplo, comer e andar. Você entendeu?’ Se a resposta for sim: *‘Dê-me um exemplo, então.’* Se o exemplo estiver correto: *‘Agora, iremos começar. Diga-me outras palavras que representam coisas que podemos fazer, além de comer e andar’.* Se o exemplo dado estiver incorreto, dê a explicação novamente com mais um exemplo. Para pessoas com maior escolaridade podem ser utilizados os termos “verbo” ou “ação” para explicar a tarefa.

Translation of the final Brazilian Portuguese instruction to English:

‘I will time one minute and all this time along you will have to tell me as many words that mean things that we can do as you can, for example, to eat and to walk. Did you understand it?’ If the answer was yes: *‘Give me an example, then’.* If the example is correct: *‘Now, we will start it. Tell me other words that mean things that we can do, besides to eat and to walk’.* If the given example is not correct, give the explanation again using one more example. With people with higher educational level is allowed to use the expressions “verb” or “action” to explain the task.

2.2 Participants

Sixty-two elderly subjects were recruited from social groups nearby the clinical research center of the *Hospital de Clínicas de Porto Alegre* (HCPA) or they were relatives or companions of patients of the dementia clinic of HCPA. The inclusion criteria were: to have Brazilian Portuguese as the first language; to be at least 60 years of age; to have no cognitive complaints; to have no self reported medical history of any neurologic or psychiatric disease; to have no not corrected visual or hearing problems; and to present normal performance in the Mini Mental State Exam (MMSE). The subjects agreed in participating of the study by giving an informed written consent.

2.3 Procedures

The screening for the inclusion criteria was made with a structured questionnaire and the participants were evaluated with MMSE using cut-offs adjusted for education (Kochhann, Varela, Lisboa, & Chaves, 2010). Educational attainment, age and handedness were registered for all participants to be included into the analysis.

Sixty-two subjects participated of this study. Thirty participants were randomly chosen and administered the adapted instruction for Brazilian Portuguese of the VeF task. They were named Control Group (CG). The remaining thirty-two participants were administered the SF (Brucki, Malheiros, Okamoto, & Bertolucci, 1997; Brucki & Rocha, 2004) and the PF (Machado et al., 2009) before the VeF task administration and they were named Experimental Group (EG) (Table 1). Demographic and clinical (MMSE) data did not present statistical difference between groups.

The final score of each verbal fluency task was the total number of correct items produced during one minute. In the scoring of the VeF task, we did not score perseverations (repetition or inflection of a previously generated response, including the participant's self-generated example word or the example word used in the instruction) and intrusions (words from other grammatical classes or neologisms). The perseverations and intrusions were scored separately to verify the errors produced by the participants.

We considered demographic factors: age, education, sex, and handedness. The MMSE scores were considered as clinical factors.

2.4 Data Analyzes

All analyses were performed using the Statistical Package for Social Sciences (SPSS) version 18. The continuous variables were described by mean, standard deviation, range,

median and percentile while categorical variables were expressed by n and percentage. We conducted one-sample Shapiro-Wilk tests to evaluate the normality. The continuous variables with normal distribution we conducted a t-test and the continuous variables with no normal distribution we conducted Mann-Whitney test. The categorical variables were analyzed by Chi-square test. Exploratory correlational analyses were conducted using Spearman's rho tests. We employed a critical alpha of .05 for the primary outcomes and of .05 and .01 for the correlation analysis.

3. Results

The distribution of VeF total correct, intrusions and perseverations in the Brazilian elderly people is presented in the Table 2.

The correlational analyses showed that the total score of the VeF correlated positively with education ($r=0.616$), SF ($r=0.550$), PF ($r=0.483$) and correlated negatively with the specific kind of error intrusions ($r=-0.318$). The total score of the VeF also correlated with the total score of MMSE ($r=0.399$). When the correlational analyses were made to verify which domain of MMSE was correlated with VeF, we found positive correlation with Attention and Calculation ($r=0.393$) and Language ($r=0.322$) (Table 3).

After we have verified a strong correlation between VeF and education, we decided to present a percentile distribution of VeF according to the different levels of education in the Table 4. We subdivided the participants into 4 groups of education: illiterates, lower educational level (1-5 years), middle educational level (6-11) and higher educational level (12 years or more). We compared the verb fluency among the groups of different levels of education and we found a main significant difference ($p<0.001$). The pairwise comparisons showed that the group with high educational level was significantly different from the illiterate ($p=0.009$) and low educational level ($p=0.001$) groups.

We analyzed if the previous application of other verbal fluency tasks could influence the VeF performance by comparing the performances in the VeF between the Control and Experimental Groups. The Mann-Whitney test did not show significant differences between the groups ($p=0.133$) (Table 5).

4. Discussion

The first aim of the study was to adapt the VeF task for Brazilian Portuguese to evaluate the VeF performance in a healthy elderly group from the south of Brazil and to analyze the influence of demographic and clinical (MMSE) factors on the VeF performance.

The group of participants produced a median of 11 words in the VeF task. The minimum score was 4 and the maximum was 29, what shows that there is an important variability in the participants' performance. This variability can be explained by the influence of education obtained in the correlation analysis. It can be better observed in the percentile distribution according to the educational levels and in the comparisons among groups of educational levels. The mean of the obtained scores were similar to other study in elderly population (Stokholm et al., 2013) but were lower than other which includes only individuals with high education level (Piatt et al., 2004).

Regarding the kind of generation errors, participants presented both intrusions (range of 0-2) and perseverations (range of 0-7), although they presented a more expressive number of perseverations. We assume that the kind of error intrusions may represent difficulty to understand the instruction of the task or difficulty to access the asked grammatical class. The perseverations can represent memory difficulty or a strategy to fill the time when new words do not come up, because the perseverations are basically consisted by repetition of previous items. Perseverations in the VeF performance are not necessarily a sign of abnormal performance since younger healthy individuals produce perseverations more than intrusions (Woods, Scott, et al., 2005), however fewer perseverations than older individuals (McDowd et al., 2011). A study about verbal fluency in an elderly Danish sample found 3 to 5 perseverations in the VeF (Stokholm et al., 2013). This range was smaller than that observed in our study, however the elderly Danish were higher educated.

The total score of VeF correlated positively with education, SF, PF, MMSE and with the domains of MMSE Attention and Calculation, and Language. The strongest correlation was with education. Other studies have also found that the only demographic variable that correlates with VeF is education (Casals-Coll et al., 2013; McDowd et al., 2011; Ostberg et al., 2007; Piatt et al., 2004; Stokholm et al., 2013). People with higher educational levels are more prepared for the task by using the grammatical frame that is needed to produce action words. This grammatical frame is given by the use of verbs in the infinitive form (Ostberg et al., 2007). Another explanation may be that individuals with higher educational levels have greater cognitive reserve and consequently more neural connections, which makes easier to integrate information and to access the lexicon. The correlations with other tasks of verbal fluency and with the domains of Attention and Calculation and Language of MMSE show

evidence that the VeF is a task that relies on executive functions and language. There has been evidence about validity studies that the VeF correlates with putative tests of executive functions, such as verbal working memory, verbal fluency and information processing speed. In one of these studies the VeF was unrelated to indices of semantic and episodic memory (Piatt, Fields, Paolo, & Tröster, 1999; Woods, Scott, et al., 2005).

We found a negative correlation between the VeF total score and number of intrusions in this same task. It means that as many more intrusions are produced in the VeF task fewer verbs might be generated in the VeF. Differently from perseverations, higher amount of intrusions may be a sign of impaired VeF. However, this relationship needs to be better investigated by studying VeF errors in different neurological disorders.

The second aim of the study was to verify whether the previous application of other verbal fluency tasks could influence the VeF performance. The influence could occur because doing some verbal fluency tasks previously to the VeF task could give clues and facilitate a retrieval of higher amount of verbs in the last task. Another possibility is that participants could get tired after performing the first tasks difficulting the word retrieval in the VeF task. Despite the experimental group has produced fewer words in the VeF, the difference between control and experimental group was not statistically significant. This finding suggests that the application of verbal fluency tasks previously to the VeF does not influence its performance.

Our current results provide the first data about the performance of VeF in an elderly Brazilian population. The results show the strong influence of education in the VeF task, reinforcing the need of using standard data of each population. The cultural and demographic profile of the American or European population is very different from those observed in developing countries like Brazil. The correlation with tasks and domains of executive function and language indicates that the Brazilian Portuguese version of VeF is useful to evaluate these domains as the studies in other languages have suggested (Badcock et al., 2011; Pekkala, 2012; Piatt, Fields, Paolo, & Tröster, 1999). We suggest that future research explores the performance of VeF in younger population and in neurological disorders in Brazilian samples, and provide normative data.

REFERENCES

- Badcock, J. C., Dragović, M., Garrett, C., & Jablensky, A. (2011). Action (verb) fluency in schizophrenia: Getting a grip on odd speech. *Schizophrenia Research*, *126*(1-3), 138–143. doi:10.1016/j.schres.2010.11.004

- Beber, B. C., & Chaves, M. L. F. (2014). The Basis and Applications of the Action Fluency and Action Naming Tasks. *Dement. Neuropsychol.*, *8*(1), 47–57.
- Brucki, S. M. D., Malheiros S. M. F., Okamoto, I. H., & Bertolucci P. H. F. (1997). Dados normativos para o teste de fluência verbal categoria animais em nosso meio. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, *55*(1), 56–61.
- Brucki, S., & Rocha, M. (2004). Category fluency test: effects of age, gender and education on total scores, clustering and switching in Brazilian Portuguese-speaking subjects. *Braz J Med Biol Res*, *37*, 1771–1777.
- Casals-Coll, M., Sánchez-Benavides, G., Quintana, M., Manero, R. M., Rognoni, T., Calvo, L., et al. (2013). Spanish normative studies in young adults (NEURONORMA young adults project): norms for verbal fluency tests. *Neurología (Barcelona, Spain)*, *28*(1), 33–40. doi:10.1016/j.nrl.2012.02.010
- Davis, C., Heidler-Gary, J., Gottesman, R. F., Crinion, J., Newhart, M., Moghekar, A., et al. (2010). Action versus animal naming fluency in subcortical dementia, frontal dementias, and Alzheimer’s disease. *Neurocase*, *16*(3), 259–266. doi:10.1080/13554790903456183
- Henry, J. D., & Crawford, J. R. (2004). A meta-analytic review of verbal fluency performance following focal cortical lesions. *Neuropsychology*, *18*(2), 284–295. doi:10.1037/0894-4105.18.2.284
- Kochhann, R., Varela, J. S., Lisboa, C. S. de M., & Chaves, M. L. F. (2010). The Mini Mental State Examination Review of cutoff points adjusted for schooling in a large Southern Brazilian sample. *Dement Neuropsychol*, *4*(1), 35–41.
- Machado, T. H., Fichman, H. C., Santos, E. L., Carvalho, V. A., Fialho, P. P., Koenig, A. M., et al. (2009). Normative data for healthy elderly on the phonemic verbal fluency task – FAS. *Dementia E Neuropsychologia*, *3*(1), 55–60.
- McDowd, J., Hoffman, L., Rozek, E., Lyons, K. E., Pahwa, R., Burns, J., et al. (2011). Understanding verbal fluency in healthy aging, Alzheimer’s disease, and Parkinson’s disease. *Neuropsychology*, *25*(2), 210–225. doi:10.1037/a0021531

- Ostberg, P., Crinelli, R. M., Danielsson, R., Wahlund, L.-O., Bogdanovic, N., & Fernaeus, S.-E. (2007). A temporal lobe factor in verb fluency. *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior*, *43*(5), 607–615.
- Pekkala, S. (2012). Verbal Fluency Tasks and the Neuropsychology of Language Seija Pekkala Introduction. In *The Handbook of the Neuropsychology of Language*. (pp. 619–634). Blackwell Publishing Ltd.
- Perani, D., Cappa, S. F., Schnur, T., Tettamanti, M., Collina, S., Rosa, M. M., et al. (1999). The neural correlates of verb and noun processing. A PET study. *Brain*. *122 (Pt 12)*, 2337–2344.
- Piatt, A. L., Fields, J. A., Paolo, A. M., Koller, W. C., & Tröster, A. I. (1999). Lexical, semantic, and action verbal fluency in Parkinson's disease with and without dementia. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *21*(4), 435–443. doi:10.1076/jcen.21.4.435.885
- Piatt, A. L., Fields, J. A., Paolo, A. M., & Tröster, A. I. (1999). Action (verb naming) fluency as an executive function measure: convergent and divergent evidence of validity. *Neuropsychologia*, *37*(13), 1499–1503.
- Piatt, A. L., Fields, J. A., Paolo, A. M., & Tröster, A. I. (2004). Action verbal fluency normative data for the elderly. *Brain and Language*, *89*(3), 580–583. doi:10.1016/j.bandl.2004.02.003
- Saccuman, M. C., Cappa, S. F., Bates, E. A., Arevalo, A., Della Rosa, P., Danna, M., et al. (2006). The impact of semantic reference on word class: an fMRI study of action and object naming. *NeuroImage*, *32*(4), 1865–1878. doi:10.1016/j.neuroimage.2006.04.179
- Sanjuán, A., Bustamante, J.-C., Forn, C., Ventura-Campos, N., Barrós-Loscertales, A., Martínez, J.-C., et al. (2010). Comparison of two fMRI tasks for the evaluation of the expressive language function. *Neuroradiology*, *52*(5), 407–415. doi:10.1007/s00234-010-0667-8
- Shapiro, K. A., Moo, L. R., & Caramazza, A. (2006). Cortical signatures of noun and verb production. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *103*(5), 1644–1649. doi:10.1073/pnas.0504142103

- Shapiro, K. A., Mottaghy, F. M., Schiller, N. O., Poeppel, T. D., Flüss, M. O., Müller, H.-W., et al. (2005). Dissociating neural correlates for nouns and verbs. *NeuroImage*, *24*(4), 1058–1067. doi:10.1016/j.neuroimage.2004.10.015
- Signorini, M., & Volpato, C. (2006). Action fluency in Parkinson's disease: a follow-up study. *Movement Disorders*, *21*(4), 467–472. doi:10.1002/mds.20718
- Stokholm, J., Jørgensen, K., & Vogel, A. (2013). Performances on five verbal fluency tests in a healthy, elderly Danish sample. *Neuropsychology, Development, and Cognition. Section B, Aging, Neuropsychology and Cognition*, *20*(1), 22–33. doi:10.1080/13825585.2012.656576
- Woods, S. P., Carey, C. L., Tröster, A. I., Grant, I., & HIV Neurobehavioral Research Center (HNRC) Group. (2005). Action (verb) generation in HIV-1 infection. *Neuropsychologia*, *43*(8), 1144–1151. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2004.11.018
- Woods, S. P., Iudicello, J. E., Dawson, M. S., Weber, E., Grant, I., Letendre, S. L., et al. (2010). HIV-associated deficits in action (verb) generation may reflect astrocytosis. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *32*(5), 522–527. doi:10.1080/13803390903264130
- Woods, P. S., Morgan, E. E., Dawson, M., Cobb Scott, J., Grant, I., & HIV Neurobehavioral Research Center (HNRC) Group. (2006). Action (verb) fluency predicts dependence in instrumental activities of daily living in persons infected with HIV-1. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *28*(6), 1030–1042. doi:10.1080/13803390500350985
- Woods, S. P., Scott, J. C., Sires, D. A., Grant, I., Heaton, R. K., Tröster, A. I., et al. (2005). Action (verb) fluency: test-retest reliability, normative standards, and construct validity. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, *11*(4), 408–415.
- Woods, S. P., Weinborn, M., Posada, C., & O'Grady, J. (2007). Preliminary evidence for impaired rapid verb generation in schizophrenia. *Brain and Language*, *102*(1), 46–51. doi:10.1016/j.bandl.2006.11.005

TABLES

Table 1. Demographic and clinical data of the participants of the study (mean and SD or percentage).

| Variable | All participants (n= 62) | CG (n=30) | EG (n=32) | p value (CG vs EG) |
|----------------------|------------------------------------|---------------------|---------------------|------------------------------|
| Sex (% female) | 87.1% | 90% | 84.4% | 0.509 ^b |
| Age | 70.55 (±5.52) | 70.60 (±5.01) | 70.50 (±6.04) | 0.944 ^a |
| Education (years) | 7.94 (±5.20) | 7.30 (±5.47) | 8.53 (±4.94) | 0.355 ^a |
| Handedness (% right) | 85,48% | 93,30% | 93.80% | 0.947 ^b |
| MMSE | 27.16 (±2.04) | 27.53 (±2.03) | 26.81 (±2.02) | 0.167 ^a |

CG= Control Group; EG= Experimental Group; ^a = t-test; ^b = Chi-Square test.

Table 2. Description of the Verb Fluency task in the Brazilian elderly people

| | Mean (SD) | Range | Median | 25th | 50th | 75th |
|----------------|------------------|--------------|---------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| Verb Fluency | 11.73 (5.80) | 4-29 | 11.00 | 7 | 11 | 15 |
| Intrusions | 0.09 (0.35) | 0-2 | - | - | - | - |
| Perseverations | 0.83 (1.33) | 0-7 | - | - | - | - |

Table 3. Correlation between Verb Fluency and demographic and clinical data in all participants

| Variable | Verb Fluency | | |
|---------------------------|--------------|------------|----------------|
| | Total score | Intrusions | Perseverations |
| Age | -0.555 | -0.003 | -0.026 |
| Education | 0.616** | -0.144 | 0.028 |
| Semantic Fluency | 0.550** | -0.295 | -0.329 |
| Phonemic Fluency | 0.483** | -0.217 | -0.183 |
| Verb Fluency | | | |
| Total score | - | -0.318* | -0.017 |
| MEEM | | | |
| Total score | 0.399** | -0.399** | 0.010 |
| Orientation to time | -0.062 | 0.021 | -0.049 |
| Orientation to space | 0.031 | 0.040 | 0.116 |
| Registration | - | - | - |
| Attention and calculation | 0.393** | -0.353** | -0.061 |
| Recall | 0.075 | -0.270** | 0.121 |
| Language | 0.322* | -0.160 | -0.126 |
| Visual-spatial skills | 0.160 | -0.180 | -0.018 |

Spearman's test. * = $p < 0.05$; ** = $p < 0.01$

Table 4. Percentile distribution of Verb Fluency in Brazilian elderly people according to the level of education

| | Illiterates | Lower Education | Middle Education | Higher Education |
|------------|--------------------|------------------------|-------------------------|-------------------------|
| | (n=4) | (n=24) | (n=18) | (n=16) |
| Mean | 6.75 | 9.08 | 11.89 | 16.75 |
| SD | 1.03 | 0.80 | 1.03 | 1.70 |
| Range | 5-9 | 4-18 | 6-23 | 6-29 |
| Median | 6.50 ^a | 7.50 ^a | 11.00 ^{ab} | 15.50 ^b |
| Percentile | | | | |
| 5 | 5.00 | 4.25 | 6.00 | 6.00 |
| 10 | 5.00 | 5.00 | 6.00 | 6.70 |
| 25 | 5.00 | 5.25 | 8.75 | 12.25 |
| 50 | 6.50 | 7.50 | 11.00 | 15.50 |
| 75 | 8.75 | 12.75 | 15.00 | 21.75 |
| 90 | - | 14.00 | 17.60 | 27.60 |
| 95 | - | 17.00 | - | - |

Same letters in medians mean no significant difference; different letter in medians mean significant difference for that pairwise comparison ($p < 0.05$).

Table 5. Verbal Fluencies in the Control and Experimental Groups

| Variable | Control Group (n=30) | | Experimental Group (n=32) | | p-value |
|------------------|-------------------------|--------|------------------------------|--------|--------------------|
| | Mean (SD) | Median | Mean (SD) | Median | |
| Verb Fluency | 12.73(5.85) | 12.50 | 10.78 (5.69) | 11.00 | 0.133 ^a |
| Semantic Fluency | - | - | 15.53 (4.20) | 14.00 | - |
| Phonemic Fluency | - | - | 28.09 (10.62) | 29.50 | - |

^a= Mann-Whitney test

7 ARTIGO 2

Title: A behavioral study of the nature of verb production deficits in Alzheimer's disease

Authors: Bárbara Costa Beber MSc^{1,2}, Aline Nunes da Cruz¹, Márcia L. Chaves MD, PhD^{1,3}

Institution: ¹ Dementia Clinic, Neurology Service, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA); ² Postgraduate Program in Medical Sciences, Faculty of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS); ³ Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, UFRGS

Funding

This work was supported by *Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos* (FIPE) from *Hospital de Clínicas de Porto Alegre* (HCPA) and by a Doctoral scholarship from *Coordenação de Desenvolvimento de Pessoal de Nível Superior* (CAPES)

Corresponding author:

Bárbara Costa Beber

Rua Ramiro Barcelos, 2350 – sala 2040

90035-091 Porto Alegre-RS Brasil

Fone: (55 51) 93145994

Email: barbaracbeber@gmail.com

Márcia L. F. Chaves

Rua Ramiro Barcelos, 2350 – sala 2040

90035-091 Porto Alegre-RS Brasil

Fone: (55 51) 3359.8520

Fax: (55 51) 3388.5085

Email: mchaveshcpa@gmail.com

ABSTRACT

Patients with Alzheimer's disease (AD) may present more difficulties producing verbs than nouns. This study aimed to verify the nature of verb production deficits in people with AD, using verb fluency and verb naming tasks. We presented two hypotheses for the verb deficit: 1- executive impairment drives the deficit; 2- semantic impairment drives the deficit. Thirty five AD patients (mild and moderate stages) and 35 matched healthy controls participated in the study. The groups performed the verb naming task, composed by 45 pictures (low, medium and high frequency subsets). They also performed the verb fluency task, which was scored for total correct words and for mean of word frequency. The AD patients presented a stronger impairment in verb naming than in verb fluency with an effect of disease severity upon verb naming. The word frequency influenced verb naming but not verb fluency performance. Our results support the second hypothesis.

Keywords: Alzheimer's disease, verbs, verb naming, verb fluency

1 INTRODUCTION

There have been studies focusing on studying the processing of different grammatical classes by using tasks of picture naming and verbal fluency. Some of these studies show evidence of a double dissociation between verb and noun production in neurological disorders (Piatt, Fields, Paolo, Koller, & Tröster, 1999; Luzzatti et al., 2002; Hillis, Oh, & Ken, 2004; Woods, Carey, Tröster, Grant, & HIV Neurobehavioral Research Center (HNRC) Group, 2005; Signorini & Volpato, 2006; Cotelli et al., 2006, 2007; Rodríguez-Ferreiro, Menéndez, Ribacoba, & Cuetos, 2009; Davis et al., 2010; Rodríguez-Ferreiro, Cuetos, Herrera, Menéndez, & Ribacoba, 2010; Herrera, Rodríguez-Ferreiro, & Cuetos, 2012; Thompson, Lukic, King, Mesulam, & Weintraub, 2012).

The last and well controlled studies about verb and noun naming in Alzheimer's disease (AD) (Kim & Thompson, 2004; Druks et al. 2006) have shown that AD patients named object pictures faster and with fewer errors than action pictures. Moreover, there were different kinds of errors between both categories of words, proving that these categories use different demands in the language system.

Regarding the verb fluency studies in AD, these patients have performed significantly worse than healthy controls. However when AD patients have been compared to people with other neurological disorders, such as PD or FTD, patients with the latter conditions presented more significant impairment than AD (Davis et al., 2010; McDowd et al., 2011). Another study has shown that the verb fluency impairment in AD was predicted by a hypoperfusion temporal factor (Ostberg et al., 2007). The authors believe that such impairment is a consequence of entorhinal cortex lesions, since this brain structure has connections with the frontal motor cortex and subcortical projections to basal ganglia, basal forebrain and amygdala.

Alzheimer's disease patients do have difficulty in naming and fluency tasks with verbs. However, what drives the impairment in verb production of AD patients is not well understood yet. It is known that verb processing is more complex than noun processing and seems to rely on a more spread network of brain connections. Because of this, difficulty in producing verbs can be a result of disruptions in many different parts of the verb brain network. We believe that in the case of AD the impairment in verb naming or verb fluency can be due either to a failure in the integration of information, which is made by executive functions (Weintraub et al., 2008; Godefroy et al., 2014), or to a difficulty in the recognition or accessing of semantic knowledge (Chertkow et al., 2008; Flanagan et al. 2013; Libon et al. 2013; Corbett et a., 2014).

For understanding how verbs are processed in the brain, we believe that is important not just to consider comparisons between verb and noun productions, but also the analysis of how verbs are produced from different demands as well. One possibility for doing that is to compare verb production between verb fluency and verb naming and to obtain a model of verb production from a predominantly executive demand and from a predominantly semantic demand, respectively. This paradigm may allow us to understand which cognitive aspect is driving the verb impairment in AD.

Another aspect to consider in studies with fluency and naming tasks is that words have many lexical attributes which can influence the process of word production. One important word attribute is the frequency in the language (Johnson, Paivio, & Clark, 1996). The word frequency has already been suggested as being an attribute of lexical and semantic organization in the brain (Graham, Patterson, & Hodges, 2000; Jefferies, Hoffman, Jones, & Ralph, 2008; Segui, Mehler, Frauenfelder, & Morton, 1982).

Then, the aim of this study was to investigate the nature of verb impairment in patients with mild and moderate AD using the paradigm of evaluating verb fluency and verb naming tasks between AD patients and healthy subjects. Also, to further investigate the verb impairment we decided to analyze the lexical factor word frequency in the studied tasks.

We designed two hypotheses for this study:

The first hypothesis: The impairment in verb production in AD is mainly a consequence of executive impairment that results from the rupture in connections between the temporal lobe and frontal areas. Consequently, patients with AD might have a more expressive impairment in verb fluency than in verb naming. Since word frequency is an attribute of lexical and semantic organization, we do not believe that word frequency would be impaired in AD patients.

The second hypothesis: The impairment in verb production in AD is mainly a consequence of semantic memory impairment – a result of the involvement of the temporal region and the connections with occipitoparietal areas – which are important for semantic memory and the integration of sensory information. Therefore, frequency of words might influence the task performance.

2 METHODS

2.1 Participants

Thirty five patients with probable AD, diagnosed according the DSM-IV and NINCDS-ADRDA (McKhann et al., 1984), at least 65 years of age and Brazilian Portuguese native speakers, participated in the study. Patients with associated comorbidities, with evident not corrected hearing or visual handicaps, and patients in severe stage of the disease were excluded. Depressive symptoms were evaluated using the Geriatric Depression Scale (GDS) as exclusion criteria (Almeida & Almeida, 1999; Yesavage et al., 1982). All patients were recruited from the Dementia Clinic of Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). The severity of the disease was assessed using the Clinical Dementia Rating (CDR) scale and the cognitive status using the Mini-Mental Status Examination (MMSE).

A control group was composed of individuals recruited from social groups from the local community and it was matched to the patients group for sex and education. A brief interview was made to verify the health conditions and the functional independence. Only native speakers of Brazilian Portuguese without significant health problems, and with normal scores in the MMSE were included in the study. The exclusion criteria were a history of neurological or psychiatric problems, alcohol, drugs or benzodiazepines consumption, and evident not-corrected visual or hearing handicaps. The demographic and clinical data of all participants are in the Table 1.

2.2 Stimuli

The study used a set of 45 action pictures, taken from the Object and Action Naming Battery (Druks & Masterson, 2000) for the verb naming task. We obtained the name agreement and rates (in a scale of 1 to 7) for familiarity, visual complexity and imageability from a group of 16 young adults. The study included only pictures with at least 85% of name agreement. The printed word frequencies for Brazilian Portuguese of this set of words were obtained from the corpus Sketch Engine (Kilgarriff, Rychly, Smrz, & Tugwell, 2004) and the words were classified in categories of low, middle and high frequency by splitting the frequencies in three percentiles. This classification created three subsets of verb naming with a 15 point maximum score while the full verb naming test had a 45 point maximum score.

The individual descriptions of the pictures are in the Table 2 and a summary of psycholinguistic features is in the Table 3.

2.3 Procedure

The verb fluency was administered first to the naming task to avoid giving cues through the action pictures. The participants listened to the instruction of verb fluency adapted from the

original (Piatt, Fields, Paolo, & Tröster, 1999) to Brazilian Portuguese (Beber & Chaves, submitted), where they were instructed to say as many things that people do as they could during one minute. The final score was the number of correct verbs generated during one minute. In the total score, we did not score perseverations (repetition or inflection of a previously generated response, including the participant's self-generated example word or the example word used in the instructions) and intrusions (words from other grammatical classes or neologisms). We also calculated a mean of word frequency in the verb fluency for each participant after we have obtained the word frequencies from the Sketch Engine corpus (Kilgarriff, Rychly, Smrz, & Tugwell, 2004) of each corrected verb generated.

The second procedure was the verb naming. The pictures were presented individually using Powerpoint on a desktop computer. The participants were instructed to say what was happening in the picture or what the person was doing. Answers in any verb tense were considered correct. Self-corrected answers were considered correct as well.

2.4 Data Analyses

The data was analyzed using Statistical Package for Social Sciences (SPSS) software, version 18. The continuous variables were described in mean and standard deviation and categorical variables were described in n and percentage. The normal distribution of variables was confirmed using the Shapiro-Wilk test.

The groups were matched for sex and education, but they could not be matched for age. Also, there is some evidence that educational level and aging can influence the performances in verb naming and verb fluency (Casals-Coll et al., 2013; Piatt, Fields, Paolo, & Tröster, 1999; Ramsay, Nicholas, Au, Obler, & Albert, 1999; Stokholm, Jørgensen, & Vogel, 2013; Woods, Scott, et al., 2005). Because of that, all analyses have used age and education as covariates. For the intergroup comparisons, we have conducted covariance analyses with ANCOVA. The pairwise comparisons were made using Bonferroni post hoc analysis. We have conducted generalized estimating equations analysis to compare the scores among the verb naming subsets (low, medium and high frequency words) for each group of participants (the intragroup analyses). All analysis considered a significance level of 5%.

3 RESULTS

3.1 Comparisons of verb fluency and verb naming

The control group and AD patients were compared for verb fluency and verb naming using age and education as covariates. AD patients performed significantly worse than control group for verb fluency ($p < 0.000$; $F = 21.460$) and for verb naming as well ($p < 0.000$; $F = 36.983$) (Table 4). The F-value suggests that the difference in verb naming was stronger than in verb fluency.

Additional analyses were run to verify the differences in verb fluency and verb naming considering the severity of AD and comparing the controls, mild AD and moderate AD. We used age and education as covariates. A main group effect was found for verb naming ($p < 0.000$; $F = 39.708$). All groups presented statistical significant difference, with controls showing the highest scores, mild AD the intermediate scores and moderate AD the lowest scores (Bonferroni post-hoc) (Table 5). We also found a main group effect for verb fluency ($p < 0.000$; $F = 12.088$). The control group differed significantly from mild and moderate AD, while these two groups did not show significant difference (Bonferroni post-hoc) (Table 5). Figure 1 shows the verb fluency and verb naming patterns in each group (controls, mild and moderate AD).

3.2 Analysis of the word frequency in verb fluency and verb naming

We compared the word frequency of the generated verbs in the verb fluency among the groups using age and education as the covariates. No significant difference was found for this measure ($p = 0.762$; $F = 0.273$).

We compared the verb naming split by word frequency (low, medium and high frequency) among the groups. The verb naming subsets significantly differed among groups. Low and medium frequency significantly differed among the three groups, while for high frequency only the moderate group differed from the other two (Table 6) (Bonferroni post hoc).

To clarify whether verb naming frequency differed in each group (controls, mild AD and moderate AD) we compared the scores with the generalized estimating equations analysis. Table 7 shows these data. The low frequency subset significantly differed from both medium and high frequency in all groups, showing the lowest scores. Medium and high frequency scores presented no significant difference in any group. Fig. 2 represents verb naming subsets in the studied groups.

4 DISCUSSION

The aim of this study was to better understand the nature of verb production deficits in AD patients. First, our current results confirmed that AD patients had deficits in both investigated tasks, the verb fluency and the verb naming. The F-value of the verb naming was stronger than of the verb fluency, suggesting that producing verbs is more difficult for AD patients in a naming task than in a fluency task.

The comparisons among groups (controls, mild and moderate AD), independent of word frequency, showed that verb naming decreased according to the progression of the severity of the disease while the verb fluency showed no effect from the severity of the disease. This finding suggests that verb naming is directly related to the disease progression. The verb fluency can be a sign of cognitive impairment but it is not as sensitive to its progression. This different relation could be attributed to picture naming being a task predominantly more dependent on temporal or posterior brain areas (Beber & Chaves, 2014; Marconi et al., 2013; Renvall et al., 2003), while verbal fluency being a task more dependent on frontal or frontosubcortical brain areas (Beber & Chaves, 2014; Meinzer et al., 2009; Piatt, Fields, Paolo, & Tröster, 1999; Sanjuán et al., 2010; Woods et al., 2005). These findings could also be explained from the pathophysiological point of view of AD, since the initial spread of the neurofibrillary tangles is in the transentorhinal area corresponding to preclinical AD, progressing to other limbic structures in clinically incipient AD, and getting isocortical at fully developed AD (Braak & Braak, 1991; Perl, 2010).

When we analyzed the word frequency among groups for the verb fluency task, we found that AD patients generated verbs with the same word frequency that control group did, even if AD patients had generated fewer items. On the other hand, in the verb naming task, the three groups (controls, mild and moderate AD) were different in the low and medium verb frequency categories, suggesting progressive decline according to the disease severity. The moderate AD group showed lowest scores in the high frequency verb category as compared to the control and mild AD groups, while these two groups were similar, suggesting that this range of frequency could be the last sort of verbs to be degraded in AD. Analyzing frequency of verbs inside each group, we observed that naming low frequency words was more difficult than naming medium and high frequency ones.

However, why was the word frequency affected in the verb naming among AD patients, but was not in the verb fluency task? If word frequency is a factor for semantic and lexical organization (Graham et al., 2000; Jefferies et al., 2008; Segui et al., 1982), and fluency tasks are more lexical than semantic, we may conclude that in AD there is no break in the lexical access, since verb fluency is not affected by word frequency. The verb naming is affected by

word frequency in AD due to disruption in the semantic networks, since this task demands semantic access.

Interpretation of the results with regards to the word frequency in naming tasks has to be done carefully, since the subsets of word frequency could have had an influence on other psycholinguistics factors. We could not match the pictures for age of acquisition, which may influence the naming performance (Colombo & Burani, 2002; Kauschke & von Frankenberg, 2008; Schwitter, Boyer, Méot, Bonin, & Laganaro, 2004; Taylor, 1998), because we do not have these data for Brazilian Portuguese and we did not think it would be reliable to obtain them by a rating scale. Also, the subsets of verb naming (low, medium and high frequency) were statistically different according to length (number of characters) and familiarity.

However, word length does not seem to have as strong an influence in oral picture naming as word frequency, age of acquisition or visual complexity have (Colombo & Burani, 2002; Gale, Irvine, Laws, & Ferrissey, 2009; Kauschke & von Frankenberg, 2008; Spieler & Balota, 2000). With regards to familiarity, there is evidence that this feature may have some relationship with word frequency (Balota & Chumbley, 1984; Colombo, Pasini, & Balota, 2006; Saint-Aubin & Poirier, 2005), since more frequent words seem to be more familiar. This relationship between frequency and familiarity makes it difficult to control their minimal differences. Furthermore, the adequate matching of groups and the statistical analyses controlled for age and education give strength to our results.

5 CONCLUSIONS

In conclusion, our findings are as follows: 1, AD and control groups were more strongly differentiated by verb naming than verb fluency; 2, there was an effect of the disease severity upon verb naming but there was not in verb fluency; 3, there was an influence of the lexical factor word frequency in verb naming but there was not in verb fluency. These findings support the second hypothesis mentioned in the Introduction, which explains that the verb production deficits in AD seem to be semantically driven.

ACKNOWLEDGEMENTS

We wish to thank the CAPES and FIPE/HCPA (research project 11-0178) for the financial support.

REFERENCES

- Almeida, O. P., & Almeida, S. A. (1999). [Reliability of the Brazilian version of the abbreviated form of Geriatric Depression Scale (GDS) short form]. *Arquivos de neuro-psiquiatria*, 57(2B), 421–426.
- Badcock, J. C., Dragović, M., Garrett, C., & Jablensky, A. (2011). Action (verb) fluency in schizophrenia: Getting a grip on odd speech. *Schizophrenia Research*, 126(1-3), 138–143. doi:10.1016/j.schres.2010.11.004
- Balota, D. A., & Chumbley, J. I. (1984). Are lexical decisions a good measure of lexical access? The role of word frequency in the neglected decision stage. *Journal of Experimental Psychology. Human Perception and Performance*, 10(3), 340–357.
- Beber, B. C., & Chaves, M. L. F. (2014). The Basis and Applications of the Action Fluency and Action Naming Tasks. *Dement. Neuropsychol.*, 8(1), 47–57.
- Braak, H., Braak, E. (1991). Neuropathology staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol*, 82:239-259.
- Casals-Coll, M., Sánchez-Benavides, G., Quintana, M., Manero, R. M., Rognoni, T., Calvo, L et al. (2013). Spanish normative studies in young adults (NEURONORMA young adults project): norms for verbal fluency tests. *Neurología (Barcelona, Spain)*, 28(1), 33–40. doi:10.1016/j.nrl.2012.02.010
- Chertkow, H.; Whatmough, C.; Saumier, D.; Duong, A. (2008). Cognitive neuroscience studies of semantic memory in Alzheimer's disease. *Prog. Brain Res.* 169: 393-407.
- Corbett, F.; Jefferies, E.; Burns, A.; Lambon Ralph, M.A. (2014) Deregulated semantic cognition contributes to object-use deficits in Alzheimer's disease: A comparison with semantic aphasia and semantic dementia. *J Neuropsychol.* doi: 10.1111/jnp.12047. [Epub ahead of print]
- Colombo, L., & Burani, C. (2002). The influence of age of acquisition, root frequency, and context availability in processing nouns and verbs. *Brain and Language*, 81(1-3), 398–411.
- Colombo, L., Pasini, M., & Balota, D. A. (2006). Dissociating the influence of familiarity and meaningfulness from word frequency in naming and lexical decision performance. *Memory & Cognition*, 34(6), 1312–1324.
- Cotelli, M., Borroni, B., Manenti, R., Alberici, A., Calabria, M., Agosti, C., et al. (2006). Action and object naming in frontotemporal dementia, progressive supranuclear palsy, and corticobasal degeneration. *Neuropsychology*, 20(5), 558–565. doi:10.1037/0894-4105.20.5.558

- Cotelli, M., Borroni, B., Manenti, R., Zanetti, M., Arévalo, A., Cappa, S. F., et al. (2007). Action and object naming in Parkinson's disease without dementia. *European Journal of Neurology*, 14(6), 632–637. doi:10.1111/j.1468-1331.2007.01797.x
- Davis, C., Heidler-Gary, J., Gottesman, R. F., Crinion, J., Newhart, M., Moghekar, A., et al. (2010). Action versus animal naming fluency in subcortical dementia, frontal dementias, and Alzheimer's disease. *Neurocase*, 16(3), 259–266. doi:10.1080/13554790903456183
- Druks, J., & Masterson, J. (2000). *An object and action naming battery*. Hove: Psychology Press.
- Druks, J., Masterson, J., Kopelman, M., Clare, L., Rose, A., & Rai, G. (2006). Is action naming better preserved (than object naming) in Alzheimer's disease and why should we ask? *Brain and Language*, 98(3), 332–340. doi:10.1016/j.bandl.2006.06.003
- Flanagan, K.J.; Copland, D.A.; Chenery, H.J.; Byrne, G.J.; Angwin, A.J. (2013). Alzheimer's disease is associated with distinctive semantic feature loss. *Neuropsychologia*. 51(10):2016-25.
- Gale, T. M., Irvine, K., Laws, K. R., & Ferrissey, S. (2009). The naming profile in Alzheimer patients parallels that of elderly controls. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 31(5), 565–574. doi:10.1080/13803390802360542
- Godefroy, O.; Martinaud, O.; Verny, M.; Mosca, C.; Lenoir, H.; Bretaut, E.; Rosseul, M. (2014) The Dysexecutive Syndrome of Alzheimer's Disease: The GREFEX Study. *Journal of Alzheimer's Disease*. 42(4): 1203-1208.
- Graham, N. L., Patterson, K., & Hodges, J. R. (2000). The impact of semantic memory impairment on spelling: evidence from semantic dementia. *Neuropsychologia*, 38(2), 143–163.
- Herrera, E., Rodríguez-Ferreiro, J., & Cuetos, F. (2012). The effect of motion content in action naming by Parkinson's disease patients. *Cortex*, 48(7), 900–904. doi:10.1016/j.cortex.2010.12.007
- Hillis, A. E., Oh, S., & Ken, L. (2004). Deterioration of naming nouns versus verbs in primary progressive aphasia. *Annals of Neurology*, 55(2), 268–275. doi:10.1002/ana.10812
- Jefferies, E., Hoffman, P., Jones, R., & Ralph, M. A. L. (2008). The impact of semantic impairment on verbal short-term memory in stroke aphasia and semantic dementia: A comparative study. *Journal of Memory and Language*, 58(1), 66–87. doi:10.1016/j.jml.2007.06.004
- Johnson, C. J., Paivio, A., & Clark, J. M. (1996). Cognitive components of picture naming. *Psychological Bulletin*, 120(1), 113–139.

- Kauschke, C., & von Frankenberg, J. (2008). The differential influence of lexical parameters on naming latencies in German. A study on noun and verb picture naming. *Journal of Psycholinguistic Research*, 37(4), 243–257. doi:10.1007/s10936-007-9068-5
- Kilgarriff, A., Rychly, P., Smrz, P., & Tugwell, D. (2004). *The sketch engine*. Proc EURALEX, 105–116.
- Kim, M.; Thompson, C.K. (2004) Verb deficits in Alzheimer's disease and agrammatism: implications for lexical organization. *Brain and Language*. 88(1): 1-120.
- Libon, D.J.; Rascovsky, K.; Powers, J.; Irwin, D.J.; Weinberg, D.; McMillan, C.T.; Grossman M. (2013). Comparative semantic profiles in semantic dementia and Alzheimer's disease. *Brain*. 136(8): 2497–2509.
- Luzzatti, C., Raggi, R., Zonca, G., Pistarini, C., Contardi, A., & Pinna, G.-D. (2002). Verb-noun double dissociation in aphasic lexical impairments: the role of word frequency and imageability. *Brain and Language*, 81(1-3), 432–444.
- Marconi, D., Manenti, R., Catricalà, E., Della Rosa, P. A., Siri, S., & Cappa, S. F. (2013). The neural substrates of inferential and referential semantic processing. *Cortex*, 49(8), 2055–2066. doi:10.1016/j.cortex.2012.08.001
- McDowd, J., Hoffman, L., Rozek, E., Lyons, K. E., Pahwa, R., Burns, J., et al. (2011). Understanding verbal fluency in healthy aging, Alzheimer's disease, and Parkinson's disease. *Neuropsychology*, 25(2), 210–225. doi:10.1037/a0021531
- McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D., & Stadlan, E. M. (1984). Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*, 34(7), 939–944.
- Meinzer, M., Fleisch, T., Wilser, L., Eulitz, C., Rockstroh, B., Conway, T., et al. (2009). Neural signatures of semantic and phonemic fluency in young and old adults. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 21(10), 2007–2018. doi:10.1162/jocn.2009.21219
- Ostberg, P., Crinelli, R. M., Danielsson, R., Wahlund, L.-O., Bogdanovic, N., & Fernaeus, S.-E. (2007). A temporal lobe factor in verb fluency. *Cortex*, 43(5), 607–615.
- Perl, D. P. (2010). Neuropathology of Alzheimer's disease. *The Mount Sinai Journal of Medicine*, New York, 77(1), 32–42. doi:10.1002/msj.20157
- Piatt, A. L., Fields, J. A., Paolo, A. M., Koller, W. C., & Tröster, A. I. (1999). Lexical, semantic, and action verbal fluency in Parkinson's disease with and without dementia. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 21(4), 435–443. doi:10.1076/jcen.21.4.435.885

- Piatt, A. L., Fields, J. A., Paolo, A. M., & Tröster, A. I. (1999). Action (verb naming) fluency as an executive function measure: convergent and divergent evidence of validity. *Neuropsychologia*, 37(13), 1499–1503.
- Ramsay, C. B., Nicholas, M., Au, R., Obler, L. K., & Albert, M. L. (1999). Verb naming in normal aging. *Applied Neuropsychology*, 6(2), 57–67. doi:10.1207/s15324826an0602_1
- Renvall, K., Laine, M., Hiltunen, J., Rinne, J. O., Kaasinen, V., Sipilä, H., et al. (2003). Naming multiple objects: neural correlates as measured by positron emission tomography. *Applied Neuropsychology*, 10(4), 224–233. doi:10.1207/s15324826an1004_4
- Rodríguez-Ferreiro, J., Cuetos, F., Herrera, E., Menéndez, M., & Ribacoba, R. (2010). Cognitive impairment in Parkinson's disease without dementia. *Movement Disorders*, 25(13), 2136–2141. doi:10.1002/mds.23239
- Rodríguez-Ferreiro, J., Menéndez, M., Ribacoba, R., & Cuetos, F. (2009). Action naming is impaired in Parkinson disease patients. *Neuropsychologia*, 47(14), 3271–3274. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2009.07.007
- Saint-Aubin, J., & Poirier, M. (2005). Word frequency effects in immediate serial recall: item familiarity and item co-occurrence have the same effect. *Memory* (Hove, England), 13(3-4), 325–332.
- Sanjuán, A., Bustamante, J.-C., Forn, C., Ventura-Campos, N., Barrós-Loscertales, A., Martínez, J.-C., et al. (2010). Comparison of two fMRI tasks for the evaluation of the expressive language function. *Neuroradiology*, 52(5), 407–415. doi:10.1007/s00234-010-0667-8
- Schwitzer, V., Boyer, B., Méot, A., Bonin, P., & Laganaro, M. (2004). French normative data and naming times for action pictures. *Behavior Research Methods, Instruments, & Computers*, Inc, 36(3), 564–576.
- Segui, J., Mehler, J., Frauenfelder, U., & Morton, J. (1982). The word frequency effect and lexical access. *Neuropsychologia*, 20(6), 615–627.
- Signorini, M., & Volpato, C. (2006). Action fluency in Parkinson's disease: a follow-up study. *Movement Disorders*, 21(4), 467–472. doi:10.1002/mds.20718
- Spieler, D. H., & Balota, D. A. (2000). Factors influencing word naming in younger and older adults. *Psychology and Aging*, 15(2), 225–231.
- Stokholm, J., Jørgensen, K., & Vogel, A. (2013). Performances on five verbal fluency tests in a healthy, elderly Danish sample. *Neuropsychology, Development, and Cognition. Section B, Aging, Neuropsychology and Cognition*, 20(1), 22–33. doi:10.1080/13825585.2012.656576

- Taylor, R. (1998). Effects of age of acquisition, word frequency, and familiarity on object recognition and naming in dementia. *Perceptual and Motor Skills*, 87(2), 573–574.
doi:10.2466/pms.1998.87.2.573
- Thompson, C. K., Lukic, S., King, M. C., Mesulam, M. M., & Weintraub, S. (2012). Verb and noun deficits in stroke-induced and primary progressive aphasia: The Northwestern Naming Battery(). *Aphasiology*, 26(5), 632–655. doi:10.1080/02687038.2012.676852
- Vigliocco, G., Vinson, D. P., Druks, J., Barber, H., & Cappa, S. F. (2011). Nouns and verbs in the brain: a review of behavioural, electrophysiological, neuropsychological and imaging studies. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 35(3), 407–426.
doi:10.1016/j.neubiorev.2010.04.007
- Weintraub, S.; Wicklund, A.H.; Salmon, D.P. (2012). The Neuropsychological Profile of Alzheimer Disease. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2(4): a006171.
- Woods, S. P., Carey, C. L., Tröster, A. I., Grant, I., & HIV Neurobehavioral Research Center (HNRC) Group. (2005). Action (verb) generation in HIV-1 infection. *Neuropsychologia*, 43(8), 1144–1151. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2004.11.018
- Woods, S. P., Scott, J. C., Sires, D. A., Grant, I., Heaton, R. K., Tröster, A. I., et al. (2005). Action (verb) fluency: test-retest reliability, normative standards, and construct validity. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 11(4), 408–415.
- Woods, S. P., Weinborn, M., Posada, C., & O’Grady, J. (2007). Preliminary evidence for impaired rapid verb generation in schizophrenia. *Brain and Language*, 102(1), 46–51.
doi:10.1016/j.bandl.2006.11.005
- Yesavage, J. A., Brink, T. L., Rose, T. L., Lum, O., Huang, V., Adey, M., et al. (1982). Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *Journal of Psychiatric Research*, 17(1), 37–49.

TABLES

Table 1. Demographic description of the Alzheimer's disease group and of the control group (mean and SD or percentage).

| Variable | Alzheimer's disease group (n=35) | Control group (n=35) | p-value |
|----------------------------|---|---------------------------------|----------------|
| Sex (% female) | 22 (62.9%) | 22 (62.9%) | 1.000 |
| Age | 77.74 (\pm 5.93) | 73.14 (\pm 4.82) | 0.001* |
| Education (years) | 4.37 (\pm 3.83) | 5.66 (\pm 3.56) | 0.150 |
| Handedness (n and % right) | 31 (88.6%) | 30 (85.7%) | 0.721 |
| MMSE | 16.60 (\pm 4.88) | 26.51 (\pm 2.11) | <0.000* |
| CDR Severity | | | |
| Mild (n and %) | 19 (54.3%) | - | - |
| Moderate (n and %) | 16 (45.7) | - | - |

* p<0.05 (t-test); **p<0.05 (Chi-Square test).

Table 2. Description of the action pictures from the verb naming task

| Target Name | Name Agreement | Frequency per million | Syllables | Letters | Familiarity | Visual Complexity | Imageability | Category of Frequency |
|--------------------|-----------------------|------------------------------|------------------|----------------|--------------------|--------------------------|---------------------|------------------------------|
| barbear | 87.50 | 0.60 | 2.00 | 7.00 | 4.88 | 3.38 | 4.75 | Low |
| balançar | 93.75 | 0.60 | 3.00 | 8.00 | 5.53 | 2.76 | 3.71 | Low |
| acariciar | 87.50 | 0.90 | 5.00 | 9.00 | 5.82 | 3.12 | 4.41 | Low |
| lamber | 100.00 | 1.10 | 2.00 | 6.00 | 5.29 | 2.76 | 3.71 | Low |
| descascar | 100.00 | 1.30 | 3.00 | 9.00 | 6.71 | 2.41 | 3.35 | Low |
| pentear | 100.00 | 1.30 | 3.00 | 7.00 | 6.53 | 2.59 | 3.71 | Low |
| escorregar | 93.75 | 1.40 | 4.00 | 10.00 | 5.59 | 2.88 | 3.88 | Low |
| regar | 100.00 | 1.90 | 2.00 | 5.00 | 5.18 | 2.35 | 3.59 | Low |
| costurar | 93.75 | 2.70 | 3.00 | 8.00 | 5.06 | 3.41 | 4.53 | Low |
| marchar | 93.75 | 2.90 | 2.00 | 7.00 | 4.47 | 3.88 | 5.18 | Low |
| cavar | 93.33 | 3.40 | 2.00 | 5.00 | 4.35 | 4.00 | 5.06 | Low |
| cozinhar | 100.00 | 3.90 | 3.00 | 8.00 | 6.24 | 3.47 | 4.41 | Low |
| furar | 87.50 | 3.90 | 2.00 | 5.00 | 4.76 | 3.53 | 5.12 | Low |
| pescar | 100.00 | 4.00 | 2.00 | 6.00 | 4.65 | 3.06 | 4.24 | Low |
| acender | 100.00 | 4.60 | 3.00 | 7.00 | 5.71 | 2.71 | 3.65 | Low |
| dançar | 100.00 | 4.80 | 2.00 | 6.00 | 6.24 | 3.41 | 4.88 | Medium |
| nadar | 100.00 | 4.80 | 2.00 | 5.00 | 5.62 | 3.62 | 4.25 | Medium |
| beijar | 93.75 | 4.90 | 2.00 | 6.00 | 6.94 | 2.44 | 3.25 | Medium |
| amarrar | 100.00 | 5.00 | 3.00 | 7.00 | 6.82 | 3.29 | 4.29 | Medium |
| empurrar | 100.00 | 7.50 | 3.00 | 8.00 | 5.71 | 2.59 | 3.47 | Medium |
| chutar | 93.75 | 7.70 | 2.00 | 6.00 | 6.29 | 2.82 | 3.76 | Medium |
| pular | 100.00 | 8.10 | 2.00 | 5.00 | 5.35 | 3.18 | 4.06 | Medium |
| dobrar | 93.75 | 11.00 | 2.00 | 6.00 | 6.29 | 3.12 | 4.50 | Medium |
| puxar | 100.00 | 11.30 | 2.00 | 5.00 | 5.35 | 3.50 | 4.44 | Medium |
| mexer | 100.00 | 11.50 | 2.00 | 5.00 | 6.41 | 2.65 | 2.76 | Medium |
| atirar | 100.00 | 12.20 | 3.00 | 6.00 | 3.88 | 2.76 | 3.76 | Medium |
| fumar | 100.00 | 13.60 | 2.00 | 5.00 | 5.47 | 2.47 | 3.59 | Medium |
| lavar | 100.00 | 14.30 | 2.00 | 5.00 | 6.82 | 3.41 | 4.88 | Medium |
| chorar | 100.00 | 14.40 | 2.00 | 6.00 | 6.41 | 2.24 | 3.24 | Medium |
| beber | 87.50 | 18.80 | 2.00 | 5.00 | 7.00 | 2.38 | 3.75 | Medium |
| pintar | 93.75 | 21.00 | 2.00 | 6.00 | 5.47 | 2.35 | 3.35 | High |
| dormir | 100.00 | 22.90 | 2.00 | 6.00 | 7.00 | 2.53 | 3.12 | High |
| plantar | 100.00 | 29.20 | 2.00 | 7.00 | 5.65 | 2.44 | 2.62 | High |
| cantar | 100.00 | 32.40 | 2.00 | 6.00 | 6.31 | 2.50 | 3.25 | High |
| comer | 100.00 | 39.30 | 2.00 | 5.00 | 7.00 | 2.38 | 3.19 | High |
| assistir | 93.75 | 46.70 | 3.00 | 7.00 | 6.76 | 2.71 | 3.65 | High |

Table 2 (continued)

| | | | | | | | | |
|----------|--------|--------|------|------|------|------|------|------|
| bater | 100.00 | 47.20 | 2.00 | 5.00 | 6.35 | 2.56 | 3.18 | High |
| tocar | 100.00 | 48.20 | 2.00 | 5.00 | 6.24 | 2.53 | 4.12 | High |
| correr | 100.00 | 54.80 | 2.00 | 6.00 | 6.25 | 2.62 | 3.81 | High |
| dirigir | 100.00 | 81.50 | 3.00 | 7.00 | 5.88 | 3.50 | 4.44 | High |
| abrir | 93.75 | 115.90 | 2.00 | 5.00 | 6.94 | 3.06 | 3.88 | High |
| apontar | 100.00 | 122.10 | 3.00 | 7.00 | 6.53 | 2.00 | 2.18 | High |
| ler | 93.75 | 132.20 | 1.00 | 3.00 | 7.00 | 2.30 | 3.00 | High |
| escrever | 100.00 | 133.80 | 3.00 | 8.00 | 6.94 | 1.76 | 2.18 | High |
| passar | 100.00 | 457.50 | 2.00 | 6.00 | 6.18 | 3.41 | 4.71 | High |

Table 3. Summary of psycholinguistic features of verb naming task

| | All Verbs (n=45) | Low Frequency Verbs (n=15) | Medium Frequency Verbs (n=15) | High Frequency Verbs (n=15) | p-value |
|--------------|-----------------------------|---|--|--|----------------|
| | Mean (SD) | Mean (SD) | Mean (SD) | Mean (SD) | |
| Name | 97.07 (4.55) | 95.42 (4.99) | 98.31 (2.91) | 97.50 (5.18) | 0.191 |
| agreement | | | | | |
| Frequency | 34.87 (74.01) | 4.75 (7.36) | 17.84 (29.89) | 82.01 (112.26) | 0.000* |
| Syllables | 2.38 (0.68) | 2.73 (0.88) | 2.20 (0.41) | 2.20 (0.56) | 0.83 |
| Letters | 6.27 (1.37) | 7.27 (1.44) | 5.80 (0.94) | 5.73 (1.16) | 0.004* |
| Familiarity | 5.95 (0.81) | 5.62 (0.72) | 5.83 (0.76) | 6.41 (0.80) | 0.008* |
| Visual | 2.86 (0.51) | 2.97 (0.46) | 2.95 (0.57) | 2.68 (0.49) | 0.234 |
| Complexity | | | | | |
| Imageability | 3.84 (0.74) | 4.05 (0.71) | 3.81 (0.78) | 3.66 (0.71) | 0.339 |

* $p < 0.05$ Kruskal-Wallis test

Table 4 - Covariance analysis of verb fluency and verb naming tasks between control group and Alzheimer's disease group, using education and age as covariates.

| | Control Group | AD Group | F-value | p-value |
|--------------|----------------------------|----------------------------|----------------|----------------|
| | Estimated mean (SD) | Estimated mean (SD) | | |
| Verb Fluency | 9.44 (± 0.60) | 5.28 (± 0.61) | 21.460 | <0.000* |
| Verb Naming | 34.19 (± 1.38) | 22.06 (± 1.31) | 36.983 | <0.000* |

*p<0.05 ANCOVA

Table 5. Covariance analysis of verb fluency and verb naming among control, mild AD and moderate AD groups, using education and age as covariates.

| | Control Group | Mild AD | Moderate AD | F-value | p-value |
|--------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|----------------|----------------|
| | Estimated mean | Estimated mean | Estimated mean | | |
| | (SD) | (SD) | (SD) | | |
| Verb Fluency | 9.45 (0.59) ^b | 6.06 (0.79) ^a | 4.28 (0.90) ^a | 12.088 | <0.000* |
| Verb Naming | 34.30 (1.16) ^c | 27.07 (1.46) ^b | 15.88 (1.62) ^a | 39.708 | <0.000* |

Same letters mean no significant difference between groups for that variable and different letters mean significant difference between groups for that variable for Bonferroni post hoc analysis.

*p<0.05 ANCOVA

Table 6. Covariance analysis of verb naming scores split in low, medium and high among control, mild AD and moderate AD groups, using education and age as covariates.

| | Control Group | Mild AD | Moderate AD | F- | p-value |
|------------------|---------------------------|---------------------------|--------------------------|--------------|----------------|
| | Estimated mean | Estimated mean | Estimated mean | value | |
| | (SD) | (SD) | (SD) | | |
| Low Frequency | 10.74 (0.48) ^c | 7.71 (0.61) ^b | 3.68 (0.67) ^a | 33.996 | <0.000* |
| Medium Frequency | 11.66 (0.43) ^c | 9.18 (0.54) ^b | 5.96 (0.60) ^a | 28.207 | <0.000* |
| High Frequency | 11.81 (0.45) ^b | 10.08 (0.56) ^b | 6.34 (0.22) ^a | 24.026 | <0.000* |

Same letters mean no significant difference between groups for that variable and different letters mean significant difference between groups for that variable for Bonferroni post hoc analysis.

*p<0.05

Table 7. Generalized estimating equations analysis among low, medium and high frequency verb naming subset in each group.

| | Low Frequency Estimated mean (SD) | Medium Frequency Estimated mean (SD) | High Frequency Estimated mean (SD) | p-value |
|---------------|--|---|---|----------------|
| Control Group | 11.00 (0.36) ^a | 12.03 (0.33) ^b | 12.16 (0.34) ^b | 0.003* |
| Mild AD | 7.53 (0.69) ^a | 8.95 (0.53) ^b | 9.84 (0.55) ^b | <0.000* |
| Moderate AD | 3.38 (0.70) ^a | 5.50 (0.77) ^b | 5.94 (0.79) ^b | <0.000* |

Same letters mean no significant difference between the subsets of naming verb for that group. Different letters mean significant difference between the subsets of naming verb for that group.

*p<0.05

FIGURES

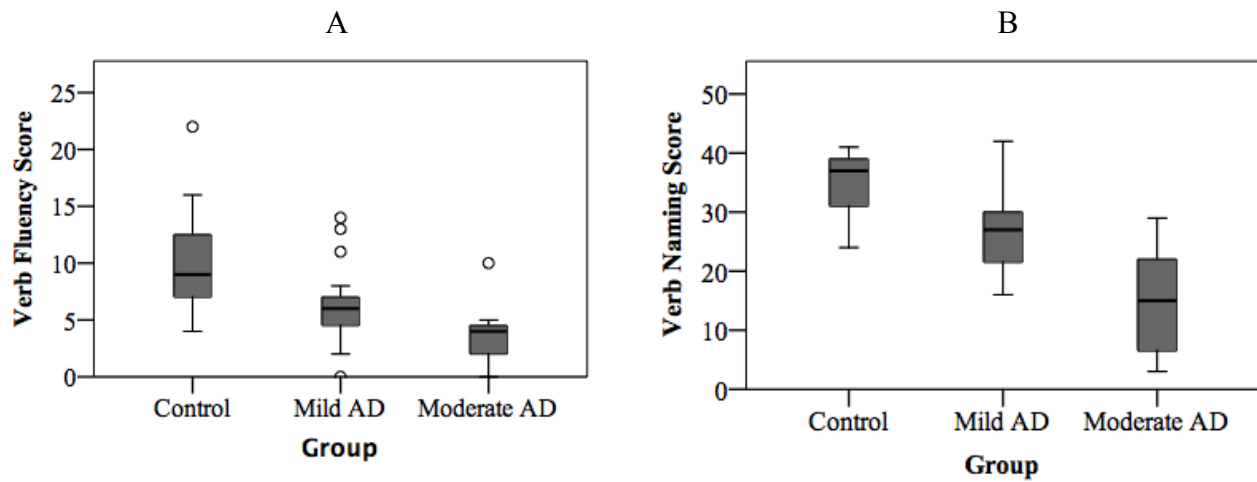


Figure 1: (A) Verb fluency score in the control group vs. mild AD vs. moderate AD.

Significant difference was found between the control group and both AD groups. No

difference was observed between mild and moderate AD. (B) Verb naming in the control

group vs. mild AD vs. moderate AD. Significant difference was found among the three

groups.

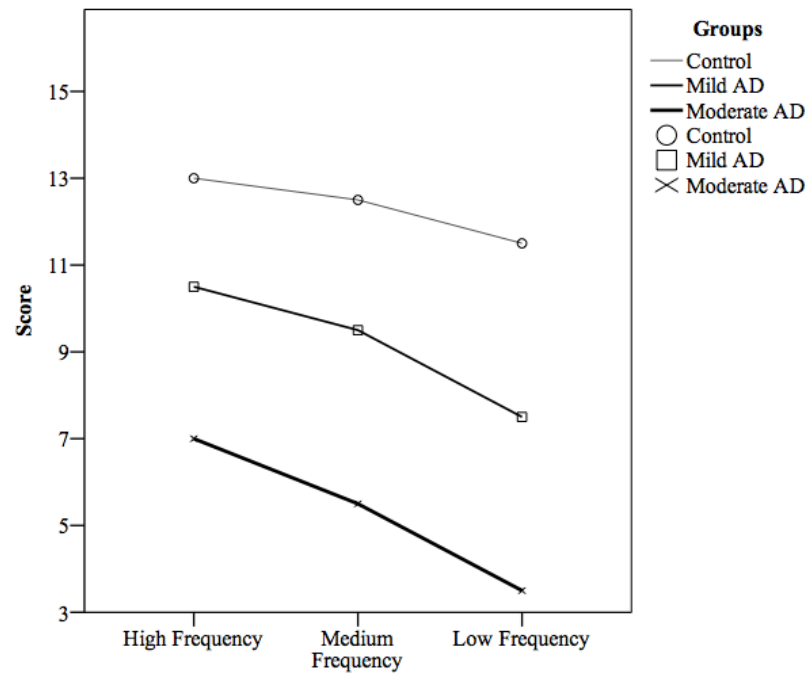


Figure 2: Presentation of verb naming scores split in low, medium and high frequency for control, mild AD and moderate AD groups.

8 ARTIGO 3

Title: A behavioral and neuroimaging study of the nature of verb production deficits in the nonfluent variant of Primary Progressive Aphasia

Authors:

Bárbara Costa Beber¹², Maria Luisa Mandelli³, Miguel Angel Santos³, Maria Luisa Gorno-Tempini³, Márcia Lorena Fagundes Chaves¹⁴

Institution: ¹ Dementia Clinic, Neurology Service, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA); ² Postgraduate Program in Medical Sciences, Faculty of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS); ³ Memory and Aging Center (MAC), University of California, San Francisco (UCSF); ⁴ Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, UFRGS

Funding

This work was supported by a scholarship from *Coordenação de Desenvolvimento de Pessoal de Nível Superior (CAPES)*

Corresponding author:

Bárbara Costa Beber
Rua Ramiro Barcelos, 2350 – sala 2040
90035-091 Porto Alegre-RS Brasil
Fone: (55 51) 93145994
Email: barbaracbeber@gmail.com

Márcia L. F. Chaves
Rua Ramiro Barcelos, 2350 – sala 2040
90035-091 Porto Alegre-RS Brasil
Fone: (55 51) 3359.8520
Fax: (55 51) 3388.5085
Email: mchaveshcpa@gmail.com

ABSTRACT

Patients with nonfluent Primary Progressive Aphasia (nfPPA) present more difficulties to produce verbs than nouns, maybe due to grammar impairment or due to motor impairment. We aimed to analyze the nature of verb and noun dissociation in nfPPA using fluency and naming tasks (with manipulability criterion); and to investigate the neural correlates. Twelve nfPPA patients and 9 matched healthy controls participated of the study. They were administered verb and noun naming; and verb, phonemic and semantic fluency tasks. The neural correlates were investigated using VBM of brain MRI. NfPPA patients were significantly more impaired in verb than noun naming, without manipulability effect; verb fluency was most impaired fluency in nfPPA. Atrophy in BA 44 and precentral gyrus correlated with verb naming and atrophy in BA 44 and 45 correlated with verb fluency. The verb production deficit showed not be driven by a manipulability semantic factor. Further investigations are needed to clarify the evidence.

Keywords: Primary progressive aphasia; grammatical dissociation; verbs; MRI

1 INTRODUCTION

The verb and noun dissociation have been studied and described in many different clinical groups. Each clinical group that presents verb production deficits may have a rupture in a distinguished level of the lexical or semantic processing of verbs.

The nonfluent Primary Progressive Aphasia (nfPPA) is one of the clinical groups for which the verb is more impaired than nouns. Several studies have reported the verb impairment in nfPPA by assessing oral picture naming (Cotelli et al., 2006; Hillis, Oh, & Ken, 2004; Hillis, Tuffiash, & Caramazza, 2002; Silveri & Ciccarelli, 2007; Thompson, Lukic, King, Mesulam, & Weintraub, 2012), verb fluency (Davis et al., 2010) and connected speech (Wilson, Henry, et al., 2010).

The nfPPA is defined as a subtype of PPA characterized by agrammatism in language production or effortful, halting speech with speech sound errors and distortions. The patients who present nfPPA may have impaired comprehension of syntactically complex sentences, spared single word-comprehension and spared object knowledge (Ash et al., 2013; Charles et al., 2014; Gorno-Tempini et al., 2011; Silveri et al., 2014). These language features are consequences of brain atrophy or hypometabolism that uses to be predominant in the posterior fronto-insular area of the left hemisphere as well in the left hemisphere dorsal tracts (Gorno-Tempini et al., 2011; Mandelli et al., 2014; Wilson, Dronkers, et al., 2010). The histopathological studies indicate that the most often pathologies related to nfPPA are, firstly, FTLT-tau, and less often, the FTLT-TDP type A (Gorno-Tempini et al., 2011; Harris et al., 2013; Karageorgiou & Miller, 2014).

We believe that there are two main hypothesis to explain the verb impairment in nfPPA: the grammatical hypothesis and the motor hypothesis. For the grammatical hypothesis nfPPA patients are agrammatics and, since verbs are grammatically more complex than nouns, they have more difficulties with this word class. In this case, the agrammatism and verb impairment are consequences of damage in inferior frontal gyrus (IFG), a brain area that may be engaged in grammar process (Uddén & Bahlmann, 2012). The motor hypothesis supports the cognitive theory named embodied cognition. According to the embodied cognition the sensory and motor areas are involved in the semantic concepts, and consequently with the action words (as verbs) which share these areas with the motor act (Aziz-Zadeh & Damasio, 2008; Hauk, Johnsrude, & Pulvermüller, 2004). Therefore, in nfPPA the verb impairment would be explained by the motor impairment since these patients have damage in motor brain areas (with motor speech disorders and/or signs of corticobasal degeneration, as asymmetric

rigidity, apraxia, cortical sensory loss, myoclonus, and tremor) (Boeve, Lang, & Litvan, 2003; Frattali, Grafman, Patronas, Makhoul, & Litvan, 2000; Kertesz, Martinez-Lage, Davidson, & Munoz, 2000).

One method to verify the motor hypothesis is to assess the verb production with a semantic motor criterion in oral picture naming. The study of verb production in different tasks, fluency and oral picture naming, also helps to verify which aspect drives the verb impairment, since fluency tasks are more executive function driven and oral picture naming tasks are more semantically driven.

The aim of this study was to analyze the nature of verb and noun dissociation in nfPPA patients using verbal fluency and oral picture naming tasks, controlling the naming task for a manipulability criterion. The neural correlates using voxel based morphometry (VBM) of brain MRI were also analyzed.

2. METHODS

2.1 Participants

The participants were recruited from Memory and Aging Center (MAC) of University of California, San Francisco (UCSF). Twelve patients with nfPPA (5 male, 8 right handed, age of 69.1 ± 8.56 , and education of 16.1 ± 2.68), diagnosed according the current diagnostic criteria for PPA (Gorno-Tempini et al., 2011) were included. Nine healthy subjects were included in the control group (6 male, 8 right handed, age of 66.38 ± 4.69 , and education of 17.44 ± 1.42) matched for gender, age and education.

All participants were native American English speakers and had normal or corrected-to-normal visual and hearing acuity. The control subjects had no history of neurological or psychiatric illness neither of substance abuse.

Table 1 shows the demographic and clinical data of the participants of the study.

2.2 Stimuli

The stimuli were 32 black and white 2-D line drawings composing one set of 16 action pictures (eliciting verbs) and one set of 16 objects (eliciting nouns). Each set of pictures was composed of manipulable (50%) and non-manipulable items. Four practice items were presented previously to each set of pictures, and were not scored. All pictures and their target

names were taken from a larger corpus of 795 stimuli available by the Center of Research in Language-International Picture Naming Project (CRL-IPNP) (Bates et al., 2000).

The picture sets were matched for difficulty (based on reaction time measures), word frequency (per million), visual complexity, age of acquisition, length (syllables and characters) and familiarity (Table 2 and 3).

Word frequency, visual complexity, age of acquisition and length were taken from the corpus CRL-IPNP while familiarity data were taken from MRC Psycholinguistic Database (Wilson 1988).

The difficulty feature was defined based in a previous study that used the healthy participant's Reaction Times (RT) to classify some pictures from the same corpus in easy or difficult. The pictures were named by healthy controls and all items with mean RTs of at least two standard deviations above the grand mean were classified as "hard", and items with RTs at least two standard deviations below mean as "easy" (Arévalo et al., 2007).

The manipulability criterion was taken from a previous study where the authors presented participants with the written form of target names of stimuli and asked them to "do the first thing that comes to mind" when think in that word (one movement or pose, for example) (Arévalo, Butler, Perani, Cappa, & Bates, 2004; Arévalo et al., 2007). An item was considered "manipulable" if the majority (at least 70%) of participants who gestured to it produced obvious fine-grained movements of the fingers. The pictures used in our study were originated from the same corpus.

Before starting the study the target names of the pictures were confirmed by the evaluation of ten local subjects (at least 90% of agreement).

2.3 Procedure

Firstly, the patients performed the verb fluency task. They were instructed to generate as many different "things that people do" (or verbs) as they could during one minute (Piatt, Fields, Paolo, & Tröster, 1999). The final score was the number of corrected verbs (in any verb tense) produced during one minute. Perseverations and intrusions were not scored.

The verb fluency score was used to compare with the performance of phonemic and semantic fluencies. The scores of these other fluency tasks were taken from the neuropsychological evaluation performed during the same week of verb fluency.

To perform the oral picture naming, the picture stimuli were presented in a printed form. The participants were instructed to name the action pictures saying what was happening in the

picture or what the person was doing, and to name the object pictures saying what was the name of the object, using only one word. Four items previously each set of 16 pictures were used to practice the instruction and participants were given ample time to name every picture of the test. The final scores were the number of pictures named correctly (with the target names) for each set (verb and noun naming, total manipulable and non-manipulable words) and subset (manipulable and non-manipulable verb and noun naming) of pictures. Answers in any verb tense were considered correct.

2.4 Statistical Analysis of Behavioral Data

The data was analyzed using Statistical Package for Social Sciences (SPSS) software, version 18. The behavioral data were analyzed using nonparametric tests due to the small size of groups. To compare continuous variables between groups (intergroup comparisons) we used the Mann-Whitney U test while to compare categorical variable we used the Chi-Square test. To compare different performances of naming and fluency tests within each group (intragroup comparisons) we used Wilcoxon and Friedman test. All analyses used a significance level of 5%.

2.5 Image Data Acquisition

All participants underwent structural brain MRI on 3T scanner. T1 images were acquired on a 3T Siemens TrioTim syngo equipped with an eight-channel transmit and receive head coil using a MPRAGE sequence (160 sagittal slices; slice thickness = 1 mm; field of view = 256 mm²; matrix = 256×240; voxel size 1.0×1.0×1.0 mm³; repetition time= 2300 ms; echo time = 2.98 ms; inversion time = 900 ms; flip angle = 9°).

2.6 Image Data Analysis

Image processing and statistical analysis were performed using Statistical Parametric Mapping (SPM8) software (Wellcome Trust Center for Neuroimaging, London, UK; <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm8/>) running under Matlab R2013a (MathWorks). All structural MRI images were segmented into gray matter (GM), white matter (WM) and cerebrospinal fluid based on an adaptive maximum, which is a posterior technique to account for intensity inhomogeneity and for other local variations of intensity (Rajapakse, Giedd, & Rapoport, 1997), and a partial volume estimation (PVE) to account for partial volume effects (Tohka, Zijdenbos, & Evans, 2004). The images were then spatially normalized to the standard template with a diffeomorphic exponentiated lie algebra

(DARTEL) registration method (Ashburner, 2007). The images were then modulated by multiplying the voxel values by the Jacobian determinant derived from the spatial normalization to preserve the relative volumes of GM. Finally the images were normalized to the Montreal Neurological Institute (MNI) space and smoothed with a Gaussian kernel (8 mm FWHM).

2.7 Statistical Analysis of Image Data

Statistical analysis was performed using the general linear model in SPM8. Regression analysis was performed between the GM intensity maps and the scores of the tasks with the aim of identifying correlations between the performance in behavioral tasks and atrophic brain areas.

Statistical thresholds for the whole brain analysis were set at $p < 0.001$ uncorrected.

3 RESULTS

3.1 Behavioral Results

3.1.1 Oral picture naming

3.1.1.1 Comparison between groups considering the different grammatical classes

Noun and verb naming were compared between nfPPA and control groups. The nfPPA group was significantly impaired for both naming tasks ($p=0.006$ for noun naming and $p=0.002$ for verb naming). Table 4.

3.1.1.2 Comparison between groups considering the different semantic content of manipulability

All manipulable and all non-manipulable pictures were compared between nfPPA and control groups. The nfPPA group was significantly impaired for both sets of pictures ($p=0.049$ for manipulable pictures and $p=0.03$ for non-manipulable pictures). Table 4.

3.1.1.3 Comparison between groups considering the different grammatical classes split for manipulability criterion (subsets of naming)

All naming categories were significantly impaired in the nfPPA group except the manipulable object naming ($p=0.193$) (Table 4).

3.1.1.4 Comparison between verb and noun naming tasks and their subsets within each group

The intragroup comparison between verb and noun naming (grammatical class criterion) showed significant difference only in the nfPPA group ($p=0.009$) with worst performance in verb naming (Figure 1 A).

Verb and noun naming subsets were compared to control the manipulability factor. The difference between manipulable verb naming and manipulable noun naming was significant in the nfPPA ($p=0.019$ in nfPPA, $p=0.655$ in control group) (Figure 1 B) as well as between non-manipulable verb naming and non-manipulable noun naming ($p=0.026$ in nfPPA, $p=0.180$ in control group) (Figure 1 C).

3.1.1.5 Comparison between manipulable and non-manipulable naming tasks within each group

There was no significant difference between manipulable and non-manipulable naming (verb and noun altogether) ($p=0.535$ in nfPPA, $p=1.000$ in control group) in any group (Figure 2A). The comparisons between manipulable verb naming and non-manipulable verb naming (manipulability criterion in verb production) did not show significant difference ($p=1.000$ in nfPPA, $p=0.655$ in control group) (Figure 2B). No significant difference was observed for noun naming ($p=0.206$ in nfPPA; $p=0.317$ in control group) (Figure 2C).

3.1.2 Verbal fluency

3.1.2.1 Comparisons between groups considering the verbal fluency tasks

All verbal fluency tasks differentiate between groups, with nfPPA showing worst performance (Table 5). The Mann Whitney U value was bigger for verb fluency (99.000) than for the others, indicating that there is a greater difference for this fluency task than for the others (56.000 for both).

3.1.2.1 Comparisons among verbal fluency tasks within each group

The main intragroup comparisons were significant in both nfPPA ($p=0.003$) and control ($p=0.016$) groups. The pairwise comparison showed that phonemic fluency was significant different from semantic fluency in nfPPA ($p=0.003$) and in control group ($p=0.015$) as the Figure 3 shows.

3.2 Neural Correlates

The image analysis aimed to seek the neural correlates of the impairment in verb fluency and in verb naming in nfPPA patients, since these variables became the most relevant for this study. The Figure 5 shows the overlap of all atrophic brain areas found in nfPPA patients. Significant correlations were found between the performance in verb fluency and atrophy in Brodmann areas (BA) 44 (opercular Broca's pars) ($p < 0.001$) and 45 (triangular Broca's pars) ($p < 0.001$) (Fig. 6). The scores in verb naming were correlated with atrophy in BA 44 (opercular Broca's pars) ($p < 0.001$) and precentral gyrus (6 BA) ($p < 0.001$) (Fig. 6).

4 DISCUSSION

The first aim of this study was to analyze the nature of verb and noun dissociation in nfPPA patients using verbal fluency and oral picture naming tasks, controlling the naming task for the manipulability criterion. In the current study, nfPPA patients presented difficulty in naming verbs and nouns when compared with control subjects. However, while control subjects had equally accuracy in verb and noun naming, nfPPA presented dissociation with a worse performance in verb naming than in noun naming. The dissociation remained after the comparisons had been controlled for manipulability factor.

The impairment in verb naming has already been reported in nfPPA (Cotelli et al., 2006; Hillis et al., 2004; Silveri & Ciccarelli, 2007; Thompson et al., 2012). One study has examined the impact of frontal lobe damage on semantic processing of nfPPA patients by using picture object naming. Despite the nfPPA patients poorly performed on manufactured object naming, the study has also not found relationship between anomia and manipulability (Reilly, Rodriguez, Peelle, & Grossman, 2011).

When we focused on the verbal fluency tasks, the nfPPA also showed worse performance in all verbal fluency tasks. Analyzing the configuration of the graphs in Figure 4, we could observe a different pattern of impairment in each group. According to these configurations - given by medians - phonemic fluency presented the lowest score in the control group and, on the other hand, the verb fluency was the lowest score in nfPPA group. However, the statistical analyses showed that just the difference between semantic and phonemic fluency was statistically significant, probably due to the variability in the verb fluency performances. The trend to a most impaired verb fluency in nfPPA indicates that verb fluency may reflect the impairment not only in executive functions but also in this specific word class. The pattern of

lowest verb fluency in nfPPA and lowest phonemic fluency in healthy controls has already been presented in the literature (Davis et al., 2010).

The second aim of this study was to seek the neural correlates of the verb impairment in fluency and naming tasks. Despite the behavioral data did not show an influence of the manipulability semantic factor, atrophy in brain areas which are engaged in grammar process (BA 44) and in motor act (precentral gyrus) contributed to the deficits in verb naming. The deficit in verb fluency seemed to be a result of atrophy in important brain areas for the grammar process and speech fluency (BA 44 and 45).

The contribution of motor brain areas (precentral gyrus) in the verb naming deficits without an influence of the semantic factor studied in the behavioral analyses needs to be better understood. There is the possibility that the impaired motor areas are not important for the specific semantic content of manipulability, but being important for other specific semantic content. Another possibility is that motor brain areas could be important for semantic content of action without specificity of semantic subcategories of actions.

Both BA areas (44 and 45) composing the Broca's area (Uddén & Bahlmann, 2012), which correlated with the verb fluency impairment, are localized at the IFG. Atrophy in IFG has been associated with grammatical impairment in PPA (Rogalski et al., 2011) and this area has been demonstrated to be important for verbal fluency tasks (Fu et al., 2006; Meinzer et al., 2009; Sanjuán et al., 2010). Regarding a possible lexical specificity of this area, one study has found a greater activation of IFG only for verbs (Perani et al. 1999). Posterior studies found that the IFG involvement was not exclusive of verbs and that they might engage this area more than nouns do because they are linguistically more complex (Tyler et al. 2001, 2004; Siri et al. 2008).

The involvement of additional motor brain areas in verb naming but not in verb fluency could be explained by the differences in the cognitive processes that are required in each task. On one hand, verb naming requires recognition of the action at a semantic level, on the other hand, the present findings suggest that for verbal fluency the lexical access for action words is more important than their semantic recognition.

For future investigation in nfPPA, it is important to control different motor semantic categories or body parts in the pictures, for example, motor content engaging mouth, feet, or entire body movements. We also point out to the importance of evaluating the motor semantic factors of verb naming in nfPPA patients who present or not additional motor disorders, since an effect of manipulability was already described in corticobasal degeneration (CBD) and in

progressive supranuclear palsy (PSP) (Chow, Brambati, Gorno-Tempini, Miller, & Johnson, 2010).

5 CONCLUSIONS

The findings of this study can be summarized as: 1, the verb naming deficit that was observed in nfPPA showed no manipulability effect; 2, the verb fluency seems to be the lowest verbal fluency in nfPPA; and 3, the role of the atrophy of motor brain areas in verb naming deficits. The behavioral findings suggest that the verb production deficit in nfPPA is driven by a grammatical class factor (lexical) and not by a semantic factor (at least not by the manipulability semantic factor). However, the neural correlates suggest we need further investigation.

ACKNOWLEDGES

We wish to thank the CAPES organization by the financial support of this study and the Memory and Aging Center of UCSF by the collaboration.

REFERENCES

- Arévalo, A. L., Butler, A. C., Perani, D., Cappa, S., & Bates, E. (2004). *Introducing the Gesture Norming Study: A tool for understanding on-line word and picture processing - Technical Report CRL-0401 Center for Research in Language*. University of California, San Diego. La Jolla, CA.
- Arévalo, A., Perani, D., Cappa, S. F., Butler, A., Bates, E., & Dronkers, N. (2007). Action and object processing in aphasia: from nouns and verbs to the effect of manipulability. *Brain and Language*, 100(1), 79–94. doi:10.1016/j.bandl.2006.06.012
- Ash, S., Evans, E., O’Shea, J., Powers, J., Boller, A., Weinberg, D., et al. (2013). Differentiating primary progressive aphasias in a brief sample of connected speech. *Neurology*, 81(4), 329–336. doi:10.1212/WNL.0b013e31829c5d0e
- Ashburner, J. (2007). A fast diffeomorphic image registration algorithm. *NeuroImage*, 38(1), 95–113. doi:10.1016/j.neuroimage.2007.07.007

- Aziz-Zadeh, L., & Damasio, A. (2008). Embodied semantics for actions: findings from functional brain imaging. *Journal of Physiology, Paris*, 102(1-3), 35–39. doi:10.1016/j.jphysparis.2008.03.012
- Bates, E. A., Andonova, E., D'Amico, S., Jacobsen, T., Kohnert, K., & Lu, C.-C. (2000). Introducing the CRL International Picture-Naming Project (CRL-IPNP). *Newsletter of the Center for Research in Language*, 6(1), 448–450.
- Boeve, B. F., Lang, A. E., & Litvan, I. (2003). Corticobasal degeneration and its relationship to progressive supranuclear palsy and frontotemporal dementia. *Annals of Neurology*, 54 Suppl 5, S15–19. doi:10.1002/ana.10570
- Charles, D., Olm, C., Powers, J., Ash, S., Irwin, D. J., McMillan, C. T., et al. (2014). Grammatical comprehension deficits in non-fluent/agrammatic primary progressive aphasia. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 85(3), 249–256. doi:10.1136/jnnp-2013-305749
- Chow, M. L., Brambati, S. M., Gorno-Tempini, M. L., Miller, B. L., & Johnson, J. K. (2010). Sound naming in neurodegenerative disease. *Brain and Cognition*, 72(3), 423–429. doi:10.1016/j.bandc.2009.12.003
- Cotelli, M., Borroni, B., Manenti, R., Alberici, A., Calabria, M., Agosti, C., et al. (2006). Action and object naming in frontotemporal dementia, progressive supranuclear palsy, and corticobasal degeneration. *Neuropsychology*, 20(5), 558–565. doi:10.1037/0894-4105.20.5.558
- Davis, C., Heidler-Gary, J., Gottesman, R. F., Crinion, J., Newhart, M., Moghekar, A., et al. (2010). Action versus animal naming fluency in subcortical dementia, frontal dementias, and Alzheimer's disease. *Neurocase*, 16(3), 259–266. doi:10.1080/13554790903456183
- Fratfali, C. M., Grafman, J., Patronas, N., Makhlof, F., & Litvan, I. (2000). Language disturbances in corticobasal degeneration. *Neurology*, 54(4), 990–992.
- Fu, C. H. Y., McIntosh, A. R., Kim, J., Chau, W., Bullmore, E. T., Williams, S. C. R., et al. (2006). Modulation of effective connectivity by cognitive demand in phonological verbal fluency. *NeuroImage*, 30(1), 266–271. doi:10.1016/j.neuroimage.2005.09.035
- Gorno-Tempini, M. L., Hillis, A. E., Weintraub, S., Kertesz, A., Mendez, M., Cappa, S. F., et al. (2011). Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology*, 76(11), 1006–1014. doi:10.1212/WNL.0b013e31821103e6
- Harris, J. M., Gall, C., Thompson, J. C., Richardson, A. M. T., Neary, D., du Plessis, D., et al. (2013). Classification and pathology of primary progressive aphasia. *Neurology*, 81(21), 1832–1839. doi:10.1212/01.wnl.0000436070.28137.7b

- Hauk, O., Johnsrude, I., & Pulvermüller, F. (2004). Somatotopic representation of action words in human motor and premotor cortex. *Neuron*, 41(2), 301–307.
- Hillis, A. E., Oh, S., & Ken, L. (2004). Deterioration of naming nouns versus verbs in primary progressive aphasia. *Annals of Neurology*, 55(2), 268–275. doi:10.1002/ana.10812
- Hillis, A. E., Tuffiash, E., & Caramazza, A. (2002). Modality-specific deterioration in naming verbs in nonfluent primary progressive aphasia. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 14(7), 1099–1108. doi:10.1162/089892902320474544
- Karageorgiou, E., & Miller, B. L. (2014). Frontotemporal lobar degeneration: a clinical approach. *Seminars in Neurology*, 34(2), 189–201. doi:10.1055/s-0034-1381735
- Kertesz, A., Martinez-Lage, P., Davidson, W., & Munoz, D. G. (2000). The corticobasal degeneration syndrome overlaps progressive aphasia and frontotemporal dementia. *Neurology*, 55(9), 1368–1375.
- Mandelli, M. L., Caverzasi, E., Binney, R. J., Henry, M. L., Lobach, I., Block, N., et al. (2014). Frontal white matter tracts sustaining speech production in primary progressive aphasia. *The Journal of Neuroscience*, 34(29), 9754–9767. doi:10.1523/JNEUROSCI.3464-13.2014
- Meinzer, M., Fleisch, T., Wilser, L., Eulitz, C., Rockstroh, B., Conway, T., et al. (2009). Neural signatures of semantic and phonemic fluency in young and old adults. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 21(10), 2007–2018. doi:10.1162/jocn.2009.21219
- Perani D., Cappa S.F., Schnur T., Tettamanti, M., Collina S., Rosa M.M., et al. (1999). The neural correlates of verb and noun processing: a PET study. *Brain*. 122:2337-2344.
- Piatt, A. L., Fields, J. A., Paolo, A. M., & Tröster, A. I. (1999). Action (verb naming) fluency as an executive function measure: convergent and divergent evidence of validity. *Neuropsychologia*, 37(13), 1499–1503.
- Rajapakse, J. C., Giedd, J. N., & Rapoport, J. L. (1997). Statistical approach to segmentation of single-channel cerebral MR images. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 16(2), 176–186. doi:10.1109/42.563663
- Reilly, J., Rodriguez, A. D., Peelle, J. E., & Grossman, M. (2011). Frontal lobe damage impairs process and content in semantic memory: evidence from category-specific effects in progressive non-fluent aphasia. *Cortex*, 47(6), 645–658. doi:10.1016/j.cortex.2010.05.005
- Rogalski, E., Cobia, D., Harrison, T. M., Wieneke, C., Thompson, C. K., Weintraub, S., et al. (2011). Anatomy of language impairments in primary progressive aphasia. *The Journal of Neuroscience*, 31(9), 3344–3350. doi:10.1523/JNEUROSCI.5544-10.2011

- Sanjuán, A., Bustamante, J.-C., Forn, C., Ventura-Campos, N., Barrós-Loscertales, A., Martínez, J.-C., et al. (2010). Comparison of two fMRI tasks for the evaluation of the expressive language function. *Neuroradiology*, 52(5), 407–415. doi:10.1007/s00234-010-0667-8
- Silveri, M. C., & Ciccarelli, N. (2007). Naming of grammatical classes in frontotemporal dementias: linguistic and non linguistic factors contribute to noun-verb dissociation. *Behavioural Neurology*, 18(4), 197–206.
- Siri S., Tettamanti M., Cappa S.F., Della Rosa P., Saccuman C., Scifo P., et al. (2008). The Neural Substrate of Naming Events: Effects of Processing Demands but not of Grammatical Class. *Cereb Cortex*, 18(1):171-7.
- Silveri, M. C., Pravatà, E., Brita, A. C., Improta, E., Ciccarelli, N., Rossi, P., et al. (2014). Primary progressive aphasia: linguistic patterns and clinical variants. *Brain and Language*, 135, 57–65. doi:10.1016/j.bandl.2014.05.004
- Thompson, C. K., Lukic, S., King, M. C., Mesulam, M. M., & Weintraub, S. (2012). Verb and noun deficits in stroke-induced and primary progressive aphasia: The Northwestern Naming Battery. *Aphasiology*, 26(5), 632–655. doi:10.1080/02687038.2012.676852
- Tyler L.K., Bright P., Fletcher P., Stamatakis E.A. (2004). Neural processing of nouns and verbs: the role of inflectional morphology. *Neuropsychologia*. 42:512--523.
- Tyler L.K., Russell R., Fadili J., Moss H.E. (2001). The neural representation of nouns and verbs: PET studies. *Brain*. 124:1619-1634.
- Tohka, J., Zijdenbos, A., & Evans, A. (2004). Fast and robust parameter estimation for statistical partial volume models in brain MRI. *NeuroImage*, 23(1), 84–97. doi:10.1016/j.neuroimage.2004.05.007
- Údden, J., Bahlmann, J. (2012) A rostro-caudal gradient of structured sequence processing in the left inferior frontal gyrus. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 367(1598):2023-32. doi: 10.1098/rstb.2012.0009.
- Wilson, S. M., Dronkers, N. F., Ogar, J. M., Jang, J., Growdon, M. E., Agosta, F., et al. (2010). Neural correlates of syntactic processing in the nonfluent variant of primary progressive aphasia. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 30(50), 16845–16854. doi:10.1523/JNEUROSCI.2547-10.2010
- Wilson, M.D. (1988) The MRC Psycholinguistic Database: Machine Readable Dictionary, Version 2. *Behavioural Research Methods, Instruments and Computers*, 20(1), 6-11.

Wilson, S. M., Henry, M. L., Besbris, M., Ogar, J. M., Dronkers, N. F., Jarrold, W., et al. (2010). Connected speech production in three variants of primary progressive aphasia. *Brain*, 133(Pt 7), 2069–2088. doi:10.1093/brain/awq129

TABLES

Table 1. Demographic and clinical data of the participants of the study (mean and SD or percentage).

| Variable | nfPPA | Control Group | p-value |
|----------------------|--------------|----------------------|--------------------|
| N | 12 | 9 | - |
| Sex (% male) | 50% | 66.7% | 0.445 ^b |
| Age | 68.25(±8.01) | 66.38 (±4.69) | 0.851 ^a |
| Education (years) | 15.75(±2.56) | 17.44(±1.42) | 0.111 ^a |
| Handedness (% right) | 83.3% | 88.9% | 0.719 ^b |
| MMSE | 23.85(±6.36) | - | - |
| CDR (%) | | | |
| Normal | 25% | - | - |
| Very mild dementia | 58.3% | - | - |
| Mild dementia | 16.7% | - | - |

^a Mann-Whitney U test; ^b Chi-Square test

Table 2 - Description of object and action pictures of the noun and verb naming tests

| NOUNS | | | | | | | | |
|-------------|---------|------------|------|-------------|-----------|------------|------------|-------------|
| Target Name | Manipul | Difficulty | Freq | Visual Comp | Syllables | Characters | Age of Acq | Familiarity |
| Comb | M | E | 1.79 | 28324 | 1 | 4 | 1 | - |
| Kite | M | E | 1.79 | 17880 | 1 | 4 | 3 | 481 |
| Drum | M | E | 2.83 | 39085 | 1 | 4 | 3 | 506 |
| Purse | M | E | 2.4 | 21948 | 1 | 5 | 3 | 533 |
| Package | M | D | 3.04 | 29767 | 2 | 7 | 3 | 497 |
| Faucet | M | D | 1.1 | 17509 | 2 | 6 | 3 | - |
| Shell | M | D | 3.85 | 18590 | 1 | 5 | 3 | 524 |
| Drill | M | D | 2.20 | 16254 | 1 | 5 | 3 | 473 |
| Bridge | NM | E | 4.20 | 27543 | 1 | 6 | 3 | 561 |
| Tent | NM | E | 3.81 | 16963 | 1 | 4 | 3 | 521 |
| Clock | NM | E | 3.69 | 25639 | 1 | 5 | 1 | 608 |
| Bed | NM | E | 5.14 | 13761 | 1 | 4 | 1 | 636 |
| Lizard | NM | D | 1.61 | 12070 | 2 | 6 | 3 | 483 |
| Vase | NM | D | 2.08 | 20221 | 1 | 4 | 3 | 452 |
| Waiter | NM | D | 3.14 | 27418 | 2 | 6 | 3 | - |
| Tank | NM | D | 3.69 | 11180 | 1 | 4 | 3 | 511 |
| VERBS | | | | | | | | |
| Target Name | Manipul | Difficulty | Freq | Visual Comp | Syllables | Characters | Age of Acq | Familiarity |
| Brush | M | E | 3.22 | 23911 | 1 | 5 | 3 | 579 |
| Squeeze | M | E | 3.37 | 17216 | 1 | 7 | 3 | - |
| Iron | M | E | 1.79 | 13323 | 2 | 4 | 3 | 555 |
| Vacuum | M | E | 0.69 | 30285 | 2 | 6 | 3 | - |
| Erase | M | D | 1.61 | 23620 | 2 | 5 | 3 | - |
| Dip | M | D | 2.89 | 20402 | 1 | 3 | 3 | 466 |
| Mail | M | D | 1.61 | 25541 | 1 | 4 | 3 | 554 |
| Light | M | D | 4.01 | 20907 | 1 | 5 | 3 | 575 |
| Drip | NM | E | 2.4 | 15971 | 1 | 4 | 3 | - |
| Dance | NM | E | 4.2 | 30516 | 1 | 5 | 1 | 550 |
| Salute | NM | E | 1.39 | 15575 | 2 | 6 | 3 | 479 |
| Slide | NM | E | 3.58 | 32449 | 1 | 5 | 3 | 529 |
| Sweat | NM | D | 2.89 | 16947 | 1 | 5 | 3 | 545 |
| Wave | NM | D | 3.83 | 15853 | 1 | 4 | 3 | 518 |
| Fall | NM | D | 5.69 | 26229 | 1 | 4 | 1 | 572 |
| Kneel | NM | D | 3.18 | 14002 | 1 | 5 | 3 | - |

M= manipulable; NM= non-manipulable; E=easy; D= difficult

Table 3. Summary of psycholinguistic features of target words and its matching according word class and semantic category.

| | Verb (n=16) | | Noun (n=16) | | p-value |
|---------------------|---------------------------|--------|-------------------------------|--------|--------------------|
| | Mean (SD) | Median | Mean (SD) | Median | |
| Log Frequency | 270.06 (139.72) | 293.50 | 252.56 (149.33) | 289.00 | 0.735 ^a |
| Visual Complexity | 21509 (7552) | 19405 | 21421 (6263) | 20654 | 0.972 ^a |
| Length (syllables) | 1.25 (0.45) | 1.00 | 1.25 (0.45) | 1.00 | 1.000 ^b |
| Length (characters) | 4.94 (1.00) | 5.00 | 4.81 (0.98) | 5.00 | 0.838 ^b |
| Age of acquisition | 2.62 (0.81) | 3.00 | 2.75 (0.68) | 3.00 | 0.780 ^b |
| Familiarity | 538.36 (37.53) | 550.00 | 522.00 (52.87) | 511.00 | 0.400 ^a |
| | Manipulable (n=16) | | Non-manipulable (n=16) | | p-value |
| | Mean (SD) | Median | Mean (SD) | Median | |
| Log Frequency | 219.00 (120.21) | 199.50 | 303.62 (154.01) | 338.00 | 0.093 ^a |
| Visual Complexity | 22785 (6600) | 21427 | 20146 (6999) | 16955 | 0.291 ^a |
| Length (syllables) | 1.31 (0.48) | 1.00 | 1.19 (0.40) | 1.00 | 0.564 ^b |
| Length (characters) | 4.94 (1.120) | 5.00 | 4.81 (0.83) | 5.00 | 0.809 ^b |
| Age of acquisition | 2.88 (0.5) | 3.00 | 2.50 (0.89) | 3.00 | 0.381 ^b |
| Familiarity | 522.09 (40.49) | 524.00 | 535.77 (51.41) | 529.00 | 0.483 ^a |

^a t test; ^b Mann-Whitney U test; *p<0.05

Table 4 - Intergroup comparison of noun naming and verb naming and its subsets split according the semantic criteria of manipulability

| Variable | nfPPA Group (n=12) | | Control Group (n=9) | | p-value |
|------------------------------|-----------------------|--------|------------------------|--------|---------|
| | Mean (SD) | Median | Mean (SD) | Median | |
| Noun Naming (NN) | 12.83 (3.93) | 14.00 | 15.67 (0.71) | 16.00 | 0.006* |
| Manipulable NN | 6.58 (2.15) | 7.50 | 7.78 (0.44) | 8.00 | 0.193 |
| Non-manipulable NN | 6.25 (1.86) | 7 | 7.89 (0.33) | 8.00 | 0.002* |
| Verb Naming (VN) | 10.75 (4.49) | 11.50 | 15.22 (0.67) | 15.00 | 0.002* |
| Manipulable VN | 5.33 (2.71) | 6 | 7.67 (0.50) | 8.00 | 0.023* |
| Non-manipulable VN | 5.42 2.15) | 6 | 7.56 0.53) | 8.00 | 0.002* |
| All Manipulable pictures | 11.92 (4.66) | 12.5 | 15.44 (0.53) | 15.00 | 0.049* |
| All Non-manipulable pictures | 12.25 (4.97) | 14.00 | 15.44 (0.53) | 15.00 | 0.003* |

*p<0.05 Mann-Whitney U test

Table 5 – Intergroup comparisons of the verb fluencies tasks.

| Variable | nfPPA Group (n=12) | | Control Group (n=9) | | p-value |
|----------------------------|-----------------------|--------|------------------------|--------|---------|
| | Mean (SD) | Median | Mean (SD) | Median | |
| Verb Fluency | 6.36 (4.48) | 4.00 | 20.67 (4.03) | 20.00 | 0.000* |
| Semantic Fluency (Animals) | 10.88 (4.73) | 11.50 | 24.57 (3.31) | 25.00 | 0.000* |
| Phonemic Fluency (D-Words) | 5.62 (2.97) | 6.00 | 16.86 (6.41) | 16.00 | 0.000* |

* p<0.05 Mann Whitney U test

FIGURES

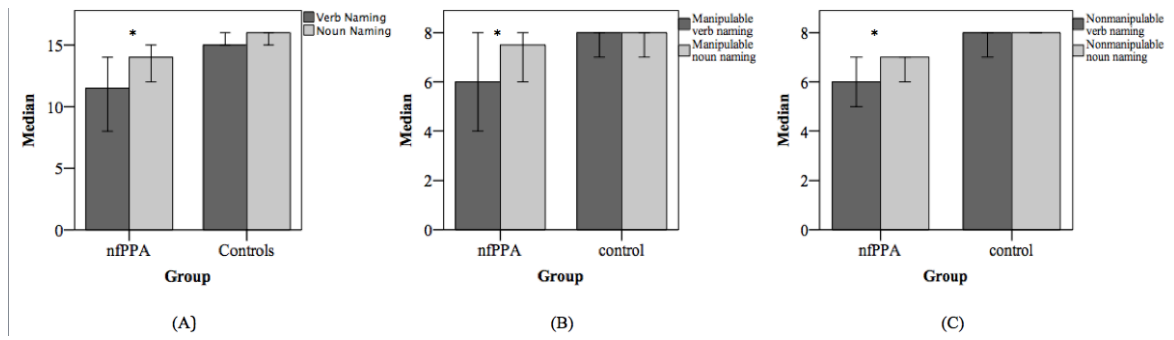


Figure 1 - Comparison between verb and noun naming tests and subsets within each group

*= $p < 0.05$ Wilcoxon test

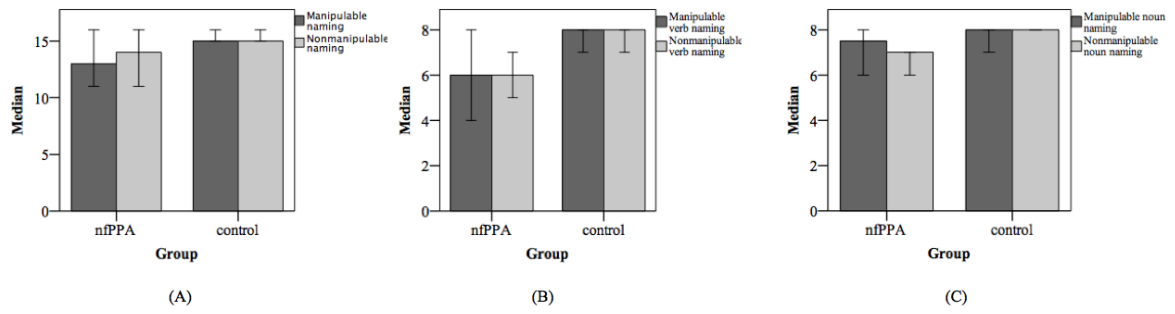


Figure 2 - Comparison between manipulable and non-manipulable naming tests and subsets within each group

* = $p < 0.05$ Wilcoxon test

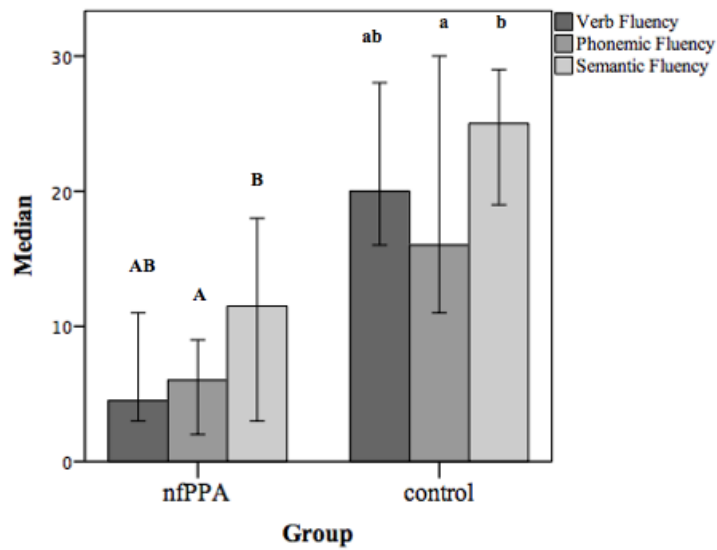


Figure 3 – Intragroup comparisons of verb fluency tasks. Same letters mean no significant difference and different letters mean significant difference between the verb fluency tasks in each group. A different pattern of performance for verb fluency may be observed in each group.

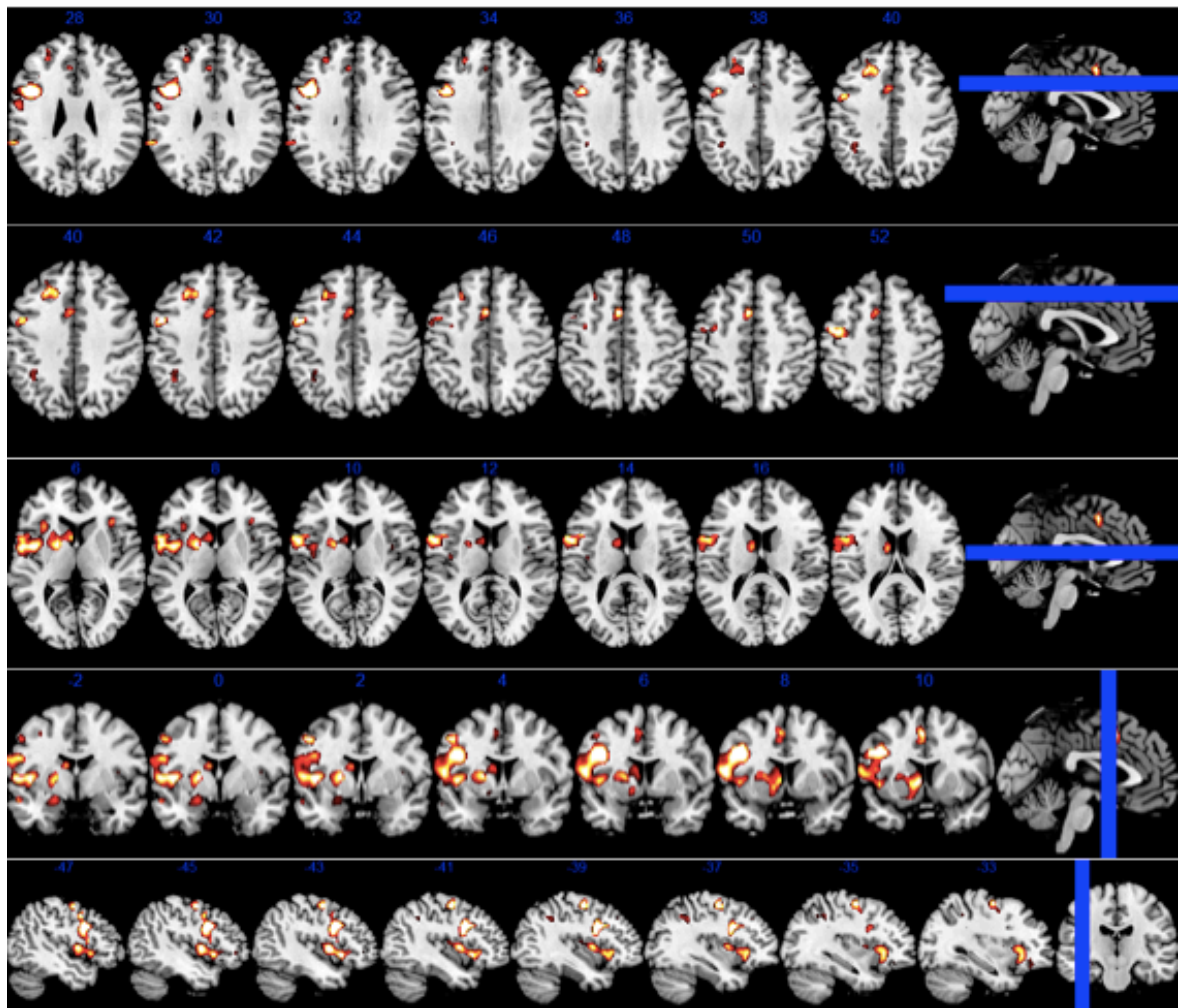


Figure 4 – Overlap of all nfPPA showing the atrophic brain areas.

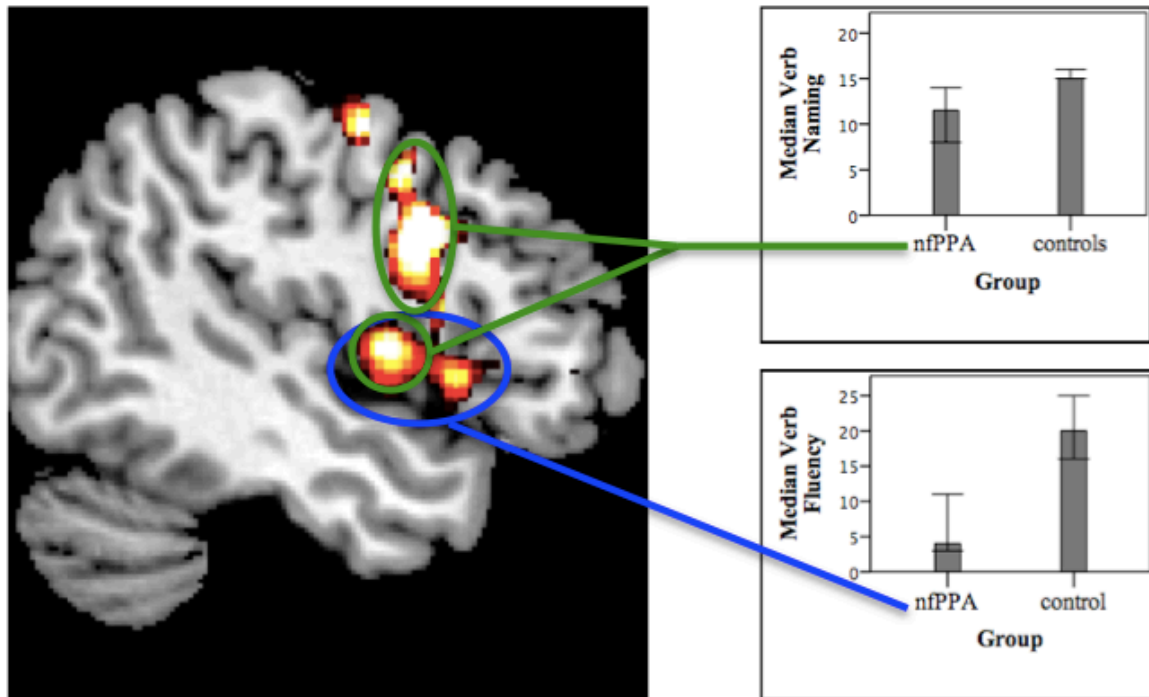


Figure 5- The atrophic brain areas which correlated with the verb naming scores in nfPPA are signaled in green. The atrophic brain areas correlated with the verb fluency scores in nfPPA are signaled in blue.

9 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta tese de doutorado teve como objetivos: a adaptação da tarefa de fluência de verbos através da obtenção da performance de idosos saudáveis e a verificação da influência de fatores demográficos, clínicos e de aplicação da tarefa; a investigação da natureza do déficit na produção de verbos em uma doença neurodegenerativa predominantemente temporal (DA), investigando também a influência do fator lexical frequência da palavra; e a investigação da natureza do déficit na produção de verbos em uma doença neurodegenerativa predominantemente frontal (APP não-fluente), investigando também o fator semântico de manipulabilidade e os correlatos neurais.

Primeiro, vimos que a escolaridade parece influenciar a tarefa de fluência de verbos. Deste modo, todos estudos avaliando esta tarefa devem controlar esse fator demográfico, como nossos estudos posteriores o fizeram. O controle pode ser feito por uma rigorosa marcação dos grupos que serão comparados ou pelo controle da escolaridade como covariável na análise estatística. Por outro lado, esta tarefa pode ser livremente aplicada após outras tarefas de fluência verbal, pois as primeiras tarefas aplicadas não influenciam na performance da última.

Ambos transtornos estudados, a DA e a APP não-fluente, mostraram prejuízo na produção de verbos. As especificidades do prejuízo em cada transtorno permitiram concluir que a natureza desse déficit é peculiar a cada condição neurológica. Em suma, os achados indicaram que a natureza do déficit na produção de verbos na APP não fluente é possivelmente gramatical, enquanto que na DA é semântica.

Tais evidências contribuem para as discussões a cerca das teorias e modelos de processamento das classes gramaticais. Em primeiro lugar, nossos achados enfraquecem o modelo neural de processamento neural descrito como primeira hipótese (1,35,36), o qual dissocia as classes gramaticais verbo e substantivo em, respectivamente, lobos frontal e temporal. O déficit de natureza semântica na produção de verbos na DA, mostra que o lobo temporal tem participação no processamento neural dessas palavras. Além disso, atrofia em regiões do GFI de pacientes com APP não-fluente contribuiu para o prejuízo na fluência e nomeação de verbos. Esse achado poderia ter relação com a terceira hipótese de processamento neural (1, 40-42), que diz que não há dissociação neural para o processamento de classes gramaticais e que o GFI tem uma maior participação em palavras ou processos que

exigem mais linguisticamente. Entre verbos e substantivos, verbos demandam maior processamento linguístico. No entanto, o desenho dos nossos estudos não permite fazer conclusões assertivas com essa hipótese.

Também podemos fazer algumas considerações sobre as teorias que abordam a cognição incorporada. Apesar de nossos achados destacarem a importância dos lobos temporais no processamento de verbos (achados na DA) e de não termos encontrado um efeito de manipulabilidade na nomeação em pacientes com APP não-fluente, nossos achados não descartam um envolvimento de áreas motoras no processamento de verbos. De fato, atrofia em áreas motoras do cérebro de pacientes com APP não-fluente contribuiu para o prejuízo na nomeação de verbos. É possível que a participação das áreas motoras não seja tão crucial para a constituição do conhecimento semântico da ação como a teoria da cognição incorporada descreve (36,44,45), mas sim que as áreas motoras tenham um papel mais “coadjuvante” nesse processo, indo de acordo com a visão chamada “*grounding by interaction*” (56).

Nossa metodologia não permite discutir os achados à luz dos modelos de processamento psicolinguístico (1). Porém, acreditamos que os aspectos que essas teorias discutem (quando a informação sobre a classe gramatical se torna disponível, se essa informação é requerida ou não, se a classe gramatical se distingue do conhecimento semântico) não são estáticos, mas que eles se diferenciam de acordo com a demanda. Dessa forma, essas características podem ser diferentes na fluência verbal e na nomeação oral de figuras.

As perspectivas futuras para a abordagem deste tema de pesquisa são variadas. São necessários mais estudos explorando os correlatos neurais do prejuízo na produção de verbos em patologias neurológicas e os correlatos neurais das diferentes tarefas que avaliam a produção de verbos em sujeitos saudáveis. A avaliação das tarefas de nomeação e fluência de verbos e substantivos nas três variantes da APP e na DA poderão trazer importantes contribuições da definição de seus respectivos perfis linguísticos, auxiliando no diagnóstico diferencial entre essas condições.

10 DEMAIS PRODUÇÕES CIENTÍFICAS

Durante o programa de doutorado, dados preliminares desta tese de doutorado, algumas análises experimentais e pesquisas correlatas foram apresentados em eventos científicos, tanto na forma de pôster como apresentação oral. Os trabalhos apresentados relacionados ao tema desta tese foram os seguintes:

BEBER, BC; MANDELLI ML; SANTOS, MA; GORNO-TEMPINI, M.L.; CHAVES, M. Is the impairment of the verb production in non-fluent variant of primary progressive aphasia associated with damage in the motor system?, 2014. XXVI Congresso Brasileiro de Neurologia (Curitiba-PA)

BEBER, BC, CRUZ, A. N., RIEDER, C. R. M., CHAVES, M. L. F. Evaluation of the proportion of verbs with motor content in the action fluency task in patients with Parkinson's disease, 2014. 13 Congresso da Fundação Otorrinolaringologia (Goiania-GO).

BEBER, BC, CHAVES, M. L. F. Naming of Transitive and Intransitive Verbs in Brazilians With Alzheimer's Disease, 2013. Alzheimer's Association International Conference. (Boston, EUA).

BEBER, BC, CRUZ, A. N., RIEDER, C. R. M., CHAVES, M. L. F. Verb fluency and deep brain stimulation: a case report, 2014. 13 Congresso da Fundação Otorrinolaringologia (Goiania-GO)

BEBER, BC, CRUZ, A. N., CHAVES, M. L. F. A fluência de ações na Doença de Alzheimer reflete prejuízo semântico ou executivo, 2013. World Congress on Brain, Behavior and Emotions. (São Paulo-SP)

BEBER, BC, CRUZ, A. N., RODRIGUES, D. M., OLCHIK, M. R., RIEDER, C. R. M., CHAVES, M. L. F. Fluência de Ações na Doença de Parkinson - Dados Preliminares, 2013. World Congress on Brain, Behavior and Emotions. (São Paulo-SP)

BEBER, BC, CRUZ, A. N., CHAVES, M. Study of verbal fluency in elderly people with depression complaints. 12 Congresso da Fundacao Otorrinolaringologia, 2013. (Campos do Jordao-SP)

BEBER, BC, CRUZ, A. N., CHAVES, M. L. F. Study of verbal fluency in elderly people with different cognitive impairments. 12 Congresso da Fundacao Otorrinolaringologia, 2013. (Campos do Jordao-SP).

BEBER, BC, KOCHHANN, R., CHAVES, M. Avaliação do 'Action (verb) fluency em idosos saudáveis - dados preliminares III Reunião Anual do Instituto Brasileiro de Neuropsicologia do Comportamento e IV Fórum de Neurobiologia do Estresse, 2012. (Florianópolis-SC)

BEBER, BC, CHAVES. O quê as tarefas de fluência e nomeação de verbos representam, 2012. VIII Jornada do Programa de Pós-Graduação em Psicologia da PUCRS. (Porto Alegre-RS)

Além disso, foi realizada uma revisão sistemática de literatura sobre as tarefas de fluência e nomeação de verbos. Esta revisão foi publicada no periódico *Dementia & Neuropsychologia*:

BEBER, B.C.; CHAVES, M. The Basis and Applications of the Action Fluency and Action Naming Tasks. *Dementia & Neuropsychologia*. , v.8, p.47 - 57, 2014.

Foi realizado um estudo sobre erros diagnósticos nas DFTs e na DA e foi escrito um artigo de relato de caso sobre afasia logopênica. O artigo de relato de caso recebeu o prêmio de melhor caso clínico em neurologia, promovido pelo Laboratório Achè e pelo periódico *Dementia & Neuropsychologia*:

BEBER, B.C.; CHAVES, M. Evaluation of patients with behavioral and cognitive complaints: Misdiagnosis in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Dementia & Neuropsychologia*. , v.7, p.60 - 65, 2013.

BEBER, B.C.; KOCHHANN, R.; SILVA, B.M.; CHAVES, M. Logopenic aphasia or Alzheimer's disease: different phases of the same disease?. *Dementia & Neuropsychologia*. , v.8, p.302 - 307, 2014.

Uma resenha também foi publicada em um periódico da área da fonoaudiologia, a *Revista de Distúrbios da Comunicação Humana*:

BEBER, B.C.; CHAVES, M. L. F. O efeito da EMTr sobre o córtex motor primário: a ligação entre ação e linguagem. *Distúrbios da Comunicação.* , v.26, p.187-188 - , 2014.

11 ANEXOS

12.1 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (Res. MS nº
196/96)**

Participante: _____

Pesquisadoras responsáveis:

Dr^a Márcia Lorena Fagundes Chaves (Telefone: 51 3359 8520)

Doutoranda Bárbara Costa Beber CRFa 8864-RS (Telefone: 51 93145994)

As informações referidas neste documento de Consentimento Livre e Esclarecido foram fornecidas aos participantes convidados, pela autora do trabalho, Fonoaudióloga e Doutoranda Bárbara Costa Beber, sob orientação da Dra. Márcia Lorena Fagundes Chaves, com o objetivo de convidar os sujeitos a participar da pesquisa, explicar de forma concisa a natureza de sua pesquisa, seus objetivos, métodos, benefícios previstos, potenciais de riscos e possíveis incômodos que esta possa vir a acarretar para os sujeitos participantes da

Considero-me informado pelas pesquisadoras sobre a pesquisa que tem como título "**Avaliação do processamento de *action (verbal) fluency* e *action naming* na doença de alzheimer e no envelhecimento normal**", onde "*action (verbal) fluency*" e "*action naming*", em português, significam "fluência de verbos" (a capacidade de falar verbos) e "nomeação de verbos" (capacidade de identificar verbos a partir de imagens) que são as tarefas que os participantes irão realizar.

O objetivo desta pesquisa é estudar a fluência e a nomeação de verbos de idosos normais e em idosos com Doença de Alzheimer.

O participante terá como benefício ser informado sobre o seu desempenho nas tarefas realizadas. A pesquisa também contribuirá para avanços nos estudos sobre envelhecimento e Doença de Alzheimer.

Com relação aos procedimentos, os participantes responderão a um questionário onde darão seus dados de identificação, responderão perguntas sobre sua saúde, sobre quantos anos de escolaridade possui, se o português é

Comitê de Ética em Pesquisa
GPPG/HCPA
VERSÃO APROVADA

27 / 06 / 2011
11-0178

sua primeira língua, entre outros possíveis assuntos. Em seguida, se os dados do participante estiverem de acordo com o tipo de pessoas que a pesquisa precisa, os participantes farão dois testes. O primeiro será a fluência de verbos, onde o participante deverá falar o máximo de verbos (palavras que indicam coisas que as pessoas fazem) que souber em um minuto. O tempo será marcado e será avisado quando deverá começar e parar. No segundo teste, a nomeação de verbos, serão mostradas figuras na tela de um computador, onde estarão ilustradas pessoas fazendo alguma coisa. O participante deverá dizer o verbo que corresponde a o quê a pessoa do desenho está fazendo. Serão passadas figuras até completar um minuto, para verificar quantos verbos o participante dirá dentro deste tempo de 1 minuto. O participante receberá exemplos antes de começar para compreender bem as tarefas.

Nessa pesquisa, não estão previstos riscos à saúde dos sujeitos participantes.

Os procedimentos realizados não terão qualquer custo financeiro para os participantes e serão realizados no Centro de Pesquisa Clínica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Os participantes têm o direito de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, mesmo depois da coleta dos dados, sem prejuízos de qualquer ordem.

Mediante os esclarecimentos recebidos da Fonoaudióloga e Doutoranda Bárbara Costa Beber, eu, concordo com a minha participação em sua pesquisa, ciente de que os dados desta pesquisa serão divulgados em meio científico, sem identificação dos participantes, a qual ficará em sigilo, sendo apenas do conhecimento dos pesquisadores.

Comitê de Ética em Pesquisa
GPPG/HCPA

VERSÃO APROVADA

27 / 06 / 2011

11-0178

2

Mediante os esclarecimentos recebidos da Fonoaudióloga e
 Doutoranda Bárbara Costa Beber, eu
, cuidador(a) de
, concordo com a participação
 deste em sua pesquisa, ciente de que os dados desta pesquisa serão
 divulgados em meio científico, sem identificação dos participantes, a qual ficará
 em sigilo, sendo apenas do conhecimento dos pesquisadores.

Este documento foi analisado e aprovado pelo Comitê de Ética em
 Pesquisa do Hospital de clínicas de Porto Alegre em ----/----/2011.

Maiores informações sobre a pesquisa poderão ser obtidas junto ao
 Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital de Clínicas através do telefone (51)
 3359 8304.

Porto Alegre,de.....de 2011.

 Assinatura do participante

 Fga. Bárbara Costa Beber

 Assinatura do Familiar ou Acompanhante

Comitê de Ética em Pesquisa
 GPPG/HCPA

VERSÃO APROVADA

27/06/2011
 11-0178

12.12.2 Protocolos de pesquisa utilizados nos artigos 1 e 2

| INFORMAÇÕES PESSOAIS | |
|---|---|
| Nome | _____ |
| Prontuário ou número pesquisa | _____ |
| Data da Avaliação | ___/___/___ |
| Sexo | <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F |
| DN | ___/___/___ |
| Dominância Manual | <input type="checkbox"/> Direita <input type="checkbox"/> Esquerda |
| Primeira Língua | <input type="checkbox"/> Português <input type="checkbox"/> Outra , Qual? _____ |
| Escolaridade (Anos) | _____ |
| INFORMAÇÕES/HISTÓRIA MÉDICA (RESUMO) | |
| Problemas visuais ou auditivos? | _____ _____ |
| Problemas neurológicos ou psiquiátricos? | _____ _____ |
| Uso de álcool, drogas ou benzodiazepínicos? | _____ _____ |
| Outras condições de saúde importantes | _____ _____ |
| MEEM | _____ |
| CDR | _____ |

NOMEAÇÃO VERBOS – DOENÇA DE ALZHEIMER

| NOME ALVO | CAT FREQ | PRODUÇÃO PACIENTE | ✓ | TIPO ERRO |
|------------------|---------------------|--------------------------|----------|------------------|
| FUMAR | M | | | |
| CHORAR | M | | | |
| DESCASCAR | B | | | |
| COSTURAR | B | | | |
| LAVAR | M | | | |
| PLANTAR | A | | | |
| EMPURRAR | M | | | |
| TOCAR | A | | | |
| BARBEAR | B | | | |
| PUXAR | M | | | |
| COMER | A | | | |
| COZINHAR | B | | | |
| BEBER | M | | | |
| DIRIGIR | A | | | |
| NADAR | M | | | |
| CANTAR | A | | | |
| BEIJAR | M | | | |
| ABRIR | A | | | |
| LER | A | | | |
| CORRER | A | | | |
| ESCREVER | A | | | |
| PULAR | M | | | |
| PENTEAR | B | | | |
| DANÇAR | M | | | |
| CAVAR | B | | | |
| FURAR | B | | | |
| PESCAR | B | | | |
| DOBRAR | M | | | |
| PASSAR | A | | | |
| CHUTAR | M | | | |
| BATER | A | | | |
| ACENDER | B | | | |
| MARCHAR | B | | | |
| PINTAR | A | | | |
| APONTAR | A | | | |
| ATIRAR | M | | | |
| DORMIR | A | | | |
| ESCORREGAR | B | | | |
| ACARICIAR | B | | | |
| BALANÇAR | B | | | |
| AMARRAR | M | | | |
| ASSISTIR | A | | | |
| REGAR | B | | | |
| LAMBER | B | | | |
| MEXER | M | | | |

FLUÊNCIA DE VERBOS – DA

| | | | |
|--|--|--|--|
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |

TOTAL CORRETO=

Perseverações=

Intrusões=

Média frequências=

12.3 Protocolos de pesquisa usados no artigo 3

| PERSONAL INFORMATIONS | |
|-----------------------|--|
| Patient | _____ |
| ID Patient | _____ |
| Date of Evaluation | ___ / ___ / ___ |
| Gender | <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F |
| Date of Birth | ___ / ___ / ___ |
| Handedness | <input type="checkbox"/> Right <input type="checkbox"/> Left |
| Race | _____ |
| Primary Language | <input type="checkbox"/> English <input type="checkbox"/> Other , Which? _____ |
| Second Languages | <input type="checkbox"/> Not <input type="checkbox"/> Yes, Which? _____ |
| Education (years) | _____ |
| Years from First | _____ |
| Symptoms | _____ |

| NEUROPSYCHOLOGICAL/LANGUAGE INFORMATIONS | |
|--|--|
| MEEM | |
| CDR | |
| Boston Naming Test (15) | |
| Apraxia of speech (7) | |
| Dysarthria (7) | |
| WAB sequential commands (80) | |
| WAB fluency (10) | |
| Phonemic fluency | |
| Semantic fluency | |
| WAB repetition (100) | |
| WAB auditory word comprehension (60) | |
| Regular word reading % correct | |
| Irregular word reading % correct | |
| Pseudo-word reading % correct | |
| Modified trails number of lines/min | |
| Digit span backwards (9) | |
| Benson copy (17) | |
| Benson delay (17) | |
| VOSP number location (10) | |
| Calculations (5) | |

OBJECT NAMING

Instruction: Give the following instructions for the object naming task: *You will look at some pictures of objects. Say the best word that describes the name of each object. If you are not sure of the answer, provide your best guess. We will do some practice items first. Look at this picture and tell me the name of this object. You must use only one word. After you are sure that the patient understood the practice items, give the following instruction: We are going to start the task. You will have to name 16 objects.*

Record the task.

| TARGET | E/D | M/N-M | CORRECT OR NOT (✓/✗) | PRODUCTION | ERROR TYPE |
|------------------------|-----|-------|----------------------|------------|------------|
| Practice item: balloon | | | | | |
| Practice item: cow | | | | | |
| Practice item: door | | | | | |
| Practice item: baby | | | | | |
| | | | | | |
| 1. Comb | E | M | | | |
| 2. Kite | E | M | | | |
| 3. Drum | E | M | | | |
| 4. Purse | E | M | | | |
| 5. Bridge | E | N-M | | | |
| 6. Tent | E | N-M | | | |
| 7. Clock | E | N-M | | | |
| 8. Bed | E | N-M | | | |
| 9. Package | D | M | | | |
| 10. Faucet | D | M | | | |
| 11. Shell | D | M | | | |
| 12. Drill | D | M | | | |
| 13. Lizard | D | N-M | | | |
| 14. Vase | D | N-M | | | |
| 15. Waiter | D | N-M | | | |
| 16. Tank | D | N-M | | | |

E=easy; D=difficult; M=manipulable; N-M=non-manipulable; “✓” =correct; “✗” =incorrect

Error Type: 1= superordinate semantic category; 2= coordinate semantic category; 3= phonological; 4= functional description; 5= omission; 6= perceptual error; 7= perseverative response

Time to complete the Object Naming: _____

TOTAL correct: _____

Reference: Arevalo et al. In search of Noun-Verb dissociations in aphasia across three processing tasks. CRL Newsletter. 2005;17(1):3-15.

ACTION NAMING

Instruction: Give the following instruction for the action naming task: *You will look at some pictures of actions or of people doing something. Say the best word that describes what is happening in each picture. If you are not sure of the answer, provide your best guess. We will do some practice items first. Look at this picture and tell me what is happening? What is the person doing? You must use only one word. After you are sure that the patient understood the practice items, give the following instruction: We are going to start the task. You will have to name 16 actions.*

Record the task.

| TARGET | E/D | M/N-M | CORRECT OR NOT (✓/✗) | PRODUCTION | ERROR TYPE |
|------------------------|-----|-------|----------------------|------------|------------|
| Practice item: To cut | | | | | |
| Practice item: To fly | | | | | |
| Practice item: To zip | | | | | |
| Practice item: To snow | | | | | |
| | | | | | |
| 1. To brush | E | M | | | |
| 2. To squeeze | E | M | | | |
| 3. To iron | E | M | | | |
| 4. To vacuum | E | M | | | |
| 5. To drip | E | N-M | | | |
| 6. To dance | E | N-M | | | |
| 7. To Salute | E | N-M | | | |
| 8. To slide | E | N-M | | | |
| 9. To erase | D | M | | | |
| 10. To dip | D | M | | | |
| 11. To mail | D | M | | | |
| 12. To light | D | M | | | |
| 13. To Sweat | D | N-M | | | |
| 14. To wave | D | N-M | | | |
| 15. To fall | D | N-M | | | |
| 16. To kneel | D | N-M | | | |

E=easy; D=difficult; M=manipulable; N-M=non-manipulable; "✓" =correct; "✗" =incorrect

Error Type: 1= superordinate semantic category; 2= coordinate semantic category; 3= phonological; 4= functional description; 5= omission; 6= perceptual error; 7= perseverative response

Time to complete the Action Naming: _____

TOTAL correct: _____

Reference: Arevalo et al. In search of Noun-Verb dissociations in aphasia across three processing tasks. CRL Newsletter. 2005;17(1):3-15.

ACTION FLUENCY TASK

Instruction Give the following instruction for the Action Fluency Task: *I'd like you to tell me as many different things as you can think of that people do. I don't want you to use the same word with different endings, like eat, eating, eaten. Also, just give me single words such as eat, or smell, rather than a sentence. Can you give me an example of something that people do?* If the response was acceptable participants were further instructed: *That's the idea. Now in one minute, tell me as many different things as you can think of that people do.* If the subject had difficulty understanding the task, the words 'verb' or 'action' were used for clarification.

Record the task.

PRODUCTION

| 1-15s | 15-30s | 30-45s | 45-60s |
|-------|--------|--------|--------|
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |

SCORING

| | |
|----------------|--|
| Correct Words | |
| Repetead Words | |
| Intrusions | |

Reference: Piatt et al. Action (verb naming) fluency as an executive function measure: convergent and divergent evidence of validity. *Neuropsychologia*. 1999;37(13):1499-503.